2.7.6.27 【国外試験】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 14563（報告書番号 A52945）

参照項目：5.3.5.1.3 A52945

2.7.6.27.1 試験計画の概要

試験の標題：

軽度（パート A）又は中等度（パート B）の慢性腎臓病（CKD）を有する左室収縮機能不全（LVSD）を伴う安定した慢性心不全患者にフィネレノンを異なる用量で 1 日 1 回経口投与したときの安全性及び忍容性をプラセボ（パート A）若しくはプラセボ又はスピロノラクトン（パート B）と比較検討する多施設共同、無作為化、二重盲検比較試験

実施医療機関：51 施設（オーストリア、ベルギー、チェコ、デンマーク、フィンランド、ドイツ、イスラエル、ノルウェー、ポーランド、スウェーデン）

試験期間：

パート A

最初の被験者の組入れ日：2011 年 5 月 9 日

最後の被験者の完了日： 2011 年 7 月 18 日

パート B

最初の被験者の組入れ日：2011 年 9 月 5 日

最後の被験者の完了日： 2012 年 6 月 12 日

開発のフェーズ：第Ⅱ相

目的：

パート A

- 軽度の CKD〔推算糸球体ろ過量（eGFR）が 60mL/min/1.73m^2 以上 90mL/min/1.73m^2 未満〕を有する LVSD を伴う慢性心不全患者にフィネレノン（BAY 94-8862）の 3 用量を 1 日 1 回、4 週間経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。血清カリウム値に対する効果に加えて、腎機能のバイオマーカー〔シスタチン C、kidney injury molecule-1（KIM-1）及び好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン（NGAL）〕の変化、eGFR〔Modification of Diet in Renal Disease Study Group（MDRD）〕、アルブミン尿並びに反復経口投与後のフィネレノン及びその代謝物の血漿中薬物動態を評価する。

パート B

主要目的

- 中等度の CKD（eGFR が 30mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 以下）を有する LVSD を伴う慢性心不全患者にフィネレノンの 4 用量を 1 日 1 回又は 1 日 2 回、4 週間経口投与したときの血清カリウム値の変化量をプラセボと比較検討する。

副次目的

- 中等度の CKD を有する LVSD を伴う慢性心不全患者に、フィネレノンの 4 用量を 1 日 1 回又は 1 日 2 回、4 週間経口投与したときの血清カリウム値の変化量をスピロノラクトンと比較検討する。
- フィネレノンの 4 用量を 1 日 1 回又は 1 日 2 回、4 週間経口投与したときの安全性及び忍容性の評価、心機能への影響を示すバイオマーカー〔脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）、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）、超高感度トロポニン I、不斉ジメチルアルギニン（ADMA）、オステオポンチン、ガレクチン－3、アルドステロン〕濃度の変化、腎機能のバイオマーカー（シスタチン C、KIM-1、NGAL）の変化、eGFR（MDRD）及びアルブミン尿を評価する。更に、反復経口投与後のフィネレノン及びその代謝物の血漿中薬物動態を評価する。

試験方法：

本試験は2パートからなる。パートAは、軽度のCKDを有するLVSDを伴う慢性心不全患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。パートBは中等度のCKDを有するLVSDを伴う慢性心不全患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。パートBのスピロノラクトン群のみ非盲検下で試験を行った。

パートA

スクリーニング来院後14日以内に適格な被験者をフィネレノンの3用量群（2.5mg 1日1回投与群、5mg 1日1回投与群及び10mg 1日1回投与群）及びプラセボ群に1：1：1：1の比で無作為割付けし、二重盲検下で治験薬を4週間投与した。来院7（第43日±5日）に追跡調査を実施した。

独立データモニタリング委員会（IDMC）が安全性及び忍容性を継続的に評価し、軽度のCKDを有するLVSDを伴う慢性心不全の被験者でフィネレノンの安全性及び忍容性がIDMCにより確認された後、中等度のCKDを有するLVSDを伴う慢性心不全患者を対象としたパートBを実施した。

パートB

フィネレノンの4用量群（2.5mg 1日1回投与群、5mg 1日1回投与群、10mg 1日1回投与群及び5mg 1日2回投与群）をプラセボ群（二重盲検下）及びスピロノラクトン群（非盲検下で、スピロノラクトン25mg又は50mg 1日1回）と比較した。スクリーニング来院後14日以内に、適格な被験者を1：1：1：1：1：1の比で無作為割付けし、治験薬を4週間投与した。フィネレノン2.5mg 1日1回投与群、5mg 1日1回投与群、10mg 1日1回投与群は夕方にプラセボを投与した。スピロノラクトン群では来院4（第15日±1日）時に血清カリウム値が4.8mmol/L以下であったすべての被験者に増量を行った。治験薬の最終投与後14日（±5日）に追跡調査を実施した。

パートAのデータを評価したIDMCがパートBの安全性及び忍容性データを評価した。

パートA、パートB共に、治験薬投与期間中の血清カリウム値が以下のいずれかを満たした場合、当該被験者の治験薬の投与を中止した。

- 中央検査機関又は治験実施医療機関で測定した血清カリウム値が5.5mmol/Lを超え、遅くとも翌日に中央検査機関又は治験実施医療機関で再測定した血清カリウム値がいずれかでも5.5mmol/Lを超えた場合
- 中央検査機関又は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

被験薬：

フィネレノン即放（IR）錠1.25mg及び10mg

用法・用量

パートA

フィネレノン2.5mg（フィネレノンIR錠1.25mg 2錠及びプラセボ錠2錠）、5mg（フィネレノンIR錠1.25mg 4錠）又は10mg（フィネレノンIR錠10mg 1錠及びプラセボ錠3錠）を1日1回午前中に投与

パートB

- フィネレノン2.5mg（フィネレノンIR錠1.25mg 2錠及びプラセボ錠2錠）を1日1回午前中に投与、プラセボ錠4錠を夕方に投与
- フィネレノン5mg（フィネレノンIR錠1.25mg 4錠）を1日1回午前中に投与、プラセボ錠4錠を夕方に投与
- フィネレノン10mg（フィネレノンIR錠10mg 1錠及びプラセボ錠3錠）を1日1回午前中に投与、プラセボ錠4錠を夕方に投与
- フィネレノン5mg（フィネレノンIR錠1.25mg 4錠）を1日2回午前中及び夕方に投与

投与期間

4週間

対照薬：

パートA

プラセボ錠

パートB

プラセボ錠、スピロノラクトン錠25mg

用法・用量

パートA

プラセボ錠4錠を1日1回午前中投与

パートB

- プラセボ錠4錠を1日2回午前中及び夕方に投与
- スピロノラクトン錠25mg 1錠を1日1回午前中に投与。来院4（第15日±1日）時に血清カリウム値が4.8mmol/L以下であった場合は、以降スピロノラクトン錠25mg 2錠を1日1回午前中に経口投与

投与期間

4週間

選択・除外基準：

主な選択基準

- 18歳以上の男性、55歳以上の閉経後の女性若しくは18歳以上で両側卵管結紮、両側卵巣切除又は子宮摘出などの外科的処置により妊娠の可能性のない女性
- ニューヨーク心臓協会（NYHA）機能分類でⅡ度又はⅢ度の虚血性又は非虚血性慢性心不全と臨床診断され少なくとも3ヵ月経過したもの
- 禁忌である又は忍容性がない場合を除き、LVSDを伴う慢性心不全に対する標準的治療（β遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシン受容体拮抗薬、利尿薬など）を受けているもの
- アルドステロン拮抗薬による治療を受けていない安定した慢性心不全（NYHA機能分類がⅡ度又はⅢ度）を有するもの、アルドステロン拮抗薬による治療を受けている場合は、治験責任（分担）医師により試験期間中（最大10週間）安全に休薬できると判断された安定した低リスクの慢性心不全（NYHA機能分類がⅡ度）を有するもの
- 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、心臓手術、両室へのペースメーカー埋め込みの治療歴のないもの。血行再建術、心臓手術、両室へのペースメーカー埋め込みの治療歴があるものは、LVEFを再評価し、これらによる治療後にLVEFが40%以下であることが再確認されたもの
- 腎臓の構造的又は機能的異常により定義される腎障害の既往が3ヵ月以上であるもの、かつスクリーニング来院時のeGFR（MDRD）が以下であるもの
  - パートA：60mL/min/1.73m^{2}以上90mL/min/1.73m^{2}未満
  - パートB：30mL/min/1.73m^{2}以上60mL/min/1.73m^{2}以下
- 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
- 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

- 妊娠の可能性のある女性
- 被験薬（有効成分又は添加剤）若しくはスピロノラクトン及びその添加剤（パートBのみ）に対する既知の過敏症を有するもの
- 無尿、急性腎不全又はアジソン病を合併するもの
- アルドステロン拮抗薬による治療を受けていない（NYHA機能分類がⅡ度又はⅢ度）ものはスク

リーニング来院前30日以内、アルドステロン拮抗薬による治療を受けているもの（NYHA機能分類がⅡ度）はスクリーニング来院前6ヵ月以内に、心不全の増悪により入院し、静脈内投与により利尿薬を投与したもの
- 無作為割付け前30日以内に急性冠動脈症候群又は不安定冠動脈疾患を発症したもの
- 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
- 試験期間中に治療を必要する心室の受攻性増加（無作為割付け前30日以内の心室細動蘇生、持続性心室性頻脈、植え込み型除細動器の作動）が確認されたもの
- アルドステロン拮抗薬治療による高カリウム血症又は急性腎不全のため入院の病歴を有するもの
- 試験の参加を妨げる慢性心不全以外の重度の疾患の病歴又は臨床的に意味のある根拠を有するもの
- スクリーニング来院時に以下のいずれかによって示された臨床的に意味のある肝機能障害を有するもの
    - 総ビリルビンが基準値上限（ULN）の2倍超かつアラニンアミノトランスフェラーゼがULNの3倍超
    - Child-Pugh分類BまたはCに分類される肝機能障害[i)]

薬剤に関する除外基準
- 無作為割付け前30日以内にレニン阻害薬又はアルドステロン拮抗薬を使用したもの
- 治験薬投与期間中にカリウム保持性利尿薬、高用量のアセチルサリチル酸（1日500mg/日超）による治療を受ける予定もの、又は治験薬投与期間中に非ステロイド性消炎鎮痛薬を継続して投与することが予定されるもの
- 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48時間前に中止する）の投与を受ける予定のもの
- 薬物依存又はアルコール依存であるもの
- リコリスを常習的に摂食しているもの

心電図（ECG）、血圧、心拍数、理学的検査に関する除外基準
- スクリーニング来院時に、試験期間中に降圧薬による更なる治療を必要とする可能性のあるコントロール不良の高血圧を有するもの
- 試験期間中の吸収、分布、代謝、排泄又は被験薬の効果に影響を及ぼす若しくは被験者の安全性を脅かす可能性のある臨床的に意味のある所見が理学的検査でみられたもの

臨床検査値に関する除外基準
- スクリーニング来院時の糖化ヘモグロビン（HbA_{1c}）が8.5%超のコントロール不良の糖尿病を有するもの

有効性の評価項目：

有効性は評価しなかった。

薬物動態の評価項目：

来院1（第1日）、来院3（第8日±1日）及び来院4（第15日±1日）のフィネレノン及びその代謝物（M1、M2及びM3）の血漿中濃度

安全性の評価項目：

パートA

<u>主要評価項目</u>
- 安全性及び忍容性（有害事象、重篤な有害事象、12誘導ECGパラメータ、臨床検査値）

[i)] 治験実施計画書改訂1：除外基準の明確化

副次評価項目

- 腎機能のバイオマーカー（シスタチン C、KIM-1 及び NGAL）、eGFR（MDRD）及びアルブミン尿
- 血清カリウム値のベースラインからの変化量
- 血清マグネシウム値のベースラインからの変化量
- 血清カリウム値が 5.5mmol/L を超えた被験者の割合
- 重度の高カリウム血症（血清カリウム値が 6.0mmol/L 以上）の発現割合
- 血圧及び心拍数の変化

パート B

主要評価項目

- 血清カリウム値の来院 6（第 22 日±2 日）及び来院 7（第 29 日±2 日）の平均値におけるベースラインからの変化量の平均値

副次評価項目

- 安全性及び忍容性（有害事象、重篤な有害事象、12 誘導 ECG パラメータ、臨床検査値）
- 心機能及び腎機能のバイオマーカー（BNP、NT-proBNP、超高感度トロポニン I、ADMA、オステオポンチン、ガレクチン－3、アルドステロン、シスタチン C、KIM-1、NGAL）、eGFR（MDRD）、アルブミン尿
- 血清カリウム値の各評価時期におけるベースラインからの変化量
- 血清マグネシウム値のベースラインからの変化量
- 血清カリウム値が 5.5mmol/L を超えた被験者の割合
- 重度の高カリウム血症（血清カリウム値が 6.0mmol/L 以上）の発現割合
- 血圧及び心拍数の変化

パート A、パート B 共に、治験薬の投与中止に至った有害事象又は以下の臨床的に意味のある有害事象を特に注目すべき有害事象として取り扱った。

- 高カリウム血症（有害事象名として血中カリウム増加として報告された場合を含む）
- 腎機能の悪化〔血清クレアチニン値がベースラインから 0.3mg/dL 以上増加又は eGFR（MDRD）がベースラインから 25%以上減少した場合〕
- 治療を要する心不全の悪化
- 治療を要する不整脈（心房性又は心室性）
- 治療を要する低血圧又は失神
- 治療を要する肝機能障害又はアラニンアミノトランスフェラーゼの ULN の 3 倍超への増加

被験者数：

目標被験者数：

パート A

各群約 15 例（合計約 60 例）

スクリーニング不適格の割合が約 15%と仮定して約 70 例をスクリーニングすることとした。

パート B

各群約 60 例（合計約 360 例）

スクリーニング不適格の割合が約 15%と仮定して約 415 例をスクリーニングすることとした[i)]。

設定根拠：

文献調査に基づき、血清カリウム値の平均値が用量と線形関係を示し、各群共通の標準偏差を 0.5mmol/L と想定した。プラセボ群及びフィネレノンの各用量群が 60 例の場合について、線形モデル

[i)] 治験実施計画書改訂 1：パート B の予定被験者数変更

を適合させ、95%信頼区間（CI）を算出した。このとき、血清カリウム値の平均値の片側 95%CI の幅は約 0.08mmol/L であった[1)]。
血清カリウム値の変化の群間差を 0.26mmol/L、各群共通の標準偏差を 0.50mmol/L と想定した。1 群あたりの被験者数が 60 例の場合、フィネレノンの各用量群及びスピロノラクトン群又はプラセボ群との差の両側 95%CI 用いて検定する際の検出力は、80%であった[1)]。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：各群に無作為割付けされ、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

最大の解析対象集団（FAS）：SAF の被験者で、血清カリウム値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（パート B のみ）

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 6（第 22 日±2 日）又は来院 7（第 29 日±5 日）に適切な血清カリウム値が得られており、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(パート B のみ)

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がなく試験を完了し、薬物動態データが得られたすべての被験者

バイオマーカーの解析

パート A

解析は SAF を対象として行った。すべての評価項目は記述的に要約した。来院 6（第 29 日±2 日）におけるベースラインからの血清カリウム値の変化量について、フィネレノンの各用量群とプラセボ群との差の両側 95%CI を算出した。

パート B

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。この際、主要解析は欠測値に対する補完を適用せず、主要評価項目の解析から来院 6（第 22 日±2 日）及び来院 7（第 29 日±2 日）に利用可能な血清カリウム値がなかった被験者を除外した。欠測値による影響の可能性を検討するために、二つの補足的解析を実施した。一つは、欠測値を最終データにより補完する方法〔最終評価スコア外挿法（LOCF）〕によって補完した解析、もう一つは欠測値をその属している群の算術平均値で置き換えて解析した。すべての評価項目は記述的に要約した。血清カリウム値の上昇がプラセボ群よりも大きく、かつスピロノラクトン群よりも上昇が小さいフィネレノンの用量を探索するため、主要評価項目〔血清カリウム値の来院 6（第 22 日±2 日）及び来院 7（第 29 日±2 日）の平均値におけるベースラインからの変化量の平均値〕を解析した。

五つの用量－反応モデル〔線形モデル、2 次モデル、最大薬理効果（E_{max}）モデル、指数モデル、ロジスティックモデル〕を適合させた。プラセボ群、フィネレノン 5mg 1 日 2 回投与群及びスピロノラクトン群はこの五つの用量－反応モデルに含めなかった。

主要評価項目を解析する最適なモデルを選ぶため、上記五つのモデルから算出した各群の血清カリウム値の変化量の平均値の予測値を、用量及び施設グループ（国）を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）に基づいて算出した調整済み平均値と比較した。

フィネレノンの各用量群とスピロノラクトン群を比較するため、用量及び施設グループ（国）を固定効果、ベースライン値を共変量とした ANCOVA からフィネレノン各用量群とスピロノラクトン群との差の両側 95%CI を算出した。また、同じモデルを用いてプラセボ群とスピロノラクトン群を比較した。

副次評価項目の解析は SAF を対象として解析した。すべての副次評価項目は記述的に要約した。副次評価項目〔eGFR（MDRD）、血清アルドステロン、アルブミン尿、血清マグネシウム、SBP、拡張期血圧（DBP）、心拍数〕の来院 7（第 29 日±2 日）におけるベースラインからの変化量を、用量及び施設グループ（国）を固定効果、ベースライン値を共変量とした ANCOVA を用いて解析した。フィネレノンの各用量群とプラセボ群又はスピロノラクトン群を比較した。

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1（第1日）、来院3（第8日±1日）及び来院4（第15日±1日）のフィネレノン及びその代謝物（M1、M2及びM3）の血漿中濃度－時間データを、用量、分析対象物及び来院ごとに記述的に要約した。

薬物動態データ及びフィネレノンの曝露量（C_{max}及びAUC）と効果の関係について、非線形混合効果モデル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。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）は治験薬の初回投与から最終投与の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.15.0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。

2.7.6.27.2 成績

2.7.6.27.2.1 試験対象集団

2.7.6.27.2.1.1 被験者の内訳

パートA

本パートに116例を組入れ、スクリーニングで適格であった65例を無作為割付けした。各群別では、プラセボ群に16例、フィネレノン2.5mg 1日1回投与群に16例、5mg 1日1回投与群に16例及び10mg 1日1回投与群に17例を無作為割付けした。被験者の半数以上である38／65例（58.5%）がデンマークで無作為割付けされた（A52945/Table 14.1/1）。65例全例が治験薬の投与を受け、そのうち61例（各群別ではそれぞれ15／16例、15／16例、14／16例及び17／17例）が治験実施計画書に従って試験を完了した（A52945/Table 14.1/11）。

試験を中止した被験者は4／65例（6.2%）であり、中止理由は、有害事象が2例（3.1%）、死亡及び治験実施計画書からの重大な逸脱が各1例（1.5%）であった（A52945/Table 14.1/7、14.1/9）。

パートB

本パートに666例を組入れ、スクリーニングで適格であった393例を無作為割付けした。各群別では、プラセボ群に65例、フィネレノン2.5mg 1日1回投与群に66例、5mg 1日1回投与群に67例、10mg 1日1回投与群に67例、5mg 1日2回投与群に65例及びスピロノラクトン群に63例を無作為割付けした（A52945/Table 14.1/2）。被験者の3分の1以上である140／393例（35.6%）がデンマークで無作為割付けされた。フィネレノン5mg 1日2回投与群の1例は治験薬の投与を受けず、392例が治験薬の投与を受けた。そのうち、337例（各群別ではプラセボ群57／65例、フィネレノン2.5mg 1日1回投与群56／66例、5mg 1日1回投与群60／67例、10mg 1日1回投与群58／67例、5mg 1日2回投与群55／65例及びスピロノラクトン群51／63例）が治験実施計画書に従って試験を完了した（A52945/Table 14.1/12）。

試験を中止した被験者は54／339例（13.7%）であり、中止理由は有害事象が39例（9.9%）、同意撤回が5例（1.3%）、治験実施計画書からの重大な逸脱が9例（2.3%）、その他が1例（0.3%）であった（A52945/Table 14.1/8、14.1/10）。

2.7.6.27.2.1.2 解析対象集団

パートA

無作為割付けされた65例全例をSAF及びPKSとした（A52945/Table 14.1/3）。

パートB

無作為割付けされた393例のうち、治験薬が1回以上投与された392例（99.7%）をSAFとした。389例（99.0%）をFAS、311例（79.1%）をPPSとした。SAFのうち、フィネレノン又はプラセボの投与を受けた329例（83.7%）をPKSとした。（A52945/Table 14.1/4）。

2.7.6.27.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

パートA

パートAのSAFにおける人口統計学的特性を表 2.7.6.27-1に示す。

SAFにおける人口統計学的特性は各群で同様であった。性別は各群の70.6%（フィネレノン10mg 1日1回群12／17例）～87.5%（プラセボ群14／16例）が男性で、人種は65例全例が白人であった。年齢は1例を除き全例が45歳超であったが、プラセボ群のみ75歳を超える被験者がいなかった。各群における肥満（BMI値が30%超）の割合はフィネレノン10mg 1日1回投与群及びプラセボ群よりもフィネレノン2.5mg及び5mg 1日1回投与群で多かった。SAFにおいて10／65例（15.4%）がベースラインのeGFR（MDRD）が45mL/min/1.73m^{2}超60mL/min/1.73m^{2}以下であったが、ベースラインのeGFR（MDRD）は各群で同程度であった。被験者はNYHA機能分類でⅡ度が62例（95.4%）、Ⅲ度が3例（4.6%）の慢性心不全を有していた。

表 2.7.6.27-1 人口統計学的特性（パート A）（SAF）

	BAY 94-8862 2.5 mg OD n=16 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD n=16 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD n=17 (100%)	Placebo n=16 (100%)	Total n=65 (100%)
Sex, n (%)					
Male	13 (81.3%)	13 (81.3%)	12 (70.6%)	14 (87.5%)	52 (80.0%)
Female	3 (18.8%)	3 (18.8%)	5 (29.4%)	2 (12.5%)	13 (20.0%)
Race, n (%)					
White	16 (100%)	16 (100%)	17 (100%)	16 (100%)	65 (100%)
Ethnicity, n (%)					
Not Hispanic or Latino	16 (100%)	16 (100%)	15 (88.2%)	16 (100%)	63 (96.9%)
Not reported	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (11.8%)	0 (0.0%)	2 (3.1%)
Age [years]					
Mean ± SD	65.9 ± 8.52	66.3 ± 9.79	68.8 ± 9.83	63.9 ± 7.31	66.3 ± 8.90
Range	49 -78	42 - 79	55 - 85	50 - 75	42 - 85
Age groups, n (%)					
18 - ≤45 years	0 (0.0%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)
>45 - ≤65 years	8 (50.0%)	5 (31.3%)	8 (47.1%)	8 (50.0%)	29 (44.6%)
>65 - ≤75 years	5 (31.3%)	8 (50.0%)	5 (29.4%)	8 (50.0%)	26 (40.0%)
>75 years	3 (18.8%)	2 (12.5%)	4 (23.5%)	0 (0.0%)	9 (13.8%)
Weight [kg]					
Mean ± SD	92.8 ± 13.3	88.6 ± 17.0	81.4 ± 10.6	82.7 ± 12.1	86.3 ± 13.9
Range	69.3 - 115	57.0 - 124	65.0 - 108	54.5 - 103	54.5 - 124
Height [cm]					
Mean ± SD	175 ± 6.16	173 ± 8.59	172 ± 6.07	175 ± 9.59	174 ± 7.62
Range	162 - 186	157 - 185	163 - 182	154 - 193	154 - 193
BMI [kg/m^2]					
Mean ± SD	30.4 ± 4.79	29.5 ± 3.95	27.5 ± 4.10	27.0 ± 2.50	28.6 ± 4.08
Range	22.9 - 41.4	21.5 - 37.9	22.8 - 40.6	23.0 - 33.2	21.5 - 41.4
BMI groups, n (%)					
≤30 kg/m^2	8 (50.0%)	10 (62.5%)	16 (94.1%)	14 (87.5%)	48 (73.8%)
>30 kg/m^2	8 (50.0%)	6 (37.5%)	1 (5.9%)	2 (12.5%)	17 (26.2%)
Smoking history, n (%)					
Never	7 (43.8%)	11 (68.8%)	7 (41.2%)	9 (56.3%)	34 (52.3%)
Former	6 (37.5%)	5 (31.3%)	8 (47.1%)	5 (31.3%)	24 (36.9%)
Current	3 (18.8%)	0 (0.0%)	2 (11.8%)	2 (12.5%)	7 (10.8%)
Other tobacco history, n (%)					
Never	15 (93.8%)	15 (93.8%)	15 (88.2%)	13 (81.3%)	58 (89.2%)
Former	0 (0.0%)	1 (6.3%)	2 (11.8%)	0 (0.0%)	3 (4.6%)
Current	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (18.8%)	4 (6.2%)
Alcohol use, n (%)					
Abstinent	2 (12.5%)	2 (12.5%)	1 (5.9%)	2 (12.5%)	7 (10.8%)
Light	12 (75.0%)	8 (50.0%)	11 (64.7%)	13 (81.3%)	44 (67.7%)
Moderate	2 (12.5%)	6 (37.5%)	5 (29.4%)	1 (6.3%)	14 (21.5%)
eGFR (MDRD) [mL/min/1.73 m^2]					
Mean ± SD	69.3 ± 8.21	69.7 ± 9.33	67.8 ± 8.48	69.6 ± 8.32	69.1 ± 8.43
Range	59.5 - 89.3	53.4 - 82.7	56.7 - 84.8	54.1 - 83.9	53.4 - 89.3
eGFR (MDRD) groups, n (%)					
>45 - ≤60 mL/min/1.73 m^2	1 (6.3%)	3 (18.8%)	4 (23.5%)	2 (12.5%)	10 (15.4%)
>60 mL/min/1.73 m^2	15 (93.8%)	13 (81.3%)	13 (76.5%)	14 (87.5%)	55 (84.6%)
NYHA functional class, n (%)					
Class II	15 (93.8%)	14 (87.5%)	17 (100%)	16 (100%)	62 (95.4%)
Class III	1 (6.3%)	2 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (4.6%)
UACR Group 1, n (%)					
≤20 g/kg	8 (50.0%)	13 (81.3%)	14 (82.4%)	12 (75.0%)	47 (72.3%)
>20 - ≤200 g/kg	7 (43.8%)	3 (18.8%)	3 (17.6%)	4 (25.0%)	17 (26.2%)
>200 g/kg	1 (6.3%)	0	0	0	1 (1.5%)

If applicable, figures were rounded to 3 significant digits by the medical writer for the sake of readability (5 at the last decimal place was always rounded up)

Source: A52945/Table 14.1/13, 14.1/17

病歴は各群で同様であった。SAF において 65 例全例が少なくとも一つの心臓障害の病歴があり、56 例（86.2%）は診療録から確認できる心不全の病歴があった。24 例（36.9%）は虚血性冠動脈疾患であった。24 例（36.9%）に心房細動、28 例（43.1%）に高血圧、9 例（13.8%）に糖尿病の病歴があった（A52945/Table 14.1/21）。

SAF において、65 例全例が少なくとも 1 剤の併用薬を使用していた。全例が少なくとも 1 剤の心血管系の併用薬を使用しており、そのうち 64 例（98.5%）はレニンアンジオテンシン系作用薬を、63 例（96.9%）はβ遮断薬、46 例（70.8%）は利尿薬を併用していた。ほかに 40 例（61.5%）が高脂血症用薬、55 例（84.6%）が抗血栓薬を併用していた（A52945/Table 14.1/24）。

パート B

パート B の SAF における人口統計学的特性を表 2.7.6.27-2 に示す。

SAF における人口統計学的特性は各群で同様であった。性別は 71.9%（フィネレノン 5mg 1 日 2 回群：46／64 例）～88.1%（フィネレノン 10mg 1 日 1 回群：59／67 例）が男性で、人種は SAF において黒人又はアフリカ系アメリカ人及びアジア人各 1／392 例（0.3%）を除く 390 例（99.5%）が白人であった。各群における肥満（BMI 値が 30%超）の被験者の割合は同程度であった。ベースラインの eGFR 値（MDRD）は SAF において 10 例（2.6%）が 30mL/min/1.73m^2 未満、31 例（7.9%）が 60mL/min/1.73m^2 超であったが、各群におけるベースラインの eGFR 値（MDRD）は同程度であった。被験者は NYHA 機能分類でⅡ度が 320 例（81.6%）又はⅢ度が 72 例（18.4%）の慢性心不全を有していた。

表 2.7.6.27-2 人口統計学的特性（パートB）（SAF）

	BAY 94-8862 2.5 mg OD n=66 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD n=67 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD n=67 (100%)	BAY 94-8862 5 mg BID n=64 (100%)	Spironolactone n=63 (100%)	Placebo n=65 (100%)	Total n=392 (100%)
Sex, n (%)							
Male	52 (78.8%)	55 (82.1%)	59 (88.1%)	46 (71.9%)	50 (79.4%)	50 (76.9%)	312 (79.6%)
Female	14 (21.2%)	12 (17.9%)	8 (11.9%)	18 (28.1%)	13 (20.6%)	15 (23.1%)	80 (20.4%)
Race, n (%)							
White	65 (98.5%)	67 (100%)	66 (98.5%)	64 (100%)	63 (100%)	65 (100%)	390 (99.5%)
Black or African American	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Asian	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Ethnicity, n (%)							
Not Hispanic or Latino	66 (100%)	67 (100%)	66 (98.5%)	64 (100%)	63 (100%)	65 (100%)	391 (99.7%)
Not reported	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Age [years]							
Mean ± SD	71.2 ± 7.98	72.0 ± 7.75	72.5 ± 7.35	71.9 ± 8.29	72.8 ± 8.67	72.4 ± 6.88	72.1 ± 7.80
Range	46 - 85	51 - 86	52 - 89	44 - 88	40 - 89	51 - 85	40 - 89
Age groups, n (%)							
18 - ≤45 years	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
>45 - ≤65 years	12 (18.2%)	16 (23.9%)	10 (14.9%)	12 (18.8%)	10 (15.9%)	9 (13.8%)	69 (17.6%)
>65 - ≤75 years	35 (53.0%)	28 (41.8%)	31 (46.3%)	23 (35.9%)	26 (41.3%)	36 (55.4%)	179 (45.7%)
>75 years	19 (28.8%)	23 (34.3%)	26 (38.8%)	28 (43.8%)	26 (41.3%)	20 (30.8%)	142 (36.2%)
Weight [kg]							
Mean ± SD	83.6 ± 17.3	85.9 ± 15.3	87.3 ± 15.2	81.2 ± 15.1	86.4 ± 17.4	84.3 ± 13.1	84.8 ± 15.7
Range	52.1 - 125	52.0 - 122	62.0 - 131	45.7 - 120	58.0 - 139	49.4 - 113	45.7 - 139
Height (cm)							
Mean ± SD	171 ± 8.58	174 ± 8.41	171 ± 7.33	169 ± 9.36	172 ± 6.77	171 ± 8.59	171 ± 8.27
Range	147 - 190	155 - 193	150 - 187	150 - 194	153 - 186	149 - 187	147 - 194
BMI [kg/m^2]							
Mean ± SD	28.5 ± 5.22	28.4 ± 4.39	29.7 ± 4.40	28.3 ± 4.37	29.2 ± 5.16	28.8 ± 4.27	28.8 ± 4.65
Range	20.8 - 46.9	19.6 - 38.3	20.5 - 43.1	18.1 - 39.3	21.7 - 42.5	19.1 - 43.1	18.1 - 46.9
BMI groups, n (%)							
≤30 kg/m^2	41 (62.1%)	41 (61.2%)	39 (58.2%)	42 (65.6%)	38 (60.3%)	39 (60.0%)	240 (61.2%)
>30 kg/m^2	25 (37.9%)	26 (38.8%)	28 (41.8%)	22 (34.4%)	25 (39.7%)	26 (40.0%)	152 (38.8%)
Smoking history, n (%)							
Never	29 (43.9%)	20 (29.9%)	32 (47.8%)	28 (43.8%)	36 (57.1%)	29 (44.6%)	174 (44.4%)
Former	30 (45.5%)	43 (64.2%)	27 (40.3%)	26 (40.6%)	22 (34.9%)	32 (49.2%)	180 (45.9%)
Current	7 (10.6%)	4 (6.0%)	8 (11.9%)	10 (15.6%)	5 (7.9%)	4 (6.2%)	38 (9.7%)

表 2.7.6.27-2 人口統計学的特性（パートB）（SAF）

	BAY 94-8862 2.5 mg OD n=66 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD n=67 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD n=67 (100%)	BAY 94-8862 5 mg BID n=64 (100%)	Spironolactone n=63 (100%)	Placebo n=65 (100%)	Total n=392 (100%)
Other tobacco history, n (%)							
Missing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Never	62 (93.9%)	64 (95.5%)	62 (92.5%)	56 (87.5%)	57 (90.5%)	63 (96.9%)	364 (92.9%)
Former	2 (3.0%)	1 (1.5%)	3 (4.5%)	6 (9.4%)	1 (1.6%)	2 (3.1%)	15 (3.8%)
Current	2 (3.0%)	2 (3.0%)	2 (3.0%)	2 (3.1%)	4 (6.3%)	0 (0.0%)	12 (3.1%)
Alcohol use, n (%)							
Abstinent	24 (36.4%)	17 (25.4%)	14 (20.9%)	24 (37.5%)	23 (36.5%)	20 (30.8%)	122 (31.1%)
Light	40 (60.6%)	43 (64.2%)	46 (68.7%)	34 (53.1%)	36 (57.1%)	40 (61.5%)	239 (61.0%)
Moderate	2 (3.0%)	7 (10.4%)	7 (10.4%)	6 (9.4%)	4 (6.3%)	5 (7.7%)	31 (7.9%)
eGFR (MDRD) [mL/min/1.73 m^2]							
Mean ± SD	47.9 ± 8.67	45.9 ± 8.56	47.0 ± 10.9	47.7 ± 12.9	46.8 ± 10.3	46.9 ± 8.20	47.0 ± 10.0
Range	27.9 - 69.4	23.1 - 73.7	14.1 - 73.2	27.2 - 97.0	26.8 - 82.3	30.4 - 64.6	14.1 - 97.0
eGFR (MDRD) groups, n (%)							
<30 mL/min/1.73 m^2	2 (3.0%)	2 (3.0%)	3 (4.5%)	2 (3.1%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	10 (2.6%)
≥30 - ≤45 mL/min/1.73 m^2	22 (33.3%)	29 (43.3%)	25 (37.3%)	25 (39.1%)	26 (41.3%)	26 (40.0%)	153 (39.0%)
>45 - ≤60 mL/min/1.73 m^2	36 (54.5%)	34 (50.7%)	32 (47.8%)	27 (42.2%)	31 (49.2%)	38 (58.5%)	198 (50.5%)
>60 mL/min/1.73 m^2	6 (9.1%)	2 (3.0%)	7 (10.4%)	10 (15.6%)	5 (7.9%)	1 (1.5%)	31 (7.9%)
NYHA functional class, n (%)							
Class II	56 (84.8%)	58 (86.6%)	52 (77.6%)	55 (85.9%)	48 (76.2%)	51 (78.5%)	320 (81.6%)
Class III	10 (15.2%)	9 (13.4%)	15 (22.4%)	9 (14.1%)	15 (23.8%)	14 (21.5%)	72 (18.4%)
UACR Group 1, n (%)							
≤20 g/kg	40 (60.6%)	39 (58.2%)	37 (55.2%)	41 (64.1%)	32 (50.8%)	37 (56.9%)	226 (57.7%)
>20 - ≤200 g/kg	18 (27.3%)	19 (28.4%)	21 (31.3%)	20 (31.3%)	25 (39.7%)	18 (27.7%)	121 (30.9%)
>200 g/kg	8 (12.1%)	9 (13.4%)	9 (13.4%)	3 (4.7%)	6 (9.5%)	10 (15.4%)	45 (11.5%)

If applicable, figures were rounded to 3 significant digits by the medical writer for the sake of readability (5 at the last decimal place was always rounded up)

Source: A52945/Table 14.1/14, 14.1/18

病歴は各群で同様であった。SAF において 392 例全例に少なくとも一つの心臓障害の病歴があり、343 例（87.5%）に診療録から確認できる心不全の病歴があった。251 例（64.0%）は虚血性冠動脈疾患であった。177 例（45.2%）に心房細動、137 例（34.9%）に高コレステロール血症、134 例（34.2%）に糖尿病の病歴があった（A52945/Table 14.1/22）。

SAF において、392 例全例が少なくとも 1 剤の併用薬を使用した。全例が少なくとも 1 剤の心血管系の併用薬を使用しており、そのうち 372 例（94.9%）はレニンアンジオテンシン系作用薬、366 例（93.4%）はβ遮断薬、349 例（89.0%）は利尿薬を使用していた。ほかに、299 例（76.3%）が高脂血症用薬を使用していた（A52945/Table 14.1/25）。

2.7.6.27.2.2 バイオマーカーの結果

2.7.6.27.2.2.1 治験薬の投与状況

パート A

2.7.6.27.2.4.1 に示す。

パート B

2.7.6.27.2.4.1 に示す。

2.7.6.27.2.2.2 主要評価項目

パート A

フィネレノンの安全性及び忍容性（有害事象、重篤な有害事象、ECG 及び臨床検査値）は 2.7.6.27.2.4 に示す。フィネレノンの 3 用量群において、安全性及び忍容性は良好であった。したがって、パート B を開始した。

パート B

五つの用量－反応モデルはすべて血清カリウム値の変化のばらつきの大部分を記述することができ、多くの場合でモデルからの予測値は ANCOVA の調整済み平均値に近かった。しかし、これらの用量－反応モデルはベースラインの血清カリウム値の影響を考慮していないモデルであるため、いずれの用量－反応モデルも ANCOVA より適切なモデルではないと考えられた。したがって、フィネレノンの各用量間の比較若しくはフィネレノンの各用量群とプラセボ群又はスピロノラクトン群との比較に関連するすべての結論又は記述は ANCOVA の結果に基づいた。

血清カリウム値の来院 6（第 22 日±2 日）と来院 7（第 29 日±2 日）との平均値におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値を表 2.7.6.27-3 に示す。FAS において、変化量の調整済み平均値はそれぞれプラセボ群で 0.08mmol/L、フィネレノン 2.5mg 1 日 1 回投与群で 0.04mmol/L、5mg 1 日 1 回投与群で 0.16mmol/L 及び 10mg 1 日 1 回投与群で 0.21mmol/L、フィネレノン 5mg 1 日 2 回投与群で 0.30mmol/L 並びにスピロノラクトン群で 0.45mmol/L であった。フィネレノンの各用量間では低用量群においては血清カリウム値の変化量が小さく、高用量群では変化量が大きかった。また、フィネレノンの各用量群とプラセボ群又はスピロノラクトン群との比較では、スピロノラクトン群で最も変化量が大きかった。

表 2.7.6.27-3 血清カリウム値の来院 6（第 22 日±2 日）と来院 7（第 29 日±2 日）との平均値におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値（mmol/L）（ANCOVA、補完なし）（パート B）（FAS）

Treatment Group	Adjusted Mean	Standard Error	95% confidence interval Lower limit	Upper limit
2.5 mg BAY 94-8862 OD	0.04	0.04	-0.04	0.13
5 mg BAY 94-8862 OD	0.16	0.04	0.07	0.24
10 mg BAY 94-8862 OD	0.21	0.04	0.13	0.29
5 mg BAY 94-8862 BID	0.30	0.04	0.21	0.38
Spironolactone	0.45	0.05	0.36	0.54
Placebo	0.08	0.04	-0.01	0.16

Source: A52945/Table 14.3.4/89

血清カリウム値の来院 6（第 22 日±2 日）と来院 7（第 29 日±2 日）との平均値におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値をフィネレノンの各用量群とプラセボ群又はスピロノラクトン群と比較した ANCOVA の結果を表 2.7.6.27-4 に示す。

FAS において、フィネレノンの各用量群とプラセボ群の調整済み平均値の差（フィネレノンープラセボ）はフィネレノン 10mg 1 日 1 回投与群及び 5mg 1 日 2 回投与群において、点推定値が 0 を上回り、その両側 95%CI は 0 を含まなかった。これらのフィネレノン用量群はプラセボ群と比較して血清カリウム値の増加が大きいことが示唆された。

フィネレノンの各用量群とスピロノラクトン群の調整済み平均値の差（フィネレノンースピロノラクトン）はすべて 0 を下回り、その両側 95%CI はすべて 0 を含まなかった。フィネレノンの各用量群よりスピロノラクトン群の血清カリウム値の増加が大きいことが示唆された。

表 2.7.6.27-4 血清カリウム値の来院 6（第 22 日±2 日）と来院 7（第 29 日±2 日）との平均値における血清カリウム値のベースラインからの変化量の比較（ANCOVA、補完なし）（パート B）（FAS）

Comparison	Adjusted mean	Standard Error	95% confidence interval Lower limit	Upper limit	P value
2.5 mg BAY 94-8862 OD vs. placebo	-0.03	0.06	-0.15	0.08	0.5745
5 mg BAY 94-8862 OD vs. placebo	0.08	0.06	-0.03	0.20	0.1623
10 mg BAY 94-8862 OD vs. placebo	0.13	0.06	0.02	0.25	0.0243
5 mg BAY 94-8862 BID vs. placebo	0.22	0.06	0.10	0.34	0.0003
2.5 mg BAY 94-8862 OD vs. spironolactone	-0.41	0.06	-0.53	-0.29	<0.0001
5 mg BAY 94-8862 OD vs. spironolactone	-0.29	0.06	-0.41	-0.18	<0.0001
10 mg BAY 94-8862 OD vs. spironolactone	-0.25	0.06	-0.36	-0.13	<0.0001
5 mg BAY 94-8862 BID vs. spironolactone	-0.16	0.06	-0.28	-0.04	0.0107
Spironolactone vs. placebo	0.38	0.06	0.26	0.50	<0.0001

Source: A52945/Table 14.3.4/90

血清カリウム値の変化の主要解析は欠測値に対する補完を適用せず、主要評価項目の解析から来院 6（第 22 日±2 日）及び来院 7（第 29 日±2 日）に利用可能な血清カリウム値がなかった 43 例（FAS の 11%）を除外した。欠測値による影響の可能性を検討するために、二つの補足的解析を実施した。一つは、LOCF によって欠測値を補完した解析、もう一つは欠測値をその属している群の算術平均値で置き換えて解析した。補完方法に関わらず、血清カリウム値のベースラインからの変化量の調整済み平均値は主要解析の結果と同様であった（A52945/Table 14.3.4/89、

14.3.4/93、14.3.4/97）。したがって、血清カリウム値の解析では欠測値の影響は限定的であることが示唆された。

2.7.6.27.2.2.3 副次評価項目

パートA

血清シスタチンCはフィネレノン10mg 1日1回投与群のみで上昇がみられた。フィネレノン10mg 1日1回投与群では来院4（第15日±1日）において血清シスタチンCのベースラインからの変化量の算術平均値が0.090mg/Lであり、プラセボ群（0.03mg/L）と比較してわずかに高かったが、来院6（第29日±2日）では0.063mg/Lに低下した（A52945/Table 14.3.5/4）。

尿細管障害のマーカーであるKIM-1、初期の急性腎障害のマーカーであるNGAL及びeGFR（MDRD）に臨床的に意味のある変化はみられなかった（A52945/Table 14.3.5/6、14.3.5/8、14.3.4/37）。

アルブミン尿の定義に用いられる尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）のベースライン値は低く、フィネレノンの各用量群のUACRの低下はわずかであった（A52945/Table 14.3.4/80）。

血清カリウム値のベースラインからの変化量、血清カリウム値が5.5mmol/L超えた被験者の割合、重度の高カリウム血症（血清カリウム値6.0mmol/L以上）の発現割合を2.7.6.27.2.4.7に、血圧及び心拍数の変化を2.7.6.27.2.4.8に示す。血清マグネシウム値のベースラインからの変化量についてはA52945/Table 14.3.4/27を参照のこと。

パートB

副次評価項目（eGFR、血清アルドステロン、血清マグネシウム、SBP、DBP、心拍数及びアルブミン尿（UACR）の来院7（第29日±2日）におけるベースラインからの変化量のANCOVAモデルに基づいた調整済み平均値及び両側95%CIを表2.7.6.27-5に示す。

eGFR、SBP、DBPの来院7（第29日±2日）におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値は、フィネレノン10mg 1日1回投与群及びスピロノラクトン群において点推定値が0を下回り、その両側95%CIは0を含まなかった。

血清アルドステロン値の来院7（第29日±2日）におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値は、フィネレノン5mg 1日1回投与群、10mg 1日1回投与群、5mg 1日2回投与群及びスピロノラクトン群において点推定値が0を上回り、その両側95%CIは0を含まなかった。

血清マグネシウム値及び心拍数の来院7（第29日±2日）におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値はフィネレノンの各用量群において意味のある変化はみられなかった。

表 2.7.6.27-5 eGFR、血清アルドステロン、血清マグネシウム、SBP、DBP、心拍数及びアルブミン尿（UACR）の来院 7（第 29 日±2 日）におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値及び両側 95%CI（ANCOVA）（パート B）（FAS）

	BAY 94-8862 2.5 mg OD	BAY 94-8862 5 mg OD	BAY 94-8862 10 mg OD	BAY 94-8862 5 mg BID	Spirono-lactone	Placebo
eGFR [mL/min/1.73 m^2]	-1.5 (-3.5 to 0.63)	-2.0 (-4.0 to 0.03)	-3.2 (-5.3 to -1.2)	-1.3 (-3.4 to 0.88)	-6.9 (-9.1 to -4.7)	0.5 (-1.6 to 2.5)
Serum aldosterone [pmol/L]	13 (-65 to 92)	92 (13 to 172)	135 (57 to 212)	136 (54 to 218)	401 (318 to 483)	-28 (-107 to 52)
Serum magnesium [mg/dL]	0.02 (-0.02 to 0.06)	0.01 (-0.03 to 0.06)	0.01 (-0.04 to 0.05)	-0.01 (-0.06 to 0.04)	0.05 (0.00 to 0.09)	-0.02 (-0.06 to 0.03)
SBP [mmHg]	-1.4 (-5.1 to 2.2)	-3.0 (-6.5 to 0.52)	-3.6 (-7.1 to -0.09)	-2.3 (-6.0 to 1.4)	-9.3 (-13 to -5.5)	-2.7 (-6.3 to 0.92)
DBP [mmHg]	-1.9 (-4.4 to 0.53)	-0.5 (-2.8 to 1.9)	-3.6 (-5.9 to -1.2)	-1.2 (-3.7 to 1.3)	-3.9 (-6.5 to -1.4)	-2.2 (-4.6 to 0.21)
Heart rate [bpm]	1.3 (-0.88 to 3.6)	0.7 (-1.5 to 2.8)	0.2 (-1.9 to 2.4)	-0.3 (-2.6 to 1.9)	-0.3 (-2.6 to 2.1)	-2.5 (-4.7 to -0.25)
UACR (albuminuria; geometric mean ratio to baseline)	0.80	0.68	0.74	0.81	0.63	1.03

bpm beats per minute

Source: A52945/Table 14.3.4/126, 14.3.4/130, 14.3.4/151, 14.3.5/16, 14.3.5/112, 14.3.5/116, 14.3.5/120

eGFR（MDRD）の来院 7（第 29 日±2 日）におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値のフィネレノンの各用量群とスピロノラクトン群との差の点推定値が 0 を上回り、その両側 95%CI は 0 を含まなかった。スピロノラクトン群ではフィネレノンの各用量群よりも eGFR（MDRD）が低下したことが示唆された。フィネレノンの各用量群とプラセボ群との間に大きな差はなかった（A52945/Table 14.3.4/131）。

血清アルドステロン値の来院 7（第 29 日±2 日）におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値のフィネレノンの各用量群とプラセボ群の差の点推定値が 0 を上回り、その両側 95% CI は 2.5mg 1 日 1 回投与群を除いたすべてで 0 を含まなかった。2.5mg 1 日 1 回投与群を除いたフィネレノンの各用量群がプラセボ群よりも血清アルドステロン値が上昇したことが示唆された。血清アルドステロン値の来院 7（第 29 日±2 日）におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値のフィネレノンの各用量群とスピロノラクトン群の差の点推定値が 0 を下回り、その両側 95%CI はフィネレノンのすべての用量群が 0 を含まなかった。フィネレノンの各用量群よりもスピロノラクトン群でより血清アルドステロン値が上昇したことが示唆された（A52945/Table 14.3.5/17）。

UACR の来院 7（第 29 日±2 日）におけるベースラインからの変化の調整済み幾何平均値のフィネレノンの各用量群とプラセボ群又はスピロノラクトン群との比（フィネレノン／プラセボ又はフィネレノン／スピロノラクトン）の点推定値は 1 を上回り、その両側 95%CI は、フィネレノン 5mg 1 日 1 回投与群とプラセボ群との比較を除くすべてで 1 を含んでおり、UACR の変化に各群間の相違は示唆されなかった（A52945/Table 14.3.4/152）。

ベースライン時に正常アルブミン尿（UACR が 20mg/g 以下）であった被験者において、フィネレノンの各用量群で来院 7（第 29 日±2 日）における UACR のベースライン値に対する比の幾何平均値により示された低下が 10%未満であった。一方で、ベースライン時に微量アルブミン尿（UACR が 20mg/g 超で 200mg/g 以下）であった被験者では、フィネレノン 5mg 1 日 1 回投与群及

び 10mg 1 日 1 回投与群で来院 7（第 29 日±2 日）における UACR のベースライン値に対する比の幾何平均値により 50%を超えた UACR の低下がみられた。また、ベースライン時に顕性アルブミン尿（UACR が 200mg/g 超）であった被験者では、来院 7（第 29 日±2 日）における UACR のベースライン値に対する比の幾何平均値によりフィネレノン 2.5mg 1 日 1 回投与群で約 69%、5mg 1 日 1 回投与群で約 74%の UACR の低下がみられた。アルブミン尿区分は本試験の選択除外基準でなかったため、微量アルブミン尿又は顕性アルブミン尿を有する被験者数は限られており、また、大きなばらつきがみられたが、フィネレノンによるアルブミン尿への効果は臨床的意味があることが示唆された（A52945/Table 14.3.4/165）。

心機能及び腎機能のバイオマーカー（BNP、NT-proBNP、ADMA、オステオポンチン、ガレクチン－3、シスタチン C、KIM-1、NGAL）の来院 7（第 29 日±2 日）におけるベースラインからの変化量の ANCOVA モデルに基づいた調整済み平均値及び両側 95%CI を表に表 2.7.6.27-6 に示す。

いくつかのバイオマーカーではばらつきが大きかったが、来院 7（第 29 日±2 日）におけるベースラインからの変化量の点推定値が 0 を下回り、その両側 95%CI が 0 を含まなかったフィネレノン 10mg 1 日 1 回投与群で BNP の低下、フィネレノン 5mg 群 1 日 1 回投与群及びスピロノラクトン群でオステオポンチンの低下が示唆された。点推定値が 0 を上回り、その両側 95%CI が 0 を含まなかったフィネレノン 5mg 1 日 1 回投与群、フィネレノン 10mg 1 日 1 回投与群、フィネレノン 5mg 1 日 2 回投与群及びスピロノラクトン群で血清シスタチン C の上昇が示唆された。

血清トロポニン I がベースラインから低下、変化なし、又は上昇した被験者数及び割合は、すべての群で同程度であり、来院 7（第 29 日±2 日）時点のフィネレノン 5mg 1 日 2 回投与群が 13／52 例（25.0%）で上昇した被験者の割合が最も高かった（A52945/Table 14.3.5/12）。

表 2.7.6.27-6 心機能及び腎機能のバイオマーカーの来院 7（第 29 日±2 日）におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値及び両側 95%CI（ANCOVA）（パート B）（FAS）

	BAY 94-8862 2.5 mg OD	BAY 94-8862 5 mg OD	BAY 94-8862 10 mg OD	BAY 94-8862 5 mg BID	Spirono-lactone	Placebo
BNP	11	21	-85	-59	-31	24
[pg/mL]	(-66 to 87)	(-60 to 101)	(-161 to -9.4)	(-139 to 22)	(-115 to 53)	(-56 to 104)
NT-proBNP	116	729	-379	-115	-233	211
[pg/mL]	(-747 to 979)	(-149 to 1607)	(-1221 to 463)	(-1030 to 799)	(-1160 to 695)	(-673 to 1094)
ADMA	0.00	0.01	0.00	0.02	0.02	0.00
[μmol/L]	(-0.04 to 0.04)	(-0.02 to 0.05)	(-0.03 to 0.04)	(-0.01 to 0.06)	(-0.02 to 0.05)	(-0.03 to 0.04)
Osteopontin	-0.41	-45	-31	-28	-74	-1.5
[μg/L]	(-40 to 39)	(-84 to -6.1)	(-70 to 7.6)	(-68 to 12)	(-115 to -33)	(-41 to 38)
Galectin-3	2.5	2.6	2.3	2.3	3.3	2.4
[μg/L]	(1.3 to 3.6)	(1.5 to 3.7)	(1.1 to 3.4)	(1.2 to 3.4)	(2.1 to 4.5)	(1.3 to 3.5)
Cystatin C	0.02	0.11	0.14	0.08	0.27	0.04
[mg/L]	(-0.04 to 0.09)	(0.04 to 0.17)	(0.08 to 0.20)	(0.02 to 0.15)	(0.20 to 0.33)	(-0.03 to 0.10)
KIM-1	-0.05	0.00	0.05	-0.05	-0.04	-0.04
[μg/L]	(-0.12 to 0.01)	(-0.07 to 0.07)	(-0.02 to 0.11)	(-0.11 to 0.02)	(-0.10 to 0.03)	(-0.10 to 0.03)
NGAL	-16	11	-7.6	11	-0.22	4.3
[μg/L]	(-44 to 13)	(-16 to 38)	(-35 to 20)	(-16 to 38)	(-29 to 28)	(-23 to 32)

Source: A52945/Table 14.3.5/36, 14.3.5/56, 14.3.5/76, 14.3.5/96, 14.3.5/84, 14.3.5/80, 14.3.5/88, 14.3.5/92

血漿中 BNP はフィネレノン 5mg 1 日 1 回投与群、10mg 1 日 1 回投与群及び 5mg 1 日 2 回投与群において、スピロノラクトン群と同様に平均値及び中央値が低下した（A52945/Table 14.3.5/11）。

血漿中 NT-proBNP はフィネレノン 5mg 1 日 1 回投与群、10mg 1 日 1 回投与群及び 5mg 1 日 2 回投与群において、スピロノラクトン群と同様に平均値及び中央値が低下した（A52945/Table 14.3.5/14）。

フィネレノンの各用量群とプラセボ群の来院 7（第 29 日±2 日）における血漿中 BNP のベースラインからの変化量の調整済み平均値の差は、フィネレノン 10mg 1 日 1 回投与群で点推定値が 0 を下回り、その両側 95%CI は 0 を含まなかった。血漿中 BNP はプラセボ群よりフィネレノン 10mg 1 日 1 回投与群で低下が示唆された（A52945/Table 14.3.5/37）。

フィネレノンの各用量群とスピロノラクトン群の来院 7（第 29 日±2 日）における血清シスタチン C のベースラインからの変化量の調整済み平均値の差の点推定値は 0 を下回り、その両側 95%CI は 0 を含まなかった。血清シスタチン C はスピロノラクトン群で大きな上昇が示唆された（A52945/Table 14.3.5/81）。

ADMA、オステオポンチン、ガレクチン−3、KIM-1 及び NGAL は、来院 7（第 29 日±2 日）におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値で、フィネレノンの各用量群とプラセボ群又はスピロノラクトン群との間で意味のある差は示唆されなかった（A52945/Table 14.3.5/77、14.3.5/85、14.3.5/89、14.3.5/93、14.3.5/97）。

安全性及び忍容性（有害事象、重篤な有害事象、ECG、臨床検査値）については 2.7.6.27.2.4.2〜2.7.6.27.2.4.8 に示す。血清カリウム値のベースラインからの変化量、血清マグネシウム値のベースラインからの変化量、血清カリウム値が 5.5mmol/L を超えた被験者の割合、重度の高カリウム血症（血清カリウム値が 6.0mmol/L 以上）の発現割合を 2.7.6.27.2.4.7 に示す。血圧及び心拍数の変化を 2.7.6.27.2.4.8 に示す。

2.7.6.27.2.3 薬物動態の結果

パート A

血漿中フィネレノン濃度はフィネレノン高用量群では低用量群と比較して大きく、最高血漿中フィネレノン濃度は大部分の被験者で投与 60〜90 分後に認められた（A52945/Table 14.4/1、Figure 14.4/1）。

三つの代謝物（M1、M2 及び M3）の血漿中濃度は、初回投与した来院 1（第 1 日）から反復投与後の来院 3（第 8 日±1 日）及び来院 4（第 15 日±1 日）まで上昇し、それぞれの血漿中濃度はフィネレノン高用量群では低用量群と比較して大きかった（A52945/Figure 14.4/2〜4）。M1 及び M2 の最高血漿中濃度は、大部分の被験者で投与 60〜90 分後に認められた。数例は M2 の最高血漿中濃度が投与 210〜240 分後に認められた。M3 の最高血漿中濃度は大部分の被験者で投与 180〜210 分後、数例は投与 210〜240 分後に認められた（A52945/Table 14.4/2〜4）。

パート B

血漿中フィネレノン濃度はフィネレノン高用量群では低用量群と比較して大きく、最高血漿中フィネレノン濃度は大部分の被験者で投与 60〜90 分後に認められた（A52945/Table 14.4/5、Figure 14.4/5）。

三つの代謝物（M1、M2 及び M3）の血漿中濃度は、初回投与した来院 1（第 1 日）から反復投与後の来院 3（第 8 日±1 日）及び来院 4（第 15 日±1 日）まで上昇し、それぞれの血漿中濃度はフィネレノン高用量群では低用量群と比較して大きかった（A52945/Figure 14.4/6〜8）。M1 及び M2 の最高血漿中濃度は、大部分の被験者で投与 180〜210 分後又は投与 210〜240 分後に、

M3 の最高血漿中濃度は大部分の被験者で投与 180～210 分後に認められた（A52945/Table 14.4/6～8）。

2.7.6.27.2.4 安全性の結果

2.7.6.27.2.4.1 治験薬の曝露状況

パート A

SAF における治験薬投与期間（4 週間）の服薬遵守率の平均値は、各群で 95%を超えていた。65 例全例で服薬遵守率が 80%～120%の範囲内であり、治験実施計画書で規定された用法用量を遵守していた（A52945/Table 14.1/32）。各群の投与期間の中央値は 28.0～29.0 日であった（A52945/Table 14.1/30）。

パート B

SAF における治験薬投与期間（4 週間）の服薬遵守率の平均値は、各群で 95%を超えていた。377／392 例（96.2%）で服薬遵守率が 80%～120%の範囲内であり、治験実施計画書で規定された用法用量を遵守していた。11 例（2.8%）は服薬遵守率が 80%未満で、4 例（1.0%）は服薬遵守率が算出されなかった（A52945/Table 14.1/33）。スピロノラクトン群の 30／63 例（47.6%）がスピロノラクトン 50mg 1 日 1 回投与に増量した（A52945/Table 14.1/34）。各群の投与期間の中央値はすべて 28.0 日であった（A52945/Table 14.1/31）。

2.7.6.27.2.4.2 有害事象の要約

パート A

TEAE の要約を表 2.7.6.27-7 に示す。

SAF で、27／65 例（41.5%）に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。各群の発現割合は、プラセボ群 6／16 例（37.5%）、フィネレノン 5mg 1 日 1 回投与群 6／16 例（37.5%）及びフィネレノン 10mg 1 日 1 回投与群 5／17 例（29.4%）と同程度であった。フィネレノン 2.5mg 1 日 1 回投与群では 10／16 例（62.5%）に TEAE が発現し、フィネレノンの各用量群で TEAE の発現割合に大きな違いはなかった。TEAE が発現した被験者のうち、SAF で 22 例は試験終了までに回復した。

SAF で 7／65 例（10.8%）に少なくとも 1 件の治験薬と関連のある TEAE が発現した。フィネレノンの各用量群で治験薬と関連のある TEAE の発現割合に大きな違いはなかった。

死亡はフィネレノン 5mg 1 日 1 回投与群で 1／65 例（1.5%）に認められた。

重篤な TEAE は 2／65 例（3.1%）に発現した。2 例とも回復し、治験薬と関連なしと判断された。

治験薬の投与中止に至った TEAE は 2／65 例（3.1%）に発現した。

表 2.7.6.27-7 TEAE の要約（パート A）（SAF）

	BAY 94-8862 2.5 mg OD n=16 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD n=16 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD n=17 (100%)	Placebo n=16 (100%)	Total n=65 (100%)
Any TEAE	10 (62.5%)	6 (37.5%)	5 (29.4%)	6 (37.5%)	27 (41.5%)
Maximum intensity					
Mild	7 (43.8%)	3 (18.8%)	5 (29.4%)	4 (25.0%)	19 (29.2%)
Moderate	3 (18.8%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	2 (12.5%)	6 (9.2%)
Severe	0 (0.0%)	2 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.1%)
Outcome					
Recovered / resolved	8 (50.0%)	4 (25.0%)	4 (23.5%)	6 (37.5%)	22 (33.8%)
Recovering / resolving	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)
Not recovered / not resolved	1 (6.3%)	1 (6.3%)	1 (5.9%)	0 (0.0%)	3 (4.6%)
Fatal	0 (0.0%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)
Any drug-related TEAE	3 (18.8%)	2 (12.5%)	1 (5.9%)	1 (6.3%)	7 (10.8%)
Maximum intensity					
Mild	2 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (5.9%)	1 (6.3%)	5 (7.7%)
Moderate	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.1%)
Any TEAE related to procedures required by the protocol	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
TEAE-related death	0 (0.0%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)
Any SAE	1 (6.3%)	2 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (4.6%)
Outcome					
Recovered / resolved	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.1%)
Fatal [a]	0 (0.0%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)
Any drug-related SAE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Discontinuation of study drug due to TEAE [a]	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.1%)
Discontinuation of study drug due to SAE [a]	0 (0.0%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)

TEAE treatment-emergent adverse event

a Subject [redacted] experienced sudden cardiac death assessed as not related to study drug. He was not counted as subject who discontinued study drug due to adverse event (Subject [redacted] and Subject [redacted]).

