

審議結果報告書

令和 7 年 12 月 3 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ケレンディア錠10mg、同錠20mg
[一 般 名] フィネレノン
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 2 月 14 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 12 月 3 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。
本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和7年11月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ケレンディア錠 10 mg、同錠 20 mg
[一 般 名] フィネレノン
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和7年2月14日
[剤形・含量] 1錠中にフィネレノンとして10又は20 mg 含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の慢性心不全に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

2型糖尿病を合併する慢性腎臓病

ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

（下線部追加）

[用法及び用量]

・2型糖尿病を合併する慢性腎臓病

通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。

eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上：20 mg

eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満：10 mg から投与を開始し、血清カリウム値、eGFR に応じて、投与開始から4週間後を目安に20 mg へ増量する。

・慢性心不全

通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。

eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上 : 20 mg から投与を開始し、血清カリウム値、eGFR に応じて、投与開始から 4 週間後を目安に 40 mg へ増量する。

eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満 : 10 mg から投与を開始し、血清カリウム値、eGFR に応じて、投与開始から 4 週間後を目安に 20 mg へ増量する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 7 年 9 月 17 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである

申請品目

[販 売 名] ケレンディア錠 10 mg、同錠 20 mg
[一 般 名] フィネレノン
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 2 月 14 日
[剤形・含量] 1 錠中にフィネレノンとして 10 又は 20 mg 含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病

ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

慢性心不全

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

・ 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病

通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を 1 日 1 回経口投与する。

eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上 : 20 mg

eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満 : 10 mg から投与を開始し、血清カリウム値、eGFR に応じて、投与開始から 4 週間後を目安に 20 mg へ増量する。

・ 慢性心不全

通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を 1 日 1 回経口投与する。

eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上 : 20 mg から投与を開始し、血清カリウム値、eGFR に応じて、投与開始から 4 週間後を目安に 40 mg へ増量する。

eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満 : 10 mg から投与を開始し、血清カリウム値、eGFR に応じて、投与開始から 4 週間後を目安に 20 mg へ増量する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略...	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	35
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	36

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、Bayer 社により創製された非ステロイド型の MR 拮抗薬である。本薬は、MR への結合を介してアルドステロンによる MR の活性化を阻害することにより、心血管系の組織の炎症及び線維化を抑制し、心保護作用を示すと考えられている。

本邦において本薬は、2022 年 3 月に「2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。」の効能・効果で承認されている。海外では、2025 年 9 月現在、DKD に係る効能・効果について米国及び欧州を含む 90 以上の国又は地域で承認されており、慢性心不全に係る効能・効果については、2025 年 7 月に米国で承認され、欧州で承認審査中である。

今般、HFpEF 又は HFmrEF 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の成績を主要な根拠として、「慢性心不全」に係る効能・効果及び用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、申請者は、初回承認時に提出済みの非臨床試験成績（「ケレンディア錠 10 mg、同錠 20 mg」の初回承認時申請資料）及び新たに提出された公表文献（表 1）に基づき、慢性心不全に対して本薬による左心室の拡張機能障害の改善、線維化の抑制及び心筋灌流量の増加効果が期待できる旨を説明している。「非臨床薬理試験に関する資料」について新たな試験成績は提出されていない。

表 1 本薬の心不全に対する薬理作用に関する公表文献

試験系	投与経路	用量	投与期間	主な所見	公表文献 (CTD)
雄性 CKD モデルラット ^a (各群 7～9 例)	混餌	0 (標準飼料)、10 mg/kg/日	右腎摘出 30 日後から 60 日間	本薬群では無処置群と比較して、LVEDPVR 及び左心室の線維化面積の割合が有意に低く、LVEDP が低い傾向が認められた。また、左心室の心筋灌流量は有意に多かった。	J Am Heart Assoc 2024; 13: e032971 (4.2.1.1.1)
雄性 ZSF-1 ラット ^b (各群 7～8 例)	混餌	0 (標準飼料)、10 mg/kg/日	12 週間	本薬群では無処置群と比較して、LVEDPVR 及び左心室の線維化面積の割合は有意に低く、心筋灌流量は有意に多かった。	Int J Mol Sci 2023; 24: 2536 (4.2.1.1.2)

a：左腎の 2/3 を摘出し、その 10 日後に右腎を摘出することで作成した。

b：メタボリックシンドロームに関連する心腎機能障害を呈する HFpEF モデルラット。

3.R 機構における審査の概略

機構は、初回承認時に提出された非臨床試験成績及び公表文献での報告を踏まえると、慢性心不全に対する本薬の心保護作用が期待できると判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本剤の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験は、本剤の初回承認時に評価済みである。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

HFpEF 又は HFmrEF 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（20103 試験）及び食事の影響試験（21081 試験）では、臨床試験製剤 20 mg 錠又は 40 mg 錠が使用された。臨床試験製剤 20 mg 錠は、XXXXXXXXXX中のXXXXXXのXXXXXX及びXXXXXXを除いて本邦の市販製剤 20 mg 錠と同一であり、処方変更 BE ガイドラインに従い、溶出試験により製剤間の BE が示されている（「ケレンディア錠 10 mg、同錠 20 mg 審査報告書」（令和 4 年 1 月 19 日）参照）。また、臨床試験製剤 40 mg 錠は、BE 試験により市販製剤 20 mg 錠との BE が示されている（6.1.1 項参照）。

本薬の血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限は 0.10 µg/L であった。

6.1.1 BE 試験（22292 試験、CTD 5.3.1.2.1、実施期間 20XXXX年 5 月～7 月）

外国人健康成人男性 60 例を対象に、市販製剤 20 mg 錠 2 錠と臨床試験製剤 40 mg 錠 1 錠を空腹時に単回経口投与したときの BE を評価する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：72 時間）。

市販製剤 20 mg 錠投与に対する臨床試験製剤 40 mg 錠投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-4} の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.0354 [0.9427, 1.1373] 及び 1.0300 [0.9943, 1.0670] であった。

6.1.2 食事の影響試験（21081 試験、CTD 5.3.1.1.1（参考資料）、実施期間 20XXXX年 5 月～7 月）

外国人健康成人男性 29 例を対象に、本薬 20 mg（20 mg 錠 1 錠）若しくは 40 mg（40 mg 錠 1 錠）を空腹時、又は 40 mg（40 mg 錠 1 錠）を高脂肪・高カロリー食後に単回経口投与したときの本薬の PK に及ぼす食事の影響及び用量比例性を検討する目的で、3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：72 時間）。

本薬 40 mg の空腹時投与に対する食後投与の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、0.7718 [0.6637, 0.8976] 及び 1.0161 [0.9659, 1.0690] であった。本薬の t_{max} （中央値）は、空腹時投与（0.75 時間）と比較して食後投与（3.00 時間）で遅延した。

本薬 20 mg 投与時に対する 40 mg 投与時の本薬の C_{max}/D 及び $AUC_{0-\infty}/D$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.0325 [0.8866, 1.2025] 及び 1.0762 [1.0208, 1.1346] であった。

6.2 臨床薬理試験

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 トランスポーターに関する検討

6.2.1.1.1 トランスポーターによる本薬の輸送（CTD 4.2.2.7.1）

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK 細胞に本薬 0.01～0.15 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、コントロール細胞に対する OATP1B1 又は OATP1B3 発現細胞の本薬の取込み比はそれぞれ 0.849～1.03 及び 0.668～0.968 であった。

6.2.1.1.2 トランスポーターに対する阻害作用 (CTD 4.2.2.7.2、4.2.2.7.3)

Caco-2 細胞を用いて、P-gp の基質 (ジゴキシシン 10 $\mu\text{mol/L}$) に対する本薬 0.3～100 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した結果、P-gp を介したジゴキシシンの輸送に対して本薬は阻害作用を示し、 IC_{50} は 7.74 $\mu\text{mol/L}$ であった。

OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK 細胞、及び各トランスポーターの基質¹⁾を用いて、各トランスポーターに対する本薬又は本薬のヒトにおける主要代謝物 (M-1a、M-2a 及び M-3a²⁾) の阻害作用を検討した結果は表 2 のとおりであり、いずれも阻害作用を示さなかった。

表 2 本薬及び代謝物のトランスポーターに対する阻害作用

トランスポーター	検討対象	検討濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)
OAT1	M-1a	5	>5
	M-2a	7	>7
	M-3a	29	>29
OAT3	M-1a	0.3～50	>50
	M-2a	0.3～50	>50
	M-3a	0.3～50	>50
OCT1	本薬	15	>15
	M-2a	0.3～50	>50
	M-3a	29	>29
OCT2	M-1a	0.3～50	>50
	M-2a	7	>7
	M-3a	29	>29
MATE1	M-2a	0.3～50	>50
	M-3a	0.3～50	>50
MATE2-K	M-2a	7	>7
	M-3a	29	>29

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.1)

HFpEF 又は HFmrEF 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (20103 試験) における被験者 2461 例から得られた 6658 点の血漿中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された (NONMEM Version 7.5.1)。

本薬の PK は、トランジットコンパートメントを伴う吸収過程及び 1 次消失を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。

解析対象被験者の主な背景因子の分布は、性別は男性 1375 例、女性 1086 例、人種はアメリカンインディアン又はアラスカ先住民 68 例、アジア人 437 例、アフリカ系アメリカ人又はアフリカンインディアン 40 例、混血 5 例、ハワイアン先住民又は他の太平洋諸島出身者 1 例、コーカシアン 1903 例、不明 7

¹⁾ 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は次のとおりである。OAT1：PAH (10 $\mu\text{mol/L}$)、OAT3：フロセミド (5 $\mu\text{mol/L}$)、OCT1：MPP+ (5 $\mu\text{mol/L}$)、OCT2：MPP+ (5 $\mu\text{mol/L}$)、MATE1：メトホルミン (50 $\mu\text{mol/L}$)、MATE2-K：メトホルミン (50 $\mu\text{mol/L}$)

²⁾ M-1 (本薬のジヒドロピリジン部分の酸化体)、M-2 (M-1 の水酸化体) 及び M-3 (M-2 の酸化体) は軸性キラリティを有し、M-1a、M-2a 及び M-3a はそれぞれのアトロプ異性体である。

例、NYHA 心機能分類はⅡ度 1728 例、Ⅲ度 719 例、Ⅳ度 13 例、不明 1 例、心房細動の既往はあり 972 例、なし 1489 例、糖尿病の既往はあり 989 例、なし 1472 例、年齢 73 [40, 96] 歳（中央値 [最小値, 最大値]、以下同様）、体重 80.5 [31.2, 191] kg、ALT 17.0 [2.00, 332] U/L、AST 20.0 [6.00, 314] U/L、ALP 79.0 [22.0, 393] U/L、SBP 130 [90.0, 178] mmHg、ビリルビン 0.50 [0.10, 4.10] mg/dL、eGFR (CKD-EPI 式による予測値) 61.7 [20.6, 118] mL/min/1.73 m²、LVEF 53.0 [34.0, 82.0] %、NT-proBNP 1041 [10.2, 39358] pg/mL であった。

PK パラメータ (V_d/F 、CL/F 及び F) に対する共変量として、年齢、体重、性別、ALT、AST、ALP、SBP、ビリルビン値、ベースラインの eGFR (CKD-EPI 式による予測値)、評価時点の eGFR (CKD-EPI 式による予測値)、アルコール消費、喫煙状況、人種、SGLT2 阻害薬の併用、CYP3A4 誘導薬の併用、CYP3A4 阻害薬の併用、心房細動の既往、糖尿病の既往、スクリーニング時の LVEF、NT-proBNP、NYHA 心機能分類、無作為化前における心不全の発現時期が検討された。その結果、最終モデルの有意な共変量として、見かけの全身クリアランス (CL/F) 及び絶対的バイオアベイラビリティ (F) に対して評価時点での eGFR、ベースラインの体重、ビリルビン、ALT 及び民族 (アメリカンインディアン又はアラスカ先住民、その他) が、 V_d/F に対して体重及び NYHA 心機能分類が選択された。

最終モデルから得られた共変量を検討した結果、体重が本薬の曝露量 (C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$) に影響を及ぼす変動要因であると考えられ、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、典型的な値の患者 (体重 80.5 kg の患者) と比較して 5 パーセンタイルにあたる患者 (体重 53.9 kg の患者) ではそれぞれ 42.6% 及び 15.1% の上昇、95 パーセンタイルにあたる患者 (体重 118 kg の患者) では 28.6% 及び 12.4% の低下が認められた。

6.2.3 薬物相互作用の検討

6.2.3.1 ロスバスタチンとの薬物相互作用試験 (21429 試験、CTD 5.3.3.4.1 (参考資料)、実施期間 20 年 4 月～5 月)

外国人健康成人 14 例を対象に、第 1 期にロスバスタチン 5 mg を単回経口投与し、第 2 期及び第 3 期にロスバスタチン 5 mg を単回経口投与の上、本薬 40 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した (各期の休薬期間はなし)。第 2 期には、投与 3 日目の本薬 40 mg 投与と同時にロスバスタチン 5 mg を単回投与し、第 3 期には、両剤の t_{max} を一致させる目的で投与 3 日目の本薬 40 mg 投与 4.25 時間前にロスバスタチン 5 mg を単回投与した。

ロスバスタチン単独投与時 (第 1 期) に対して、本薬併用投与時 (第 2 期) のロスバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、1.1124 [0.9630, 1.2849] 及び 1.1447 [1.0263, 1.2768] であり、ロスバスタチン投与 4.25 時間後に本薬を投与した時 (第 3 期) のロスバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、0.9684 [0.8384, 1.1187] 及び 1.0528 [0.9439, 1.1742] であった。

6.2.3.2 レパグリニド及びミダゾラムとの薬物相互作用試験 (22285 試験、CTD 5.3.3.4.2 (参考資料)、実施期間 20 年 3 月～7 月)

外国人健康成人 29 例を対象に、第 1 期にレパグリニド 0.5 mg を単回経口投与、第 2 期にミダゾラム 1 mg を単回経口投与、第 3 期に本薬 40 mg を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与し、投与 9 日目にレパグリニド 0.5 mg を本薬との併用で単回経口投与、第 4 期にミダゾラム 1 mg 及び本薬 40 mg を併用で単回経口投与した (各期の休薬期間はなし)。

レパグリニド単独投与時（第1期）に対して、本薬併用投与時（第3期）のレパグリニドの C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、1.3030 [1.2020, 1.4126] 及び 1.5888 [1.4977, 1.6855] であった。また、ミダゾラム単独投与時（第2期）に対して、本薬併用投与時（第4期）のミダゾラムの C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、1.1514 [1.0837, 1.2234] 及び 1.3142 [1.2316, 1.4023] であり、代謝物である 1'-ヒドロキシミダゾラムの C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、0.9877 [0.8986, 1.0857] 及び 1.1311 [1.0774, 1.1876] であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 PK の国内外差について

