ケレンディア錠 10mg
ケレンディア錠 20mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイエル薬品株式会社にあります．当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません．

バイエル薬品株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次

1.5.1　起原又は発見の経緯 2
1.5.2　慢性心不全 2
1.5.3　開発の経緯 4
1.5.3.1　品質に関する試験 4
1.5.3.2　非臨床試験 4
1.5.3.3　臨床試験の概要 5
1.5.3.3.1　左室駆出率 40%以上の心不全患者を対象とした国際共同第III相試験（FINEARTS-HF、試験 20103） 5
1.5.4　特徴及び有用性 6
1.5.5　医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請 7
1.5.6　その他の効能・効果に関する臨床開発状況 7
1.5.7　参考文献 9

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

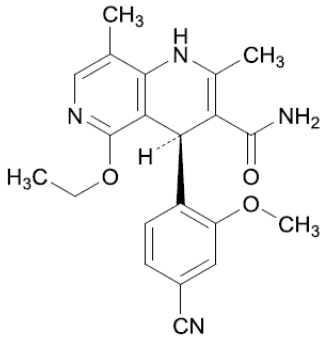
1.5.1 起原又は発見の経緯

フィネレノン（INN：finerenone、JAN：フィネレノン）は Bayer 社により合成された新規の非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）であり、既存の MRA であるスピロノラクトンやエプレレノンとは異なり、その化学構造中にステロイド骨格を有さない（図 1.5-1）。

ステロイド型 MRA であるスピロノラクトン及びエプレレノンにはその特性から幾つかの点において臨床使用上の課題がある。例えば、スピロノラクトンは高い有効性を示すものの、MR に対する選択性が低く、長期使用により生殖器系の副作用がみられることがある。エプレレノンは選択性プロファイルがスピロノラクトンより改善されているものの、活性がスピロノラクトンより低い。また、両剤ともに、特に腎機能が低下している患者において、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）との併用により高カリウム血症を誘発する可能性がある。既存のステロイド型 MRA で知られているこれらの課題を克服するため、有効性の高い非ステロイド型選択的 MRA であるフィネレノンが開発された。

フィネレノンは *in vitro* において、強い MR 阻害作用及び高い MR に対する選択性を有することが示されている。更に、*in vivo* 試験において、フィネレノンは抗線維化作用及び抗炎症作用を示し、心臓及び腎臓に対する臓器保護作用を有することが確認されている[1)]。これらの特性から、フィネレノンは慢性腎臓病や慢性心不全の治療に有用であると考え、開発を行った。

図 1.5-1　フィネレノンの化学構造式



これまでに、フィンレノンは 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病の治療薬として国内外で承認されており、日本では 2022 年 3 月に当該適応における製造販売承認を取得した。

1.5.2 慢性心不全

心不全は世界で約 6,400 万人が罹患しているとされる。心不全の有病率は世界的に増加しているが、その要因として、高齢化に加え、高血圧、糖尿病、肥満、腎機能障害などの併存疾患に寄与する生活習慣が関係すると考えられている[2)]。国内では心不全患者に関する正確な統計データはないが、推計では 2005 年に約 100 万人であり、2030 年には 130 万人に達するとされている[3)]。心不全は、QoL の悪化と密接に関連しており、医療制度への経済的負担が大きい[4)]。また、治療法の改善にもかかわらず死亡率は依然として高い[5,6,7)]。

心不全は、左室駆出率（LVEF）の低下した心不全（HFrEF）（LVEF が 40%未満）又は LVEF の保たれた心不全（HFpEF）（LVEF が 50%以上）に大別される。更に、2016 年に公表された欧州心臓病学会（ESC）のガイドラインで、第三の分類として、LVEF が軽度低下した心不全（HFmrEF）（LVEF が 40%～49%）が提唱された[8)]。HFmrEF 及び HFpEF は、共通して心臓の器質的異常（左室肥大又は左心房リモデリング）及び拡張機能障害を有する[8,9)]。従来、ほとんどの心不全患者が HFrEF であると考えられてきた。しかしながら、入院患者を対象とした国内外の大規模コホート研究により、心不全患者の約半数を HFpEF 及び HFmrEF が占めることが明らかになってきた[8,10,11,12)]。国内外の報告で、HFmrEF 患者及び HFpEF 患者の入院率、再入院率及び生命予後は HFrEF 患者と同程度であるとされる[13,14,15,16)]。また、HFmrEF 患者の予後は HFpEF 患者より悪いとの報告もある[14,17)]。HFmrEF 患者及び HFpEF 患者はその臨床イベント発現率の高さから入院回数が多くなりやすく、疾病負荷を軽減するためには早期の治療介入が不可欠である[2)]。しかしながら、HFmrEF 又は HFpEF に対して承認され、ガイドラインで推奨されている治療法は少なく、中でも、心不全の急性増悪に対して安全かつ有効な治療法はほとんど確立されていない。

ナトリウム-グルコース共輸送体（SGLT）2 阻害薬であるエンパグリフロジンとダパグリフロジンは、LVEF が 40%超の心不全患者（HFmrEF 及び HFpEF）を対象とした大規模臨床試験で心血管複合エンドポイントの発現を有意に減少させ、臨床アウトカムの改善を示した初の治療薬である[18,19)]。国内外で HFmrEF 及び HFpEF を含む慢性心不全患者に対する適応を取得し、ESC ガイドライン 2023 年 Focused Update 版では HFmrEF 患者及び HFpEF 患者への第一選択薬（クラスⅠで推奨）となっており[20)]、ACC/AHA/HFSA ガイドライン 2022 年版では HFmrEF 患者及び HFpEF 患者に対してクラスⅡa で推奨されている[21)]。国内でも、2023 年 6 月に日本循環器学会及び日本心不全学会より「心不全治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」が発出され、LVEF に関わらず、すべての心不全患者において SGLT2 阻害薬の使用が推奨されている[22)]。

HFrEF 患者に対しては ACEI/ARB/ARNI、β遮断薬、MRA 及び SGLT2 阻害薬の 4 種類の薬物治療がクラスⅠで推奨され治療の柱となっている一方で[20,21,23)]、HFpEF に対しては SGLT2 阻害薬以外に臨床イベント発現率及び死亡率の低下を明確に示した薬物治療はない。HFmrEF 患者については、その LVEF の範囲のうち下限の患者には HFrEF 患者に対する薬物治療が有効である可能性はあるものの[21)]、SGLT2 阻害薬以外の確実なエビデンスは示されていない。そのため、国外の最新のガイドラインで、HFmrEF 患者及び HFpEF 患者に対する SGLT2 阻害薬以外の薬物治療は、うっ血に伴う自覚症状の改善を目的とした利尿薬の投与がクラスⅠと強く推奨されているものの、その他はいずれも弱い推奨となっている[20,21)]。国内ガイドライン 2017 年版では、HFpEF 患者に対して、MRA、ACEI、ARB 及びβ遮断薬がクラスⅡb で推奨されている[24)]。2021 年フォーカスアップデート版では、サクビトリル/バルサルタン配合剤（ARNI）の HFmrEF 患者及び HFpEF 患者への投与に関する記載が追加されており、利尿薬が投与されている NYHA 心機能分類Ⅱ度以上の HFmrEF 患者に対する ACEI 又は ARB からの切り替えとしての ARNI 投与がクラスⅡa、HFpEF 患者に対する ARNI の投与がクラスⅡb で推奨されている[23)]。このように、HFmrEF 患者及び HFpEF 患者に対しては未だ更なる治療選択肢が望まれている。

フィネレノンは、非ステロイド型選択的 MRA であり、心不全の病態の中心であるアルドステロンによる MR 過剰活性化の影響を阻害する。MR は心血管及び腎疾患において多面的な役割を担うことが知られており、特に MR の過剰活性化は心筋及び血管の線維化や心筋肥大などの炎症プロセスの亢進と関連することが示されている[25)]。フィネレノンはナトリウム利尿作用、抗心肥大作用、抗炎症作用及び抗線維化作用を有することが明らかにされている[1)]。また、MR の過剰活性化の阻害により酸化ストレス及び組織リモデリングを抑制し、HFpEF 及び HFmrEF の病態生理で重要な因子に作用する[1,26)]。心不全の複雑な病態、そしてフィネレノンの作用機序に基づく非臨床及び臨床の有効性のエビデンスを考慮すると、フィネレノンは心不全に対する新たな治療選択肢となる可能性がある。

1.5.3 開発の経緯

フィネレノンの慢性心不全の適応追加に関して、本申請資料に基づく開発の経緯を図 1.5-2 に示す。

1.5.3.1 品質に関する試験

本申請では品質に関する試験結果の提出はない。

1.5.3.2 非臨床試験

参照項目：2.4、2.6

フィネレノンの心不全動物モデルにおける結果を含む非臨床試験成績は、「2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病」の承認時（2022 年 3 月）申請資料（以下、CTD-CKD）に記載した。そのため、本申請では、慢性心不全の適応における最大推奨臨床用量（MRHD）40mg のフィネレノンの非臨床試験についての結果を追加で提出することとした。

薬理試験（効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験を含む）の資料は CTD-CKD として提出し、評価済みである。フィネレノンは心臓においてミネラルコルチコイド受容体の過剰活性化を介した炎症及び線維化などのシグナル経路を標的として作用する。高血圧誘発臓器障害のデスオキシコルチコステロン酢酸エステル（DOCA）-salt ラットモデル及び慢性心筋梗塞（cMI）ラットモデルにおいて、収縮期及び拡張期の血行動態を改善し、心肥大及び線維化を抑制するとともに、心不全の進展に対して保護作用を示した。更に、2 型糖尿病の Zucker fatty fa/fa ラットを用いた 90 日間の長期試験においても、拡張期の血行動態を改善し、心肥大及び線維化を抑制することが確認された。これらの結果に加えて、慢性腎臓病マウスモデルにおいて、フィネレノンによって左心室拡張機能障害が改善することが報告された。これらのことから、左心室拡張機能障害に対するフィネレノンの改善効果が推察される。更に、心臓への作用に対するフィネレノンの有効性を報告した新たな公表論文の試験成績、すなわち、CKD ラットモデル及び ZSF-1 ラットにおいても左心室拡張機能障害の改善、心筋灌流の増加及び線維化の抑制が認められた。したがって、フィネレノンは左心室拡張機能障害、左心室の線維化及び左心室の心筋灌流に対して効果を示すことが期待される。