Source: A52945/Table 14.3.1/1, 14.3.2/1, 14.3.2/3, 14.3.2/5

パート B

TEAE の要約を表 2.7.6.27-8 に示す。

SAF で、218／392 例（55.6%）に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。各群の発現割合は、プラセボ群 33／65 例（50.8%）並びにフィネレノン 2.5mg 1 日 1 回投与群 31／66 例（47.0%）、5mg 1 日 1 回投与群 36／67 例（53.7%）、10mg 1 日 1 回投与群 34／67 例（50.7%）及び 5mg 1 日 2 回投与群 34／64 例（53.1%）と同程度であったが、スピロノラクトン群では 50／63 例（79.4%）に TEAE が発現した。TEAE が発現した被験者のうち、SAF で 135／218 例（61.9%）は試験終了時までに回復し、64／218 例（29.4%）は試験終了時までに回復しなかった。

SAF で 83／392 例（21.2%）に少なくとも 1 件の治験薬と関連のある TEAE が発現した。各群の発現割合は、プラセボ群 7／65 例（10.8%）、フィネレノン 2.5mg 1 日 1 回投与群 10／66 例（15.2%）、5mg 1 日 1 回投与群 13／67 例（19.4%）、10mg 1 日 1 回投与群 13／67 例（19.4%）及び 5mg 1 日 2 回投与群 14／64 例（21.9%）並びにスピロノラクトン群 26／63 例（41.3%）であった。

死亡は認められなかった。

重篤な TEAE は SAF で 23／392 例（5.9%）に発現し、そのうち 21 例（5.4%）が試験終了時までに回復した。フィネレノンの各用量群で重篤な TEAE の発現割合に大きな違いはなかった。重篤な TEAE の発現割合が最も高かったのはスピロノラクトン群で、8／63 例（12.7%）であった。

治験薬と関連のある重篤な TEAE は SAF で 8／392 例（2.0%）に発現し、そのうち 5 例がスピロノラクトン群であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は 37／392 例（9.4%）に発現し、そのうち 12 例（3.1%）は重篤な TEAE により投与を中止した。各群の重篤な TEAE で投与を中止した被験者はプラセボ群が 2／65 例（3.1%）、フィネレノン 2.5mg 1 日 1 回投与群が 2／66 例（3.0%）、5mg 1 日 1 回投与群が 2／67 例（3.0%）、10mg 1 日 1 回投与群が 1／67 例（1.5%）及び 5mg 1 日 2 回投与群が 1／64 例（1.6%）並びにスピロノラクトン群が 4／63 例（6.3%）であった。TEAE 又は重篤な TEAE による治験薬の投与中止の割合は、フィネレノンの各用量群とプラセボ群は同程度であり、スピロノラクトン群で高かった。

表 2.7.6.27-8 TEAEの要約（パートB）（SAF）

	BAY 94-8862 2.5 mg OD n=66 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD n=67 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD n=67 (100%)	BAY 94-8862 5 mg BID n=64 (100%)	Spironolactone n=63 (100%)	Placebo n=65 (100%)	Total n=392 (100%)
Any TEAE	31 (47.0%)	36 (53.7%)	34 (50.7%)	34 (53.1%)	50 (79.4%)	33 (50.8%)	218 (55.6%)
Maximum intensity							
Mild	15 (22.7%)	27 (40.3%)	23 (34.3%)	24 (37.5%)	28 (44.4%)	20 (30.8%)	137 (34.9%)
Moderate	14 (21.2%)	8 (11.9%)	11 (16.4%)	9 (14.1%)	22 (34.9%)	11 (16.9%)	75 (19.1%)
Severe	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	2 (3.1%)	6 (1.5%)
Outcome							
Unknown	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Recovered / resolved	22 (33.3%)	22 (32.8%)	21 (31.3%)	26 (40.6%)	31 (49.2%)	13 (20.0%)	135 (34.4%)
Recovering / resolving	1 (1.5%)	2 (3.0%)	3 (4.5%)	4 (6.3%)	5 (7.9%)	1 (1.5%)	16 (4.1%)
Recovered / resolved with sequelae	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	2 (0.5%)
Not recovered / not resolved	7 (10.6%)	12 (17.9%)	10 (14.9%)	4 (6.3%)	14 (22.2%)	17 (26.2%)	64 (16.3%)
Any drug-related TEAE	10 (15.2%)	13 (19.4%)	13 (19.4%)	14 (21.9%)	26 (41.3%)	7 (10.8%)	83 (21.2%)
Maximum intensity							
Mild	5 (7.6%)	11 (16.4%)	11 (16.4%)	9 (14.1%)	13 (20.6%)	3 (4.6%)	52 (13.3%)
Moderate	3 (4.5%)	2 (3.0%)	2 (3.0%)	4 (6.3%)	13 (20.6%)	3 (4.6%)	27 (6.9%)
Severe	2 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	4 (1.0%)
Any TEAE related to procedures required by the protocol	3 (4.5%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	4 (6.3%)	1 (1.5%)	13 (3.3%)
AE-related death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Any SAE	5 (7.6%)	3 (4.5%)	2 (3.0%)	1 (1.6%)	8 (12.7%)	4 (6.2%)	23 (5.9%)
Outcome							
Recovered / resolved	4 (6.1%)	3 (4.5%)	2 (3.0%)	1 (1.6%)	8 (12.7%)	3 (4.6%)	21 (5.4%)
Recovering / resolving	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Recovered / resolved with sequelae	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Any drug-related SAE	2 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	5 (7.9%)	0 (0.0%)	8 (2.0%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Discontinuation of study drug due to TEAE	7 (10.6%)	3 (4.5%)	4 (6.0%)	6 (9.4%)	11 (17.5%)	6 (9.2%)	37 (9.4%)
Discontinuation of study drug due to SAE	2 (3.0%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)	4 (6.3%)	2 (3.1%)	12 (3.1%)

Source: A52945/Table 14.3.1/2

2.7.6.27.2.4.3 有害事象

パートA

すべてのTEAEの発現例数及び発現割合を付表 2.7.6.27.a.1-1に示す。

SAFにおいてTEAEの発現割合が最も高かったSOCは、「一般・全身障害および投与部位の状態」が7／65例（10.8%）であり、次いで「感染症および寄生虫」が5例（7.7%）、「筋骨格系および結合組織障害」が4例（6.2%）であった。各群において、TEAEはいずれも最大1例に認められた。フィネレノンの各用量群でTEAEの発現割合に大きな違いはなかった。

フィネレノン 5mg 1日1回投与群で発現した2例の重篤で高度のTEAEを除いて、すべてのTEAEは軽度又は中等度であった。

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 2.7.6.27.a.1-3に示す。

SAFにおいて、治験薬と関連のあるTEAEはいずれも1／65例（1.5%）に認められた。フィネレノンの各用量群で治験薬と関連のあるTEAEの発現割合に大きな違いはなかった。

治験薬と関連のあるTEAEは軽度が5／65例（7.7%）、中等度が2／65例（3.1%）であり、高度はなかった（表 2.7.6.27-7）。

パートB

すべてのTEAEの発現例数及び発現割合を付表 2.7.6.27.a.1-2に、SAFで1%（4例）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 2.7.6.27-9に示す。

最も発現割合が高かったSOCは、「腎および尿路障害」が52／392例（13.3%）であり、次いで「臨床検査」が50例（12.8%）、「胃腸障害」が39例（9.9%）、「心臓障害」が38例（9.7%）及び「感染症および寄生虫症」が35例（8.9%）であった。スピロノラクトン群の「腎および尿路障害」の発現割合はフィネレノンの各用量群及びプラセボ群より高く、スピロノラクトン群が25／63例（39.7%）、フィネレノン2.5mg 1日1回投与群が3／66例（4.5%）、5mg 1日1回投与群が4／67例（6.0%）、10mg 1日1回投与群が8／67例（11.9%）、5mg 1日2回投与群が5／64例（7.8%）で、プラセボ群は7／65例（10.8%）であった。

SAFで8例（2.0%）以上に発現したTEAEは、腎機能障害が34／392例（8.7%）、高カリウム血症が20例（5.1%）、血中クレアチニン増加が13例（3.3%）、下痢が13例（3.3%）、浮動性めまいが13例（3.3%）、疲労が11例（2.8%）、悪心が10例（2.6%）及び腎不全が9例（2.3%）であった。

SAFで「臨床検査」に属するTEAEのうち4例（1.0%）以上に発現したTEAEは、血中クレアチニン増加が13／392例（3.3%）、糸球体濾過率減少が7例（1.8%）、血中尿素増加が6例（1.5%）及び体重増加が5例（1.3%）であった。

高カリウム血症は、プラセボ群では1／65例（1.5%）のみに認められ、フィネレノン 2.5mg 1日1回投与群で3／66例（4.5%）、5mg 1日1回投与群で1／67例（1.5%）、10mg 1日1回投与群で3／67例（4.5%）、5mg 1日2回投与群で5／64例（7.8%）とフィネレノンの3用量群で高く、スピロノラクトン群が7／63例（11.1%）で最も高かった。

血中クレアチニン増加は、プラセボ群では認められなかった。血中クレアチニン増加の発現割合はフィネレノンの各用量群及びスピロノラクトン群で高く、フィネレノン2.5mg 1日1回投与群で1／66例（1.5%）、5mg 1日1回投与群で2／67例（3.0%）、10mg 1日1回投与群で

5／67例（7.5%）、5mg 1 日 2 回投与群で 2／64 例（3.1%）、スピロノラクトン群で 3／63 例（4.8%）であった。

また、糸球体濾過率減少もプラセボ群では認められなかった。糸球体濾過率減少の発現割合はフィネレノンの 3 用量群（フィネレノン 2.5mg 1 日 1 回投与群、10mg 1 日 1 回投与群、5mg 1 日 2 回投与群）及びスピロノラクトン群で高く、それぞれ 2／66 例（3.0%）、2／67 例（3.0%）、1／64 例（1.6%）及び 2／63 例（3.2%）であった。

重症度が高度の TEAE が 6／392 例（1.5%）に認められ、軽度が 137 例（34.9%）、中等度が 75 例（19.1%）であった（表 2.7.6.27-8）。

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 2.7.6.27.a.1-4 に示す。

治験薬と関連のある TEAE の発現割合はスピロノラクトン群が 26／63 例（41.3%）で最も高かった。スピロノラクトン群は非盲検下で実施したことがこの結果の一因と考えられることに留意する必要がある（非盲検バイアス）。治験薬と関連のある TEAE の発現割合はプラセボ群で 7／65例（10.8%）、フィネレノン 2.5mg 1 日 1 回投与群で 10／66 例（15.2%）、5mg 1 日 1 回投与群で 13／67 例（19.4%）、10mg 1 日 1 回投与群で 13／67 例（19.4%）及び 5mg 1 日 2 回投与群で 14／64 例（21.9%）であった（表 2.7.6.27-8）。

治験薬と関連のある TEAE において、発現割合が高かった SOC は「腎および尿路障害」が 29／392例（7.4%）、次いで「臨床検査」が 23 例（5.9%）、「代謝および栄養障害」が 15 例（3.8%）、「胃腸障害」が 13 例（3.3%）、「神経系障害」が 9 例（2.3%）であった。「腎および尿路障害」の発現割合はプラセボ群が 2／65 例（3.1%）、フィネレノン 2.5mg 1 日 1 回投与群が 1／66 例（1.5%）、5mg 1 日 1 回投与群が 2／67 例（3.0%）、10mg 1 日 1 回投与群が 6／67 例（9.0%）、5mg 1 日 2 回投与群が 2／64 例（3.1%）及びスピロノラクトン群が 16／63 例（25.4%）で、スピロノラクトン群が高かった（付表 2.7.6.27.a.1-4）。

SAF で 4 例（1.0%）以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は、腎機能障害が 20／392 例（5.1%）、高カリウム血症が 12 例（3.1%）、血中クレアチニン増加が 10 例（2.6%）、下痢が 7 例（1.8%）、糸球体濾過率減少が 7 例（1.8%）、浮動性めまいが 5 例（1.3%）、悪心が 4 例（1.0%）、血中尿素増加が 4 例（1.0%）、腎不全が 4 例（1.0%）及び低血圧が 4 例（1.0%）であった（付表 2.7.6.27.a.1-4）。

重症度が高度の治験薬と関連のある TEAE は SAF で 4／392 例（1.0%）に発現し、軽度が 52 例（13.3%）、中等度が 27 例（6.9%）であった（表 2.7.6.27-8）。

表 2.7.6.27-9 SAF で 1%（4 例）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（パート B）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.0	器官別大分類 基本語	BAY 94-8862 2.5 mg OD n=66 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD n=67 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD n=67 (100%)	BAY 94-8862 5 mg BID n=64 (100%)	Spironolactone n=63 (100%)	Placebo n=65 (100%)	Total n=392 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		31 (47.0%)	36 (53.7%)	34 (50.7%)	34 (53.1%)	50 (79.4%)	33 (50.8%)	218 (55.6%)
Cardiac disorders	心臓障害	6 (9.1%)	7 (10.4%)	7 (10.4%)	3 (4.7%)	6 (9.5%)	9 (13.8%)	38 (9.7%)
Angina pectoris	狭心症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (4.6%)	5 (1.3%)
Bradycardia	徐脈	2 (3.0%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (1.3%)
Bundle branch block right	右脚ブロック	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	1 (1.5%)	4 (1.0%)
Cardiac failure	心不全	0 (0.0%)	1 (1.5%)	3 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	5 (1.3%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	1 (1.5%)	4 (1.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (7.6%)	8 (11.9%)	6 (9.0%)	5 (7.8%)	9 (14.3%)	6 (9.2%)	39 (9.9%)
Abdominal pain	腹痛	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (3.1%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	5 (1.3%)
Constipation	便秘	1 (1.5%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	5 (1.3%)
Diarrhoea	下痢	3 (4.5%)	4 (6.0%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	2 (3.2%)	1 (1.5%)	13 (3.3%)
Nausea	悪心	1 (1.5%)	2 (3.0%)	3 (4.5%)	2 (3.1%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	10 (2.6%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.5%)	7 (10.4%)	4 (6.0%)	7 (10.9%)	4 (6.3%)	5 (7.7%)	30 (7.7%)
Asthenia	無力症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (1.0%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	2 (3.1%)	6 (1.5%)
Fatigue	疲労	1 (1.5%)	4 (6.0%)	0 (0.0%)	2 (3.1%)	3 (4.8%)	1 (1.5%)	11 (2.8%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (7.6%)	4 (6.0%)	10 (14.9%)	4 (6.3%)	7 (11.1%)	5 (7.7%)	35 (8.9%)
Bronchitis	気管支炎	2 (3.0%)	2 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	2 (3.1%)	7 (1.8%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0 (0.0%)	1 (1.5%)	3 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	6 (1.5%)
Injury, poisoning, and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (4.5%)	2 (3.1%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	6 (1.5%)
Investigations	臨床検査	6 (9.1%)	5 (7.5%)	8 (11.9%)	8 (12.5%)	14 (22.2%)	9 (13.8%)	50 (12.8%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (1.5%)	2 (3.0%)	5 (7.5%)	2 (3.1%)	3 (4.8%)	0 (0.0%)	13 (3.3%)
Blood urea increased	血中尿素増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	2 (3.2%)	1 (1.5%)	6 (1.5%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	2 (3.0%)	0 (0.0%)	2 (3.0%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	7 (1.8%)
Weight increased	体重増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	3 (4.6%)	5 (1.3%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5 (7.6%)	6 (9.0%)	4 (6.0%)	6 (9.4%)	9 (14.3%)	3 (4.6%)	33 (8.4%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	3 (4.5%)	1 (1.5%)	3 (4.5%)	5 (7.8%)	7 (11.1%)	1 (1.5%)	20 (5.1%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (1.5%)	2 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	4 (1.0%)

表 2.7.6.27-9 SAF で 1%（4 例）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（パート B）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.0	器官別大分類 基本語	BAY 94-8862 2.5 mg OD n=66 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD n=67 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD n=67 (100%)	BAY 94-8862 5 mg BID n=64 (100%)	Spironolactone n=63 (100%)	Placebo n=65 (100%)	Total n=392 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (6.1%)	1 (1.5%)	3 (4.5%)	0 (0.0%)	6 (9.5%)	3 (4.6%)	17 (4.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	4 (6.1%)	4 (6.0%)	4 (6.0%)	8 (12.5%)	3 (4.8%)	2 (3.1%)	25 (6.4%)
Dizziness	浮動性めまい	2 (3.0%)	3 (4.5%)	1 (1.5%)	5 (7.8%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	13 (3.3%)
Headache	頭痛	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	4 (1.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	4 (6.2%)	8 (2.0%)
Insomnia	不眠症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	3 (4.6%)	4 (1.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	3 (4.5%)	4 (6.0%)	8 (11.9%)	5 (7.8%)	25 (39.7%)	7 (10.8%)	52 (13.3%)
Pollakiuria	頻尿	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	4 (1.0%)
Renal failure	腎不全	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)	5 (7.9%)	0 (0.0%)	9 (2.3%)
Renal impairment	腎機能障害	0 (0.0%)	2 (3.0%)	6 (9.0%)	2 (3.1%)	18 (28.6%)	6 (9.2%)	34 (8.7%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	4 (1.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦郭障害	0 (0.0%)	4 (6.0%)	2 (3.0%)	2 (3.1%)	3 (4.8%)	2 (3.1%)	13 (3.3%)
Dyspnoea	呼吸困難	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (3.1%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	5 (1.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	3 (4.7%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	5 (1.3%)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0%)	2 (3.0%)	3 (4.5%)	1 (1.6%)	3 (4.8%)	2 (3.1%)	11 (2.8%)
Hypertension	高血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	2 (3.1%)	4 (1.0%)
Hypotension	低血圧	0 (0.0%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	5 (1.3%)

Source: A52945/Table 14.3.1/6

2.7.6.27.2.4.4 死亡

パートA

動脈性高血圧、NYHA 機能分類がⅢ度の心不全、腎障害、貧血、末梢動脈疾患、脳虚血、発作性心房細動、パーキンソン病の病歴を有していた 7[redacted] 歳の白人男性が心突然死により死亡した。本被験者は左下肢の丹毒のため入院し、静脈内スルタミシリンの投与を受けていた。更に、過去に診断された拡張型心筋症による下肢浮腫を伴う非代償性心不全を有していた。心エコーにより、左室駆出率 26%の心臓ポンプ機能低下が示された。心不全の治療薬として、メトプロロール、フロセミド、ramipril 及びヒドロクロロチアジドが使用された（A52945/Section 15）。

本被験者は入院中にフィネレノン 5mg 1 日 1 回投与群に無作為割付けされ、治験薬の投与を受けた。治験薬投与開始日の血清カリウム値は低かった（3.3mmol/L）。治験薬投与開始から 2 日後、被験者は退院した。治験薬投与開始から 4 日後、被験者は就寝中に心突然死により死亡した。治験薬は死亡の前日まで投与されていた。剖検は実施されなかった。

治験責任（分担）医師は本事象を治験薬と関連なしと判断し、原疾患である LVSD を伴う慢性左心不全が主な死因とした。

パートB

パート B で死亡は認められなかった。

2.7.6.27.2.4.5 重篤な有害事象

パートA

重篤な TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.27-10 に示す。

死亡を除く重篤な TEAE は SAF で 2／65 例（3.1%）に認められた。その内訳は、フィネレノン 2.5mg 1 日 1 回投与群の 1 例に発現した中等度の細菌性敗血症とフィネレノン 5mg 1 日 1 回投与群の 1 例に発現した高度の狭心症であった。いずれも回復し、治験薬と関連はないと判断された。フィネレノン 2.5mg 1 日 1 回投与群の 1 例は治験薬の用量調節なしに試験を継続した。フィネレノン 5mg 1 日 1 回投与群の 1 例は、前述の重篤な TEAE により試験を中止した（A52945/Table 14.3.2/3、Section 15）。

表 2.7.6.27-10 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（パートA）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.0	器官別大分類 基本語	BAY 94-8862 2.5 mg OD n=16 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD n=16 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD n=17 (100%)	Placebo n=16 (100%)	Total n=65 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		1 (6.3%)	2 (12.5%)	0	0	3 (4.6%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (6.3%)	0	0	1 (1.5%)
Angina pectoris	狭心症	0	1 (6.3%)	0	0	1 (1.5%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (6.3%)	0	0	1 (1.5%)
Sudden cardiac death	心突然死	0	1 (6.3%)	0	0	1 (1.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (6.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
Bacterial sepsis	細菌性敗血症	1 (6.3%)	0	0	0	1 (1.5%)

Source: A52945/Table 14.3.1/7

パートB

重篤なTEAEの発現例数及び発現割合を表 2.7.6.27-11に示す。

重篤なTEAEはSAFで23／392例（5.9%）に認められた。各群では、プラセボ群で4／65例（6.2%）、フィネレノン2.5mg 1日1回投与群で5／66例（7.6%）、5mg 1日1回投与群で3／67例（4.5%）、10mg 1日1回投与群で2／67例（3.0%）、5mg 1日2回投与群で1／64例（1.6%）、スピロノラクトン群で8／63例（12.7%）であった。フィネレノンの各用量群で重篤なTEAEの発現割合に大きな違いはなかった。

重篤なTEAEにおいて、最も発現割合が高かったSOCは「心臓障害」が8／392例（2.0%）であった。最も発現割合が高かった重篤なTEAEは高カリウム血症が4例（1.0%）で、その内訳はフィネレノン2.5mg 1日1回投与群で1／66例（1.5%）、5mg 1日2回投与群で1／64例（1.6%）、スピロノラクトン群で2／63例（3.2%）であった。

治験薬と関連のある重篤なTEAEの発現例数及び発現割合を付表 2.7.6.27.a.1-5に示す。治験薬と関連のある重篤なTEAEはSAFで8／392例（2.0%）に認められた。各群の発現割合は、フィネレノン2.5mg 1日1回投与群で2／66例（3.0%）、5mg 1日2回投与群で1／64例（1.6%）、スピロノラクトン群で5／63例（7.9%）であった。プラセボ群、フィネレノン5mg 1日1回投与群及び10mg 1日1回投与群では治験薬と関連のある重篤なTEAEは認められなかった（表 2.7.6.27-8）。フィネレノンの各用量群で治験薬と関連のある重篤なTEAEの発現割合に大きな違いはなかった。

表 2.7.6.27-11 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.0	器官別大分類 基本語	BAY 94-8862 2.5 mg OD n=66 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD n=67 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD n=67 (100%)	BAY 94-8862 5 mg BID n=64 (100%)	Spironolactone n=63 (100%)	Placebo n=65 (100%)	Total n=392 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		5 (7.6%)	3 (4.5%)	2 (3.0%)	1 (1.6%)	8 (12.7%)	4 (6.2%)	23 (5.9%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.5%)	3 (4.5%)	2 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.1%)	8 (2.0%)
Atrial fibrillation	心房細動	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Cardiac arrest	心停止	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Cardiac failure	心不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	2 (0.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	1 (1.5%)	4 (1.0%)
Bronchitis	気管支炎	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Diverticulitis	憩室炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Gangrene	壊疽	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Infection	感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Investigations	臨床検査	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Electrocardiogram T wave inversion	心電図 T 波逆転	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	4 (1.0%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	4 (1.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Myalgia	筋肉痛	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Hallucination, auditory	幻聴	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Hallucination, visual	幻視	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)
Renal failure	腎不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Renal impairment	腎機能障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

表 2.7.6.27-11 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.0	器官別大分類 基本語	BAY 94-8862 2.5 mg OD n=66 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD n=67 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD n=67 (100%)	BAY 94-8862 5 mg BID n=64 (100%)	Spironolactone n=63 (100%)	Placebo n=65 (100%)	Total n=392 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦郭障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Dyspnoea	呼吸困難	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Hypertension	高血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.3%)

Source: A52945/Table 14.3.1/8

2.7.6.27.2.4.6 その他の重要な有害事象

パート A

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 2.7.6.27-12 に示す。

投与中止に至った TEAE は SAF で 2／65 例（3.1%）に認められた。その内訳はフィネレノン 2.5mg 1 日 1 回群の 1 例に発現した非重篤で中等度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加、及び 5mg 1 日 1 回投与群の 1 例に発現した重篤で高度の狭心症であり、いずれも回復した（A52945/Table 14.3.2/3、14.3.2/5）。

表 2.7.6.27-12 治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数及び発現割合（パート A）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.0	器官別大分類 基本語	BAY 94-8862 2.5 mg OD n=16 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD n=16 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD n=17 (100%)	Placebo n=16 (100%)	Total n=65 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0	2 (3.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (6.3%)	0	0	1 (1.5%)
Angina pectoris	狭心症	0	1 (6.3%)	0	0	1 (1.5%)
Investigations	臨床検査	1 (6.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (6.3%)	0	0	0	1 (1.5%)

Source: A52945/Table 14.3.1/13

パート B

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 2.7.6.27-13 に示す。

治験薬の投与中止に至った TEAE は SAF で 37／392 例（9.4%）に認められた。各群の発現割合は、プラセボ群で 6／65 例（9.2%）、フィネレノン 2.5mg 1 日 1 回投与群で 7／66 例（10.6%）、5mg 1 日 1 回投与群で 3／67 例（4.5%）、10mg 1 日 1 回投与群で 4／67 例（6.0%）、5mg 1 日 2 回投与群で 6／64 例（9.4%）及びスピロノラクトン群で 11／63 例（17.5%）であった。フィネレノンの各用量群で治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合に大きな違いはなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE において、SAF で 4 例（1.0%）以上に認められた SOC は「腎および尿路障害」が 8／392 例（2.0%）、「胃腸障害」が 6 例（1.5%）、「臨床検査」が 6 例（1.5%）、「代謝および栄養障害」が 6 例（1.5%）、「心臓障害」が 4 例（1.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 4 例（1.0%）であった。

SAF で 4 例（1.0%）以上に認められた投与中止に至った TEAE は腎機能障害が 6／392 例（1.5%）及び高カリウム血症が 6／392 例（1.5%）であった。投与中止に至った TEAE の発現例数が少なかったため、各群の潜在的な差について確固たる結論出すことはできなかった。

スピロノラクトン群で 3／63 例（4.8%）以上に認められた特に注目すべき TEAE は腎機能障害が 18 例（28.6%）、高カリウム血症が 7 例（11.1%）、疲労が 3 例（4.8%）、血中クレアチニン増加が 3 例（4.8%）であった（表 2.7.6.27-9）。

表 2.7.6.27-13 治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.0	器官別大分類 基本語	BAY 94-8862 2.5 mg OD n=66 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD n=67 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD n=67 (100%)	BAY 94-8862 5 mg BID n=64 (100%)	Spironolactone n=63 (100%)	Placebo n=65 (100%)	Total n=392 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		7 (10.6%)	3 (4.5%)	4 (6.0%)	6 (9.4%)	11 (17.5%)	6 (9.2%)	37 (9.4%)
Cardiac disorders	心臓障害	0 (0.0%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	4 (1.0%)
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Cardiac arrest	心停止	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Cardiac failure	心不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Vertigo	回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	6 (1.5%)
Abdominal pain	腹痛	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)
Diarrhoea	下痢	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Nausea	悪心	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	3 (0.8%)
Vomiting	嘔吐	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	4 (1.0%)
Asthenia	無力症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Chest pain	胸痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Chills	悪寒	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Fatigue	疲労	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Malaise	倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫	2 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	3 (0.8%)
Gangrene	壊疽	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Influenza	インフルエンザ	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Investigations	臨床検査	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)	4 (6.3%)	0 (0.0%)	6 (1.5%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Blood urea increased	血中尿素増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)
Renal function test abnormal	腎機能検査異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

表 2.7.6.27-13 治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.0	器官別大分類 基本語	BAY 94-8862 2.5 mg OD n=66 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD n=67 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD n=67 (100%)	BAY 94-8862 5 mg BID n=64 (100%)	Spironolactone n=63 (100%)	Placebo n=65 (100%)	Total n=392 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.1%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	6 (1.5%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.1%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	6 (1.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	3 (0.8%)
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Headache	頭痛	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	2 (0.5%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Hallucination, auditory	幻聴	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Hallucination, visual	幻視	1 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)	5 (7.9%)	1 (1.5%)	8 (2.0%)
Renal failure chronic	慢性腎不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Renal injury	腎損傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Renal impairment	腎機能障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	4 (6.3%)	1 (1.5%)	6 (1.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦郭障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Dyspnoea	呼吸困難	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

Source: A52945/Table 14.3.1/14

2.7.6.27.2.4.7 臨床検査

パートA

血清カリウム値が 5.5mmol/L 超（5.8mmol/L）となった被験者は 1 例のみで来院 5（第 22 日±2 日）に認められた。この 1 例の 1 時点を除き、すべてのフィネレノン用量群及びプラセボ群のすべての時点において血清カリウム値は 5.1mmol/L 以下であり、基準範囲（3.4～5.4mmol/L）内であった。重度の高カリウム血症（血清カリウム値 6.0mmol/L 以上）は認められなかった。フィネレノン 5mg 1 日 1 回投与群及び 10mg 1 日 1 回投与群において、来院 5（第 22 日±2 日）における血清カリウム値のベースラインからの変化量の平均値は、来院 6（第 29 日±2 日）よりも高かった。プラセボ群と比較して、すべてのフィネレノン用量群で血清カリウム値のベースラインからの変化量が大きかったが、絶対値は ULN（5.4mmol/L）を超えなかった（A52945/Table 14.3.4/31）。

eGFR（MDRD）の最小値は、フィネレノン 10mg 1 日 1 回投与群の来院 6（第 29 日±2 日）における 44.5mL/min/1.73m^2 であった。ベースラインからの変化量の平均値及び中央値ではフィネレノン 10mg 1 日 1 回投与群の来院 4（第 15 日±1 日）における－4.04mL/min/1.73m^2 及び－6.10mL/min/1.73m^2 が最も低下した。フィネレノンの各用量群ではプラセボ群と比較してベースラインからの低下が大きかったが、この低下は限定的であり、臨床的に意味のある変化は示唆されなかった（A52945/Table 14.3.4/37）。

パートB

血清カリウム値の最大値はフィネレノン 5mg 1 日 2 回投与群における来院 6（第 22 日±2 日）及び来院 7（第 29 日±2 日）の 6.0mmol/L であった。対照的に、フィネレノン 10mg 1 日 1 回投与群の血清カリウム値の来院 6（第 22 日±2 日）及び来院 7（第 29 日±2 日）における最大値はそれぞれ 5.10mmol/L 及び 5.30mmol/L であり、ULN の 5.4mmol/L を下回った。血清カリウム値のベースラインからの変化量の平均値及び中央値は、治験薬投与期間のすべての来院において、すべてのフィネレノン用量群でスピロノラクトン群より小さかった（A52945/Table 14.3.4/32）。

いずれかの来院において血清カリウム値が 5.5mmol/L 超を示した被験者は、フィネレノン 5mg 1 日 2 回投与群及びスピロノラクトン群で各 4 例、フィネレノン 2.5mg 1 日 1 回投与群で 3 例、フィネレノン 5mg 1 日 1 回投与群で 1 例であった。重度の高カリウム血症（血清カリウム値が 6.0mmol/L 以上）の被験者は、フィネレノン 2.5mg 1 日 1 回群の 2 例のみであり、ベースライン及び来院 2（第 4 日±1 日）で 6.0mmol/L 超であった。その後の来院で、血清カリウム値が 6.0mmol/L 超の被験者は認められなかった（A52945/Table 14.3.4/117）。

フィネレノンの各用量群の血清マグネシウム値の最大値は 2.9mg/dL 以下であった（基準値は、年齢が 80 歳以下では 1.5～3.1mg/dL、年齢が 81 歳以上では 1.5～2.0mg/dL）。治験薬投与期間の来院における血清マグネシウム値のベースラインからの変化量はフィネレノンの各用量群とプラセボ群で同程度であった。フィネレノン投与による血清マグネシウム値の臨床的に意味のある変化はみられなかった（A52945/Table 14.3.4/28）。

eGFR のベースラインから来院 4（第 15 日±1 日）、来院 6（第 22 日±2 日）、来院 7（第 29 日±2 日）までの変化量の平均値及び中央値において、フィネレノンの各用量群でスピロノラクトン群と比較して減少量は小さかった。フィネレノン 5mg 1 日 2 回投与群の 1 例で来院 4（第 15 日±1 日）に外れ値（－66.8mL/min/1.73m^2）が認められた（A52945/Table 14.3.4/38）。

治験薬による臨床的に意味のある臨床検査値異常、特に血清カリウム及び血清マグネシウムにおける臨床的に意味のある変化はフィネレノンの各用量群で示唆されなかった。

2.7.6.27.2.4.8 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

パートA

フィネレノン2.5mg及び5mg 1日1回投与群のSBPのベースラインからの変化量の平均値（最大－10mmHg）は、プラセボ群（最大－9mmHg）と同程度の低下であった。一方で、フィネレノン10mg 1日1回投与群のSBPはより顕著に低下した（ベースラインからの変化量の平均値の最大－14mmHg）（A52945/Table 14.3.5/100）。

DBPのベースラインからの変化量の平均値は、フィネレノンの各用量群及びプラセボ群のいずれも小さく、同程度であった（－8～＋3mmHg）（A52945/Table 14.3.5/102）。

心拍数のベースラインからの変化量の平均値は、フィネレノンの各用量群及びプラセボ群のいずれも小さく、同程度であった（－2.8～＋5.9bpm）。フィネレノンによって引き起こされる血圧低下による反射性頻脈を示唆する被験者ごとの心拍数の最大値及びベースラインからの変化量の最大値はみられなかった（A52945/Table 14.3.5/104）。

治験薬による臨床的に意味のある臨床検査値異常、バイタルサイン又はECGへの好ましくない影響は示唆されなかった。

パートB

ANCOVAモデルに基づく来院7（第29日±2日）におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値のフィネレノンの各用量群とプラセボ群又はスピロノラクトン群の差において、DBP及び心拍数に差はほとんどなく、各群の違いは示唆されなかった（A52945/Table 14.3.5/117、14.3.5/121）。

SBPにおいて、ANCOVAモデルに基づく来院7（第29日±2日）におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値のフィネレノンの各用量群とスピロノラクトン群の差はいずれも0を上回り、その両側95%CIは0を含まず、スピロノラクトン群ではフィネレノン群より大きなSBPの低下が示唆された。フィネレノンの各用量群とプラセボ群との間に差は示唆されなかった（A52945/Table 14.3.5/113）。

バイタルサイン又はECGに対して治験薬による好ましくない影響は示唆されなかった。特に、フィネレノンによって引き起こされる好ましくない補正QT間隔（QTc）の延長はみられなかった。

2.7.6.27.3 結論

- パートBの主要評価項目の主要解析に基づき、フィネレノン5mg 1日2回投与群及び10mg 1日1回投与群でプラセボ群と比較して血清カリウム値の上昇は大きいことが示唆された。スピロノラクトン群と比較して、フィネレノン2.5mg 1日1回投与群、5mg 1日1回投与群、10mg 1日1回投与群及び5mg 1日2回投与群では血清カリウム値の上昇は小さいことが示唆された。

- 検討したすべてのフィネレノンの用量群でBNP及びNT-proBNPと同様にアルブミン尿を減少させることによる有効性のシグナルが示唆された（フィネレノン2.5mg 1日1回投与群を除く）。ナトリウム利尿ペプチドに対する効果は、パートBの中等度のCKDを有するLVSDを伴う安定した慢性心不全被験者集団において、スピロノラクトン25mg又は50mgの投与と少なくとも同程度であった。

- フィネレノン2.5mg、5mg及び10mgの1日1回投与並びに5mg 1日2回投与による4週間の投与は安全で忍容性は良好であった。フィネレノンの各用量群はプラセボ投与と比較して、

高カリウム血症の発現割合が高かったことを除き、TEAE の種類及びその発現割合に関して意味のある差は認められなかった。一方、スピロノラクトン群は TEAE の発現割合が最も高く、特に「腎および尿路障害」及び高カリウム血症の発現割合が高かった。治験薬と関連のある TEAE の発現割合も同様に、フィネレノンの各用量群及びプラセボ群と比較して、スピロノラクトン群で高かった。

参考文献一覧

1) Barker WH et al., Circulation 2006:113:799-805

2.7.6.27.a　付録

2.7.6.27.a.1　付表 2
付表 2.7.6.27.a.1-1　TEAE の発現例数及び発現割合（パート A）（SAF） 2
付表 2.7.6.27.a.1-2　TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF） 4
付表 2.7.6.27.a.1-3　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（パート A）（SAF） 11
付表 2.7.6.27.a.1-4　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF） 12
付表 2.7.6.27.a.1-5　治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF） 15
2.7.6.27.a.2　死亡した被験者の詳細 16
2.7.6.27.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 16

2.7.6.27.a.1 付表

付表 2.7.6.27.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（パート A）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.0	器官別大分類 基本語	BAY 94-8862 2.5 mg OD N=16 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD N=16 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD N=17 (100%)	Placebo N=16 (100%)	Total N=65 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		10 (62.5%)	6 (37.5%)	5 (29.4%)	6 (37.5%)	27 (41.5%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0	2 (3.1%)
Angina pectoris	狭心症	0	1 (6.3%)	0	0	1 (1.5%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (6.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (6.3%)	2 (11.8%)	0	3 (4.6%)
Constipation	便秘	0	1 (6.3%)	0	0	1 (1.5%)
Flatulence	鼓腸	0	0	1 (5.9%)	0	1 (1.5%)
Nausea	悪心	0	0	1 (5.9%)	0	1 (1.5%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (5.9%)	3 (18.8%)	7 (10.8%)
Chest pain	胸痛	1 (6.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
Fatigue	疲労	0	0	1 (5.9%)	1 (6.3%)	2 (3.1%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (6.3%)	0	0	1 (6.3%)	2 (3.1%)
Sudden cardiac death	心突然死	0	1 (6.3%)	0	0	1 (1.5%)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	0	0	1 (6.3%)	1 (1.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (12.5%)	1 (6.3%)	0	2 (12.5%)	5 (7.7%)
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	1 (6.3%)	1 (1.5%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0	2 (3.1%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	1 (6.3%)	1 (1.5%)
Bacterial sepsis	細菌性敗血症	1 (6.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (6.3%)	0	1 (5.9%)	0	2 (3.1%)
Fall	転倒	0	0	1 (5.9%)	0	1 (1.5%)
Joint injury	関節損傷	1 (6.3%)	0	0	0	1 (1.5%)

付表 2.7.6.27.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（パート A）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.0	器官別大分類 基本語	BAY 94-8862 2.5 mg OD N=16 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD N=16 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD N=17 (100%)	Placebo N=16 (100%)	Total N=65 (100%)
Investigations	臨床検査	1 (6.3%)	0	0	2 (12.5%)	3 (4.6%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (6.3%)	0	0	1 (6.3%)	2 (3.1%)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (6.3%)	1 (1.5%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (6.3%)	0	1 (5.9%)	0	2 (3.1%)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (6.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	1 (5.9%)	0	1 (1.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3%)	2 (12.5%)	1 (5.9%)	0	4 (6.2%)
Arthralgia	関節痛	0	1 (6.3%)	0	0	1 (1.5%)
Joint swelling	関節腫脹	1 (6.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	1 (5.9%)	0	1 (1.5%)
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (6.3%)	0	0	1 (1.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (6.3%)	0	0	2 (12.5%)	3 (4.6%)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	1 (6.3%)	1 (1.5%)
Headache	頭痛	1 (6.3%)	0	0	1 (6.3%)	2 (3.1%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (6.3%)	0	0	1 (1.5%)
Sleep disorder	睡眠障害	0	1 (6.3%)	0	0	1 (1.5%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (6.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
Pollakiuria	頻尿	1 (6.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (12.5%)	0	0	1 (6.3%)	3 (4.6%)
Cough	咳嗽	1 (6.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (6.3%)	0	0	1 (6.3%)	2 (3.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (6.3%)	0	0	1 (1.5%)
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (6.3%)	0	0	1 (1.5%)
Vascular disorders	血管障害	0	0	1 (5.9%)	0	1 (1.5%)
Hypotension	低血圧	0	0	1 (5.9%)	0	1 (1.5%)

Source: A52945/Table 14.3.1/5

付表 2.7.6.27.a.1-2 TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.0	器官別大分類 基本語	BAY 94-8862 2.5 mg OD N=66 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD N=67 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD N=67 (100%)	BAY 94-8862 5 mg BID N=64 (100%)	Spironolactone N=63 (100%)	Placebo N=65 (100%)	Total N=392 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		31 (47.0%)	36 (53.7%)	34 (50.7%)	34 (53.1%)	50 (79.4%)	33 (50.8%)	218 (55.6%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	3 (0.8%)
Anaemia	貧血	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	2 (0.5%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Cardiac disorders	心臓障害	6 (9.1%)	7 (10.4%)	7 (10.4%)	3 (4.7%)	6 (9.5%)	9 (13.8%)	38 (9.7%)
Angina pectoris	狭心症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	3 (4.6%)	5 (1.3%)
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	3 (0.8%)
Atrial flutter	心房粗動	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	2 (0.5%)
Atrial tachycardia	心房頻脈	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
Bradycardia	徐脈	2 (3.0%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	0	5 (1.3%)
Bundle branch block left	左脚ブロック	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	0	1 (1.5%)	0	2 (3.2%)	1 (1.5%)	4 (1.0%)
Cardiac arrest	心停止	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
Cardiac failure	心不全	0	1 (1.5%)	3 (4.5%)	0	0	1 (1.5%)	5 (1.3%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	2 (0.5%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	1 (1.5%)	0	0	2 (3.2%)	1 (1.5%)	4 (1.0%)
Palpitations	動悸	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (1.5%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	2 (0.5%)
Tachycardia	頻脈	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	1 (1.5%)	3 (0.8%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (1.6%)	2 (3.1%)	3 (0.8%)
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.5%)	2 (0.5%)
Vestibular disorder	前庭障害	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.3%)

付表 2.7.6.27.a.1-2 TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.0	器官別大分類 基本語	BAY 94-8862 2.5 mg OD N=66 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD N=67 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD N=67 (100%)	BAY 94-8862 5 mg BID N=64 (100%)	Spironolactone N=63 (100%)	Placebo N=65 (100%)	Total N=392 (100%)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	2 (0.5%)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (7.6%)	8 (11.9%)	6 (9.0%)	5 (7.8%)	9 (14.3%)	6 (9.2%)	39 (9.9%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	2 (3.2%)	0	5 (1.3%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Constipation	便秘	1 (1.5%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	5 (1.3%)
Diarrhoea	下痢	3 (4.5%)	4 (6.0%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	2 (3.2%)	1 (1.5%)	13 (3.3%)
Diverticulum	憩室	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Flatulence	鼓腸	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.5%)	2 (0.5%)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Haematochezia	血便排泄	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
Nausea	悪心	1 (1.5%)	2 (3.0%)	3 (4.5%)	2 (3.1%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	10 (2.6%)
Toothache	歯痛	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	0	2 (0.5%)
Vomiting	嘔吐	1 (1.5%)	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.5%)	3 (0.8%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.5%)	7 (10.4%)	4 (6.0%)	7 (10.9%)	4 (6.3%)	5 (7.7%)	30 (7.7%)
Asthenia	無力症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	0	4 (1.0%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
Chest pain	胸痛	0	0	0	1 (1.6%)	0	2 (3.1%)	3 (0.8%)
Chills	悪寒	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Fatigue	疲労	1 (1.5%)	4 (6.0%)	0	2 (3.1%)	3 (4.8%)	1 (1.5%)	11 (2.8%)
Feeling abnormal	異常感	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Feeling cold	冷感	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
Feeling hot	熱感	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Malaise	倦怠感	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	2 (3.1%)	6 (1.5%)
Thirst	口渇	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	0	2 (0.5%)

付表 2.7.6.27.a.1-2 TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.0	器官別大分類 基本語	BAY 94-8862 2.5 mg OD N=66 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD N=67 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD N=67 (100%)	BAY 94-8862 5 mg BID N=64 (100%)	Spironolactone N=63 (100%)	Placebo N=65 (100%)	Total N=392 (100%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.5%)	2 (0.5%)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Liver tenderness	肝圧痛	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (7.6%)	4 (6.0%)	10 (14.9%)	4 (6.3%)	7 (11.1%)	5 (7.7%)	35 (8.9%)
Bronchitis	気管支炎	2 (3.0%)	2 (3.0%)	0	0	1 (1.6%)	2 (3.1%)	7 (1.8%)
Cystitis	膀胱炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Diverticulitis	憩室炎	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	2 (0.5%)
Erysipelas	丹毒	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Fungal infection	真菌感染	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
Gangrene	壊疽	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	2 (0.5%)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	2 (0.5%)
Infection	感染	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Influenza	インフルエンザ	2 (3.0%)	0	0	1 (1.6%)	0	0	3 (0.8%)
Localised infection	限局性感染	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.5%)	2 (0.5%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	1 (1.5%)	3 (4.5%)	0	1 (1.6%)	1 (1.5%)	6 (1.5%)
Pneumonia	肺炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	2 (3.1%)	0	0	2 (0.5%)
Viral pharyngitis	ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
Wound infection	創傷感染	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	3 (4.5%)	2 (3.1%)	1 (1.6%)	0	6 (1.5%)
Accident	事故	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
Face injury	顔面損傷	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Limb injury	四肢損傷	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)

付表 2.7.6.27.a.1-2 TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.0	器官別大分類 基本語	BAY 94-8862 2.5 mg OD N=66 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD N=67 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD N=67 (100%)	BAY 94-8862 5 mg BID N=64 (100%)	Spironolactone N=63 (100%)	Placebo N=65 (100%)	Total N=392 (100%)
Investigations	臨床検査	6 (9.1%)	5 (7.5%)	8 (11.9%)	8 (12.5%)	14 (22.2%)	9 (13.8%)	50 (12.8%)
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 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	3 (0.8%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (1.5%)	2 (3.0%)	5 (7.5%)	2 (3.1%)	3 (4.8%)	0	13 (3.3%)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	1 (1.5%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	2 (0.5%)
Blood parathyroid hormone increased	血中副甲状腺ホルモン増加	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	3 (0.8%)
Blood pressure systolic increased	収縮期血圧上昇	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Blood urea increased	血中尿素増加	0	0	1 (1.5%)	2 (3.1%)	2 (3.2%)	1 (1.5%)	6 (1.5%)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Electrocardiogram T wave inversion	心電図Ｔ波逆転	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	2 (3.0%)	0	2 (3.0%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	0	7 (1.8%)
International normalised ratio increased	ＩＮＲ増加	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (1.5%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	2 (0.5%)
Weight decreased	体重減少	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	2 (0.5%)
Weight increased	体重増加	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	3 (4.6%)	5 (1.3%)
Cardioactive drug level increased	強心剤濃度増加	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	0	0	2 (3.2%)	1 (1.5%)	3 (0.8%)
Troponin increased	トロポニン増加	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Troponin I increased	トロポニンＩ増加	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Renal function test abnormal	腎機能検査異常	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Amino acid level increased	アミノ酸濃度増加	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
Epidermal growth factor receptor decreased	上皮増殖因子受容体減少	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.5%)	2 (0.5%)

付表 2.7.6.27.a.1-2 TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.0	器官別大分類 基本語	BAY 94-8862 2.5 mg OD N=66 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD N=67 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD N=67 (100%)	BAY 94-8862 5 mg BID N=64 (100%)	Spironolactone N=63 (100%)	Placebo N=65 (100%)	Total N=392 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5 (7.6%)	6 (9.0%)	4 (6.0%)	6 (9.4%)	9 (14.3%)	3 (4.6%)	33 (8.4%)
Dehydration	脱水	0	0	0	0	2 (3.2%)	0	2 (0.5%)
Gout	痛風	0	2 (3.0%)	0	0	0	1 (1.5%)	3 (0.8%)
Hyperglycaemia	高血糖	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	3 (4.5%)	1 (1.5%)	3 (4.5%)	5 (7.8%)	7 (11.1%)	1 (1.5%)	20 (5.1%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	0	3 (0.8%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (1.5%)	2 (3.0%)	0	0	0	1 (1.5%)	4 (1.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (6.1%)	1 (1.5%)	3 (4.5%)	0	6 (9.5%)	3 (4.6%)	17 (4.3%)
Arthralgia	関節痛	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	2 (0.5%)
Arthritis	関節炎	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Back pain	背部痛	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	2 (0.5%)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	1 (1.5%)	0	0	0	2 (3.2%)	0	3 (0.8%)
Joint stiffness	関節硬直	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
Joint swelling	関節腫脹	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	2 (0.5%)
Myalgia	筋肉痛	1 (1.5%)	0	0	0	1 (1.6%)	0	2 (0.5%)
Neck pain	頚部痛	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.5%)	2 (0.5%)
Pain in extremity	四肢痛	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	2 (0.5%)
Osteopenia	骨減少症	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Intervertebral disc degeneration	椎間板変性症	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	4 (6.1%)	4 (6.0%)	4 (6.0%)	8 (12.5%)	3 (4.8%)	2 (3.1%)	25 (6.4%)
Ageusia	味覚消失	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Dizziness	浮動性めまい	2 (3.0%)	3 (4.5%)	1 (1.5%)	5 (7.8%)	2 (3.2%)	0	13 (3.3%)
Dysgeusia	味覚異常	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
Headache	頭痛	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.5%)	4 (1.0%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
Paraesthesia	錯感覚	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	2 (0.5%)
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Syncope	失神	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	2 (0.5%)
Tension headache	緊張性頭痛	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)

付表 2.7.6.27.a.1-2 TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.0	器官別大分類 基本語	BAY 94-8862 2.5 mg OD N=66 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD N=67 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD N=67 (100%)	BAY 94-8862 5 mg BID N=64 (100%)	Spironolactone N=63 (100%)	Placebo N=65 (100%)	Total N=392 (100%)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (3.0%)	0	0	0	2 (3.2%)	4 (6.2%)	8 (2.0%)
Depression	うつ病	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Hallucination, auditory	幻聴	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
Hallucination, visual	幻視	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
Insomnia	不眠症	0	0	0	0	1 (1.6%)	3 (4.6%)	4 (1.0%)
Sleep disorder	睡眠障害	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.5%)	2 (0.5%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	3 (4.5%)	4 (6.0%)	8 (11.9%)	5 (7.8%)	25 (39.7%)	7 (10.8%)	52 (13.3%)
Dysuria	排尿困難	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
Nocturia	夜間頻尿	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
Pollakiuria	頻尿	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	4 (1.0%)
Polyuria	多尿	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
Renal failure	腎不全	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)	5 (7.9%)	0	9 (2.3%)
Renal failure chronic	慢性腎不全	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Renal injury	腎損傷	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Renal impairment	腎機能障害	0	2 (3.0%)	6 (9.0%)	2 (3.1%)	18 (28.6%)	6 (9.2%)	34 (8.7%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	4 (1.0%)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Vaginal haemorrhage	腟出血	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
Erectile dysfunction	勃起不全	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	2 (0.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	4 (6.0%)	2 (3.0%)	2 (3.1%)	3 (4.8%)	2 (3.1%)	13 (3.3%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	5 (1.3%)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	2 (0.5%)
Epistaxis	鼻出血	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	3 (0.8%)
Haemoptysis	喀血	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)

付表 2.7.6.27.a.1-2 TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.0	器官別大分類 基本語	BAY 94-8862 2.5 mg OD N=66 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD N=67 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD N=67 (100%)	BAY 94-8862 5 mg BID N=64 (100%)	Spironolactone N=63 (100%)	Placebo N=65 (100%)	Total N=392 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.5%)	3 (4.7%)	1 (1.6%)	0	5 (1.3%)
Erythema	紅斑	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Night sweats	寝汗	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Pruritus	そう痒症	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Rash	発疹	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
Rash macular	斑状皮疹	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Skin neoplasm excision	皮膚新生物切除	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Vascular disorders	血管障害	0	2 (3.0%)	3 (4.5%)	1 (1.6%)	3 (4.8%)	2 (3.1%)	11 (2.8%)
Haematoma	血腫	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
Hypertension	高血圧	0	0	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0	2 (3.1%)	4 (1.0%)
Hypotension	低血圧	0	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0	2 (3.2%)	0	5 (1.3%)
Peripheral coldness	末梢冷感	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)

Source: A52945/Table 14.3.1/6

付表 2.7.6.27.a.1-3 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（パート A）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.0	器官別大分類 基本語	BAY 94-8862 2.5 mg OD N=16 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD N=16 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD N=17 (100%)	Placebo N=16 (100%)	Total N=65 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		3 (18.8%)	2 (12.5%)	1 (5.9%)	1 (6.3%)	7 (10.8%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (6.3%)	0	0	1 (1.5%)
Constipation	便秘	0	1 (6.3%)	0	0	1 (1.5%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (6.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
Investigations	臨床検査	1 (6.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (6.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	0	1 (6.3%)	1 (1.5%)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	1 (6.3%)	1 (1.5%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (6.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
Pollakiuria	頻尿	1 (6.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (6.3%)	0	0	1 (1.5%)
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (6.3%)	0	0	1 (1.5%)
Vascular disorders	血管障害	0	0	1 (5.9%)	0	1 (1.5%)
Hypotension	低血圧	0	0	1 (5.9%)	0	1 (1.5%)