申請者は、慢性心不全患者における本薬の PK の国内外差について、以下のように説明した。健康被験者を対象とした複数の臨床試験において、本薬を単回又は反復経口投与したときの初回投与時の投与量で補正した $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{\max} は、コーカシアンと比較して日本人でそれぞれ 1.385 倍及び 1.493 倍高く、この違いは体重差に起因した可能性が考えられた（「ケレンディア錠 10 mg、同錠 20 mg 審査報告書」（令和4年1月19日）参照）。また、HFpEF 又は HFmrEF 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（20103 試験）で得られた血漿中本薬濃度データを用いた PPK 解析（6.2.2.1 項参照）の結果、本薬 10 mg、20 mg 又は 40 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態の曝露量（ C_{\max} 及び AUC_{τ} ）の推定値は表 3 のとおりであり、外国人と比較して日本人で、推定に用いた体重は低く、 C_{\max} 及び AUC_{τ} はいずれもやや高い傾向が認められた。PPK 解析では体重が本薬の PK に影響を及ぼす要因の一つと推定されたこと（6.2.2.1 項参照）等を踏まえると、血漿中本薬濃度の国内外差は主に体重の違いに起因するものと考えられた。

表 3 本薬 10 mg、20 mg 又は 40 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態の曝露量の推定値

用量	人種	例数	体重 (kg)	C_{\max} (µg/L)	AUC_{τ} (µg·h/L)
10 mg	日本人	128 例	62.2±14.4	137±33.2	524±176
	外国人	2333 例	83.5±19.1	101±27.1	477±183
20 mg	日本人	128 例	62.2±14.4	273±66.4	1047±353
	外国人	2333 例	83.5±19.1	202±54.1	953±366
40 mg	日本人	46 例	61.4±14.9	531±140	1957±565
	外国人	1280 例	83.5±19.0	391±101	1777±633

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 P-gp 基質との薬物相互作用について

申請者は、本薬 40 mg と P-gp 基質を併用したときの薬物相互作用について、以下のように説明した。様々な *in vitro* アッセイ系で P-gp 阻害能は大きく変動するとの報告（Drug Metab Dispos 2013; 41: 1347-66）を踏まえて、初回承認後に追加で *in vitro* による検討を実施した（6.2.1.1.2 項参照）。当該結果から、本薬は 20 mg 及び 40 mg の用量で P-gp 基質に対して阻害作用を示す可能性が示唆された。

P-gp 基質であるジゴキシンと本薬 20 mg との薬物相互作用試験（14505 試験）の結果、ジゴキシンの PK に対する本薬の影響は認められていない³⁾（「ケレンディア錠 10 mg、同錠 20 mg 審査報告書」（令和4年1月19日）参照）。

³⁾ ジゴキシン単独投与時に対する本薬併用投与時のジゴキシンの C_{trough} 及び AUC_{τ} の幾何平均値の比 [90%CI] は、0.9670 [0.8863, 1.0550] 及び 1.0172 [0.9540, 1.0846] であった（「ケレンディア錠 10 mg、同錠 20 mg 審査報告書」（令和4年1月19日）参照）。

和 4 年 1 月 19 日) 参照)。一方、本薬 40 mg のジゴキシンに対する阻害作用を検討するために、新たに PBPK モデル (CPMX50253 解析)⁴⁾ を用いたシミュレーションを実施した結果、ジゴキシン単独投与時に対する本薬 40 mg 併用時のジゴキシンの C_{max} は 1.116 倍、 AUC_t は 1.025 倍と推定された。また、PBPK モデルの感度分析として、P-gp に対する K_i 値 ($7.74 \mu\text{mol/L}$) を保守的に $1/50$ ($0.1548 \mu\text{mol/L}$) に設定したときの本薬 40 mg 併用時のジゴキシンの C_{max} 及び AUC_t は、1.363 倍及び 1.137 倍と推定された。したがって、本薬 40 mg の併用はジゴキシンの曝露量に大きな影響は及ぼさないと考えられる。

以上より、本薬 20 mg 及び 40 mg のいずれの用量とも、P-gp 基質との薬物相互作用が臨床使用時に問題となる可能性は低く、P-gp 基質との併用について注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。本薬 20 mg とジゴキシンとの薬物相互作用試験ではジゴキシンの曝露量の上昇はほぼ認められていないことに加え、PBPK モデルに基づき推定した本薬 40 mg とジゴキシンとの併用時のジゴキシンの曝露量の上昇の程度を踏まえると、本薬 40 mg についてもジゴキシンと併用投与したときの薬物相互作用に起因する安全性上の懸念は示されていないと判断する。

6.R.3 CYP3A 及び CYP2C8 の基質との薬物相互作用について

申請者は、本薬 40 mg と CYP3A 又は CYP2C8 の基質を併用したときの薬物相互作用について、以下のように説明した。初回承認時に、*in vitro* 試験において CYP3A 及び CYP2C8 に対する本薬の阻害作用が確認されていたことから、本薬 20 mg と、CYP3A 基質であるミダゾラム及び CYP2C8 基質であるレパグリニドとの薬物相互作用を検討した。当該検討から、本薬 20 mg とミダゾラム又はレパグリニドとの併用時にミダゾラム又はレパグリニドの PK に対する本薬の影響は認められず、本薬 20 mg は CYP3A 及び CYP2C8 の阻害作用を有さないと考えられた (「ケレンディア錠 10 mg、同錠 20 mg 審査報告書」(令和 4 年 1 月 19 日) 参照)。

一方、臨床薬理試験 (22285 試験) において、ミダゾラム又はレパグリニドと本薬 40 mg を併用した場合の曝露量 (C_{max} 及び AUC) はいずれも増加を示したが、その程度はミダゾラムで 1.2 倍及び 1.3 倍、レパグリニドで 1.3 倍及び 1.6 倍であったことを踏まえると、本薬 40 mg の併用は CYP3A 又は CYP2C8 で代謝される薬剤の曝露量に大きな影響は及ぼさないと考えられた。ただし、治療濃度域が狭く、CYP3A 又は CYP2C8 で代謝される薬剤 (タクロリムス及びシクロスポリン) と本薬を併用する場合は、これらの薬剤の曝露量の増加により有害事象が生じる可能性が否定できないと考え、本薬 40 mg とこれらの薬剤との併用について添付文書にて注意喚起することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。CYP3A で代謝される薬剤との併用について、本薬 40 mg 併用投与時のミダゾラムの曝露量の増加の程度を踏まえると、治療濃度域が狭い薬剤と本薬 40 mg との併用について注意喚起することは妥当と判断する。一方、CYP2C8 で代謝される薬剤との併用については、本薬 40 mg 併用投与時のレパグリニドにおける曝露量の増加の程度を踏まえると、本薬 40 mg 併用投与時の低血糖等の発現には注意が必要と考えられることから、治療濃度域が狭い薬剤に加え、レパグリニドも含めて注意喚起することが適切であると判断する。

⁴⁾ 本薬及びジゴキシンの PBPK モデルは PK-Sim が利用され、DKD の承認申請時に用いた本薬の PBPK モデル (「ケレンディア錠 10 mg、同錠 20 mg 審査報告書」(令和 4 年 1 月 19 日) 参照) 及び P-gp の典型基質であるジゴキシンの PBPK モデル (<https://github.com/Open-Systems-Pharmacology/OSP-PBPK-Model-Library/tree/v11.3.1/Digoxin> (最終確認日: 令和 7 年 9 月 17 日)) が用いられた。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 4 に示す 1 試験が提出された。

表 4 有効性及び安全性に関する主な評価資料

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	20103	Ⅲ	HFpEF 又は HFmrEF 患者	6016 例	開始用量としてプラセボ又は本薬 10 若しくは 20 mg を 1 日 1 回経口投与し、各患者の血清カリウム値及び eGFR に応じて用量を調節（最大用量：20 又は 40 mg）	有効性 安全性

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（20103 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2020 年 9 月～2024 年 6 月）

HFpEF 又は HFmrEF 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内外 654 施設で実施された〔目標症例数：約 6000 例⁵⁾（各群約 3000 例）〕。

本試験は、最長 2 週間のスクリーニング期間、最長 42 カ月の治験薬投与期間及び最長 35 日間の追跡調査期間から構成された。

主な選択基準は、以下に該当する 40 歳以上の LVEF が 40%以上の慢性心不全患者とされた。

- 無作為割付け前に 30 日間以上利尿薬が投与されている
- NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度
- 無作為割付け前 30 日⁶⁾ 又は 90 日⁷⁾ 以内に、NT-proBNP が 300 pg/mL 以上（洞調律かつ発作性心房細動と診断されていない場合）又は 900 pg/mL 以上（心房細動と診断されている又は心房細動の有無が不明の場合）（以下同順）、若しくは BNP が 100 pg/mL 以上又は 300 pg/mL 以上

また、主な除外基準は、スクリーニング時又は無作為割付け時のいずれかで、eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 未満、血清／血漿中カリウム値が 5.0 mmol/L 超、重度肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者とされた。

本試験に組み入れられた患者は、国又は地域及びベースラインの LVEF（60%未満、60%以上）を層別因子として、プラセボ群又は本薬群に 1：1 の比で無作為に割り付けられた。

用法・用量は、プラセボ又は本薬を 1 日 1 回経口投与することとされた。本薬は、ベースラインの eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 以下の場合は 10 mg、60 mL/min/1.73 m² 超の場合は 20 mg より開始し、投与開始 4 週間後以降は血清カリウム値及び eGFR 低下率に応じて用量調節された（表 5）。

⁵⁾ 主要評価項目についてプラセボ群に対する本薬群の低下率を 19%（発現率比 0.81）と仮定し、有意水準を 5%（両側）、検出力を 90%とした場合、必要イベント数は 2375 件と算出されたことから、登録期間を 24 カ月、治験薬投与中止を年間 5%として、試験計画時には目標症例数を 5500 例（各群 2250 例）と設定した。その後、主要評価項目のイベント発現率が事前の想定より低かったことから、2022 年 12 月に目標症例数を 6000 例（各群 3000 例）に変更した。

⁶⁾ 過去 90 日以内に心不全による入院又は心不全による緊急受診がない場合

⁷⁾ 心不全治療の開始若しくは変更を要する心不全により入院した場合、又は利尿薬の静脈内投与を要する心不全により緊急受診した場合

表 5 治験薬の用量調節基準

血清カリウム (mmol/L)		用量
投与開始後 1 回目の測定時		
5.0 未満		<ul style="list-style-type: none"> 20 mg 1 日 1 回投与の場合、40 mg 1 日 1 回投与に増量する (eGFR^a の低下率が 30% 未満の場合に限る)。 10 mg 1 日 1 回投与の場合、20 mg 1 日 1 回投与に増量する (eGFR^a の低下率が 30% 未満の場合に限る)。 ただし、治験薬の用量が最大用量の場合、当該用量を維持する。
5.0 以上 5.5 未満		用量を維持する。
5.5 以上 6.0 未満 (a)		<ul style="list-style-type: none"> 40 mg 1 日 1 回投与の場合、20 mg 1 日 1 回投与に減量する。 20 mg 1 日 1 回投与の場合、10 mg 1 日 1 回投与に減量する。 10 mg 1 日 1 回投与の場合、治験薬投与を中断する。 上記いずれの場合も、72 時間以内に血清カリウム値を再測定する。
6.0 以上 (b)		治験薬投与を中断し、72 時間以内に血清カリウム値を再測定する。
投与開始後 2 回目以降の測定時		
1 回目の測定時に (a) の場合	5.5 未満	用量を維持する
	5.5 以上	<ul style="list-style-type: none"> 20 mg 1 日 1 回投与の場合、10 mg 1 日 1 回投与に減量する。 10 mg 1 日 1 回投与の場合、治験薬投与を中断し、血清カリウム値を再測定する。 治験薬投与を中断していた場合、治験薬投与の中断を継続する。さらに血清カリウム値をモニタリングし、血清カリウム値が 5.5 mmol/L 未満を示した後、10 mg 1 日 1 回から治験薬投与を再開する。
1 回目の測定時に (b) の場合	5.5 未満	10 mg 1 日 1 回から治験薬投与を再開する。
	5.5 以上	治験薬投与の中断を継続する。さらに血清カリウム値をモニタリングし、5.0 mmol/L 未満を示した後、10 mg 1 日 1 回から治験薬投与を再開する。
1 回目の測定時に (a) (b) 以外の場合	1 回目の測定時と同じ	

a：試験期間中の腎機能の評価は、以下のとおりとされた。

- ベースラインからの eGFR の低下が 25% 以上 40% 未満の場合、腎機能に影響を及ぼす併用薬、有害事象等の原因を確認する。臨床的に必要と判断された場合、当該原因に対処する。
- ベースラインからの eGFR の低下が 40% 以上の場合、腎機能に影響を及ぼす併用薬、有害事象等の原因を確認する。また、治験担当医師の判断で、eGFR/クレアチニンのモニタリングを継続し、患者ごとに決定される許容可能な数値に達した場合は、治験薬を減量又は投与中断できる。4 週間後に再検査を行い、eGFR の低下が 50% 以上又は 57% 以上であるかを確認する。

治験薬投与期間中、以下の薬剤の併用は禁止され、カリウム低下薬の併用は可能とされた。

- エプレレノン、スピロノラクトン、canrenone、エサキセレノン、レニン阻害薬又はカリウム保持性利尿薬
- 次のいずれかを 2 剤以上：ACE 阻害薬、ARB 又は ARNI
- 強い CYP3A4 阻害剤又は強い若しくは中等度の CYP3A4 誘導剤

無作為化された 6016 例（プラセボ群 3005 例、本薬群 3011 例、以下同順）から重大な GCP 違反のあった 15 例⁸⁾（7 例、8 例）を除外した 6001 例（2998 例、3003 例）（うち日本人は 143 例、143 例）が FAS とされ、有効性の解析対象集団とされた。FAS のうち、治験薬が 1 回以上投与された 5986 例（2993 例、2993 例）（うち日本人は 143 例、143 例）が安全性解析対象集団とされた。治験薬の投与中止例は 1929 例（977 例、952 例）（うち日本人は 43 例、42 例）であり、主な中止理由は、死亡 688 例（356 例、332

⁸⁾ ルーマニアの治験実施施設での同意取得プロセスの不備、不完全な病歴プロファイル、患者の適格性確認の不備、及び eCRF 内の病歴及び併用薬に関する情報の不足が認められた無作為化割付けされた全症例（13 例）、並びにブルガリアの異なる 2 施設で登録された同一症例（2 例）

例) (うち日本人は 12 例、9 例)、患者判断 429 例 (217 例、212 例) (うち日本人は 4 例、12 例)、有害事象 270 例 (127 例、143 例) (うち日本人は 12 例、10 例)、プロトコル違反 135 例 (72 例、63 例) (うち日本人は 1 例、1 例) であった。

FAS における治験薬の投与期間の中央値 (範囲) は、全体集団のプラセボ群で 28.07 (0~43.9) カ月、本薬群で 28.03 (0~43.9) カ月、日本人集団のプラセボ群で 34.60 (1.1~43.2) カ月、本薬群で 33.63 (0.1~43.2) カ月であった。また、全体集団において、治験薬の開始用量が 10 mg 1 日 1 回であって 1 回増量した⁹⁾ 患者の割合は、プラセボ群 68.2%、本薬群 62.7%であり、開始用量が 20 mg 1 日 1 回であって 1 回増量した¹⁰⁾ 患者の割合は、プラセボ群 72.8%、本薬群 67.9%であった。