薬物動態学的薬物相互作用に関する試験については、CTD-CKD で提出・評価済みの資料に加えて、本申請に際してフィネレノン 40mg を 1 日 1 回反復経口投与後に、フィネレノン及びヒト血漿中の主代謝物がトランスポーターの阻害作用を介して薬物相互作用を引き起こす可能性を検討するため *in vitro* 試験を追加で実施した。本試験の結果から、フィネレノン 40mg を 1 日 1 回投与した場合、検討した薬物トランスポーターの基質薬物に対する薬物相互作用を引き起こす可能性は示唆されなかった。また、新たに Caco-2 細胞を使用し、P-gp に対するフィネレノンの阻害作用を検討したところ、より強い阻害作用が認められ、薬物相互作用ガイドラインにおける消化管中薬物濃度と IC_{50} との比（I_{gut}/IC_{50}）はフィネレノン 20 及び 40mg の 1 日 1 回投与時にカットオフ値である 10 を超えていた。一方で、フィネレノン 20mg とジゴキシンの臨床薬物相互作用試験成績、フィネレノン 40mg の *in silico* 評価のいずれも、フィネレノンが臨床において P-gp 基質であるジゴキシンの薬物動態に臨床的に問題となる影響を及ぼさないことを示すものであった。追加した試験成績を含め、*in vitro* 試験成績はフィネレノン 40mg 投与後にもフィネレノン及び主代謝物が臨床的に問題となる薬物相互作用を引き起こす可能性を示さなかった。

慢性心不全を適応症とした場合の MRHD 40mg のフィネレノンに対する曝露量比は、慢性腎臓病を適応症とした場合の MRHD 20mg に比べて低下したが、毒性データに基づく安全性評価を大きく変えるものではなく、慢性心不全患者における安全な使用を支持すると考えられた。

総じて、フィネレノンの非臨床プロファイルは、慢性心不全の治療におけるフィネレノンの使用を支持するものであった。

1.5.3.3 臨床試験の概要

参照項目：2.5、2.7

本申請では、第Ⅰ相試験について、健康男性被験者を対象とした生物学的同等性試験である試験 22292 を評価資料とし、新規の薬物相互作用試験 2 試験（試験は 21429 及び 22285）及び食事の影響と用量比例性を検討した試験 1 試験（試験 21081）を参考資料とした。また、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験について、LVEF 40%以上の心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験である試験 20103 を評価資料とし、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病に関する製造販売承認申請において評価資料として提出し、評価済みである LVEF の低下した心不全患者を対象とした第Ⅱ相試験である試験 14563、試験 14565 及び試験 16815 を参考資料とした。

LVEF 40%以上の心不全患者を対象として、フィネレノンの有効性及び安全性を評価した国際共同第Ⅲ相試験である試験 20103 の概要及び成績を以下に示す。

1.5.3.3.1 左室駆出率 40%以上の心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（FINEARTS-HF、試験 20103）

LVEF 40%以上の心不全患者〔ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類Ⅱ～Ⅳ度）〕における罹患率及び死亡率に関して、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、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。有効性主要評価項目は心血管複合エンドポイント〔心血管死及びすべての（初発及び再発）心不全イベント（心不全による入院又は心不全による緊急受診）〕であった。日本人 286 例を含む計 6,001 例（フィネレノン群：3,003 例、プラセボ群：2,998 例）を最大の解析対象集団（FAS）とし、投与群を固定効果とし、国/地域及び LVEF（60%未満、60%以上）を層別因子とした Andersen-Gill モデルを使用し、フィネレノンによるイベント発現率の低下におけるプラセボに対する優越性を検討した。

有効性の主要評価項目である心血管複合エンドポイントのプラセボ群に対するフィネレノン群の発現率比（両側 95%信頼区間）は 0.84（0.74～0.95、p＝0.0072）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発現率が有意に低下した。また、有効性副次評価項目のうち、すべての（初発及び再発）心不全イベント、並びに第 6、9 及び 12 ヵ月における KCCQ-TSS のベースラインからの変化量についても、プラセボに対するフィネレノンの優越性が示された。

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合はフィネレノン群で 84.0%、プラセボ群で 82.3%であり、両群間に意味のある違いは認められなかった。高カリウム血症に関連する TEAE は、フィネレノン群で 9.7%、プラセボ群で 4.2%に認められ、発現割合はフィネレノン群でプラセボ群の約 2 倍であった。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 はそれぞれ 0.4%及び 0.2%、入院に至った高カリウム血症に関連する TEAE はそれぞれ 0.5%及び 0.2%に認められ、両群でそれらの発現割合は低かった。腎機能悪化に関連する TEAE の発現割合は、フィネレノン群で 17.7%、プラセボ群で 10.9%であり、プラセボ群と比較してフィネレノン群で高かった。治験薬の投与中止に至った腎機能悪化に関連する TEAE はそれぞれ 0.3%及び 0.3%、入院に至った腎機能悪化に関連する TEAE はそれぞれ 2.0%及び 1.3%に認められ、両群でそれらの発現割合は低く、両群間で同程度であった。TEAE として報告された低血圧の発現割合は、フィネレノン群で 7.3%、プラセボ群で 4.5%であり、プラセボ群と比較してフィネレノン群で高かった。両群において、低血圧の TEAE の大半は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、転帰は回復であった。

以上から、フィネレノンによる心血管複合エンドポイントのリスク減少、並びに患者報告アウトカムの改善をもたらすベネフィットが、高カリウム血症などのリスクを上回ることが示され、当該患者集団におけるフィネレノンのベネフィット・リスクバランスは良好であると考えられた。

日本人集団において、有効性の主要評価項目である心血管複合エンドポイントのプラセボ群に対するフィネレノン群の発現率比（両側 95%信頼区間）は 0.76（0.45～1.28）であり、副次評価項目を含め全体集団とおおむね一貫した結果であった。また、安全性プロファイルについても全体集団と同様であり、フィネレノンの忍容性は良好であった。これらの結果から、試験 20103 では、日本人集団でも全体集団とおおむね一貫したフィネレノンの有効性及び安全性が示された。

1.5.4 特徴及び有用性

フィネレノンは非ステロイド型選択的 MRA であり、上述のとおり非臨床試験及び臨床試験の成績より慢性心不全に対する治療薬として以下の特徴及び有用性が確認された。

- フィネレノンは心不全動物モデルにおいて、収縮機能及び拡張機能障害を改善し、心保護作用（心肥大及び心筋線維化の抑制）を示した
- フィネレノンは慢性心不全患者における有効性を示した
  - 国際共同第Ⅲ相試験（試験 20103）において、有効性主要評価項目である心血管複合エンドポイントの発現率の低下について、プラセボに対するフィネレノンの優越性が示された。また、有効性副次評価項目であるすべての（初発及び再発）心不全イベント、並びに第 6、9 及び 12 ヵ月における KCCQ-TSS のベースラインからの変化量についても、プラセボに対するフィネレノンの優越性が示された。
- 慢性心不全患者において、フィネレノンの高い安全性及び忍容性が示された。

以上の特徴及び有用性により、フィネレノンは慢性心不全に対する新たな治療の選択肢となり得ると考えられる。

1.5.5 医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

フィネレノンは慢性心不全患者における医療上のニーズに応え、新たな治療の選択肢を提供できると考えられることから、表 1.5-1 に示す申請区分、効能又は効果、並びに用法及び用量で製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

表 1.5-1　申請の概要

申請区分	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
申請効能又は効果	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
申請用法及び用量	〈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 60mL/min/1.73m^2 以上：20mg eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満：10mg 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 20mg 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 60mL/min/1.73m^2 以上：20mg 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 40mg へ増量する。 eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満：10mg 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 20mg へ増量する。

下線部：本申請に伴う変更箇所

1.5.6 その他の効能・効果に関する臨床開発状況

フィネレノンについては、既承認の 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病及び本申請の適応症である慢性心不全に関する開発の他に、非糖尿病性慢性腎臓病を適応症とした開発を行っている。非糖尿病性慢性腎臓病については、国際共同第Ⅲ相試験（試験 21177）を実施中であり、日本も参加している。

図 1.5-2　フィネレノンの開発の経緯

試験		
項目		実施
薬物動態	分析方法	国外
	代謝	
	その他	
毒性	生殖発生毒性試験	国外
臨床試験	第Ⅰ相	国外
	第Ⅱ相	国外
		国内
	第Ⅲ相	国際共同

[redacted]

1.5.7 参考文献

1) Kolkhof P et al., Int J Mol Sci 2022:23:9243
2) Desai N et al., Heart Fail Rev 2024:29:631-662
3) Okura Y et al., Circ J 2008:72:489-491
4) Bozkurt B et al., JACC Heart Fail 2023:11:1320-1332
5) Shahim B et al., Card Fail Rev 2023:9:e11
6) Jones NR et al., Eur J Heart Fail 2019:21:1306-1325
7) Ide T et al., Circ J 2021:85:1438-1450
8) Ponikowski P et al., Eur Heart J 2016:37:2129-2200
9) Savarese G et al., Nat Rev Cardiol 2022:19:100-116
10) McDonagh TA et al., Eur Heart J 2021:42:3599-3726
11) Lam CSP et al., Eur J Heart Fail 2014:16:1049-1055
12) Yaku H et al., Circ J 2018:82:2811-2819
13) Shah KS et al., J Am Coll Cardiol 2017:70:2476-2486
14) Rastogi A et al., Eur J Heart Fail 2017:19:1597-1605
15) Tsuchihashi M et al., Circ J 2009:73:1893-1900
16) Kitai T et al., JAMA Netw Open 2020:3:e204296
17) Soufi MK et al., Curr Probl Cardiol 2023:48:101631
18) Anker SD et al., N Engl J Med 2021:385:1451-1461
19) Solomon SD et al., N Engl J Med 2022:387:1089-1098
20) McDonagh TA et al., Eur Heart J 2023:37:3627-3639
21) Heidenreich PA et al., Circulation 2022:145:e895-e1032
22) 日本循環器学会・日本心不全学会、心不全治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation（2023 年 6 月 16 日）
23) 筒井裕之ら、2021 年 JCS/JHFS ガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療
24) 筒井裕之ら、急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）
25) Ferrario CM et al., Circ Res 2015:116:206-213
26) Kintscher U et al., Br J Pharmacol 2022:179:3220-3234

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での認可（申請）・使用状況

本剤は、2型糖尿病を合併する慢性腎臓病の治療薬として、米国で2021年7月に最初の承認を得た。その後、欧州連合、英国、カナダ、オーストラリアを含む 90 以上の国又は地域において承認されている（表1.6.1-1）。

慢性心不全（左室駆出率が 40%以上）の適応症では、2025 年 7 月に米国にて承認後、韓国を含む 4 カ国で承認されている（表 1.6.1-1）。欧州連合、中国、カナダ、オーストラリア等においても承認申請が行われており、2025年10月時点で審査中である。

表1.6.1-1　外国における承認効能・効果 及び 承認国数（2025年10月時点）

効能・効果	承認国数
2型糖尿病を合併する慢性腎臓病	米国及び欧州連合（27カ国）[a]等、90以上の国又は地域
慢性心不全	4カ国（米国、韓国、ウルグアイ、チリ）

[a] 中央認可方式による承認申請

1.6.2 主たる使用国での添付文書

米国添付文書及び欧州製品概要（SmPC）の原文及び和訳の概要、並びに企業中核データシート（CCDS）原文を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use KERENDIA safely and effectively. See full prescribing information for KERENDIA.