Source: A52945/Table 14.3.1/9

付表 2.7.6.27.a.1-4 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.0	器官別大分類 基本語	BAY 94-8862 2.5 mg OD N=66 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD N=67 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD N=67 (100%)	BAY 94-8862 5 mg BID N=64 (100%)	Spironolactone N=63 (100%)	Placebo N=65 (100%)	Total N=392 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		10 (15.2%)	13 (19.4%)	13 (19.4%)	14 (21.9%)	26 (41.3%)	7 (10.8%)	83 (21.2%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (3.0%)	4 (6.0%)	0	3 (4.7%)	2 (3.2%)	2 (3.1%)	13 (3.3%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	0	0	3 (0.8%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Constipation	便秘	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
Diarrhoea	下痢	1 (1.5%)	2 (3.0%)	0	2 (3.1%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	7 (1.8%)
Flatulence	鼓腸	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Nausea	悪心	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	4 (1.0%)
Vomiting	嘔吐	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (4.5%)	1 (1.5%)	3 (4.7%)	0	0	7 (1.8%)
Chills	悪寒	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Fatigue	疲労	0	2 (3.0%)	0	1 (1.6%)	0	0	3 (0.8%)
Feeling hot	熱感	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Malaise	倦怠感	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
Thirst	口渇	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	0	2 (0.5%)

付表 2.7.6.27.a.1-4 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.0	器官別大分類 基本語	BAY 94-8862 2.5 mg OD N=66 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD N=67 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD N=67 (100%)	BAY 94-8862 5 mg BID N=64 (100%)	Spironolactone N=63 (100%)	Placebo N=65 (100%)	Total N=392 (100%)
Investigations	臨床検査	2 (3.0%)	2 (3.0%)	5 (7.5%)	5 (7.8%)	8 (12.7%)	1 (1.5%)	23 (5.9%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (4.5%)	2 (3.1%)	3 (4.8%)	0	10 (2.6%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	3 (0.8%)
Blood pressure systolic increased	収縮期血圧上昇	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Blood urea increased	血中尿素増加	0	0	1 (1.5%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	0	4 (1.0%)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	2 (3.0%)	0	2 (3.0%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	0	7 (1.8%)
International normalised ratio increased	ＩＮＲ増加	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Weight increased	体重増加	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Renal function test abnormal	腎機能検査異常	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Epidermal growth factor receptor decreased	上皮増殖因子受容体減少	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (3.0%)	1 (1.5%)	3 (4.5%)	4 (6.3%)	4 (6.3%)	1 (1.5%)	15 (3.8%)
Gout	痛風	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (1.5%)	0	2 (3.0%)	4 (6.3%)	4 (6.3%)	1 (1.5%)	12 (3.1%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	2 (0.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	2 (0.5%)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	2 (0.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (3.0%)	1 (1.5%)	2 (3.0%)	2 (3.1%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	9 (2.3%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	5 (1.3%)
Dysgeusia	味覚異常	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
Headache	頭痛	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.3%)
Paraesthesia	錯感覚	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Syncope	失神	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Tension headache	緊張性頭痛	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)

付表 2.7.6.27.a.1-4 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.0	器官別大分類 基本語	BAY 94-8862 2.5 mg OD N=66 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD N=67 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD N=67 (100%)	BAY 94-8862 5 mg BID N=64 (100%)	Spironolactone N=63 (100%)	Placebo N=65 (100%)	Total N=392 (100%)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (3.0%)	0	0	0	0	0	2 (0.5%)
Hallucination, visual	幻視	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
Sleep disorder	睡眠障害	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (1.5%)	2 (3.0%)	6 (9.0%)	2 (3.1%)	16 (25.4%)	2 (3.1%)	29 (7.4%)
Pollakiuria	頻尿	0	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.5%)	2 (0.5%)
Polyuria	多尿	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.3%)
Renal failure	腎不全	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	2 (3.2%)	0	4 (1.0%)
Renal failure chronic	慢性腎不全	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Renal injury	腎損傷	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (1.5%)	5 (7.5%)	1 (1.6%)	12 (19.0%)	1 (1.5%)	20 (5.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	0	0	3 (0.8%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	2 (3.1%)	0	0	2 (0.5%)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Rash macular	斑状皮疹	0	0	0	1 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)
Vascular disorders	血管障害	0	2 (3.0%)	0	0	2 (3.2%)	0	4 (1.0%)
Hypotension	低血圧	0	2 (3.0%)	0	0	2 (3.2%)	0	4 (1.0%)

Source: A52945/Table 14.3.1/10

付表 2.7.6.27.a.1-5 治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.0	器官別大分類 基本語	BAY 94-8862 2.5 mg OD N=66 (100%)	BAY 94-8862 5 mg OD N=67 (100%)	BAY 94-8862 10 mg OD N=67 (100%)	BAY 94-8862 5 mg BID N=64 (100%)	Spironolactone N=63 (100%)	Placebo N=65 (100%)	Total N=392 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		2 (3.0%)	0	0	1 (1.6%)	5 (7.9%)	0	8 (2.0%)
Investigations	臨床検査	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)	0	4 (1.0%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (1.5%)	0	0	1 (1.6%)	2 (3.2%)	0	4 (1.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
Hallucination, visual	幻視	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	0	0	2 (3.2%)	0	2 (0.5%)
Renal failure	腎不全	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	0	1 (1.6%)	0	1 (0.3%)

Source: A52945/Table 14.3.1/12

2.7.6.27.a.2 死亡した被験者の詳細

パート A における死亡した被験者の詳細については、A52945/Table 14.3.2/1 及び Section 15 を参照のこと。

パート B で死亡は認められなかった。

2.7.6.27.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

パート A における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、A52945/Table 14.3.2/3 及び Section 15 を参照のこと。

パート B における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、A52945/Table 14.3.2/4 及び Section 15 を参照のこと。

2.7.6.28 【国外試験】糖尿病性腎症患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験 16243（報告書番号 PH-37857）

参照項目：5.3.5.1.4 PH-37857

2.7.6.28.1 試験計画の概要

試験の標題：

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：148 施設（オーストラリア、オーストリア、ブルガリア、カナダ、チェコ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、香港、ハンガリー、イスラエル、イタリア、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、南アフリカ、韓国、スペイン、スウェーデン、台湾、米国）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2013 年 6 月 12 日

最後の被験者の完了日： 2014 年 8 月 7 日

開発のフェーズ：第Ⅱ相

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 5（第 90 日±2 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 5（第 90 日±2 日）への変化を評価する。

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、標準治療に上乗せして 90 日間の治験薬投与を行った。

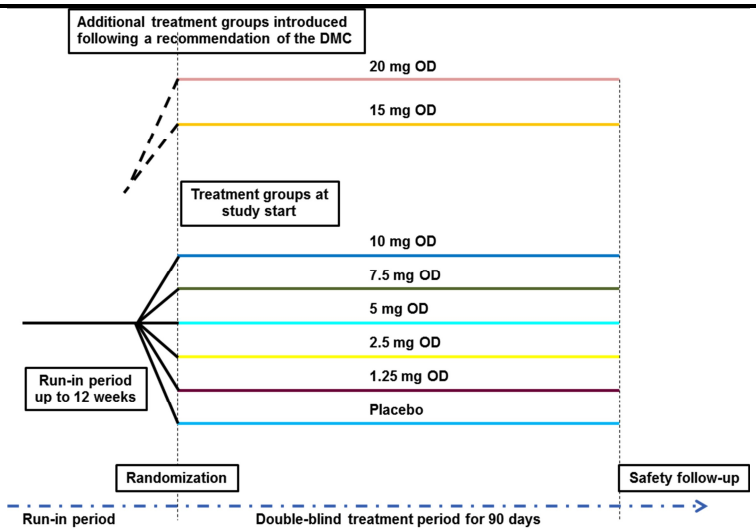
まず、フィネレノンの 5 用量群（1.25mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg）及びプラセボ群を比較することとし、適格と判断された被験者を、スクリーニング来院後 14 日以内に各群 1：1：1：1：1：1 の比で無作為割付けした。無作為割付けは被験者を地域〔ヨーロッパ、北アメリカ、アジア、その他（オーストラリア、イスラエル、南アフリカ）〕及びスクリーニング時のアルブミン尿区分（顕性アルブミン尿又は微量アルブミン尿）で層別化して行った。

データモニタリング委員会（DMC）でこれらの用量の安全性及び忍容性を確認した後、更に高用量の 2 群（フィネレノン 15mg 及び 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.

1.25 mg OD, 2.5 mg OD, 5 mg OD, 7.5 mg OD, 10 mg OD, 15 mg OD or 20 mg OD = フィネレノンの各用量

治験薬投与期間中の血清カリウム値が以下のいずれかを満たした場合、当該被験者の治験薬の投与を中止した（治験実施計画書改訂 1 以降）。

- 中央検査機関又は治験実施医療機関で測定した血清カリウム値が 5.6～6.0mmol/L で、48 時間以内に中央検査機関又は治験実施医療機関で再測定した血清カリウム値が 5.6mmol/L 以上の場合
- 中央検査機関で測定した血清カリウム値が 6.0mmol/L を超え、治験実施医療機関で測定した血清カリウム値が 5.6mmol/L 以上の場合
- 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

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。参加した治験実施医療機関の国の法律により必要であれば、最低年齢はより高くすることを可能とした。
- 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）あるいはその両方を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または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 5（第 90 日±2 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 3（第 30 日±2 日）、来院 4（第 60 日±2 日）及び来院 5（第 90 日±2 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 5（第 90 日±2 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 以下）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）及び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 3（第 30 日±2 日）及び来院 5（第 90 日±2 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、自由行動下血圧測定、体重、体格指数（BMI）、12 誘導心電図パラメータ及びイオヘキソールの血漿クリアランス

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 90 例

設定根拠：

有効性の主要評価項目である来院 5（第 90 日±2 日）における UACR のベースライン値に対する比を用いた用量依存性の検討を目的として被験者数を検討した。顕性アルブミン尿又は微量アルブミン尿を有する被験者を対象として実施した試験 14563 での UACR のベースライン値に対する比の幾何平均値及び幾何標準偏差（SD）に基づいて、各群の来院 5（第 90 日±2 日）における UACR のベースライン値に対する比について五つのシナリオを想定した。五つのシナリオのうち一つは顕性アルブミン尿の被験者数と比較して微量アルブミン尿の被験者数が多い場合に効果量が減弱することを想定した（シナリオ 5）。各群の FAS に適合する被験者数を複数仮定し、5 用量群及びプラセボ群（高用量群の追加を決定する DMC で投与群の追加が認められなかった場合）並びに 6 用量群及びプラセボ群（高用量群の追加を決定する DMC でフィネレノン 15mg 群の追加が認められた場合）におけるこれらの五

つのシナリオに対する検出力を有意水準片側5%の下で算出した。

5用量群及びプラセボ群の場合、1群あたりの被験者数が90例のときの検出力はシナリオ5（80%）を除き88%以上であり最大で96%であった。無作為割付け後の脱落率を10%と仮定した場合、1群あたり100例を無作為割付けすることが必要であり、スクリーニング不適格を50%と仮定すると試験全体で1,200例の組入れが必要となった。

6用量群及びプラセボ群の場合、用量群の追加は検出力を高めるため、各群の被験者数は5用量群及びプラセボ群の場合よりも少ない1群あたりの被験者数75例で検出力はシナリオ5（83%）を除き87%以上であり最大で99%であった。5用量群及びプラセボ群の場合と同様のスクリーニング不適格及び無作為割付け後の脱落率を仮定すると、1群あたり83例を無作為割付けすることが必要であり、組入れが必要な被験者数は試験全体で1,200例を超えなかった。

フィネレノン20mg群の追加がDMCで認められた場合の被験者数は、治験実施計画書では検討しなかった。しかし、被験者数が1群あたり75例とした場合、7用量群及びプラセボ群では検出力が高まると考えられた。

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5（第90日±2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、地域を因子とし、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5（第90日±2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。有意水準は片側5%とした。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）〕に、中止例については中止時又は追跡調査時のいずれか高い方のUACRで補完する方法を組み合わせて適用した。

用量依存性（線形性）は帰無仮説 $H_0: L_8' * \mu = 0$ について有意水準片側5%でF検定を行った。$\mu = (\mu_1, \ldots, \mu_8)'$は、ベースラインのUACRの対数変換値及び層別因子（スクリーニング時のアルブミン尿区分及び地域）で調整されたフィネレノンの7用量群及びプラセボ群の来院5（第90日±2日）におけるUACRのベースライン値に対する比の対数変換値である。L_8'はフィネレノンの各用量間の隔たりを反映する線形対比であり$L_8' = (6.125, 5.125, 4.125, 2.125, 0.125, -1.875, -5.875, -9.875)$とした。なお、線形対比の重みは最小投与量である1.25mgを考慮して定義し、また符号は片側検定であることを踏まえ選択した。この時、対立仮説 $H_1: L_8' * \mu > 0$ は群間平均における線形傾向を示す。

上記帰無仮説が棄却された場合、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逐次的手順により有意水準を片側5%として

フィネレノンの各用量群をプラセボ群と対比較した。

主要評価項目のその他の補足的解析を FAS 及び PPS を対象として実施し、補完法の感度分析は FAS で実施した。主要評価項目は部分集団について同様の解析を実施した。

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。

来院 3（第 30 日±2 日）、来院 4（第 60 日±2 日）及び来院 5（第 90 日±2 日）における UACR のベースライン値に対する比について、用量群を主要因子、層別因子（スクリーニング時のアルブミン尿区分及び地域）、時間、用量×時間の相互作用を因子とし、更に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 を共変量とした混合効果反復測定モデルを用いて解析を実施した。探索的に治療効果についての有意水準は両側 5%とした。

有効性バイオマーカーの対数値及び HRQoL について、用量群を主要因子、スクリーニング時のアルブミン尿区分及び地域を因子とし、ベースライン値を共変量とした ANCOVA を実施した。

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 3（第 30 日±2 日）及び来院 5（第 90 日±2 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 日後までに発現又は悪化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.17.0 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。

2.7.6.28.2 成績

2.7.6.28.2.1 試験対象集団

2.7.6.28.2.1.1 被験者の内訳

23 ヵ国の 148 施設で 1,501 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 678 例はスクリーニングで不適格となり、823 例が無作為割付けされた。各群別では、プラセボ群に 94 例、フィネレノン 1.25mg 群に 96 例、2.5mg 群に 92 例、5mg 群に 100 例、7.5mg 群に 98 例、10mg 群に 98 例、15mg 群に 125 例及び 20mg 群に 120 例が無作為割付けされた。無作為割付けされた 823 例のうち、2 例（0.2%）は治験薬が投与されず、821 例（99.8%）が治験薬の投与を受けた（PH-37857/Table 14.1/3）。

無作為割付けされた 823 例のうち、764 例（92.8%）が治験薬の投与を完了し、治験薬の投与を受けなかった 2 例を含む 59 例（7.2%）が治験薬の投与を中止した。主な中止理由は有害事象が 35 例（4.3%）であった（PH-37857/Table 14.1/5）。

2.7.6.28.2.1.2 解析対象集団

無作為割付けされた 823 例のうち、2 例（0.2%）は治験薬が投与されなかったため、治験薬を投与された 821 例（99.8%）を SAF とした。少なくともベースライン後の UACR が一つ得られた 812 例（98.7%）を FAS とした。また、FAS のうち治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった 687 例（83.5%）を PPS とした。フィネレノンの投与を受けた 702 例（85.3%）を PKS とした

（PH-37857/Table 14.1/2）。治験実施計画書からの重大な逸脱は 136 例（16.5%）に認められ、各群の内訳は、プラセボ群が 13／94 例（13.8%）、フィネレノン 1.25mg 群が 15／96 例（15.6%）、2.5mg 群が 13／92 例（14.1%）、5mg 群が 17／100 例（17.0%）、7.5mg 群が 18／98例（18.4%）、10mg 群が 15／98 例（15.3%）、15mg 群が 26／125 例（20.8%）及び 20mg 群が 19／120 例（15.8%）であった（PH-37857/Table 14.1/7）。最も多かった逸脱は、いずれの群においても規定された手順からの逸脱であった。プラセボ群の 1 例は導入来院時及びスクリーニング来院時に持続性の微量アルブミン尿又は顕性アルブミン尿に基づいて糖尿病性腎症と臨床診断されておらず、選択基準を満たしていなかったが、誤って PPS 適格例とされた。有効性の主要評価項目の主要解析は FAS を対象として行ったため影響はなかった。PPS を対象として行った主要評価項目の補足的解析については、本被験者はプラセボを投与されており、来院 5（第 90 日±2 日）における UACR はプラセボ群で示された増加量の範囲内のわずかな増加であったことから影響は最小で無視し得ると考えられた。PPS を対象として行った探索的評価項目の解析はその解析結果の表に影響したが、探索的評価項目における本被験者の来院 5（第 90 日±2 日）におけるベースラインからの変化（差又は比）と対応するプラセボ群の平均値を精査し、試験結果の全般的な解釈に影響しないと考えられた。

2.7.6.28.2.1.3 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 2.7.6.28-1 に示す。

SAF 及び FAS の各群の人口統計学的特性は同様であった。SAF において、各群の性別は男性が 71%（フィネレノン 5mg 群：71／100 例）～85%（フィネレノン 2.5mg 群：78／92 例）、人種は白人が 82%（フィネレノン 1.25mg 群：79／96例）～88%（プラセボ群：83／94 例）であった。年齢の中央値は 63（フィネレノン 5mg 群）～66 歳（フィネレノン 1.25mg、2.5mg、10mg 及び 20mg 群）であった。BMI は SAF の過半数 479／821 例（58%）が 30kg/m^2 超であった。

SAF におけるベースラインの UACR 及びアルブミン尿区分を表 2.7.6.28-2 に示す。SAF におけるベースラインの UACR 並びに微量アルブミン尿及び顕性アルブミン尿の割合は各群間で同様であった。スクリーニング時のアルブミン尿区分は SAF において微量アルブミン尿が 503／821 例（61.3%）、顕性アルブミン尿が 318 例（38.7%）であった。

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、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）は各群間で同様であった（PH-37857/Table 14.1/17）。

表 2.7.6.28-1 人口統計学的特性（SAF）

	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Age (years)									
Mean (SD)	63.26 (8.68)	64.91 (9.57)	64.86 (9.09)	63.31 (8.79)	63.73 (10.04)	64.94 (9.62)	63.95 (8.34)	64.70 (9.26)	64.21 (9.15)
Median	64.00	66.00	66.00	63.00	64.00	66.00	65.00	66.00	65.00
Range	33.0–81.0	34.0–90.0	41.0–81.0	33.0–85.0	30.0–86.0	37.0–86.0	32.0–81.0	37.0–83.0	30.0–90.0
Age Group									
18 - ≤45 years	4 (4.3)	4 (4.2)	4 (4.3)	2 (2.0)	2 (2.1)	3 (3.1)	4 (3.2)	4 (3.4)	27 (3.3)
>45 - ≤65 years	53 (56.4)	40 (41.7)	39 (42.4)	57 (57.0)	51 (52.6)	43 (43.9)	61 (48.8)	52 (43.7)	396 (48.2)
>65 - ≤75 years	31 (33.0)	40 (41.7)	40 (43.5)	32 (32.0)	36 (37.1)	38 (38.8)	53 (42.4)	50 (42.0)	320 (39.0)
>75 years	6 (6.4)	12 (12.5)	9 (9.8)	9 (9.0)	8 (8.2)	14 (14.3)	7 (5.6)	13 (10.9)	78 (9.5)
Age Group (years)									
≤median (SAF) 65 yrs	57 (60.6)	44 (45.8)	43 (46.7)	59 (59.0)	53 (54.6)	46 (46.9)	65 (52.0)	56 (47.1)	423 (51.5)
>median (SAF) 65 yrs	37 (39.4)	52 (54.2)	49 (53.3)	41 (41.0)	44 (45.4)	52 (53.1)	60 (48.0)	63 (52.9)	398 (48.5)
Gender									
Man	69 (73.4)	78 (81.3)	78 (84.8)	71 (71.0)	79 (81.4)	77 (78.6)	98 (78.4)	89 (74.8)	639 (77.8)
Woman	25 (26.6)	18 (18.8)	14 (15.2)	29 (29.0)	18 (18.6)	21 (21.4)	27 (21.6)	30 (25.2)	182 (22.2)
Race									
White	83 (88.3)	79 (82.3)	79 (85.9)	83 (83.0)	81 (83.5)	82 (83.7)	105 (84.0)	99 (83.2)	691 (84.2)
Black or African American	3 (3.2)	2 (2.1)	3 (3.3)	5 (5.0)	4 (4.1)	3 (3.1)	6 (4.8)	2 (1.7)	28 (3.4)
Asian	8 (8.5)	11 (11.5)	8 (8.7)	11 (11.0)	8 (8.2)	12 (12.2)	10 (8.0)	16 (13.4)	84 (10.2)
Not Reported	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (0.2)
Multiple	0	4 (4.2)	1 (1.1)	1 (1.0)	4 (4.1)	1 (1.0)	4 (3.2)	1 (0.8)	16 (1.9)
Ethnicity									
Not Hispanic or Latino	90 (95.7)	93 (96.9)	88 (95.7)	97 (97.0)	93 (95.9)	97 (99.0)	122 (97.6)	117 (98.3)	797 (97.1)
Hispanic or Latino	2 (2.1)	3 (3.1)	3 (3.3)	2 (2.0)	3 (3.1)	1 (1.0)	2 (1.6)	2 (1.7)	18 (2.2)
Not Reported	2 (2.1)	0	1 (1.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.8)	0	6 (0.7)

表 2.7.6.28-1 人口統計学的特性（SAF）

	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Region									
Europe	68 (72.3)	69 (71.9)	67 (72.8)	68 (68.0)	66 (68.0)	70 (71.4)	81 (64.8)	78 (65.5)	567 (69.1)
North America	10 (10.6)	8 (8.3)	8 (8.7)	11 (11.0)	11 (11.3)	10 (10.2)	12 (9.6)	11 (9.2)	81 (9.9)
Asia	4 (4.3)	6 (6.3)	5 (5.4)	7 (7.0)	4 (4.1)	4 (4.1)	5 (4.0)	6 (5.0)	41 (5.0)
Other (Australia, Israel, South Africa)	12 (12.8)	13 (13.5)	12 (13.0)	14 (14.0)	16 (16.5)	14 (14.3)	27 (21.6)	24 (20.2)	132 (16.1)
Baseline Weight (kg)									
Mean (SD)	95.23 (21.15)	93.08 (21.14)	93.32 (17.64)	90.01 (16.92)	92.58 (21.19)	92.42 (19.04)	93.07 (19.80)	89.59 (17.58)	92.33 (19.33)
Median	91.50	89.75	91.10	90.65	89.00	92.60	92.00	86.60	91.00
Range	56.8–156.0	47.0–159.0	52.5–138.3	54.0–127.3	54.0–152.0	54.5–138.0	52.0–171.3	44.2–142.0	44.2–171.3
Baseline Weight (kg) categories									
≤50 kg	0	2 (2.1)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	3 (0.4)
>50 kg	94 (100.0)	94 (97.9)	92 (100.0)	100 (100.0)	97 (100.0)	98 (100.0)	125 (100.0)	118 (99.2)	818 (99.6)
Baseline Height (kg)									
Mean (SD)	170.59 (10.05)	169.82 (9.17)	171.90 (8.10)	168.12 (8.88)	170.58 (9.86)	170.45 (10.29)	170.35 (10.20)	168.55 (9.74)	170.00 (9.62)
Median	171.00	170.00	172.50	169.50	170.00	171.00	170.00	170.00	170.00
Range	150.0–191.0	147.0–200.0	148.0–189.0	145.0–186.0	147.0–193.0	145.0–194.0	146.0–194.0	144.0–191.0	144.0–200.0
Baseline BMI (kg/m^2)									
Mean (SD)	32.49 (5.27)	32.19 (6.67)	31.54 (5.42)	31.85 (5.44)	31.60 (5.81)	31.70 (5.39)	31.97 (5.66)	31.39 (4.72)	31.83 (5.54)
Median	32.00	31.40	30.45	32.05	30.80	30.60	31.20	30.80	31.20
Range	24.3–47.0	18.9–65.7	21.9–46.7	19.8–44.5	20.1–48.7	23.9–47.2	20.6–51.2	19.4–43.6	18.9–65.7
Baseline BMI (kg/m^2) categories									
≤30 kg/m^2	35 (37.2)	38 (39.6)	39 (42.4)	39 (39.0)	40 (41.2)	46 (46.9)	54 (43.2)	51 (42.9)	342 (41.7)
>30 kg/m^2	59 (62.8)	58 (60.4)	53 (57.6)	61 (61.0)	57 (58.8)	52 (53.1)	71 (56.8)	68 (57.1)	479 (58.3)

表 2.7.6.28-1 人口統計学的特性（SAF）

	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Baseline Hip Circumference (cm)									
N	94	96	91	98	97	97	124	118	815
Mean (SD)	110.28 (12.08)	108.69 (11.15)	109.54 (12.10)	107.04 (14.20)	108.63 (11.35)	109.32 (10.64)	108.27 (12.87)	106.12 (11.67)	108.40 (12.09)
Median	109.10	108.00	107.00	106.68	108.00	108.00	107.00	108.00	108.00
Range	81.0–148.0	89.0–141.0	87.0–143.0	54.5–148.0	87.6–158.0	92.0–142.2	63.5–157.0	52.5–132.0	52.5–158.0
Baseline Waist Circumference (cm)									
N	94	96	91	98	97	96	124	118	814
Mean (SD)	111.70 (14.64)	110.17 (15.97)	110.51 (13.87)	110.07 (13.46)	109.32 (13.37)	110.39 (14.17)	109.85 (13.02)	109.59 (12.06)	110.16 (13.74)
Median	109.85	110.00	110.00	110.25	109.20	108.75	108.00	110.00	109.00
Range	84.0–149.9	66.0–153.0	81.0–136.0	80.5–143.0	79.5–161.0	84.0–151.9	78.7–154.0	73.0–145.0	66.0–161.0
Smoking History									
Never	40 (42.6)	42 (43.8)	39 (42.4)	39 (39.0)	36 (37.1)	39 (39.8)	42 (33.6)	43 (36.1)	320 (39.0)
Former	36 (38.3)	41 (42.7)	38 (41.3)	49 (49.0)	41 (42.3)	41 (41.8)	46 (36.8)	53 (44.5)	345 (42.0)
Current	18 (19.1)	13 (13.5)	15 (16.3)	12 (12.0)	20 (20.6)	18 (18.4)	37 (29.6)	23 (19.3)	156 (19.0)
Alcohol Use									
Abstinent	42 (44.7)	48 (50.0)	46 (50.0)	47 (47.0)	42 (43.3)	53 (54.1)	64 (51.2)	68 (57.1)	410 (49.9)
Light	39 (41.5)	37 (38.5)	39 (42.4)	45 (45.0)	45 (46.4)	39 (39.8)	44 (35.2)	39 (32.8)	327 (39.8)
Moderate	13 (13.8)	10 (10.4)	6 (6.5)	8 (8.0)	10 (10.3)	6 (6.1)	16 (12.8)	12 (10.1)	81 (9.9)
Heavy	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.8)	0	3 (0.4)

Source: PH-37857/Table 14.1/9

表 2.7.6.28-2　ベースラインの UACR 及びアルブミン尿区分（SAF）

	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Baseline UACR (g/kg)									
Arithm. mean	377.28	412.02	471.01	402.04	405.14	441.16	450.12	379.28	417.16
Arithm. SD	542.27	507.51	784.84	535.44	702.63	571.27	657.04	457.33	599.12
Min	15.0	14.1	21.2	27.9	10.7	30.4	21.2	4.4	4.4
Median	182.87	216.83	158.86	174.84	166.38	249.46	161.07	202.67	192.75
Max	3056	2707	4020	2649	4948	3917	4144	2298	4948
Geom. mean	188.39	227.08	196.06	191.21	180.26	230.72	204.67	204.11	202.32
Geom. SD	3.20	3.12	3.46	3.43	3.44	3.22	3.48	3.23	3.32
Geom. CV(%)	169.75	162.55	191.95	189.02	190.11	170.99	193.10	171.94	179.27
Albuminuria at screening									
High albuminuria (<300 g/kg)	60 (63.8%)	57 (59.4%)	58 (63.0%)	60 (60.0%)	64 (66.0%)	55 (56.1%)	77 (61.6%)	72 (60.5%)	503 (61.3%)
Very high albuminuria (≥300 g/kg)	34 (36.2%)	39 (40.6%)	34 (37.0%)	40 (40.0%)	33 (34.0%)	43 (43.9%)	48 (38.4%)	47 (39.5%)	318 (38.7%)

Source: PH-37857/Table 14.1/17

病歴

病歴は、全体的に各群で同様であった。選択基準に従って、2 型糖尿病並びに微量又は顕性アルブミン尿に基づく糖尿病性腎症の臨床診断を有する患者であった。ほかに SAF において 774／821例（94.3%）が高血圧も有していた。SAF の 20%以上の被験者に認められた病歴は、肥満、脂質異常症、高脂血症、高コレステロール血症、糖尿病網膜症及び糖尿病性ニューロパチーであった（PH-37857/Table 14.1/25）。

前治療薬及び併用薬

SAF において、821 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、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 2.7.6.28-3 に示す。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利尿薬で 565 例（68.8%）、次いでカルシウム拮抗薬が 487 例（59.3%）、ARB が 452 例（55.1%）、β遮断薬が 396 例（48.2%）、ACEI が 375 例（45.7%）、弱い CYP3A4 阻害薬が 354 例（43.1%）であった。注目した薬剤を併用薬及び新たな併用薬（治験薬の開始後に開始した薬剤）として使用した被験者の割合は各群で同程度であった（PH-37857/Table 14.1/29）。

SAF において、179／821 例（21.8%）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-37857/Table 14.1/30）。そのうち、111 例（13.5%）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で 42 例（5.1%）であった。注目した前治療薬を使用した被験者の割合は各群で同程度であった（PH-37857/Table 14.1/31）。

表 2.7.6.28-3 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=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Number (%) of subjects with at least one concomitant medication of interest	94 (100.0)	95 (99.0)	92 (100.0)	100 (100.0)	97 (100.0)	98 (100.0)	125 (100.0)	119 (100.0)	820 (99.9)
ACEI	41 (43.6)	42 (43.8)	39 (42.4)	38 (38.0)	42 (43.3)	46 (46.9)	64 (51.2)	63 (52.9)	375 (45.7)
ARB	55 (58.5)	53 (55.2)	53 (57.6)	62 (62.0)	56 (57.7)	56 (57.1)	61 (48.8)	56 (47.1)	452 (55.1)
Beta-blocker	51 (54.3)	52 (54.2)	43 (46.7)	47 (47.0)	38 (39.2)	45 (45.9)	61 (48.8)	59 (49.6)	396 (48.2)
Diuretics	68 (72.3)	62 (64.6)	58 (63.0)	70 (70.0)	68 (70.1)	72 (73.5)	81 (64.8)	86 (72.3)	565 (68.8)
Alpha blocking agents	17 (18.1)	15 (15.6)	11 (12.0)	20 (20.0)	15 (15.5)	17 (17.3)	19 (15.2)	13 (10.9)	127 (15.5)
Calcium channel blockers	62 (66.0)	48 (50.0)	50 (54.3)	59 (59.0)	74 (76.3)	59 (60.2)	69 (55.2)	66 (55.5)	487 (59.3)
Centrally acting antihypertensives	8 (8.5)	8 (8.3)	8 (8.7)	4 (4.0)	4 (4.1)	7 (7.1)	7 (5.6)	10 (8.4)	56 (6.8)
Potassium supplements	3 (3.2)	3 (3.1)	6 (6.5)	5 (5.0)	3 (3.1)	5 (5.1)	4 (3.2)	8 (6.7)	37 (4.5)
CYP3A4 inducers	0	0	0	1 (1.0)	2 (2.1)	0	3 (2.4)	3 (2.5)	9 (1.1)
Strong CYP3A4 inhibitors	0	0	1 (1.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.4)	1 (0.8)	8 (1.0)
Moderate CYP3A4 inhibitors	3 (3.2)	1 (1.0)	5 (5.4)	3 (3.0)	9 (9.3)	2 (2.0)	3 (2.4)	4 (3.4)	30 (3.7)
Weak CYP3A4 inhibitors	42 (44.7)	36 (37.5)	36 (39.1)	43 (43.0)	57 (58.8)	43 (43.9)	48 (38.4)	49 (41.2)	354 (43.1)
CYP2C8 inhibitors	3 (3.2)	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (2.0)	1 (1.0)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	10 (1.2)

Medications that were ongoing at or began after the start of study drug, and 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, CYP3A4 inducers, CYP2C8 inhibitors, and strong, moderate, and weak CYP3A4 inhibitors).

Source: PH-37857/Table 14.1/27

2.7.6.28.2.2 有効性の結果

2.7.6.28.2.2.1 治験薬の投与状況

FAS において、803／812 例（98.9％）が服薬遵守率 80％～120％の範囲内であった（PH-37857/Table 14.1/39）。

治験実施計画書では治験薬の服薬遵守を治験薬投与終了時の予定投与量の 80%～120%と規定している（全体で 80%未満又は 120%超は治験実施計画書からの重大な逸脱であった）ので、PPS ではすべての被験者 687 例（100％）が服薬遵守率 80％～120％の範囲内であった（PH-37857/Table 14.1/40）。

2.7.6.28.2.2.2 主要評価項目

来院 5（第 90 日±2 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 2.7.6.28-1 に、ANCOVA の結果を表 2.7.6.28-4 に示す。

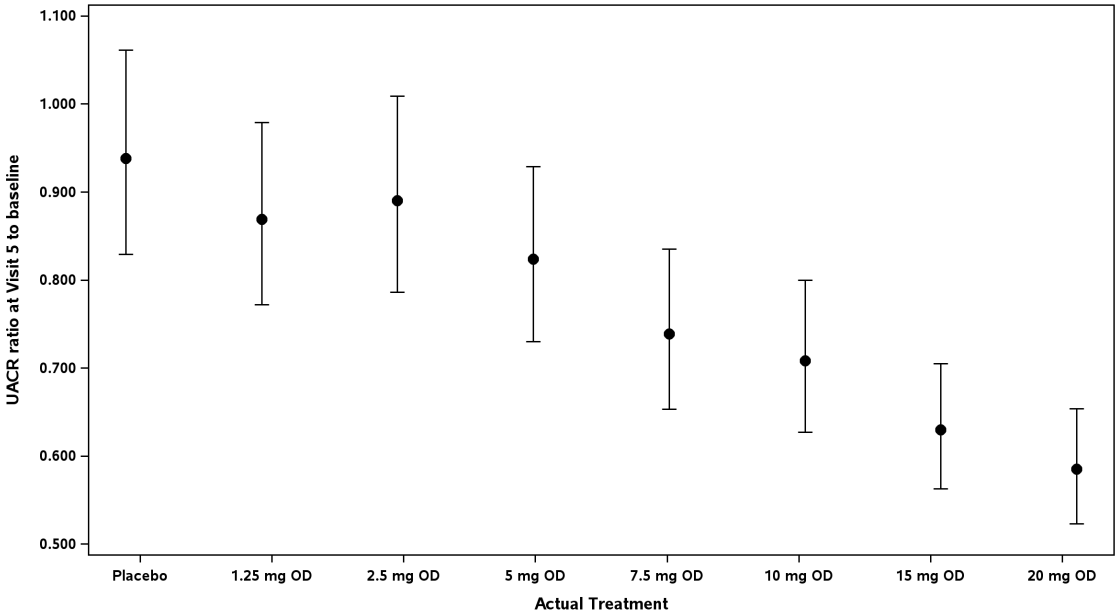
来院 5（第 90 日±2 日）における UACR のベースライン値に対する比（ANCOVA を用いた最小二乗平均値）は、プラセボ群では 0.938、フィネレノン 1.25mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg 及び 20mg 群ではそれぞれ 0.869、0.890、0.824、0.739、0.708、0.630 及び 0.585 であり、すべての群で UACR の低下が認められた。

有効性の主要解析で、フィネレノンは主要評価項目である来院 5（第 90 日±2 日）における UACR のベースライン値に対する比で事前に定義した有意水準において統計学的に有意な用量依存的効果を示した（線形対比に対する p 値＜0.0001）。

フィネレノンの各用量群とプラセボ群との対比較では、高用量の 4 群（フィネレノン 7.5mg、10mg、15m 及び 20mg 群）でプラセボ群と比較して事前に定義した有意水準において統計学的に有意な効果が認められた。これらの 4 用量群では用量の増加に伴い UACR がより大きく低下した。有効性の主要解析の結果は、PPS 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、主要評価項目において顕性アルブミン尿群では微量アルブミン尿群よりもわずかに治療効果が低かった（PH-37857/Table 14.2/2）。用量と層別因子間の関連性を検討した ANCOVA の結果ではスクリーニング時のアルブミン尿区分と用量、地域と用量のいずれも相互作用は認められなかった（PH-37857/Table 14.2/29）。性別では、フィネレノン 10mg 群を除くすべての用量群で女性よりも男性で治療効果が低かったが、各群の女性が少数であったため、この結果は慎重に解釈する必要がある（PH-37857/Table 14.2/5）。併用薬では、フィネレノン 7.5mg、10mg 及び 20mg 群で ACEI を併用した部分集団よりも ARB を併用した部分集団で高い治療効果がみられ、治験薬の最終投与後 3 日までに併用した CYP3A4 阻害薬の強度別においても、フィネレノン 2.5mg 群を除くすべての用量群で CYP3A4 阻害薬を併用していなかった部分集団よりも弱い又は中等度の CYP3A4 阻害薬のみを併用した部分集団でより高い治療効果がみられた（PH-37857/Table 14.2/18、14.2/21）。しかし、併用薬に関する部分集団では併用薬の投与時間及び投与期間を解析時に考慮していないため、結果は慎重に解釈する必要がある。地域、年齢、ベースラインの eGFR、ベースラインの SBP の各部分集団で意味のある差はみられなかった（PH-37857/Table 14.2/4、14.2/7、14.2/12、14.2/15）。

図 2.7.6.28-1 来院 5（第 90 日±2 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 5 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.

Source: PH-37857/Figure 14.2/23

表 2.7.6.28-4 来院 5（第 90 日±2 日）における UACR のベースライン値に対する比の ANCOVA 結果（FAS）

p-value for linear contrast[a]	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	p-value for treatment ratio[c]
<.0001*	<.0001; 0.2167; 0.8235							
		Placebo	94	0.938	[0.829; 1.061]			
		1.25 mg OD	96	0.869	[0.772; 0.979]	0.926	[0.799; 1.074]	0.1973
		2.5 mg OD	92	0.890	[0.786; 1.009]	0.949	[0.818; 1.101]	0.2808
		5 mg OD	98	0.824	[0.730; 0.929]	0.878	[0.758; 1.017]	0.0723
		7.5 mg OD	96	0.739	[0.653; 0.835]	0.787	[0.680; 0.912]	0.0039*
		10 mg OD	96	0.708	[0.627; 0.800]	0.755	[0.651; 0.875]	0.0009*
		15 mg OD	123	0.630	[0.563; 0.705]	0.671	[0.584; 0.772]	<.0001*
		20 mg OD	117	0.585	[0.523; 0.654]	0.624	[0.542; 0.718]	<.0001*

UACR = Urinary albumin-to-creatinine ratio.

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

[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; region (in that order).

[c] One-sided t-test of ratio finerenone/placebo equals 1.

For missing Visit 5 (Day 90±2) data a LOCF approach was used, where the higher of the UACR values from the premature discontinuation measurement and the follow-up measurement was used for subjects who prematurely terminated the study (worst case imputation on subject level).

*: 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 (Day 1; baseline), 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-37857/Table 14.2/22

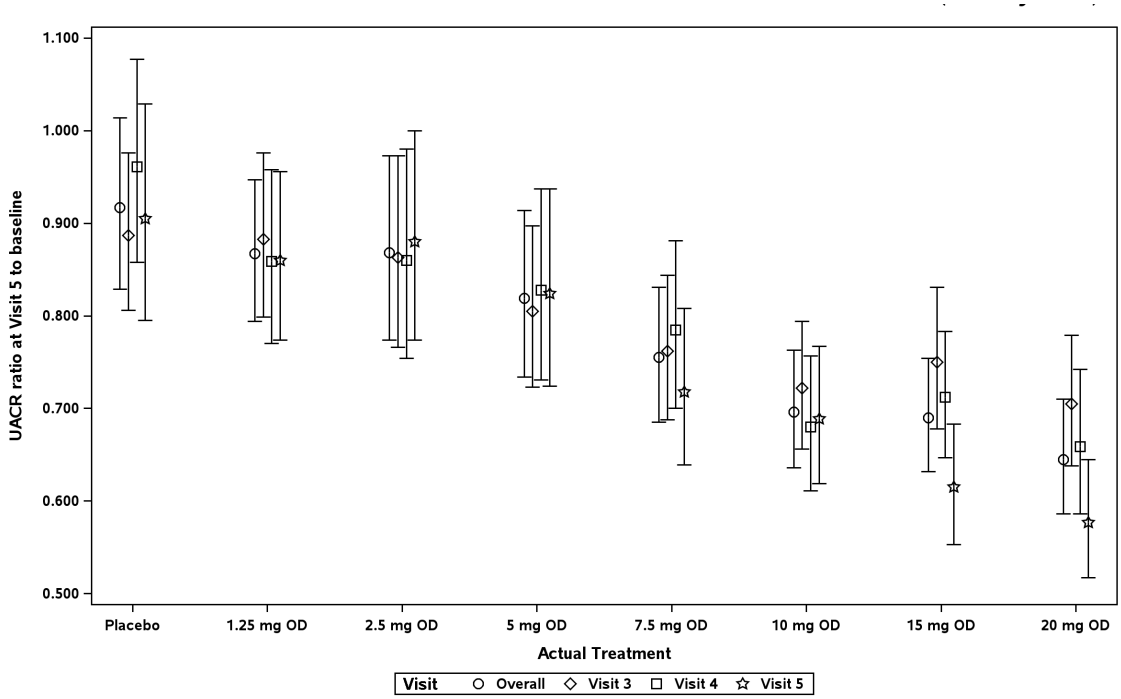
2.7.6.28.2.2.3 探索的評価項目

来院 3（第 30 日±2 日）、来院 4（第 60 日±2 日）及び来院 5（第 90 日±2 日）における UACR のベースライン値に対する比

来院 3（第 30 日±2 日）、来院 4（第 60 日±2 日）及び来院 5（第 90 日±2 日）における UACR のベースライン値に対する比の点推定値（混合効果モデルを用いた最小二乗平均値）及び両側 90%CI を図 2.7.6.28-2 に示す。

来院 3（第 30 日±2 日）、来院 4（第 60 日±2 日）及び来院 5（第 90 日±2 日）における UACR のベースライン値に対する比について、用量群を主要因子、層別因子（スクリーニング時のアルブミン尿区分及び地域）、時間、用量×時間の相互作用を因子とし、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 を共変量とした混合効果反復測定モデルを用いた解析の結果、主要評価項目の主要解析の結果が裏付けられた。高用量の 4 群（フィネレノン 7.5mg、10mg、15mg 及び 20mg 群）でプラセボ群と比較して事前に定義した有意水準において統計学的に有意な効果が示された（PH-37857/Table 14.2/31）。これら高用量の 4 群では、来院 3（第 30 日±2 日）及び来院 4（第 60 日±2 日）で既に効果が認められた。最大の治療効果（UACR のベースライン値に対する比の最小値）は、来院 4（第 60 日±2 日）に最大の変化が認められたフィネレノン 10mg 群を除いて来院 5（第 90 日±2 日）で認められたことから、治療効果の経時的な増加が示唆された。

図 2.7.6.28-2 来院 3（第 30 日±2 日）、来院 4（第 60 日±2 日）及び来院 5（第 90 日±2 日）における UACR のベースライン値に対する比の点推定値（混合効果モデルを用いた最小二乗平均値）及び両側 90%CI（FAS）



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.

Source: PH-37857/Figure 14.2/32

eGFR の低下

FAS において治験実施計画書で規定外の評価も含め、評価時のいずれかで eGFR のベースラインから 25%以上の低下が 91／812 例（11.3%）に認められた。このうち、38 例（4.7%）は eGFR がベースラインから 30%以上低下し、更に 9 例（1.1%）ではベースラインから 40%以上低下した。eGFR がベースラインから 57%以上低下した被験者はいなかった。明らかな用量依存的な傾向は認められなかったものの、評価時のいずれかにおいて eGFR がベースラインから 25%以上低下した被験者の割合はプラセボ群と比較してフィネレノン 20mg 群が高く、フィネレノン 20mg 群では 22／115 例（19.1%）、プラセボ群では 10／93 例（10.8%）であった。eGFR 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の割合はフィネレノンの各用量群とプラセボ群に相違は認められなかった（PH-37857/Table 14.2/34）。

アルブミン尿の変化

アルブミン尿区分の推移の解析結果でも主要評価項目の結果が裏付けられた。来院 5（第 90 日±2 日）に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 以下）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%を超える変化を伴う場合〕が認められた被験者の割合は、フィネレノン 5mg 群と 7.5mg 群、フィネレノン 10mg 群と 15mg 群は同程度であったものの、フィネレノン 5mg 群から用量の増加に伴い増加が認められた（PH-37857/Table 14.2/32）。

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-37857/Table 14.2/55、14.2/56、14.2/58）。アルドステロンについては、フィネレノン 15mg 及び 20mg 群において来院 5（第 90 日±2 日）でのベースラインからの変化のプラセボ群に対する比の点推定値が 1 を上回り、その両側 95%CI が 1 を含まなかったことから、フィネレノン 15mg 及び 20mg 群ではプラセボ群と比較してより大きなアルドステロンの上昇が示唆された（PH-37857/Table 14.2/69）。フィネレノンの他の用量群においても要約統計量からアルドステロンの上昇が示唆された。フィネレノンの各用量群のアルドステロン値は追跡調査時にベースライン値に戻っていた（PH-37857/Table 14.2/57、Figure 14.2/75）。

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 へ影響を示さなかった。

2.7.6.28.2.3 薬物動態の結果

来院 3（第 30 日±2 日）及び来院 5（第 90 日±2 日）における最高血漿中フィネレノン濃度（中央値）及びそれが認められた投与後時間を表 2.7.6.28-5 に示す。

最高血漿中フィネレノン濃度（中央値）は投与約 1 時間後に認められ、用量の増加と共に上昇し、来院 3（第 30 日±2 日）及び来院 5（第 90 日±2 日）で同程度であった。来院 5（第 90 日±2 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）は、フィネレノンの用量が 10mg 以下の群では定量下限（0.1μg/L）を超えた被験者が各群の PKS の被験者数の 2／3 未満であったため記述統計量を算出しなかったが、フィネレノン 15mg 及び 20mg 群ではトラフ濃度の中央値はそれぞれ 0.201μg/L 及び 0.316μg/L であった（PH-37857/Table 14.4/1）。

表 2.7.6.28-5 来院 3（第 30 日±2 日）及び来院 5（第 90 日±2 日）における最高血漿中フィネレノン濃度（μg/L）（中央値）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 3 (Day 30±2)	Visit 5 (Day 90±2)	Visit 3 (Day 30±2)	Visit 5 (Day 90±2)	Visit 3 (Day 30±2)	Visit 5 (Day 90±2)
1.25	32	5	8.9	11.7	60–75	>60–75
2.5	24	51 and 7, resp.	15.8	13.4	60–75	30–45 and >60–75, resp.
5.0	23	20	37.9	39.4	60–75	>45–60
7.5	24	16	51.1	62.0	60–75	>45–60
10	23	26	78.5	75.4	60–75	>45–60
15	20	31	89.3	109	>90–105	>45–60
20	27	8	157	139	>105–120	>60–75

Measurements that were not taken within the pre-defined time windows for Visit 3 (Day 30±2) and Visit 5 (Day 90±2) (60 to 120 minutes and 240 to 300 minutes after study drug administration for Visit 3 [Day 30±2], and pre-administration, 30 to 90 minutes and 180 to 240 minutes after study drug administration for Visit 5 [Day 90±2]) were excluded.

Source: PH-37857/Table 14.4/1

2.7.6.28.2.4 安全性の結果

2.7.6.28.2.4.1 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フィネレノン 1.25mg 群の 4mg（3.75mg から四捨五入）からフィネレノン 20mg 群の 1,980mg の範囲であった（PH-37857/Table 14.1/41）。投与期間は 772／821 例（94.0%）が 62 日間を超えていた。各群の投与期間の中央値は 90～91 日であり、同程度であった（PH-37857/Table 14.1/32）。

2.7.6.28.2.4.2 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.28-6 に示す。

SAF において、433／821 例（52.7%）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 15mg 群で 61／125 例（48.8%）、最も高かったのはフィネレノン 10mg 群で 58／98 例（59.2%）であった。プラセボ群では 47／94 例（50.0%）であった。

本試験中に死亡した被験者はいなかった。SAF において、38／821 例（4.6%）に重篤な TEAE が 44 件発現した。この中には重篤な有害事象として報告する必要がある特に注目すべき有害事象も含まれていた。治験薬と関連のある重篤な TEAE は 12／821 例（1.5%）に発現した。

治験薬の投与中止に至った TEAE は 34／821 例（4.1%）に発現し、このうち治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE は 17 例（2.1%）と少なく、プラセボ群とフィネレノンの各用量群で同程度であった。

表 2.7.6.28-6 TEAE の要約（SAF）

	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Number (%) of subjects with treatment-emergent adverse events									
Any AE	47 (50.0)	48 (50.0)	51 (55.4)	50 (50.0)	54 (55.7)	58 (59.2)	61 (48.8)	64 (53.8)	433 (52.7)
Any study drug-related AE	12 (12.8)	10 (10.4)	12 (13.0)	8 (8.0)	6 (6.2)	8 (8.2)	12 (9.6)	15 (12.6)	83 (10.1)
Any AE of special interest[a]	0	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.0)	2 (2.1)	0	4 (3.2)	2 (1.7)	12 (1.5)
Any AE related to procedures required by the protocol[b]	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.0)	2 (2.0)	0	1 (0.8)	5 (0.6)
Maximum intensity for any AE									
MILD	25 (26.6)	29 (30.2)	32 (34.8)	26 (26.0)	32 (33.0)	45 (45.9)	33 (26.4)	48 (40.3)	270 (32.9)
MODERATE	18 (19.1)	18 (18.8)	17 (18.5)	19 (19.0)	17 (17.5)	11 (11.2)	24 (19.2)	16 (13.4)	140 (17.1)
SEVERE	4 (4.3)	1 (1.0)	2 (2.2)	5 (5.0)	5 (5.2)	2 (2.0)	4 (3.2)	0	23 (2.8)
Maximum intensity for study drug-related AE									
MILD	7 (7.4)	6 (6.3)	8 (8.7)	4 (4.0)	2 (2.1)	6 (6.1)	7 (5.6)	10 (8.4)	50 (6.1)
MODERATE	3 (3.2)	3 (3.1)	2 (2.2)	3 (3.0)	3 (3.1)	1 (1.0)	4 (3.2)	5 (4.2)	24 (2.9)
SEVERE	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (2.2)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.8)	0	9 (1.1)
AE with outcome death	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any SAE	3 (3.2)	5 (5.2)	3 (3.3)	7 (7.0)	8 (8.2)	2 (2.0)	6 (4.8)	4 (3.4)	38 (4.6)
Any study drug-related SAE	1 (1.1)	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.0)	2 (2.1)	0	3 (2.4)	2 (1.7)	12 (1.5)
Any SAE related to procedures required by the protocol[b]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	3 (3.2)	5 (5.2)	4 (4.3)	5 (5.0)	5 (5.2)	2 (2.0)	8 (6.4)	2 (1.7)	34 (4.1)
Discontinuation of study drug due to SAE	1 (1.1)	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (3.0)	4 (4.1)	0	4 (3.2)	2 (1.7)	17 (2.1)

[a] AEs of special interest had to be reported as SAEs.

[b] The assessment of a possible causal relationship between the AE and protocol required procedure(s) was based on the question whether there was a "reasonable causal relationship" to protocol required procedure(s). Possible answers were "yes" or "no."