本試験では、主要評価項目について必要なイベント数の約 3 分の 2 が収集された時点で、試験の早期有効中止の検討を目的とした中間解析¹¹⁾ の実施が計画された。中間解析の結果、独立データモニタリング委員会の勧告に基づき、本試験は主要評価項目の必要イベントが目標に達するまで継続することとされた。

有効性について、主要評価項目は心血管死¹²⁾、並びに初発及び再発の心不全イベント (心不全による入院¹³⁾ 及び心不全による緊急受診¹⁴⁾) から構成される心血管複合エンドポイントとされた。有効性イベントの発現状況は表 6 のとおりであり、本薬群のプラセボ群に対する優越性が示された ($p=0.0072$ (有意水準: 両側 0.04967)、Andersen-Gill モデル¹⁵⁾)。主要評価項目のイベント発現までの期間に関する平均累積関数は、図 1 のとおりであった。

また、日本人集団での有効性イベントの発現状況は、表 7 のとおりであった。

⁹⁾ 10 mg から 20 mg 以上への変更、及び 0 mg (中断) から 20 mg 以上への変更を含む。

¹⁰⁾ 20 mg から 40 mg 以上への変更、10 mg から 40 mg 以上への変更、及び 0 mg (中断) から 40 mg 以上への変更を含む。

¹¹⁾ 中間解析に用いる有意水準は Haybittle-Peto 法を用いて 0.0027 (両側) とされた。

¹²⁾ 急性心筋梗塞、心臓突然死、突然死、心不全による死亡、脳卒中による死亡、心血管処置による死亡、心血管出血による死亡、その他の心血管疾患を原因とする死亡が含まれる。

¹³⁾ 入院 (入院期間が 24 時間以上、又は入院及び退院の時間が不明な場合は暦日の変更) を伴う心不全。患者は、来院時に心不全の新たな症状又は悪化症状 (身体検査所見及び/又は臨床検査基準) を呈し、心不全に特化した治療の開始又は強化を受けることとされた。

¹⁴⁾ 予定外の緊急外来又は救急外来を受診したが、心不全による入院の定義を満たさない場合で、以下のすべてに該当する場合と定義された。

- 心不全による入院と同じ基準で定義される、心不全の新たな症状及び悪化症状 (身体診察所見及び/又は臨床検査基準) を呈す
- 利尿薬若しくは血管作動薬の静脈内投与 (経口利尿薬療法的大幅な増強は除外)、又は機械的介入若しくは外科的介入の開始

¹⁵⁾ 投与群を固定効果、併合された国/地域及び LVEF (60%未満、60%以上) を層別因子とした Andersen-Gill モデル (Ann Stat 1982; 10: 1100-20)

表6 全体集団での有効性イベントの発現状況 (FAS)

エンドポイント	プラセボ群 (2998 例)	本薬群 (3003 例)	発現率比又はハザード比 [95%CI]
心血管死及び心不全イベント (初発及び再発)	1283	1083	0.84 [0.74, 0.95] ^a
心血管死	260 (8.7)	242 (8.1)	0.93 [0.78, 1.11] ^b
心不全イベント (初発及び再発)	1024	842	0.82 [0.71, 0.94] ^a
心不全による入院	877	744	—
心不全による緊急受診	147	98	—
全死因死亡	522 (17.4)	491 (16.4)	0.93 [0.83, 1.06] ^b

発現例数 (発現割合%)。ただし、心不全イベント (初発及び再発) は発現件数を記載した。

—: 算出なし

a: 投与群を固定効果、併合された国/地域及びベースラインの LVEF (60%未満、60%以上) を層別因子とした Andersen-Gill モデルによる発現率比

b: 投与群を固定効果、併合された国/地域及びベースラインの LVEF (60%未満、60%以上) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルによるハザード比

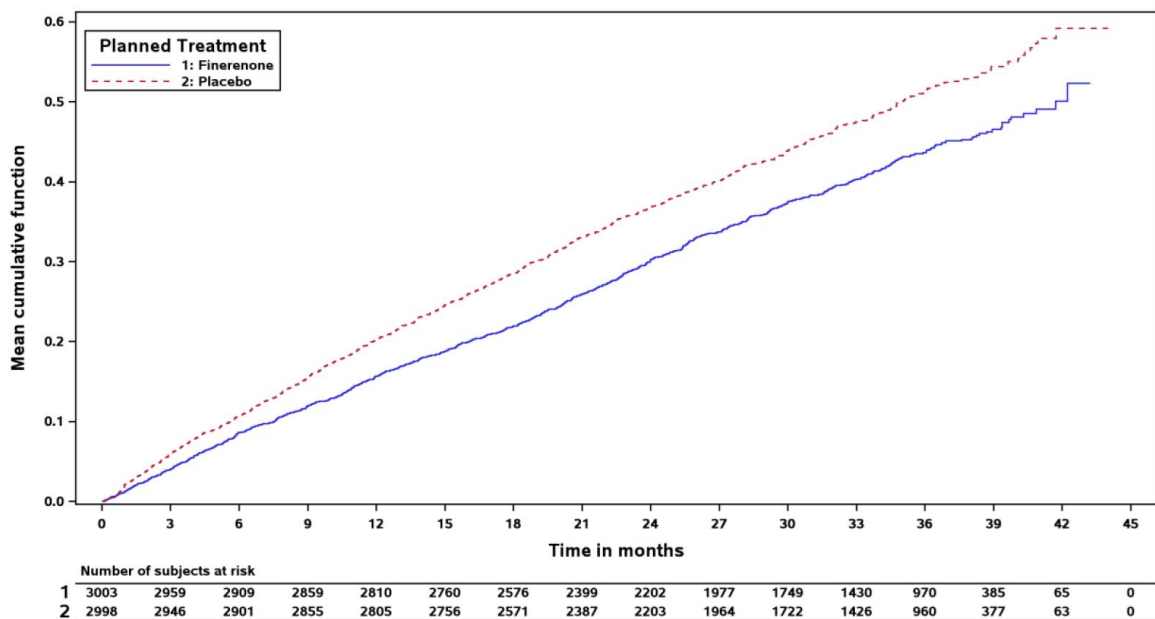


図1 心血管死及び心不全イベント (初発及び再発) の発現までの期間の平均累積関数 (Nelson-Aalen 推定値、FAS (全体集団))

表7 日本人集団での有効性イベントの発現状況 (FAS)

エンドポイント	プラセボ群 (143 例)	本薬群 (143 例)	発現率比又はハザード比 [95%CI]
心血管死及び心不全イベント (初発及び再発)	80	63	0.76 [0.45, 1.28] ^a
心血管死	14 (9.8)	13 (9.1)	0.90 [0.42, 1.91] ^b
心不全イベント (初発及び再発)	66	50	0.73 [0.42, 1.27] ^a
心不全による入院	52	42	—
心不全による緊急受診	14	8	—
全死因死亡	33 (23.1)	21 (14.7)	0.61 [0.35, 1.06] ^b

発現例数 (発現割合%)。ただし、心不全イベント (初発及び再発) は発現件数を記載した。

—: 算出なし

a: 投与群を固定効果及びベースラインの LVEF (60%未満、60%以上) を層別因子とした Andersen-Gill モデルによる発現率比

b: 投与群を固定効果及びベースラインの LVEF (60%未満、60%以上) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルによるハザード比

安全性について、全体集団及び日本人集団における治験薬投与開始から最終投与3日後までに発現した有害事象の発現状況は、表8及び表9のとおりであった。

表8 全体集団での有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	プラセボ群 (2993 例)	本薬群 (2993 例)
すべて有害事象	82.3 (2464)	84.0 (2515)
いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象		
COVID-19	11.8 (353)	11.6 (346)
高カリウム血症	3.8 (113)	8.8 (264)
低血圧	4.5 (134)	7.3 (218)
腎機能障害	3.9 (117)	6.6 (199)
貧血	6.2 (186)	6.4 (191)
浮動性めまい	4.7 (141)	5.8 (174)
下痢	4.4 (132)	5.7 (172)
尿路感染	5.6 (168)	5.6 (169)
肺炎	5.8 (175)	5.3 (158)
糸球体濾過率減少	3.6 (108)	5.2 (157)
心不全	6.1 (182)	4.3 (129)
高血圧	6.2 (185)	3.6 (108)
低カリウム血症	6.7 (200)	3.0 (89)

発現割合%（発現例数）

表9 日本人集団での有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	プラセボ群 (143 例)	本薬群 (143 例)
すべて有害事象	93.7 (134)	97.9 (140)
いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象		
上咽頭炎	13.3 (19)	19.6 (28)
便秘	11.2 (16)	16.8 (24)
腎機能障害	8.4 (12)	14.7 (21)
脱水	7.0 (10)	14.0 (20)
COVID-19	9.1 (13)	11.2 (16)
下痢	7.0 (10)	11.2 (16)
挫傷	11.9 (17)	9.1 (13)
背部痛	11.2 (16)	7.7 (11)
心不全	20.3 (29)	5.6 (8)
尿路感染	11.2 (16)	2.8 (4)
低カリウム血症	11.2 (16)	2.1 (3)

発現割合%（発現例数）

死亡に至った有害事象は、全体集団のプラセボ群 8.0%（239/2993 例）、本薬群 6.8%（204/2993 例）に認められ、いずれかの群で 0.5%以上に発現した事象は、死亡（プラセボ群 1.7%、本薬群 1.0%、以下同順）、突然死（0.6%、0.5%）、肺炎（0.4%、0.5%）、心突然死（0.5%、0.5%）、COVID-19（0.5%、0.1%）であった。死亡に至った有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定された。日本人集団では、死亡に至った有害事象は、プラセボ群 11.9%（17/143 例：心不全 5 例、急性心不全、心肺停止、肺炎、心筋虚血、十二指腸潰瘍、死亡、誤嚥性肺炎、悪液質、マラスムス、急性骨髄性白血病、胃癌及び肺の悪性新生物各 1 例）、本薬群 2.8%（4/143 例：心肺停止、低体温、心突然死及び肺の悪性新生物各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、全体集団のプラセボ群 40.5% (1213/2993 例)、本薬群 38.7% (1157/2993 例) に認められ、いずれかの群で 2% 以上に発現した事象は、肺炎 (3.7%、2.9%)、心房細動 (2.4%、2.6%)、COVID-19 (2.4%、2.3%) であった。重篤な有害事象のうち、プラセボ群の急性腎障害及び腎機能障害各 5 例、高カリウム血症 4 例、心不全、痛風及び起立性低血圧各 2 例、鉄欠乏性貧血、敗血症、電解質失調、低ナトリウム血症、背部痛、失神、多尿、尿細管間質性腎炎及び低血圧各 1 例、本薬群の高カリウム血症及び急性腎障害各 15 例、低血圧 7 例、腎機能障害 5 例、低ナトリウム血症 4 例、浮動性めまい及び腎不全各 3 例、失神 2 例、貧血、心房細動、白内障、便秘、下痢、無力症、過量投与、血中カリウム増加、糸球体濾過率減少、成人 FTT、脱水、起立不耐性、循環虚脱及び起立性低血圧各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。日本人集団では、重篤な有害事象は、プラセボ群 49.0% (70/143 例)、本薬群 49.0% (70/143 例) に認められ、いずれかの群で 2% 以上に発現した事象は、心房細動 (3.5%、2.8%)、COVID-19 (1.4%、2.8%)、白内障 (0.7%、2.8%)、肺炎 (2.8%、2.8%)、狭心症 (0%、2.1%)、大腸ポリープ (0%、2.1%)、肺の悪性新生物 (2.1%、1.4%)、心不全 (4.9%、0%)、間質性肺疾患 (2.1%、0%)、硬膜下血腫 (2.8%、0%) 及び単径ヘルニア (1.4%、2.1%) であった。重篤な有害事象のうち、プラセボ群の起立性低血圧 1 例、本薬群の貧血、急性腎障害及び腎機能障害各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、全体集団のプラセボ群 2.8% (83/2993 例)、本薬群 3.2% (96/2993 例) に認められ、いずれかの群で 0.1% 以上に発現した事象は、高カリウム血症 (0.2%、0.4%)、無力症 (0%、0.2%)、腎機能障害 (0.1%、0.2%)、下痢 (0.1%、0.1%)、悪心 (0.1%、0.1%)、呼吸困難 (0.1% 未満、0.1%)、低血圧 (0%、0.1%)、心不全 (0.1%、0.1% 未満)、糸球体濾過率減少 (0.1%、0.1% 未満)、肺炎 (0.1%、0%) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、プラセボ群の高カリウム血症 5 例、下痢及び悪心各 3 例、浮動性めまい、腎不全及び腎機能障害各 2 例、酸消化性障害、消化不良、消化器痛、腹部不快感、不快感、倦怠感、糸球体濾過率減少、体重減少、電解質失調、労作性呼吸困難、そう痒症、発疹及び潮紅各 1 例、本薬群の高カリウム血症 10 例、下痢 4 例、無力症及び呼吸困難各 3 例、低血圧及び腎機能障害各 2 例、動悸、回転性めまい、上腹部痛、悪心、腹部不快感、疲労、過敏症、糸球体濾過率減少、低ナトリウム血症、浮動性めまい、起立不耐性、うつ病、不眠症、急性腎障害、腎不全、女性化乳房及びアレルギー性皮膚炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。日本人集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 4.2% (6/143 例：心不全 2 例、不安障害・食欲減退、認知症、間質性肺疾患及び誤嚥性肺炎各 1 例)、本薬群 3.5% (5/143 例：アミロイドーシス、心アミロイドーシス、認知症、胸水及び腎機能障害各 1 例) に認められ、そのうち、本薬群で認められた腎機能障害 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 主要評価項目の妥当性について

申請者は、20103 試験の主要評価項目の設定について、以下のように説明した。20103 試験では、心血管死及び心不全イベントからなる複合エンドポイント为主要評価項目とした。心不全イベントの構成要素について、心不全による緊急受診と心不全による入院とで死亡リスクは同様であったとの報告 (Circulation 2016; 133: 2254-62、Eur J Heart Fail 2014; 16: 560-5) があること等を踏まえ、心不全による入院のみでなく心不全による緊急受診も含めることとした。

また、20103 試験では、心不全による緊急受診として収集されるイベントの臨床的意義に地域間で差異が生じる可能性を低減するため、治験実施計画書において心不全による緊急受診を事前に定義した上で、その該当性を臨床イベント判定委員会が盲検下で判定した。20103 試験での心不全による緊急受診の発現状況を地域別に検討した結果、患者数及びイベント数の少なかった北米を除き、いずれの地域でも心不全による緊急受診の発現率（件/100 人・年）はプラセボ群よりも本薬群で低い傾向がみられ、地域間で明確な違いは認められなかった（表 10）。