KERENDIA (finerenone) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2021

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1)	7/2025
Dosage and Administration (2.3)	7/2025
Contraindications (4)	7/2025
Warnings and Precautions (5.2)	7/2025

---------- INDICATIONS AND USAGE----------
Kerendia is a non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist (nsMRA) indicated to reduce the risk of:

- sustained estimated glomerular filtration rate (eGFR) decline, end stage kidney disease, cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, and hospitalization for heart failure in adult patients with chronic kidney disease (CKD) associated with type 2 diabetes (T2DM). (1)
- cardiovascular death, hospitalization for heart failure, and urgent heart failure visits in adult patients with heart failure with left ventricular ejection fraction (LVEF) ≥ 40% (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- The recommended starting dosage is 10 mg or 20 mg orally once daily based on eGFR and serum potassium thresholds. (2.1)
- Increase dosage after 4 weeks to the target dose of 20 mg once daily for CKD and T2DM based on eGFR and serum potassium thresholds. (2.3)
- Increase dosage after 4 weeks to the target dose of 20 mg or 40 mg once daily for HF with LVEF ≥ 40% based on eGFR and serum potassium thresholds. (2.3)
- Tablets may be taken with or without food (2.2)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Tablets: 10 mg, 20 mg, and 40 mg (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------

- Concomitant use with strong CYP3A4 inhibitors. (4, 7.1)
- Patients with adrenal insufficiency. (4)
- Hypersensitivity to any component of this product. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------

- Hyperkalemia. Patients with decreased kidney function and higher baseline potassium levels are at increased risk. Monitor serum potassium levels and adjust dose as needed. (2.1, 2.2, 2.3, 5.1)
- Worsening of Renal Function in Patients with Heart Failure. Measure eGFR and adjust dose as needed. (2.1, 2.3, 6.1)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------
Adverse reactions occurring in ≥ 1% of patients on Kerendia and more frequently than placebo are hyperkalemia, hypotension, and hyponatremia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. at 1-888-842-2937 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- DRUG INTERACTIONS----------

- Strong CYP3A4 Inhibitors: Use is contraindicated. (7.1)
- Grapefruit or grapefruit juice: Avoid concomitant use. (7.1)
- Moderate or weak CYP3A4 Inhibitors: Monitor serum potassium during drug initiation or dosage adjustment of either Kerendia or the moderate or weak CYP3A4 inhibitor, and adjust Kerendia dosage as appropriate (7.1)
- Strong or moderate CYP3A4 Inducers: Avoid concomitant use. (7.1)
- Sensitive CYP2C8 substrates at Kerendia 40 mg: Monitor more frequently for adverse reactions. (7.2)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
Lactation: Breastfeeding not recommended (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 7/2025

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Prior to Initiation of Kerendia
2.2 Recommended Starting Dosage
2.3 Monitoring and Dosage Adjustment
2.4 Missed Doses
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hyperkalemia
5.2 Worsening of Renal Function in Patients with Heart Failure
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Other Drugs on Kerendia
7.2 Effect of Kerendia on Other Drugs
7.3 Drugs That Affect Serum Potassium
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 CKD associated with T2DM
14.2 Heart Failure (LVEF ≥40%)
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

Kerendia is indicated to reduce the risk of:

- sustained estimated glomerular filtration rate (eGFR) decline, end-stage kidney disease, cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, and hospitalization for heart failure in adult patients with chronic kidney disease (CKD) associated with type 2 diabetes (T2DM).
- cardiovascular death, hospitalization for heart failure, and urgent heart failure visits in adult patients with heart failure with left ventricular ejection fraction (LVEF) ≥ 40%.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Prior to Initiation of Kerendia

Measure serum potassium levels and eGFR before initiation. Do not initiate treatment if serum potassium is > 5.0 mEq/L *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

2.2 Recommended Starting Dosage

The recommended starting dose of Kerendia is based on eGFR and is presented in Table 1.

Table 1: Recommended Starting Dosage

eGFR (mL/min/1.73m^2)	Starting Dose
≥ 60	20 mg orally once daily
≥ 25 to < 60	10 mg orally once daily
< 25	Initiation is not recommended

For patients who are unable to swallow whole tablets, Kerendia may be crushed and mixed with water or soft foods such as applesauce immediately prior to use and administered orally *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.3 Monitoring and Dosage Adjustment

CKD associated with T2DM

The target daily dose of Kerendia is 20 mg orally.

Measure serum potassium 4 weeks after initiating treatment and adjust dose (see Table 2); if serum potassium levels are > 4.8 to 5.0 mEq/L, initiation of Kerendia treatment may be considered with additional serum potassium monitoring within the first 4 weeks based on clinical judgment and serum potassium levels *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Measure serum potassium 4 weeks after a dose adjustment and periodically throughout treatment, and adjust the dose as needed (see Table 2) *[see Warnings and Precautions (5.1) and Drug Interactions (7.1)]*.

Table 2: Dose Adjustment Based on Current Serum Potassium Concentration and Current Dose (CKD associated with T2DM)

		Current Kerendia Dose	
		10 mg once daily	**20 mg once daily**
Current Serum Potassium (mEq/L)	**≤ 4.8**	Increase the dose to 20 mg once daily.*	Maintain 20 mg once daily.
	> 4.8 – 5.5	Maintain 10 mg once daily.	Maintain 20 mg once daily.
	> 5.5	Withhold Kerendia. Consider restarting at 10 mg once daily when serum potassium ≤ 5.0 mEq/L.	Withhold Kerendia. Restart at 10 mg once daily when serum potassium ≤ 5.0 mEq/L.

* If eGFR has decreased by more than 30% compared to previous measurement, maintain 10 mg dose.

Heart Failure with LVEF ≥ 40%

The target daily dose of Kerendia for heart failure (LVEF ≥ 40%) is dependent on renal function (eGFR) at initiation of Kerendia treatment (see Table 3).

- The target daily dose is 40 mg orally once daily if eGFR at initiation is ≥ 60 mL/min/1.73m^2.
- The target daily dose is 20 mg orally once daily if eGFR at initiation is ≥ 25 to < 60 mL/min/1.73m^2.

Measure serum potassium and eGFR 4 weeks after initiating treatment and adjust dose (see Table 3). Measure serum potassium and eGFR 4 weeks after a dose adjustment and monitor periodically throughout treatment, and adjust the dose as needed (see Table 3) *[see Warnings and Precautions (5.1 & 5.2) and Drug Interactions (7.1)]*.

Table 3: Dose Adjustment Based on Current Serum Potassium Concentration, eGFR, and Current Dose (Heart Failure (LVEF ≥ 40%))

		Current Kerendia Dose		
		10 mg once daily	**20 mg once daily**	**40 mg once daily**
Current Serum Potassium (mEq/L)	**< 5.0**	Increase the dose to 20 mg once daily*	Maintain 20 mg once daily if eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2 at initiation. Otherwise increase the dose to 40 mg once daily*	Maintain 40 mg once daily.
	≥ 5.0 to < 5.5	Maintain current dose.		
	≥ 5.5 to < 6.0	Withhold Kerendia. Restart at 10 mg once daily when serum potassium < 5.5 mEq/L.	Decrease to 10 mg once daily.	Decrease to 20 mg once daily.
	≥ 6.0	Withhold Kerendia. Restart at 10 mg once daily when serum potassium < 5.5 mEq/L.**		

* If eGFR has decreased by more than 30% compared to previous measurement, maintain current dose.
**If repeated serum potassium measurements are ≥5.5 mEq/L, restart Kerendia at 10 mg once daily when serum potassium < 5.0 mEq/L.

2.4 Missed Doses

Direct a patient to take a missed dose as soon as possible after it is noticed, but only on the same day. If this is not possible, the patient should skip the dose and continue with the next dose as prescribed.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Kerendia is available as film-coated, oblong tablets in three strengths.

- 10 mg: pink, with “FI” on one side, “10” on the other side.
- 20 mg: yellow, with “FI” on one side, “20” on the other side.
- 40 mg: gray-orange, with “FI” on one side, “40” on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

Kerendia is contraindicated in patients:

- Who are hypersensitive to any component of this product *[see Adverse Reactions (6.2)]*.
- Who are receiving concomitant treatment with strong CYP3A4 inhibitors *[see Drug Interactions (7.1)]*.
- With adrenal insufficiency.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hyperkalemia

Kerendia can cause hyperkalemia *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

The risk for developing hyperkalemia increases with decreasing kidney function and is greater in patients with higher baseline potassium levels or other risk factors for hyperkalemia. Measure serum potassium and eGFR in all patients before initiation of treatment with Kerendia and dose accordingly *[see Dosage and Administration (2.1)]*. Do not initiate Kerendia if serum potassium is > 5.0 mEq/L.