Source: PH-37857/Table 14.3.1/2

2.7.6.28.2.4.3 有害事象

すべての TEAE の発現例数及び発現割合を付表 2.7.6.28.a.1-1 に、SAF で 8 例（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 2.7.6.28-7 に示す。

SAF において、TEAE の発現割合が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」で 139／821 例（16.9%）、次いで「臨床検査」が 97 例（11.8%）、「胃腸障害」が 81 例（9.9%）、「筋骨格系および結合組織障害」が 75 例（9.1%）であった。SAF で 2%以上に発現した TEAE は鼻咽頭炎が 50 例（6.1%）、下痢が 25 例（3.0%）、浮動性めまいが 22 例（2.7%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、糸球体濾過率減少及び筋痙縮が各 18 例（2.2%）であった。これらの TEAE の発現割合はフィネレノンの各用量群間又はフィネレノンの各用量群及びプラセボ群間で意味のある差はみられず、用量依存的な増加は認められなかった。ほとんどの TEAE の重症度は軽度であった。重症度が軽度の TEAE は SAF において 270 例（32.9%）に認められ、中等度の TEAE は 140 例（17.1%）、高度の TEAE は 23 例（2.8%）に認められた（表 2.7.6.28-6）。

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 2.7.6.28.a.1-2 に示す。

治験薬と関連のある TEAE は SAF において 83／821 例（10.1%）に認められた。プラセボ群及びフィネレノンの各用量群で 1 件以上治験薬と関連のある TEAE を発現した被験者の割合は同程度で、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 7.5mg 群で 6／97例（6.2%）、最も高かったのはフィネレノン 2.5mg 群で 12／92 例（13.0%）、プラセボ群では 12／94 例（12.8%）であった。治験薬と関連のある TEAE で重症度が軽度の TEAE は 50 例（6.1%）、中等度は 24 例（2.9%）、高度は 9 例（1.1%）に認められた。SAF で 1%を超えて発現した治験薬と関連のある TEAE は高カリウム血症の 9 例（1.1%）のみであり、フィネレノン 10mg 群を除くすべての用量群で認められ、プラセボ群では認められなかった。治験薬と関連のある血中カリウム増加はフィネレノン 2.5mg、7.5mg、15mg 及び 20mg 群で合計 5 例（0.6%）に認められ、糸球体濾過率減少はフィネレノン 2.5～20mg 群及びプラセボ群で合計 8 例（1.0%）に認められた（付表 2.7.6.28.a.1-2）。治験薬と関連のある高カリウム血症に重症度が高度の事象は認められず、転帰はすべて回復であった。重症度が高度の治験薬と関連のある血中カリウム増加が 1 例（フィネレノン 7.5mg 群）に認められたが、血中カリウム増加の転帰はすべて回復であった（PH-37857/Table 14.3.1/21、14.3.1/22）。

表 2.7.6.28-7 SAF で 8 例（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 SOC PT MedDRA version 17.0	器官別大分類 基本語	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		47 (50.0)	48 (50.0)	51 (55.4)	50 (50.0)	54 (55.7)	58 (59.2)	61 (48.8)	64 (53.8)	433 (52.7)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.2)	3 (3.0)	2 (2.1)	4 (4.1)	2 (1.6)	2 (1.7)	19 (2.3)
Eye disorders	眼障害	2 (2.1)	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (3.1)	1 (0.8)	2 (1.7)	13 (1.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (7.4)	15 (15.6)	7 (7.6)	11 (11.0)	7 (7.2)	12 (12.2)	11 (8.8)	11 (9.2)	81 (9.9)
Constipation	便秘	1 (1.1)	0	3 (3.3)	1 (1.0)	0	1 (1.0)	2 (1.6)	0	8 (1.0)
Diarrhoea	下痢	2 (2.1)	5 (5.2)	2 (2.2)	4 (4.0)	2 (2.1)	2 (2.0)	3 (2.4)	5 (4.2)	25 (3.0)
Nausea	悪心	3 (3.2)	2 (2.1)	2 (2.2)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (3.1)	0	1 (0.8)	14 (1.7)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.3)	4 (4.2)	9 (9.8)	8 (8.0)	4 (4.1)	4 (4.1)	7 (5.6)	6 (5.0)	46 (5.6)
Fatigue	疲労	0	2 (2.1)	4 (4.3)	3 (3.0)	1 (1.0)	0	2 (1.6)	2 (1.7)	14 (1.7)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (2.2)	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (0.8)	3 (2.5)	12 (1.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	15 (16.0)	20 (20.8)	15 (16.3)	16 (16.0)	24 (24.7)	13 (13.3)	18 (14.4)	18 (15.1)	139 (16.9)
Bronchitis	気管支炎	1 (1.1)	0	2 (2.2)	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (1.6)	1 (0.8)	10 (1.2)
Influenza	インフルエンザ	1 (1.1)	3 (3.1)	2 (2.2)	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.8)	8 (1.0)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (5.3)	7 (7.3)	4 (4.3)	8 (8.0)	9 (9.3)	5 (5.1)	4 (3.2)	8 (6.7)	50 (6.1)
Urinary tract infection	尿路感染	2 (2.1)	0	1 (1.1)	3 (3.0)	4 (4.1)	0	1 (0.8)	2 (1.7)	13 (1.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1)	1 (1.0)	2 (2.2)	3 (3.0)	7 (7.2)	3 (3.1)	1 (0.8)	1 (0.8)	19 (2.3)
Investigations	臨床検査	11 (11.7)	10 (10.4)	14 (15.2)	11 (11.0)	13 (13.4)	14 (14.3)	10 (8.0)	14 (11.8)	97 (11.8)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.1)	2 (2.1)	3 (3.3)	1 (1.0)	3 (3.1)	3 (3.1)	2 (1.6)	3 (2.5)	18 (2.2)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (1.1)	0	2 (2.2)	1 (1.0)	0	2 (2.0)	2 (1.6)	4 (3.4)	12 (1.5)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.1)	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (1.0)	3 (3.1)	1 (1.0)	0	0	8 (1.0)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	2 (2.1)	2 (2.1)	3 (3.3)	4 (4.0)	2 (2.1)	2 (2.0)	2 (1.6)	1 (0.8)	18 (2.2)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	4 (4.3)	6 (6.3)	6 (6.5)	5 (5.0)	4 (4.1)	3 (3.1)	6 (4.8)	11 (9.2)	45 (5.5)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	3 (2.4)	3 (2.5)	11 (1.3)

表 2.7.6.28-7 SAF で 8 例（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 SOC PT MedDRA version 17.0	器官別大分類 基本語	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	8 (8.5)	7 (7.3)	9 (9.8)	7 (7.0)	11 (11.3)	8 (8.2)	14 (11.2)	11 (9.2)	75 (9.1)
Arthralgia	関節痛	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (3.3)	1 (1.0)	2 (2.1)	3 (3.1)	2 (1.6)	1 (0.8)	15 (1.8)
Back pain	背部痛	1 (1.1)	2 (2.1)	1 (1.1)	4 (4.0)	1 (1.0)	0	2 (1.6)	4 (3.4)	15 (1.8)
Muscle spasms	筋痙縮	2 (2.1)	0	2 (2.2)	1 (1.0)	4 (4.1)	1 (1.0)	5 (4.0)	3 (2.5)	18 (2.2)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	2 (2.1)	1 (1.1)	0	1 (1.0)	2 (2.0)	2 (1.6)	0	8 (1.0)
Myalgia	筋肉痛	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.6)	1 (0.8)	10 (1.2)
Nervous system disorders	神経系障害	7 (7.4)	7 (7.3)	3 (3.3)	10 (10.0)	3 (3.1)	6 (6.1)	8 (6.4)	5 (4.2)	49 (6.0)
Dizziness	浮動性めまい	2 (2.1)	6 (6.3)	1 (1.1)	3 (3.0)	1 (1.0)	3 (3.1)	5 (4.0)	1 (0.8)	22 (2.7)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (1.1)	2 (2.1)	4 (4.3)	5 (5.0)	5 (5.2)	5 (5.1)	2 (1.6)	2 (1.7)	26 (3.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.2)	6 (6.3)	5 (5.4)	1 (1.0)	5 (5.2)	6 (6.1)	3 (2.4)	4 (3.4)	33 (4.0)
Cough	咳嗽	1 (1.1)	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.0)	3 (3.1)	3 (3.1)	1 (0.8)	2 (1.7)	14 (1.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (4.3)	6 (6.3)	4 (4.3)	4 (4.0)	4 (4.1)	6 (6.1)	1 (0.8)	3 (2.5)	32 (3.9)
Pruritus	そう痒症	1 (1.1)	2 (2.1)	0	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	0	0	8 (1.0)
Vascular disorders	血管障害	5 (5.3)	5 (5.2)	3 (3.3)	3 (3.0)	5 (5.2)	5 (5.1)	5 (4.0)	1 (0.8)	32 (3.9)
Hypertension	高血圧	4 (4.3)	2 (2.1)	2 (2.2)	1 (1.0)	2 (2.1)	3 (3.1)	0	0	14 (1.7)

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-37857/Table 14.3.1/4

2.7.6.28.2.4.4 死亡

治験薬投与中に死亡した被験者はいなかった。2 例（プラセボ群及びフィネレノン 15mg 群の各 1 例）がそれぞれ治験薬の最終投与後 89 日及び 36 日に死亡した（PH-37857/Table 14.3.2/1）。死亡に至った有害事象は死亡（プラセボ群の 1 例）及び急性心不全（フィネレノン 15mg 群の 1 例）であり、これらの事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

2.7.6.28.2.4.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE の発現例数及び発現割合を付表 2.7.6.28.a.1-3 に示す。

SAF において、重篤な TEAE が 38／821 例（4.6%）に発現した。SAF で 2 例以上に発現した重篤な TEAE は高カリウム血症が 8 例（1.0%）、血中カリウム増加が 5 例（0.6%）、冠動脈疾患、前立腺癌及び脳血管発作が各 2 例（0.2%）であった（付表 2.7.6.28.a.1-3）。試験終了時までの重篤な TEAE の転帰は回復が 31 例（3.8%）であった。他の 7 例（0.9%）の転帰（当該被験者に重篤な TEAE が複数発現した場合はそのうちの少なくとも 1 件の転帰）は、軽快が 2 例、回復したが後遺症ありが 3 例、未回復が 2 例であった（PH-37857/Table 14.3.1/23）。

治験薬と関連のある重篤 TEAE の発現例数及び発現割合を付表 2.7.6.28.a.1-4 に示す。

治験薬と関連のある重篤な TEAE は 12／821 例（1.5%）に発現した。SAF で 2 例以上に認められた治験薬と関連のある重篤な TEAE は高カリウム血症が 7／821 例（0.9%）及び血中カリウム増加が 4 例（0.5%）であった（PH-37857/Table 14.3.1/14）。

2.7.6.28.2.4.6 その他の重要な有害事象

SAF において、治験薬の投与中止に至った TEAE は 34／821 例（4.1%）で、このうち重篤な TEAE は 17 例（2.1%）で、プラセボ群及びフィネレノン群で同程度であった。

最も発現割合の高かった投与中止に至った TEAE は高カリウム血症が 7／821 例（0.9%）であり、次いで血中カリウム増加が 5 例（0.6%）であった。これらはいずれもフィネレノン用量群でのみ発現した（PH-37857/Table 14.3.1/16）。

SAF において、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 12／821 例（1.5%）に認められた（PH-37857/Table 14.3.1/15）。このうち 1 例を除くすべての事象が治験薬と関連ありと判断された。特に注目すべき有害事象に対して、12 例のうち 2 例は併用薬又は追加の治療を、1 例はその他と報告された治療を受け、残りの 9 例は治療を受けなかった。これらの有害事象の転帰はすべて回復であった。特に注目すべき有害事象はフィネレノンの各用量群（フィネレノン 10mg 群を除く）でのみ発現しているものの、発現数は少なく、フィネレノンの各用量群で用量依存的に発現割合が上昇する傾向は認められなかった。投与中止に至った TEAE のうち、7 例（0.9%）に認められた高カリウム血症及び 5 例（0.6%）に認められた血中カリウム増加はすべて特に注目すべき有害事象でもあった（PH-37857/Table 14.3.2/3）。

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 の発現割合はプラセボ群及びフィネレノンの各用量群で同程度であった（付表 2.7.6.28.a.1-1）。

2.7.6.28.2.4.7 臨床検査

治験薬による臨床的に意味のある臨床検査値の異常はなかった。

血清カリウム値の来院 5（第 90 日±2 日）におけるベースラインからの変化量の平均値（SD）は、プラセボ群の－0.004（0.44）mmol/L に対し、フィネレノン 1.25mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg 及び 20mg 群でそれぞれ＋0.07（0.33）mmol/L、＋0.09（0.39）mmol/L、＋0.16（0.39）mmol/L、＋0.11（0.40）mmol/L、＋0.14（0.34）mmol/L、＋0.23（0.37）mmol/L 及び 20mg 群＋0.17（0.46）mmol/L であり、血清カリウム値はわずかに増加した（PH-37857/Table 14.3.4/67）。ベースライン後に血清カリウム値が 5.6mmol/L 以上となった被験者の割合は、フィネレノン 15mg 群が最も高く 5／123 例（4.1%）、次いで 20mg 群で 3／115 例（2.6%）で、1.25mg 及び 7.5mg 群でそれぞれ 2／96 例（2.1%）、5mg 群で 1／98 例（1.0%）であった。フィネレノン 2.5mg、10mg 群及びプラセボ群では認められなかった（PH-37857/Table 14.3.4/82）。

血清ナトリウム値、血清マグネシウム値又は肝機能マーカーにおける臨床的に意味のある変化は認められなかった。

ベースラインから来院 5（第 90 日±2 日）までの eGFR の平均値においてわずかな低下がみられ、特にフィネレノン 10mg、15mg 及び 20mg 群ではベースラインからの変化量の平均値（SD）がそれぞれ－3.9（8.8）、－3.4（8.5）及び－3.5（8.4）mL/min/1.73m^2 であった。フィネレノンのこれらの用量群では eGFR の平均値は追跡調査時（治験薬の最終投与後 30 日±5 日）にベースラインの値に戻る傾向がみられた（PH-37857/Table 14.3.4/69）。

2.7.6.28.2.4.8 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（来院日及び外来の血圧モニタリング時）、体重及び BMI の評価を含むその他の安全性評価において臨床的に意味のある変化はみられなかった。特に、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。

安全性のバイオマーカーであるトロポニン T 及びシスタチン C に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.28.3 結論

- 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、フィネレノンは用量依存的に治療効果（UACR のベースライン値に対する比の低下）を示し、プラセボと比較して 7.5mg 以上の用量群で統計学的に有意な効果が認められた。

- 最高血漿中フィネレノン濃度（中央値）は投与約 1 時間後に認められ、用量の増加と共に上昇し、来院 3（第 30 日±2 日）及び来院 5（第 90 日±2 日）で同程度であった。

- 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。プラセボ投与と比較して TEAE の種類及び発現割合からフィネレノンの各用量群において新たな安全性に関する懸念は認められなかった。

参考文献一覧

1) Levey AS et al., Ann Intern Med 2009:150:604-612

2) Pugh RN et al., Br J Surg 1973:60:646-649

2.7.6.28.a　付録

2.7.6.28.a.1　付表 2

付表 2.7.6.28.a.1-1　TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 2

付表 2.7.6.28.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） 14

付表 2.7.6.28.a.1-3　重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 17

付表 2.7.6.28.a.1-4　治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 20

2.7.6.28.a.2　死亡した被験者の詳細 21

2.7.6.28.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 21

2.7.6.28.a.1 付表

付表 2.7.6.28.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.0	器官別大分類 基本語	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		47 (50.0%)	48 (50.0%)	51 (55.4%)	50 (50.0%)	54 (55.7%)	58 (59.2%)	61 (48.8%)	64 (53.8%)	433 (52.7%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (1.0%)	2 (2.1%)	0	3 (2.4%)	1 (0.8%)	7 (0.9%)
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (0.4%)
Anaemia of chronic disease	慢性疾患の貧血	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0	0	2 (0.2%)
Leukocytosis	白血球増加症	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (2.1%)	2 (2.1%)	2 (2.2%)	3 (3.0%)	2 (2.1%)	4 (4.1%)	2 (1.6%)	2 (1.7%)	19 (2.3%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
Angina pectoris	狭心症	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)	4 (0.5%)
Atrial flutter	心房粗動	0	1 (1.0%)	0	0	0	2 (2.0%)	0	0	3 (0.4%)
Bradycardia	徐脈	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	2 (0.2%)
Bundle branch block left	左脚ブロック	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)
Cardiac failure	心不全	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
Mitral valve disease	僧帽弁疾患	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Nodal rhythm	結節性調律	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
Palpitations	動悸	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	2 (0.2%)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
Tachycardia	頻脈	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1 (1.1%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	2 (0.2%)
Accessory spleen	副脾	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)

付表 2.7.6.28.a.1-1 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.0	器官別大分類 基本語	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Left ventricle outflow tract obstruction	左室流出路閉塞	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	2 (2.1%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	7 (0.9%)
Ear pain	耳痛	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Tinnitus	耳鳴	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	5 (0.6%)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
Goitre	甲状腺腫	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Eye disorders	眼障害	2 (2.1%)	2 (2.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	3 (3.1%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)	13 (1.6%)
Angle closure glaucoma	閉塞隅角緑内障	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Cataract	白内障	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
Conjunctival oedema	結膜浮腫	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	2 (0.2%)
Dry eye	眼乾燥	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Extraocular muscle paresis	外眼筋不全麻痺	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Eye irritation	眼刺激	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)
Retinopathy	網膜症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)
Retinopathy hypertensive	高血圧性網膜症	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (7.4%)	15 (15.6%)	7 (7.6%)	11 (11.0%)	7 (7.2%)	12 (12.2%)	11 (8.8%)	11 (9.2%)	81 (9.9%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.8%)	2 (0.2%)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (1.0%)	0	2 (2.0%)	0	0	1 (0.8%)	0	4 (0.5%)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.8%)	0	2 (0.2%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1.1%)	2 (2.1%)	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	6 (0.7%)
Abnormal faeces	異常便	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Constipation	便秘	1 (1.1%)	0	3 (3.3%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	2 (1.6%)	0	8 (1.0%)

付表 2.7.6.28.a.1-1 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.0	器官別大分類 基本語	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Dental caries	齲歯	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Diarrhoea	下痢	2 (2.1%)	5 (5.2%)	2 (2.2%)	4 (4.0%)	2 (2.1%)	2 (2.0%)	3 (2.4%)	5 (4.2%)	25 (3.0%)
Diverticulum intestinal	腸憩室	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Dry mouth	口内乾燥	0	1 (1.0%)	0	0	2 (2.1%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	5 (0.6%)
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	4 (0.5%)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
Eructation	おくび	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)
Faecal incontinence	便失禁	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Faeces hard	硬便	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Flatulence	放屁	0	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Food poisoning	食中毒	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
Frequent bowel movements	排便回数増加	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Gastritis	胃炎	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	2 (0.2%)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Gastrointestinal sounds abnormal	胃腸音異常	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
Haemorrhoids	痔核	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.8%)	2 (0.2%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
Nausea	悪心	3 (3.2%)	2 (2.1%)	2 (2.2%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	3 (3.1%)	0	1 (0.8%)	14 (1.7%)
Toothache	歯痛	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Vomiting	嘔吐	0	2 (2.1%)	0	1 (1.0%)	0	0	2 (1.6%)	0	5 (0.6%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.3%)	4 (4.2%)	9 (9.8%)	8 (8.0%)	4 (4.1%)	4 (4.1%)	7 (5.6%)	6 (5.0%)	46 (5.6%)
Asthenia	無力症	0	0	0	0	2 (2.1%)	2 (2.0%)	0	0	4 (0.5%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Chest pain	胸痛	1 (1.1%)	0	0	2 (2.0%)	0	0	1 (0.8%)	0	4 (0.5%)
Face oedema	顔面浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
Fatigue	疲労	0	2 (2.1%)	4 (4.3%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0	2 (1.6%)	2 (1.7%)	14 (1.7%)
Hangover	宿酔	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	3 (0.4%)
Local swelling	局所腫脹	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)

付表 2.7.6.28.a.1-1 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.0	器官別大分類 基本語	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Malaise	倦怠感	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	2 (0.2%)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Oedema	浮腫	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (2.1%)	2 (2.1%)	2 (2.2%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (0.8%)	3 (2.5%)	12 (1.5%)
Pain	疼痛	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Pyrexia	発熱	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	3 (0.4%)
Suprapubic pain	恥骨上痛	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (1.0%)	1 (1.1%)	2 (2.0%)	2 (2.1%)	0	0	0	6 (0.7%)
Cholecystitis	胆嚢炎	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Cholelithiasis	胆石症	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Hepatomegaly	肝腫大	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Liver disorder	肝障害	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Hypersensitivity	過敏症	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	15 (16.0%)	20 (20.8%)	15 (16.3%)	16 (16.0%)	24 (24.7%)	13 (13.3%)	18 (14.4%)	18 (15.1%)	139 (16.9%)
Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Bronchitis	気管支炎	1 (1.1%)	0	2 (2.2%)	1 (1.0%)	2 (2.1%)	1 (1.0%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	10 (1.2%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)
Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)
Cystitis	膀胱炎	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	0	0	2 (0.2%)
Ear infection	耳感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
Erysipelas	丹毒	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Eye infection	眼感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Furuncle	せつ	0	0	2 (2.2%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)	0	6 (0.7%)
Gastrointestinal infection	消化管感染	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Genital infection fungal	真菌性性器感染	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Genitourinary tract infection	泌尿生殖器感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)

付表 2.7.6.28.a.1-1 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.0	器官別大分類 基本語	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Gingivitis	歯肉炎	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Herpes simplex	単純ヘルペス	0	0	0	0	0	2 (2.0%)	1 (0.8%)	0	3 (0.4%)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	2 (0.2%)
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)
Influenza	インフルエンザ	1 (1.1%)	3 (3.1%)	2 (2.2%)	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.8%)	8 (1.0%)
Laryngitis	喉頭炎	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	2 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (5.3%)	7 (7.3%)	4 (4.3%)	8 (8.0%)	9 (9.3%)	5 (5.1%)	4 (3.2%)	8 (6.7%)	50 (6.1%)
Orchitis	精巣炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)
Otitis media	中耳炎	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Peritonsillar abscess	扁桃周囲膿瘍	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Pneumonia	肺炎	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	4 (0.5%)
Pulpitis dental	歯髄炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)
Respiratory tract infection	気道感染	2 (2.1%)	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	6 (0.7%)
Rhinitis	鼻炎	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	5 (0.6%)
Skin infection	皮膚感染	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	2 (0.2%)
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
Tinea pedis	足部白癬	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Tonsillitis	扁桃炎	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Tooth abscess	歯膿瘍	0	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Tooth infection	歯感染	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Tracheitis	気管炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
Tracheobronchitis	気管気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	2 (2.0%)	2 (2.1%)	0	0	0	6 (0.7%)
Urinary tract infection	尿路感染	2 (2.1%)	0	1 (1.1%)	3 (3.0%)	4 (4.1%)	0	1 (0.8%)	2 (1.7%)	13 (1.6%)
Urosepsis	尿路性敗血症	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Wound infection	創傷感染	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)

付表 2.7.6.28.a.1-1 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.0	器官別大分類 基本語	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1%)	1 (1.0%)	2 (2.2%)	3 (3.0%)	7 (7.2%)	3 (3.1%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	19 (2.3%)
Accident	事故	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Chest injury	胸部損傷	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Concussion	脳振盪	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Eye contusion	眼挫傷	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Fall	転倒	0	0	0	1 (1.0%)	2 (2.1%)	0	0	0	3 (0.4%)
Foreign body	体内異物	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
Limb injury	四肢損傷	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	2 (0.2%)
Muscle strain	肉離れ	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
Procedural haemorrhage	処置による出血	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (0.2%)
Subdural haemorrhage	硬膜下出血	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Thermal burn	熱傷	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	2 (0.2%)
Wound	創傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)
Investigations	臨床検査	11 (11.7%)	10 (10.4%)	14 (15.2%)	11 (11.0%)	13 (13.4%)	14 (14.3%)	10 (8.0%)	14 (11.8%)	97 (11.8%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.1%)	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	3 (0.4%)
Biopsy lymph gland	リンパ節生検	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)
Biopsy prostate	前立腺生検	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.1%)	2 (2.1%)	3 (3.3%)	1 (1.0%)	3 (3.1%)	3 (3.1%)	2 (1.6%)	3 (2.5%)	18 (2.2%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (1.1%)	0	2 (2.2%)	1 (1.0%)	0	2 (2.0%)	2 (1.6%)	4 (3.4%)	12 (1.5%)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)	5 (0.6%)
Blood magnesium increased	血中マグネシウム増加	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	0	3 (2.4%)	1 (0.8%)	6 (0.7%)

付表 2.7.6.28.a.1-1 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.0	器官別大分類 基本語	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Blood pressure decreased	血圧低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0	0	2 (2.0%)	0	0	4 (0.5%)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	0	0	1 (1.1%)	0	0	3 (3.1%)	0	1 (0.8%)	5 (0.6%)
Blood urea increased	血中尿素増加	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	2 (1.6%)	0	3 (0.4%)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	3 (0.4%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	3 (3.1%)	1 (1.0%)	0	0	8 (1.0%)
Cardiac murmur	心雑音	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.8%)	2 (0.2%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.1%)	1 (1.0%)	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	6 (0.7%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	2 (2.1%)	2 (2.1%)	3 (3.3%)	4 (4.0%)	2 (2.1%)	2 (2.0%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	18 (2.2%)
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	1 (1.0%)	2 (2.0%)	0	1 (0.8%)	4 (0.5%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.8%)	2 (0.2%)
Pancreatic enzymes increased	膵酵素増加	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Platelet count increased	血小板数増加	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Urine output increased	尿量増加	1 (1.1%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Weight decreased	体重減少	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Weight increased	体重増加	0	2 (2.1%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.8%)	4 (0.5%)
White blood cell count increased	白血球数増加	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	4 (4.3%)	6 (6.3%)	6 (6.5%)	5 (5.0%)	4 (4.1%)	3 (3.1%)	6 (4.8%)	11 (9.2%)	45 (5.5%)
Alcohol intolerance	アルコール不耐性	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.8%)	2 (1.7%)	5 (0.6%)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.8%)	3 (0.4%)
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Gout	痛風	1 (1.1%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.8%)	3 (0.4%)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0	0	1 (1.1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	3 (0.4%)
Hyperglycaemia	高血糖	0	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	3 (0.4%)

付表 2.7.6.28.a.1-1 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.0	器官別大分類 基本語	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	2 (2.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	3 (2.4%)	3 (2.5%)	11 (1.3%)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	2 (0.2%)
Hypoglycaemia	低血糖症	1 (1.1%)	2 (2.1%)	2 (2.2%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	6 (0.7%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	2 (0.2%)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.8%)	2 (0.2%)
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	2 (0.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	8 (8.5%)	7 (7.3%)	9 (9.8%)	7 (7.0%)	11 (11.3%)	8 (8.2%)	14 (11.2%)	11 (9.2%)	75 (9.1%)
Arthralgia	関節痛	2 (2.1%)	1 (1.0%)	3 (3.3%)	1 (1.0%)	2 (2.1%)	3 (3.1%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	15 (1.8%)
Back pain	背部痛	1 (1.1%)	2 (2.1%)	1 (1.1%)	4 (4.0%)	1 (1.0%)	0	2 (1.6%)	4 (3.4%)	15 (1.8%)
Dupuytren's contracture	デュプイトラン拘縮	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
Fibromyalgia	線維筋痛	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Flank pain	側腹部痛	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	2 (0.2%)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Groin pain	鼠径部痛	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Muscle spasms	筋痙縮	2 (2.1%)	0	2 (2.2%)	1 (1.0%)	4 (4.1%)	1 (1.0%)	5 (4.0%)	3 (2.5%)	18 (2.2%)
Muscle tightness	筋緊張	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
Muscular weakness	筋力低下	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	2 (2.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	2 (2.0%)	2 (1.6%)	0	8 (1.0%)
Myalgia	筋肉痛	2 (2.1%)	1 (1.0%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	10 (1.2%)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	2 (0.2%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (1.1%)	0	2 (2.2%)	0	0	0	0	2 (1.7%)	5 (0.6%)
Periarthritis	関節周囲炎	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Sacroiliitis	仙腸骨炎	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	2 (0.2%)
Spinal pain	脊椎痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	4 (0.5%)
Bladder cancer	膀胱癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
Myelofibrosis	骨髄線維症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)

付表 2.7.6.28.a.1-1 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.0	器官別大分類 基本語	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Prostate cancer	前立腺癌	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	2 (0.2%)
Nervous system disorders	神経系障害	7 (7.4%)	7 (7.3%)	3 (3.3%)	10 (10.0%)	3 (3.1%)	6 (6.1%)	8 (6.4%)	5 (4.2%)	49 (6.0%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	2 (0.2%)
Cerebrovascular disorder	脳血管障害	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.2%)
Dizziness	浮動性めまい	2 (2.1%)	6 (6.3%)	1 (1.1%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	3 (3.1%)	5 (4.0%)	1 (0.8%)	22 (2.7%)
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
Dysarthria	構語障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
Dysgeusia	味覚異常	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Headache	頭痛	1 (1.1%)	0	0	2 (2.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)	5 (0.6%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.8%)	4 (0.5%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Lethargy	嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)
Loss of consciousness	意識消失	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Migraine	片頭痛	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Paraesthesia	錯感覚	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	2 (0.2%)
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
Sciatica	坐骨神経痛	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Somnolence	傾眠	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Syncope	失神	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (0.2%)
Trigeminal neuralgia	三叉神経痛	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	4 (3.2%)	0	7 (0.9%)
Apathy	無感情	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Emotional disorder	情動障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
Insomnia	不眠症	0	0	0	0	0	0	2 (1.6%)	0	2 (0.2%)
Libido increased	リビドー亢進	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Nervousness	神経過敏	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
Nightmare	悪夢	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)

付表 2.7.6.28.a.1-1 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.0	器官別大分類 基本語	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (1.1%)	2 (2.1%)	4 (4.3%)	5 (5.0%)	5 (5.2%)	5 (5.1%)	2 (1.6%)	2 (1.7%)	26 (3.2%)
Acquired cystic kidney disease	後天性嚢胞性腎疾患	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Dysuria	排尿困難	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	2 (0.2%)
Haematuria	血尿	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	3 (0.4%)
Kidney fibrosis	腎線維症	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Nocturia	夜間頻尿	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
Pollakiuria	頻尿	0	0	0	0	1 (1.0%)	2 (2.0%)	2 (1.6%)	0	5 (0.6%)
Polyuria	多尿	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Proteinuria	蛋白尿	0	0	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Renal failure	腎不全	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (0.2%)
Renal failure acute	急性腎不全	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (1.0%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)	5 (0.6%)
Urinary hesitation	排尿躊躇	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)
Urinary incontinence	尿失禁	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (0.2%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	3 (0.4%)
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)
Penile oedema	陰茎浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
Penile pain	陰茎痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
Testis discomfort	精巣不快感	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.2%)	6 (6.3%)	5 (5.4%)	1 (1.0%)	5 (5.2%)	6 (6.1%)	3 (2.4%)	4 (3.4%)	33 (4.0%)
Asthma	喘息	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
Cough	咳嗽	1 (1.1%)	2 (2.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	3 (3.1%)	3 (3.1%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)	14 (1.7%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	5 (0.6%)
Epistaxis	鼻出血	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.6%)	0	3 (0.4%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	2 (2.1%)	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	4 (0.5%)

付表 2.7.6.28.a.1-1 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.0	器官別大分類 基本語	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
Rales	ラ音	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Sneezing	くしゃみ	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (4.3%)	6 (6.3%)	4 (4.3%)	4 (4.0%)	4 (4.1%)	6 (6.1%)	1 (0.8%)	3 (2.5%)	32 (3.9%)
Alopecia	脱毛症	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Blister	水疱	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Dermatitis	皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)	2 (0.2%)
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	0	1 (1.0%)	2 (2.1%)	0	0	0	3 (0.4%)
Eczema	湿疹	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.8%)	3 (0.4%)
Erythema	紅斑	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Pain of skin	皮膚疼痛	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Pruritus	そう痒症	1 (1.1%)	2 (2.1%)	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	0	0	8 (1.0%)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Rash	発疹	0	2 (2.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	4 (0.5%)
Skin erosion	皮膚びらん	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Skin hypertrophy	皮膚肥厚	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Skin odour abnormal	皮膚臭異常	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	0	0	1 (1.0%)	0	3 (3.1%)	0	0	4 (0.5%)
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
Social circumstances	社会環境	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
Circumcised	包皮切除者	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	2 (2.1%)	3 (3.3%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	6 (0.7%)
Coronary artery bypass	冠動脈バイパス	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Eye laser surgery	眼レーザー手術	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Knee arthroplasty	膝関節形成	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Papilloma excision	乳頭腫切除	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Tendon sheath incision	腱鞘切開	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)

付表 2.7.6.28.a.1-1 TEAEの発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.0	器官別大分類 基本語	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Toe amputation	足指切断	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Vascular disorders	血管障害	5 (5.3%)	5 (5.2%)	3 (3.3%)	3 (3.0%)	5 (5.2%)	5 (5.1%)	5 (4.0%)	1 (0.8%)	32 (3.9%)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Blood pressure fluctuation	血圧変動	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Extremity necrosis	四肢壊死	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Haematoma	血腫	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	2 (0.2%)
Hypertension	高血圧	4 (4.3%)	2 (2.1%)	2 (2.2%)	1 (1.0%)	2 (2.1%)	3 (3.1%)	0	0	14 (1.7%)
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	1 (1.1%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Hypotension	低血圧	0	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0	0	1 (1.0%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	6 (0.7%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)	0	2 (0.2%)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.8%)	0	2 (0.2%)
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
Peripheral coldness	末梢冷感	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)

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-37857/Table 14.3.1/4

付表 2.7.6.28.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 17.0	器官別大分類 基本語	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		12 (12.8%)	10 (10.4%)	12 (13.0%)	8 (8.0%)	6 (6.2%)	8 (8.2%)	12 (9.6%)	15 (12.6%)	83 (10.1%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Tinnitus	耳鳴	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Eye disorders	眼障害	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Dry eye	眼乾燥	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (4.3%)	4 (4.2%)	4 (4.3%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	1 (0.8%)	3 (2.5%)	21 (2.6%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1.1%)	2 (2.1%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	4 (0.5%)
Constipation	便秘	1 (1.1%)	0	2 (2.2%)	0	0	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	5 (0.6%)
Diarrhoea	下痢	1 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	4 (0.5%)
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.8%)	2 (0.2%)
Faeces hard	硬便	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Flatulence	放屁	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Frequent bowel movements	排便回数増加	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Gastrointestinal sounds abnormal	胃腸音異常	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
Nausea	悪心	2 (2.1%)	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	4 (0.5%)
Vomiting	嘔吐	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.0%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	4 (0.5%)
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
Fatigue	疲労	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Malaise	倦怠感	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Investigations	臨床検査	3 (3.2%)	1 (1.0%)	3 (3.3%)	4 (4.0%)	2 (2.1%)	2 (2.0%)	4 (3.2%)	6 (5.0%)	25 (3.0%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.2%)

付表 2.7.6.28.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 17.0	器官別大分類 基本語	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (0.8%)	3 (2.5%)	7 (0.9%)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	5 (0.6%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (2.0%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	8 (1.0%)
Weight increased	体重増加	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	3 (3.1%)	1 (1.1%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0	2 (1.6%)	3 (2.5%)	12 (1.5%)
Alcohol intolerance	アルコール不耐性	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	2 (2.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	2 (1.6%)	2 (1.7%)	9 (1.1%)
Hypoglycaemia	低血糖症	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	2 (2.1%)	1 (1.1%)	0	0	0	2 (1.6%)	0	5 (0.6%)
Arthralgia	関節痛	0	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
Myalgia	筋肉痛	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	2 (0.2%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (3.2%)	3 (3.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	10 (1.2%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (1.1%)	3 (3.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	5 (0.6%)
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
Headache	頭痛	1 (1.1%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Migraine	片頭痛	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Paraesthesia	錯感覚	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)

付表 2.7.6.28.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 17.0	器官別大分類 基本語	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Apathy	無感情	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (1.1%)	2 (2.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	3 (3.1%)	3 (3.1%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	13 (1.6%)
Nocturia	夜間頻尿	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
Pollakiuria	頻尿	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	0	3 (0.4%)
Polyuria	多尿	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Renal failure	腎不全	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Renal failure acute	急性腎不全	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (1.0%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)	5 (0.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Sneezing	くしゃみ	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (2.1%)	1 (1.0%)	2 (2.2%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	7 (0.9%)
Alopecia	脱毛症	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Pruritus	そう痒症	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Rash	発疹	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	2 (0.2%)
Skin odour abnormal	皮膚臭異常	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
Vascular disorders	血管障害	0	2 (2.1%)	1 (1.1%)	0	0	1 (1.0%)	3 (2.4%)	1 (0.8%)	8 (1.0%)
Blood pressure fluctuation	血圧変動	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Hypotension	低血圧	0	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0	0	1 (1.0%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	6 (0.7%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)

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-37857/Table 14.3.1/10

付表 2.7.6.28.a.1-3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.0	器官別大分類 基本語	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		3 (3.2%)	5 (5.2%)	3 (3.3%)	7 (7.0%)	8 (8.2%)	2 (2.0%)	6 (4.8%)	4 (3.4%)	38 (4.6%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)	4 (0.5%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.1%)
Cardiac failure	心不全	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	0	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	0	2 (0.2%)
Eye disorders	眼障害	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Angle closure glaucoma	閉塞隅角緑内障	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Local swelling	局所腫脹	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Cholecystitis	胆嚢炎	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	0	0	2 (2.1%)	0	0	0	2 (0.2%)
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Urosepsis	尿路性敗血症	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Subdural haemorrhage	硬膜下出血	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Investigations	臨床検査	0	0	2 (2.2%)	0	1 (1.0%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	6 (0.7%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	5 (0.6%)
Pancreatic enzymes increased	膵酵素増加	0	0	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.1%)

付表 2.7.6.28.a.1-3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.0	器官別大分類 基本語	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	3 (3.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (1.6%)	2 (1.7%)	10 (1.2%)
Hyperglycaemia	高血糖	0	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	1 (0.1%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	2 (2.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	2 (1.6%)	2 (1.7%)	8 (1.0%)
Hypoglycaemia	低血糖症	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Back pain	背部痛	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)	0	3 (0.4%)
Bladder cancer	膀胱癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)
Prostate cancer	前立腺癌	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	2 (0.2%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (2.1%)	0	0	2 (2.0%)	2 (2.1%)	0	0	0	6 (0.7%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (1.1%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	2 (0.2%)
Cerebrovascular disorder	脳血管障害	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.1%)
Syncope	失神	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	1 (1.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	2 (0.2%)
Coronary artery bypass	冠動脈バイパス	0	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.1%)
Toe amputation	足指切断	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)

付表 2.7.6.28.a.1-3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.0	器官別大分類 基本語	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Vascular disorders	血管障害	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	2 (0.2%)
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.1%)

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-37857/Table 14.3.1/7

付表 2.7.6.28.a.1-4 治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.0	器官別大分類 基本語	Placebo N=94 (100%)	1.25 mg OD N=96 (100%)	2.5 mg OD N=92 (100%)	5 mg OD N=100 (100%)	7.5 mg OD N=97 (100%)	10 mg OD N=98 (100%)	15 mg OD N=125 (100%)	20 mg OD N=119 (100%)	Total N=821 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		1 (1.1%)	2 (2.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	2 (2.1%)	0	3 (2.4%)	2 (1.7%)	12 (1.5%)
Investigations	臨床検査	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	4 (0.5%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	4 (0.5%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	2 (2.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	7 (0.9%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	2 (2.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	7 (0.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1%)

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-37857/Table 14.3.1/14

2.7.6.28.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-37857/Table 14.3.2/1 及び Section 15 を参照のこと。

2.7.6.28.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-37857/Table 14.3.2/2 及び Section 15 を参照のこと。

2.7.6.29 【国外試験】2型糖尿病又は中等度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14564（報告書番号 PH-38020）

参照項目：5.3.5.1.5 PH-38020

2.7.6.29.1 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：173施設（オーストラリア、オーストリア、ブルガリア、カナダ、チェコ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、リトアニア、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、南アフリカ、韓国、スペイン、スウェーデン、台湾、トルコ、米国）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2013年6月17日

最後の被験者の完了日： 2014年12月9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9（第90日±2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

- 複合エンドポイント〔来院9（第90日±2日）までに発現したすべての原因による死亡、心血管事象による入院又はWCHFのための緊急来院〕におけるフィネレノンの各用量の効果を評価する。
- 来院5（第30日±2日）、来院7（第60日±2日）及び来院9（第90日±2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5（第30日±2日）及び来院9（第90日±2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。

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、実薬対照、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、地域〔ヨーロッパ、北米、アジア、その他（オーストラリア、イスラエル及び南アフリカ）〕、合併症（2型糖尿病、CKD、2型糖尿病とCKDの両方）及び緊急来院時のミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬の使用状況（MR拮抗薬未使用、MR拮抗薬使用）を層別因子として行った。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。

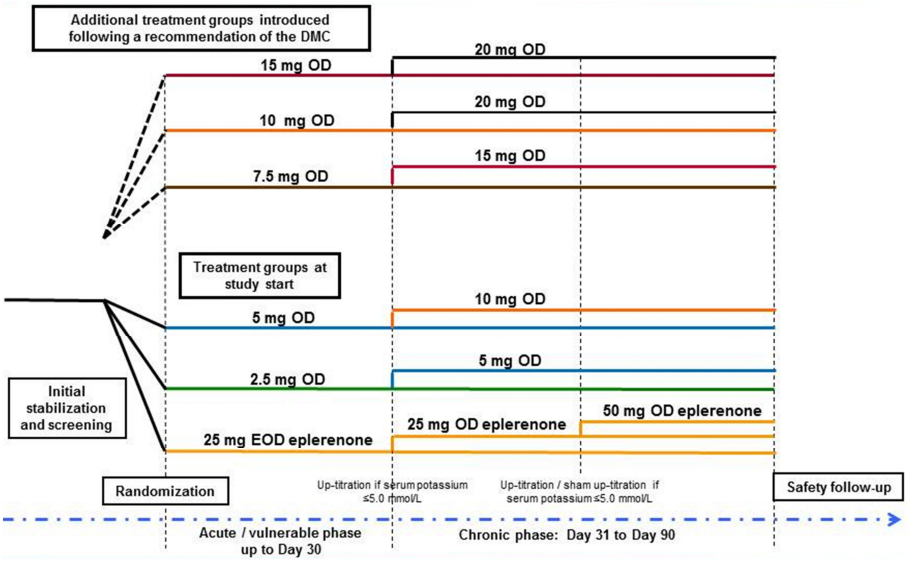
急性又は不安定期（第1日～第30日）：無作為割付けした被験者に対し、心不全の標準的治療に追加してフィネレノンの各用量又はエプレレノン25mg（隔日投与）のいずれかを投与した。フィネレノンは、まず2.5mg 1日1回及び5mg 1日1回投与について検討し、フィネレノンの2用量群及びエプ

レレノン群に1：1：1の比で無作為割付けした。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、10mg又は15mgを1日1回投与する3用量群を追加した。新たな用量群追加が決定された後は、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1：1.5となるように無作為割付けを行った。最初に検討した低用量の2群と比較して、後から追加した高用量の3群の被験者数が少なくなることは許容した。

慢性期（第31日～第90日）：来院5（第30日±2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7（第60日±2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

2.5 mg OD, 5 mg OD, 7.5 mg OD, 10 mg OD, 15 mg OD or 20 mg OD = フィネレノンの各用量

治験薬投与期間中の血漿（治験実施計画書改訂1以降）又は血清カリウム値が以下のいずれかを満たした場合、当該被験者の治験薬の投与を中止した。

- 中央検査機関又は治験実施医療機関で測定したカリウム値が5.6mmol/L以上6.0mmol/L以下で、48時間以内に中央検査機関又は治験実施医療機関で再測定した血中カリウム値が5.6mmol/L以上の場合
- 中央検査機関で測定したカリウム値が6.0mmol/Lを超え、治験実施医療機関で測定した血中カリウム値が5.6mmol/L以上の場合
- 治験実施医療機関で測定したカリウム値が6.0mmol/Lを超えた場合（治験実施計画書改訂1以降）

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5（第30日±2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 5（第 30 日±2 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 7（第 60 日±2 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 5（第 30 日±2 日）に 25mg 1 日 1 回に増量されなかった場合〕又はエプレレノンカプセル 50mg 1 カプセル及びプラセボ錠 1 錠〔来院 5（第 30 日±2 日）に 25mg 1 日 1 回に増量された場合〕を 1 日 1 回午前中に投与

投与期間

90 日間

選択・除外基準：

主な選択基準

- 18 歳以上の男性及び女性。参加した治験実施医療機関の国の法律により必要であれば、最低年齢はより高くすることを可能とした。
- 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 12 ヵ月以内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。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 400pg/mL 超又は NT-proBNP が 1,200pg/mL 超であるもの
- 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）
  - 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（MDRD）〕[1)] 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）[1]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）[2]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）[3]（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[4]

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9（第90日±2日）のNT-proBNPがベースラインから30%を超える相対的減少を示した被験者の割合（%）

探索的評価項目

- 入院及び死亡率：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頻度及び最初のイベント発現までの時間

独立イベント判定委員会がすべての入院及び死亡について心血管系疾患に関連したものであるか否か評価した。

- 来院5（第30日±2日）及び来院9（第90日±2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
- 来院5（第30日±2日）、来院7（第60日±2日）及び来院9（第90日±2日）におけるBNP、ガラクチン－3、Ⅲ型プロコラーゲンN末端ペプチド（PⅢNP）並びにNT-proBNPのベースライン値に対する比

薬物動態の評価項目：

来院5（第30日±2日）及び来院9（第90日±2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、体重及び体格指数（BMI）

「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）に含まれ、かつ、来院9（第90日±2日）までに死亡しない又は心血管系疾患による入院若しくはWCHFによる緊急来院後に治験薬の投与を連続して5日以上中止していない被験者数として、フィネレノンの各用量群130例及びエプレレノン群195例

設定根拠：

主要評価項目である、来院9（第90日±2日）のNT-proBNPがベースラインから30%を超える相対的減少を示した被験者の割合（%）に基づいて被験者数を検討した。過去に実施した試験（試験14563）において、フィネレノン10mgを1日1回1ヵ月間投与した後の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37%であった。フィネレノン5mgを1日1回投与、その後10mgを1日1回投与に増量して合計90日間投与した場合の来院9（第90日±2日）におけるNT-proBNPがベースラインから30%を超える相対的減少を示した被験者の割合は37%と想定した。文献調査を行ったが、エプレレノンによるNT-proBNPのベースラインからの相対的変化について直接的な報告はなかった。

フィネレノンの5用量群それぞれとエプレレノン群との比較を計画していることから、エプレレノン群はフィネレノンの各用量群よりも被験者数を50%多くすることとした。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が最も高用量のフィネレノン群で37%、エプレレノン群では21.4%の効果があると仮定し、片側5%の有意水準の下で連続補正を用いたχ^2検定を適用したとき、フィネレノンの各用量群が1群130例、エプレレノン群が195例のとき、検出力は90%に達すると推定された。

フィネレノンの高用量の3群がすべて追加された場合、フィネレノンの5用量群に各130例、エプレレノン群に195例となり、必要な評価可能な被験者数は合計845例であった。スクリーニング時の不適格例を30%、死亡又は入院後の治験薬投与中止によりNT-proBNPのベースラインから相対的減少が30%以下（非奏効例）とみなされる被験者数を20%と仮定した場合、スクリーニングすべき被験者数は1,510例となった。

しかし、フィネレノン又はエプレレノンの投与90日後におけるNT-proBNPが相対的に30%減少する被験者の割合に関する信頼できる情報が利用可能ではなかったことから、本試験は探索的試験として実施し、有効性評価項目又はその他の評価項目について、検証的な検定は実施しなかった。

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連続して 5 日以上中止した被験者のいずれかであるすべての被験者

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 7（第 60 日±2 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、有意水準を片側 5%とし連続補正を用いた χ^2 検定並びに地域、有意水準を両側 10%とし合併症及び緊急来院時の MR 拮抗薬の使用状況で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定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。試験の性質が探索的であるため検証的評価は行わなかった。

複合エンドポイント 1（すべての原因による死亡、心血管死又は WCHF のための緊急来院）並びにその他の入院及び死亡率に関する評価項目について、それぞれの生存割合（又はイベントが発現しなかった割合）及び最初のイベント発現までの時間とその両側 95%信頼区間（CI）を Kaplan-Meier 法を用いて推定し、有意水準を両側 5%とし Log-rank 検定を用いて探索的にフィネレノンの各用量群とエプレレノン群を比較した。

NT-proBNP について、来院 5（第 30 日±2 日）、来院 7（第 60 日±2 日）及び来院 9（第 90 日±2 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、用量群を主効果、割付けの層別因子（地域、合併症及び緊急来院時の MR 拮抗薬の使用状況）並びに心房細動の有無を固定効果とし、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、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%CI を算出した。BNP、ガラクチンー3 及び PⅢNP についても同様に解析した。また、NT-proBNP は来院 5（第 30 日±2 日）、来院 7（第 60 日±2 日）及び来院 9（第 90 日±2 日）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）について、用量群を主効果、層別因子（地域、合併症及び緊急来院時の MR 拮抗薬の使用状況）、心房細動の有無、時間及び用量×時間の相互作用を因子とし、NT-proBNP のベースラインの対数変換値を共変量とした混合効果反復測定モデル（MMRM）を用いて解析した。探索的に治療効果についての有意水準は両側 5%とした。

KCCQ（総合症状スコア、臨床要約スコア、総合要約スコア及び 7 ドメインの各スコア）及び EQ-5D-3L〔要約スコア及び EQ-5D 視覚的アナログスケール（VAS）スコア〕における来院 5（第 30 日±2 日）、来院 9（第 90 日±2 日）及び追跡調査時それぞれのベースラインからの変化量について、用量群を主効果、割付けの層別因子（地域、合併症及び緊急来院時の MR 拮抗薬の使用状況）を固定効果とし、それぞれのベースライン値を共変量とした 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、ベースラインからの変化量の差（フィネレノンーエプレレノン）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 95%CI を算出した。

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 5（第 30 日±2 日）及び来院 9（第 90 日±2 日）の血漿中濃度ー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。

血清カリウム値、eGFR 並びに尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）及び血清クレアチニンの対数

変換値のベースラインからの変化量について来院5（第30日±2日）、来院7（第60日±2日）及び来院9（第90日±2日）のそれぞれで、用量群を主効果、割付けの層別因子（地域、合併症及び緊急来院時のMR拮抗薬の使用状況）を固定効果とし、ベースライン値（UACR及び血清クレアチニン値については対数変換値）を共変量とした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、フィネレノンの各用量群とエプレレノン群の差（フィネレノンーエプレレノン）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側95%CIを算出した。対数値（UACR及び血清クレアチニン値）については得られた結果を逆対数変換することでフィネレノンの各用量群とエプレレノン群との比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側95%CIを算出した。

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。

2.7.6.29.2 成績

2.7.6.29.2.1 試験対象集団

2.7.6.29.2.1.1 被験者の内訳

1,286例が試験に組入れられた。そのうち220例はスクリーニングで不適格となり、1,066例が無作為割付けされた。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）173例、フィネレノン5-10mg群165例、フィネレノン7.5-15mg群169例、フィネレノン10-20mg群170例、フィネレノン15-20mg群165例及びエプレレノン群224例であった。9例が治験薬の投与を受けず、1,057例が1回以上治験薬の投与を受けた（PH-38020/Table 14.1/3）。

無作為割付けされた1,066例のうち、750例（70.4%）が試験を完了し、316例（29.6%）が試験を中止した。治験薬投与を完了したのは768例（72.0%）で、298例（28.0%）は治験薬投与を中止した。治験薬投与中止例のうち、有害事象による中止が145例（13.6%）、同意撤回が99例（9.3%）、死亡が29例（2.7%）、治験薬の未投与が9例（0.8%）であった（PH-38020/Table 14.1/3、14.1/5）。

2.7.6.29.2.1.2 解析対象集団

無作為割付けされた1,066例のうち、治験薬が投与されなかった9例（0.8%）及び治験薬を1回以上投与されたが治験薬投与後のデータが収集されなかった2例（0.2%）を除いた1,055例（99.0%）をSAFとした。このうち1,002例（94.0%）をFAS、654例（61.4%）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49例（4.6%）を除き、フィネレノンの投与を受けた786例（73.7%）をPKSとした（PH-38020/Table 14.1/2）。

2.7.6.29.2.1.3 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 2.7.6.29-1に示す。

SAFにおいて、人口統計学的特性は全般的に各群で同様であった。性別は男性が74.3%（フィネレノン7.5-15mg群：124／167例）～81.0%（フィネレノン15-20mg群：132／163例）であった。人種は白人が89.5%（フィネレノン2.5-5mg群：154／172例）～93.9%（フィネレノン

5-10mg 群：153／163 例）、次いでアジア人が 3.1%（フィネレノン 5-10mg 群：5／163 例）～5.8%（フィネレノン 2.5-5mg 群：10／172 例）であった。年齢は 33～92 歳の範囲で、各群の中央値は 70（フィネレノン 7.5-15mg 群及び 15-20mg 群）～74.5 歳（フィネレノン 2.5-5mg 群）であった。BMI は SAF の約 3／4 の 763／1,055 例（72.3%）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 の幾何平均値が最も低かったのはフィネレノン 7.5-15mg 群（3676.58pg/mL）、BNP が最も低かったのはフィネレノン 15-20mg 群（549.71pg/mL）で、NT-proBNP、BNP 共に最も高かったのはフィネレノン 2.5-5mg 群（NT-proBNP：4985.40pg/mL、BNP：702.58pg/mL）であった。ベースライン時の血清カリウム値の算術平均値は 4.081（フィネレノン 2.5-5mg 群）～4.211mmol/L（フィネレノン 5-10mg 群）で、各群で同程度であった（PH-38020/Table 14.1/17）。

表 2.7.6.29-1 人口統計学的特性（SAF）

	Eplerenone N=221 (100%)		2.5-5 mg OD N=172 (100%)		5-10 mg OD N=163 (100%)		7.5-15 mg OD N=167 (100%)		10-20 mg OD N=169 (100%)		15-20 mg OD N=163 (100%)		Total N=1055 (100%)	
Age (years)														
Mean (SD)	72.38 (9.92)		72.53 (9.74)		71.81 (10.55)		69.27 (9.83)		71.27 (10.27)		69.20 (10.15)		71.15 (10.14)	
Median	73.00		74.50		74.00		70.00		73.00		70.00		73.00	
Range	33.0-91.0		46.0-90.0		33.0-89.0		33.0-92.0		41.0-92.0		38.0-91.0		33.0-92.0	
Age group, n (%)														
18-≤45 years	1	(0.5)	0		2	(1.2)	3	(1.8)	2	(1.2)	3	(1.8)	11	(1.0)
>45-≤65 years	53	(24.0)	42	(24.4)	40	(24.5)	54	(32.3)	41	(24.3)	48	(29.4)	278	(26.4)
>65-≤75 years	77	(34.8)	53	(30.8)	48	(29.4)	63	(37.7)	61	(36.1)	63	(38.7)	365	(34.6)
>75 years	90	(40.7)	77	(44.8)	73	(44.8)	47	(28.1)	65	(38.5)	49	(30.1)	401	(38.0)
Age group (years), n (%)														
≤ median (SAF) 73 yrs	114	(51.6)	79	(45.9)	77	(47.2)	106	(63.5)	89	(52.7)	100	(61.3)	565	(53.6)
> median (SAF) 73 yrs	107	(48.4)	93	(54.1)	86	(52.8)	61	(36.5)	80	(47.3)	63	(38.7)	490	(46.4)
Sex, n (%)														
Man	170	(76.9)	135	(78.5)	126	(77.3)	124	(74.3)	128	(75.7)	132	(81.0)	815	(77.3)
Woman	51	(23.1)	37	(21.5)	37	(22.7)	43	(25.7)	41	(24.3)	31	(19.0)	240	(22.7)
Race, n (%)														
White	205	(92.8)	154	(89.5)	153	(93.9)	155	(92.8)	152	(89.9)	152	(93.3)	971	(92.0)
Black or African American	7	(3.2)	5	(2.9)	3	(1.8)	4	(2.4)	5	(3.0)	3	(1.8)	27	(2.6)
Asian	8	(3.6)	10	(5.8)	5	(3.1)	6	(3.6)	9	(5.3)	7	(4.3)	45	(4.3)
American Indian or Alaska Native	0		0		1	(0.6)	0		0		0		1	(<0.1)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0		0		0		1	(0.6)	0		0		1	(<0.1)
Not reported	0		2	(1.2)	1	(0.6)	0		2	(1.2)	1	(0.6)	6	(0.6)
Multiple	1	(0.5)	1	(0.6)	0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		4	(0.4)

表 2.7.6.29-1 人口統計学的特性（SAF）

	Eplerenone N=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Ethnicity, n (%)							
Not Hispanic or Latino	220 (99.5)	168 (97.7)	158 (96.9)	166 (99.4)	164 (97.0)	158 (96.9)	1034 (98.0)
Hispanic or Latino	0	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.2)	8 (0.8)
Not reported	1 (0.5)	3 (1.7)	3 (1.8)	0	3 (1.8)	3 (1.8)	13 (1.2)
Region, n (%)							
Europe	169 (76.5)	130 (75.6)	128 (78.5)	131 (78.4)	133 (78.7)	132 (81.0)	823 (78.0)
North America	14 (6.3)	9 (5.2)	8 (4.9)	15 (9.0)	13 (7.7)	10 (6.1)	69 (6.5)
Asia	7 (3.2)	7 (4.1)	4 (2.5)	5 (3.0)	7 (4.1)	7 (4.3)	37 (3.5)
Others (Australia, Israel, South Africa)	31 (14.0)	26 (15.1)	23 (14.1)	16 (9.6)	16 (9.5)	14 (8.6)	126 (11.9)
Baseline weight (kg)							
n	220	172	163	167	169	163	1054
Mean (SD)	81.71 (16.56)	82.68 (19.91)	81.48 (17.57)	82.90 (16.64)	81.38 (19.40)	84.12 (21.51)	82.34 (18.56)
Median	80.00	80.55	79.00	82.00	76.60	82.00	80.00
Range	50.0-141.0	42.0-147.0	40.9-130.0	51.0-132.3	44.2-176.9	34.0-178.0	34.0-178.0
Baseline weight (kg) categories, n (%)							
<60 kg	15 (6.8)	19 (11.0)	12 (7.4)	10 (6.0)	12 (7.1)	15 (9.2)	83 (7.9)
60-<90 kg	139 (62.9)	93 (54.1)	104 (63.8)	102 (61.1)	104 (61.5)	91 (55.8)	633 (60.0)
≥90 kg	66 (29.9)	60 (34.9)	47 (28.8)	55 (32.9)	53 (31.4)	57 (35.0)	338 (32.0)
Missing	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Baseline height (cm)							
n	221	172	163	167	169	162	1054
Mean (SD)	168.88 (9.14)	170.18 (9.21)	169.07 (9.12)	169.82 (8.27)	168.60 (8.82)	170.89 (9.98)	169.53 (9.11)
Median	170.00	170.00	169.00	170.00	169.00	172.00	170.00
Range	141.0-190.0	148.0-196.0	138.0-187.0	150.0-195.0	144.5-195.0	138.0-192.0	138.0-196.0

表 2.7.6.29-1 人口統計学的特性（SAF）

	Eplerenone N=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Baseline BMI (kg/m^2)							
n	220	172	163	167	169	162	1053
Mean (SD)	28.62 (5.19)	28.36 (5.58)	28.46 (5.56)	28.76 (5.52)	28.50 (5.82)	28.77 (6.22)	28.58 (5.62)
Median	27.85	27.15	27.70	28.00	27.60	27.95	27.80
Range	18.4-50.2	17.2-44.9	16.3-46.2	18.3-44.1	16.7-57.6	12.8-53.9	12.8-57.6
Baseline BMI (kg/m^2) categories, n (%)							
≤18.5 kg/m^2	3 (1.4)	4 (2.3)	4 (2.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	16 (1.5)
18.5-<25 kg/m^2	55 (24.9)	48 (27.9)	38 (23.3)	44 (26.3)	49 (29.0)	40 (24.5)	274 (26.0)
≥25 kg/m^2	162 (73.3)	120 (69.8)	121 (74.2)	122 (73.1)	119 (70.4)	119 (73.0)	763 (72.3)
Missing	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)
Smoking history, n (%)							
Never	107 (48.4)	79 (45.9)	76 (46.6)	70 (41.9)	78 (46.2)	60 (36.8)	470 (44.5)
Former	101 (45.7)	87 (50.6)	70 (42.9)	85 (50.9)	77 (45.6)	90 (55.2)	510 (48.3)
Current	13 (5.9)	6 (3.5)	16 (9.8)	11 (6.6)	14 (8.3)	13 (8.0)	73 (6.9)
Missing	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (0.2)
Other tobacco history, n (%)							
Never	212 (95.9)	166 (96.5)	158 (96.9)	162 (97.0)	163 (96.4)	155 (95.1)	1016 (96.3)
Former	6 (2.7)	6 (3.5)	1 (0.6)	4 (2.4)	5 (3.0)	7 (4.3)	29 (2.7)
Current	2 (0.9)	0	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	7 (0.7)
Missing	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	3 (0.3)
Alcohol use, n (%)							
Abstinent	130 (58.8)	109 (63.4)	92 (56.4)	98 (58.7)	106 (62.7)	96 (58.9)	631 (59.8)
Light	82 (37.1)	52 (30.2)	60 (36.8)	56 (33.5)	59 (34.9)	58 (35.6)	367 (34.8)
Moderate	9 (4.1)	10 (5.8)	10 (6.1)	9 (5.4)	4 (2.4)	8 (4.9)	50 (4.7)
Heavy	0	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.4)	0	1 (0.6)	7 (0.7)

Source: PH-38020/Table 14.1/9

病歴

病歴は、全体的に各群間で同様であった。SAF において 1,055 例全例が慢性心不全を有しており、678 例（64.3％）が 2 型糖尿病、768 例（72.8％）が慢性腎不全を有していた（PH-38020/Table 14.1/25）。398 例（37.7％）が糖尿病で CKD を合併しており、280 例（26.5%）が糖尿病のみで CKD は合併していなかった。370 例（35.1%）は CKD のみを合併していた。虚血性心疾患は約半数の 679 例（64.4%）であった。緊急来院前の NYHA 機能分類の分布は平均すると最も重症度が高かったのはフィネレノン 5-10mg 群でⅡ度が 49／163 例（30.1%）、Ⅲ度が 98 例（60.1%）、Ⅳ度が 16 例（9.8%）、最も重症度が低かったのはフィネレノン 10-20mg 群でⅡ度が 79／169 例（46.7%）、Ⅲ度が 80 例（47.3%）、Ⅳ度が 10 例（5.9%）であった。緊急来院前 5 日以内に MR 拮抗薬を使用していた被験者の割合は 41.6%（エプレレノン群：92／221例）～44.8%（フィネレノン 5-10mg 群：73／163 例）で、各群間で同程度であった。LVEF の算術平均値は 28.5%（フィネレノン 7.5-15mg 群）～29.8%（エプレレノン群）の範囲であった。ベースライン時の ECG で心房細動が認められた被験者の割合はフィネレノンの各用量群いずれも約 40%で、36.5%（フィネレノン 7.5-15mg 群：61／167 例）～42.9%（フィネレノン 5-10mg 群：70／163 例）、エプレレノン群では 48.4％（107／221 例）であった（PH-38020/Table 14.1/17）。

その他の既往歴として、775／1,055 例（73.5%）が高血圧、622 例（59.0%）が心房細動（ベースライン時の ECG 所見ではなく、病歴として記録されたもの）を有していた。SAF の 20%以上が有していた他の既往歴は、冠動脈疾患、心筋梗塞、心筋虚血及び高脂血症であった（PH-38020/Table 14.1/25）。

前治療薬及び併用薬

SAF において、1,017／1,055 例（96.4%）が少なくとも 1 剤の前治療薬（治験薬の投与前に開始し終了した薬剤）を使用していた。前治療薬を使用していた被験者の割合は各群で同程度であった。ほとんどすべての被験者である 1,007 例（95.5%）が心血管系に作用する薬剤を前治療薬として使用していた（PH-38020/Table 14.1/34）。

SAF において、1,055 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使用を開始した薬剤）を使用した。利尿薬は 1,049 例（99.4%）、抗血栓薬は 1,004 例（95.2%）とほとんどすべての被験者が併用していた（PH-38020/Table 14.1/26）。

ACEI、ARB、β遮断薬、利尿薬、カルシウム拮抗薬、カリウム補給剤、CYP3A4 誘導薬、CYP3A4 阻害薬（弱い／中等度／強い）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 2.7.6.29-2 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、1049／1,055 例（99.4％）が併用していた。次いで、β遮断薬が 967 例（91.7%）、ACEI が 675 例（64.0%）、弱い CYP3A4 阻害薬が 410 例（38.9%）、カリウム補給剤が 367 例（34.8%）、ARB が 255 例（24.2%）であった。新たな併用薬（治験薬の開始後に開始した薬剤）として注目した薬剤を使用した被験者は 941 例（89.2%）であった。最も使用割合が高かったのは利尿薬で 892 例（84.5%）が新たな併用薬として使用した（PH-38020/Table 14.1/33）。注目した併用薬及び新たな併用薬を使用した被験者の割合は各群で同程度であった。

表 2.7.6.29-2　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=221 (100%)		2.5-5 mg OD N=172 (100%)		5-10 mg OD N=163 (100%)		7.5-15 mg OD N=167 (100%)		10-20 mg OD N=169 (100%)		15-20 mg OD N=163 (100%)		Total N=1055 (100%)	
At least one concomitant medication of interest	221	(100.0)	172	(100.0)	163	(100.0)	167	(100.0)	169	(100.0)	163	(100.0)	1055	(100.0)
ACEI	135	(61.1)	110	(64.0)	107	(65.6)	113	(67.7)	105	(62.1)	105	(64.4)	675	(64.0)
ARB	55	(24.9)	41	(23.8)	44	(27.0)	35	(21.0)	37	(21.9)	43	(26.4)	255	(24.2)
Beta-blocker	200	(90.5)	156	(90.7)	153	(93.9)	154	(92.2)	154	(91.1)	150	(92.0)	967	(91.7)
Diuretics	221	(100.0)	171	(99.4)	162	(99.4)	166	(99.4)	166	(98.2)	163	(100.0)	1049	(99.4)
Calcium channel blockers	33	(14.9)	29	(16.9)	21	(12.9)	24	(14.4)	26	(15.4)	21	(12.9)	154	(14.6)
Potassium supplements	80	(36.2)	69	(40.1)	61	(37.4)	51	(30.5)	50	(29.6)	56	(34.4)	367	(34.8)
CYP3A4 inducers	6	(2.7)	4	(2.3)	4	(2.5)	1	(0.6)	6	(3.6)	4	(2.5)	25	(2.4)
Strong CYP3A4 inhibitors	2	(0.9)	3	(1.7)	0		4	(2.4)	2	(1.2)	3	(1.8)	14	(1.3)
Moderate CYP3A4 inhibitors	5	(2.3)	5	(2.9)	4	(2.5)	1	(0.6)	6	(3.6)	6	(3.7)	27	(2.6)
Weak CYP3A4 inhibitors	90	(40.7)	67	(39.0)	67	(41.1)	60	(35.9)	64	(37.9)	62	(38.0)	410	(38.9)
CYP2C8 inhibitors	2	(0.9)	1	(0.6)	0		1	(0.6)	2	(1.2)	1	(0.6)	7	(0.7)

Medications that were ongoing at or began after the start of study drug, and 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.