表 10 地域別の心不全による緊急受診の発現状況（FAS）

地域	プラセボ群	本薬群	発現率比 [95%CI] ^a
日本	3.69 [2.01; 6.77] 14 (143)	2.06 [0.79; 5.41] 8 (143)	0.55 [0.18; 1.70]
アジア（日本を含む）	1.76 [1.07; 2.88] 21 (490)	1.24 [0.67; 2.30] 15 (493)	0.70 [0.32; 1.55]
西欧、オセアニア及びその他の地域	4.79 [3.49; 6.58] 71 (632)	2.79 [1.87; 4.17] 41 (624)	0.58 [0.35; 0.97]
東欧	0.62 [0.39; 0.99] 21 (1321)	0.33 [0.16; 0.68] 11 (1329)	0.52 [0.22; 1.25]
北米	2.60 [1.53; 4.40] 13 (236)	3.42 [2.09; 5.60] 18 (235)	1.34 [0.65; 2.76]
中南米	3.03 [1.76; 5.20] 21 (319)	1.88 [0.74; 4.79] 13 (322)	0.62 [0.21; 1.82]

上段：発現率（件/100 人・年） [95%CI]、下段：発現件数（対象例数）

a：投与群を固定効果及びベースラインの LVEF（60%未満、60%以上）を層別因子とした Andersen-Gill モデルによる発現率比

機構は、以下のように考える。主要評価項目である心血管複合エンドポイントのうち、心不全による緊急受診については、地域間で医療環境の違いによりその臨床的意義に差が生じる可能性が否定できないものの、20103 試験では事前に定義された指標及び判断基準により臨床イベント判定委員会が盲検下でイベント判定を行うこととされ、結果として心不全による緊急受診の発現状況に明確な地域間差は認められなかった。また、当該試験で発現した心血管複合エンドポイントのイベント数に対する心不全による緊急受診のイベント数が占める割合は低かったこと（表 6）も踏まえれば、主要評価項目の構成要素として心不全による緊急受診を含めた上で、慢性心不全患者に対する本薬の有効性を評価することは可能と判断する。ただし、主要評価項目の各構成要素の臨床的重要性の差異も考慮し、構成要素別の結果からも主要評価項目に基づく有効性評価の結論が支持されることを確認する必要がある。

7.R.1.2 有効性の評価結果について

申請者は、20103 試験での有効性の評価結果について、以下のように説明した。

① 心血管複合エンドポイントの発現抑制効果について

主要評価項目とされた心血管死並びに初発及び再発の心不全イベントの発現状況は表 6 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された。また、各構成要素の結果も本薬の有効性を支持する結果であった。なお、主要評価項目の主要解析では心血管複合エンドポイントの初発イベントだけでなく再発イベントも含めて評価したことから、補足的解析として心血管複合エンドポイントの初発イベントのみを評価した結果、心血管死又は初発の心不全イベントの発現までの期間の累積発現関数は図 2 のとおりであり、初発イベントに限定した結果からも本薬の有効性が支持された。

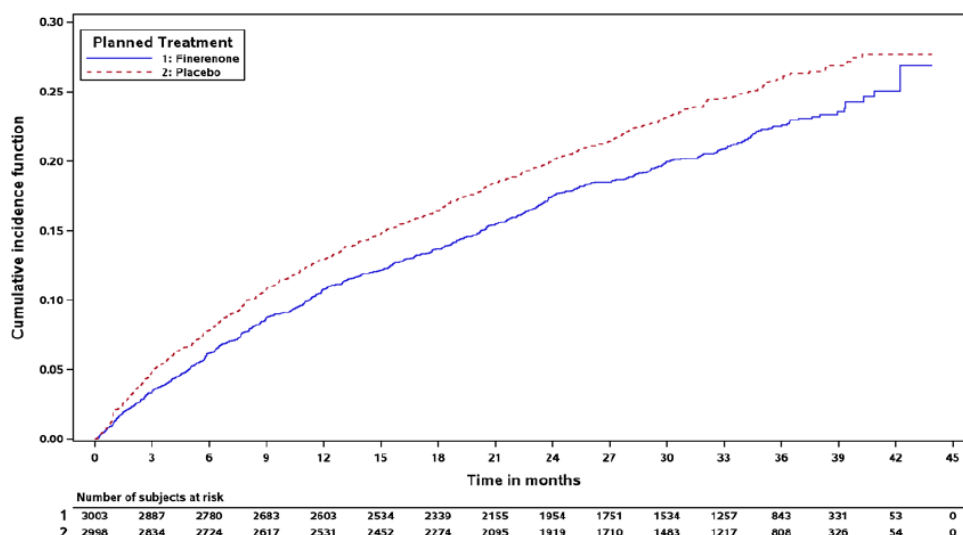


図2 心血管死又は初発の心不全イベントの発現までの期間の累積発現関数
(Aalen-Johansen 推定値、FAS (全体集団))

副次評価項目とされた、初発及び再発の心不全イベントの発現までの期間、投与 6、9 及び 12 カ月後における KCCQ-TSS スコアのベースラインからの変化量、投与 12 カ月後における NYHA 心機能分類のベースラインからの改善割合、並びに全死因死亡の発現までの期間について、いずれもプラセボ群と比較して本薬群で悪化する傾向は認められなかった。

以上より、20103 試験の結果から、LVEF が 40%以上の慢性心不全患者に対する本薬の有効性が示された。

② 腎複合エンドポイントの発現抑制効果について

20103 試験の副次評価項目として、4 週間以上持続するベースライン値から 50%以上の持続的な eGFR 低下¹⁶⁾、持続的な eGFR の 15 mL/min/1.73 m²未満への低下、透析の開始又は腎移植から構成される腎複合エンドポイントが設定され、それぞれの発現状況及び腎複合エンドポイントの初回発現までの期間の累積発現関数は表 11 及び図 3 のとおりであった。

腎複合エンドポイントを発現した患者の割合はプラセボ群と比較して本薬群で高かったが、発現したイベントのほとんどは「4 週間以上持続するベースライン値から 50%以上の持続的な eGFR 低下」であり、「透析の開始」の発現はいずれの投与群でも少数で、「腎移植」を実施した患者はいなかった。これらの結果は、20103 試験に組み入れられた患者は腎疾患の進行のリスクの低い集団であったことを反映したものと考えられた。

¹⁶⁾ 治験実施計画書改訂第 2 版 (2022 年 5 月 16 日) において、eGFR のベースライン値からの低下の割合が「40%以上」から「50%以上」に変更された。

表 11 腎複合エンドポイントの発現状況 (FAS)

全体集団	プラセボ群 (2998 例)	本薬群 (3003 例)	ハザード比 [95%CI] ^a
腎複合エンドポイント	55 (1.8)	75 (2.5)	1.33 [0.94; 1.89]
4 週間以上持続するベースライン値から 50%以上の持続的な eGFR 低下	52 (1.7)	73 (2.4)	—
持続的な eGFR の 15 mL/min/1.73 m ² 未満への低下	12 (0.4)	25 (0.8)	—
透析の開始	6 (0.2)	7 (0.2)	—
腎移植	0 (0)	0 (0)	—
日本人集団	プラセボ群 (143 例)	本薬群 (143 例)	ハザード比 [95%CI] ^a
腎複合エンドポイント	3 (2.1)	7 (4.9)	2.30 [0.59; 8.88]
4 週間以上持続するベースライン値から 50%以上の持続的な eGFR 低下	3 (2.1)	7 (4.9)	—
持続的な eGFR の 15 mL/min/1.73 m ² 未満への低下	1 (0.7)	1 (0.7)	—
透析の開始	0 (0)	0 (0)	—
腎移植	0 (0)	0 (0)	—

発現例数（発現割合）、—：該当なし

a：投与群を固定効果、併合された国/地域及びベースラインの LVEF（60%未満、60%以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルによるハザード比

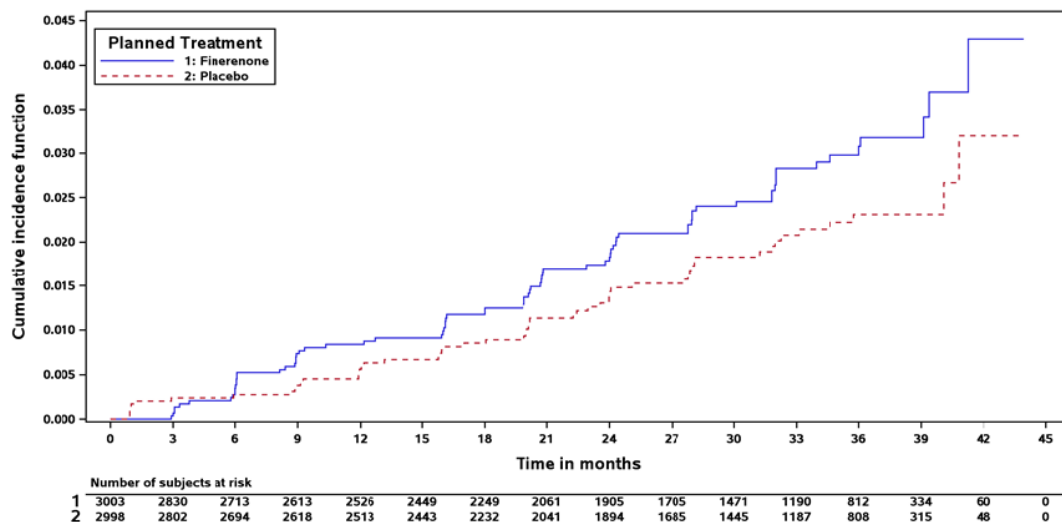


図 3 腎複合エンドポイントの初回発現までの期間の累積発現関数
(Aalen-Johansen 推定値、全体集団 (FAS))

20103 試験での全体集団及び日本人集団における治験薬投与後の eGFR のベースラインからの変化量の推移は、表 12 のとおりであった。

表 12 20103 試験における治験薬投与後の
eGFR のベースラインからの変化量の推移 (mL/min/1.73 m²) (FAS)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
ベースライン値	62.3±20.0 (2998)	61.9±19.4 (3003)	49.5±15.6 (143)	50.7±14.8 (143)
ベースラインからの変化量				
投与 1 カ月目	-0.3±9.5 (2789)	-2.7±10.6 (2798)	0.3±5.6 (143)	-2.0±7.1 (141)
投与 3 カ月目	-0.1±10.0 (2699)	-3.4±11.5 (2727)	0.6±6.1 (141)	-4.4±8.2 (142)
投与 6 カ月目	-0.5±10.8 (2602)	-4.0±12.0 (2602)	0.1±6.2 (140)	-4.1±8.9 (141)
投与 9 カ月目	-0.8±11.1 (2446)	-4.2±12.2 (2439)	0.6±6.5 (135)	-4.8±9.7 (129)
投与 12 カ月目	-0.8±11.1 (2428)	-4.0±11.9 (2423)	-0.1±6.8 (134)	-4.5±9.4 (134)
投与 24 カ月目	-1.9±12.6 (1808)	-5.2±12.9 (1832)	-2.1±10.4 (105)	-6.1±10.4 (112)
投与 36 カ月目	-2.7±12.8 (701)	-5.2±12.2 (685)	-1.3±11.2 (55)	-7.5±10.5 (59)

平均値±標準偏差 (例数)

全体集団では、投与 1 カ月目の eGFR のベースラインからの変化量 (平均値) は、プラセボ群と比較して本薬群で大きく、その群間差は投与 6 カ月目に最大となり、これ以降は試験終了まで同程度の群間差を維持していた。20103 試験の投与初期 (ベースラインから投与開始 3 カ月目まで) 及びそれ以降 (投与開始 3 カ月目から投与終了時) における eGFR の年間減少率を算出した結果、それぞれプラセボ群で -0.32 及び -1.15 mL/min/1.73 m²/年、本薬群で -12.33 及び -0.96 mL/min/1.73 m²/年であり、本薬投与により eGFR は投与開始初期に顕著に低下したものの、以降は大きく低下する傾向はなかった。また、DKD 患者を対象とした臨床試験 (16244 試験及び 17530 試験) の本薬群でも、GFR の年間減少率の低下幅は、投与初期は急峻 (-9.618 及び -10.507 mL/min/1.73 m²/年) である一方、投与開始 4 カ月以降の変化は緩やか (-2.653 及び -2.371 mL/min/1.73 m²/年) であり¹⁷⁾、慢性心不全患者と概ね同様の eGFR の低下傾向が示されている。

機構は、副次評価項目とされた腎複合エンドポイントについて、DKD 患者とは異なり、慢性心不全患者では本薬による発現抑制効果を示すことができなかった理由を説明した上で、当該成績が本薬による腎機能悪化のリスクを示唆するものではないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。20103 試験の本薬群で認められた腎複合エンドポイントのほとんどは、「4 週間以上持続するベースライン値から 50% 以上の持続的な eGFR 低下」であった。DKD 患者を対象とした臨床試験 (16244 試験及び 17530 試験) では、腎不全の発症 (末期腎不全又は持続的な eGFR の 15 mL/min/1.73 m² 未満への低下) も含めて腎複合エンドポイントに対する本薬の有効性が認められたが、20103 試験では腎機能悪化のリスクの低い患者が組み入れられたために、腎不全に関連するイベントの発現数が少なかったと考えられた。

加えて、20103 試験の本薬群では、投与初期より体重の減少及び NT-proBNP の低下並びに血中尿素窒素の上昇等の臨床検査値の変動が認められ、血行動態への影響が示唆されていることから、本薬のナトリウム利尿作用による心不全の溢水傾向の改善が eGFR の低下の程度に影響を及ぼした可能性が考えられる。20103 試験で本薬投与により認められた eGFR の低下は進行性ではなく、末期腎不全に至った症

¹⁷⁾ DKD 患者を対象とした臨床試験 (16244 試験及び 17530 試験) の GFR の年間減少率については、DKD の適応に係る初回承認申請時以降に GCP 違反が明らかとなったことから、該当する被験者のデータを適宜的に除外し再解析を行った。なお、いずれの試験でもこれらの被験者の除外による試験結果への影響は認められなかった。

例が少数であったこと等も踏まえれば、本薬投与による eGFR の低下は腎臓の構造的異常とは関連がないものと考えられる。

以上のように、慢性心不全患者では本薬による腎複合エンドポイントの発現抑制効果が示されなかったが、その理由としては DKD 患者との患者背景の違い等が考えられ、本薬による腎機能悪化のリスクを示唆するものではないと考える。

機構は、以下のように考える。20103 試験では、主要評価項目とされた心血管複合エンドポイントについて本薬群のプラセボ群に対する優越性が示され、その構成要素である心血管死、心不全による入院及び緊急受診のいずれも本薬の有効性を支持する結果であったことから、LVEF が 40%以上の慢性心不全患者に対する本薬の有効性が示されたと判断する。加えて、ベースラインの LVEF 別の成績 (7.R.1.4.1 項参照) も踏まえ、HFpEF 又は HFmrEF 患者のいずれに対しても本薬の有効性が期待できる。