Measure serum potassium periodically during treatment with Kerendia and adjust dose accordingly *[see Dosage and Administration (2.3)]*. More frequent monitoring may be necessary for patients at risk for hyperkalemia, including those on concomitant medications that impair potassium excretion or increase serum potassium *[see Drug Interactions (7.1, 7.2)]*.

5.2 Worsening of Renal Function in Patients with Heart Failure

Kerendia can cause worsening of renal function in patients with heart failure. Rarely, severe events associated with worsening renal function, including events requiring hospitalization, have been observed *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Measure eGFR in all patients before initiation of treatment or with dose titration of Kerendia and dose accordingly *[see Dosage and Administration (2.1, 2.3)]*. Initiation of Kerendia in patients with heart failure and an eGFR <25 mL/min/1.73m^2 is not recommended.

Measure eGFR periodically during maintenance treatment with Kerendia in patients with heart failure. Consider delaying up-titration or interrupting treatment with Kerendia in patients who develop clinically significant worsening of renal function.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed elsewhere in the labeling:

- Hyperkalemia *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

CKD associated with T2DM

The safety of Kerendia in patients with CKD associated with T2DM was evaluated in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter pivotal phase 3 studies, FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD, in which a total of 6510 patients were treated with 10 or 20 mg once daily over a mean duration of 2.2 and 2.9 years, respectively.

Overall, serious adverse events occurred in 32% of patients receiving Kerendia and in 34% of patients receiving placebo in the FIDELIO-DKD study; the findings were similar in the FIGARO-DKD study. Permanent discontinuations due to adverse events also occurred in a similar proportion of patients in the two studies (6-7% of patients receiving Kerendia and in 5-6% of patients receiving placebo).

The most frequently reported (≥ 10%) adverse reaction was hyperkalemia *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Hospitalization due to hyperkalemia for the Kerendia group was 0.9% vs 0.2% in the placebo group across both studies. Hyperkalemia led to permanent discontinuation of treatment in 1.7% receiving Kerendia versus 0.6% of patients receiving placebo across both studies.

Table 4 shows adverse reactions that occurred more commonly on Kerendia than on placebo, and in at least 1% of patients treated with Kerendia.

Table 4: Adverse reactions reported in ≥ 1% of patients on Kerendia and more frequently than placebo (Pooled data from FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD)

Adverse reactions	Kerendia N = 6510 n (%)	Placebo N = 6489 n (%)
Hyperkalemia	912 (14.0)	448 (6.9)
Hypotension	302 (4.6)	194 (3.0)
Hyponatremia	82 (1.3)	47 (0.7)

Heart Failure with LVEF ≥ 40%

The safety of Kerendia in patients with heart failure (LVEF ≥40%) was evaluated in the randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter pivotal phase 3 study, FINEARTS-HF, in which a total of 2,993 patients were treated with 10 mg, 20 mg, or 40 mg once daily of Kerendia with a mean duration of treatment of 2.3 years.

The overall safety profile of Kerendia in the FINEARTS-HF study was largely consistent with the adverse reactions reported in patients with CKD and T2DM (Table 4). However, adverse reactions related to worsening renal function were reported more frequently in the Kerendia group (18%) compared with placebo (12%) in FINEARTS-HF. The most frequently reported adverse reactions included renal impairment (7% vs. 4%), eGFR decreased (5% vs. 4%), acute kidney injury (4% vs. 2%) and renal failure (3% vs. 2%). The majority of events were reported to be mild to moderate. These events led to dose modifications in 9% of patients receiving Kerendia versus 4% of patients receiving placebo. Hospitalization due to events related to worsening of renal function for the Kerendia group was 2.0% versus 1.3% in the placebo group.

Laboratory Test

Initiation of Kerendia may cause an initial small increase in blood creatinine levels (mean change <0.1 mg/dL) and a small decrease in eGFR (mean change 2-3 ml/min) that occurs within the first 4 weeks of starting therapy and then stabilizes. These changes were reversible after treatment discontinuation. Initiation of Kerendia may also cause a small increase in serum uric acid. This increase appears to attenuate over time.

6.2 Postmarketing Experience

The following additional adverse reactions have been reported in postmarketing experience with finerenone. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to estimate their frequency reliably or to establish a causal relationship to drug exposure:

Hypersensitivity: Angioedema, Rash and Urticaria

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on Kerendia

Strong CYP3A4 Inhibitors

Kerendia is a CYP3A4 substrate. Concomitant use with a strong CYP3A4 inhibitor increases finerenone exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of Kerendia adverse reactions. Concomitant use of Kerendia with strong CYP3A4 inhibitors is contraindicated *[see Contraindications (4)]*. Avoid concomitant intake of grapefruit or grapefruit juice.

Moderate and Weak CYP3A4 Inhibitors

Kerendia is a CYP3A4 substrate. Concomitant use with a moderate or weak CYP3A4 inhibitor increases finerenone exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of Kerendia adverse reactions. Monitor serum potassium during drug initiation or dosage adjustment of either Kerendia or the moderate or weak CYP3A4 inhibitor, and adjust Kerendia dosage as appropriate *[see Dosing and Administration (2.3) and Drug Interaction (7.2)]*.

Strong and Moderate CYP3A4 Inducers

Kerendia is a CYP3A4 substrate. Concomitant use of Kerendia with a strong or moderate CYP3A4 inducer decreases finerenone exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)],* which may reduce the efficacy of Kerendia. Avoid concomitant use of Kerendia with strong or moderate CYP3A4 inducers.

7.2 Effect of Kerendia on Other Drugs

CYP2C8 Substrates

Kerendia is a weak CYP2C8 inhibitor at 40 mg. Kerendia increases exposure of CYP2C8 substrates at 40 mg dose *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of adverse reactions related to these substrates. Monitor patients more frequently for adverse reactions caused by sensitive CYP2C8 substrates if Kerendia 40 mg is co-administered with such substrates since minimal concentration changes may lead to serious adverse reactions.

7.3 Drugs That Affect Serum Potassium

More frequent serum potassium monitoring is warranted in patients receiving concomitant therapy with drugs or supplements that increase serum potassium. *[see Dosage and Administration (2.3) and Warnings and Precautions (5.1)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on Kerendia use in pregnancy to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Animal studies have shown developmental toxicity at exposures about 2 times those expected in humans *(see Data)*. The clinical significance of these findings is unclear.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In the embryo-fetal toxicity study in rats, finerenone resulted in reduced placental weights and signs of fetal toxicity, including reduced fetal weights and retarded ossification at the maternal toxic dose of 10 mg/kg/day corresponding to an $AUC_{unbound}$ of at least 7 times that in humans. At 30 mg/kg/day, the incidence of visceral and skeletal variations was increased (slight edema, shortened umbilical cord, slightly enlarged fontanelle) and one fetus showed complex malformations including a rare malformation (double aortic arch) at an $AUC_{unbound}$ of about 10 times that in humans at the 40 mg dose and about 25 times that in humans at the 20 mg dose. The doses free of any findings (low dose in rats, high dose in rabbits) provide safety margins of 4 to 5 times for the $AUC_{unbound}$ expected in humans.

When rats were exposed during pregnancy and lactation in the pre- and postnatal developmental toxicity study, increased pup mortality and other adverse effects (lower pup weight, delayed pinna unfolding) were observed at about 2 or 4 times the $AUC_{unbound}$ expected in humans at the dose of 40 mg and 20 mg, respectively. In addition, the offspring showed slightly increased locomotor activity, but no other neurobehavioral changes starting at about 2 or 4 times the $AUC_{unbound}$ expected in humans at the dose of 40 mg and 20 mg, respectively. The dose free of findings provides a safety margin of about 2 times for the $AUC_{unbound}$ expected in humans for the 20 mg dose and is in the therapeutic range for the 40 mg dose.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of finerenone or its metabolite in human milk, the effects on the breastfed infant or the effects of the drug on milk production. In a pre- and postnatal developmental toxicity study in rats, increased pup mortality and lower pup weight were observed at about 2 times the $AUC_{unbound}$ expected in humans. These findings suggest that finerenone is present in rat milk *[see Use in Specific Populations (8.1) and Data]*. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. Because of the potential risk to breastfed infants from exposure to Kerendia, avoid breastfeeding during treatment and for 1 day after treatment.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of Kerendia have not been established in patients below 18 years of age.

8.5 Geriatric Use

Of the 6510 patients who received Kerendia in the FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD studies, 55% of patients were 65 years and older, and 14% were 75 years and older. Of the 2993 patients who received Kerendia in the FINEARTS study, 79% of patients were 65 years and older, and 43% were 75 years and older. No overall differences in safety or efficacy were observed between these patients and younger patients. No dose adjustment is required.

8.6 Hepatic Impairment

Avoid use of Kerendia in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh C).

No dosage adjustment is recommended in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child Pugh A or B).

Consider additional serum potassium monitoring in patients with moderate hepatic impairment (Child Pugh B) *[see Dosing and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

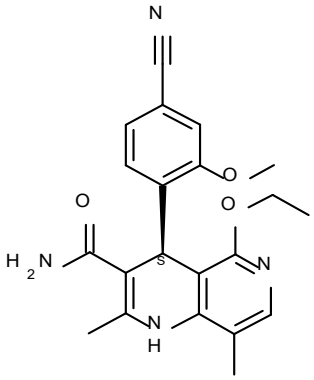
10 OVERDOSAGE

In the event of suspected overdose, immediately interrupt Kerendia treatment. The most likely manifestation of overdose is hyperkalemia. If hyperkalemia develops, standard treatment should be initiated.

Finerenone is unlikely to be efficiently removed by hemodialysis given its fraction bound to plasma proteins of about 90%.

11 DESCRIPTION

Kerendia contains finerenone, a nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist. Finerenone's chemical name is (*4S*)-4-(4-cyano-2- methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide. The molecular formula is $C_{21}H_{22}N_4O_3$ and the molecular weight is 378.43 g/mol. The structural formula is:



Finerenone is a white to yellow crystalline powder. It is practically insoluble in water; and sparingly soluble in 0.1 M HCl, ethanol, and acetone.