Source: PH-38020/Table 14.1/29

2.7.6.29.2.2 有効性の結果

2.7.6.29.2.2.1 治験薬の投与状況

FAS において、服薬遵守率は 98.1%であり、各群で同様であった。FAS の 954／1,002 例（95.2%）が服薬遵守率 80%～120%の範囲内であった（PH-38020/Table 14.1/45）。

FAS において、治験薬の投与期間は 810／1,002 例（80.8%）が 62 日間を超えていた。各群の投与期間の中央値はすべて 90.0 日であった（PH-38020/Table 14.1/39）。

2.7.6.29.2.2.2 主要評価項目

来院 9（第 90 日±2 日）の NT-proBNP がベースラインから 30%を超える相対的減少を示した被験者の割合（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 2.7.6.29-3 に示す。

奏効率は、フィネレノンの各用量群が 30.9%（フィネレノン 2.5-5mg 群）～38.8%（フィネレノン 10-20mg 群）、エプレレノン群が 37.2%であった。奏効率について連続補正を用いたχ^2検定で有意水準を名目上の片側 5%とし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とき、フィネレノンの各用量群はいずれもエプレレノン群よりも統計学的に有意な高い奏効率は示さなかった。この説明として、被験者数設定において仮定した奏効率がフィネレノン群では想定どおりであったのに対して、エプレレノン群では仮定した奏効率（21.4%）よりも高い結果（37.2%）であったことが考えられた。

表 2.7.6.29-3 来院 9（第 90 日±2 日）の NT-proBNP がベースラインから 30%を超える相対的減少を示した被験者の割合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	Responders at Visit 9 (Day 90±2) n	%	90% CI[a]	Treatment difference (finerenone – eplerenone) Mean	SE	90% CI[b]	p-value[c]
Eplerenone	207	77	37.2	[31.6; 43.1]				
2.5-5 mg OD	162	50	30.9	[24.9; 37.4]	-6.3	0.049	[-14.9; 2.3]	0.8771
5-10 mg OD	157	51	32.5	[26.3; 39.2]	-4.7	0.050	[-13.4; 4.0]	0.7945
7.5-15 mg OD	158	59	37.3	[30.9; 44.1]	0.1	0.051	[-8.5; 8.8]	0.5000
10-20 mg OD	160	62	38.8	[32.3; 45.5]	1.6	0.051	[-7.1; 10.2]	0.4225
15-20 mg OD	158	54	34.2	[27.9; 40.9]	-3.0	0.051	[-11.7; 5.7]	0.6865

For missing Visit 9 (Day 90±2) data, a last observation carried forward approach was used for subjects not considered as non-responders, where the higher NT-proBNP value from the premature discontinuation measurement and the 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 9 (Day 90±2) or experienced permanent (≥5 consecutive days) withdrawal of study drug after a CV hospitalization or emergency presentation due to WCHF were considered as “non-responders” 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 Chi-square test with continuity correction.

Source: PH-38020/Table 14.2/30

PPS を対象として実施した補足的解析の結果では、来院 9（第 90 日±2 日）の奏効率はフィネレノン 10-20mg 群が 45.2%、フィネレノン 15-20mg 群が 44.0%で、エプレレノン群の 38.5%と比較して高かった。しかし、その差（フィネレノンーエプレレノン）の両側 90%CI はフィネレノンの各用量群のいずれも 0 を含んでいた（PH-38020/Table 14.2/609）。

異なる補完方法を用いて実施した感度分析の結果において、欠測値の補完方法の影響は認められなかった（PH-38020/Table 14.2/37、14.2/38、14.2/45、14.2/46、14.2/53、14.2/54、14.2/61、14.2/62）。定義から予測されたように、最悪値による補完を用いたとき来院 9（第 90 日±2 日）の奏効率はフィネレノンのすべての用量群よりもエプレレノン群が高かった（PH-38020/Table 14.2/53、14.2/54）。

部分集団の解析の結果、合併症ごとの部分集団では、エプレレノン群の来院 9（第 90 日±2 日）の奏効率は CKD を合併しない糖尿病の被験者（45.3%）が CKD と糖尿病の両方を合併する被験者（35.9%）又は CKD のみを合併する被験者（32.9%）よりも高かった。CKD を合併しない糖尿病の被験者での来院 9（第 90 日±2 日）の奏効率はフィネレノンのすべての用量群〔26.0%（15-20mg 群）～42.2%（10-20mg 群）〕よりもエプレレノン群（45.3%）が高かった。CKD と糖尿病の両方を合併する被験者では、フィネレノンの高用量の 3 群（7.5-15 群：43.1%、10-20mg 群：39.0%及び 15-20mg 群：41.1%）がエプレレノン群（35.9%）より高く、CKD のみを合併する被験者でも同様にフィネレノンの高用量の 3 群（7.5-15mg 群：35.8%、10-20mg 群：35.7%及び 15-20mg 群：34.0%）がエプレレノン群（32.9%）より高かった。しかし、その差（フィネレノンーエプレレノン）の両側 90%CI はフィネレノンの各用量群のいずれも 0 を含んでいた（PH-38020/Table 14.2/35）。

緊急来院時の MR 拮抗薬の使用状況ごとの部分集団では、エプレレノン群の来院 9（第 90 日±2 日）の奏効率は MR 拮抗薬未使用の被験者（43.4%）が MR 拮抗薬を使用した被験者（28.2%）よりも高かった。MR 拮抗薬未使用の被験者での来院 9（第 90 日±2 日）の奏効率はフィネレノンのすべての用量群（2.5-5mg 群で 30.1%～15-20mg 群で 41.8%）よりもエプレレノン群（43.4%）が高かった。MR 拮抗薬を使用した被験者では、フィネレノン 2.5-5mg 群（31.9%）、7.5-15mg 群（33.3%）及び 10-20mg 群（35.2%）がエプレレノン群（28.2%）より高かった。しかし、その差の両側 90%CI はフィネレノンの各用量群のいずれも 0 を含んでいた（PH-38020/Table 14.2/36）。

2.7.6.29.2.2.3 探索的評価項目

NT-proBNP の変化

NT-proBNP について、来院 5（第 30 日±2 日）、来院 7（第 60 日±2 日）及び来院 9（第 90 日±2 日）それぞれのベースラインに対する比の ANCOVA モデルに基づいた点推定値（最小二乗平均値）及びその両側 95%CI、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ける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 ANCOVA モデルに基づいた点推定値（最小二乗平均値）及び両側 95%CI を表 2.7.6.29-4 に示す。

来院 5（第 30 日±2 日）、来院 7（第 60 日±2 日）及び来院 9（第 90 日±2 日）における NT-proBNP のベースラインからの変化（対数変換値でのベースラインに対する比）において、フィネレノンのいずれの用量群もエプレレノン群と比較してより大きな NT-proBNP の低下は示さなかった。ANCOVA モデルに基づいた NT-proBNP のベースラインとの比の点推定値（最小二乗平均値）は、来院 9（第 90 日±2 日）においてフィネレノンの各用量群では 0.723（5-10mg 群）～0.790（2.5-5mg 群）、エプレレノン群では 0.680 であった。

MMRM を用いた解析の結果は ANCOVA の結果と同様であった（PH-38020/Table 14.2/158）。

表 2.7.6.29-4 ANCOVA モデルに基づいた NT-proBNP の来院 5（第 30 日±2 日）、来院 7（第 60 日±2 日）及び来院 9（第 90 日±2 日）それぞれのベースラインに対する比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 95%CI 並びにフィネレノンの各用量群とエプレレノン群とのベースラインからの変化の比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 95%CI（FAS）

Visit	p-value for main factors[a]	Actual treatment	N	LS mean ratio to baseline	95% CI of ratio to baseline	LS mean ratio finerenone/ eplerenone	95% CI of ratio finerenone/ eplerenone	p-value for treatment ratio[b]
Visit 5	0.3238; 0.0139; <.0001; 0.0472; 0.2469	Eplerenone	177	0.887	[0.775, 1.014]			
		2.5-5 mg OD	136	0.968	[0.835; 1.122]	1.092	[0.926; 1.287]	0.2960
		5-10 mg OD	138	0.825	[0.713; 0.954]	0.930	[0.789; 1.096]	0.3865
		7.5-15 mg OD	144	0.829	[0.719; 0.956]	0.935	[0.795; 1.101]	0.4204
		10-20 mg OD	141	0.806	[0.698; 0.930]	0.909	[0.772; 1.070]	0.2505
		15-20 mg OD	135	0.882	[0.761; 1.022]	0.995	[0.843; 1.174]	0.9487
Visit 7	0.8919; 0.0011; <.0001; 0.0223; 0.0110	Eplerenone	153	0.785	[0.669; 0.922]			
		2.5-5 mg OD	130	0.857	[0.723; 1.017]	1.092	[0.901; 1.323]	0.3699
		5-10 mg OD	126	0.814	[0.687; 0.964]	1.036	[0.854; 1.258]	0.7174
		7.5-15 mg OD	125	0.791	[0.668; 0.936]	1.007	[0.829; 1.224]	0.9432
		10-20 mg OD	137	0.782	[0.665; 0.921]	0.996	[0.824; 1.204]	0.9663
		15-20 mg OD	129	0.851	[0.719; 1.008]	1.084	[0.894; 1.315]	0.4120
Visit 9	0.8191; 0.0024; 0.0011; 0.0496; 0.0020	Eplerenone	142	0.680	[0.571; 0.810]			
		2.5-5 mg OD	118	0.790	[0.655; 0.953]	1.162	[0.941; 1.436]	0.1629
		5-10 mg OD	119	0.723	[0.601; 0.871]	1.064	[0.862; 1.313]	0.5641
		7.5-15 mg OD	117	0.737	[0.612; 0.888]	1.084	[0.877; 1.340]	0.4562
		10-20 mg OD	129	0.739	[0.619; 0.883]	1.087	[0.884; 1.335]	0.4288
		15-20 mg OD	120	0.760	[0.633; 0.913]	1.118	[0.906; 1.380]	0.2983

ANCOVA with factors treatment group, comorbidities, MRA use at emergency presentation, region, and atrial fibrillation, and with log-transformed baseline value as covariate.

[a] F-test of equal means between the factor levels: treatment, comorbidities, MRA use at emergency presentation, region, atrial fibrillation (in that order).

[b] Two-sided t-test of ratio finerenone/eplerenone equals 1.

Source: PH-38020/Table 14.2/157

入院及び死亡率

入院及び死亡率に関する評価項目（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）のすべてで、FAS におけるフィネレノン 2.5-5mg 群から 10-20mg 群の間で用量と相関する発現割合の低下がみられた。各イベントが発現した被験者の割合（%）はフィネレノン 5-10mg 群及び 7.5-15mg 群ではエプレレノン群と比較して同程度又はより低かったが、各カテゴリーでの最も低い発現割合はフィネレノン 10-20mg 群でみられた。この傾向は既に治療薬の投与期間の初期、すなわち第 30 日に既にみられ、追跡調査終了時まで維持された（PH-38020/Table 14.2/181）。

入院及び死亡率に関する各評価項目の初回発現までの時間のハザード比（フィネレノン／エプレレノン）はフィネレノン 5-10mg 群、7.5-15mg 群及び 10-20mg 群で一貫して 1 を下回っており、フィネレノン 10-20mg 群が最も低かった。FAS におけるフィネレノン 10-20mg 群のエプレレノン群に対するハザード比（両側 95%CI、Log-rank 検定による名目上の p 値）は、心血管系疾患による最初の入院までの時間のハザード比 0.56（0.34～0.93、p＝0.0229）、WCHF のための最初の緊急来院までの時間のハザード比 0.58（0.33～1.02、p＝0.0538）、すべての原因による死亡までの時間のハザード比 0.14（0.02～1.07、p＝0.0262）、心血管死までの時間のハザード比 0.00（フィネレノン 10-20mg 群では心血管死は発現しなかった、p＝0.0108）、複合エンドポイント 1 に含まれる最初のイベント発現までの時間のハザード比 0.56（0.35～0.90、p＝0.0157）及び複合エンドポイント 2 に含まれる最初のイベント発現までの時間のハザード比 0.54（0.33～0.87、p＝0.0108）であった（PH-38020/Table 14.2/210、14.2/212、14.2/214、14.2/216、14.2/218、14.2/220）。

なお、FAS の 1 例で誤って WCHF による入院事象がデータベースから削除された。当該被験者が含まれるフィネレノン 7.5-15mg 群の追跡調査終了時までの心血管系疾患による入院は36／158 例（22.8%）であり（PH-38020/Table 14.2/181）、この 1 例を追加した場合の結果への影響は無視し得るものと考えられ、データベースの修正は実施しなかった。更に、治験薬投与終了 3 日後までに発現した TEAE により死亡した 1 例が誤って FAS から除外された。この被験者はフィネレノン 5-10mg 群であった。FAS において、フィネレノン 5-10mg 群では第 60 日までに 3／157 例（1.9%）、第 90 日までに 4 例（2.5%）が死亡した（PH-38020/Table 14.2/181）。第 60 日までに死亡し、治験薬投与開始後の NT-proBNP 値が得られていないこの 1 例を追加した場合の結果への影響は無視し得るものと考えられ、試験結果の全体的な解釈に重大な影響はないと考えられたことから、データベースの修正は実施しなかった。当該被験者の死亡に至った TEAE は安全性の結果に含まれ、症例の詳細（経過）は PH-38020/Section 15 に記載した。

HRQoL

被験者の自己評価による QOL 評価の結果は、入院及び死亡率に関する評価項目の結果を裏付けた。KCCQ のドメインスコア及び EQ-5D-3L のインデックススコアにおいて最も大きな改善はフィネレノン 7.5-15mg 群及び 10-20mg 群でみられた。KCCQ の来院 9（第 90 日±2 日）における全体症状スコアのベースラインからの変化量の平均値はフィネレノン 7.5-15mg 群（29.3）及び 10-20mg 群（28.3）がエプレレノン群（24.3）と比較して大きかった（PH-38020/Table 14.2/548）。来院 9（第 90 日±2 日）における全体症状スコアの ANCOVA に基づくフィネレノン群とエプレレノン群の差の点推定値（両側 95%CI）はフィネレノン 7.5-15mg 群で 4.85（－0.74～10.44）及び 10-20mg 群で 2.21（－3.24～7.66）であった（PH-38020/Table 14.2/558）。来院 9（第 90 日±2 日）において KCCQ の全体症状スコアがベースラインから 10 ポイント以上増加した被験者の割合はフィネレノン 7.5-15mg 群が 77.1%（91／118 例）及び 10-20mg 群が 79.8%（103／129 例）、エプレレノン群が 66.7%（94／141 例）であった（PH-38020/Table 14.2/567）。KCCQ の臨床要約スコア及び総合要約スコアの結果も全体症状スコアと同様であった（PH-38020/Table 14.2/568、14.2/569）。

EQ-5D-3L の要約スコアでも、来院 9（第 90 日±2 日）におけるベースラインからの変化量の平均値でフィネレノン 10-20mg 群（0.10）がエプレレノン群（0.08）と比較してより大きな改善がみられた（PH-38020/Table 14.2/574）。

有効性のバイオマーカー（BNP、ガラクチン−3 及び PⅢNP）

PⅢNP は、来院 9（第 90 日±2 日）におけるベースラインとの比において、ANCOVA モデルに基づいたエプレレノン群に対するフィネレノン群の比の点推定値（最小二乗平均値）がフィネレノン 2.5-5mg 群で 1.113（両側 95％CI：1.015～1.221）と最も大きかったことを除き（PH-38020/Table 14.2/173）、BNP 及び PⅢNP への効果に各群間に差はみられなかった（PH-38020/Table 14.2/171）。

ガラクチン−3 は、来院 9（第 90 日±2 日）におけるベースラインとの比において、ANCOVA モデルに基づいたエプレレノン群に対するフィネレノン群の比の点推定値（最小二乗平均値）がフィネレノン 10-20mg 群及び 15-20mg 群で 1 を下回った。エプレレノン群に対するフィネレノン 15-20mg 群の比の点推定値（最小二乗平均値）は 0.896（両側 95%CI：0.813～0.988）で、名目上の p 値（両側 t 検定）は 0.0285 であった（PH-38020/Table 14.2/172）。

2.7.6.29.2.3 薬物動態の結果

来院 5（第 30 日±2 日）及び来院 9（第 90 日±2 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 2.7.6.29-5 に示す。

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（＞）60～75 分後に認められ、用量の増加に伴い上昇することが示唆された。来院 9（第 90 日±2 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 2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg 及び 20mg を 1 日 1 回経口投与したとき、それぞれ 0.370μg/L（n＝6）、0.242μg/L（n＝92）、0.422μg/L（n＝9）、0.672μg/L（n＝103）、0.639μg/L（n＝98）及び 0.854μg/L（n＝177）であった。フィネレノンの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-38020/Table 14.4/1）。

表 2.7.6.29-5 来院 5（第 30 日±2 日）及び来院 9（第 90 日±2 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 median finerenone concentration across time intervals (µg/L)		Time interval it was observed in (min)	
	Visit 5	Visit 9	Visit 5	Visit 9	Visit 5	Visit 9
2.5	49	4	18.6	27.4	60-75	30-45
5.0	26	30	39.5	48.7	>75-90	>45-60
7.5	44	4	60.75	77.75	60-75	30-45
10	47	17	74.9	85.9	60-75	>60-75
15	43	21	134	112	60-75	>60-75
20	NA	8	NA	186.5	NA	>75-90

NA: not available

Source: PH-38020/Table 14.4/1

2.7.6.29.2.4 安全性の結果

2.7.6.29.2.4.1 治験薬の曝露状況

治験薬曝露量の要約を表 2.7.6.29-6 に示す。

SAF におけるフィネレノンの総曝露量はフィネレノン 2.5-5mg 群の 5mg からフィネレノン 15-20mg 群の 1,800mg 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、来院 5（第 30 日±2 日）において試験に参加していた被験者数を母数として算出した増量した被験者の割合は、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 92.4%（133／144 例）、92.1%（129／140 例）、91.9%（136／148 例）、89.7%（131／146例）及び 86.3%（120／139 例）であり、用量増加に伴い低下した。エプレレノン群で、来院 5（第 30 日±2 日）及び来院 7（第 60 日±2 日）に増量した被験者の割合（それぞれの時点で試験に参加していた被験者数を母数として算出した）は 96.2%（175／182 例）及び 91.8%（145／158 例）であった（PH-38020/Table 14.1/56）。

表 2.7.6.29-6 治験薬曝露量（SAF）

		Eplerenone N=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)
Extent of exposure (mg)	N	209	167	160	163	162	157
	n missing	12	5	3	4	7	6
	Mean	1914.29	288.88	601.06	914.54	1220.25	1338.57
	SD	1000.49	131.33	257.20	368.85	500.89	519.05
	Min	12.5	5.0	10.0	7.5	10.0	15.0
	Median	2512.50	367.50	737.50	1102.50	1470.00	1610.00
	Max	3062.5	395.0	835.0	1215.0	1720.0	1800.0

As Eplerenone was initially dosed at 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-38020/Table 14.1/53

2.7.6.29.2.4.2 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.29-7 に示す。

SAF において、779／1,055 例（73.8%）に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。フィネレノンの各用量群及びエプレレノン群で TEAE の発現割合は同程度で、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 7.5-15mg 群 105／167 例（62.9%）、最も高かったのは 15-20mg 群 128／163例（78.5%）で、エプレレノン群では 170／221 例（76.9%）であった。フィネレノンの各用量群で用量と相関する TEAE の発現割合の上昇はみられなかった。

急性又は不安定期〔来院 1（第 1 日）～来院 5（第 30 日±2 日）〕では、SAF において 587／1,055例（55.6%）に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。フィネレノンの各用量群及びエプレレノン群 TEAE の発現割合は同程度であり、フィネレノンの各用量群で用量と相関する発現割合の上昇はみられなかった（PH-38020/Table 14.3.1/3）。

SAF において、189／1,055 例（17.9%）に少なくとも 1 件の治験薬と関連のある TEAE が発現した。フィネレノンの各用量群及びエプレレノン群で治験薬と関連のある TEAE を発現した被験者の割合は同程度で、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 10-20mg 群 27／169例（16.0%）、最も高かったのは 2.5-5mg 群 34／172 例（19.8%）で、エプレレノン群では 39／221 例（17.6%）であった。

SAF において、死亡は 67／1,055 例（6.4%）に認められ（PH-38020/14.3.1/1）、このうち死亡に至った TEAE は 44 例（4.2%）に認められた。各群の死亡に至った TEAE の発現割合は、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 10-20mg 群 1／169 例（0.6%）、最も高かったのは 2.5-5mg 群 13／172 例（7.6%）で、エプレレノン群では 11／221 例（5.0%）であった。

重篤な TEAE は、SAF において 351／1,055 例（33.3%）に認められた。各群の重篤な TEAE を発現した被験者の割合は、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 10-20mg 群 46／169 例（27.2%）、最も高かったのは 2.5-5mg 群 72／172 例（41.9%）で、エプレレノン群では 77／221 例（34.8%）であった。治験薬と関連のある重篤な TEAE は SAF において 54／1,055例（5.1%）に認められた。治験薬と関連のある重篤な TEAE は広く各群に認められ、発現割合は同程度であった。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、SAF において 141／1,055 例（13.4%）に認められた。各群の治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者の割合は、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 10-20mg 群で 17／169 例（10.1%）、最も高かったのは 5-10mg 群で25／163例（15.3%）、エプレレノン群では 32／221 例（14.5%）であった。フィネレノンの各用量群で用量と相関する治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合の上昇はみられなかった。

特に注目すべき有害事象は、SAF において 204／1,055 例（19.3%）に認められた。各群の特に注目すべき有害事象を発現した被験者の割合は、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 10-20mg 群で 25／169 例（14.8%）、最も高かったのは 2.5-5mg 群で 38／172 例（22.1%）、エプレレノン群では 44／221 例（19.9%）であった。

表 2.7.6.29-7 TEAE の要約（SAF）

	Eplerenone N=221 (100%)		2.5-5 mg OD N=172 (100%)		5-10 mg OD N=163 (100%)		7.5-15 mg OD N=167 (100%)		10-20 mg OD N=169 (100%)		15-20 mg OD N=163 (100%)		Total N=1055 (100%)	
Number (%) of subjects with TEAEs														
Any AE	170	(76.9)	132	(76.7)	124	(76.1)	105	(62.9)	120	(71.0)	128	(78.5)	779	(73.8)
Any study drug-related AE	39	(17.6)	34	(19.8)	28	(17.2)	32	(19.2)	27	(16.0)	29	(17.8)	189	(17.9)
Any AE related to procedures required by the protocol	0		0		1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	2	(0.2)
Maximum intensity for any AE														
MILD	64	(29.0)	46	(26.7)	52	(31.9)	35	(21.0)	55	(32.5)	47	(28.8)	299	(28.3)
MODERATE	70	(31.7)	49	(28.5)	47	(28.8)	44	(26.3)	40	(23.7)	59	(36.2)	309	(29.3)
SEVERE	36	(16.3)	37	(21.5)	25	(15.3)	26	(15.6)	25	(14.8)	22	(13.5)	171	(16.2)
Maximum intensity for study drug-related AE														
MILD	18	(8.1)	16	(9.3)	14	(8.6)	11	(6.6)	17	(10.1)	12	(7.4)	88	(8.3)
MODERATE	20	(9.0)	12	(7.0)	13	(8.0)	15	(9.0)	9	(5.3)	11	(6.7)	80	(7.6)
SEVERE	1	(0.5)	6	(3.5)	1	(0.6)	6	(3.6)	1	(0.6)	6	(3.7)	21	(2.0)
AE with outcome death	11	(5.0)	13	(7.6)	5	(3.1)	8	(4.8)	1	(0.6)	6	(3.7)	44	(4.2)
Any SAE	77	(34.8)	72	(41.9)	47	(28.8)	52	(31.1)	46	(27.2)	57	(35.0)	351	(33.3)
Any study drug-related SAE	9	(4.1)	10	(5.8)	7	(4.3)	11	(6.6)	6	(3.6)	11	(6.7)	54	(5.1)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0		0		0		0		0		0		0	
Any AE of special interest	44	(19.9)	38	(22.1)	28	(17.2)	34	(20.4)	25	(14.8)	35	(21.5)	204	(19.3)
Hyperkalemia	4	(1.8)	7	(4.1)	6	(3.7)	8	(4.8)	6	(3.6)	7	(4.3)	38	(3.6)
Emergency presentations for WCHF	40	(18.1)	33	(19.2)	23	(14.1)	26	(15.6)	19	(11.2)	30	(18.4)	171	(16.2)
Emergency presentations for WCHF leading to hospitalization	35	(15.8)	28	(16.3)	23	(14.1)	25	(15.0)	18	(10.7)	23	(14.1)	152	(14.4)
Any AE of special interest leading to discontinuation	9	(4.1)	10	(5.8)	9	(5.5)	13	(7.8)	7	(4.1)	7	(4.3)	55	(5.2)
Discontinuation of study drug due to AE	32	(14.5)	21	(12.2)	25	(15.3)	25	(15.0)	17	(10.1)	21	(12.9)	141	(13.4)
Discontinuation of study drug due to SAE	19	(8.6)	13	(7.6)	13	(8.0)	17	(10.2)	11	(6.5)	13	(8.0)	86	(8.2)

Source: PH-38020/Table 14.3.1/2

2.7.6.29.2.4.3 有害事象

すべての TEAE の発現例数及び発現割合を付表 2.7.6.29.a.1-1 に、SAF で 1%（11 例）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 2.7.6.29-8 に示す。

SAF において、TEAE の発現割合が最も高かった SOC は「心臓障害」が 320／1,055 例（30.3%）であり、次いで「代謝および栄養障害」が 253 例（24.0%）、「腎および尿路障害」が 180 例（17.1%）、「感染症および寄生虫症」が 165 例（15.6%）並びに「胃腸障害」及び「臨床検査」が各 160 例（15.2%）であった。エプレレノン群と比較してフィネレノンの各用量群のいずれかで特に発現割合が高い SOC は認められず、用量増加に伴い発現割合が上昇した SOC も認められなかった。

SAF において、いずれかの群で 5%以上に発現した TEAE は心不全が 138／1,055 例（13.1%）、低カリウム血症が 123 例（11.7%）、高カリウム血症が 73 例（6.9%）、慢性心不全が 68 例（6.4%）、低血圧が 57 例（5.4%）、呼吸困難が 50 例（4.7%）、浮動性めまい及び腎機能障害が各 46 例（4.4%）、下痢が 43 例（4.1%）、血中クレアチニン増加が 40 例（3.8%）及び悪心が 31 例（2.9%）であった。これらの 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意味のある差は認められなかった。腎機能障害がフィネレノン 2.5-5mg 群で 6／172 例（3.5%）、フィネレノン 15-20mg 群で 9／163 例（5.5%）に発現し、フィネレノンの用量増加に伴い発現割合のわずかな上昇が認められたことを除き、フィネレノンの用量増加に伴い発現割合が上昇した TEAE はなかった。

急性又は不安定期〔来院 1（第 1 日）～来院 5（第 30 日±2 日）〕で、SAF で 2%以上に発現した TEAE は低カリウム血症が 86／1,055 例（8.2%）、心不全が 72 例（6.8%）、慢性心不全が 40 例（3.8%）、高カリウム血症が 39 例（3.7%）、低血圧が 36 例（3.4%）、腎機能障害及び下痢が各 30 例（2.8%）、呼吸困難が 27 例（2.6%）、浮動性めまいが 26 例（2.5%）、頭痛が 25 例（2.4%）並びに血中クレアチニン増加及び便秘が各 21 例（2.0%）であった。これらの 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程度であり、フィネレノンの用量と相関する発現割合の上昇は認められなかった（PH-38020/Table 14.3.1/8）。

ほとんどの TEAE の重症度は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 299／1,055 例（28.3%）、中等度の TEAE は 309 例（29.3%）、高度の TEAE は 171 例（16.2%）に認められた（表 2.7.6.29-7）。

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 2.7.6.29.a.1-2 に示す。

SAF で 1%（11 例）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 53／1,055 例（5.0%）、腎機能障害が 24 例（2.3%）、血中クレアチニン増加が 19 例（1.8%）、低血圧が 12 例（1.1%）及び血中カリウム増加が 11 例（1.0%）のみであった。低血圧を除き、これらの治験薬と関連のある TEAE の発現割合はフィネレノン 15-20mg 群が最も高かった。エプレレノン群と比較してフィネレノンの各用量群のいずれにおいても特に発現割合が高い治験薬と関連のある TEAE は認められなかった（付表 2.7.6.29.a.1-2）。

表 2.7.6.29-8 SAF で 1%（11 例）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（SAF）

Primary SOC PT MedDRA Version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=221 (100%)		2.5-5 mg OD N=172 (100%)		5-10 mg OD N=163 (100%)		7.5-15 mg OD N=167 (100%)		10-20 mg OD N=169 (100%)		15-20 mg OD N=163 (100%)		Total N=1055 (100%)	
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		170	(76.9)	132	(76.7)	124	(76.1)	105	(62.9)	120	(71.0)	128	(78.5)	779	(73.8)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	9	(4.1)	6	(3.5)	3	(1.8)	3	(1.8)	6	(3.6)	2	(1.2)	29	(2.7)
Anaemia	貧血	7	(3.2)	5	(2.9)	2	(1.2)	1	(0.6)	4	(2.4)	1	(0.6)	20	(1.9)
Cardiac disorders	心臓障害	71	(32.1)	62	(36.0)	45	(27.6)	41	(24.6)	46	(27.2)	55	(33.7)	320	(30.3)
Atrial fibrillation	心房細動	3	(1.4)	5	(2.9)	2	(1.2)	2	(1.2)	8	(4.7)	7	(4.3)	27	(2.6)
Cardiac failure	心不全	27	(12.2)	27	(15.7)	23	(14.1)	24	(14.4)	14	(8.3)	23	(14.1)	138	(13.1)
Cardiac failure acute	急性心不全	6	(2.7)	6	(3.5)	3	(1.8)	1	(0.6)	3	(1.8)	5	(3.1)	24	(2.3)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	17	(7.7)	9	(5.2)	10	(6.1)	9	(5.4)	11	(6.5)	12	(7.4)	68	(6.4)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	4	(1.8)	5	(2.9)	2	(1.2)	3	(1.8)	0		4	(2.5)	18	(1.7)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	9	(4.1)	6	(3.5)	5	(3.1)	3	(1.8)	4	(2.4)	4	(2.5)	31	(2.9)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1	(0.5)	5	(2.9)	0		2	(1.2)	1	(0.6)	2	(1.2)	11	(1.0)
Eye disorders	眼障害	4	(1.8)	5	(2.9)	3	(1.8)	1	(0.6)	1	(0.6)	4	(2.5)	18	(1.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	35	(15.8)	29	(16.9)	23	(14.1)	23	(13.8)	24	(14.2)	26	(16.0)	160	(15.2)
Constipation	便秘	11	(5.0)	5	(2.9)	3	(1.8)	3	(1.8)	6	(3.6)	5	(3.1)	33	(3.1)
Diarrhoea	下痢	8	(3.6)	6	(3.5)	6	(3.7)	10	(6.0)	6	(3.6)	7	(4.3)	43	(4.1)
Nausea	悪心	7	(3.2)	9	(5.2)	2	(1.2)	5	(3.0)	2	(1.2)	6	(3.7)	31	(2.9)
Vomiting	嘔吐	2	(0.9)	6	(3.5)	3	(1.8)	3	(1.8)	2	(1.2)	4	(2.5)	20	(1.9)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	27	(12.2)	26	(15.1)	19	(11.7)	17	(10.2)	17	(10.1)	19	(11.7)	125	(11.8)
Asthenia	無力症	2	(0.9)	1	(0.6)	2	(1.2)	3	(1.8)	2	(1.2)	2	(1.2)	12	(1.1)
Chest pain	胸痛	3	(1.4)	2	(1.2)	1	(0.6)	2	(1.2)	2	(1.2)	5	(3.1)	15	(1.4)
Fatigue	疲労	5	(2.3)	2	(1.2)	5	(3.1)	1	(0.6)	3	(1.8)	1	(0.6)	17	(1.6)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	10	(4.5)	5	(2.9)	5	(3.1)	6	(3.6)	2	(1.2)	3	(1.8)	31	(2.9)
Pyrexia	発熱	4	(1.8)	3	(1.7)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.2)	2	(1.2)	13	(1.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3	(1.4)	2	(1.2)	4	(2.5)	0		1	(0.6)	4	(2.5)	14	(1.3)

表 2.7.6.29-8 SAF で 1%（11 例）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（SAF）

Primary SOC PT MedDRA Version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=221 (100%)		2.5-5 mg OD N=172 (100%)		5-10 mg OD N=163 (100%)		7.5-15 mg OD N=167 (100%)		10-20 mg OD N=169 (100%)		15-20 mg OD N=163 (100%)		Total N=1055 (100%)	
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	35	(15.8)	31	(18.0)	26	(16.0)	24	(14.4)	27	(16.0)	22	(13.5)	165	(15.6)
Bronchitis	気管支炎	8	(3.6)	4	(2.3)	5	(3.1)	3	(1.8)	3	(1.8)	1	(0.6)	24	(2.3)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4	(1.8)	3	(1.7)	3	(1.8)	4	(2.4)	2	(1.2)	2	(1.2)	18	(1.7)
Pneumonia	肺炎	2	(0.9)	4	(2.3)	4	(2.5)	1	(0.6)	3	(1.8)	4	(2.5)	18	(1.7)
Respiratory tract infection	気道感染	2	(0.9)	0		2	(1.2)	2	(1.2)	2	(1.2)	3	(1.8)	11	(1.0)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1	(0.5)	5	(2.9)	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	11	(1.0)
Urinary tract infection	尿路感染	6	(2.7)	4	(2.3)	3	(1.8)	2	(1.2)	4	(2.4)	3	(1.8)	22	(2.1)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	10	(4.5)	14	(8.1)	6	(3.7)	7	(4.2)	9	(5.3)	5	(3.1)	51	(4.8)
Investigations	臨床検査	36	(16.3)	28	(16.3)	28	(17.2)	16	(9.6)	24	(14.2)	28	(17.2)	160	(15.2)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	13	(5.9)	5	(2.9)	7	(4.3)	3	(1.8)	4	(2.4)	8	(4.9)	40	(3.8)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	3	(1.4)	3	(1.7)	3	(1.8)	1	(0.6)	1	(0.6)	4	(2.5)	15	(1.4)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	2	(0.9)	0		3	(1.8)	2	(1.2)	3	(1.8)	5	(3.1)	15	(1.4)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(1.4)	4	(2.3)	0		3	(1.8)	5	(3.0)	3	(1.8)	18	(1.7)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	1	(0.5)	2	(1.2)	3	(1.8)	1	(0.6)	2	(1.2)	2	(1.2)	11	(1.0)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	2	(0.9)	5	(2.9)	2	(1.2)	2	(1.2)	1	(0.6)	2	(1.2)	14	(1.3)
Weight increased	体重増加	3	(1.4)	3	(1.7)	1	(0.6)	0		2	(1.2)	3	(1.8)	12	(1.1)

表 2.7.6.29-8 SAF で 1%（11 例）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（SAF）

Primary SOC PT MedDRA Version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=221 (100%)		2.5-5 mg OD N=172 (100%)		5-10 mg OD N=163 (100%)		7.5-15 mg OD N=167 (100%)		10-20 mg OD N=169 (100%)		15-20 mg OD N=163 (100%)		Total N=1055 (100%)	
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	59	(26.7)	46	(26.7)	38	(23.3)	38	(22.8)	33	(19.5)	39	(23.9)	253	(24.0)
Decreased appetite	食欲減退	1	(0.5)	5	(2.9)	2	(1.2)	0		3	(1.8)	0		11	(1.0)
Gout	痛風	4	(1.8)	5	(2.9)	0		4	(2.4)	1	(0.6)	2	(1.2)	16	(1.5)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	13	(5.9)	11	(6.4)	11	(6.7)	13	(7.8)	11	(6.5)	14	(8.6)	73	(6.9)
Hypoglycaemia	低血糖症	2	(0.9)	2	(1.2)	1	(0.6)	4	(2.4)	1	(0.6)	2	(1.2)	12	(1.1)
Hypokalaemia	低カリウム血症	34	(15.4)	20	(11.6)	21	(12.9)	16	(9.6)	15	(8.9)	17	(10.4)	123	(11.7)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	5	(2.3)	3	(1.7)	6	(3.7)	4	(2.4)	3	(1.8)	6	(3.7)	27	(2.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	17	(7.7)	17	(9.9)	14	(8.6)	9	(5.4)	11	(6.5)	7	(4.3)	75	(7.1)
Back pain	背部痛	1	(0.5)	4	(2.3)	3	(1.8)	2	(1.2)	2	(1.2)	2	(1.2)	14	(1.3)
Muscle spasms	筋痙縮	5	(2.3)	1	(0.6)	1	(0.6)	0		4	(2.4)	0		11	(1.0)
Pain in extremity	四肢痛	4	(1.8)	2	(1.2)	2	(1.2)	3	(1.8)	2	(1.2)	2	(1.2)	15	(1.4)
Nervous system disorders	神経系障害	30	(13.6)	20	(11.6)	13	(8.0)	24	(14.4)	16	(9.5)	17	(10.4)	120	(11.4)
Dizziness	浮動性めまい	13	(5.9)	8	(4.7)	6	(3.7)	6	(3.6)	7	(4.1)	6	(3.7)	46	(4.4)
Headache	頭痛	6	(2.7)	1	(0.6)	4	(2.5)	6	(3.6)	5	(3.0)	6	(3.7)	28	(2.7)
Syncope	失神	4	(1.8)	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(1.8)	0		1	(0.6)	11	(1.0)
Psychiatric disorders	精神障害	12	(5.4)	10	(5.8)	11	(6.7)	12	(7.2)	8	(4.7)	9	(5.5)	62	(5.9)
Anxiety	不安	3	(1.4)	1	(0.6)	2	(1.2)	3	(1.8)	1	(0.6)	3	(1.8)	13	(1.2)
Insomnia	不眠症	3	(1.4)	6	(3.5)	6	(3.7)	3	(1.8)	3	(1.8)	3	(1.8)	24	(2.3)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	34	(15.4)	30	(17.4)	27	(16.6)	24	(14.4)	36	(21.3)	29	(17.8)	180	(17.1)
Microalbuminuria	ミクロアルブミン尿	6	(2.7)	6	(3.5)	3	(1.8)	3	(1.8)	4	(2.4)	6	(3.7)	28	(2.7)
Renal failure	腎不全	6	(2.7)	5	(2.9)	5	(3.1)	5	(3.0)	4	(2.4)	3	(1.8)	28	(2.7)
Renal failure acute	急性腎不全	1	(0.5)	7	(4.1)	2	(1.2)	5	(3.0)	3	(1.8)	1	(0.6)	19	(1.8)
Renal failure chronic	慢性腎不全	5	(2.3)	3	(1.7)	3	(1.8)	5	(3.0)	5	(3.0)	6	(3.7)	27	(2.6)
Renal impairment	腎機能障害	8	(3.6)	6	(3.5)	7	(4.3)	7	(4.2)	9	(5.3)	9	(5.5)	46	(4.4)

表 2.7.6.29-8 SAF で 1%（11 例）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（SAF）

Primary SOC PT MedDRA Version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=221 (100%)		2.5-5 mg OD N=172 (100%)		5-10 mg OD N=163 (100%)		7.5-15 mg OD N=167 (100%)		10-20 mg OD N=169 (100%)		15-20 mg OD N=163 (100%)		Total N=1055 (100%)	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	35	(15.8)	32	(18.6)	20	(12.3)	22	(13.2)	16	(9.5)	25	(15.3)	150	(14.2)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	3	(1.4)	3	(1.7)	2	(1.2)	0		1	(0.6)	3	(1.8)	12	(1.1)
Cough	咳嗽	5	(2.3)	6	(3.5)	3	(1.8)	6	(3.6)	3	(1.8)	6	(3.7)	29	(2.7)
Dyspnoea	呼吸困難	12	(5.4)	12	(7.0)	7	(4.3)	6	(3.6)	3	(1.8)	10	(6.1)	50	(4.7)
Epistaxis	鼻出血	5	(2.3)	4	(2.3)	0		2	(1.2)	1	(0.6)	0		12	(1.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	18	(8.1)	14	(8.1)	11	(6.7)	14	(8.4)	8	(4.7)	13	(8.0)	78	(7.4)
Pruritus	そう痒症	4	(1.8)	2	(1.2)	1	(0.6)	2	(1.2)	0		3	(1.8)	12	(1.1)
Rash	発疹	2	(0.9)	4	(2.3)	3	(1.8)	5	(3.0)	1	(0.6)	3	(1.8)	18	(1.7)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	5	(2.3)	6	(3.5)	2	(1.2)	3	(1.8)	4	(2.4)	4	(2.5)	24	(2.3)
Vascular disorders	血管障害	23	(10.4)	15	(8.7)	17	(10.4)	15	(9.0)	13	(7.7)	17	(10.4)	100	(9.5)
Hypotension	低血圧	11	(5.0)	7	(4.1)	11	(6.7)	12	(7.2)	7	(4.1)	9	(5.5)	57	(5.4)

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

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

Source: PH-38020/Table 14.3.1/6

2.7.6.29.2.4.4 死亡

死亡に至った有害事象は 67／1,055 例（6.4%）に認められた（PH-38020/Table 14.3.1/1）。このうち、死亡に至った TEAE は 44 例（4.2%）に認められ、発現割合はフィネレノン 10-20mg 群が最も低く 1／169 例（0.6%）で、最も高かったのはフィネレノン 2.5-5mg 群が 13／172 例（7.6%）で、エプレレノン群は 11／221 例（5.0%）であった（表 2.7.6.29-7）。急性又は不安定期〔来院 1（第 1 日）～来院 5（第 30 日±2 日）〕では、死亡に至った TEAE は 19／1,055 例（1.8%）に認められた（PH-38020/Table 14.3.1/3）。最も多かった死亡の原因は心不全〔16 例（1.5%）〕であった（PH-38020/Table 14.3.2/1、Post-hoc Table 1/26）。

死亡に至った TEAE のうち、突然死の 1 例が治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された。本被験者は 5[redacted] 歳のアジア人男性で、非虚血性の慢性心不全（NYHA 機能分類Ⅲ度、ベースラインの駆出率 39%）と診断され、2 型糖尿病及び CKD を合併していた。WCHF のため緊急来院し、フィネレノン 2.5-5mg 群に割付けされ、β遮断薬、ACEI 及び経口利尿薬と共に治験薬の投与を受けた。第 21 日に当該被験者が自宅にて原因不明の突然死より死亡したと家族より報告された。治験責任（分担）医師は、この重篤な TEAE の重症度を高度、主たる死因は死亡の当日に認められた高度の拡張型心筋症が考えられると報告した。また、治験責任（分担）医師は、治験薬との因果関係について判断するにはデータが十分ではないが、治験薬と関連ありと判断した。血清カリウム値は 9.0mmol/L であったが、死後に採血された検体であり、高カリウム血症の可能性については否定的であった。剖検は実施されなかった。

2.7.6.29.2.4.5 重篤な有害事象

すべての重篤な TEAE の発現例数及び発現割合を付表 2.7.6.29.a.1-3 に、SAF で 1%（11 例）以上に重篤な TEAE が発現した SOC 並びに重篤な TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.29-9 に示す。

重篤な TEAE において、最も発現割合が高かった SOC は「心臓障害」で 221／1,055 例（20.9%）に発現した。最も発現割合が高かった重篤な TEAE は心不全が 97 例（9.2%）、次いで、慢性心不全が 55 例（5.2%）であった。心不全、慢性心不全はいずれもフィネレノン 10-20mg 群が最も発現割合が低かった。重篤な TEAE として報告された高カリウム血症は 33 例（3.1%）に発現したが、フィネレノンの各用量群及びエプレレノン群間で発現割合に大きな違いはなかった。重篤な TEAE として報告された血中カリウム増加は 7 例（0.7%）に発現した。フィネレノンの各用量群でのみ発現したが、その発現割合に大きな違いはなかった（付表 2.7.6.29.a.1-3）。

すべての治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現例数及び発現割合を付表 2.7.6.29.a.1-4 に示す。SAF で 1%（11 例）以上に発現した治験薬と関連のある重篤な TEAE は高カリウム血症のみで、28／1,055 例（2.7%）に発現した。治験薬と関連のある重篤な高カリウム血症はすべての群で認められ、フィネレノンの用量の増加と一致して発現割合が増加する傾向はなかった。高カリウム血症に加えて、治験薬と関連のある重篤な TEAE として血中カリウム増加が 6 例（0.6%）に認められた。

表 2.7.6.29-9 SAF で 1%（11 例）以上に重篤な TEAE が発現した SOC 並びに重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC PT MedDRA Version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		77 (34.8)	72 (41.9)	47 (28.8)	52 (31.1)	46 (27.2)	57 (35.0)	351 (33.3)
Cardiac disorders	心臓障害	53 (24.0)	47 (27.3)	29 (17.8)	34 (20.4)	26 (15.4)	32 (19.6)	221 (20.9)
Cardiac failure	心不全	21 (9.5)	16 (9.3)	15 (9.2)	21 (12.6)	11 (6.5)	13 (8.0)	97 (9.2)
Cardiac failure acute	急性心不全	6 (2.7)	6 (3.5)	3 (1.8)	1 (0.6)	3 (1.8)	5 (3.1)	24 (2.3)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	13 (5.9)	9 (5.2)	7 (4.3)	8 (4.8)	6 (3.6)	12 (7.4)	55 (5.2)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	4 (1.8)	5 (2.9)	2 (1.2)	2 (1.2)	0	3 (1.8)	16 (1.5)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	2 (0.9)	4 (2.3)	0	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	11 (1.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.5)	3 (1.7)	0	0	6 (3.6)	2 (1.2)	12 (1.1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.9)	7 (4.1)	3 (1.8)	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	17 (1.6)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	7 (3.2)	9 (5.2)	9 (5.5)	8 (4.8)	8 (4.7)	5 (3.1)	46 (4.4)
Pneumonia	肺炎	1 (0.5)	3 (1.7)	3 (1.8)	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)	13 (1.2)
Investigations	臨床検査	2 (0.9)	2 (1.2)	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	12 (1.1)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	9 (4.1)	8 (4.7)	4 (2.5)	9 (5.4)	8 (4.7)	10 (6.1)	48 (4.5)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	5 (2.3)	6 (3.5)	4 (2.5)	7 (4.2)	5 (3.0)	6 (3.7)	33 (3.1)
Nervous system disorders	神経系障害	8 (3.6)	3 (1.7)	2 (1.2)	3 (1.8)	1 (0.6)	2 (1.2)	19 (1.8)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (0.9)	8 (4.7)	4 (2.5)	8 (4.8)	3 (1.8)	7 (4.3)	32 (3.0)
Renal failure acute	急性腎不全	0	5 (2.9)	1 (0.6)	4 (2.4)	2 (1.2)	1 (0.6)	13 (1.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (2.7)	2 (1.2)	2 (1.2)	3 (1.8)	2 (1.2)	3 (1.8)	18 (1.7)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	4 (1.8)	5 (2.9)	1 (0.6)	3 (1.8)	3 (1.8)	2 (1.2)	18 (1.7)
Vascular disorders	血管障害	4 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	1 (0.6)	4 (2.5)	14 (1.3)

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

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

Source: PH-38020/Table 14.3.1/10

2.7.6.29.2.4.6 その他の重要な有害事象

SAF で 1%（11 例）以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は高カリウム血症のみで、32／1,055 例（3.0%）に発現した。各群別では、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 5-10mg 群 4／163 例（2.5%）、最も高かったのは 7.5-15mg 群 7／167 例（4.2%）で、エプレレノン群は 4／221 例（1.8%）であった。フィネレノンのすべての用量群でエプレレノン群よりも治験薬の投与中止に至った発現割合が高かった。フィネレノンの各用量群で用量増加に伴った発現割合の上昇はみられなかった。高カリウム血症に加えて、治験薬の投与中止に至った TEAE として血中カリウム増加が 7 例（0.7%）に認められ、フィネレノンの各用量群で認められた（PH-38020/Table 14.3.1/21）。

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、SAF において 38／1,055 例（3.6%）に認められた。各群別では、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 10-20mg 群で 6／169 例（3.6%）、最も高かったのは 7.5-15mg 群で 8／167 例（4.8%）、エプレレノン群は 4／221 例（1.8%）であった（表 2.7.6.29-7）。事象名（MedDRA PT）としては、高カリウム血症が 31／1,055 例（2.9%）及び血中カリウム増加が 7 例（0.7%）に認められた。高カリウム血症、血中カリウム増加のいずれも発現割合はエプレレノン群よりもフィネレノンの各用量群が高かったが、フィネレノンの用量と相関する発現割合の上昇は示唆されなかった（PH-38020/Table 14.3.1/20）。

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 171／1,055 例（16.2%）に認められた。各群別では、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 10-20mg 群で 19／169 例（11.2%）、最も高かったのは 2.5-5mg 群で 33／172 例（19.2%）、エプレレノン群は 40／221 例（18.1%）であった。この特に注目すべき有害事象のほとんどは入院に至った WCHF による緊急来院で、152／1,055例（14.4%）に認められた（表 2.7.6.29-7）。事象名（MedDRA PT）として最も発現割合の高かったのは心不全で 86／1,055 例（8.2%）、次いで慢性心不全が 45 例（4.3%）に認められた（PH-38020/Table 14.3.1/20）。

2.7.6.29.2.4.7 臨床検査

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。

地域、合併症及び緊急来院時の MR 拮抗薬の使用状況を固定効果とし、血清カリウム値のベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いた解析結果で、血清カリウム値の来院 9（第 90 日±2 日）におけるベースラインからの変化量のフィネレノンの各用量群とエプレレノン群の差（両側 95%CI）は、フィネレノン 2.5-5mg 群が－0.143（－0.259～－0.026）mmol/L、5-10mg 群が－0.143（－0.259～－0.027）mmol/L、7.5-15mg 群が－0.128（－0.243～－0.012）mmol/L、10-20mg 群が－0.060（－0.174～0.053）mmol/L 及び 15-20mg 群が－0.062（－0.178～0.054）mmol/L であった。フィネレノンの低用量の 3 群（2.5-5mg、5-10mg 及び 7.5-15mg 群）は血清カリウム値の増加はエプレレノン群との差の点推定値（最小二乗平均値）は 0 を下回り、その両側 95%CI は 0 を含まず、これらの用量群ではエプレレノン群と比較して血清カリウム値の増加が小さいことが示唆された（PH-38020/Table 14.3.4/102）。

治験薬投与後のいずれかの時点で血清カリウム値が 5.6mmol/L 以上を示した被験者の割合は、フィネレノン 15-20mg 群が最も高く 10／160 例（6.3%）であったが、他の用量群はエプレレノン群 10／212 例（4.7%）より発現割合が低かった。血清カリウム値が 6.0mmol/L 超を示した被験者はほとんどなく、フィネレノン 15-20mg 群で 3／160 例（1.9%）、フィネレノン 7.5-15mg 群 1／164 例（0.6%）及びエプレレノン群 1／212 例（0.5%）に認められたのみであった（PH-38020/Table 14.3.4/107）。

eGFR（MDRD）は来院 5（第 30 日±2 日）では、ベースラインからの相対的変化の平均値が、フィネレノン 15-20mg 群を除くフィネレノンの各用量群（＋3.181%～＋5.114%）及びエプレレノン群（＋2.170%）で上昇したが、フィネレノン 15-20mg 群では低下（－0.486%）した。来院 9（第 90 日±2 日）では、フィネレノン 15-20mg 群を除くフィネレノンの各用量群で上昇（＋0.223%～＋4.147%）したが、フィネレノン 15-20mg 群（－2.687%）及びエプレレノン群（－0.318%）では低下した（PH-38020/Table 14.3.4/70）。

地域、合併症及び緊急来院時の MR 拮抗薬の使用状況を固定効果とし、eGFR（MDRD）のベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いた解析結果で、血清カリウム値の来院 9（第 90 日±2 日）におけるベースラインからの変化量のフィネレノンの各用量群とエプレレノン群の差の両側 95%CI はフィネレノンのすべての用量群で 0 を含み、eGFR の変化はエプレレノン群と差がないことが示唆された（PH-38020/Table 14.3.4/104）。