20103 試験の副次評価項目とされた腎複合エンドポイントについて、本薬による発現抑制効果は示されていないものの、DKD 患者と慢性心不全患者で異なる結果となった要因に関する申請者の説明について一定の理解は可能であり、eGFR の低下の程度及び腎機能悪化のリスクに関する検討結果 (7.R.2.3 項参照) も踏まえれば、本薬投与により臨床で重大な腎機能障害が生じる可能性は低いと判断する。ただし、慢性心不全患者でも本薬投与後に eGFR の低下が認められたことを踏まえ、DKD 患者と同様に、本薬の投与開始初期に eGFR が低下することに留意し、投与開始後は定期的に eGFR を測定した上で、eGFR に応じて用量を調節する必要がある旨を注意喚起する必要がある。

7.R.1.3 日本人集団の有効性について

申請者は、国際共同試験である 20103 試験に日本人が参加したことの妥当性及び日本人での本薬の有効性について、以下のように説明した。

① 20103 試験に日本人が参加したことの妥当性について

20103 試験への日本からの参加に際し、本薬の治療効果に影響を及ぼす可能性のある内因性及び外因性民族的要因について検討した。内因性民族的要因について、国内外の HFpEF 患者を対象とした観察研究から、海外と比較して日本の患者では男性の割合が高く、心不全の基礎疾患に占める虚血性心疾患の割合が低い傾向が認められているが (Circ J 2009; 73: 1893-900、J Am Coll Cardiol 2006; 47: 76-84 等)、これらの患者背景の違いが本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響は限定的であると考えた。また、慢性心不全患者に本薬を投与したときの PK は、外国人と比較して日本人でやや高い傾向が認められたが、主に体重の違いによるものと考えられた (6.R.1 項参照)。

20103 試験に組み入れられた患者の背景について、日本人集団では全体集団と比較して、75 歳以上の患者、ベースラインの SGLT2 阻害薬の使用歴有りの患者、NYHA 心機能分類 II 度の患者、eGFR が 25 以上 60 mL/min/1.73 m²未満の患者及び CKD の既往歴を有する患者の割合が高く、女性の患者、BMI が 30 kg/m²以上の患者及びベースラインの eGFR が 60 mL/min/1.73 m²以上の患者の割合が低かった (表 13)。全体集団と日本人集団の間で差異が認められた患者背景因子はあるものの、これら背景因子の違いは主要評価項目とされた心血管複合エンドポイントの評価に大きな影響を及ぼすものではないと考えた (表 14)。

表 13 全体集団と日本人集団における患者背景の分布 (FAS)

背景因子		全体集団		日本人集団	
		プラセボ群 (2998 例)	本薬群 (3003 例)	プラセボ群 (143 例)	本薬群 (143 例)
年齢	75 歳未満	1726 (57.6)	1717 (57.2)	44 (31.0)	54 (37.8)
	75 歳以上	1272 (42.4)	1286 (42.8)	99 (69.2)	89 (62.2)
性別	男性	1621 (54.1)	1648 (54.9)	92 (64.3)	96 (67.1)
	女性	1377 (45.9)	1355 (45.1)	51 (35.7)	47 (32.9)
BMI (kg/m ²) ^a	30 未満	1638 (54.6)	1658 (55.2)	132 (92.3)	131 (91.6)
	30 以上	1354 (45.2)	1338 (44.6)	11 (7.7)	12 (8.4)
ベースラインの SGLT2 阻害薬の使用歴	あり	424 (14.1)	393 (13.1)	29 (20.3)	30 (21.0)
	なし	2574 (85.9)	2610 (86.9)	114 (79.7)	113 (79.0)
CKD の既往歴	あり	549 (18.3)	564 (18.8)	47 (32.9)	46 (32.2)
	なし	2449 (81.7)	2439 (81.2)	96 (67.1)	97 (67.8)
心不全の重症度 (NYHA 心機能分類) ^b	II	2065 (68.9)	2081 (69.3)	128 (89.5)	131 (91.6)
	III	910 (30.4)	903 (30.1)	15 (10.5)	12 (8.4)
	IV	23 (0.8)	18 (0.6)	0 (0)	0 (0)
ベースラインの 腎機能 (eGFR (mL/min/1.73 m ²))	25 未満	13 (0.4)	19 (0.6)	1 (0.7)	0 (0)
	25 以上 60 未満	1424 (47.5)	1432 (47.7)	106 (74.1)	103 (72.0)
	60 以上	1561 (52.1)	1552 (51.7)	36 (25.2)	40 (28.0)

例数 (割合%)

a : BMI が不明の患者がプラセボ群で 6 例、本薬群で 7 例認められた。

b : NYHA 心機能分類が不明の患者が本薬群で 1 例認められた。

外因性民族的要因について、国内の心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版及び 2025 年版)、欧州心臓病学会ガイドライン (2016 年版及び 2023 年 Focused Update 版) 及び米国心臓病学会/米国心臓協会/米国心不全学会ガイドライン (2022 年版) の内容を踏まえると、HFpEF 又は HFmrEF の定義及び診断基準に国内外で違いはなく、HFmrEF 及び HFpEF 患者に対して推奨される心不全治療薬も概ね同様である。

以上より、内因性及び外因性民族的要因の観点から、国際共同治験である 20103 試験に日本人が参加したことは妥当と考える。

② 日本人集団における有効性について

20103 試験における日本人集団の主要評価項目及びその構成要素並びに全死因死亡の結果は表 7 のとおりであり、いずれも本薬群でプラセボ群と比較して発現が少なかった。副次評価項目である初発及び再発の心不全イベントの発現までの期間、投与 6、9 及び 12 カ月後における KCCQ-TSS スコアのベースラインからの変化量、投与 12 カ月後における NYHA 心機能分類のベースラインからの改善割合、並びに全死因死亡の発現までの期間についても、プラセボ群と比較して本薬群で悪化する傾向は認められなかった。また、日本人集団では症例数が少なく、結果の解釈には限界があるが、腎複合エンドポイントの発現率がプラセボ群と比べて本薬群で数値上高い傾向も全体集団と同様であった (表 11)。

以上のように、日本人集団の有効性の結果は全体集団の結果と一貫していた。

機構は、以下のように考える。内因性及び外因性民族的要因の事前検討において本薬の有効性評価に大きな影響を及ぼすような大きな国内外差は認められず、20103 試験に日本人が参加したことは妥当であった。20103 試験の全体集団と日本人集団の間で一部の患者背景因子の分布に差異が認められたものの (表 13)、これらの背景因子別の部分集団解析の結果 (表 14) から、当該差異は本薬の有効性に大き

な影響を及ぼすものではないと判断できる。その上で、20103 試験の日本人集団でも、主要評価項目及びその構成要素並びに全死因死亡について本薬群のプラセボ群に対する発現率比又はハザード比の点推定値が 1 を下回る等、全体集団と一貫した成績が得られたことを踏まえると、20103 試験で認められた本薬の有効性は、日本人の HFpEF 又は HFmrEF 患者でも期待できると判断する。

7.R.1.4 背景因子別の有効性について

申請者は、本薬の有効性に影響を及ぼす背景因子について、以下のように説明した。20103 試験の主要評価項目とされた心血管複合エンドポイントについて、主な背景因子別の部分集団解析の結果は、表 14 のとおりであった。

表 14 背景因子別の主要評価項目の発現状況 (FAS)

背景因子		プラセボ群 (2998 例)	本薬群 (3003 例)	発現率比 [95%CI] ^a
年齢	75 歳未満	669 (370/1726)	508 (306/1717)	0.77 [0.64, 0.92]
	75 歳以上	614 (349/1272)	575 (318/1286)	0.90 [0.76, 1.08]
性別	男性	691 (392/1621)	632 (358/1648)	0.88 [0.74, 1.04]
	女性	592 (327/1377)	451 (266/1355)	0.78 [0.65, 0.95]
BMI	30 kg/m ² 未満	648 (379/1638)	586 (338/1658)	0.88 [0.74, 1.05]
	30 kg/m ² 以上	632 (338/1354)	486 (282/1338)	0.79 [0.66, 0.95]
ベースラインの SGLT2 阻害薬の使用歴	あり	234 (122/424)	176 (95/393)	0.83 [0.60, 1.16]
	なし	1049 (597/2574)	907 (529/2610)	0.85 [0.74, 0.98]
ベースラインの NT-pro BNP	中央値 ^b 未満	342 (215/1475)	266 (182/1458)	0.78 [0.62, 0.99]
	中央値 ^b 以上	918 (488/1438)	782 (422/1472)	0.83 [0.71, 0.96]
2 型糖尿病の既往歴	あり	638 (344/1222)	524 (291/1217)	0.83 [0.69, 1.00]
	なし	645 (375/1776)	559 (333/1786)	0.85 [0.71, 1.01]
無作為化割付け前の 心不全イベント歴	あり	1078 (583/2097)	877 (489/2087)	0.82 [0.71, 0.94]
	なし	205 (136/901)	206 (135/916)	0.97 [0.74, 1.27]
虚血性心疾患の既往	あり	757 (432/1612)	657 (374/1624)	0.86 [0.73, 1.01]
	なし	526 (287/1386)	426 (250/1379)	0.81 [0.67, 0.99]
CKD の既往歴	あり	346 (173/549)	329 (168/564)	0.97 [0.75, 1.24]
	なし	937 (546/2449)	754 (456/2439)	0.80 [0.69, 0.93]
NYHA 心機能分類	II	741 (437/2065)	646 (375/2081)	0.86 [0.73, 1.02]
	III	524 (272/910)	423 (242/903)	0.79 [0.65, 0.97]
	IV	18 (10/23)	14 (7/18)	0.60 [0.20, 1.79]

発現件数 (発現例数/解析対象例数)

a: 投与群を固定効果、併合された国/地域及びベースラインの LVEF (60%未満、60%以上) を層別因子とした Andersen-Gill モデルによる発現率比

b: 1,041.40 pg/mL

また、HFmrEF 及び HFpEF 患者では、うっ血改善を目的とした薬剤 (利尿薬) 及び併存疾患への介入を目的とした薬剤 (SGLT2 阻害薬、ACE 阻害薬、ARB 又は ARNI、β 遮断薬等) の併用が想定され、20103 試験のベースラインの併用薬の有無別の主要評価項目の結果は、表 15 のとおりであった。ベースラインでは、FAS のほぼ全例が利尿薬 (ループ利尿薬 87.3%、サイアザイド系利尿薬 13.8%)、FAS のほとんどが ACE 阻害薬、ARB 又は ARNI (79.3%)、その他の多くが β 遮断薬 (84.9%) を使用していた。

表 15 ベースラインの併用薬の使用の有無別の主要評価項目の発現状況（FAS）

併用薬の種類	併用の有無	プラセボ群	本薬群	発現率比 [95%CI] ^a
ループ利尿薬	あり	1211 (681/2621)	1032 (584/2618)	0.84 [0.74, 0.96]
	なし	72 (38/377)	51 (40/385)	0.72 [0.40, 1.31]
サイアザイド系利尿薬	あり	137 (66/402)	94 (62/429)	0.66 [0.43, 1.03]
	なし	1146 (653/2596)	989 (562/2574)	0.87 [0.76, 0.99]
SGLT2 阻害薬	あり	234 (122/424)	176 (95/393)	0.83 [0.60, 1.16]
	なし	1049 (597/2574)	907 (529/2610)	0.85 [0.74, 0.98]
ACE 阻害薬、ARB 又は ARNI	あり	951 (548/2380)	795 (470/2379)	0.83 [0.72, 0.96]
	なし	332 (171/618)	288 (154/624)	0.85 [0.66, 1.11]
β 遮断薬	あり	1085 (610/2554)	906 (519/2541)	0.84 [0.73, 0.97]
	なし	198 (109/444)	177 (105/462)	0.80 [0.59, 1.09]

発現件数（発現例数/解析対象例数）

a: 投与群を固定効果、併合された国/地域及びベースラインの LVEF (60%未満、60%以上) を層別因子とした Andersen-Gill モデルによる発現率比

以上のように、主な背景因子別の部分集団解析（表 14 及び表 15）の結果、本薬の有効性に大きな影響を及ぼす可能性のある背景因子は認められなかった。

機構は、表 14 及び表 15 に示された主な患者背景因子について、本薬の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は示唆されていないと判断する。ベースラインの LVEF 及び腎機能が本薬の有効性に及ぼす影響については、下記 7.R.1.4.1 項及び 7.R.1.4.2 項で引き続き検討する。

7.R.1.4.1 LVEF 別の有効性について

申請者は、ベースラインの LVEF が本薬の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明した。20103 試験でのベースラインの LVEF 別の主要評価項目及びその構成要素並びに全死因死亡の部分集団解析の結果は、表 16 のとおりであった。

表 16 ベースラインの LVEF 別の有効性イベントの発現状況（FAS）

LVEF	エンドポイント	プラセボ群 (1079 例)	本薬群 (1092 例)	発現率比 又はハザード比 [95%CI]
40%以上 50%未満	心血管死及び心不全イベント（初発及び再発）	496	412	0.83 [0.68, 1.02] ^a
	心血管死	119 (11.0)	102 (9.3)	0.84 [0.65, 1.10] ^b
	心不全イベント（初発及び再発）	377	310	0.83 [0.65, 1.06] ^a
	全死因死亡	201 (18.6)	191 (17.5)	0.94 [0.77, 1.15] ^b
50%以上	エンドポイント	プラセボ群 (1904 例)	本薬群 (1917 例)	発現率比 又はハザード比 [95%CI]
	心血管死及び心不全イベント（初発及び再発）	787	669	0.84 [0.71, 0.99] ^a
	心血管死	141 (7.4)	139 (7.3)	0.99 [0.78, 1.25] ^b
	心不全イベント（初発及び再発）	647	531	0.81 [0.67, 0.97] ^a
	全死因死亡	321 (16.7)	298 (15.7)	0.92 [0.78, 1.08] ^b

発現例数（発現割合）。ただし、心不全イベント（初発及び再発）は発現件数を記載した。

a: 投与群を固定効果、併合された国/地域を層別因子とした Andersen-Gill モデルによる発現率比

b: 投与群を固定効果、併合された国/地域を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルによるハザード比

ベースラインの LVEF が 40%以上 50%未満の集団（HFmrEF 集団）では、主要評価項目、その構成要素である心血管死及び心不全イベント並びに全死因死亡のいずれも、プラセボ群と比較して本薬群で発

現率が低く、本薬の有効性が示唆された。一方、ベースラインの LVEF が 50%以上の集団 (HFpEF 集団) では、心血管死の発現率に群間で明らかな差は認められなかったものの、主要評価項目及び心不全イベントについてはプラセボ群と比較して本薬群で発現率が低かった。入院を含む心不全イベントが認められた HFpEF 患者は予後不良であると報告されていることも考慮すると (J Am Coll Cardiol 2007; 50: 768-77、Circ J 2009; 73: 1893-900)、HFpEF 患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.1.4.2 腎機能別の有効性について

申請者は、ベースラインの腎機能が本薬の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明した。20103 試験におけるベースラインの腎機能別の主要評価項目及びその構成要素並びに全死因死亡の部分集団解析の結果は、表 17 のとおりであった。