Each Kerendia tablet contains 10 mg, 20 mg, or 40 mg of finerenone. The inactive ingredients of Kerendia are lactose monohydrate, cellulose microcrystalline, croscarmellose sodium, hypromellose, magnesium stearate, and sodium lauryl sulfate. The film coating contains hypromellose, titanium dioxide and talc, in addition to ferric oxide red (10 mg and 40 mg strength tablets) or ferric oxide yellow (20 mg and 40 mg strength tablets).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Finerenone is a nonsteroidal, selective antagonist of the mineralocorticoid receptor (MR), which is activated by aldosterone and cortisol and regulates gene transcription. Finerenone blocks MR mediated sodium reabsorption and MR overactivation in both epithelial (e.g., kidney) and nonepithelial (e.g., heart, and blood vessels) tissues. MR overactivation is thought to contribute to fibrosis and inflammation. Finerenone has a high potency and selectivity for the MR and has no relevant affinity for androgen, progesterone, estrogen, and glucocorticoid receptors.

12.2 Pharmacodynamics

In FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter studies in adult patients with chronic kidney disease associated with type 2 diabetes, the placebo-corrected relative reduction in urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR) in patients randomized to finerenone was 31% (95% CI 29-34%), and 32% (95% CI 30-35%) respectively at Month 4 and remained stable for the duration of the trial.

In ARTS DN, a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase IIb dose finding study in adults with CKD and T2DM, the placebo-corrected relative reduction in UACR at Day 90 was 25% and 38% in patients treated with finerenone 10 mg and 20 mg once daily, respectively. In patients treated with Kerendia, the mean systolic blood pressure decreased by 3 mmHg and the mean diastolic blood pressure decreased by 1-2 mmHg at month 1, remaining stable thereafter.

Cardiac Electrophysiology

At a dose 2 times the maximum approved recommended dose, finerenone does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

Finerenone exposure increased proportionally over a dose range of 1.25 to 80 mg (0.06 to 4 times the maximum approved recommended dosage). Steady state of finerenone was achieved after 2 days of dosing. The estimated steady-state geometric mean $C_{max,md}$ was 166 µg/L and steady-state geometric mean $AUC_{\tau,md}$ was 718 µg.h/L following administration of finerenone 20 mg to patients.

Absorption

Finerenone is completely absorbed after oral administration but undergoes metabolism resulting in absolute bioavailability of 44%. Finerenone C_{max} was achieved between 0.5 and 1.25 hours after dosing.

Effect of Food

There was no clinically significant effect on finerenone AUC following administration with high fat, high calorie food.

Distribution

The volume of distribution at steady-state (Vss) of finerenone is 52.6 L. Plasma protein binding of finerenone is 92%, primarily to serum albumin, in vitro.

Elimination

The terminal half-life of finerenone is about 2 to 3 hours, and the systemic blood clearance is about 25 L/h.

Metabolism

Finerenone is primarily metabolized by CYP3A4 (90%) and to a lesser extent by CYP2C8 (10%) to inactive metabolites.

Excretion

About 80% of the administered dose is excreted in urine (<1% as unchanged) and approximately 20% in feces (< 0.2% as unchanged).

Specific Populations

There are no clinically significant effects of age (18 to 86 years), sex, race/ethnicity (White, Asian, Black, and Hispanic), or weight (54 to 126 kg) on the pharmacokinetics of finerenone.

Renal Impairment

There were no clinically relevant differences in finerenone AUC or C_{max} values in patients with eGFR 15 to < 90 mL/min/1.73m^2 compared to eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2. For dosing recommendations based on eGFR and serum potassium levels *see Dosage and Administration (2)*.

Hepatic Impairment

There was no clinically significant effect on finerenone exposure in cirrhotic patients with mild hepatic impairment (Child Pugh A).

Finerenone mean AUC was increased by 38% and C_{max} was unchanged in cirrhotic patients with moderate hepatic impairment (Child Pugh B) compared to healthy control subjects.

The effect of severe hepatic impairment (Child Pugh C) on finerenone exposure was not studied.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies and Model-Informed Approaches

Strong CYP3A Inhibitors: Concomitant use of itraconazole (strong CYP3A4 inhibitor) was predicted to increase finerenone AUC by >400%.

Moderate CYP3A Inhibitors: Concomitant use of erythromycin (moderate CYP3A4 inhibitor) increased finerenone mean AUC and C_{max} by 248% and 88%, respectively. Concomitant use of verapamil (moderate CYP3A4 inhibitor) increased finerenone mean AUC and C_{max} by 170% and 122%, respectively.

Weak CYP3A Inhibitors: Concomitant use of amiodarone (weak CYP3A4 inhibitor) increased finerenone AUC by 21%.

Strong or Moderate CYP3A Inducers: Concomitant use of efavirenz (moderate CYP3A4 inducer) and rifampicin (strong CYP3A4 inducer) was predicted to decrease finerenone AUC by 80% and 90%, respectively.

CYP3A4 Substrates: Concomitant use of multiple finerenone 40 mg doses once daily with midazolam (sensitive CYP3A4 substrate) increased the mean AUC by 31% with no effect on C_{max}. There were no clinically significant differences in the pharmacokinetics of midazolam when used concomitantly with multiple finerenone 20 mg doses once daily.

CYP2C8 Substrates: Concomitant use of multiple finerenone 40 mg doses once daily with repaglinide (sensitive CYP2C8 substrate) increased the mean AUC and C_{max} of repaglinide by 59% and 30%, respectively. There were no clinically significant differences in the pharmacokinetics of repaglinide when used concomitantly with multiple finerenone 20 mg doses once daily.

Other Drugs: No clinically significant differences in the pharmacokinetics of the following drugs were observed or predicted when used concomitantly with finerenone: S-warfarin (CYP2C9 substrate), digoxin (P-gp substrate), and rosuvastatin (BCRP and OATP substrate). There was no clinically significant difference in finerenone pharmacokinetics when used concomitantly with gemfibrozil (strong CYP2C8 inhibitor).

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Finerenone was non-genotoxic in an in vitro bacterial reverse mutation (Ames) assay, the in vitro chromosomal aberration assay in cultured Chinese hamster V79 cells, or the in vivo micronucleus assay in mice.

In 2-year carcinogenicity studies, finerenone did not show a statistically significant increase in tumor response in Wistar rats or in CD1 mice. In male mice, Leydig cell adenoma was numerically increased at a dose representing 10 times the $AUC_{unbound}$ in humans and is not considered clinically relevant. Finerenone did not impair fertility in male rats but impaired fertility in female rats at 9 times AUC to the maximum human exposure.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 CKD associated with T2DM

FIDELIO-DKD (NCT: 02540993) and FIGARO-DKD (NCT: 02545049) studies were randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter studies in adult patients with chronic kidney disease (CKD) associated with type 2 diabetes (T2DM). In FIDELIO-DKD, patients needed to either have an UACR of 30 to < 300 mg/g, eGFR 25 to < 60 mL/min/1.73 m^2 and diabetic retinopathy, or an UACR of ≥ 300 mg/g and an eGFR of 25 to < 75 mL/min/1.73 m^2 to qualify for enrollment. In FIGARO-DKD, patients needed to have an UACR of 30 mg/g to < 300 mg/g and an eGFR of 25 to 90 mL/min/1.73m^2, or an UACR ≥ 300 mg/g and an eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m^2.

Both trials excluded patients with known significant non-diabetic kidney disease. All patients were to have a serum potassium ≤ 4.8 mEq/L at screening and be receiving standard of care background therapy, including a maximum tolerated labeled dose of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or angiotensin receptor blocker (ARB). Patients with a clinical diagnosis of chronic heart failure with reduced ejection fraction and persistent symptoms (New York Heart Association class II to IV) were excluded. The starting dose of Kerendia was based on screening eGFR (10 mg once daily in patients with an eGFR of 25 to < 60 mL/min/1.73 m^2 and 20 mg once daily in patients with an eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2). The dose of Kerendia could be titrated during the study, with a target dose of 20 mg daily.

The primary objective of the FIDELIO-DKD study was to determine whether Kerendia reduced the incidence of a sustained decline in eGFR of ≥ 40%, kidney failure (defined as chronic dialysis, kidney transplantation, or a sustained decrease in eGFR to < 15 mL/min/1.73 m^2), or renal death. The secondary outcome was a composite of time to first occurrence of CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke or hospitalization for heart failure. The primary objective of the

FIGARO-DKD study was to determine whether Kerendia reduced the time to first occurrence of CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke or hospitalization for heart failure. The secondary outcome was a composite of time to kidney failure, a sustained decline in eGFR of 40% or more compared to baseline over at least 4 weeks, or renal death.

In FIDELIO-DKD, a total of 5674 patients were randomized to receive Kerendia (N=2833) or placebo (N=2841) and were followed for a median of 2.6 years. The mean age of the study population was 66 years, and 70% of patients were male. This global trial population was 63% White, 25% Asian, and 5% Black. At baseline, the mean eGFR was 44 mL/min/1.73m^2, with 55% of patients having an eGFR < 45 mL/min/1.73m^2. Median urine albumin-to-creatinine ratio (UACR) was 852 mg/g, mean glycated hemoglobin A1c (HbA1c) was 7.7%, and the mean blood pressure was 138/76 mmHg. Approximately 46% of patients had a history of atherosclerotic cardiovascular disease and 8% had a history of heart failure. At baseline, 99.8% of patients were treated with an ACEi or ARB. Approximately 97% were on an antidiabetic agent (insulin [64.1%], biguanides [44%], glucagon-like peptide-1 [GLP-1] receptor agonists [7%], sodium-glucose cotransporter 2 [SGLT2] inhibitors [5%]), 74% were on a statin, and 57% were on an antiplatelet agent.

In FIGARO-DKD, a total of 7352 patients were randomized to receive Kerendia (N=3686) or placebo (N=3666) and were followed for 3.4 years. As compared to FIDELIO-DKD, baseline eGFR was higher in FIGARO-DKD (mean eGFR 68, with 62% of patients having an eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2) and median UACR was lower (308 mg/g). Otherwise, baseline patient characteristics and background therapies were similar in the two trials.