治験薬投与後のいずれかの時点で eGFR（MDRD）がベースラインから 25%以上、30%以上、40%以上及び 57%以上の低下を示した被験者の割合はフィネレノンの低用量の 4 群（2.5-5mg、5-10mg、7.5-15mg 及び 10-20mg 群）とエプレレノン群に意味のある差は認められなかった。治験薬投与後のいずれかの時点で eGFR（MDRD）が 30%以上の低下を示した被験者の割合は、フィネレノン 15-20mg 群が最も高く 49／160 例（30.6%）で、フィネレノン 7.5-15mg 群が 24／164 例（14.6%）で最も低かった。フィネレノン 7.5-15mg 及び 15-20mg 群以外のフィネレノンの各用量群はエプレレノン群 44／212 例（20.8%）と同程度であった（PH-38020/Table 14.3.4/109）。

血清ナトリウム値、血清マグネシウム又は肝機能マーカーに臨床的に意味のある変化はみられなかった。

2.7.6.29.2.4.8 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 の評価を含むその他の安全性評価で臨床的に意味のある変化はみられなかった。フィネレノンのすべての用量群及びエプレレノン群において、収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数はベースラインからの変化量の平均値でわずかな変化がみられたが、フィネレノンの各用量群で用量の増加に伴った傾向はみられなかった（PH-38020/Table 14.3.5/8～10）。

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。

2.7.6.29.3 結論

検討したフィネレノンのすべての用量において来院 9（第 90 日±2 日）の NT-proBNP のベースラインからの低下はエプレレノン群と同程度であった。来院 9（第 90 日±2 日）の複合エンドポイント 1 におけるイベントの発現割合はフィネレノン 2.5-5mg 群を除きすべての用量群がエプレレノン群と比較して低かった。複合エンドポイント 1 においてフィネレノン 10-20mg 群でエプレレノン群と比較して改善が示唆された（最初のイベント発現までの時間のハザード比 0.56、両側 95%CI：0.35～0.90）。同様の結果がすべての原因による死亡及び心血管系疾患による入院で認められた。KCCQ 及び EQ-5D-3L の結果はフィネレノン 7.5-15mg 群及び 10-20mg 群で最も大きな改善がみられ、入院及び死亡率の結果が裏付けられた。

フィネレノンのすべての用量での忍容性は良好であった。TEAE の発現割合はフィネレノンのすべての用量群とエプレレノン群で同程度であった。血清カリウム値の来院 9（第 90 日±2 日）におけるベースラインからの上昇はエプレレノン群と比較してフィネレノンの低用量の 3 群（2.5-5mg～7.5-15mg 群）で小さかった。血清カリウム値が 5.6mmol/L 以上であった被験者の割

合はエプレレノン群と比較してフィネレノンの低用量の 4 群（2.5-5mg～10-20mg 群）で低かった。eGFR（MDRD）のベースラインからの相対変化が治験薬の投与後のいずれかの時点で低下した被験者の割合はフィネレノンの低用量の 4 群（2.5-5mg～10-20mg 群）とエプレレノン群では意味のある差はなかった。

参考文献一覧

1) Levey AS et al., Ann Intern Med 1999:130:461-470

2) Hamm CW et al., Eur Heart J 2011:32:2999-3054

3) Wright RS et al., Circulation 2011:123:2022-2060

4) Pugh RN et al., Br J Surg 1973:60:646-649

2.7.6.29.a　付録

2.7.6.29.a.1　付表 2

付表 2.7.6.29.a.1-1　TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 2

付表 2.7.6.29.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） 21

付表 2.7.6.29.a.1-3　重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 25

付表 2.7.6.29.a.1-4　治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 32

2.7.6.29.a.2　死亡した被験者の詳細 34

2.7.6.29.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 34

2.7.6.29.a.1 付表

付表 2.7.6.29.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		170 (76.9%)	132 (76.7%)	124 (76.1%)	105 (62.9%)	120 (71.0%)	128 (78.5%)	779 (73.8%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	9 (4.1%)	6 (3.5%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)	6 (3.6%)	2 (1.2%)	29 (2.7%)
Abdominal lymphadenopathy	腹部リンパ節腫脹	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Anaemia	貧血	7 (3.2%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	4 (2.4%)	1 (0.6%)	20 (1.9%)
Blood disorder	血液障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Coagulopathy	凝血異常	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Leukopenia	白血球減少症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Polycythaemia	赤血球増加症	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Splenomegaly	脾腫	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	3 (1.4%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	5 (0.5%)
Cardiac disorders	心臓障害	71 (32.1%)	62 (36.0%)	45 (27.6%)	41 (24.6%)	46 (27.2%)	55 (33.7%)	320 (30.3%)
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Angina pectoris	狭心症	2 (0.9%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	4 (2.4%)	0	8 (0.8%)
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Arrhythmia	不整脈	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Atrial fibrillation	心房細動	3 (1.4%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	8 (4.7%)	7 (4.3%)	27 (2.6%)
Atrial flutter	心房粗動	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Atrial tachycardia	心房頻脈	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	3 (0.3%)
Atrial thrombosis	心房血栓症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Atrioventricular block second degree	第二度房室ブロック	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Bradycardia	徐脈	1 (0.5%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	8 (0.8%)
Cardiac arrest	心停止	3 (1.4%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	8 (0.8%)
Cardiac failure	心不全	27 (12.2%)	27 (15.7%)	23 (14.1%)	24 (14.4%)	14 (8.3%)	23 (14.1%)	138 (13.1%)
Cardiac failure acute	急性心不全	6 (2.7%)	6 (3.5%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	5 (3.1%)	24 (2.3%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	17 (7.7%)	9 (5.2%)	10 (6.1%)	9 (5.4%)	11 (6.5%)	12 (7.4%)	68 (6.4%)

付表 2.7.6.29.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	4 (1.8%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	0	4 (2.5%)	18 (1.7%)
Cardiac ventricular thrombosis	心室血栓症	1 (0.5%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	3 (0.3%)
Cardiogenic shock	心原性ショック	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Cardiopulmonary failure	心肺不全	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cardiovascular insufficiency	心血管不全	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	3 (1.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	4 (0.4%)
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Left ventricular failure	左室不全	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Palpitations	動悸	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Pericardial haemorrhage	心嚢内出血	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Right ventricular dysfunction	右室機能不全	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Right ventricular failure	右室不全	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Sick sinus syndrome	洞不全症候群	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	2 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	3 (1.8%)	5 (0.5%)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Tachyarrhythmia	頻脈性不整脈	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	7 (0.7%)
Ventricular fibrillation	心室細動	3 (1.4%)	3 (1.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	7 (0.7%)
Ventricular tachyarrhythmia	心室性頻脈性不整脈	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	9 (4.1%)	6 (3.5%)	5 (3.1%)	3 (1.8%)	4 (2.4%)	4 (2.5%)	31 (2.9%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.2%)
Atrial septal defect	心房中隔欠損症	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Cystic fibrosis pancreatic	膵嚢胞性線維症	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.5%)	5 (2.9%)	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	11 (1.0%)
Ear discomfort	耳不快感	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.29.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Hypoacusis	聴力低下	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	3 (0.3%)
Tinnitus	耳鳴	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Vertigo	回転性めまい	0	3 (1.7%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	7 (0.7%)
Endocrine disorders	内分泌障害	2 (0.9%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	3 (1.8%)	1 (0.6%)	8 (0.8%)
Goitre	甲状腺腫	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	4 (0.4%)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Thyroiditis	甲状腺炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Eye disorders	眼障害	4 (1.8%)	5 (2.9%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	4 (2.5%)	18 (1.7%)
Cataract	白内障	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Cataract nuclear	核性白内障	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Cataract subcapsular	嚢下白内障	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (0.5%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	3 (0.3%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.2%)
Diplopia	複視	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Presbyopia	老視	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Vision blurred	霧視	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	4 (0.4%)
Visual impairment	視力障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Vitreous haematoma	硝子体血腫	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	35 (15.8%)	29 (16.9%)	23 (14.1%)	23 (13.8%)	24 (14.2%)	26 (16.0%)	160 (15.2%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Abdominal distension	腹部膨満	2 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Abdominal pain	腹痛	2 (0.9%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	0	0	8 (0.8%)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	1 (0.6%)	5 (0.5%)
Anal fissure	裂肛	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Ascites	腹水	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	3 (0.3%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Constipation	便秘	11 (5.0%)	5 (2.9%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)	6 (3.6%)	5 (3.1%)	33 (3.1%)

付表 2.7.6.29.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Dental plaque	歯垢	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Diarrhoea	下痢	8 (3.6%)	6 (3.5%)	6 (3.7%)	10 (6.0%)	6 (3.6%)	7 (4.3%)	43 (4.1%)
Diverticulum	憩室	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Diverticulum intestinal	腸憩室	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Dry mouth	口内乾燥	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	5 (0.5%)
Duodenitis	十二指腸炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Dyspepsia	消化不良	2 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	3 (1.8%)	8 (0.8%)
Dysphagia	嚥下障害	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Faeces discoloured	変色便	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Faeces pale	白色便	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Gastric disorder	胃障害	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Gastric polyps	胃ポリープ	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Gastritis	胃炎	0	2 (1.2%)	0	0	2 (1.2%)	0	4 (0.4%)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	4 (0.4%)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Gastrointestinal pain	消化器痛	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0	0	5 (0.5%)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Haemorrhoids	痔核	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Intestinal haemorrhage	腸出血	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Lip disorder	口唇障害	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Lip dry	口唇乾燥	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Melaena	メレナ	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Nausea	悪心	7 (3.2%)	9 (5.2%)	2 (1.2%)	5 (3.0%)	2 (1.2%)	6 (3.7%)	31 (2.9%)
Obstruction gastric	胃閉塞	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Pancreatitis	膵炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Proctalgia	肛門周囲痛	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	4 (0.4%)
Retching	レッチング	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.29.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Salivary hypersecretion	流涎過多	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Small intestinal perforation	小腸穿孔	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Umbilical hernia	臍ヘルニア	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Vomiting	嘔吐	2 (0.9%)	6 (3.5%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)	4 (2.5%)	20 (1.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	27 (12.2%)	26 (15.1%)	19 (11.7%)	17 (10.2%)	17 (10.1%)	19 (11.7%)	125 (11.8%)
Asthenia	無力症	2 (0.9%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	12 (1.1%)
Catheter site inflammation	カテーテル留置部位炎症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	5 (0.5%)
Chest pain	胸痛	3 (1.4%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	5 (3.1%)	15 (1.4%)
Chills	悪寒	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Device malfunction	医療機器機能不良	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Discomfort	不快感	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Fatigue	疲労	5 (2.3%)	2 (1.2%)	5 (3.1%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	17 (1.6%)
Feeling abnormal	異常感	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Feeling cold	冷感	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Gait disturbance	歩行障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Generalised oedema	全身性浮腫	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Impaired self-care	セルフケア障害	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Implant site haematoma	埋込み部位血腫	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Implant site haemorrhage	埋込み部位出血	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Implant site oedema	埋込み部位浮腫	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Implant site pain	埋込み部位疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Implant site ulcer	埋込み部位潰瘍	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Inflammation	炎症	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Injection site haemorrhage	注射部位出血	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Injection site pain	注射部位疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Malaise	倦怠感	0	2 (1.2%)	0	0	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Oedema	浮腫	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Oedema due to cardiac disease	心疾患による浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	10 (4.5%)	5 (2.9%)	5 (3.1%)	6 (3.6%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	31 (2.9%)

付表 2.7.6.29.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Pain	疼痛	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Performance status decreased	活動状態低下	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Puncture site haemorrhage	穿刺部位出血	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Pyrexia	発熱	4 (1.8%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	13 (1.2%)
Stent-graft endoleak	ステントグラフトエンドリーク	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Sudden cardiac death	心突然死	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0	3 (0.3%)
Sudden death	突然死	1 (0.5%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Thirst	口渇	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3 (1.4%)	2 (1.2%)	4 (2.5%)	0	1 (0.6%)	4 (2.5%)	14 (1.3%)
Acute hepatic failure	急性肝不全	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Biliary colic	胆道仙痛	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Cholelithiasis	胆石症	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Hepatic congestion	肝臓うっ血	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.3%)
Hepatic failure	肝不全	1 (0.5%)	0	0	0	0	2 (1.2%)	3 (0.3%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Hepatitis	肝炎	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Jaundice	黄疸	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Liver injury	肝損傷	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	3 (0.3%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Hypersensitivity	過敏症	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.2%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	35 (15.8%)	31 (18.0%)	26 (16.0%)	24 (14.4%)	27 (16.0%)	22 (13.5%)	165 (15.6%)
Acute endocarditis	急性心内膜炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Asymptomatic bacteriuria	無症候性細菌尿	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Bronchitis	気管支炎	8 (3.6%)	4 (2.3%)	5 (3.1%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	24 (2.3%)
Bronchopneumonia	気管支肺炎	2 (0.9%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	5 (0.5%)
Cellulitis	蜂巣炎	2 (0.9%)	0	2 (1.2%)	0	0	0	4 (0.4%)
Clostridium difficile infection	クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.29.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Cystitis	膀胱炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Device related infection	医療機器関連感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Dysentery	赤痢	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Ear infection	耳感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Endocarditis	心内膜炎	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Enterocolitis bacterial	細菌性腸炎	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Erysipelas	丹毒	3 (1.4%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	7 (0.7%)
Escherichia infection	大腸菌感染	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Gangrene	壊疽	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Gastrointestinal infection	消化管感染	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Herpes dermatitis	ヘルペス性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Infected skin ulcer	感染性皮膚潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Infection	感染	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	4 (0.4%)
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Injection site infection	注射部位感染	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Kidney infection	腎感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Localised infection	限局性感染	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.2%)
Lung infection	肺感染	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Lymphangitis	リンパ管炎	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Nail infection	爪感染	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (1.8%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	4 (2.4%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	18 (1.7%)
Necrotising fasciitis	壊死性筋膜炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Ophthalmic herpes simplex	眼部単純ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Oral fungal infection	口腔真菌感染	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Osteomyelitis	骨髄炎	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Pneumococcal sepsis	肺炎球菌性敗血症	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Pneumonia	肺炎	2 (0.9%)	4 (2.3%)	4 (2.5%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	4 (2.5%)	18 (1.7%)
Pneumonia legionella	レジオネラ菌性肺炎	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.29.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Pneumonia parainfluenzae viral	パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Pneumonia viral	ウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Postoperative wound infection	術後創感染	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Rectal abscess	直腸膿瘍	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Respiratory tract infection	気道感染	2 (0.9%)	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	11 (1.0%)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Rhinitis	鼻炎	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Sepsis	敗血症	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	6 (0.6%)
Septic shock	敗血症性ショック	2 (0.9%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	6 (0.6%)
Sinobronchitis	副鼻腔気管支炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Staphylococcal bacteraemia	ブドウ球菌性菌血症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Staphylococcal sepsis	ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Superinfection fungal	真菌重複感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Tinea pedis	足部白癬	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Tooth abscess	歯膿瘍	0	0	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.2%)
Tracheobronchitis	気管気管支炎	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.5%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	11 (1.0%)
Urinary tract infection	尿路感染	6 (2.7%)	4 (2.3%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)	4 (2.4%)	3 (1.8%)	22 (2.1%)
Urosepsis	尿路性敗血症	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Viral diarrhoea	ウイルス性下痢	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Viral infection	ウイルス感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Wound infection	創傷感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	10 (4.5%)	14 (8.1%)	6 (3.7%)	7 (4.2%)	9 (5.3%)	5 (3.1%)	51 (4.8%)
Accident	事故	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Accident at home	家庭内事故	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Allergic transfusion reaction	アレルギー性輸血反応	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Brain contusion	脳挫傷	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Chest injury	胸部損傷	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Clavicle fracture	鎖骨骨折	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.29.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Complications of transplanted heart	移植心の合併症	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Contusion	挫傷	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Face injury	顔面損傷	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Facial bones fracture	顔面骨骨折	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Fall	転倒	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (0.5%)
Femur fracture	大腿骨骨折	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Hip fracture	股関節部骨折	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Humerus fracture	上腕骨骨折	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Incisional hernia	瘢痕ヘルニア	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Injury	損傷	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Joint injury	関節損傷	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Laceration	裂傷	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Multiple injuries	多発性外傷	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Overdose	過量投与	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Post procedural haematuria	処置後血尿	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Post procedural haemorrhage	処置後出血	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Postoperative fever	術後発熱	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Postoperative wound complication	術後創合併症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Procedural pain	処置による疼痛	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Radius fracture	橈骨骨折	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Road traffic accident	交通事故	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.3%)
Skin injury	皮膚損傷	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Skin wound	皮膚創傷	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	6 (3.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	7 (0.7%)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Toxicity to various agents	各種物質毒性	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Upper limb fracture	上肢骨折	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Wound	創傷	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	4 (0.4%)

付表 2.7.6.29.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Investigations	臨床検査	36 (16.3%)	28 (16.3%)	28 (17.2%)	16 (9.6%)	24 (14.2%)	28 (17.2%)	160 (15.2%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Anticoagulation drug level below therapeutic	抗凝固薬濃度治療量以下	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Antinuclear antibody positive	抗核抗体陽性	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Arteriogram coronary	冠血管造影	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
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 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0	3 (0.3%)
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	0	3 (0.3%)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Blood creatine phosphokinase MB increased	血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	3 (1.8%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	9 (0.9%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	13 (5.9%)	5 (2.9%)	7 (4.3%)	3 (1.8%)	4 (2.4%)	8 (4.9%)	40 (3.8%)
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Blood glucose fluctuation	血中ブドウ糖変動	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	4 (0.4%)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.2%)
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.3%)
Blood magnesium increased	血中マグネシウム増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	7 (0.7%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	3 (1.4%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	4 (2.5%)	15 (1.4%)
Blood pressure decreased	血圧低下	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Blood pressure orthostatic decreased	起立血圧低下	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Blood pressure systolic increased	収縮期血圧上昇	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Blood urea increased	血中尿素増加	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	5 (0.5%)
Blood urine present	尿中血陽性	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.29.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	2 (0.9%)	0	3 (1.8%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	5 (3.1%)	15 (1.4%)
Coagulation time prolonged	凝固時間延長	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Computerised tomogram abdomen abnormal	腹部コンピュータ断層撮影異常	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Creatinine urine increased	尿中クレアチニン増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Electrocardiogram PR prolongation	心電図ＰＲ延長	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.3%)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.4%)	4 (2.3%)	0	3 (1.8%)	5 (3.0%)	3 (1.8%)	18 (1.7%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	1 (0.5%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	11 (1.0%)
Glycosylated haemoglobin decreased	グリコヘモグロビン減少	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	2 (0.9%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	14 (1.3%)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体Ｎ端フラグメント増加	3 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	4 (0.4%)
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Protein total increased	総蛋白増加	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Staphylococcus test positive	ブドウ球菌検査陽性	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Troponin T increased	トロポニンＴ増加	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Troponin increased	トロポニン増加	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Urine albumin/creatinine ratio decreased	尿中アルブミン／クレアチニン比減少	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Urine albumin/creatinine ratio increased	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Urine output increased	尿量増加	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Weight decreased	体重減少	1 (0.5%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0	4 (0.4%)
Weight increased	体重増加	3 (1.4%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	3 (1.8%)	12 (1.1%)

付表 2.7.6.29.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
White blood cell count increased	白血球数増加	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	59 (26.7%)	46 (26.7%)	38 (23.3%)	38 (22.8%)	33 (19.5%)	39 (23.9%)	253 (24.0%)
Decreased appetite	食欲減退	1 (0.5%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	0	3 (1.8%)	0	11 (1.0%)
Dehydration	脱水	2 (0.9%)	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (0.5%)
Diabetes mellitus	糖尿病	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Electrolyte imbalance	電解質失調	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Fluid overload	水分過負荷	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Fluid retention	体液貯留	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Gout	痛風	4 (1.8%)	5 (2.9%)	0	4 (2.4%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	16 (1.5%)
Hyperammonaemia	高アンモニア血症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	3 (1.8%)	5 (0.5%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	13 (5.9%)	11 (6.4%)	11 (6.7%)	13 (7.8%)	11 (6.5%)	14 (8.6%)	73 (6.9%)
Hyperlactacidaemia	高乳酸血症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Hyperlipidaemia	高脂血症	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (0.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	8 (0.8%)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hypoglycaemia	低血糖症	2 (0.9%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	4 (2.4%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	12 (1.1%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	34 (15.4%)	20 (11.6%)	21 (12.9%)	16 (9.6%)	15 (8.9%)	17 (10.4%)	123 (11.7%)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	2 (0.9%)	2 (1.2%)	0	5 (3.0%)	0	0	9 (0.9%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	5 (2.3%)	3 (1.7%)	6 (3.7%)	4 (2.4%)	3 (1.8%)	6 (3.7%)	27 (2.6%)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hypovolaemia	血液量減少症	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	3 (1.8%)	1 (0.6%)	0	6 (0.6%)
Iron deficiency	鉄欠乏	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Lactic acidosis	乳酸アシドーシス	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Magnesium deficiency	マグネシウム欠乏	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Metabolic alkalosis	代謝性アルカローシス	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Vitamin B12 deficiency	ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.29.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	17 (7.7%)	17 (9.9%)	14 (8.6%)	9 (5.4%)	11 (6.5%)	7 (4.3%)	75 (7.1%)
Arthralgia	関節痛	0	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	3 (1.8%)	0	8 (0.8%)
Arthritis	関節炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Back pain	背部痛	1 (0.5%)	4 (2.3%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	14 (1.3%)
Bursitis	滑液包炎	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Muscle spasms	筋痙縮	5 (2.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	4 (2.4%)	0	11 (1.0%)
Muscle twitching	筋攣縮	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Muscular weakness	筋力低下	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	2 (0.9%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (0.5%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	7 (0.7%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Myalgia	筋肉痛	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Neck pain	頚部痛	3 (1.4%)	0	0	2 (1.2%)	0	0	5 (0.5%)
Osteitis	骨炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Osteosclerosis	骨硬化症	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Pain in extremity	四肢痛	4 (1.8%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	15 (1.4%)
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Polyarthritis	多発性関節炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Rheumatic disorder	リウマチ性障害	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Spinal pain	脊椎痛	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Synovial cyst	滑液嚢腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	3 (1.8%)	7 (0.7%)
Angiomyolipoma	血管筋脂肪腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Lentigo maligna	悪性黒子	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Lung neoplasm	肺新生物	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Metastases to liver	肝転移	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.29.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Monoclonal gammopathy	単クローン性免疫グロブリン血症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Prostatic adenoma	前立腺腺腫	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Rectal adenocarcinoma	直腸腺癌	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	30 (13.6%)	20 (11.6%)	13 (8.0%)	24 (14.4%)	16 (9.5%)	17 (10.4%)	120 (11.4%)
Burning sensation	灼熱感	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Cerebellar syndrome	小脳症候群	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cerebral atrophy	大脳萎縮	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Cerebrovascular insufficiency	脳血管不全	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Cognitive disorder	認知障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Dementia	認知症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Dizziness	浮動性めまい	13 (5.9%)	8 (4.7%)	6 (3.7%)	6 (3.6%)	7 (4.1%)	6 (3.7%)	46 (4.4%)
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Dysarthria	構語障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Dysgeusia	味覚異常	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Dyskinesia	ジスキネジア	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Embolic stroke	塞栓性脳卒中	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Headache	頭痛	6 (2.7%)	1 (0.6%)	4 (2.5%)	6 (3.6%)	5 (3.0%)	6 (3.7%)	28 (2.7%)
Hydrocephalus	水頭症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Hypotonia	筋緊張低下	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Memory impairment	記憶障害	2 (0.9%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Myoclonus	ミオクローヌス	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Nervous system disorder	神経系障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Paraesthesia	錯感覚	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	3 (0.3%)
Phantom pain	幻痛	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Sciatica	坐骨神経痛	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	4 (0.4%)

付表 2.7.6.29.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Sedation	鎮静	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Somnolence	傾眠	0	1 (0.6%)	0	3 (1.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	6 (0.6%)
Status epilepticus	てんかん重積状態	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Syncope	失神	4 (1.8%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	0	1 (0.6%)	11 (1.0%)
Tremor	振戦	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	4 (0.4%)
Vocal cord paralysis	声帯麻痺	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Psychiatric disorders	精神障害	12 (5.4%)	10 (5.8%)	11 (6.7%)	12 (7.2%)	8 (4.7%)	9 (5.5%)	62 (5.9%)
Abnormal behaviour	異常行動	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Anxiety	不安	3 (1.4%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	13 (1.2%)
Anxiety disorder due to a general medical condition	身体疾患による不安障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Apathy	無感情	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Completed suicide	自殺既遂	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Confusional state	錯乱状態	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Delirium	譫妄	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	0	4 (0.4%)
Depressed mood	抑うつ気分	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Depression	うつ病	2 (0.9%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	6 (0.6%)
Hallucination	幻覚	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Initial insomnia	初期不眠症	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Insomnia	不眠症	3 (1.4%)	6 (3.5%)	6 (3.7%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)	24 (2.3%)
Mental status changes	精神状態変化	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Panic attack	パニック発作	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Panic disorder	パニック障害	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Psychotic disorder	精神病性障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Sleep disorder	睡眠障害	0	1 (0.6%)	0	3 (1.8%)	0	1 (0.6%)	5 (0.5%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	34 (15.4%)	30 (17.4%)	27 (16.6%)	24 (14.4%)	36 (21.3%)	29 (17.8%)	180 (17.1%)
Albuminuria	アルブミン尿	2 (0.9%)	0	4 (2.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	8 (0.8%)
Anuria	無尿	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Azotaemia	高窒素血症	2 (0.9%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Dysuria	排尿困難	1 (0.5%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	5 (0.5%)
Haematuria	血尿	1 (0.5%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	3 (1.8%)	1 (0.6%)	10 (0.9%)
Hydronephrosis	水腎症	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Microalbuminuria	ミクロアルブミン尿	6 (2.7%)	6 (3.5%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)	4 (2.4%)	6 (3.7%)	28 (2.7%)
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.29.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Nephropathy	腎症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Oliguria	乏尿	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Pollakiuria	頻尿	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Postrenal failure	腎後性腎不全	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Prerenal failure	腎前性腎不全	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Renal colic	腎仙痛	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Renal cyst	腎嚢胞	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Renal failure	腎不全	6 (2.7%)	5 (2.9%)	5 (3.1%)	5 (3.0%)	4 (2.4%)	3 (1.8%)	28 (2.7%)
Renal failure acute	急性腎不全	1 (0.5%)	7 (4.1%)	2 (1.2%)	5 (3.0%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	19 (1.8%)
Renal failure chronic	慢性腎不全	5 (2.3%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	5 (3.0%)	5 (3.0%)	6 (3.7%)	27 (2.6%)
Renal impairment	腎機能障害	8 (3.6%)	6 (3.5%)	7 (4.3%)	7 (4.2%)	9 (5.3%)	9 (5.5%)	46 (4.4%)
Urinary retention	尿閉	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	5 (0.5%)
Urinary tract inflammation	尿路の炎症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (0.9%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)	10 (0.9%)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Breast pain	乳房痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Erectile dysfunction	勃起不全	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Pelvic pain	骨盤痛	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Prostatism	前立腺症	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Prostatitis	前立腺炎	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	35 (15.8%)	32 (18.6%)	20 (12.3%)	22 (13.2%)	16 (9.5%)	25 (15.3%)	150 (14.2%)
Acute pulmonary oedema	急性肺水腫	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Apnoea	無呼吸	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Bronchospasm	気管支痙攣	2 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Bronchostenosis	気管支狭窄	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Choking	息詰まり	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	3 (1.4%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	3 (1.8%)	12 (1.1%)
Cough	咳嗽	5 (2.3%)	6 (3.5%)	3 (1.8%)	6 (3.6%)	3 (1.8%)	6 (3.7%)	29 (2.7%)
Dry throat	咽喉乾燥	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Dysphonia	発声障害	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)

付表 2.7.6.29.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Dyspnoea	呼吸困難	12 (5.4%)	12 (7.0%)	7 (4.3%)	6 (3.6%)	3 (1.8%)	10 (6.1%)	50 (4.7%)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	7 (0.7%)
Dyspnoea paroxysmal nocturnal	発作性夜間呼吸困難	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Epistaxis	鼻出血	5 (2.3%)	4 (2.3%)	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	12 (1.1%)
Haemoptysis	喀血	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Hiccups	しゃっくり	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Lung consolidation	肺硬化	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Lung disorder	肺障害	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Nasal dryness	鼻乾燥	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Orthopnoea	起坐呼吸	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Pharyngeal haemorrhage	咽頭出血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Pleural effusion	胸水	2 (0.9%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	6 (0.6%)
Pleurisy	胸膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Pneumonitis	肺臓炎	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Pneumothorax	気胸	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Productive cough	湿性咳嗽	3 (1.4%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	6 (0.6%)
Pulmonary congestion	肺うっ血	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Pulmonary fibrosis	肺線維症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Pulmonary haemorrhage	肺出血	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	0	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	3 (0.3%)
Pulmonary mass	肺腫瘤	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Pulmonary oedema	肺水腫	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.2%)
Rales	ラ音	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Wheezing	喘鳴	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	18 (8.1%)	14 (8.1%)	11 (6.7%)	14 (8.4%)	8 (4.7%)	13 (8.0%)	78 (7.4%)
Actinic keratosis	日光角化症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Alopecia	脱毛症	2 (0.9%)	0	2 (1.2%)	0	0	0	4 (0.4%)

付表 2.7.6.29.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Cold sweat	冷汗	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	0	0	3 (0.3%)
Diabetic foot	糖尿病性足病変	1 (0.5%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	5 (0.5%)
Drug eruption	薬疹	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Ecchymosis	斑状出血	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	5 (0.5%)
Eczema	湿疹	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Erythema	紅斑	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Hirsutism	男性型多毛症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	5 (0.5%)
Pruritus	そう痒症	4 (1.8%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	3 (1.8%)	12 (1.1%)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Rash	発疹	2 (0.9%)	4 (2.3%)	3 (1.8%)	5 (3.0%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	18 (1.7%)
Rash macular	斑状皮疹	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	2 (0.9%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	9 (0.9%)
Skin warm	皮膚熱感	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Swelling face	顔面腫脹	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	5 (2.3%)	6 (3.5%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	4 (2.4%)	4 (2.5%)	24 (2.3%)
Cardiac ablation	心臓アブレーション	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Cardiac pacemaker insertion	心臓ペースメーカー挿入	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.2%)
Cardiac pacemaker removal	心臓ペースメーカー除去	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Cardiac rehabilitation therapy	心リハビリテーション療法	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Cardiac resynchronisation therapy	心臓再同調療法	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	5 (0.5%)
Cardioversion	心臓除細動	2 (0.9%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Central venous catheterisation	中心静脈カテーテル留置	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Foot amputation	足切断	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Implantable defibrillator insertion	植込み型除細動器挿入	1 (0.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	7 (0.7%)
Incisional drainage	切開排膿	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Percutaneous coronary intervention	経皮的冠インターベンション	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.29.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Toe amputation	足指切断	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Tooth extraction	抜歯	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Ventricular assist device insertion	心室補助人工心臓挿入	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Vascular disorders	血管障害	23 (10.4%)	15 (8.7%)	17 (10.4%)	15 (9.0%)	13 (7.7%)	17 (10.4%)	100 (9.5%)
Aortic dilatation	大動脈拡張	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Aortic stenosis	大動脈狭窄	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Bleeding varicose vein	出血性静脈瘤	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Blood pressure inadequately controlled	コントロール不良の血圧	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Circulatory collapse	循環虚脱	2 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	3 (0.3%)
Cryoglobulinaemia	クリオグロブリン血症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Haematoma	血腫	0	4 (2.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Haemodynamic instability	血行動態不安定	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Hot flush	ほてり	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Hypertension	高血圧	2 (0.9%)	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	6 (0.6%)
Hypotension	低血圧	11 (5.0%)	7 (4.1%)	11 (6.7%)	12 (7.2%)	7 (4.1%)	9 (5.5%)	57 (5.4%)
Jugular vein distension	頚静脈拡張	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	3 (1.4%)	0	2 (1.2%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)	0	10 (0.9%)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Peripheral artery thrombosis	末梢動脈血栓症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Peripheral venous disease	末梢静脈疾患	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Phlebitis	静脈炎	2 (0.9%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	4 (0.4%)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.3%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

Source: PH-38020/Table 14.3.1/6

付表 2.7.6.29.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		39 (17.6%)	34 (19.8%)	28 (17.2%)	32 (19.2%)	27 (16.0%)	29 (17.8%)	189 (17.9%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Anaemia	貧血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Leukopenia	白血球減少症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (0.9%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	7 (0.7%)
Atrial tachycardia	心房頻脈	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cardiac failure	心不全	0	0	0	2 (1.2%)	0	0	2 (0.2%)
Cardiac failure acute	急性心不全	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cardiogenic shock	心原性ショック	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Vertigo	回転性めまい	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (2.7%)	6 (3.5%)	2 (1.2%)	4 (2.4%)	4 (2.4%)	0	22 (2.1%)
Abdominal pain	腹痛	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Constipation	便秘	3 (1.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	4 (0.4%)
Diarrhoea	下痢	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)	0	8 (0.8%)
Dry mouth	口内乾燥	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Nausea	悪心	1 (0.5%)	5 (2.9%)	0	2 (1.2%)	0	0	8 (0.8%)
Salivary hypersecretion	流涎過多	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Vomiting	嘔吐	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.4%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	0	0	1 (0.6%)	8 (0.8%)
Asthenia	無力症	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Fatigue	疲労	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Gait disturbance	歩行障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.29.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Performance status decreased	活動状態低下	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Pyrexia	発熱	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Sudden death	突然死	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Hepatitis	肝炎	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Rhinitis	鼻炎	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Investigations	臨床検査	10 (4.5%)	7 (4.1%)	7 (4.3%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	10 (6.1%)	38 (3.6%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Anticoagulation drug level below therapeutic	抗凝固薬濃度治療量以下	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
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 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	7 (3.2%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	7 (4.3%)	19 (1.8%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	2 (0.9%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	0	4 (2.5%)	11 (1.0%)
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Urine output increased	尿量増加	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Weight decreased	体重減少	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	11 (5.0%)	8 (4.7%)	9 (5.5%)	10 (6.0%)	11 (6.5%)	12 (7.4%)	61 (5.8%)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Dehydration	脱水	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Gout	痛風	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.29.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	9 (4.1%)	8 (4.7%)	8 (4.9%)	9 (5.4%)	8 (4.7%)	11 (6.7%)	53 (5.0%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Hypovolaemia	血液量減少症	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	3 (0.3%)
Back pain	背部痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Muscular weakness	筋力低下	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Myalgia	筋肉痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	8 (3.6%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	21 (2.0%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Dizziness	浮動性めまい	3 (1.4%)	4 (2.3%)	1 (0.6%)	0	0	0	8 (0.8%)
Dysarthria	構語障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Dysgeusia	味覚異常	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Headache	頭痛	4 (1.8%)	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	9 (0.9%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Memory impairment	記憶障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Nervous system disorder	神経系障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Paraesthesia	錯感覚	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Somnolence	傾眠	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Syncope	失神	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Sleep disorder	睡眠障害	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	5 (2.3%)	8 (4.7%)	6 (3.7%)	10 (6.0%)	10 (5.9%)	9 (5.5%)	48 (4.5%)
Albuminuria	アルブミン尿	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Microalbuminuria	ミクロアルブミン尿	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Pollakiuria	頻尿	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Prerenal failure	腎前性腎不全	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Renal failure	腎不全	0	3 (1.7%)	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	7 (0.7%)
Renal failure acute	急性腎不全	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	5 (0.5%)

付表 2.7.6.29.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Renal failure chronic	慢性腎不全	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	3 (1.8%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	8 (0.8%)
Renal impairment	腎機能障害	4 (1.8%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	4 (2.4%)	5 (3.0%)	6 (3.7%)	24 (2.3%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (0.9%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Breast pain	乳房痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Erectile dysfunction	勃起不全	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	3 (0.3%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (2.3%)	3 (1.7%)	4 (2.5%)	5 (3.0%)	1 (0.6%)	4 (2.5%)	22 (2.1%)
Alopecia	脱毛症	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Drug eruption	薬疹	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Ecchymosis	斑状出血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hirsutism	男性型多毛症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Pruritus	そう痒症	1 (0.5%)	0	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Rash	発疹	0	3 (1.7%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	0	2 (1.2%)	10 (0.9%)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Skin warm	皮膚熱感	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Vascular disorders	血管障害	3 (1.4%)	2 (1.2%)	5 (3.1%)	5 (3.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	17 (1.6%)
Hot flush	ほてり	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Hypotension	低血圧	2 (0.9%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	4 (2.4%)	0	1 (0.6%)	12 (1.1%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	4 (0.4%)

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-38020/Table 14.3.1/14

付表 2.7.6.29.a.1-3 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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		77 (34.8%)	72 (41.9%)	47 (28.8%)	52 (31.1%)	46 (27.2%)	57 (35.0%)	351 (33.3%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Anaemia	貧血	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Cardiac disorders	心臓障害	53 (24.0%)	47 (27.3%)	29 (17.8%)	34 (20.4%)	26 (15.4%)	32 (19.6%)	221 (20.9%)
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Angina pectoris	狭心症	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (0.5%)
Atrial flutter	心房粗動	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Atrial tachycardia	心房頻脈	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Cardiac arrest	心停止	3 (1.4%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	8 (0.8%)
Cardiac failure	心不全	21 (9.5%)	16 (9.3%)	15 (9.2%)	21 (12.6%)	11 (6.5%)	13 (8.0%)	97 (9.2%)
Cardiac failure acute	急性心不全	6 (2.7%)	6 (3.5%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	5 (3.1%)	24 (2.3%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	13 (5.9%)	9 (5.2%)	7 (4.3%)	8 (4.8%)	6 (3.6%)	12 (7.4%)	55 (5.2%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	4 (1.8%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	3 (1.8%)	16 (1.5%)
Cardiac ventricular thrombosis	心室血栓症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cardiogenic shock	心原性ショック	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Cardiopulmonary failure	心肺不全	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cardiovascular insufficiency	心血管不全	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	2 (0.9%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Left ventricular failure	左室不全	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Pericardial haemorrhage	心嚢内出血	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Right ventricular failure	右室不全	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Sick sinus syndrome	洞不全症候群	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)

付表 2.7.6.29.a.1-3 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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Ventricular fibrillation	心室細動	3 (1.4%)	3 (1.7%)	0	0	0	0	6 (0.6%)
Ventricular tachyarrhythmia	心室性頻脈性不整脈	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	2 (0.9%)	4 (2.3%)	0	3 (1.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	11 (1.0%)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Eye disorders	眼障害	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	3 (0.3%)
Cataract	白内障	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cataract nuclear	核性白内障	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.5%)	3 (1.7%)	0	0	6 (3.6%)	2 (1.2%)	12 (1.1%)
Constipation	便秘	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Diarrhoea	下痢	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Intestinal haemorrhage	腸出血	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Pancreatitis	膵炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Small intestinal perforation	小腸穿孔	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.9%)	7 (4.1%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	17 (1.6%)
Chest pain	胸痛	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Implant site haematoma	埋込み部位血腫	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Implant site ulcer	埋込み部位潰瘍	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Malaise	倦怠感	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Oedema due to cardiac disease	心疾患による浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Pyrexia	発熱	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Stent-graft endoleak	ステントグラフトエンドリーク	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Sudden cardiac death	心突然死	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0	3 (0.3%)
Sudden death	突然死	1 (0.5%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)

付表 2.7.6.29.a.1-3 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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.2%)
Acute hepatic failure	急性肝不全	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Hepatitis	肝炎	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	7 (3.2%)	9 (5.2%)	9 (5.5%)	8 (4.8%)	8 (4.7%)	5 (3.1%)	46 (4.4%)
Asymptomatic bacteriuria	無症候性細菌尿	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Bronchitis	気管支炎	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Bronchopneumonia	気管支肺炎	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	3 (0.3%)
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.2%)
Endocarditis	心内膜炎	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Enterocolitis bacterial	細菌性腸炎	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Erysipelas	丹毒	2 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	3 (0.3%)
Escherichia infection	大腸菌感染	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Gastrointestinal infection	消化管感染	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Infection	感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Lymphangitis	リンパ管炎	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Necrotising fasciitis	壊死性筋膜炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Osteomyelitis	骨髄炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Pneumococcal sepsis	肺炎球菌性敗血症	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Pneumonia	肺炎	1 (0.5%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	13 (1.2%)
Pneumonia legionella	レジオネラ菌性肺炎	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Rectal abscess	直腸膿瘍	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Respiratory tract infection	気道感染	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Sepsis	敗血症	1 (0.5%)	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	5 (0.5%)
Septic shock	敗血症性ショック	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.3%)
Staphylococcal bacteraemia	ブドウ球菌性菌血症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (0.9%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	9 (0.9%)
Accident	事故	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Allergic transfusion reaction	アレルギー性輸血反応	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Brain contusion	脳挫傷	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Contusion	挫傷	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.29.a.1-3 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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Femur fracture	大腿骨骨折	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Hip fracture	股関節部骨折	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Incisional hernia	瘢痕ヘルニア	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Overdose	過量投与	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Toxicity to various agents	各種物質毒性	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Investigations	臨床検査	2 (0.9%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	12 (1.1%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	7 (0.7%)
Computerised tomogram abdomen abnormal	腹部コンピュータ断層撮影異常	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Troponin T increased	トロポニンＴ増加	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	9 (4.1%)	8 (4.7%)	4 (2.5%)	9 (5.4%)	8 (4.7%)	10 (6.1%)	48 (4.5%)
Dehydration	脱水	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	5 (2.3%)	6 (3.5%)	4 (2.5%)	7 (4.2%)	5 (3.0%)	6 (3.7%)	33 (3.1%)
Hypoglycaemia	低血糖症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	4 (0.4%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Hypovolaemia	血液量減少症	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.29.a.1-3 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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Lung neoplasm	肺新生物	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Metastases to liver	肝転移	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Rectal adenocarcinoma	直腸腺癌	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	8 (3.6%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	19 (1.8%)
Cerebellar syndrome	小脳症候群	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Cerebrovascular insufficiency	脳血管不全	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Embolic stroke	塞栓性脳卒中	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Nervous system disorder	神経系障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Status epilepticus	てんかん重積状態	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Syncope	失神	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	4 (0.4%)
Vocal cord paralysis	声帯麻痺	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	5 (0.5%)
Completed suicide	自殺既遂	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Delirium	譫妄	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Mental status changes	精神状態変化	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Psychotic disorder	精神病性障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Sleep disorder	睡眠障害	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.29.a.1-3 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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (0.9%)	8 (4.7%)	4 (2.5%)	8 (4.8%)	3 (1.8%)	7 (4.3%)	32 (3.0%)
Azotaemia	高窒素血症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Haematuria	血尿	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Renal failure	腎不全	1 (0.5%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Renal failure acute	急性腎不全	0	5 (2.9%)	1 (0.6%)	4 (2.4%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	13 (1.2%)
Renal failure chronic	慢性腎不全	0	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	3 (1.8%)	6 (0.6%)
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (2.7%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	18 (1.7%)
Acute pulmonary oedema	急性肺水腫	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Choking	息詰まり	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Cough	咳嗽	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Epistaxis	鼻出血	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Lung disorder	肺障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Pleural effusion	胸水	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Pneumonitis	肺臓炎	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Pulmonary oedema	肺水腫	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.2%)
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.29.a.1-3 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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (0.5%)
Diabetic foot	糖尿病性足病変	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	4 (1.8%)	5 (2.9%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)	18 (1.7%)
Cardiac ablation	心臓アブレーション	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Cardiac pacemaker insertion	心臓ペースメーカー挿入	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.2%)
Cardiac pacemaker removal	心臓ペースメーカー除去	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Cardiac rehabilitation therapy	心リハビリテーション療法	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Cardiac resynchronisation therapy	心臓再同調療法	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Cardioversion	心臓除細動	2 (0.9%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Foot amputation	足切断	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Implantable defibrillator insertion	植込み型除細動器挿入	1 (0.5%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	3 (0.3%)
Percutaneous coronary intervention	経皮的冠インターベンション	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Toe amputation	足指切断	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Tooth extraction	抜歯	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Ventricular assist device insertion	心室補助人工心臓挿入	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Vascular disorders	血管障害	4 (1.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	4 (2.5%)	14 (1.3%)
Aortic stenosis	大動脈狭窄	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Circulatory collapse	循環虚脱	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Haemodynamic instability	血行動態不安定	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Hypotension	低血圧	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)

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-38020/Table 14.3.1/10

付表 2.7.6.29.a.1-4 治験薬と関連のある重篤な 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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		9 (4.1%)	10 (5.8%)	7 (4.3%)	11 (6.6%)	6 (3.6%)	11 (6.7%)	54 (5.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	0	0	4 (0.4%)
Cardiac failure	心不全	0	0	0	2 (1.2%)	0	0	2 (0.2%)
Cardiac failure acute	急性心不全	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cardiogenic shock	心原性ショック	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Sudden death	突然死	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Hepatitis	肝炎	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Investigations	臨床検査	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	7 (0.7%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	6 (0.6%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6 (2.7%)	4 (2.3%)	3 (1.8%)	7 (4.2%)	6 (3.6%)	5 (3.1%)	31 (2.9%)
Dehydration	脱水	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	5 (2.3%)	4 (2.3%)	3 (1.8%)	6 (3.6%)	5 (3.0%)	5 (3.1%)	28 (2.7%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Nervous system disorder	神経系障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Syncope	失神	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)

付表 2.7.6.29.a.1-4 治験薬と関連のある重篤な 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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	0	3 (1.8%)	10 (0.9%)
Renal failure	腎不全	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	3 (0.3%)
Renal failure acute	急性腎不全	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Renal failure chronic	慢性腎不全	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	3 (0.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Vascular disorders	血管障害	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Hypotension	低血圧	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)

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-38020/Table 14.3.1/19

2.7.6.29.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-38020/Table 14.3.2/1 及び Section 15 を参照のこと。

2.7.6.29.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-38020/Table 14.3.2/2 及び Section 15 を参照のこと。

2.7.6.30 【国際共同試験】糖尿病性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 16244（報告書番号 PH-39746）

参照項目：5.3.5.1.6 PH-39746

2.7.6.30.1 試験計画の概要

試験の標題：糖尿病性腎臓病（DKD）と臨床診断された 2 型糖尿病患者における腎疾患の進行に関して、標準的治療に上乗せしたフィネレノンの有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、イベント主導型試験

実施医療機関：1,024 施設（オーストリア、ベルギー、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、アイルランド、イタリア、オランダ、ノルウェー、ポルトガル、スペイン、スウェーデン、スイス、英国、ブルガリア、チェコ、ギリシャ、ハンガリー、リトアニア、ポーランド、ルーマニア、ロシア、スロバキア、トルコ、ウクライナ、カナダ、プエルトルコ、米国、中国、香港、イスラエル、日本、マレーシア、フィリピン、シンガポール、韓国、台湾、タイ、ベトナム、アルゼンチン、ブラジル、チリ、コロンビア、メキシコ、オーストラリア、ニュージーランド、南アフリカ）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅲ相
最初の被験者の組入れ日：2015 年 9 月 17 日 最後の被験者の完了日： 2020 年 4 月 14 日	

目的：

主要目的

- DKD と臨床診断された 2 型糖尿病患者における腎疾患の進行による複合エンドポイント〔腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン値から 40%以上の持続的な推算糸球体ろ過量（eGFR）低下、腎臓死〕の最初の発現までの期間の延長において、標準的治療に上乗せして使用したフィネレノン（BAY 94-8862）のプラセボに対する優越性を検討すること

副次目的

標準的治療への上乗せによる以下の効果に関して、フィネレノンとプラセボを比較すること

- 以下の複合エンドポイントの最初の発現までの期間の延長：心血管系疾患による死亡又は非致死的心血管イベント（非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）
- すべての原因による死亡までの期間の延長
- すべての原因による入院までの期間の延長
- ベースラインから第 4 ヵ月までの尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）の変化
- 以下の複合エンドポイントの最初の発現までの期間の延長：腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン値から 57%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死

試験方法：

本試験は、DKD と臨床診断された 2 型糖尿病患者を対象とした多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、イベント主導型、第Ⅲ相試験である。

導入期間：被験者に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）を含む標準的治療が適切に行われていることを確認した。導入期間は最短 4 週間、最長 16 週間とした。

スクリーニング期間：導入期間終了後、無作為割付け予定日前の 2 週間以内にスクリーニング来院を行い、被験者がすべての選択基準を満たし、いずれの除外基準にも抵触していないことを再度確認した。

治験薬投与期間：スクリーニング来院後 2 週間以内に、適格と判断された被験者を地域（北米、欧州、アジア、中南米、その他）、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）及びスクリーニング来院時の eGFR（25mL/min/1.73m^{2}以上 45mL/min/1.73m^{2}未満、45mL/min/1.73m^{2}以上 60mL/min/1.73m^{2}未満、60mL/min/1.73m^{2}以上）を層別因子として、フィネレノン群又はプラセボ群に 1：1 の比で無作為割付けした。

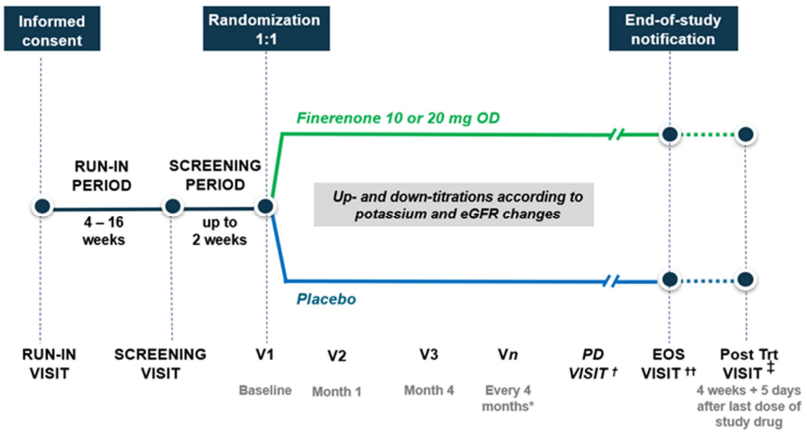
無作為割付けされた被験者に、盲検下で標準的治療に上乗せしてフィネレノン又はプラセボを 1 日 1 回投与した。フィネレノンの開始用量は、スクリーニング来院時の eGFR が 25mL/min/1.73m^{2}以上 60mL/min/1.73m^{2}未満の場合は低用量（10mg）、eGFR が 60mL/min/1.73m^{2}以上の場合は高用量とした。血中カリウム値が 4.8mmol/L 以下、かつ前回の規定来院時の測定値と比較した eGFR の低下率が 30%未満の場合、来院 2（第 1 ヵ月）以降に治験薬を増量できることとした。安全性の理由による治験薬の減量や中断は治験薬投与期間中いつでも行うことができることとした。治験薬投与の中止を妥当とする安全性上の理由が認められる場合を除き、試験終了時まで治験薬投与を継続した。

追跡調査期間：治験薬の最終投与から最終来院時までの期間を追跡調査期間とし、「治験参加中止後のデータ収集等に対する同意撤回」に署名した被験者を除き、生存確認の調査を行った。

試験の終了：以下のいずれかに該当した場合、試験終了とした。

- 有効性主要評価項目に該当すると判定されたイベントの件数が目標に達した場合
- データモニタリング委員会（DMC）からの勧告があった場合

試験デザインの概略を以下に示す。



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

被験薬：

フィネレノン即放（IR）錠 10mg 及び 20mg

用法・用量

スクリーニング来院時に eGFR が 25mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満の被験者には、開始用量をフィネレノン 10mg 錠 1 日 1 回投与とし、できるだけ午前中にコップ 1 杯の水で治験薬を食前又は食後に服用した。

スクリーニング来院時に eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上の被験者には、開始用量をフィネレノン 20mg 錠 1 日 1 回投与とし、できるだけ午前中にコップ 1 杯の水で治験薬を食前又は食後に服用した。

来院 2（第 1 ヵ月）以降の規定来院時に、血中カリウム値が 4.8mmol/L 以下かつ前回の規定来院時の eGFR からの低下率が 30%未満の場合には、高用量に増量又は見かけ上増量した。

また、安全性の観点から必要な場合は、治験薬が高用量の場合は低用量に減量し、治験薬が低用量の場合には治験薬の投与を中断した。

投与期間

最長約 3.5 年間の予定とした。本試験はイベント主導型であるため、実際の投与期間は、イベント発現率、被験者登録の進捗率及び被験者登録期間の長さによって延長又は短縮されることがある。

対照薬：

プラセボ錠

用法・用量

プラセボ錠 1 錠 1 日 1 回投与とし、できるだけ午前中にコップ 1 杯の水で治験薬を食前又は食後に服用した。

投与期間

最長約 3.5 年間の予定とした。本試験はイベント主導型であるため、実際の投与期間は、イベント発現率、被験者登録の進捗率及び被験者登録期間の長さによって延長又は短縮されることがある。

選択・除外基準：

主な選択基準

1. 18 歳以上の男性又は女性（なお、年齢の下限は各国の規制に従い変更できる。日本においては、成人の男性又は女性とする。）
2. 妊娠可能な女性については、スクリーニング来院時の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。「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］。
3. 米国糖尿病学会の基準で定義される 2 型糖尿病であるもの
4. 導入来院時及びスクリーニング来院時に、以下の基準のいずれか一つを満たし、DKD と臨床診断されたもの

   · 持続性の微量アルブミン尿〔早朝第一尿の 3 検体中 2 検体の UACR が 30mg/g 以上 300mg/g 未満（3.4mg/mmol 以上 33.9mg/mmol 未満）〕、かつ eGFR が 25mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満、かつ糖尿病性網膜症の病歴を有するもの

   又は

   · 持続性の顕性アルブミン尿〔早朝第一尿の 3 検体中 2 検体の UACR が 300mg/g 以上（33.9mg/mmol 以上）〕、かつ eGFR が 25mL/min/1.73m^2 以上 75mL/min/1.73m^2 未満
5. 以下に示す条件の ACEI 又は ARB による前治療を受けているもの

   · 導入来院時点で 4 週間以上、ACEI 又は ARB あるいはその両方が投与されている。

   · 導入来院以降は ACEI 又は ARB のいずれかが投与されている。

   · スクリーニング来院時点で 4 週間以上、承認用量内の最大忍容量（最低承認用量を下回らない）の ACEI 又は ARB（両方は不可）が投与されている。なお、ACEI 又は ARB の用法・用量及び治療薬の選択並びに他の降圧薬及び血糖降下薬の変更は、可能な限り行わないこと

6. 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

主な除外基準

病歴及び手術歴に関する基準

1. 確認された明らかな非糖尿病性の腎臓病（臨床的に問題となる腎動脈狭窄を含む）を有するもの
2. 導入来院時又はスクリーニング来院時の UACR が 5,000mg/g（565mg/mmol）を超えるもの
3. 導入来院時又はスクリーニング来院時の糖化ヘモグロビン（HbA_{1c}）が 12%（108mmol/mol）を超えるもの
4. 導入来院時の座位平均収縮期血圧（SBP）が 170mmHg 以上又は座位平均拡張期血圧（DBP）が 110mmHg 以上、あるいはスクリーニング来院時の座位平均 SBP が 160mmHg 以上又は座位平均 DBP が 100mmHg 以上のコントロール不良の動脈性高血圧を有するもの
5. 導入来院時又はスクリーニング来院時の平均 SBP が 90mmHg 未満のもの
6. 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ており、持続的な症状（ニューヨーク心臓協会機能分類Ⅱ～Ⅳ度）を有するもの
7. スクリーニング来院前 30 日以内に、脳卒中、一過性脳虚血発作、又は急性冠症候群を発症したもの、あるいは心不全悪化により入院したもの
8. 導入来院前 12 週間以内に急性腎不全に対する透析を受けたもの
9. 腎同種移植を受けたもの又は導入来院後 12 ヵ月以内に腎移植が予定されているもの
10. 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
11. アジソン病を合併するもの
12. Child-Pugh 分類 C の肝機能障害を有するもの

薬剤に関する基準

13. スクリーニング来院の 4 週間以上前にエプレレノン、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
14. ACEI 及び ARB の併用を本試験への参加のために中断することが適切でないもの
15. 強いチトクローム P450 アイソザイム 3A4（CYP3A4）阻害薬又は誘導薬が投与されているもの（遅くとも無作為割付け 7 日前に中止する。）

その他の基準

16. 本試験への参加が不適当で、計画された全試験期間を完了することが困難であると判断される状態であるもの又は治療を受けているもの（例えば、活動性の悪性腫瘍、余命 12 ヵ月未満の状態など）
17. 妊娠中又は授乳中、あるいは試験期間中に妊娠を希望しているもの
18. 過去に本試験あるいは試験 17530 への割付けが行われたもの
19. 以前（無作為割付け前 30 日以内）又は現在、他の治験（すなわち、第Ⅰ～Ⅲ相臨床試験）に参加し治験薬の投与を受けたもの。ただし、試験 17530 の導入期間及びスクリーニング期間への参加は除く。

有効性の評価項目：

主要評価項目

- 腎複合エンドポイント（腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン値から 40%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）の最初の発現までの期間

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

副次評価項目

- 以下の複合エンドポイントの最初の発現までの期間：心血管複合エンドポイント〔心血管死又は

非致死的心血管イベント（非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）〕

- すべての原因による死亡までの期間
- すべての原因による入院までの期間（最初の入院）
- ベースラインから第4ヵ月までのUACRの変化
- 以下の複合エンドポイントの最初の発現までの期間：腎不全の発症、4週間以上持続するベースライン値から57%以上の持続的なeGFR低下、腎臓死