表 17 ベースラインの腎機能別の有効性イベントの発現状況 (FAS)

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	エンドポイント	プラセボ群 (1561 例)	本薬群 (1552 例)	発現率比 又はハザード比 [95%CI]
60 以上	心血管死及び心不全イベント (初発及び再発)	487	356	0.72 [0.59, 0.88] ^a
	心血管死	108 (6.9)	91 (5.9)	0.84 [0.64, 1.12] ^b
	心不全イベント (初発及び再発)	379	266	0.69 [0.54, 0.88] ^a
	全死因死亡	197 (12.6)	172 (11.1)	0.88 [0.71, 1.08] ^b
25 以上 60 未満	エンドポイント	プラセボ群 (1424 例)	本薬群 (1432 例)	発現率比 又はハザード比 [95%CI]
	心血管死及び心不全イベント (初発及び再発)	788	714	0.91 [0.77, 1.07] ^a
	心血管死	149 (10.5)	147 (10.3)	0.98 [0.78, 1.24] ^b
	心不全イベント (初発及び再発)	640	567	0.89 [0.74, 1.07] ^a
	全死因死亡	320 (22.5)	310 (21.6)	0.96 [0.82, 1.12] ^b
25 未満	エンドポイント	プラセボ群 (13 例)	本薬群 (19 例)	発現率比 又はハザード比 [95%CI]
	心血管死及び心不全イベント (初発及び再発)	8	13	1.22 [0.53, 2.81] ^a
	心血管死	3 (23.1)	4 (21.1)	1.29 [0.22, 7.43] ^b
	心不全イベント (初発及び再発)	5	9	1.16 [0.37, 3.62] ^a
	全死因死亡	5 (38.5)	9 (47.4)	1.04 [0.25, 4.36] ^b

発現例数 (発現割合%)。ただし、心不全イベント (初発及び再発) は発現件数を記載した。

a: 投与群を固定効果、併合された国/地域及びベースラインの LVEF (60%未満、60%以上) を層別因子とした Andersen-Gill モデルによる発現率比

b: 投与群を固定効果、併合された国/地域及びベースラインの LVEF (60%未満、60%以上) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルによるハザード比

ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m²) が 25 以上 60 未満及び 60 以上の部分集団では、主要評価項目の結果は全体集団の結果と一貫していた。

ベースラインの eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 未満の患者は 20103 試験では除外される規定であったが、結果的にプラセボ群で 13 例、本薬群で 19 例が組み入れられた。当該部分集団では、主要評価項目の発現率比の点推定値は 1 を上回ったものの、患者数及びイベント数は限られており、また、NT-proBNP のベースラインからの変化量については、本薬群で投与 6 カ月目に手術のため本薬を中止した後に NT-

proBNP が大幅に上昇した 1 例を除き、投与 3 カ月時点及び 12 カ月時点のいずれでも本薬群の有効性が示唆される結果であった。

機構は、以下のように考える。20103 試験の部分集団解析の結果、ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m²) が 25 以上 60 未満及び 60 以上の患者集団では、主要評価項目及びその構成要素並びに全死因死亡のイベント発現抑制効果について全体集団と明らかに異なる傾向は認められておらず、本薬の有効性が期待できると判断する。一方、ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m²) が 25 未満の患者集団では、非常に限られた患者数での検討であるものの、プラセボ群と比較して本薬群で主要評価項目及びその構成要素並びに全死因死亡のイベントの発現率が高い傾向が認められており、本薬の有効性が期待できない可能性がある。ベースラインの eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 未満の患者への本薬の投与の可否については、引き続き 7.R.4 項で検討する。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の検討の結果、LVEF が 40%以上の慢性心不全患者における本薬の安全性は許容可能と判断する。

7.R.2.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、慢性心不全患者での本薬の安全性について、以下のように説明した。20103 試験の全体集団及び日本人集団における有害事象の発現状況は表 18 のとおりであり、全体集団及び日本人集団の有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。また、認められた事象の多くは重症度が軽度又は中等度であった。本薬群で認められたすべての有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、HFmrEF 集団で 83.0% (905/1091 例) 及び 35.2% (384/1091 例)、HFpEF 集団で 84.7% (1605/1895 例) 及び 40.7% (771/1895 例) であり、ベースラインの LVEF により安全性プロファイルに明確な差異は認められなかった。

表 18 20103 試験における安全性の概要（安全性解析対象集団）

有害事象	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (2993 例)	本薬群 (2993 例)	プラセボ群 (143 例)	本薬群 (143 例)
すべての有害事象	82.3 (2464)	84.0 (2515)	93.7 (134)	97.9 (140)
死亡に至った有害事象	8.0 (239)	6.8 (204)	11.9 (17)	2.8 (4)
重篤な有害事象	40.5 (1213)	38.7 (1157)	49.0 (70)	49.0 (70)
投与中止に至った有害事象	2.8 (83)	3.2 (96)	4.2 (6)	3.5 (5)
発現割合%（発現例数）				

以上より、慢性心不全患者における本薬の安全性は許容可能であり、既承認の効能・効果で注意喚起されている内容に加え、新たに注意喚起を行う必要はないと考える。なお、これまでに収集された本薬の国内外の製造販売後の安全性情報¹⁸⁾において、新たな注意喚起が必要となるような懸念は示されていない。

¹⁸⁾ PSUR（2024 年 1 月 9 日～2024 年 7 月 8 日）に基づく。

機構は、提出された臨床試験において、安全性上の懸念は認められなかったことから、慢性心不全患者における本薬の安全性は許容可能と判断する。以下の項では、本薬の作用機序、既承認時の情報等に基づき注目すべき有害事象について検討した。

7.R.2.2 高カリウム血症について

申請者は、慢性心不全患者に対する本薬投与に伴う高カリウム血症の発現リスクについて、以下のよう説明した。20103 試験では、試験期間を通して規定来院時¹⁹⁾に血中カリウム値及び eGFR を測定し、血清カリウム値及び eGFR に応じて本薬の用量調節及び休薬を行った（表 5）。ベースラインの血清カリウム値（平均値±標準偏差）はプラセボ群で 4.37 ± 0.47 mmol/L、本薬群で 4.38 ± 0.48 mmol/L であり、本薬群では、投与開始後は試験期間を通してプラセボ群と比較して高く、投与開始 1 カ月目でベースラインから約 0.2 mmol/L の増加が認められ、その後は概ね安定していた。

20103 試験での高カリウム血症に関連する有害事象²⁰⁾ 及び血清カリウム高値の発現状況は表 19 のとおりであり、有害事象の大部分は重症度が軽度又は中等度で、死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は本薬群でプラセボ群より高かったものの、重篤な有害事象の転帰はすべて回復で、投与中止に至った有害事象の転帰は半数以上が回復であり、いずれも致死的な転帰は認められなかった。入院に至った有害事象の転帰はすべて回復であった。

表 19 20103 試験における高カリウム血症に関連する有害事象
及び血清カリウム高値の発現状況（安全性解析対象集団）

有害事象	プラセボ群 (2993 例)	本薬群 (2993 例)
すべての高カリウム血症に関連する有害事象	4.2 (125)	9.7 (289)
高カリウム血症	3.8 (113)	8.8 (264)
血中カリウム増加	0.5 (14)	1.0 (30)
死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	0.2 (6)	0.7 (20)
投与中止に至った有害事象	0.2 (5)	0.4 (13)
入院に至った有害事象	0.2 (6)	0.5 (16)
血清カリウム値 5.5 mmol/L 超 ^a	6.6 (190/2868)	14.0 (401/2866)
血清カリウム値 6.0 mmol/L 超 ^b	1.4 (41/2885)	2.9 (85/2891)

発現割合%（発現例数）、発現割合%（発現例数/解析対象例数）

a：ベースラインの血清カリウム値が 5.5 mmol/L 超の患者は解析対象外とした。

b：ベースラインの血清カリウム値が 6.0 mmol/L 超の患者は解析対象外とした。

また、ベースラインの血清カリウム値²¹⁾ 別の高カリウム血症に関連する有害事象の発現状況は、表 20 のとおりであった。

¹⁹⁾ 規定来院時点は、投与開始 1、3、6、9 及び 12 カ月目、16 カ月目以降、試験終了までは 4 カ月間隔とされた。

²⁰⁾ MedDRA PT「高カリウム血症」「血中カリウム増加」

²¹⁾ 中央検査機関での臨床検査結果に基づく。

表 20 20103 試験におけるベースラインの血清カリウム値別の
高カリウム血症に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

血清カリウム値 (mmol/L)	有害事象	プラセボ群	本薬群
4.5 以下	すべての高カリウム血症に関連する有害事象	2.4 (46/1954)	6.4 (126/1965)
	重篤な有害事象	0.2 (3/1954)	0.5 (9/1965)
	投与中止に至った有害事象	0 (0/1954)	0.1 (2/1965)
4.5 超 4.8 以下	すべての高カリウム血症に関連する有害事象	5.5 (34/623)	12.3 (74/600)
	重篤な有害事象	0 (0/623)	1.5 (9/600)
	投与中止に至った有害事象	0.5 (3/623)	0.7 (4/600)
4.8 超 5.0 以下	すべての高カリウム血症に関連する有害事象	7.5 (16/214)	19.7 (44/223)
	重篤な有害事象	0 (0/214)	0.4 (1/223)
	投与中止に至った有害事象	0.5 (1/214)	0.4 (1/223)
5.0 超 ^a	すべての高カリウム血症に関連する有害事象	14.4 (29/202)	22.0 (45/205)
	重篤な有害事象	1.5 (3/202)	0.5 (1/205)
	投与中止に至った有害事象	0.5 (1/202)	2.9 (6/205)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

a：部分集団解析は中央検査機関で測定した血清カリウム値に基づき実施されたことから、治験実施医療機関で測定された血清カリウム値が 5.0 mmol/L 以下であった患者のうち、中央検査機関での測定値が 5.0 mmol/L 超の患者が含まれる。

両群ともに、ベースラインの血清カリウム値が高いほど高カリウム血症に関連する有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められたが、重篤な有害事象の発現割合について集団間で明らかな差は認められず、転帰はすべて回復であった。

20103 試験での対象とされたベースラインの血清カリウム値が 5.0 mmol/L 以下の患者では、当該試験で規定された方法と同様に血清カリウム値に基づき本薬の用量漸増や休薬を行うことにより、高カリウム血症の発現リスクを管理することは可能と考える。

20103 試験では、中央検査機関におけるベースラインの血清カリウムの測定値が 5.0 mmol/L 超の患者がプラセボ群で 202 例、本薬群で 205 例認められた。当該患者集団の本薬群で認められた治験薬の投与中止に至った事象（高カリウム血症 5 例、血中カリウム増加 1 例）について、高カリウム血症の 5 例は治験薬との因果関係が否定されなかったが、血中カリウム増加の 1 例は因果関係が否定された。これらの事象はいずれも重症度は軽度又は中等度で、転帰不明の 1 例、未回復の 1 例を除きすべて回復した。血清カリウム値が高値の患者では高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがあるものの、上記の成績を踏まえると、ベースラインの血清カリウム値が 5.0 超 5.5 mmol/L 以下であった患者では、試験の規定に基づき用量漸増及び休薬を行うことにより本薬の投与継続が可能であったことから、当該患者に対する本薬の投与は可能と考える。ただし、当該患者では、本薬投与の適否を慎重に判断した上で、投与する場合には血清カリウム値及び患者の状態に応じて投与開始から 4 週間よりも前に追加の血清カリウム値を測定する旨を添付文書で注意喚起する。一方、本薬投与開始時に血清カリウム値が 5.5 mmol/L を超える患者については、その投与経験は非常に限られていること（プラセボ群 22 例、本薬群 32 例）等から既承認効能・効果と同様に禁忌とし、原則として血清カリウム値が 5.0 mmol/L 以下の患者に投与開始する旨を注意喚起する。

また、20103 試験の患者背景別の部分集団解析結果を踏まえ、高カリウム血症の発現リスクが高まると考えられるベースラインの eGFR が低い集団、ベースラインの血清カリウム値が高い集団及び高カリウム血症の既往を有する集団については、既承認効能・効果と同様に、より頻回に血清カリウム値を測定する旨を添付文書で注意喚起する

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.3 腎機能悪化について

申請者は、慢性心不全患者に対する本薬投与による腎機能悪化のリスクについて、以下のように説明した。20103 試験では、本薬の開始用量及び維持用量はベースラインの eGFR に基づいて決定され、eGFR が安定している場合のみ増量が可能とされた。20103 試験における腎機能悪化に関連する有害事象²²⁾ の発現状況は、表 21 のとおりであった。

表 21 20103 試験における腎機能悪化に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

有害事象	プラセボ群 (2993 例)	本薬群 (2993 例)
すべての腎機能悪化に関連する有害事象	10.9 (327)	17.7 (530)
腎機能障害	3.9 (117)	6.6 (199)
糸球体濾過率減少	3.6 (108)	5.2 (157)
急性腎障害	2.1 (64)	3.7 (111)
腎不全	1.6 (47)	2.6 (78)
血中クレアチニン増加	0.8 (25)	1.2 (36)
死亡に至った有害事象	0 (0)	<0.1 (1)
重篤な有害事象	1.5 (44)	2.4 (71)
投与中止に至った有害事象	0.3 (10)	0.3 (9)
入院に至った有害事象	1.3 (40)	2.0 (59)

発現割合%（発現例数）

腎機能悪化に関連する有害事象は本薬群でプラセボ群と比べて発現割合が高かったが、本薬群で発現した事象の多くは投与初期に発現しており、投与 6 カ月目以降の発現割合は両群で同程度であったことから、投与初期の eGFR 低下と関連している可能性が考えられた。また、多くの事象の重症度は軽度又は中等度で、本薬の投与継続下で回復又は軽快した。死亡に至った有害事象が 1 例（心不全及び急性腎障害の悪化）で認められたものの、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び入院に至った有害事象の多くはいずれも急性腎障害（プラセボ群 0.9%（28 例）、本薬群 1.8%（54 例）（以下同順）、及び 0.8%（25 例）、1.6%（48 例））であり、投与中止に至った急性腎障害が 1 例認められたものの、急性腎障害を発現した患者の多くが本薬の投与継続下で回復又は軽快した。腎不全は、本薬群でプラセボ群と比べて発現割合が高かったものの、投与中止に至った有害事象が認められたのは 2 例であり、腎不全を発現した患者の多くが回復又は軽快した。急性腎障害又は腎不全を発現したすべての患者が、eGFR 低下を生じうる因子として、心不全の悪化、慢性腎臓病、利尿薬投与に伴う脱水、低血圧又は併用薬の使用等のいずれかを有しており、結果に影響したものと考えられた。なお、全体集団と日本人集団で腎機能悪化に関連する有害事象の発現状況に明らかな違いはなかった。