In FIDELIO-DKD, Kerendia reduced the incidence of the primary composite endpoint of a sustained decline in eGFR of ≥ 40%, kidney failure, or renal death (HR 0.82, 95% CI 0.73-0.93, p=0.001) as shown in Table 5 and Figure 1. The treatment effect reflected a reduction in a sustained decline in eGFR of ≥ 40% and progression to kidney failure. There were few renal deaths during the trial. Kerendia also reduced the incidence of the secondary composite endpoint of cardiovascular (CV) death, non-fatal myocardial infarction (MI), non-fatal stroke or hospitalization for heart failure (HR 0.86, 95% CI 0.75-0.99, p=0.034) as shown in Table 5 and Figure 3. The treatment effect reflected a reduction in CV death, non-fatal MI, and hospitalization for heart failure. The treatment effect on the primary and secondary composite endpoints was generally consistent across subgroups.

In FIGARO-DKD, Kerendia reduced the incidence of the primary composite endpoint of CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke or hospitalization for heart failure (HR 0.87, 95% CI 0.76-0.98, p = 0.026) as shown in Table 5 and Figure 4. The treatment effect was mainly driven by an effect on hospitalization for heart failure, though CV death also contributed to the treatment effect. The treatment effect on the primary composite endpoint was generally consistent across subgroups, including patients with and without pre-existing cardiovascular disease. The findings for the renal composite endpoint are shown in Table 5 and Figure 2.

Table 5: Analysis of the Primary and Secondary Time-to-Event Endpoints (and their Individual Components) in Phase 3 Studies FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD

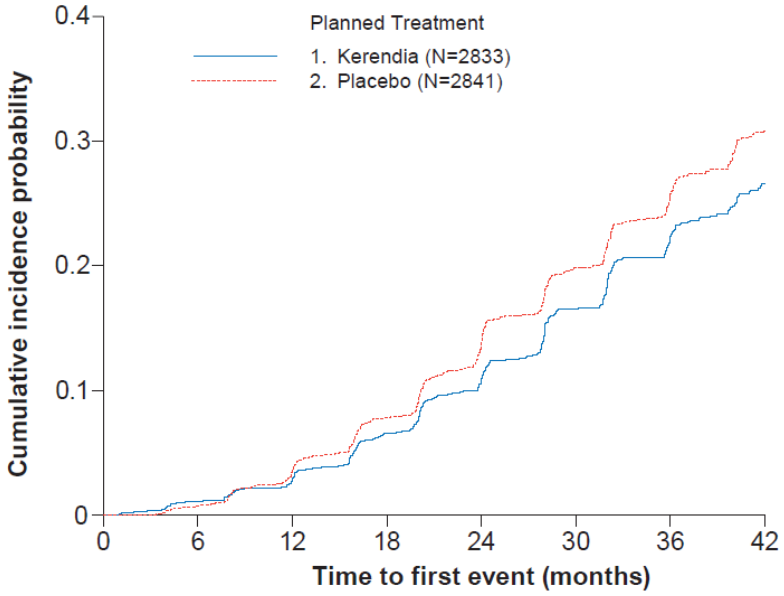
	FIDELIO-DKD				FIGARO-DKD			
	Kerendia N=2833	Placebo N=2841	Treatment Effect Kerendia / Placebo		Kerendia N=3686	Placebo N=3666	Treatment Effect Kerendia / Placebo	
Time-to-event Endpoints:	**Event Rate (100 pt-yr)**	**Event Rate (100 pt-yr)**	**Hazard Ratio (95% CI)**	**p-value**	**Event Rate (100 pt-yr)**	**Event Rate (100 pt-yr)**	**Hazard Ratio (95% CI)**	**p-value**
Composite of kidney failure, sustained eGFR decline ≥40% or renal death	7.6	9.1	0.82 [0.73; 0.93]	0.001	3.2	3.6	0.87 [0.76; 1.01]	-
Kidney failure	3.0	3.4	0.87 [0.72; 1.05]	-	0.4	0.5	0.72 [0.49;1.05]	-
Sustained eGFR decline ≥40%	7.2	8.7	0.81 [0.72; 0.92]	-	3.1	3.5	0.87 [0.75;>1.00]	-
Renal death	-	-	-	-	-	-	-	-
Composite of CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke or hospitalization for heart failure	5.1	5.9	0.86 [0.75; 0.99]	0.034	3.9	4.5	0.87 [0.76; 0.98]	0.026
CV death	1.7	2.0	0.86 [0.68;1.08]	-	1.6	1.8	0.90 [0.73; 1.08]	-
Non-fatal MI	0.9	1.2	0.80 [0.58;1.09]	-	0.9	0.8	0.99 [0.76; 1.32]	-
Non-fatal stroke	1.2	1.2	1.03 [0.76;1.38]	-	0.9	0.9	0.97 [0.74; 1.26]	-
Hospitalization for heart failure	1.9	2.2	0.86 [0.68;1.08]	-	1.0	1.4	0.71 [0.56; 0.90]	-

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

CI = confidence interval, CV = cardiovascular, eGFR = estimated glomerular filtration rate, MI = myocardial infarction, N = number of subjects, n = number of subjects with event, pt-yr = patient year.

NOTE: Time to first event was analyzed in a Cox proportional hazards model. For patients with multiple events, only the first event contributed to the composite endpoint. Sums of the numbers of first events for the single components do not add up to the numbers of events in the composite endpoint.

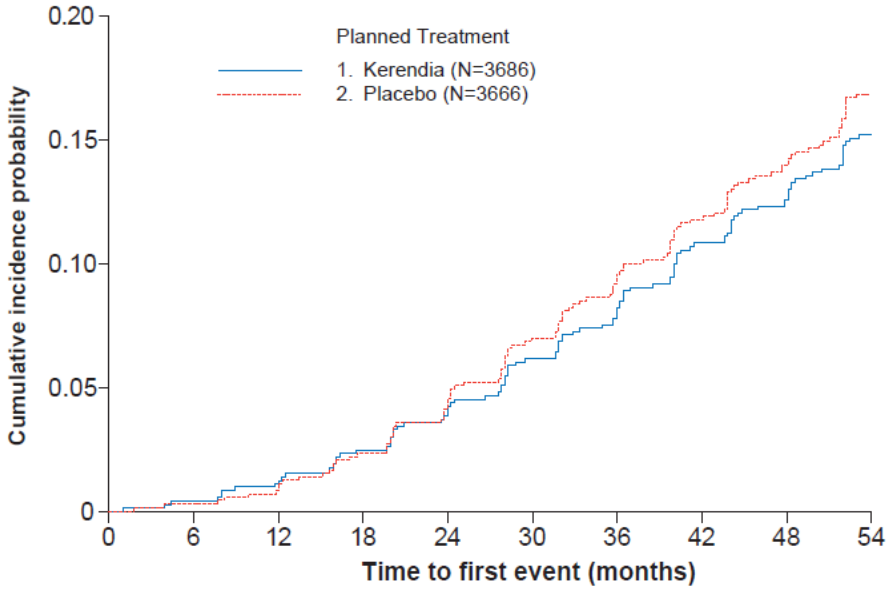
Figure 1: Time to first occurrence of kidney failure, sustained decline in eGFR ≥ 40% from baseline, or renal death in the FIDELIO-DKD study



No. of patients at risk

Kerendia	2833	2705	2607	2397	1808	1274	787	441
Placebo	2841	2724	2586	2379	1758	1248	792	453

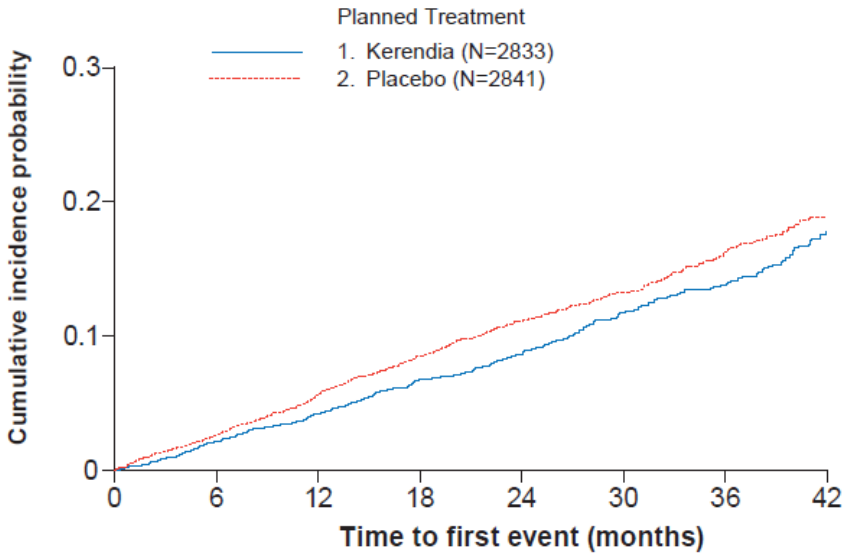
Figure 2: Time to first occurrence of kidney failure, sustained decline in eGFR ≥ 40% from baseline, or renal death in the FIGARO-DKD study



No. of patients at risk

Kerendia	3686	3550	3445	3301	3131	2540	1940	1481	908	480
Placebo	3666	3546	3436	3282	3096	2507	1933	1443	907	485

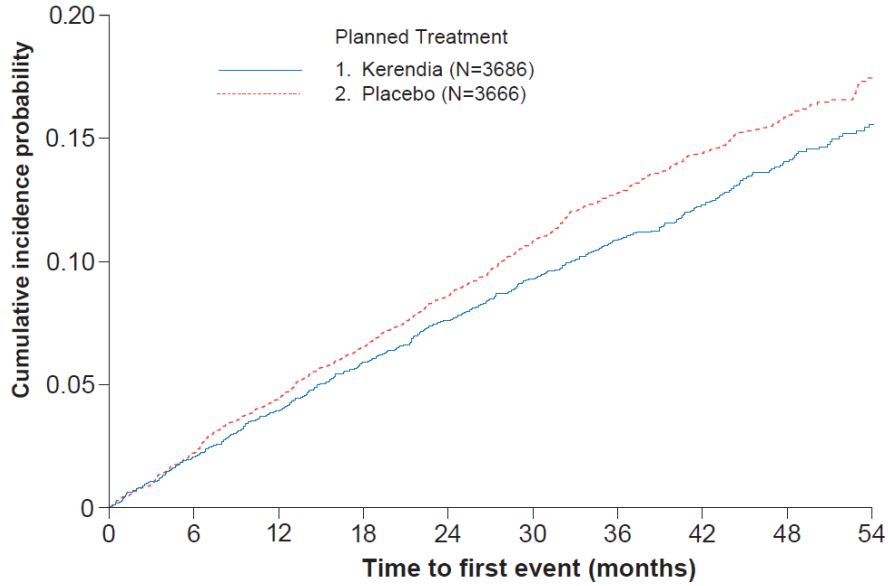
Figure 3: Time to first occurrence of CV death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke or hospitalization for heart failure in the FIDELIO-DKD study