探索的評価項目

- 腎不全の発症までの期間
- ESRDの発現までの期間
- 4週間以上持続するeGFRが15mL/min/1.73m²未満に低下するまでの期間
- 4週間以上持続するベースライン値から40%以上の持続的なeGFR低下の発現までの期間
- 4週間以上持続するベースライン値から57%以上の持続的なeGFR低下の発現までの期間
- 心血管死までの期間
- 心血管死及び腎臓死以外のすべての原因による死亡までの期間
- 心血管系疾患による最初の入院までの期間（心不全による入院、その他の心血管系疾患による入院又は入院に伴う心血管イベントと判定されたもの）
- 心不全による最初の入院までの期間
- 非致死的脳卒中の最初の発現までの期間
- 非致死的心筋梗塞の最初の発現までの期間
- 複合エンドポイント（心血管死、非致死的脳卒中、非致死的心筋梗塞）の最初の発現までの期間
- 複合エンドポイント（心血管死、心不全による入院）の最初の発現までの期間
- 複合エンドポイント（心血管死、腎不全、4週間以上持続するeGFRの57%以上の低下、腎臓死）の最初の発現までの期間
- 新たに心房細動又は心房粗動と診断された被験者数
- 新たに心不全と診断された被験者数
- UACRのベースラインからの変化
- ベースラインから30%以上のUACRの低下を伴う、顕性アルブミン尿から微量アルブミン尿への改善及び微量アルブミン尿から正常アルブミン尿への改善
- 治験薬投与開始後のいずれかの時点でUACRがベースラインから30%以上低下した被験者数
- 治験薬投与開始後のいずれかの時点でUACRがベースラインから50%以上低下した被験者数
- eGFRのベースラインからの変化
- 以下の健康関連生活の質（HRQoL）質問票で評価したQoLサマリースコアの変化：Kidney Disease Quality of Life（KDQOL）-36及びEuroQol Group 5-dimension,5-level（EQ-5D-5L）

薬物動態の評価項目：

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、バイタルサイン、体重

本イベント主導型試験では、安全性データは有効性評価項目のイベントと区別して収集した。そのため、一部の事前に特定した有効性及び安全性の結果は、有害事象又は重篤な有害事象としては報告されず、有効性評価項目のイベントとしてのみ記録された。日本では、規制要件に準拠するために、一部の心血管系疾患関連のイベントは有害事象及び該当する場合には重篤な有害事象としても記録した。これらは有効性評価項目のイベントの集計に含まれるため、事象の二重集計を避けるため、有害事象の要約表から除外した。

被験者数：

目標被験者数：

5,800 例（主要評価項目のイベント発現率が予想より少なかったため、当初予定した 4,800 例に 1,000 例追加した。）

設定根拠：

本試験はイベント主導型試験であり、有効性主要評価項目のイベントの件数が合計で 1,068 件発生した場合、真のハザード比を 0.80 と仮定すると、有意水準を両側 3.3333%とする Log-rank 検定でフィネレノンのプラセボに対する優越性を最低 90%の検出力で検証できると考えられた。予定投与期間を 44 ヵ月〔被験者登録期間を 33 ヵ月（被験者登録期間を通じて登録パターンが均等である場合）、最後に登録した被験者の最長投与期間を 11 ヵ月〕、プラセボ群における年間のイベント発現率を 12%、両群における年間の追跡不能率を 0.7%、フィネレノン群における年間の投与中止率を 5%、プラセボ群における年間の投与中止率によるハザード比への影響はないと仮定すると、予定される無作為割付け被験者数は 4,690 例と推定された。被験者登録期間中に登録パターンの変化がある程度発生することを考慮し、無作為割付け被験者数は 4,800 例を予定した。スクリーニング不適格例の割合を 50%と仮定し、スクリーニング例数は 9,600 例を予定した。

解析方法：

解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）：無作為割付けされたすべての被験者

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

治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：FAS の被験者で、集団の採用に影響する事項がないすべての被験者

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 1 ポイント以上あり、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

有効性の主要変数の主要解析は FAS を対象として行った。

主要評価項目及び副次評価項目のイベント解析に含まれたすべてのイベントは、独立した判定委員会による盲検下での判定結果を用いた。

主要評価項目である腎複合エンドポイントの最初の発現までの期間について、主要解析はLog-rank検定を用いてフィネレノンによる延長効果がプラセボより優れているか否かを検討した。更に、層別 Cox 比例回帰モデルを用いハザード比とその両側 95%信頼区間（CI）の点推定値を求めた。Kaplan-Meier 曲線を作成し、投与群ごとのイベントの累積発現率を示した。補足的解析として、PPS を対象として同様の解析を行った。

副次評価項目について、エンドポイントがイベント発現までの期間である場合は、主要評価項目の主要解析と同様の解析を行った。

ベースラインからの UACR の変化については、第 4 ヵ月における UACR のベースライン値に対する比（対数値）に投与群、層別因子（地域、スクリーニング時の eGFR のカテゴリー及びスクリーニング時のアルブミン尿区分）及びベースラインの UACR 対数値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを適用し、点推定値及び両側 95%CI を算出した。

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

重み付き Bonferroni-Holm 法を用いて有効性の主要評価項目及び主たる副次評価項目の逐次的検定を

行い、その後、その他の副次評価項目について逐次的検定を行うこととし、以下の調整された有意水準を使用した。

- 腎疾患の主要複合エンドポイントに Log-rank 検定の両側 p 値が 0.03282695 以下で統計学的に有意な差が認められた場合、心血管系の副次複合エンドポイントの有意水準は両側 0.04967388 とする。
- 一方、心血管系の副次複合エンドポイントに両側 p 値が 0.01576184 以下で統計学的に有意な差が認められた場合、腎疾患の主要複合エンドポイントの有意水準は両側 0.04967388 とする。
- 腎疾患及び心血管系の両方の複合エンドポイントで規定の統計学的有意性が達成された場合のみ、その他の副次評価項目をあらかじめ定めた順序に従い有意水準両側 0.04967388 で検討する。

検定の結果が有意でないため、逐次的検定が中止となった場合、残りの有効性副次評価項目の検定は探索的なものとしてのみ実施した。

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 3（第 4 ヵ月）及び 12 ヵ月ごとの来院における血漿中濃度－時間データを、投与後時間のカテゴリーで層別し、記述的に要約した。

また、薬物動態データは非線形混合効果モデル（NONMEM）を用いて、フィネレノンの薬物動態に影響する共変量を探索し、曝露量－反応関係について検討した。NONMEM を用いた評価については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。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）は治験薬の初回投与から治験薬の中断若しくは中止又は完了 3 日後までに発現又は悪化した有害事象と定義した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.23.0 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。臨床検査値は主に中央測定のものを評価した。

2.7.6.30.2 成績

2.7.6.30.2.1 試験対象集団

2.7.6.30.2.1.1 被験者の内訳

本試験に 13,911 例が組入れられ、このうち 8,177 例がスクリーニング不適格であった。5,734 例がフィネレノン群（2,866 例）又はプラセボ群（2,868 例）に無作為割付けされ、このうち 5,658 例（98.7%）が少なくとも 1 回治験薬の投与を受け、内訳はフィネレノン群が 2,827 例（98.6％）、プラセボ群が 2,831 例（98.7％）であった（PH-39746/Table 14.1.1/4、14.1.1/5）。無作為割付けされた被験者のうち、4,051 例（70.6%）が治験薬の投与を完了し、フィネレノン群が 2,011 例（70.2%）、プラセボ群が 2,040 例（71.1%）であった。1,683 例（29.4%）が治験薬の投与を中止し、フィネレノン群が 855 例（29.8%）、プラセボ群が 828 例（28.9%）であった。治験薬の投与を中止した主な理由は、有害事象、同意撤回、死亡及び治験責任（分担）医師の判断であった（PH-39746/Table 14.1.1/8）。

被験者は、治験薬の投与が中止された場合でも、試験を継続することが推奨された。試験を完了した被験者（すなわち、試験終了通知までに死亡した被験者又は試験終了通知後に連絡を取った被験者）は FAS ではフィネレノン群 2,824／2,833 例（99.7%）及びプラセボ群 2,832／2,841

例（99.7%）であった。試験を完了しなかった理由は、同意撤回がフィネレノン群 4 例（0.1%）、プラセボ群が 6 例（0.2%）、追跡不能がフィネレノン群 5 例（0.2%）、プラセボ群が 3 例（0.1%）であった（PH-39746/Table 14.1.1/5）。

2.7.6.30.2.1.2 解析対象集団

無作為割付けされた 5,734 例のうち、60 例は GCP 違反のためすべての解析から除外し、5,674 例（フィネレノン群：2,833 例、プラセボ群：2,841 例）を FAS とした。FAS のうち、治験薬の投与を受けなかった 16 例を除外し、5,658 例（2,827 例、2,831 例）を SAF とした。妥当性に問題が認められなかった 4,842 例（2,391 例、2,451 例）を PPS とした。FAS のフィネレノン群のうち、適切な血漿中フィネレノン濃度が 1 ポイント以上あり、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 2,515 例を PKS とした（PH-39746/Table 14.1.1/4）。

2.7.6.30.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

FAS における被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.30-1 に、他のベースライン特性を表 2.7.6.30-2 に示す。

FAS において、3,983／5,674 例（70.2%）が男性で、白人が最も多く 3,592 例（63.3%）、次いでアジア人が 1,440 例（25.4%）であった。地域は欧州が最も多く 2,358 例（41.6%）、次いでアジア 1,579 例（27.8%）、北米 944 例（16.6%）、ラテンアメリカ 593 例（10.5%）で、その他の地域は 200 例（3.5%）であった（PH-39746/Table 14.1.2/1）。

年齢の平均値（標準偏差）は 65.56（9.05）歳で、65 歳以上 74 歳以下が最も多く 2,400 例（42.3%）、次いで 45 歳以上 64 歳以下が 2,265 例（39.9%）、75 歳以上が 895 例（15.8%）、18 歳以上 45 歳未満が 114 例（2.0%）であった。BMI の平均値（標準偏差）は 31.11（6.01）kg/m^2 であった。

ベースライン時の eGFR の平均値（標準偏差）は 44.34（12.56）$mL/min/1.73m^2$ で、カテゴリー別では eGRF $25mL/min/1.73m^2$ 以上 $45mL/min/1.73m^2$ 未満が最も多く 2,981 例（52.5%）であり、135 例（2.4%）が $25mL/min/1.73m^2$ 未満であった。UACR の中央値（25 パーセンタイル～75 パーセンタイル）は 851.87（446.24～1634.22）mg/g で、カテゴリー別では 4,963 例（87.5%）が顕性アルブミン尿（UACR 300mg/g 以上）であった。血清カリウム値の平均値（標準偏差）は 4.37（0.46）mmol/L で、カテゴリー別では 4.5mmol/L 以下が 3,742／5,674 例（65.9%）、4.8mmol/L 以上 5mmol/L 未満が 682 例（12.0%）、5mmol/L 超が 393 例（6.9%）であった（PH-39746/Table 14.1.4/1）。

糖尿病の罹病期間の平均値（標準偏差）は 16.56（8.77）年で、ベースライン時の HbA_{1C} の平均値（標準偏差）は 7.68（1.34）%であった。

人口統計学的特性及び他のベースライン特性は両投与群で同様であった。

表 2.7.6.30-1 人口統計学的特性（FAS）

	Finerenone N = 2833 (100%)	Placebo N = 2841 (100%)
Sex: Male	1953 (68.9%)	2030 (71.5%)
Female	880 (31.1%)	811 (28.5%)
Race		
WHITE	1777 (62.7%)	1815 (63.9%)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	140 (4.9%)	124 (4.4%)
ASIAN	717 (25.3%)	723 (25.4%)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	78 (2.8%)	76 (2.7%)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	11 (0.4%)	7 (0.2%)
NOT REPORTED	9 (0.3%)	10 (0.4%)
MULTIPLE	101 (3.6%)	86 (3.0%)
Ethnicity		
NOT HISPANIC OR LATINO	2376 (83.9%)	2397 (84.4%)
HISPANIC OR LATINO	447 (15.8%)	431 (15.2%)
NOT REPORTED	10 (0.4%)	13 (0.5%)
Region		
Europe	1182 (41.7%)	1176 (41.4%)
North America	467 (16.5%)	477 (16.8%)
Asia	790 (27.9%)	789 (27.8%)
Latin America	295 (10.4%)	298 (10.5%)
Others	99 (3.5%)	101 (3.6%)
Age (years)		
n	2833	2841
Mean (SD)	65.44 (8.94)	65.67 (9.16)
Median	66.00	66.00
Q1, Q3	60.00, 72.00	60.00, 72.00
Age group (years) category		
18 - 44 years	49 (1.7%)	65 (2.3%)
45 - 64 years	1156 (40.8%)	1109 (39.0%)
65 - 74 years	1197 (42.3%)	1203 (42.3%)
≥ 75 years	431 (15.2%)	464 (16.3%)
Baseline BMI (kg/m^2)		
n	2821	2836
Mean (SD)	31.13 (6.03)	31.10 (6.00)
Median	30.40	30.30
Q1, Q3	26.80, 34.30	26.90, 34.50
Baseline BMI (kg/m^2) category		
missing	12 (0.4%)	5 (0.2%)
< 20 kg/m^2	22 (0.8%)	28 (1.0%)
≥ 20 - < 25 kg/m^2	348 (12.3%)	348 (12.2%)
≥ 25 - < 30 kg/m^2	950 (33.5%)	966 (34.0%)
≥ 30 - < 35 kg/m^2	866 (30.6%)	846 (29.8%)
≥ 35 kg/m^2	635 (22.4%)	648 (22.8%)
Baseline waist-hip ratio		
n	2821	2827
Mean (SD)	1.00 (0.11)	1.00 (0.12)
Median	0.99	0.99
Q1, Q3	0.94, 1.05	0.94, 1.05

表 2.7.6.30-1 人口統計学的特性（FAS）

	Finerenone N = 2833 (100%)	Placebo N = 2841 (100%)
Smoking History		
NEVER	1375 (48.5%)	1371 (48.3%)
FORMER	1044 (36.9%)	1078 (37.9%)
CURRENT	414 (14.6%)	392 (13.8%)
Alcohol Use, missing	0	1 (<0.1%)
ABSTINENT	1733 (61.2%)	1722 (60.6%)
LIGHT	946 (33.4%)	947 (33.3%)
MODERATE	143 (5.0%)	155 (5.5%)
HEAVY	11 (0.4%)	16 (0.6%)

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

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

Source: PH-39746/Table 14.1.2/1

表 2.7.6.30-2 他のベースライン特性（FAS）

	Finerenone N=2833 (100%)	Placebo N=2841 (100%)
Baseline serum potassium (mmol/L)		
n	2832	2840
Arithm.Mean (Arithm.SD)	4.37 (0.46)	4.38 (0.46)
Median	4.40	4.40
Q1, Q3	4.10, 4.70	4.10, 4.70
Baseline serum potassium (mmol/L) category		
Missing	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
≤4.5 mmol/L	1881 (66.4%)	1861 (65.5%)
>4.5 mmol/L	951 (33.6%)	979 (34.5%)
Baseline serum potassium (mmol/L) category		
Missing	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
<4.8 mmol/L	2302 (81.3%)	2295 (80.8%)
≥4.8 to 5.0 mmol/L	333 (11.8%)	349 (12.3%)
>5.0 mmol/L	197 (7.0%)	196 (6.9%)
Baseline systolic blood pressure (mmHg)		
n	2830	2839
Arithm.Mean (Arithm.SD)	138.05 (14.32)	138.01 (14.42)
Median	138.33	138.33
Q1, Q3	128.67, 147.67	128.67, 148.33
Baseline systolic blood pressure (mmHg) category		
missing	3 (0.1%)	2 (<0.1%)
<130 mmHg	788 (27.8%)	778 (27.4%)
≥130 -<160 mmHg	1900 (67.1%)	1922 (67.7%)
≥160 mmHg	142 (5.0%)	139 (4.9%)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2)		
n	2832	2840
Arithm. Mean (Arithm.SD)	44.36 (12.54)	44.32 (12.57)
Median	43.00	43.00
Q1, Q3	34.55, 52.50	34.70, 52.50
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2) category		
Missing	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
<25 mL/min/1.73 m^2	66 (2.3%)	69 (2.4%)
25 - <45 mL/min/1.73 m^2	1476 (52.1%)	1505 (53.0%)
45 -<60 mL/min/1.73 m^2	972 (34.3%)	928 (32.7%)
≥60 mL/min/1.73 m^2	318 (11.2%)	338 (11.9%)

表 2.7.6.30-2 他のベースライン特性（FAS）

	Finerenone N=2833 (100%)	Placebo N=2841 (100%)
Baseline albuminuria (mg/g) category		
missing	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Normalbuminuria (UACR <30 mg/g)	11 (0.4%)	12 (0.4%)
High albuminuria (≥30 - <300 mg/g)	350 (12.4%)	335 (11.8%)
Very high albuminuria (≥300 mg/g)	2470 (87.2%)	2493 (87.8%)
Baseline UACR (mg/g)		
n	2831	2840
Geom.Mean (Geom.SD)	798.79 (2.65)	814.73 (2.67)
Median	832.72	867.01
Q1, Q3	441.00, 1628.14	453.11, 1644.58
UACR at baseline (below median and above median in the FAS)		
Missing	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
≤851.9 mg/g (median in FAS)	1442 (50.9%)	1394 (49.1%)
>851.9 mg/g (median in FAS)	1389 (49.0%)	1446 (50.9%)
Baseline Hemoglobin A1C (%)		
n	2826	2837
Arithm.Mean (Arithm.SD)	7.66 (1.33)	7.69 (1.36)
Median	7.50	7.50
Q1, Q3	6.70, 8.50	6.70, 8.50
Use of the following at baseline:		
ARB	1879 (66.3%)	1846 (65.0%)
ACEI	950 (33.5%)	992 (34.9%)
Beta-blocker	1462 (51.6%)	1506 (53.0%)
Diuretic	1577 (55.7%)	1637 (57.6%)
Statin	2105 (74.3%)	2110 (74.3%)
Anti-diabetic treatment	2747 (97.0%)	2777 (97.7%)
Insulins and analogues	1843 (65.1%)	1794 (63.1%)
Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors	764 (27.0%)	758 (26.7%)
GLP-1 agonists	189 (6.7%)	205 (7.2%)
SGLT-2 inhibitors use	124 (4.4%)	135 (4.8%)
Biguanides	1251 (44.2%)	1239 (43.6%)
Sulfonamides	654 (23.1%)	673 (23.7%)
Alpha glucosidase inhibitors	163 (5.8%)	161 (5.7%)
Meglitinides	168 (5.9%)	155 (5.5%)
Thiazolidinediones	124 (4.4%)	105 (3.7%)
Potassium supplement	85 (3.0%)	85 (3.0%)
Potassium lowering agent (including binders)	70 (2.5%)	66 (2.3%)
History of CV disease, present	1303 (46.0%)	1302 (45.8%)
Duration of diabetes (in years)		
n	2827	2836
Arithm. Mean (Arithm. SD)	16.58 (8.77)	16.55 (8.77)
Median	16.12	16.15
Q1, Q3	10.16, 21.22	10.14, 21.32

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

Source: PH-39746/Table 14.1.4/1

病歴

事前に特定した注目すべき病歴を有していた被験者数を表 2.7.6.30-3 に示す。

病歴はフィネレノン群及びプラセボ群で同様で、選択基準に従って FAS の全例が慢性腎臓病（CKD）を、フィネレノン群、プラセボ群いずれも 1 例を除く全例が 2 型糖尿病を有していた。

また、全体の 97.0%が高血圧も有していた。約半数が糖尿病網膜症 2,663／5,674 例（46.9%）、脂質異常症 2,561 例（45.1%）を合併していた（PH-39746/Table 14.1.6/1、14.1.6/3）。2,605 例（45.9%）が心血管系疾患の既往歴を有していた（PH-39746/Table 14.1.4/1）。

表 2.7.6.30-3 注目すべき病歴を有していた被験者数（FAS）

	Finerenone N = 2833 (100%)	Placebo N = 2841 (100%)
Chronic kidney disease [a]	2833 (100.0%)	2841 (100.0%)
Type 2 diabetes mellitus [a]	2832 (>99.9%)	2840 (>99.9%)
Hypertension [b]	2737 (96.6%)	2768 (97.4%)
Diabetic retinopathy [a]	1312 (46.3%)	1351 (47.6%)
Hyperlipidemia [b]	1281 (45.2%)	1280 (45.1%)
Diabetic neuropathy [c]	742 (26.2%)	722 (25.4%)
Peripheral arterial occlusive disease [a]	470 (16.6%)	453 (15.9%)
Ischemic stroke / transient ischemic attack [c]	425 (15.0%)	423 (14.9%)
Coronary artery disease [a]	842 (29.7%)	860 (30.3%)
Myocardial infarction [a]	378 (13.3%)	388 (13.7%)
Ischaemic stroke [a]	329 (11.6%)	360 (12.7%)
Atrial fibrillation and atrial flutter [c]	240 (8.5%)	221 (7.8%)
Myocardial ischemia and angina pectoris [b]	233 (8.2%)	210 (7.4%)
Cardiac failure [b]	195 (6.9%)	241 (8.5%)
Percutaneous coronary intervention [c]	151 (5.3%)	135 (4.8%)
Coronary artery bypass graft [c]	141 (5.0%)	149 (5.2%)
Periodontal disease [a]	104 (3.7%)	128 (4.5%)
Carotid endarterectomy [a]	33 (1.2%)	38 (1.3%)

a selected MedDRA preferred terms
b Bayer MedDRA Labeling Groupings
c Product-specific Bayer MedDRA queries
FAS = full analysis set, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects
Source: PH-39746/Table 14.1.6/3, 14.1.6/5, 14.1.6/7

前治療薬及び併用薬

ベースライン時に使用していた糖尿病治療薬はインスリン又はインスリンアナログが最も多く 3,637／5,674 例（64.1%）、次いでビグアナイドが 2,490 例（43.9%）であった（PH-39746/Table 14.1.4/1）。糖尿病治療薬以外で使用割合の高かった薬剤はレニンアンジオテンシン系阻害薬で、ARB はフィネレノン群で 1,879／2,833 例（66.3%）、プラセボ群で 1,846／2,841 例（65.0%）、ACEI はフィネレノン群で 950 例（33.5%）、プラセボ群で 992 例（34.9%）が使用しており、スタチンはフィネレノン群で 2,105 例（74.3%）、プラセボ群で 2,110 例（74.3%）が使用していた(表 2.7.6.30-2)。

スクリーニング来院前 4 週間に、ほとんどが最大忍容量の ACEI 又は ARB による標準的治療を受けていた。スクリーニング来院時に最大忍容量の ACEI 又は ARB による標準的治療を受けていた被験者の割合及び最大忍容量が投与されていなかった理由は PH-39746/Table 14.1.7/25 を参照のこと。ベースライン時の ACEI 及び ARB の投与状況（投与量の範囲別）は PH-39746/Table 14.1.7/27 を参照のこと。

標準的治療として用いられていた ACEI 及び ARB は両投与群で同様であった（PH-39746/Table 14.1.7/29）。

フィネレノン群は 2,568／2,833 例（90.6%）、プラセボ群は 2,579／2,841 例（90.8%）が新たな併用薬（治験薬の投与を開始した後に開始した薬剤）を使用した。解剖治療化学分類法（ATC）クラス及び ATC サブクラス別の新たな併用薬は両投与群で同様であった（PH-39746 /Table 14.1.7/13）。

糖尿病治療薬以外の薬剤を新たに併用した被験者はフィネレノン群で 2,310／2,833 例（81.5%）、プラセボ群で 2,342／2,841 例（82.4%）であった。最も多く新たに併用された薬剤は利尿薬でフィネレノン群 1,213 例（42.8%）、プラセボ群 1,290 例（45.4%）、次いで弱い CYP3A4 阻害薬でフィネレノン群 1,144 例（40.4%）、プラセボ群 1,210 例（42.6%）であった。新たに高カリウム血症治療薬を併用した被験者はフィネレノン群では 307 例（10.8%）であり、プラセボ群 184 例（6.5%）より多かったが、新たにカリウム補給剤を併用した被験者はフィネレノン群では 190 例（6.7%）であり、プラセボ群の 246 例（8.7%）より少なかった（PH-39746 /Table 14.1.7/15）。

糖尿病治療薬を新たに併用した被験者はフィネレノン群で 1,792／2,833 例（63.3%）、プラセボ群で 1,841／2,841 例（64.8%）であった。最も多く新たに併用された薬剤はインスリン又はインスリンアナログでフィネレノン群 1,335 例（47.1%）、プラセボ群 1,384 例（48.7%）、次いでビグアナイドでフィネレノン群 516 例（18.2%）、プラセボ群 495 例（17.4%）であった（PH-39746/Table 14.1.7/17）。

2.7.6.30.2.2 有効性の結果

2.7.6.30.2.2.1 治験薬の投与状況

FAS において、服薬遵守率の平均値はフィネレノン群が 92.091%、プラセボ群が 92.610%で、両投与群共に高かった。服薬遵守率が 80%～120%であった被験者の割合はフィネレノン群 2,429／2,833例（85.7%）、プラセボ群 2,511／2,841 例（88.4%）であった（PH-39746/Table 14.1.8/34）。

2.7.6.30.2.2.2 主要評価項目

腎複合エンドポイント（腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン値から 40%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）のイベント発現例数、発現割合、ハザード比及び検定結果を表 2.7.6.30-4 に示す。腎複合エンドポイントの Kaplan-Meier 法による時点別累積発現率及びリスク差を表 2.7.6.30-5 に示す。また、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.30-1 に示す。

FAS において、腎複合エンドポイントはフィネレノン群で 504／2,833 例（17.8%）、プラセボ群で 600／2,841 例（21.1%）に発現し、その発現率（100 患者年あたり）はフィネレノン群では 7.59 で、プラセボ群の 9.08 と比較して低かった。

腎複合エンドポイントのプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比（両側 95%CI）は 0.825（0.732～0.928）で、プラセボ群と比較してフィネレノン群で腎複合エンドポイントのリスクが低減した。Log-rank 検定の p 値は 0.0014 で、事前に規定した本検定に適用される有意水準両側 0.03282695 を下回り、腎複合エンドポイントで統計学的に有意な差が認められた。

腎複合エンドポイントのイベント累積発現率は、すべての測定時点においてフィネレノン群がプラセボ群と比較して低かった。Kaplan-Meier 曲線から、腎複合エンドポイントにおけるフィネレノン群の有効性はプラセボ群と比較して治験薬投与開始直後から観察され、経時的に一貫していた。

PPS を対象とした補足的解析では、腎複合エンドポイントのプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比（両側 95%CI）は 0.764（0.660～0.885）、Log-rank 検定の名目上の p 値は 0.0003 で、FAS と同様であった（PH-39746/Table 14.2.5/7）。PPS を対象とした解析に加え他の補足的解析（層別化因子を含めない Cox 回帰モデルを用いた解析、層別の誤りを修正しない解析、欠測値の潜在的な影響の検討、及び治験薬の最終投与後 30 日までのイベントに基づく解析の結果）に基づき、主要評価項目である腎複合エンドポイントの結果の頑健性が示された。

表 2.7.6.30-4 主要腎複合エンドポイント（腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン値から 40%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）及び各構成要素の発現例数、発現割合（FAS）

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

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

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

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

CI = confidence interval, eGFR = estimated glomerular filtration rate, ESRD = end-stage renal disease, FAS = full analysis set, HR = hazard ratio for the comparison of finerenone versus placebo, N = number of subjects, n = number of subjects with event, n/100 p-yrs = incidence rate, p-yrs = patient years

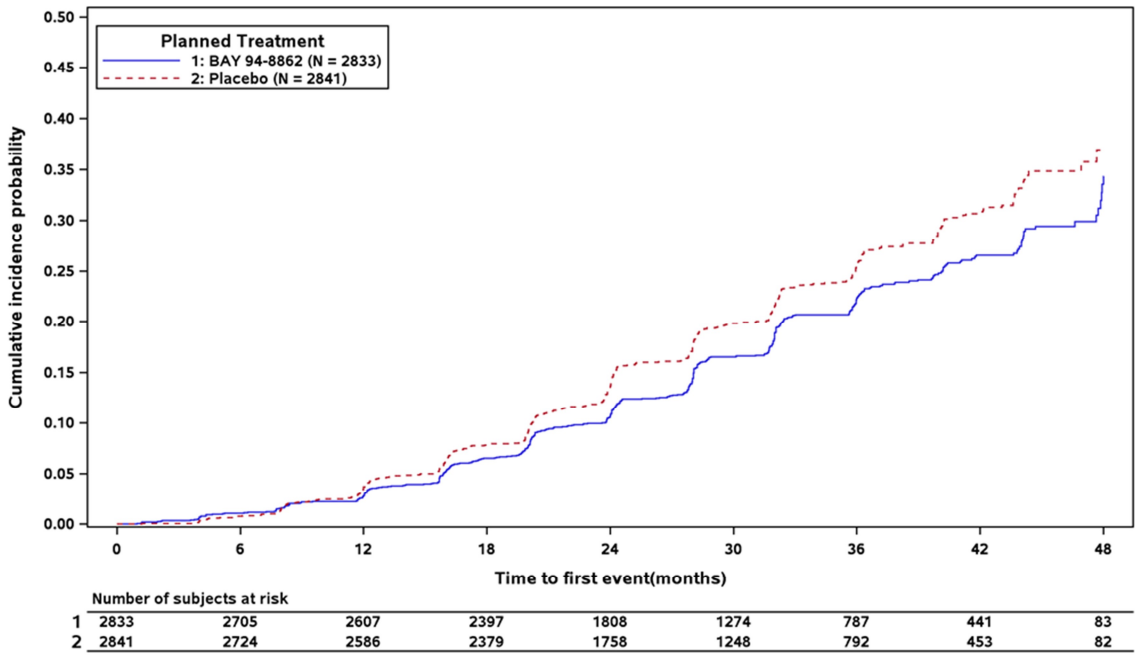
Source: PH-39746/Table 14.2.1/1, 14.2.1/7, 14.2.3.1/18～21

表 2.7.6.30-5 主要腎複合エンドポイント（腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン値から 40%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）の Kaplan-Meier 法による時点別累積発現率及びリスク差並びに治療必要数（FAS）

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

NNT = 1/(difference of Kaplan-Meier estimates), rounded to integer.
a CIs for NNT are only calculated if the CI for the difference of Kaplan-Meier estimates did not encompass zero.
CI = confidence interval, eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, NNT = number needed to treat
Source: PH-39746/ Table 14.2.1/3

図 2.7.6.30-1 主要腎複合エンドポイント（腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン値から 40%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）の最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



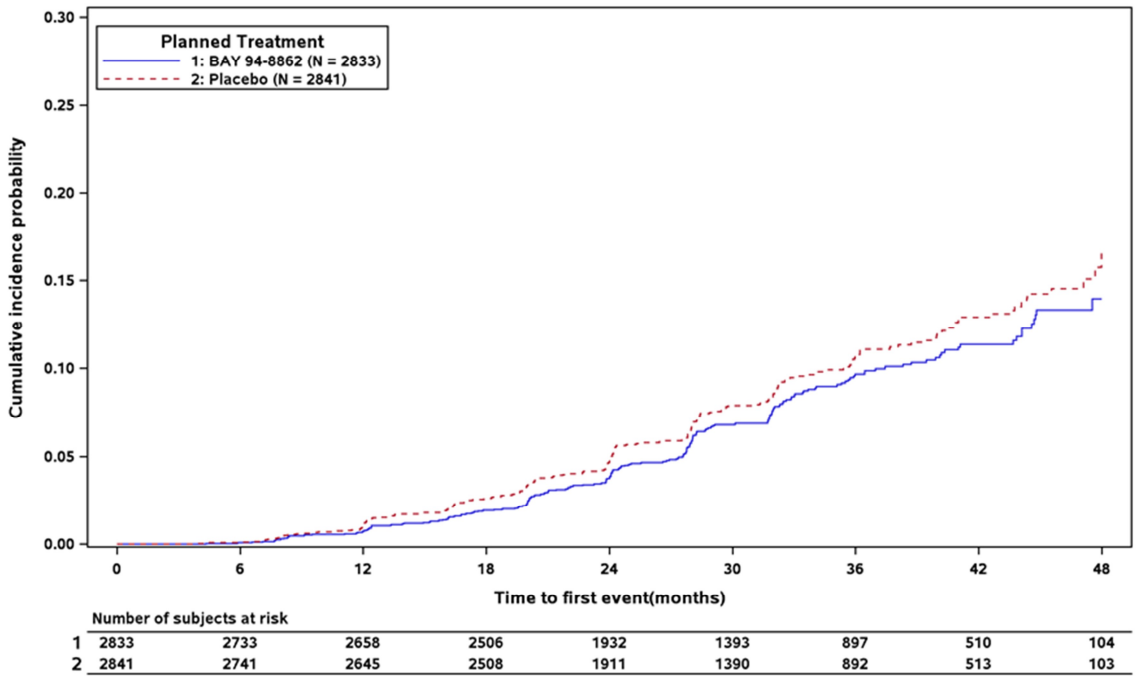
eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, N = number of subjects
Source: PH-39746/Figure 14.2.1/1

2.7.6.30.2.2.2.1 腎不全の発症

腎複合エンドポイントを構成する「腎不全の発症」は FAS においてフィネレノン群で 208／2,833例（7.3%）、プラセボ群で 235／2,841 例（8.3%）に発現した。プラセボ群に対す

るフィネレノン群の「腎不全の発症」のハザード比（両側 95%CI）は 0.869（0.721～1.048）であった（表 2.7.6.30-4）。「腎不全の発症」の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.30-2 に示す。

図 2.7.6.30-2　腎不全の発症（腎複合エンドポイントの構成要素）の最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

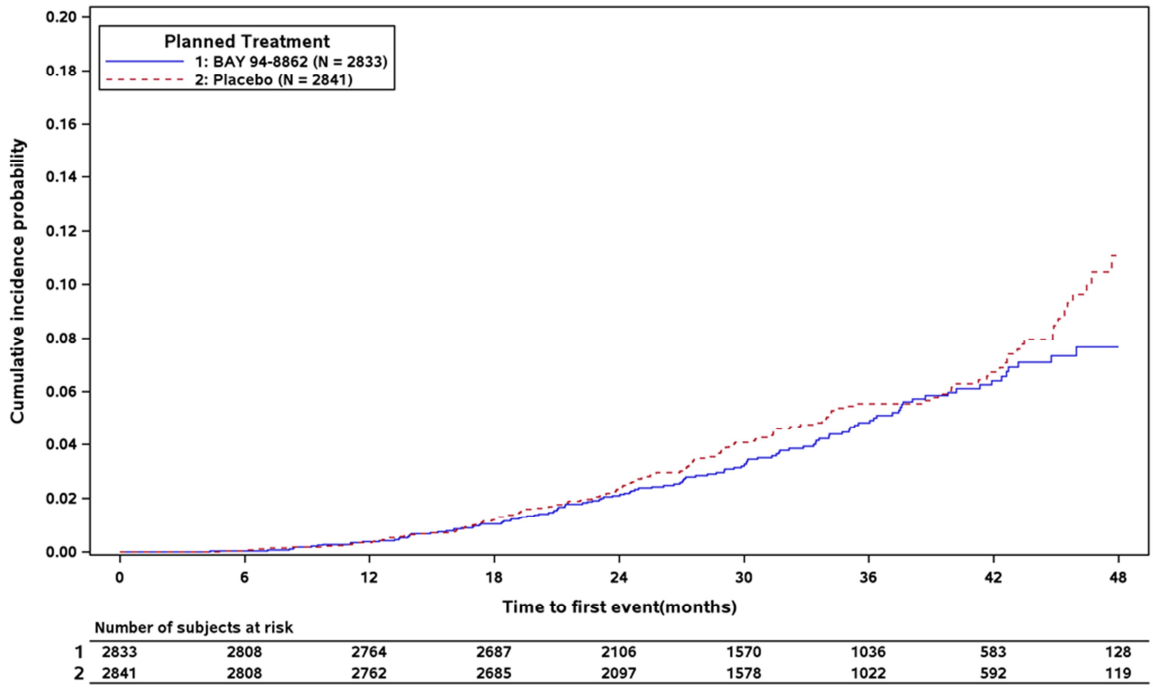


FAS = full analysis set, N = number of subjects
Source: PH-39746/Figure 14.2.3.1/2

2.7.6.30.2.2.2.1.1　ESRD

「腎不全の発症」の構成要素「ESRD」は FAS においてフィネレノン群で 119／2,833 例（4.2%）、プラセボ群で 139／2,841 例（4.9%）に発現した。プラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比（両側 95%CI）は 0.858（0.672～1.096）であった（表 2.7.6.30-4）。ESRD の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.30-3 に示す。

図 2.7.6.30-3 ESRD（腎不全の発症の構成要素）の最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

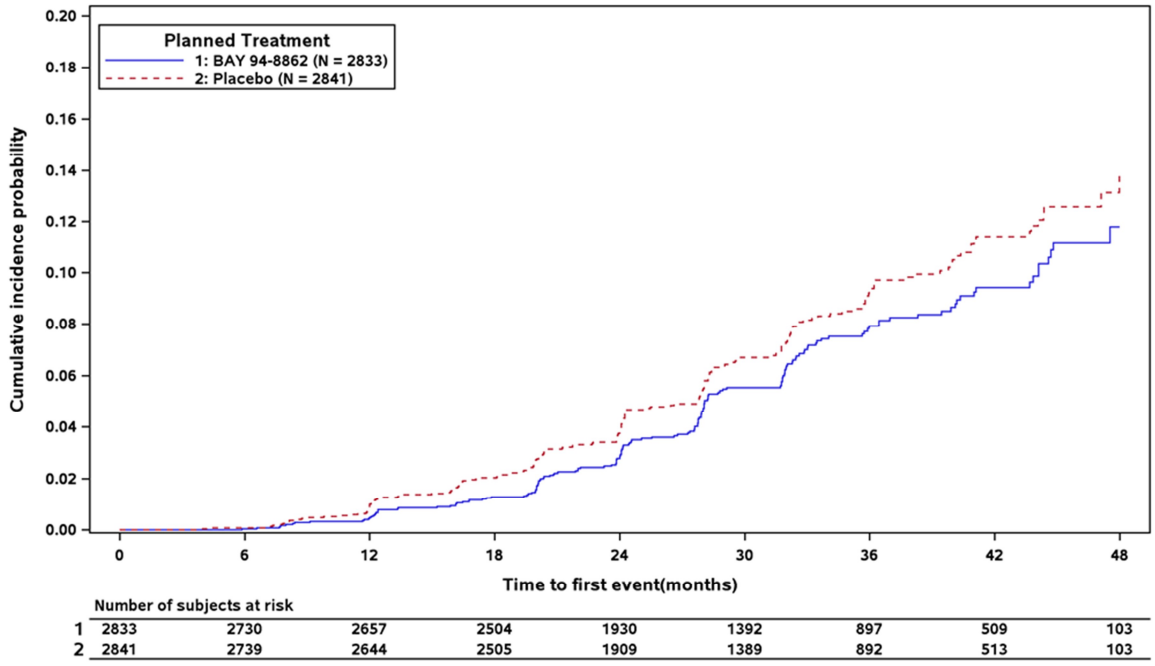


ESRD = end-stage renal disease, FAS = full analysis set, N = number of subjects
Source: PH-39746/Figure 14.2.3.1/1

2.7.6.30.2.2.2.1.2 4 週間以上持続する 15mL/min/1.73m^2 未満の持続的な eGFR 低下

「腎不全の発症」の構成要素「4 週間以上持続する 15mL/min/1.73m^2 未満の持続的な eGFR 低下」はフィネレノン群で 167／2,833 例（5.9%）、プラセボ群で 199／2,841 例（7.0%）に発現した。プラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比（両側 95%CI）は 0.824（0.671～1.013）であった（表 2.7.6.30-4）。「4 週間以上持続する 15mL/min/1.73m^2 未満の持続的な eGFR 低下」の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.30-4 に示す。

図 2.7.6.30-4　4 週間以上持続する 15mL/min/1.73m^2 未満の持続的な eGFR 低下（腎不全の発症の構成要素）の最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

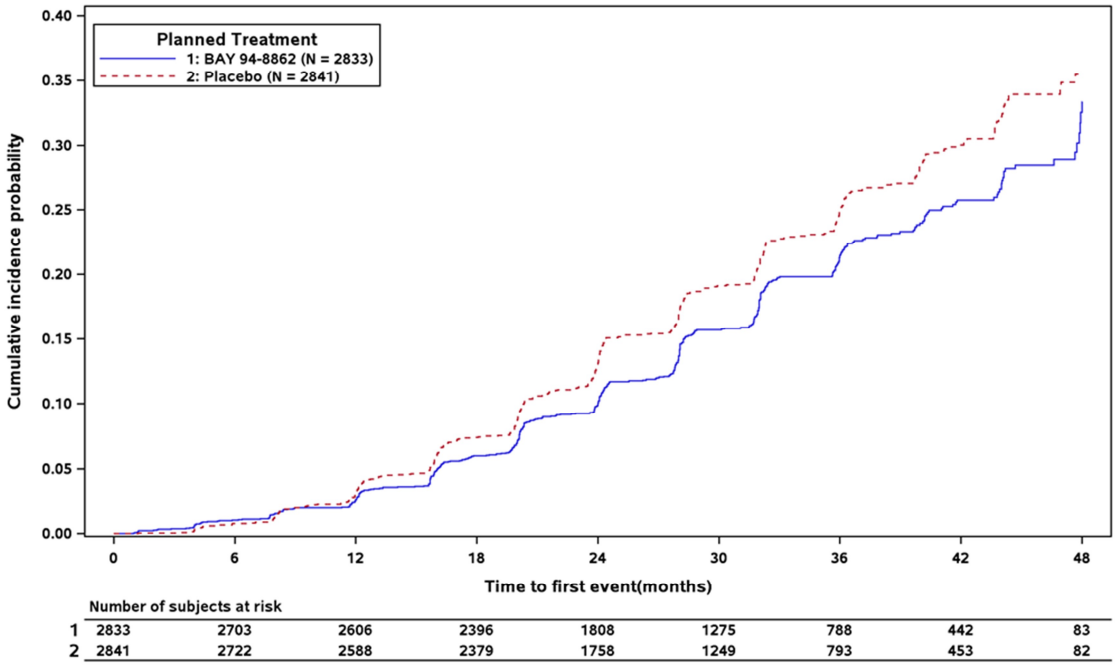


eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, N = number of subjects
Source: PH-39746/Figure 14.2.3.1/5

2.7.6.30.2.2.2.2　4 週間以上持続するベースライン値から 40%以上の持続的な eGFR 低下

主要腎複合エンドポイントを構成する「4 週間以上持続するベースライン値から 40%以上の持続的な eGFR 低下」は FAS において、フィネレノン群で 479／2,833 例（16.9%）、プラセボ群で 577／2,841 例（20.3%）に発現し、プラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比（両側 95%CI）は、0.815（0.722～0.920）であった（表 2.7.6.30-4）。「4 週間以上持続するベースライン値から 40%以上の持続的な eGFR 低下」の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.30-5 に示す。

図 2.7.6.30-5 4週間以上持続するベースライン値から40%以上の持続的なeGFR低下（腎複合エンドポイントの構成要素）の最初の発現までの期間のKaplan-Meier曲線（FAS）



eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, N = number of subjects
Source: PH-39746/Figure 14.2.3.1/3

2.7.6.30.2.2.2.3 腎臓死

腎複合エンドポイントを構成する「腎臓死」は、フィネレノン群及びプラセボ群共に2例（0.1%未満）に発現したのみでハザード比は算出されなかった（表 2.7.6.30-4）。

2.7.6.30.2.2.3 副次評価項目

2.7.6.30.2.2.3.1 心血管複合エンドポイント

心血管複合エンドポイント〔心血管死又は非致死的心血管イベント（非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）〕の発現例数、発現割合、ハザード比及び検定結果を表 2.7.6.30-6 に示す。心血管複合エンドポイントのKaplan-Meier法による時点別累積発現率及びリスク差を表 2.7.6.30-7 に示す。また、Kaplan-Meier曲線を図 2.7.6.30-6 に示す。

FASにおいて、心血管複合エンドポイントはフィネレノン群で367／2,833例（13.0%）、プラセボ群で420／2,841例（14.8%）に発現し、その発現率（100患者年あたり）はフィネレノン群では5.11で、プラセボ群の5.92と比較して低かった。

心血管複合エンドポイントのプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比（両側95%CI）は0.860（0.747～0.989）で、プラセボ群と比較してフィネレノン群で心血管複合エンドポイントのリスクが低減した。Log-rank検定のp値は0.0339で、事前に規定した本検定に適用される有意水準両側0.04967388を下回り、心血管複合エンドポイントで統計学的に有意な差が認められた。

Kaplan-Meier 曲線から、心血管複合エンドポイントにおけるフィネレノン群の有効性はプラセボ群と比較して治験薬投与開始直後から観察され、経時的に一貫していた。

心血管複合エンドポイントを構成する心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中及び心不全による入院のハザード比（両側 95%CI）は、それぞれ 0.855（0.675～1.083）、0.796（0.581～1.090）、1.027（0.765～1.380）及び 0.857（0.683～1.076）で、非致死的脳卒中を除きプラセボ群と比較してリスクの低減が示された。

表 2.7.6.30-6 心血管複合エンドポイント〔心血管死又は非致死的心血管イベント（非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）〕及び各構成要素の発現例数、発現割合（FAS）

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

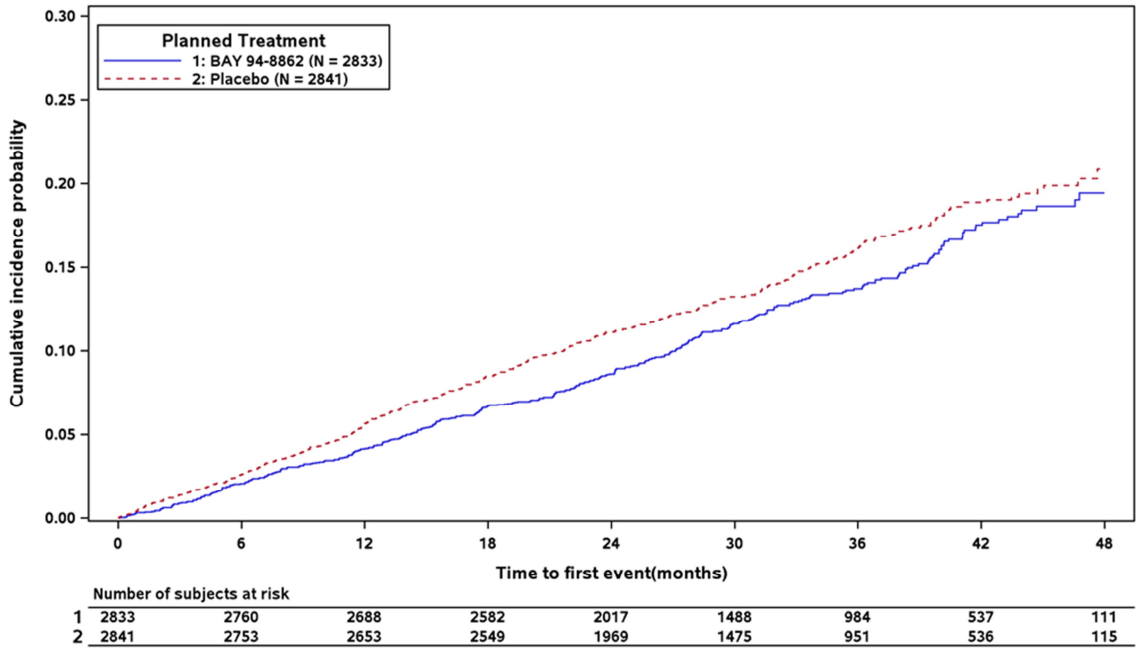
Events were adjudicated by an independent adjudication committee and considered from randomization up until the end-of-study visit. For composite outcomes and each component, the first event after randomization is considered. Subsequent events of the same type are not shown.
The incidence rate is estimated as the number of subjects with incidence events divided by the cumulative at-risk time in the reference population, where a subject was no longer at risk once an incident event occurred.
p-value: two-sided p-value from logrank test, stratified
CI = confidence interval, CV = cardiovascular, CV composite endpoint = CV death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or hospitalization for heart failure, FAS = full analysis set, HR = hazard ratio for the comparison of finerenone versus placebo, MI = myocardial infarction, N = number of subjects, n = number of subjects with event, n/100 p-yrs = incidence rate, p-yrs = patient years
Source: PH-39746/Table 14.2.2.1/1, 14.2.2.1/7, 14.2.3.1/23, 14.2.3.1/26～14.2.3.1/28

表 2.7.6.30-7 心血管複合エンドポイント〔心血管死又は非致死的心血管イベント（非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）〕の Kaplan-Meier 法による時点別累積発現率及びリスク差並びに治療必要数（FAS）

By time point	Cumulative incidence probability [95% CI]		Risk difference [95% CI]	NNT [a]
	Finerenone	Placebo	Finerenone minus Placebo	(95% CI)
At Month 12	0.042 [0.034;0.049]	0.056 [0.048;0.065]	-0.014 [-0.026;-0.003]	69 [38;319]
At Month 18	0.067 [0.058;0.077]	0.085 [0.075;0.095]	-0.018 [-0.031;-0.004]	57 [31;271]
At Month 24	0.086 [0.076;0.097]	0.111 [0.099;0.123]	-0.025 [-0.041;-0.009]	40 [24;113]
At Month 30	0.117 [0.104;0.130]	0.132 [0.119;0.145]	-0.015 [-0.034;0.003]	65
At Month 36	0.137 [0.123;0.152]	0.161 [0.146;0.176]	-0.024 [-0.045;-0.003]	42 [22;397]
At Month 42	0.175 [0.157;0.194]	0.189 [0.170;0.207]	-0.013 [-0.040;0.013]	75

NNT = 1/(difference of Kaplan-Meier estimates), rounded to integer.
a CIs for NNT are only calculated if the CI for the difference of Kaplan-Meier estimates did not encompass zero.
CI = confidence interval, FAS = full analysis set, NNT = number needed to treat
Source: PH-39746/Table 14.2.2.1/3

図 2.7.6.30-6 心血管複合エンドポイント〔心血管死又は非致死的心血管イベント（非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）〕の最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



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

2.7.6.30.2.2.3.2 すべての原因による死亡

すべての原因による死亡の発現例数、発現割合、ハザード比及び検定結果を表 2.7.6.30-8 に示す。また、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.30-7 に示す。

FAS において、すべての原因による死亡はフィネレノン群で 219／2,833 例（7.7%）、プラセボ群で 244／2,841 例（8.6%）に発現し、その発現率（100 患者年あたり）はフィネレノン群では 2.90 で、プラセボ群の 3.23 と比較して低かった。

すべての原因による死亡のプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比（両側 95%CI）は 0.895（0.746～1.075）で、フィネレノン群でリスクが低減したが、Log-rank 検定の p 値は 0.2348 で、事前に規定した本検定に適用される有意水準両側 0.04967388 では統計学的に有意な差ではなかった。逐次的検定において、残りの有効性副次評価項目の検定は探索的に実施した。

Kaplan-Meier 曲線から、すべての原因による死亡におけるフィネレノン群の有効性はプラセボ群と比較して治験薬投与開始直後から観察され、経時的に一貫していた。

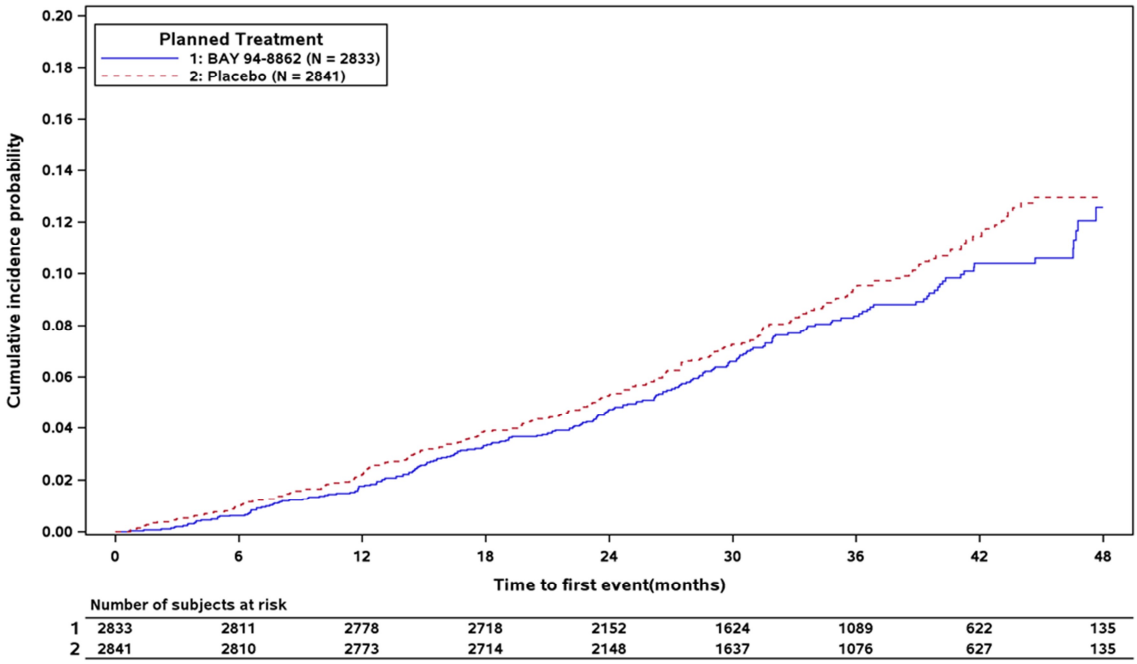
すべての原因による死亡を構成する心血管死、心血管死及び腎臓死以外のすべての原因による死亡のハザード比（両側 95%CI）は、それぞれ 0.855（0.675～1.083）、0.958（0.716～1.283）で、プラセボ群と比較してリスクの低減が示された。腎臓死はフィネレノン群及びプラセボ群共に 2 例（0.1%未満）に発現したのみでハザード比は算出されなかった。

表 2.7.6.30-8　すべての原因による死亡の発現例数、発現割合（FAS）

	Finerenone N = 2833 n (%)	Placebo N = 2841 n (%)	Finerenone n/100 p-yrs (95% CI)	Placebo n/100 p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)	p-value
Number of subjects who died	219 (7.7%)	244 (8.6%)	2.90 (2.53;3.29)	3.23 (2.84;3.65)	0.895 [0.746; 1.075]	0.2348
Components:						
CV death	128 (4.5%)	150 (5.3%)	1.69 (1.41;2.00)	1.99 (1.68;2.32)	0.855 [0.675; 1.083]	0.1927
Renal death	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	-	-	-	-
Fatal, non-CV/non-renal	89 (3.1%)	92 (3.2%)	1.18 (0.95;1.43)	1.22 (0.98;1.48)	0.958 [0.716; 1.283]	0.7751

Events were adjudicated by an independent adjudication committee and considered from randomization up until the end-of-study visit. For composite outcomes and each component, the first event after randomization is considered. Subsequent events of the same type are not shown.
The incidence rate is estimated as the number of subjects with incidence events divided by the cumulative at-risk time in the reference population, where a subject was no longer at risk once an incident event occurred.
Incidence rates, HRs and p-values were only calculated for pre-defined efficacy endpoints.
p-value: two-sided p-value from logrank test, stratified
CI = confidence interval, CV = cardiovascular, FAS = full analysis set, HR = hazard ratio for the comparison of finerenone versus placebo, N = number of subjects, n = number of subjects with event, n/100 p-yrs = incidence rate, p-yrs = patient years
Source: PH-39746/Table 14.2.2.2/1, 14.2.2.2/6, 14.2.3.1/23, 14.2.3.1/24

図 2.7.6.30-7　すべての原因による死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



FAS = full analysis set, N = number of subjects
Source: PH-39746/Figure 14.2.2.2/1

2.7.6.30.2.2.3.3　すべての原因による入院

すべての原因による入院の発現例数、発現割合、ハザード比及び検定結果を表 2.7.6.30-9 に示す。また、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.30-8 に示す。

FAS において、すべての原因による入院はフィネレノン群で 1,263／2,833 例（44.6%）、プラセボ群で 1,321／2,841 例（46.5%）に発現し、その発現率（100 患者年あたり）はフィネレノン群では 22.56 で、プラセボ群の 23.87 と比較して低かった。

すべての原因による入院のプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比（両側 95%CI）は 0.946（0.876～1.022、名目上の p 値：0.1623）で、フィネレノン群で入院のリスクが低減したが、名目上有意ではなかった。

Kaplan-Meier 曲線は、投与開始から第 24 ヵ月まではほとんど重なっていたが、第 24 ヵ月以降フィネレノン群とプラセボ群の曲線は分離し、フィネレノン群の累積発現率はプラセボ群より低く推移した。第 30 ヵ月、第 36 ヵ月及び第 42 ヵ月時点のリスク差（両側 95%CI）はそれぞれ－0.018（－0.046～0.009）、－0.032（－0.062～－0.003）及び－0.025（－0.059～0.009）であった（PH-39746/Table 14.2.2.3/3）。