以上より、本薬投与開始後に eGFR が低下する可能性があるものの、eGFR の低下は腎臓の構造的異常ではなく血行動態の変化を反映したものであると考えられることから、本薬の安全性の評価に影響を与えるものではないと考える。したがって、本薬による腎機能悪化に関連する有害事象の発現リスクは低いと考えるが、本薬の投与開始時に加え、投与再開又は用量調節から 4 週間後、及びその後も定期的に eGFR を測定し投与の継続可否を判断する旨について、引き続き注意喚起を行う。

²²⁾ MedDRA PT「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」「腎機能障害」

機構は、以下のように考える。20103 試験において、腎機能悪化に関連する有害事象の発現割合は本薬群でプラセボ群と比べて高かったが、本薬投与後に認められた事象の多くは eGFR の低下に関連する事象であった。また、7.R.1.2 項で議論したように、eGFR の低下の程度等も考慮すると、本薬の投与開始後に認められる eGFR の低下が重大な転帰に至る可能性は高くないと判断する。加えて、腎機能悪化に関連する多くの有害事象は本薬の投与継続下で回復又は軽快したことも踏まえ、既承認効能・効果と同様に、本薬の投与開始後も定期的に eGFR を測定し投与の継続可否を確認することにより、本薬による腎機能悪化のリスクは管理可能と判断する。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、HFpEF 又は HFmrEF 治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。心不全は、初回評価時の LVEF 値に基づき、LVEF の低下した心不全 (LVEF が 40% 以下の「HFpEF」)、LVEF の軽度低下した心不全 (LVEF が 41～49% の「HFmrEF」)、LVEF の保たれた心不全 (LVEF が 50% 以上の「HFpEF」) に分類することが提唱されている (2025 年改訂版 心不全診療ガイドライン (日本循環器学会/日本心不全学会)、Eur Heart J 2023; 44: 3627-39、Circulation 2022; 145: e895-1032)。HFmrEF 及び HFpEF では、いずれも心臓の器質的異常 (左室肥大又は左心房リモデリング) 及び拡張機能障害が認められる (JACC Heart Fail 2020; 8: 172-84)。HFpEF の発症には複雑な病態生理学的メカニズム (炎症や酸化ストレスの増大、心筋の線維化、内皮機能障害等の因子) が寄与しているが (EMBO Mol Med 2020; 12: e10865)、MR の活性化を介した心筋及び血管の線維化や心筋肥大等の炎症プロセスの亢進が左心室の線維化、左心室拡張機能障害等の一因となり得ると報告されている (Circ Res 2015; 116: 206-13)。

最新の国内外の診療ガイドラインでは、HFmrEF 及び HFpEF に対する治療薬として、うっ血改善のための利尿薬²³⁾に加えて、SGLT2 阻害薬がクラス I²⁴⁾の推奨を受けているが (2025 年改訂版 心不全診療ガイドライン (日本循環器学会/日本心不全学会)、Eur Heart J 2023; 44: 3627-39)、依然として HFmrEF 及び HFpEF 患者の死亡率及び臨床イベント発現率は高く (N Engl J Med 2022; 387: 1089-98)、アンメットメディカルニーズが存在する。

本薬は、非ステロイド型の MR 拮抗薬であり、心臓における MR の活性化を阻害することにより、炎症の増大、酸化ストレス及び線維化の抑制に寄与し (Int J Mol Sci 2022; 23: 9243、Br J Pharmacol 2022; 179: 3220-34)、心血管イベントの発現を抑制すると考えられる。20103 試験の結果、利尿薬を投与されている HFpEF 又は HFmrEF 患者において、本薬の臨床的有用性が示され、SGLT2 阻害薬等の心不全治療薬の併用の有無によらず本薬の治療効果が認められたことから、本薬は HFpEF 又は HFmrEF 患者に対し、利尿薬との併用投与を基本として、患者の状態により SGLT2 阻害薬の併用投与が考慮されると考える。

また、ARNI、ARB 及び ACE 阻害薬の HFmrEF 及び HFpEF に対する推奨度は高くないものの²⁵⁾、心不全患者は高血圧症を高率に合併していることから、高血圧症に対する治療を目的としたこれらの薬剤と本薬が併用投与される場合が想定される。

²³⁾ 20103 試験開始時点の国内外のガイドラインにおいては、SGLT2 阻害薬 (エンパグリフロジン、ダパグリフロジン) が LVEF 40% 超の慢性心不全の適応を取得していなかったことから、HFpEF はうっ血の改善を目的とした利尿薬の投与が主に推奨され (Eur Heart J 2016; 37: 2129-200、Circulation 2017; 136: e137-61、急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版) (日本循環器学会/日本心不全学会))、HFmrEF は HFpEF と同様との推奨であった (Eur Heart J 2016; 37: 2129-200)。

²⁴⁾ 「手技・治療が有効・有用であるというエビデンスがある、または見解が広く一致している」と定義されている。

²⁵⁾ 「2025 年改訂版 心不全診療ガイドライン」での ARNI の HFmrEF 及び HFpEF に対する推奨度はそれぞれクラス II a 及び II b であり、ARB の HFmrEF に対する推奨度並びに ARB 及び ACE 阻害薬の HFpEF に対する推奨度はいずれもクラス II b である。

機構は、以下のように考える。HFrEF と異なり、HFmrEF 及び HFpEF に対する心血管イベントの発現抑制効果が示された治療薬は長らく存在せず、HFmrEF 及び HFpEF に対する治療選択肢は限られていた。近年、SGLT2 阻害薬について、LVEF が 40% 超の慢性心不全患者に対する心血管イベントの発現抑制効果が示されたものの、現時点では、HFmrEF 及び HFpEF 患者において既存治療により十分な予後改善が認められているとは言えない状況であり、新たな治療法の開発が期待されている。本薬は既存治療薬とは異なる作用機序を有しており、20103 試験の結果、HFmrEF 及び HFpEF 患者に対する臨床的有用性が示されたことを踏まえると（7.R.1.4.1 項及び 7.R.2.1 項参照）、慢性心不全の標準的治療を受けている HFpEF 又は HFmrEF 患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬を医療現場に提供する意義はあると判断する。

7.R.4 投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明した。

① HFpEF 及び HFmrEF 患者への投与について

HFpEF 及び HFmrEF 患者を対象に実施された 20103 試験の結果、本薬の臨床的有用性が示され、本薬の有効性及び安全性について、ベースラインの LVEF により明確な差異は認められなかったことから、HFpEF 及び HFmrEF のいずれの患者も本薬の投与対象とすることは妥当と考える。ただし、LVEF が 40% 未満の HFrEF 患者における本薬の有効性及び安全性は検討されていないことから、HFrEF における本薬の有効性及び安全性は確立していない旨、並びに HFpEF 又は HFmrEF 患者に投与する旨を添付文書で注意喚起する。

② 投与開始時の eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 未満の患者への投与について

20103 試験ではベースラインの eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 未満の患者は除外する規定とされたが、結果的に本薬群 19 例、プラセボ群 13 例の患者が組み入れられ、ベースラインの eGFR の測定値の平均値（平均値 ± 標準偏差）は本薬群で 23.137 ± 1.397 mL/min/1.73 m²、プラセボ群で 21.169 ± 6.083 mL/min/1.73 m² であった。当該患者集団のプラセボ群では腎複合エンドポイントに関するイベントの発現は認められなかったが、本薬群において腎複合エンドポイントの発現割合は 26.3%（5/19 例）であり、「持続的な eGFR の 15 mL/min/1.73 m² 未満への低下」が 4 例、「4 週間以上持続するベースライン値から 50% 以上の持続的な eGFR の低下」が 1 例で認められた。なお、投与 1 カ月目及び 12 カ月目の eGFR のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本薬群で 3.689 ± 11.523 及び 7.992 ± 17.292 mL/min/1.73 m²、プラセボ群で 10.525 ± 19.387 及び 12.245 ± 21.674 mL/min/1.73 m² であった。

20103 試験におけるベースラインの eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 未満の患者集団での有害事象の発現状況は、表 22 のとおりであった。

表 22 20103 試験におけるベースラインの eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 未満の患者集団での
有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

有害事象	プラセボ群（13 例）	本薬群（19 例）
すべての有害事象	76.9（10）	89.5（17）
死亡に至った有害事象	7.7（1）	21.1（4）
重篤な有害事象	23.1（3）	42.1（8）
投与中止に至った有害事象	0（0）	10.5（2）
腎機能悪化に関連する有害事象	0（0）	52.6（10）
高カリウム血症に関連する有害事象	0（0）	31.6（6）

発現割合%（発現例数）

評価された患者数は限られるものの、本薬群で発現した重篤な事象のうち、死亡に至った 4 例（肺炎 2 例、心突然死、心室性不整脈各 1 例）では、いずれも治験薬との因果関係が否定され、治験薬との因果関係ありと判断された 2 例 4 件（急性腎障害・高カリウム血症・低ナトリウム血症、急性腎障害各 1 例）は治験薬の投与中断によりいずれも回復した。したがって、認められた重篤な有害事象の転帰等を踏まえると、eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 未満の患者に対しても、個々の患者での状況に応じて医師の判断に基づき、本薬を投与することは許容され则认为る。

以上の検討を踏まえ、既承認効能・効果と同様に、リスク・ベネフィットを考慮した上で本薬投与の適否を慎重に判断する旨、及び本薬投与中に末期腎不全又は透析に至った場合は、本薬の投与を中止する旨を添付文書において注意喚起することとする。

③ NYHA 心機能分類別の心不全患者への投与について

20103 試験の NYHA 心機能分類（Ⅱ、Ⅲ又はⅣ度）別の部分集団解析（表 14）の結果、部分集団間で本薬の有効性が異なる傾向は認められなかった。また、NYHA 心機能分類別の安全性について、NYHA 心機能分類がⅡ度とⅢ度の部分集団で有害事象の発現状況に群間で異なる傾向は認められなかった。NYHA 心機能分類がⅣ度の部分集団では、重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群（27.3%、6/22 例）と比較して本薬群（55.6%、10/18 例）で高かったが、本薬群で発現した事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

ベースラインの NYHA 心機能分類がⅠ度の患者について、NYHA 心機能分類Ⅱ、Ⅲ又はⅣ度の患者と比べてイベント発現率が低いと想定されたことから、20103 試験からは除外されたが、以下の理由から当該患者に対する本薬は許容され则认为る。

- 20103 試験の NYHA 心機能分類（Ⅱ、Ⅲ又はⅣ度）別の本薬の心血管イベントの発現抑制効果に明確な差異は認められなかったこと
- 国内外の診療ガイドラインにおいて HFmrEF 及び HFpEF に対し推奨される薬物治療に NYHA 心機能分類による制限は設けられていないこと

以上より、ベースラインの NYHA 心機能分類によらず心不全患者を本薬の投与対象とすることは可能と考える。

上記①～③の検討結果に加えて以下の点等を踏まえ、申請効能・効果を「慢性心不全」から「慢性心不全、ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。」へ変更し、前治療や LVEF 等の

臨床試験に組み入れられた患者の背景を十分に理解した上で、適応患者を選択する必要がある旨を添付文書で注意喚起する。

- 20103 試験の FAS のほぼ全例が利尿薬（ループ利尿薬：88.9%、サイアザイド系利尿薬：15.9%）を使用しており、また、大部分の患者は ACE 阻害薬又は ARB（79.4%）²⁶⁾、ARNI（8.7%）、β 遮断薬（84.6%）、SGLT2 阻害薬（13.1%）等の慢性心不全の治療を受けていたこと
- HFpEF の適応を有する既承認の SGLT2 阻害薬では、効能・効果において慢性心不全の標準的な治療を受けている患者が投与対象である旨が明確にされていること

機構は、以下のように考える。

①について、20103 試験の全体集団で有効性が示され、安全性は許容可能であったことに加えて、ベースラインの LVEF 別の有効性及び安全性の結果（7.R.1.4.1 項及び 7.R.2.1 項参照）も踏まえ、HFpEF 及び HFmrEF のいずれの患者も本薬の投与対象とすることは妥当と判断する。なお、LVEF の低下した慢性心不全に対する本薬の有効性及び安全性は確立していないため、LVEF の保たれた又は軽度低下した慢性心不全患者に投与する旨を添付文書で注意喚起する必要がある。

②について、20103 試験の結果から、ベースラインの eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 未満の患者での心不全に対する本薬の有効性が期待できるとは判断できない（7.R.1.4.2 項参照）。また、当該患者集団では、腎複合エンドポイントの発現率の点推定値が本薬群でプラセボ群を上回っており、19 例中 4 例で「持続的な eGFR の 15 mL/min/1.73 m² 未満への低下」が認められたこと、半数以上の患者で腎機能悪化に関連する有害事象が認められたこと等も踏まえると、eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 未満の患者では本薬によるリスクがベネフィットを上回る可能性がある。以上より、本薬投与開始時に eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 未満の患者への本薬投与は禁忌とすることが適切と判断する。また、既承認効能・効果と同様に、本薬投与中に末期腎不全又は透析に至った場合は、本薬の投与を中止する旨を注意喚起するとの申請者の方針は妥当と判断する。

③について、20103 試験の結果から NYHA 心機能分類がⅡ～Ⅳ度の患者では、本薬による有効性が期待でき（表 14）、安全性は許容可能であると判断する。一方、NYHA 心機能分類がⅠ度の患者に本薬を投与した成績は得られていないが、治療や病態の変化により患者の NYHA 心機能分類が変動することも考慮すると、当該患者に対しても本薬を選択できる可能性を残すことは許容可能である。以上より、臨床試験に組み入れられた患者の背景を十分に理解して適応患者を選択するよう注意喚起した上であれば、ベースラインの NYHA 心機能分類によらず心不全患者を本薬の投与対象とすることは妥当と判断する。

上記①～③に係る検討に加え、20103 試験に組み入れられた患者での慢性心不全の治療薬の併用状況、HFpEF の適応を有する既承認薬の効能・効果等も踏まえ、本薬の効能・効果を「慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。」とすることは妥当と判断する。

以上の検討を踏まえ、機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のとおり設定することが適切と考える。

〔効能・効果〕（本申請に係る効能・効果の抜粋、下線部は申請時からの追記箇所）

慢性心不全

²⁶⁾ 「ACE 阻害薬又は ARB」の集計には、前治療として ARNI による治療を受けていた患者も含まれる。

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

[効能・効果に関連する注意] (本申請に係る関連注意の抜粋、下線部は申請時からの追記箇所)

- 左室駆出率の低下した慢性心不全における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の保たれた又は軽度低下した慢性心不全患者に投与すること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（前治療、左室駆出率、腎機能等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、20103 試験の用法・用量の設定根拠、並びに慢性心不全に対する本薬の用法・用量及び用量調節基準の妥当性について、以下のように説明した。

① 20103 試験の用法・用量の設定根拠について

2 型糖尿病又は中等度 CKD を合併する HFrEF 患者²⁷⁾を対象とした第Ⅱ相試験（14564 試験）において、本薬を開始用量 10 mg で 1 日 1 回 30 日間投与し、その後維持用量 20 mg で 1 日 1 回 60 日間投与したとき、入院及び死亡等のイベント²⁸⁾の発現割合が減少し、安全性は許容可能であった。