No. of patients at risk

Kerendia	2833	2760	2688	2582	2017	1488	984	537
Placebo	2841	2753	2653	2549	1969	1475	951	536

Figure 4: Time to first occurrence of CV death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke or hospitalization for heart failure in the FIGARO-DKD study



No. of patients at risk

Kerendia	3686	3600	3517	3427	3320	2781	2184	1712	1093	598
Placebo	3666	3577	3479	3389	3267	2730	2125	1657	1076	585

14.2 Heart Failure (LVEF ≥40%)

FINEARTS-HF (NCT: 04435626) was a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study in adult patients with heart failure (New York Heart Association [NYHA] class II–IV) with documented left ventricular ejection fraction (LVEF) ≥40%. Patients were required to have an eGFR ≥25 mL/min/1.73m^2 and serum potassium ≤5.0 mEq/L at screening and randomization and were receiving background heart failure medical treatment, including diuretics. The primary endpoint was the composite of cardiovascular (CV) death and total (first and recurrent) heart failure events comprised of hospitalization for heart failure and urgent heart failure visits.

In FINEARTS-HF, 6001 patients were analyzed; 3003 were randomized to Kerendia and 2998 were randomized to placebo and were followed for a median of 2.7 years. The study included 3247 (54%) patients with a heart failure event in the past 3 months, including 1219 (20%) patients randomized during the hospitalization or within 7 days from the heart failure event. Patients with eGFR ≥ 25 to <60 mL/min/1.73m^2 initiated Kerendia 10 mg and patients with eGFR ≥60 mL/min/1.73m^2 initiated Kerendia 20 mg, and both groups were titrated up to a target dose of Kerendia 20 mg and 40 mg, respectively. At month 6, approximately 65% of the patients reached their target dose. The trial population was 79% White, 17% Asian, and 1.5% Black. The mean age at enrollment was 72 years and 46% of patients were female. At baseline, the mean LVEF was 53%, with 64% of patients having an LVEF ≥50%, and 69% and 30% of patients were NYHA class II and III, respectively. Mean blood pressure was 129/75 mmHg and mean body mass index (BMI) was 30 kg/m^2. The median NT-proBNP was 1041 pg/mL, the mean eGFR was 62 mL/min/1.73m^2 with 48% of patients having an eGFR <60 mL/min/1.73m^2. Atrial fibrillation was present on screening/baseline ECG for 38% of patients and 41% had diabetes mellitus. The majority of patients were on loop diuretics (87%), an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or angiotensin receptor blocker (ARB) (79%), or an angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI) (9%), and 14% were on sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors.

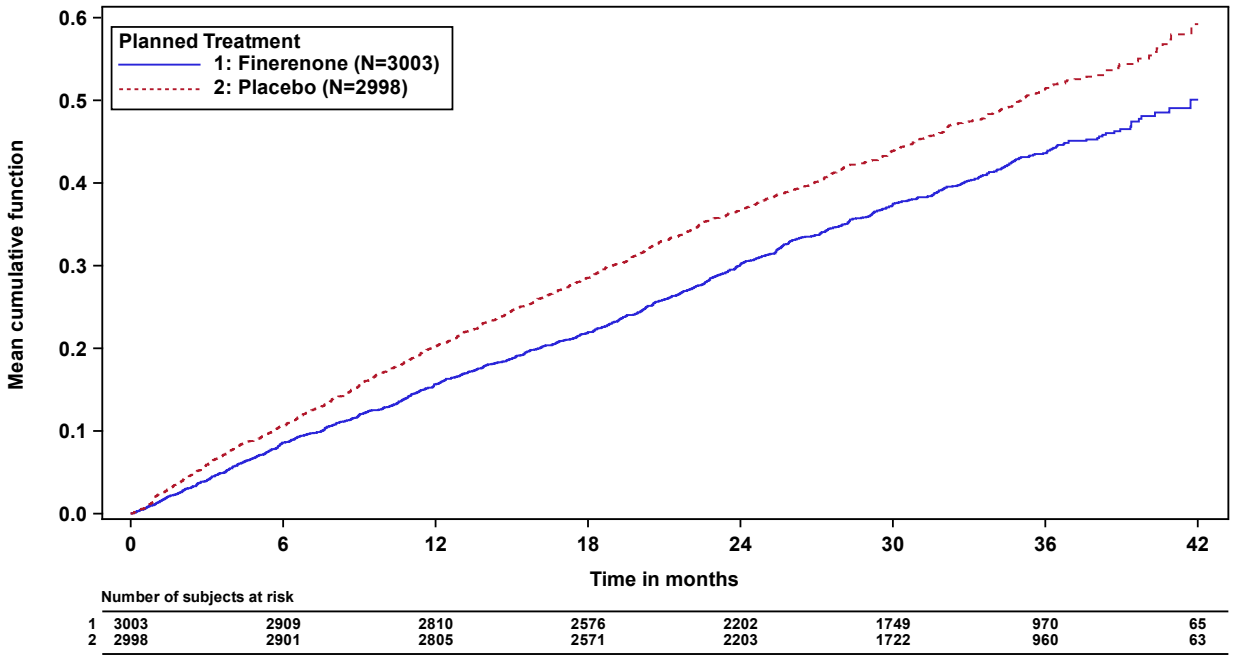
Kerendia reduced the risk of the primary composite endpoint compared to placebo (Relative Risk [RR] 0.84, 95% CI 0.74-0.95, p=0.007). See Table 6 and Figure 5 below. The Kerendia and placebo event curves separated early and continued to diverge over the study period, see Figure 5 below. Kerendia reduced the risk of the secondary endpoint of total heart failure events (hospitalization for HF or urgent HF visit) compared to placebo (RR 0.82, 95% CI 0.71-0.94, p=0.006). The treatment effect for the primary endpoint was consistent across all pre-specified subgroups, including sex, LVEF, NYHA class, eGFR, time since latest heart failure event, SGLT2 inhibitor therapy, and diabetes mellitus status.

Table 6: Analysis of the Primary Endpoint (and its Individual Components) and Secondary Endpoint in Phase 3 Study FINEARTS-HF

	FINEARTS-HF					
	Kerendia 10 or 20 or 40 mg OD N=3003		Placebo N=2998		Treatment Effect Kerendia vs Placebo	
Primary Efficacy Outcome and Components:	**Value**	**Event Rate (100 pt–yr)**	**Value**	**Event Rate (100 pt–yr)**	**Ratio or difference (95% CI)**	**p-value**
Primary composite of CV death and total HF events – E (n; %)	1083 (624; 20.8%)	14.9	1283 (719; 24.0%)	17.7	RR 0.84 (0.74, 0.95)	0.007
Total HF events – E (n; %)*	842 (479; 16.0%)	11.6	1024 (573; 19.1%)	14.1	RR 0.82 (0.71, 0.94)	0.006
CV death – n (%)	242 (8.1%)	3.3	260 (8.7%)	3.6	HR 0.93 (0.78, 1.11)	-

E = total number of events; n = number of patients with an event ; RR = rate ratio; HR = hazard ratio; HF = Heart Failure; CV = Cardiovascular. *Total HF events (hospitalization for HF or urgent HF visit) was a prespecified secondary endpoint.

Figure 5: Mean cumulative functions for primary composite endpoint of CV death and total HF events in Phase 3 study FINEARTS-HF



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Kerendia is available as a film-coated tablet in three strengths. The 10 mg is a pink oblong tablet with "FI" on one side of tablet and "10" on the other side of tablet. The 20 mg tablet is a yellow oblong tablet with "FI" on one side of tablet and "20" on the other side of tablet. The 40 mg tablet is a gray-orange oblong tablet with "FI" on one side of tablet and "40" on the other side of tablet. Kerendia 10 mg, 20 mg and 40 mg are available in bottles of 30 tablets and bottles of 90 tablets. Kerendia 40 mg is also available in hospital blister packs of 30 tablets.

Kerendia Tablets 10 mg

Bottle of 30 tablets	NDC 50419-540-01
Bottle of 90 tablets	NDC 50419-540-02

Kerendia Tablets 20 mg

Bottle of 30 tablets	NDC 50419-541-01
Bottle of 90 tablets	NDC 50419-541-02

Kerendia Tablets 40 mg

Bottle of 30 tablets	NDC 50419-542-01
Bottle of 90 tablets	NDC 50419-542-02
Hospital Blister Pack of 30 tablets	NDC 50419-542-06

16.2 Storage and Handling

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions are permitted from 15°C to 30°C (59°F to 86°F*) [see USP Controlled Room Temperature].*

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients of the need for periodic monitoring of serum potassium levels. Advise patients receiving Kerendia to consult with their physician before using potassium supplements or salt substitutes containing potassium *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Advise patients to avoid strong or moderate CYP3A4 inducers and to find alternative medicinal products with no or weak potential to induce CYP3A4 *[see Drug Interactions (7.1)]*

Avoid concomitant intake of grapefruit or grapefruit juice as it is expected to increase the plasma concentration of finerenone *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Advise women that breastfeeding is not recommended at the time of treatment with KERENDIA and for 1 day after treatment *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

© 2021, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc., All rights reserved.