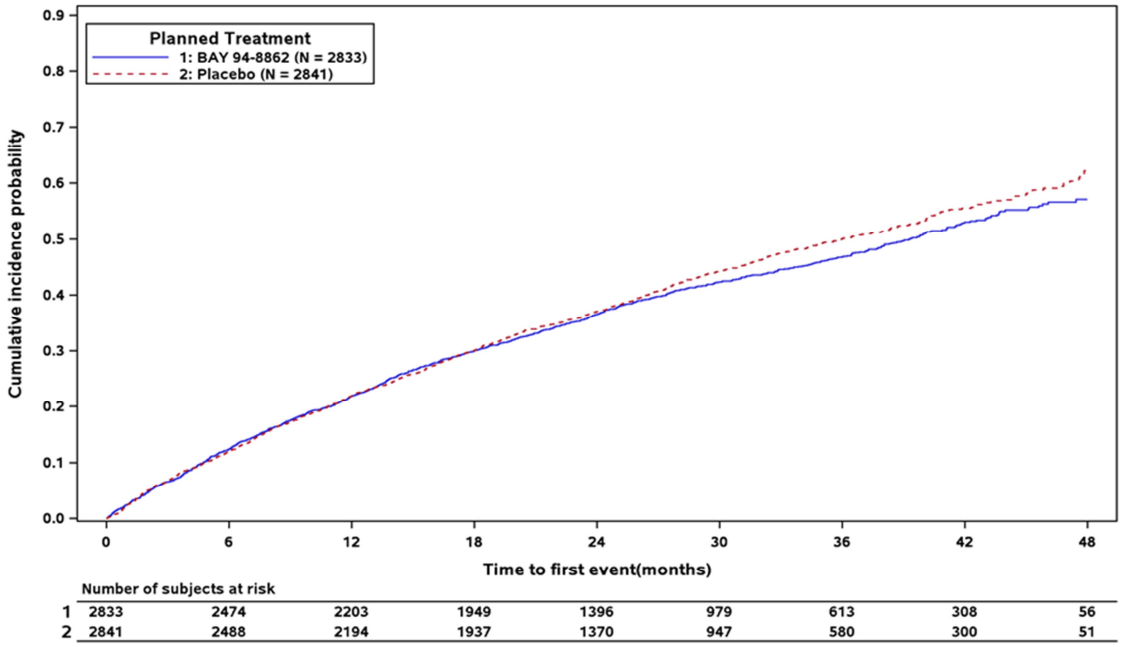
すべての原因による入院を構成する心血管系疾患による入院、心不全による入院のハザード比（両側 95%CI）は、それぞれ 0.918（0.815～1.035）、0.857（0.683～1.076）で、プラセボ群と比較してリスクの低減が示された。

表 2.7.6.30-9　すべての原因による入院の発現例数、発現割合（FAS）

	Finerenone N = 2833 n (%)	Placebo N = 2841 n (%)	Finerenone n/100 p-yrs (95% CI)	Placebo n/100 p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)	p-value
All-cause hospitalization	1263 (44.6%)	1321 (46.5%)	22.56 (21.3;23.8)	23.87 (22.6;25.2)	0.946 [0.876; 1.022]	0.1623
Component[a]:						
CV hospitalization	519 (18.3%)	561 (19.7%)	7.63 (6.99;8.30)	8.33 (7.66;9.03)	0.918 [0.815; 1.035]	0.1617
Hospitalization due to heart failure	139 (4.9%)	162 (5.7%)	1.89 (1.59;2.21)	2.21 (1.89;2.57)	0.857 [0.683; 1.076]	0.1821

Events were adjudicated by an independent adjudication committee and considered from randomization up until the end-of-study visit. For composite outcomes and each component, the first event after randomization is considered. Subsequent events of the same type are not shown.
The incidence rate is estimated as the number of subjects with incidence events divided by the cumulative at-risk time in the reference population, where a subject was no longer at risk once an incident event occurred.
p-value: two-sided p-value from logrank test, stratified
a Results of the component “other hospitalization” is in Table 14.2.2.3/1.
CI = confidence interval, CV = cardiovascular, FAS = full analysis set, HR = hazard ratio for the comparison of finerenone versus placebo, N = number of subjects, n = number of subjects with event, n/100 p-yrs = incidence rate, p-yrs = patient years
Source: PH-39746/Table 14.2.2.3/1, 14.2.2.3/7, 14.2.3.1/25, 14.2.3.1/26

図 2.7.6.30-8　すべての原因による入院までの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



FAS = full analysis set, N = number of subjects
Source: PH-39746/Figure 14.2.2.3/1

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

UACR の第 4 ヵ月の測定値及びベースライン値に対する比を表 2.7.6.30-10 に、ANCOVA の結果を表 2.7.6.30-11 に示す。なお、欠測について 3 種類の方法〔最も近い来院時のデータによる補完、ベースライン評価スコア外挿法（BOCF）及び最終評価スコア外挿法（LOCF）〕を用いて補完した結果を示した。

第 4 ヵ月（最も近い来院時データによる補完）における UACR のベースライン値に対する比の幾何平均値（幾何標準偏差）は、フィネレノン群が 0.655（2.1043）、プラセボ群が 0.952（2.0659）で UACR のベースラインからの低下が認められた。UACR のベースライン値に対する比のプラセボ群に対するフィネレノン群の比の推定値（両側 95%CI、F 検定による p 値）は欠測値を最も近い来院時のデータによって補完した場合 0.688（0.662～0.715、名目上の p 値：0.0001 未満）で、名目上有意であった。異なる補完方法を使用した場合も同様であった。

表 2.7.6.30-10 UACR の第 4 ヵ月における測定値及びベースライン値に対する比（FAS）

Visit	Value at Visit (mg/g)				Ratio to baseline at Visit			
	N	Geom. Mean	Geom. SD	Median	N	Geom. Mean	Geom. SD	Median
Finerenone								
Baseline	2831	798.7905	2.6499	832.7201				
Month 4 (closest)	2712	520.3881	3.2197	563.6088	2711	0.6550	2.1043	0.6736
Month 4 (BOCF)	2832	532.7002	3.2138	576.9701	2831	0.6669	2.0814	0.6981
Month 4 (LOCF)	2681	521.3494	3.2019	564.6300	2680	0.6543	2.0932	0.6721
Placebo								
Baseline	2840	814.7343	2.6655	867.0129				
Month 4 (closest)	2705	769.8988	3.0415	842.1500	2705	0.9524	2.0659	0.9859
Month 4 (BOCF)	2840	777.7317	3.0400	858.5229	2840	0.9546	2.0303	1.0000
Month 4 (LOCF)	2674	769.1607	3.0284	840.6631	2674	0.9545	2.0556	0.9869

UACR was determined 3 times at each visit from first morning void urine samples collected on 3 consecutive days and summarized according to the SAP.
For baseline, only samples with 2/3 of measurements taken on or prior to day of randomization were used.
Month 4 (closest) is the visit closest to day 120 within a time window of 120 ± 30 days after randomization. If no measurements are available in this time window, the subject is excluded from this analysis.
Month 4 (BOCF) is the visit closest to day 120 within a time window of 120 ± 30 days after randomization and imputed with the baseline value if no observations in this time window of 120 ± 30 days after randomization were available.
Month 4 (LOCF) is the last visit up to 30 days after stop of study medication or up to day 150 after randomization, whichever was earlier. If no measurements were available in this time window, the subject was excluded from this analysis.
BOCF = baseline observation carried forward, FAS = full analysis set, Geom = geometric, LOCF = last observation carried forward, N = number of subjects, SAP = Statistical Analysis Plan, SD = standard deviation, UACR = Urinary albumin-to-creatinine ratio
Source: PH-39746/Table 14.2.2.4/1

表 2.7.6.30-11 第 4 ヵ月における UACR のベースライン値に対する比の ANCOVA の結果（FAS）

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

ANCOVA with factors treatment group, region, eGFR category at screening, type of albuminuria at screening and log-transformed baseline value as covariate nested within type of albuminuria.
Month 4 (closest) is the visit closest to day 120 within a time window of 120 ± 30 days after randomization. If no measurements were available in this time window, the subject was excluded from this analysis.
Month 4 (BOCF) is the visit closest to day 120 within a time window of 120 ± 30 days after randomization and imputed with the baseline value if no observations in this time window of 120 ± 30 days after randomization were available.
Month 4 with LOCF is the last visit up to 30 days after stop of study medication or up to day 150 after randomization, whichever was earlier. If no measurements were available in this time window, the subject was excluded from this analysis.
a F-test of equal means between the additional factor levels: region, eGFR category at screening and type of albuminuria at screening.
ANCOVA = analysis of covariance, BOCF = baseline observation carried forward, CI = confidence interval, eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, LOCF = last observation carried forward, LS = least squares, N = number of subjects, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio
Source: PH-39746/Table 14.2.2.4/2～4

2.7.6.30.2.2.3.5 副次腎複合エンドポイント

副次腎複合エンドポイント（腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン値から 57%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）のイベント発現例数、発現割合、ハザード比及び検定結果を表 2.7.6.30-12 に示す。また、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.30-9 に示す。

FAS において、副次腎複合エンドポイントはフィネレノン群で 252／2,833 例（8.9%）、プラセボ群で 326／2,841 例（11.5%）に発現し、その発現率（100 患者年あたり）はフィネレノン群では 3.64 で、プラセボ群の 4.74 と比較して低かった。

副次腎複合エンドポイントのプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比（両側 95%CI、Log-rank 検定の p 値）は 0.763（0.648～0.900、名目上の p 値：0.0012）で、プラセボ群と比較してフィネレノン群で名目上有意に副次腎複合エンドポイントのリスクが低減した。

Kaplan-Meier 曲線で、すべての測定時点で副次腎複合エンドポイントの累積発現率はプラセボ群と比較してフィネレノン群で低かった。

副次腎複合エンドポイントを構成する「腎不全の発症」及び「腎臓死」については主要評価項目の腎複合エンドポイントと同じ、4 週間以上持続するベースライン値から 57%以上の持続的な eGFR 低下のハザード比（両側 95%CI）は、0.675（0.555～0.822）で、プラセボ群と比較してリスクの低減が示された。

表 2.7.6.30-12 副次腎複合エンドポイント（腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン値から 57%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）の発現例数、発現割合（FAS）

	Finerenone N = 2833 n (%)	Placebo N = 2841 n (%)	Finerenone n/100 p-yrs (95% CI)	Placebo n/100 p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)	p-value
Renal composite endpoint of kidney failure, a sustained decrease in eGFR ≥57% over at least 4 weeks, or renal death	252 (8.9%)	326 (11.5%)	3.64 (3.21;4.11)	4.74 (4.24;5.26)	0.763 [0.648; 0.900]	0.0012
Component [a]:						
Sustained decrease in eGFR ≥57% (relative to baseline)	167 (5.9%)	245 (8.6%)	2.41 (2.06;2.79)	3.54 (3.11;4.00)	0.675 [0.555; 0.822]	<.0001

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

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

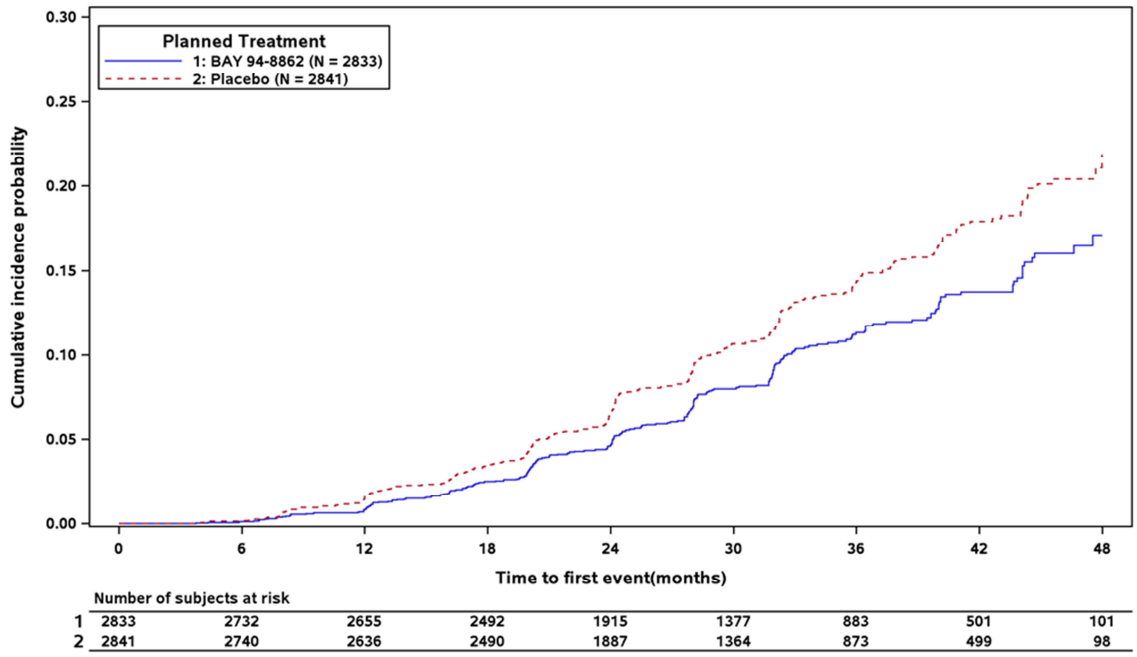
p-value: two-sided p-value from logrank test, stratified

a Results of the components kidney failure and renal death are shown in 表 2.7.6.30-4.

CI = confidence interval, eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, HR = hazard ratio for the comparison of finerenone versus placebo, N = number of subjects, n = number of subjects with event, n/100 p-yrs = incidence rate, p-yrs = patient years

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

図 2.7.6.30-9 副次腎複合エンドポイント（腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン値から 57%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死）の最初の発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, N = number of subjects
Source: PH-39746/Figure 14.2.2.5/1

2.7.6.30.2.2.4 探索的評価項目

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

- 腎不全の発症までの期間：表 2.7.6.30-4
- ESRD の発現までの期間：表 2.7.6.30-4
- 4 週間以上持続する eGFR が 15mL/min/1.73m^2 未満に低下するまでの期間：表 2.7.6.30-4
- 4 週間以上持続するベースライン値から 40%以上の持続的な eGFR 低下の発現までの期間：表 2.7.6.30-4
- 心血管死までの期間：表 2.7.6.30-6
- 非致死的脳卒中の最初の発現までの期間：表 2.7.6.30-6
- 非致死的心筋梗塞の最初の発現までの期間：表 2.7.6.30-6
- 心血管死及び腎臓死以外のすべての原因による死亡までの期間：表 2.7.6.30-8
- 心不全による最初の入院までの期間：表 2.7.6.30-9
- 心血管系疾患による最初の入院までの期間：表 2.7.6.30-9
- 4 週間以上持続するベースライン値から 57%以上の持続的な eGFR 低下の発現までの期間：表 2.7.6.30-12

探索的複合エンドポイント

複合エンドポイント（心血管死、非致死的脳卒中、非致死的心筋梗塞）、複合エンドポイント（心血管死、心不全による入院）、複合エンドポイント（心血管死、腎不全、4 週間以上持続する eGFR の 57%以上の低下、腎臓死）のイベント発現例数、発現割合、ハザード比及び検定結果を表 2.7.6.30-13 に示す。いずれの複合エンドポイントもフィネレノン群がプラセボ群より発現が少なく、プラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比は 1 を下回っており、プラセボ群と比較してフィネレノン群でそれぞれの複合エンドポイントのリスクの低減が示された。

表 2.7.6.30-13 探索的複合エンドポイントの発現例数、発現割合（FAS）

	Finerenone N=2833 n (%)	Placebo N=2841 n (%)	Finerenone n/100 p-yrs (95% CI)	Placebo n/100 p-yrs (95% CI)	HR (95% CI)	p-value
Composite endpoint of CV death, kidney failure, eGFR decrease of ≥57% sustained over at least 4 weeks or renal death	340 (12.0%)	434 (15.3%)	4.92 (4.41;5.45)	6.31 (5.73;6.91)	0.777 [0.674; 0.895]	0.0005
Composite endpoint of CV death, non-fatal stroke or non-fatal myocardial infarction	264 (9.3%)	302 (10.6%)	3.60 (3.18;4.04)	4.15 (3.70;4.64)	0.863 [0.731; 1.018]	0.0788
Composite endpoint of CV death or hospitalization due to heart failure	249 (8.8%)	289 (10.2%)	3.38 (2.97;3.81)	3.95 (3.51;4.42)	0.859 [0.725; 1.018]	0.0781

Events were adjudicated by an independent adjudication committee and considered from randomization up until the end-of-study visit. For composite outcomes and each component, the first event after randomization is considered. Subsequent events of the same type are not shown.
The incidence rate is estimated as the number of subjects with incidence events divided by the cumulative at-risk time in the reference population, where a subject was no longer at risk once an incident event occurred.
p-value: two-sided p-value from logrank test, stratified
CI = confidence interval, CV = cardiovascular, eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, HR = hazard ratio for the comparison of finerenone versus placebo, N = number of subjects, n = number of subjects with event, n/100 p-yrs = incidence rate, p-yrs = patient years
Source: PH-39746/Table 14.2.3.1/1～3, 14.2.3.1/29～31

新たに心房細動又は心房粗動と診断された被験者数

FAS において、新たに心房細動又は心房粗動と診断された被験者は、フィネレノン群 82／2,593例（3.2%）及びプラセボ群 117／2,620 例（4.5%）であり、プラセボ群に対するフィネレノン群のオッズ比（両側 95%CI）は 0.698（0.523～0.931）であった（名目上の p 値：0.0146）（PH-39746/Table 14.2.3.2/1、14.2.3.2/4）。

新たに心不全と診断された被験者数

FAS において、新たに心不全と診断された被験者は、フィネレノン群 73／2,638 例（2.8%）及びプラセボ群 74／2,600 例（2.8%）であり、プラセボ群に対するフィネレノン群のオッズ比（両側 95%CI）は 0.969（0.698～1.346）であった（名目上の p 値：0.8524）（PH-39746/Table 14.2.3.2/2、14.2.3.2/5）。

アルブミン尿の改善

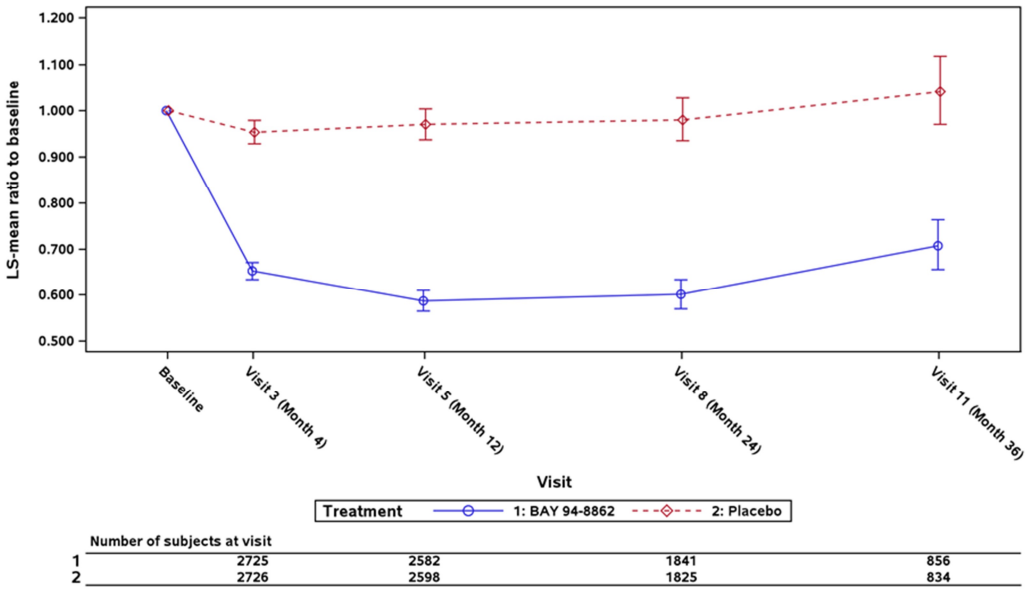
FAS において、顕性アルブミン尿から微量アルブミン尿への改善及び微量アルブミン尿から正常アルブミン尿への改善（いずれもベースラインから 30%以上の UACR の低下を伴う場合）が認められた被験者はフィネレノン群 1,100/2,820 例（39.0%）及びプラセボ群 616/2,828 例（21.8%）であり、プラセボ群に対するフィネレノン群のオッズ比（両側 95%CI）は 2.323（2.065～2.613）であった（名目上の p 値：0.0001 未満）（PH-39746/Table 14.2.3.2/3、14.2.3.2/6）。

UACR のベースラインからの変化

副次評価項目の第 4 ヵ月における UACR のベースライン値に対する比で UACR の低下が示された後、フィネレノン群では UACR の低下が維持された（図 2.7.6.30-10）。FAS において、すべての測定時点で UACR のベースライン値に対する比がフィネレノン群は 0.688 以下であったが、プラセボ群は 0.954 以上であった（PH-39746/Table 14.2.3.3/1）。

治験薬投与開始後のいずれかの時点で UACR がベースラインから 30%以上低下した被験者数はフィネレノン群が 2,131／2,776 例（76.8%）、プラセボ群が 1,416／2,774 例（51.0%）、治験薬投与開始後のいずれかの時点で UACR がベースラインから 50%以上低下した被験者数はフィネレノン群が 1,640 例（59.1%）、プラセボ群が 934 例（33.7%）で、いずれもプラセボ群と比較してフィネレノン群が多かった（PH-39746/Table 14.2.3.3/7）。

図 2.7.6.30-10 来院ごとの UACR のベースライン値に対する比（最小二乗平均値）の推移及び両側 95%CI（FAS）



Least square means and 95% CIs result from a Mixed Model with factors treatment group, region, eGFR category at screening, type of albuminuria at screening, time, treatment*time, log-transformed baseline value nested within type of albuminuria at screening and log-transformed baseline value*time as covariate. Separate unstructured covariance patterns were estimated for each treatment group.
Values after the onset date of ESRD are excluded from this analysis.
CI = confidence interval, eGFR = estimated glomerular filtration rate, FAS = full analysis set, LS = least squares, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio
Source: PH-39746/Figure 14.2.3.3/1

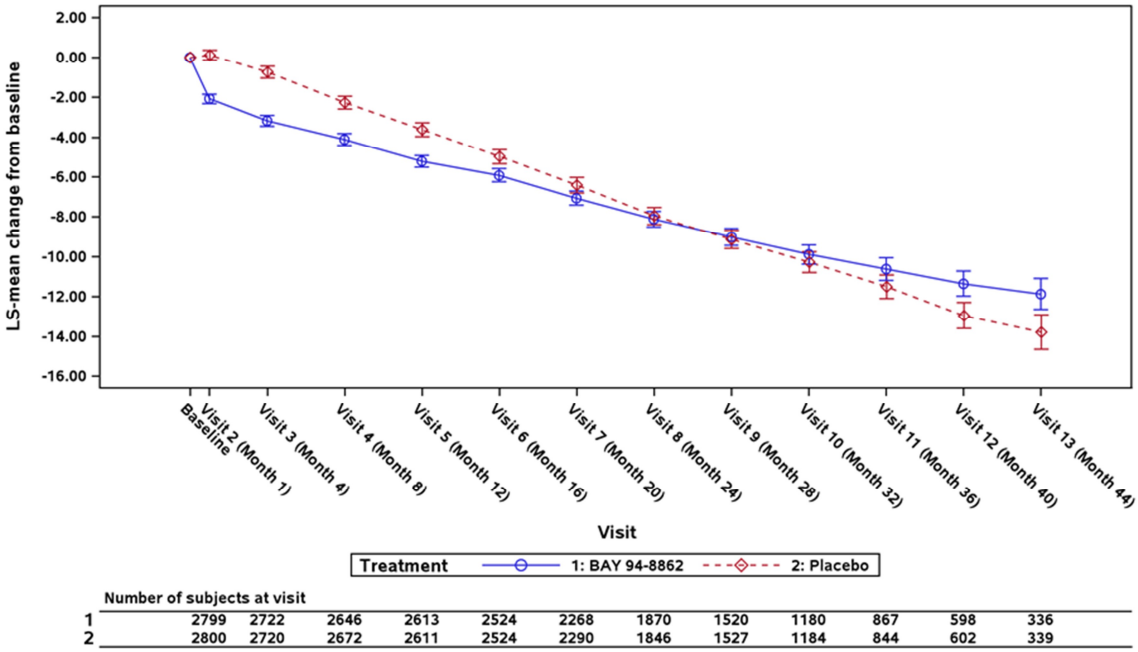
eGFR のベースラインからの変化

急性（ベースラインから第 4 ヵ月）の eGFR のベースラインからの変化量は、プラセボ群（−0.73mL/min/1.73m^2）と比較してフィネレノン群（−3.18mL/min/1.73m^2）で大幅な低下を示し、フィネレノン群とプラセボ群の差の最小二乗平均値は−2.38mL/min/1.73m^2（F 検定：名目上の p 値：0.0001 未満）であった（PH-39746/Table 14.2.3.4/5）。

その後、フィネレノン群の eGFR の低下は遅くなり、第 24 ヵ月ではプラセボ群と同程度で、第 28 ヵ月以降はプラセボ群よりフィネレノン群が eGFR の低下は小さかった（図 2.7.6.30-11）。第 44 ヵ月における eGFR のベースラインからの変化量はプラセボ群－13.77mL/min/1.73m^2、フィネレノン群－11.86mL/min/1.73m^2 で、フィネレノン群とプラセボ群の差の最小二乗平均値は 1.98mL/min/1.73m^2（F 検定：名目上の p 値：0.0008）であった（PH-39746/Table 14.2.3.4/5）。

1 年あたりの eGFR のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、フィネレノン群は－4.064mL/min/1.73m^2、プラセボ群－4.330mL/min/1.73m^2、フィネレノン群とプラセボ群の差の最小二乗平均値は 0.267mL/min/1.73m^2（F 検定：名目上の p 値：0.3987）であった（PH-39746/Table 14.2.3.4/9）。

図 2.7.6.30-11 来院ごとの eGFR のベースライン値からの変化量（mL/min/1.73m^2）（最小二乗平均値）の推移及び両側 95%CI（FAS）



Least square means and 95% CIs result from a Mixed Model with factors treatment group, region, eGFR category at screening, type of albuminuria at screening, time, treatment*time, baseline value nested within eGFR category at screening and baseline value*time as covariate. Separate unstructured covariance patterns were estimated for each treatment group.
Values after the onset date of ESRD are excluded from this analysis.
CI = Confidence intervals, eGFR = estimated glomerular filtration rate, ESRD = end-stage renal disease, FAS = full analysis set, LS = Least squares
Source: PH-39746/Figure 14.2.3.4/1

HRQoL

KDQOL-36 のドメインスコアはフィネレノン群、プラセボ群いずれにおいても経時的に低下し、QoL の低下を示したが、いくつかのドメインではプラセボ群と比較してフィネレノン群の低下が小さかった（PH-39746/Table 14.2.3.5/1～5）。

EQ-5D-5L の経時的な変化は少なかったが、各測定時点でプラセボ群と比較してフィネレノン群の低下が小さかった（PH-39746/Table 14.2.3.5/14～16）。

2.7.6.30.2.3 薬物動態の結果

別途作成される薬物動態報告書を参照のこと。

2.7.6.30.2.4 安全性の結果

2.7.6.30.2.4.1 治験薬の曝露状況

FAS における治験薬の投与期間の要約を表 2.7.6.30-14 に示す。

FAS における投与期間の平均値及び中央値は、それぞれフィネレノン群が 26.882 ヵ月及び 27.039 ヵ月、プラセボ群が 27.162 ヵ月及び 27.203 ヵ月で同様であった。投与された被験者の割合が最も高かったのは 20 ヵ月超 24 ヵ月以下で、フィネレノン群が 428／2,833 例（15.1%）、プラセボ群が 454／2,841 例（16.0%）であった。

FAS において、半数以上の被験者が 24 ヵ月以上治験薬の投与を受け、フィネレノン群が 1,631／2,833例（57.6%）、プラセボ群が 1,661／2,841 例（58.5%）であった。

この結果、FAS における治験薬の人年法による投与期間はフィネレノン群で 6,346 人・年、プラセボ群は 6,431 人・年であった（PH-39746/Table 14.1.8/7）。

表 2.7.6.30-14 治験薬の投与期間（FAS）

	Finerenone N = 2833 (100%)	Placebo N = 2841 (100%)
Treatment duration (months)		
n	2833	2841
Mean (SD)	26.882 (12.411)	27.162 (12.232)
Median	27.039	27.203
Min, Max	0.00, 51.48	0.00, 51.52
Treatment duration category		
≤ 1 month	42 (1.5%)	53 (1.9%)
> 1–4 months	110 (3.9%)	82 (2.9%)
> 4–8 months	134 (4.7%)	99 (3.5%)
> 8–12 months	101 (3.6%)	135 (4.8%)
> 12–16 months	139 (4.9%)	121 (4.3%)
> 16–20 months	248 (8.8%)	236 (8.3%)
> 20–24 months	428 (15.1%)	454 (16.0%)
> 24–28 months	320 (11.3%)	338 (11.9%)
> 28–32 months	296 (10.4%)	304 (10.7%)
> 32–36 months	291 (10.3%)	301 (10.6%)
> 36–40 months	226 (8.0%)	216 (7.6%)
> 40–44 months	233 (8.2%)	218 (7.7%)
> 44–48 months	215 (7.6%)	232 (8.2%)
> 48 months	50 (1.8%)	52 (1.8%)
Cumulative treatment duration		
At least one dose	2827 (99.8%)	2831 (99.6%)
At least 1 month	2791 (98.5%)	2788 (98.1%)
At least 4 months	2681 (94.6%)	2706 (95.2%)
At least 8 months	2547 (89.9%)	2607 (91.8%)
At least 12 months	2446 (86.3%)	2472 (87.0%)
At least 16 months	2310 (81.5%)	2352 (82.8%)
At least 20 months	2059 (72.7%)	2115 (74.4%)
At least 24 months	1631 (57.6%)	1661 (58.5%)
At least 28 months	1311 (46.3%)	1323 (46.6%)
At least 32 months	1018 (35.9%)	1023 (36.0%)
At least 36 months	724 (25.6%)	718 (25.3%)
At least 40 months	498 (17.6%)	502 (17.7%)
At least 44 months	265 (9.4%)	284 (10.0%)
At least 48 months	51 (1.8%)	52 (1.8%)

Treatment duration is defined as the time from start of study drug to permanent stop of study drug in months.
For subjects without study drug intake, the treatment duration was considered to be 0.
FAS = full analysis set, Max = maximum, Min = minimum, N = number of subjects, n = number of subjects in category, SD = standard deviation
Source: PH-39746/Table 14.1.8/1, 14.1.8/4

SAF における累積投与量の平均値（標準偏差）はフィネレノン群 12935.460（7521.795）mg、プラセボ群 14125.881（7523.631）mg 相当であった（PH-39746/Table 14.1.8/27）。

フィネレノン群は 2,613／2,827 例（92.4%）、プラセボ群は 2,609／2,831 例（92.2%）が 10mg で投与を開始した。このうち、1 回以上増量した被験者はフィネレノン群が 1,925／2,613 例（73.7%）、プラセボ群が 2,128／2,609 例（81.6%）であった。全体として 10mg 投与時に 1 回以上治験薬を中断した被験者はフィネレノン群 1,515／2,827 例（53.6%）、プラセボ群 1,274／2,831例（45.0%）で、治験薬中断の主な理由は有害事象又は有効性の評価イベント、血清カリウム値及びその他の安全性に関連しない理由であった（PH-39746/Table 14.1.8/39、14.1.8/48）。

フィネレノン群は 214／2,827 例（7.6%）、プラセボ群は 222／2,831 例（7.8%）が 20mg で投与を開始した。このうち、1 回以上減量した被験者はフィネレノン群が 114／214 例（53.3%）、プラセボ群は 93／222 例（41.9%）であった。

10mg で投与開始後 20mg へ増量した場合及び 20mg で投与を開始した場合全体で 20mg 投与から 10mg 投与へ 1 回以上減量した被験者はフィネレノン群 244／2,827 例（8.6%）、プラセボ群 237／2,831例（8.4%）で、減量の主な理由は eGFR 変化及び有害事象又は有効性の評価イベントであった。治験実施計画書に従い、治験責任（分担）医師は血中カリウム値が 5.5mmol/L 超の場合には治験薬の投与を中断した。血中カリウム値が 5.0mmol/L 以下を示した後、治験薬の投与を再開した。中断前に 20mg を投与していた場合でも治験薬投与を再開する場合は 10mg 1 日 1 回投与からとした。

被験者ごとの平均 1 日投与量の平均値（標準偏差）は、フィネレノン群 15.138（4.472）mg、プラセボ群 16.480（4.014）mg 相当であった（PH-39746/Table 14.1.8/30）。

表 2.7.6.30-15 治験薬の曝露量（SAF）

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

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

2.7.6.30.2.4.2 有害事象の要約

SAF において、TEAE がフィネレノン群 2,468／2,827 例（87.3%）、プラセボ群 2,478／2,831 例（87.5%）に認められた。治験薬と関連のある TEAE はフィネレノン群 646／2,827 例（22.9%）、プラセボ群 449／2,831 例（15.9%）に認められた。有効性の評価イベントを除く死亡に至った TEAE はフィネレノン群 31／2,827 例（1.1%）、プラセボ群 51／2,831 例（1.8%）、重篤な TEAE はフィネレノン群 902／2,827 例（31.9%）、プラセボ群 971／2,831 例

（34.3%）、治験薬の投与中止に至った TEAE はフィネレノン群 207／2,827 例（7.3%）、プラセボ群168／2,831例（5.9%）に認められた。この違いは主にフィネレノン群において治験薬の投与中止に至った TEAE で高カリウム血症の発現割合が高かったことによるものであった。

表 2.7.6.30-16　有害事象の要約（SAF）

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

a The category contains any AEs that were reported during the trial, including those that potentially occurred between randomization and first study drug intake for subjects who did not take their first dose at the date of randomization (see PH-39746/Section 7.6.5.1)
b These refer to subjects with events related to study procedure recorded prior to study drug assignment (at randomization).
c These refer to subjects with events recorded more than 3 days after stop of study drug intake
d Excluding outcome events
AE = adverse event, N = number of subjects, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent AE
Source: PH-39746/Table 14.3.1/1～4

2.7.6.30.2.4.3　有害事象

いずれかの投与群で 5%以上に認められた TEAE を表 2.7.6.30-17 に、すべての TEAE の発現例数及び発現割合を日本人、外国人別にそれぞれ付表 2.7.6.30.a.1-1、付表 2.7.6.30.a.1-2 に示す。

フィネレノン群で最も発現割合の高かった TEAE は高カリウム血症で 446／2,827 例（15.8%）であり、次いで上咽頭炎 241 例（8.5%）、高血圧 212 例（7.5%）であった。プラセボ群で最も発現割合の高かった TEAE は末梢性浮腫で 304／2,831 例（10.7%）であり、次いで高血圧 273 例（9.6%）、上咽頭炎 250 例（8.8%）であった。5%以上に認められた TEAE のうち、プラセボ群と比較してフィネレノン群で発現割合が高かった TEAE は高カリウム血症（フィネレノン群：15.8%、プラセボ群：7.8%）、貧血（7.4%、6.7%）及び糸球体濾過率減少（6.3%、4.7%）であった。発現割合は 5%未満であるが、フィネレノンの作用機序によると考えられる低血圧（4.5%、3.1%）及び低ナトリウム血症（1.3%、0.6%）もプラセボ群と比較してフィネレノン群の発現割合が高かった。

フィネレノン群と比較してプラセボ群で発現割合が高かった TEAE は末梢性浮腫（6.6%、10.7%）、高血圧（7.5%、9.6%）、低血糖（5.3%、6.9%）、肺炎（4.5%、6.4%）及び便秘（4.6%、5.8%）であった。

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

フィネレノン群で 10 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.6.30-18 に、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日本人、外国人別にそれぞれ付表 2.7.6.30.a.1-1 、付表 2.7.6.30.a.1-2 に示す。

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、フィネレノン群が 646／2,827 例（22.9%）で、プラセボ群 449／2,831 例（15.9%）よりも高かった。最も発現割合の高かった治験薬と関連のある TEAE は高カリウム血症で、フィネレノン群が 286 例（10.1%）、プラセボ群が 114 例（4.0%）であった（PH-39746/Table 14.3.1/12）。

治験薬と関連のある TEAE の重症度は大部分が軽度又は中等度で、軽度はフィネレノン群で 368／2,827例（13.0%）、プラセボ群で 257／2,831 例（9.1%）、中等度はフィネレノン群で 226 例（8.0%）、プラセボ群で 164 例（5.8%）であった。少なくとも 1 件の重症度が高度の治験薬と関連のある TEAE が認められた被験者はフィネレノン群で 52 例（1.8%）、プラセボ群 28 例（1.0%）であった。最も発現割合の高かった重症度が高度の治験薬と関連のある TEAE は高カリウム血症でフィネレノン群では 20 例（0.7%）、プラセボ群で 5 例（0.2%）、次いで急性腎障害でフィネレノン群では 6 例（0.2%）、プラセボ群で 5 例（0.2%）であった。更に、低血圧がフィネレノン群では 4 例（0.1%）、プラセボ群で 1 例（0.1%未満）に認められた（PH-39746/Table 14.3.1/20）。試験期間中に治験薬と関連のある死亡は認められなかった（PH-39746/Table 14.3.2/1）。

表 2.7.6.30-17 いずれかの投与群で 5%以上に発現した TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

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

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

表 2.7.6.30-18 フィネレノン群で 10 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

PT MedDRA version 23.0	基本語	Finerenone N=2827 (100%)	Placebo N=2831 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 such adverse event		646 (22.9%)	449 (15.9%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	286 (10.1%)	114 (4.0%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	53 (1.9%)	22 (0.8%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	44 (1.6%)	39 (1.4%)
Hypotension	低血圧	42 (1.5%)	22 (0.8%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	39 (1.4%)	15 (0.5%)
Acute kidney injury	急性腎障害	34 (1.2%)	18 (0.6%)
Dizziness	浮動性めまい	30 (1.1%)	26 (0.9%)
Diarrhoea	下痢	28 (1.0%)	22 (0.8%)
Renal impairment	腎機能障害	28 (1.0%)	23 (0.8%)
Nausea	悪心	14 (0.5%)	12 (0.4%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13 (0.5%)	8 (0.3%)
Muscle spasms	筋痙縮	11 (0.4%)	9 (0.3%)
Constipation	便秘	10 (0.4%)	18 (0.6%)
Fatigue	疲労	10 (0.4%)	6 (0.2%)
Pruritus	そう痒症	10 (0.4%)	17 (0.6%)

The most common events for either treatment arm are displayed, with the corresponding events in the other treatment arm. The events are displayed with descending frequency in the finerenone group.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary system organ class.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-39746/Table 14.3.1/12

治験薬投与終了後の有害事象（治験薬の中断若しくは中止又は完了 4 日以降に発現又は悪化した有害事象）は、フィネレノン群が 919／2,827 例（32.5%）で、プラセボ群 851／2,831 例（30.1%）に認められた。最も発現割合の高かった治験薬投与終了後の有害事象は高カリウム血症で、フィネレノン群が 107 例（3.8%）、プラセボ群が 86 例（3.0%）であった（PH-39746/Table 14.3.1/8）。

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

2.7.6.30.2.4.4 死亡

無作為割付け後に認められた死亡例はいずれも、本試験のイベント判定委員会によって評価された。SAF において、いずれかの投与群で 0.2%以上に発現した死亡に至った事象（有害事象又は有効性の評価イベント）の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.30-19 に示す。日本人被験者の有効性評価項目に該当する死亡の詳細を付録 2.7.6.30.a.2 に示す。有効性評価項目に該当しないと判定されたすべての死亡の詳細は PH-39746/Section 15 を参照のこと。

有効性の評価イベントを除く死亡に至った TEAE の発現割合はいずれの投与群も低く、フィネレノン群 31／2,827 例（1.1%）、プラセボ群 51／2,831 例（1.8%）であった（表 2.7.6.30-16）。SAF において、0.1%を超える発現割合であった死亡に至った TEAE はプラセボ群の肺炎のみで、5 例（0.2%）であった（PH-39746/Table 14.3.1/27）。

表 2.7.6.30-19 いずれかの投与群で 0.2%以上に発現した死亡に至った事象（有害事象又は有効性の評価イベント）の発現例数及び発現割合（SAF）

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

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

2.7.6.30.2.4.5 重篤な有害事象

SAF においてフィネレノン群で 0.5%以上に発現した重篤な TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.30-20 に示す。すべての重篤な TEAE の発現例数及び発現割合は PH-39746/Table 14.3.1/9 を参照のこと。有効性評価項目に該当する重篤な有害事象を発現した日本人被験者の詳細を付録 2.7.6.30.a.2 に示す。治験責任（分担）医師又は治験依頼者が治験薬と関連があると判定した重篤な有害事象を発現した被験者及び治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象を発現した被験者の詳細は PH-39746/Section 15 を参照のこと。

最も発現割合の高かった重篤な TEAE は肺炎で、フィネレノン群では 70／2,827 例（2.5%）、プラセボ群 103／2,831 例（3.6%）に認められ、次いで急性腎障害でフィネレノン群では 56 例（2.0%）、プラセボ群 51 例（1.8%）に認められた。その他のよくみられた重篤な TEAE として高カリウム血症がフィネレノン群で 42 例（1.5%）、プラセボ群 12 例（0.4%）、低血糖がフィネレノン群では 21 例（0.7%）、プラセボ群 31 例（1.1%）に認められた。

すべての重篤な TEAE の転帰が「回復」であった被験者はフィネレノン群では 630 例（22.3%）、プラセボ群 639 例（22.6%）で、1 件以上の重篤な TEAE が「未回復」であった被験者はフィネレノン群では 60 例（2.1%）、プラセボ群 79 例（2.8%）であった（PH-39746/Table 14.3.1/22）。

全体として治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は低く、フィネレノン群では 48／2,827 例（1.7%）、プラセボ群 34／2,831 例（1.2%）であった。最も発現割合の高かった治験薬と関連のある重篤な TEAE は高カリウム血症でフィネレノン群 24 例（0.8%）、プラセボ群 5 例（0.2%）に認められ、次いで急性腎障害がフィネレノン群 9 例（0.3%）、プラセボ群 6 例（0.2%）に認められた（PH-39746/Table 14.3.1/14）。

表 2.7.6.30-20 フィネレノン群で 0.5%以上に認められた重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

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

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

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

2.7.6.30.2.4.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.30.2.4.6.1 治験薬の投与中止に至った TEAE 及び投与中止に至った重篤な TEAE

SAF においていずれかの投与群で 0.2%以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.30-21 に示す。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、フィネレノン群では 207／2,827 例（7.3%）、プラセボ群 168／2,831 例（5.9%）でフィネレノン群が多く、高カリウム血症がフィネレノン群で多かったことが影響したと考えられた。

最も発現割合の高かった治験薬の投与中止に至った TEAE は高カリウム血症で、フィネレノン群では 51 例（1.8%）、プラセボ群 19 例（0.7%）に認められた。

治験薬の投与の中止に至った重篤な TEAE について、フィネレノン群で最も発現割合が高かったのは高カリウム血症及び肺の悪性新生物で各 4 例（0.1%）、急性腎障害及び腎不全各 3 例（0.1%）であった。プラセボ群では慢性腎臓病 6 例（0.2%）、急性腎障害 5 例（0.2%）、肺炎 3 例（0.1%）であった（PH-39746/Table 14.3.1/17）。

表 2.7.6.30-21 いずれかの投与群で 0.2%以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

SOC PT MedDRA Version 23.0	器官別大分類 基本語	Finerenone N = 2827 (100%)	Placebo N = 2831 (100%)
Number (%) of subjects with at least 1 such adverse event		207 (7.3%)	168 (5.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	14 (0.5%)	16 (0.6%)
Diarrhoea	下痢	4 (0.1%)	9 (0.3%)
Investigations	臨床検査	26 (0.9%)	20 (0.7%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	13 (0.5%)	6 (0.2%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	7 (0.2%)	8 (0.3%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	5 (0.2%)	5 (0.2%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	52 (1.8%)	22 (0.8%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	51 (1.8%)	19 (0.7%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	27 (1.0%)	34 (1.2%)
Renal impairment	腎機能障害	8 (0.3%)	8 (0.3%)
Acute kidney injury	急性腎障害	5 (0.2%)	7 (0.2%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	2 (<0.1%)	8 (0.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	12 (0.4%)	7 (0.2%)
Pruritus	そう痒症	5 (0.2%)	1 (<0.1%)

The most common events for either treatment arm, with the corresponding events in the other treatment arm are displayed.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of subjects, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-39746/Table 14.3.1/16

2.7.6.30.2.4.6.2 高カリウム血症に関連する事象

高カリウム血症は CKD の進行した患者で CKD に対する標準的治療やミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の作用機序に関連して比較的よく認められる事象であることから、本試験では規定来院時及び規定外来院時のすべてにおいて血清カリウム値を中央測定の結果に加え、実施医療機関の検査の結果についても注意深く観察した。血清カリウム値の推移については 2.7.6.30.2.4.7.2 を参照のこと。

本項の高カリウム血症に関連する事象は、MedDRA 基本語の血中カリウム増加及び高カリウム血症を含めた。

高カリウム血症に関連する事象の内訳を表 2.7.6.30-22 に示す。

高カリウム血症に関連する TEAE の発現割合は、フィネレノン群で 516／2,827 例（18.3%）、プラセボ群 255／2,831 例（9.0%）で、フィネレノン群が約 2 倍であった。治験薬と関連のある高カリウム血症に関連する TEAE は、フィネレノン群では 333 例（11.8%）、プラセボ群では 135 例（4.8%）であった。重篤な高カリウム血症に関連する TEAE はフィネレノン群で 44 例（1.6%）、プラセボ群 12 例（0.4%）、治験薬の投与中止に至った高カリウム血症に関連する TEAE はフィネレノン群で 64 例（2.3%）、プラセボ群 25 例（0.9%）であった。死亡に至った高カリウム血症に関連する TEAE はいずれの投与群でも認められなかった。

表 2.7.6.30-22 高カリウム血症に関連する事象の内訳（SAF）

	Finerenone N = 2827 (100%)	Placebo N = 2831 (100%)
Any hyperkalaemia TEAE	516 (18.3%)	255 (9.0%)
Drug-related	333 (11.8%)	135 (4.8%)
Leading to hospitalization	40 (1.4%)	8 (0.3%)
Leading to permanent discontinuation of study drug	64 (2.3%)	25 (0.9%)
Serious	44 (1.6%)	12 (0.4%)
Leading to death	0 (0.0%)	0 (0.0%)
PT hyperkalaemia	446 (15.8%)	221 (7.8%)
Drug-related	286 (10.1%)	114 (4.0%)
Severe	33 (1.2%)	9 (0.3%)
Drug-related, severe	20 (0.7%)	5 (0.2%)
Serious	42 (1.5%)	12 (0.4%)
Drug-related serious	24 (0.8%)	5 (0.2%)
Severe serious	20 (0.7%)	5 (0.2%)
PT blood potassium increased	81 (2.9%)	40 (1.4%)
Drug-related	53 (1.9%)	22 (0.8%)
Severe	2 (<0.1%)	0
Drug-related, severe	0	0
Serious	2 (<0.1%)	0
Drug-related serious	2 (<0.1%)	0
Severe serious	0	0
Serum potassium [a]	Num/Den (%)	Num/Den (%)
>5.5 mmol/L	597/2785 (21.4%)	256/2775 (9.2%)
>6 mmol/L	126/2802 (4.5%)	38/2796 (1.4%)

a The denominator (Den) represents all subjects at risk for a treatment-emergent laboratory abnormality. Subjects must have both a baseline and post-baseline treatment-emergent value and the baseline value must be in the expected range for that criterion. The numerator (Num) represents the number of subjects at risk with at least one treatment-emergent laboratory assessment meeting the criterion. For treatment-emergent only assessments from start of treatment until 3 days after any temporary or permanent interruption of study drug are considered.
Den = denominator, N = number of subjects, Num = numerator, PT = preferred term, SAF = safety analysis set, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: PH-39746/Table 14.3.1/6, 14.3.1/12, 14.3.1/14, 14.3.1/18～20, 14.3.1.1/1, 14.3.4/4

2.7.6.30.2.4.6.3 腎機能悪化に関連する事象

腎機能悪化に関連する事象として、MedDRA 下位語の急性腎前性腎不全、並びに基本語の腎前性腎不全、腎後性腎不全、血中クレアチニン増加、糸球体濾過率減少、急性腎障害、腎不全及び腎機能障害を評価した。

腎機能悪化に関連する事象の内訳を表 2.7.6.30-23 に示す。

腎機能に関連した特に注目すべき評価項目として定義した入院に至った腎機能悪化に関連する TEAE の発現割合は、フィネレノン群が 68／2,827 例（2.4%）、プラセボ群 66／2,831 例（2.3%）で、治験薬の投与中止に至った腎機能悪化に関連する TEAE はフィネレノン群で 28 例（1.0%）、プラセボ群 32 例（1.1%）で同程度であった。

表 2.7.6.30-23 腎機能悪化に関連する事象の内訳（SAF）

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

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

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

Source: PH-39746/Table 14.3.1/6, 14.3.1/9, 14.3.1/12, 14.3.1/14, 14.3.1/18～20, 14.3.1.1/12, 14.3.1.1/16, 14.3.4/5

2.7.6.30.2.4.7 臨床検査

2.7.6.30.2.4.7.1 一般臨床検査値の評価

血液学的検査値のベースラインからの変化を含む経時的な変化において、安全性上の懸念を示唆する変化は認められなかった。

ヘモグロビン値のベースラインからの変化量の平均値は、治験薬投与開始後の 4 ヵ月間にフィネレノン群でわずかな低下が認められ、フィネレノン群及びプラセボ群の差は最大 0.15g/dL 未満であり、その後は横ばいとなった（PH-39746/Table 14.3.4/56）。ヘマトクリット値も同様に減少し、第 4 ヵ月における投与群間の差は最大 0.45％未満であった（PH-39746/Table 14.3.4/57）。赤血球数にはこのような傾向は認められなかった（PH-39746/Table 14.3.4/62）。貧血はフィネレノン群 7.4%、プラセボ群 6.7%に認められた。治験薬と関連のある TEAE、重症度が高度である TEAE 又は重篤な TEAE として報告された貧血の発現割合は低く、両投与群で同程度であった。重要なことに、好中球減少症、汎血球減少症、血小板減少症などその他の血液学的検査値には不均衡は認められなかった（PH-39746/Table 14.3.1/7、14.3.1/9、14.3.1/12、14.3.1/16、14.3.1/18、14.3.1/21）。

血液生化学的検査値のベースラインからの変化を含む経時的な変化において、安全性上の懸念を示唆する変化は認められなかった。血清ナトリウム値においてフィネレノン群の平均値が来院2（第 1 ヵ月）に約 0.7mmol/L 低下し、投与初期に若干の低下が認められた（PH-39746/Table 14.3.4/53）。その後はフィネレノン群、プラセボ群共に徐々に増加したが、フィネレノンの平均値の増加はプラセボ群と比較して小さかった。低ナトリウム血症の発現割合はフィネレノン群 38／2,827 例（1.3%）、プラセボ群の 18／2,831 例（0.6%）で、重篤な低ナトリウム血症はフィネレノン群 8 例（0.3%）、プラセボ群 1 例（0.1%未満）であった。治験薬と関連のある低ナトリウム血症は 7 例（0.2%）、プラセボ群の 3 例（0.1%）と少なく、重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、ほとんどが回復した。低ナトリウム血症により治験薬の投与を早期に中止したのはフィネレノン群の 1 例のみであった（PH-39746/Table 14.3.1/6、14.3.1/9、14.3.1/12、14.3.1/16、14.3.1/18、14.3.1/21）。

2.7.6.30.2.4.7.2 血清カリウム値のベースラインからの変化

治験薬投与開始後に被験者に認められた最も低い血清カリウム値はフィネレノン群では第 1 ヵ月、第 16～24 ヵ月の 2.80mmol/L、プラセボ群では第 8 ヵ月の 2.30mmol/L であった。治験薬投与中に被験者に認められた最も高い血清カリウム値はフィネレノン群では第 20 ヵ月の 7.3mmol/L、プラセボ群では第 16 ヵ月（用量漸増）、第 36 ヵ月及び第 40 ヵ月の 7.3mmol/L であった（PH-39746/Table 14.3.4/49）。

来院 2（第 1 ヵ月）のベースラインからの変化の平均値は、フィネレノン群が 0.206mmol/L であり、プラセボ群 0.016mmol/L と比較して増加が大きかった。プラセボ群と比較して最も大きなフィネレノン群での血清カリウム値の増加は来院 3（第 4 ヵ月）に認められたが、その後はおおむね安定していた。規定来院時の血清カリウム値のベースラインからの変化量の平均値はフィネレノン群で最大 0.275mmol/L（標準偏差の最大値 0.658）であった。一方、プラセボ群の血清カリウム値のベースラインからの変化量の平均値はほぼ 0.07mmol/L 未満（標準偏差の最大値約 0.5）であった。

2.7.6.30.2.4.7.3 血清カリウム値が 5.5mmol/L 超又は 6.0mmol/L 超であった被験者数

治験薬投与中のいずれかの時点で 1 回以上血清カリウム値が 5.5mmol/L を超えた被験者はフィネレノン群 597/2,785 例（21.4%）、プラセボ群 256/2,775 例（9.2%）であった。血清カリウム値が 6.0mmol/L を超えた被験者数はフィネレノン群 126 例（4.5%）、プラセボ群 38 例（1.4%）であった（表 2.7.6.30-22）。TEAE（高カリウム血症）の発現割合と一貫していた。

2.7.6.30.2.4.7.4 eGFR の経時的変化

CKD の既知の進行性の経過から予測されるように、eGFR は両投与群で経時的な低下傾向が認められた。第 4 ヵ月の eGFR のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）はフィネレノン群が－3.164（7.749）mL/min/1.73m^2、プラセボ群が-0.718（8.343）mL/min/1.73m^2 であり、治験薬投与開始初期ではプラセボ群と比較してフィネレノン群では約 2～3mL/min/1.73m^2 低下が大きかった（PH-39746/Table 14.3.4/64）。

2.7.6.30.2.4.7.5 eGFR が 30%、40%、50%及び 57%以上相対的に減少した被験者数

治験薬投与中のいずれかの時点でベースラインと比較して 1 回以上 eGFR が 30%、40%、50%及び 57%以上相対的に減少した被験者数は、フィネレノン群ではそれぞれ 1,277/2,802 例（45.6%）、695 例（24.8%）、340 例（12.1%）、171 例（6.1%）、プラセボ群ではそれぞれ 1,209/2,797 例（43.2%）、695 例（24.8%）、392 例（14.0%）、242 例（8.7%）であった（表 2.7.6.30-23）。eGFR が 57%以上相対的に減少した被験者の割合は、フィネレノン群（6.1%）がプラセボ群（8.7%）より低かった。

2.7.6.30.2.4.8 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

SBP のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）について、フィネレノン群は治験薬投与開始後 12 ヵ月間で約 3～4（約 15）mmHg であり、プラセボ群と比較して低下が認められた。その後両投与群の差は経時的に小さくなった（PH-39746/Table 14.3.5/1）。

TEAE として報告された低血圧はフィネレノン群では 126／2,827 例（4.5%)であり、プラセボ群の 87／2,831 例（3.1%)より発現割合が高かった。浮動性めまい（フィネレノン群：5.2%、プラセボ群：5.4%）、失神（1.2%、2.0%）又は転倒（1.6%、2.0%）などを伴った低血圧はフィネレノン群での発現割合が低かった（PH-39746/Table 14.3.1/6）。重篤な TEAE であった低血圧はフィネレノン群では 7 例（0.2%）、プラセボ群では 5 例（0.2%）に認められた（PH-39746/Table 14.3.1/9）。治験薬と関連のある低血圧は少数例(1.5%、0.8%）に認められた（付表 2.7.6.30.a.1-2）が、重症度は主に軽度又は中等度で（PH-39746/Table 14.3.1/18）、回復した（PH-39746/Table 14.3.1/21）。低血圧のためにフィネレノン群では 1 例、浮動性めまいのためフィネレノン群、プラセボ群それぞれ 2 例が治験薬の投与を中止した（PH-39746/Table 14.3.1/16）。

DBP のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）について、フィネレノン群は治験薬投与開始後 12 ヵ月間で約 1～2（約 7～10）mmHg であり、プラセボ群と比較して低下が認められた。その後、両投与群の差は経時的に小さくなった（PH-39746/Table 14.3.5/2）。

心拍数の治験薬投与中のベースラインからの変化量の平均値又は中央値はほぼ 0 であり、意義のある変化は認められなかった（PH-39746/Table 14.3.5/3）。

2.7.6.30.3 結論

DKD と臨床診断された 2 型糖尿病患者において、腎疾患の進行による複合エンドポイント〔腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン値から 40%以上の持続的な推算糸球体ろ過量（eGFR）低下、腎臓死〕の最初の発現までの期間の遅延、心血管系疾患による死亡又は非致死的心血管イベント（非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）のリスクの低減において、標準的治療に上乗せして使用したフィネレノンのプラセボに対する優越性が示された。全体としてフィネレノンの安全性プロファイルは作用機序に一致したもので、進行した CKD 及び複数の合併症を有する被験者集団においてフィネレノンによる安全性上の懸念又は予想外の問題は特定されなかった。これらから、フィネレノンの有効性及び安全性が示された。

2.7.6.30.a 付録：1~648頁は非公表のため省略

2.7.6.30.a 付録

[redacted]