ベースラインの eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 超の患者では、2 型糖尿病又は中等度 CKD を合併する HFrEF 患者を対象とした第Ⅱ相試験（14564 試験及び 16815 試験）の NT-proBNP のデータより構築した PPK/PD 解析（初回承認申請時申請資料 CTD 5.3.3.5.7）の結果、本薬 2.5～20 mg の用量範囲で NT-proBNP に対する用量反応関係の線形性が確認されたこと等から、本薬 40 mg までの用量増加により、心血管イベントの抑制効果についてもより高い有効性が期待されると考えた。加えて、以下の点も踏まえ、20103 試験での本薬の開始用量を 20 mg、維持用量を 40 mg と設定することとした。

- 14564 試験及び 16815 試験のデータから構築した PPK/PD モデル（CPMX50051）に基づく解析の結果、eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 超の患者の仮想部分集団に本薬 40 mg を投与したときの曝露量は、14564 試験で eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以下の患者に本薬 20 mg を投与したときの曝露量と大きく異ならないと推定されたこと
- 上記 PPK/PD モデル（CPMX50051）に基づく解析の結果、eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 超の患者に本薬 40 mg を投与したときの血清カリウム値の上昇及び eGFR の低下は、eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以下の患者に本薬 20 mg を投与したときと同程度であると推定されたこと

一方、ベースラインの eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以下の患者では、14564 試験の部分集団解析の結果、本薬濃度の上昇が高カリウム血症及び eGFR の低下のリスクの上昇と関連していたことを踏まえ、20103 試験の本薬の開始用量及び維持用量を 14564 試験と同様に 10 mg 及び 20 mg に設定することが適切と考えた。

② 申請用法・用量について

²⁷⁾ 主な選択基準として、以下の基準が設定された。

- 2 型糖尿病を合併している場合、スクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上
- 2 型糖尿病を合併していない場合、スクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 以下で中等度の CKD を有する
- スクリーニング時の血清カリウム値が 5.0 mmol/L 以下

²⁸⁾ 全死因死亡、心血管死、最初の心血管疾患による入院又は心不全増悪による緊急受診

20103 試験では、上記①のとおりベースラインの eGFR に基づき本薬の開始用量及び維持用量が決定され、ベースラインの eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 以上の患者に対する本薬の臨床的有用性が示された。ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m²) が 60 以下又は 60 超のいずれの集団においても、20103 試験の投与開始 3 カ月時点で約 60%の患者でそれぞれの維持用量 (20 mg 又は 40 mg) に達し、その後も試験期間を通して当該割合が概ね維持された。また、約 80%の患者では、投与期間のいずれかの時点でそれぞれの維持用量が投与された。

20103 試験でのベースラインの腎機能別の有効性 (表 17) について、eGFR (mL/min/1.73 m²) が 25 以上 60 未満及び 60 以上のいずれの部分集団でも大きく異なる傾向は認められなかった。また、ベースラインの腎機能別の有害事象の発現状況は表 23 のとおりであり、各集団の有害事象の発現割合は群間で大きく異ならなかった。高カリウム血症及び腎機能悪化に関連する有害事象の発現割合は、いずれの部分集団もプラセボ群と比較して本薬群で高かったものの、重篤な高カリウム血症に関連する有害事象の転帰はすべて回復であり、重篤な腎機能悪化に関連する有害事象の転帰は半数以上で回復又は軽快であった。よって、いずれの部分集団でも本薬の安全性は許容可能と考える。

表 23 20103 試験におけるベースラインの腎機能別の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

有害事象	eGFR 60 mL/min/1.73 m ² 未満		eGFR 60 mL/min/1.73 m ² 以上	
	プラセボ群 (1436 例)	本薬群 (1446 例)	プラセボ群 (1557 例)	本薬群 (1547 例)
すべての有害事象	85.8 (1232)	88.0 (1272)	79.1 (1232)	80.3 (1243)
死亡に至った有害事象	10.0 (143)	7.8 (113)	6.2 (96)	5.9 (91)
重篤な有害事象	46.0 (661)	45.6 (659)	35.5 (552)	32.2 (498)
投与中止に至った有害事象	3.8 (54)	3.9 (56)	1.9 (29)	2.6 (40)
高カリウム血症に関連する有害事象	6.7 (96)	13.3 (192)	1.9 (29)	6.3 (97)
腎機能悪化に関連する有害事象	15.5 (223)	23.6 (341)	6.7 (104)	12.2 (189)

発現割合% (発現例数)

以上より、20103 試験の用法・用量を本薬の申請用法・用量とすることは妥当と考える。ただし、20103 試験では、本薬 20 mg で投与開始する基準を「eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 超」と設定したが、既承認用法・用量の記載に合わせ、申請用法・用量では「eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上」と設定する。

また、市販製剤 10 mg 錠と 20 mg 錠の BE は示されていないため (「ケレンディア錠 10 mg、同錠 20 mg 審査報告書」 (令和 4 年 1 月 19 日) 参照)、既承認用法・用量と同様に、本薬 20 mg 及び 40 mg の投与の際に市販製剤 10 mg 錠を使用しない旨を添付文書で注意喚起する。

③ 用量調節基準について

20103 試験では、本薬投与による高カリウム血症の発現リスクを管理することを目的として、血清カリウム値及び eGFR に応じた用量調節基準 (表 5) が設定された。

試験期間において、本薬を維持用量で投与中に中止又は減量した患者の割合は、ベースラインの eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 超の集団でそれぞれ 15.5% (245/1580 例) 及び 17.6% (278/1580 例)、60 mL/min/1.73 m² 以下の集団でそれぞれ 22.0% (313/1423 例) 及び 20.1% (286/1423 例) であった。高カリウム血症に関連する有害事象のうち治験薬の投与中止及び入院に至った有害事象の発現割合は、全体集団の本薬群でそれぞれ 0.4% (13/2993 例) 及び 0.5% (16/2993 例) であり (表 19)、転帰は大部分が回復であった。

以上より、20103 試験と同様に、本薬の投与開始、再開又は用量調節から 4 週間後、その後も定期的に血清カリウム値及び eGFR を測定し、血清カリウム値及び eGFR に基づいて用量調節を行うことにより、本薬投与による高カリウム血症の発現リスクは管理可能である。

また、20103 試験では、本薬の投与中止後の再開の基準及び再開時の用法・用量が設定された(表 5)。以下の点を踏まえると、当該基準により本薬の投与を再開することは妥当と考える。

- 本薬の投与中止後に血清カリウム値が 5.5 mmol/L 未満に下がり本薬を投与再開したのは 121 例中 106 例(87.6%)であり、そのうち 64 例(60.4%)は試験終了まで投与継続可能であったこと
- 血清カリウム値が 6.0 mmol/L 以上で投与中止され、投与中止後も連続して 5.5 mmol/L 以上であったものの 5.0 mmol/L 未満に下がり本薬を投与再開した患者は 27 例中 3 例(11.1%)であり、そのうち 1 例で再開後に高カリウム血症が認められたが重症度は軽度であったこと

機構は、以下のように考える。20103 試験の結果、本薬の臨床的有用性が示され、規定された用量調節基準に基づき漸増した維持用量により 6 割以上の患者で継続投与可能であった。また、ベースラインの eGFR (mL/min/1.73 m²) が 60 以上及び 60 未満のいずれの患者集団でも本薬の有効性が期待でき、安全性は許容可能であった。したがって、20103 試験の用法・用量に基づき、慢性心不全患者に対する本薬の用法・用量を設定した上で、20103 試験と同様の頻度で血清カリウム値及び eGFR を測定し用量調節すること、並びに 20103 試験と同様の投与中止後の再開の基準及び再開時の用法・用量を設定することが妥当と判断する。なお、本薬 20 mg 又は 40 mg の投与の際に市販製剤 10 mg 錠を使用しない旨を添付文書で注意喚起することは妥当と判断する。

以上より、LVEF が 40%以上の慢性心不全患者に対する本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、以下のとおり設定することが適切と判断する。

[用法・用量] (本申請に係る用法・用量の抜粋、下線部は申請時からの追記箇所)

通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を 1 日 1 回経口投与する。

eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上 : 20 mg から投与を開始し、血清カリウム値、eGFR に応じて、投与開始から 4 週間後を目安に 40 mg へ増量する。

eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満 : 10 mg から投与を開始し、血清カリウム値、eGFR に応じて、投与開始から 4 週間後を目安に 20 mg へ増量する。

[用法・用量に関連する注意] (本申請に係る関連注意の抜粋、下線部は申請時からの追記箇所、取消線部は申請時からの削除箇所)

- 10 mg 錠と 20 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、20 mg 及び又は 40 mg を投与する際には 10 mg 錠を使用しないこと。
- 投与開始又は再開、用量調節から 4 週間後、その後も定期的に血清カリウム値及び eGFR を測定し、表に従って用量を調節すること。

投与開始時の eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上の患者

血清カリウム値 (mEq/L)	用量調節
5.0 未満の場合	40 mg 1 日 1 回の場合：維持 20 mg 1 日 1 回の場合：40 mg 1 日 1 回に増量* 10 mg 1 日 1 回の場合：20 mg 1 日 1 回に増量*
5.0 以上 5.5 未満の場合	維持
5.5 以上 6.0 未満の場合	40 mg 1 日 1 回の場合：20 mg 1 日 1 回に減量 20 mg 1 日 1 回の場合：10 mg 1 日 1 回に減量 10 mg 1 日 1 回の場合：中止
6.0 以上の場合	中止

*：ただし、eGFR が前回の測定から 30%を超えて低下していない場合に限る。

投与開始時の eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者

血清カリウム値 (mEq/L)	用量調節
5.0 未満の場合	20 mg 1 日 1 回の場合：維持 10 mg 1 日 1 回の場合：20 mg 1 日 1 回に増量*
5.0 以上 5.5 未満の場合	維持
5.5 以上 6.0 未満の場合	20 mg 1 日 1 回の場合：10 mg 1 日 1 回に減量 10 mg 1 日 1 回の場合：中止
6.0 以上の場合	中止

*：ただし、eGFR が前回の測定から 30%を超えて低下していない場合に限る。

- 投与中止後、血清カリウム値が 5.5 mEq/L 未満に下がった場合には、10 mg を 1 日 1 回から再開することができる。ただし、血清カリウム値が 6.0 mEq/L 以上で投与中止となり、投与中止後も連続して血清カリウム値が 5.5 mEq/L 以上の患者では投与中止を継続し、血清カリウム値が 5.0 mEq/L 未満に下がった場合に、10 mg を 1 日 1 回から再開することができる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

本申請において、申請者は市販直後調査以外の追加の医薬品安全性監視活動を計画していない。機構は、以下の点を踏まえると現時点で新たに製造販売後調査を実施して検討すべき事項は認められないことから、本薬の製造販売後調査は行わず、市販直後調査及び通常的安全性監視活動を行うとした申請者の方針は妥当と判断する。

- 20103 試験成績から、血清カリウム値及び eGFR に係る定期的なモニタリングを実施することにより、本薬投与後に認められる高カリウム血症及び eGFR の低下は慢性心不全患者でも管理可能と考えられること（7.R.1.2 項、7.R.2.2 項及び 7.R.2.3 項参照）
- 本薬について、慢性心不全患者に特有の安全性上の懸念は認められていないこと

ただし、本剤の製造販売後に新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があると考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の LVEF の保たれた又は軽度低下した慢性心不全に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、LVEF の保たれた又は軽度低下した慢性心不全における新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え

る。
専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和7年11月7日

申請品目

[販 売 名] ケレンディア錠 10 mg、同錠 20 mg
[一 般 名] フィネレノン
[申 請 者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 令和7年2月14日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け20達第8号)の規定により、指名した。

専門協議において、審査報告(1)に記載した有効性、安全性、臨床的位置付け、投与対象及び効能・効果、用法・用量並びに製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の7.R.6項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、本薬の医薬品リスク管理計画(案)について、表24に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表25に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表24 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・高カリウム血症	・腎機能低下	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表25 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材(効能共通:適正使用ガイド)の作成と提供 ・患者向け資材(効能共通:ケレンディア錠を服用される患者さんへ)の作成と提供

本申請に関連する内容のみ記載

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病

ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

(下線部追加)

[用法・用量]

・ 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病

通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を 1 日 1 回経口投与する。

eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上：20 mg

eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満：10 mg から投与を開始し、血清カリウム値、eGFR に応じて、投与開始から 4 週間後を目安に 20 mg へ増量する。

・ 慢性心不全

通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を 1 日 1 回経口投与する。

eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 以上：20 mg から投与を開始し、血清カリウム値、eGFR に応じて、投与開始から 4 週間後を目安に 40 mg へ増量する。

eGFR が 25 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満：10 mg から投与を開始し、血清カリウム値、eGFR に応じて、投与開始から 4 週間後を目安に 20 mg へ増量する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACE	Angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARB	Angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
ARNI	Angiotensin receptor blocker/neprilysin inhibitor	アンジオテンシン受容体拮抗薬／ネプリライシン阻害薬
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-t}	—	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC
AUC _τ	—	投与間隔における AUC
AUC _{0-∞}	—	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BMI	Body mass index	体格指数
BNP	B type natriuretic peptide	脳性（B 型）ナトリウム利尿ペプチド
CI	Confidence interval	信頼区間
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CKD-EPI	Chronic kidney disease epidemiology collaboration	慢性腎臓病疫学共同研究
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
C _{trough}	Trough plasma concentration	トラフ血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DKD	Diabetic Kidney Disease complicating type 2 diabetes	2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
FAS	Full Analysis set	最大の解析対象集団
FTT	Failure to Thrive	発育不全
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
HFmrEF	Heart failure with mildly-reduced ejection fraction	LVEF の軽度低下した心不全
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction	LVEF の保たれた心不全
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction	LVEF の低下した心不全
KCCQ-TSS	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-total symptom score	—
LC-MS/MS	Liquid chromatography and tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LVEDP	Left ventricular end-diastolic pressure	左室拡張末期圧
LVEDPVR	Left ventricular end-diastolic pressure volume relationship	左室拡張末期圧－容積関係
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MedDRA PT	MedDRA Preferred Term	ICH 国際医薬用語集 基本語
MPP+	1-methyl-4-phenylpyridinium	1-メチル-4-フェニルピリジニウム
MR	Mineralocorticoid receptor	ミネラルコルチコイド受容体

NT-proBNP	N-terminal pro-B type natriuretic peptide	N 末端プロ脳性 (B 型) ナトリウム利尿ペプチド
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PAH	p-aminohippuric acid	パラアミノ馬尿酸
PBPK	physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	Pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SGLT	Sodium-glucose cotransporter	ナトリウム-グルコース共輸送体
t_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
V_c/F	Apparent central volume of distribution	見かけの中心コンパートメントの分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
処方変更 BE ガイドライン	—	「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 67 号、令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号により一部改正）
ダパグリフロ ジン	—	ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物
本剤	—	ケレンディア錠 10 mg、同錠 20 mg
本薬	—	フィネレノン