Manufactured for:

Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
Whippany, NJ 07981

Manufactured in Germany

ケレンディア錠 10mg
ケレンディア錠 20mg
ケレンディア錠 40mg

米国添付文書

米国食品医薬品局ウェブサイト 2025 年 7 月改訂版

米国添付文書の翻訳部分を以下に示す。

- Section 1 - 11

1　効能又は効果

本剤は、以下のリスク低減の効能又は効果を有する。

- 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病を有する成人患者における、持続的な推定糸球体ろ過量（eGFR）低下、末期腎不全、心血管死、非致死的心筋梗塞及び心不全による入院
- 左室駆出率（LVEF）が 40%以上の心不全を有する成人患者における、心血管死、心不全による入院及び心不全による緊急受診

2　用法及び用量

2.1　本剤の投与開始前

投与開始前に血清カリウム値と eGFR を測定し、血清カリウム値が 5.0mEq/L を超える場合は、投与を開始しないこと（「警告及び使用上の注意（5.1）」の項参照）。

2.2　本剤の推奨開始用量

表 1 に eGFR に基づく本剤の推奨開始用量を示す。

表 1：推奨開始用量

eGFR　(mL/min/1.73m^2)	開始用量
60以上	20mg 1日1回経口投与
25以上60未満	10mg 1日1回経口投与
25未満	開始は推奨されない

錠剤をそのまま嚥下できない患者には、使用直前に本剤を粉砕し、水又は apple sauce 等の軟食と混ぜて経口投与してよい。（「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

2.3　モニタリング及び用量調節

<u>2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病</u>

本剤の目標 1 日用量として 20mg を経口投与する。

投与開始の4週間後に血清カリウム値を測定し、用量を調節する（表2参照）。投与開始時の血清カリウム値が4.8mEq/L超5.0mEq/L以下の患者では、患者の状態及び血清カリウム値に応じて投与開始後4週後よりも前に追加の血清カリウム値測定を考慮すること。（「警告及び使用上の注意（5.1）」の項参照）。用量調節の4週間後及びその後も投与期間中は定期的に、血清カリウム値の測定を行い、必要に応じて用量を調節すること（表2）（「警告及び使用上の注意（5.1）」、「相互作用（7.1）」の項参照）。

表 2：血清カリウム値及び本剤の現行用量に基づく用量調節（2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病）

		本剤の現行用量	
		10mg 1日1回	20mg 1日1回
血清カリウム値（mEq/L）	4.8以下の場合	20mg 1日1回に増量*	20mg 1日1回を維持
	4.8超5.5以下の場合	10mg 1日1回を維持	20mg 1日1回を維持
	5.5超の場合	本剤の投与の中断 血清カリウム値が5.0mEq/L以下に下がった場合には、10mg 1日1回から再開することを考慮する。	本剤の投与の中断 血清カリウム値が5.0mEq/L以下に下がった場合には、10mg 1日1回から再開する。

* eGFR が前回の測定から 30%を超えて低下している場合は、10mg を維持する。

LVEF が 40%以上の心不全

LVEF が 40%以上の心不全における本剤の目標 1 日用量は、本剤の投与開始時の腎機能（eGFR）に基づく（表 3 参照）。

- 投与開始時の eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上の場合、目標 1 日用量として 40mg を 1 日 1 回経口投与する。
- 投与開始時の eGFR が 25mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満の場合、目標 1 日用量として 20mg を 1 日 1 回経口投与する。

投与開始の 4 週間後に血清カリウム値を測定し、用量を調節する（表 3 参照）。用量調節の 4 週間後に血清カリウム値及び eGFR を測定し、その後も投与期間中は定期的にモニタリングを行い、必要に応じて用量を調節すること（表 3 参照）（「警告及び使用上の注意（5.1）（5.2）」、「相互作用（7.1）」の項参照）。

表 3：血清カリウム値、eGFR 及び本剤の現行用量に基づく用量調節（LVEF が 40%以上の心不全）

		本剤の現行用量		
		10mg 1日1回	20mg 1日1回	40mg 1日1回
血清カリウム値（mEq/L）	5.0未満の場合	20mg 1日1回に増量*	投与開始時のeGFRが60mL/min/1.73m^{2}未満の場合、20mg 1日1回を維持 上記に該当しない場合、40mg 1日1回に増量*	40mg 1日1回を維持
	5.0以上5.5未満の場合	現行用量を維持		

	5.5以上6.0未満の場合	本剤の投与の中断 血清カリウム値が5.5mEq/L未満に下がった場合には、10mg 1日1回から再開する。	10mg 1日1回に減量	20mg 1日1回に減量
	6.0以上の場合	本剤の投与の中断 血清カリウム値が5.5mEq/L未満に下がった場合には、10mg 1日1回から再開する**。		

* eGFR が前回の測定から 30%を超えて低下している場合は、現行用量を維持する。

** 血清カリウム値が繰り返し 5.5mEq/L 以上となる場合も、5.0mEq/L 未満に下がった場合には、10mg 1 日 1 回から再開する。

2.4 飲み忘れ

本剤の飲み忘れがあった場合、同日中に、直ちに服用させること。直ちに服用できない場合はスキップし、処方どおりに次回の投与時刻から服用を継続させること。

3 剤型及び含量

本剤は、以下の 3 含量の長円形のフィルムコーティング錠である。

- 10mg：淡赤色、片面には「FI」、もう片面には「10」の刻印表示
- 20mg：黄色、片面には「FI」、もう片面には「20」の刻印表示
- 40mg：灰橙色、片面には「FI」、もう片面には「40」の刻印表示

4 禁忌

本剤は以下の患者には禁忌である。

- 本剤の成分に対し過敏症のある患者（「副作用（6.2）」の項参照）
- CYP3A4 を強く阻害する薬剤を投与中の患者（「相互作用（7.1）」の項参照）
- 副腎機能不全を伴う患者

5 警告及び使用上の注意

5.1 高カリウム血症

本剤により高カリウム血症があらわれることがある（「副作用（6.1）」の項参照）。

高カリウム血症の発現リスクは腎機能の低下に伴い増加し、ベースラインのカリウム値が高い患者又は高カリウム血症に対する他の危険因子を有する患者でより高くなる。すべての患者において、本剤の投与開始前に血清カリウム値及び eGFR を測定し、測定値に応じた用量を投与する（「用法及び用量（2.1）」の項参照）。血清カリウム値が 5.0mEq/L を超えている患者には本剤の投与を開始しないこと。

本剤投与中は定期的に血清カリウム値を測定し、適宜用量を調節する（「用法及び用量（2.3）」の項参照）。カリウム排泄を阻害する薬剤や血清カリウム値を上昇させる薬剤を併用している患者など、高カリウム血症の発現リスクが高い患者については、より頻繁にモニタリングが必要となることがある（「相互作用（7.1）（7.2）」の項参照）。

5.2　心不全を有する患者における腎機能悪化

本剤により心不全を有する患者における腎機能が悪化することがある。まれに、入院を要する事象を含む、腎機能の悪化を伴う重度の事象が認められている（「副作用（6.1）」の項参照）。

すべての患者において、本剤の投与開始前又は用量調節時に eGFR を測定し、測定値に応じた用量を投与する（「用法及び用量（2.1）（2.3）」の項参照）。eGFR が 25mL/min/1.73m^2 未満の心不全を有する患者における本剤の投与は推奨されない。心不全を有する患者において本剤を継続投与中は、定期的に eGFR を測定すること。重大な腎機能悪化が発現した患者では、本剤の増量の延期又は投与の中断を考慮すること。

6　副作用

以下の重篤な副作用については、本添付文書の他の項に記載する。

・　高カリウム血症（「警告及び使用上の注意（5.1）」の項参照）。

6.1　市販後における使用経験

臨床試験は多岐にわたる条件下で実施されるため、特定の薬剤に関する臨床試験で認められた副作用の発現頻度は、他の薬剤の臨床試験における副作用の発現頻度と直接比較することはできず、実臨床下での発現頻度を反映しないことがある。

2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病

2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者における本剤の安全性は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、ピボタル第Ⅲ相試験（FIDELIO-DKD 及び FIGARO-DKD の 2 試験の併合データ）で評価した。これら 2 試験では、合計 6510 例の患者が本剤（10mg 又は 20mg　1 日 1 回）の投与を受けた。本剤群の患者の平均投与期間は、それぞれ 2.2 年及び 2.9 年であった。

全体として、FIDELIO-DKD 試験の本剤群の 32%、プラセボ群の 34%で重篤な有害事象が認められ、FIGARO-DKD 試験でも同様の結果であった。有害事象により本剤の投与を中止した患者の割合も両試験で同程度であった（本剤群 6～7%、プラセボ群 5～6%）。

最も多く報告された副作用（10%以上）は高カリウム血症であった（「警告及び使用上の注意（5.1）」の項参照）。

両試験において、高カリウム血症による入院は本剤群で 0.9%、プラセボ群で 0.2%であった。高カリウム血症により本剤の投与を中止した患者は、本剤群で 1.7%、プラセボ群で 0.6%であった。

表 4 に、本剤群の 1%以上で発現し、プラセボ群より多く発現した副作用を示す。

表 4：本剤群の 1%以上で発現し、プラセボ群より多く発現した副作用（第Ⅲ相 FIDELIO-DKD 試験及び FIGARO-DKD 試験の併合データ）

副作用	本剤群 N=6510 n（%）	プラセボ群 N=6489 n（%）
高カリウム血症	912 (14.0)	448 (6.9)
低血圧	302 (4.6)	194 (3.9)
低ナトリウム血症	82 (1.3)	47 (0.7)

LVEF が 40%以上の心不全

LVEF が 40%以上の心不全患者における本剤の安全性は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、ピボタル第Ⅲ相試験（FINEARTS-HF 試験）で評価した。この試験では、合計 2993 例の患者が本剤（10mg、20mg 又は 40mg 1 日 1 回）の投与を受けた。本剤群の患者の平均投与期間は、2.3 年であった。

FINEARTS-HF 試験における本剤の全体的な安全性プロファイルは、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者で報告された副作用（表 4）と概ね一致していたが、腎機能悪化に関連する副作用は、FINEARTS-HF 試験において、本剤群（18%）は、プラセボ群（12%）と比較してより高頻度に報告された。最も多く報告された副作用は、腎機能障害（7%対 4%）、eGFR 低下（5%対 4%）、急性腎障害（4%対 2%）及び腎不全（3%対 2%）であり、その大部分は軽度から中等度であった。これらの事象により本剤の用量調節を行った患者は、本剤群で 9%、プラセボ群で 4%であった。

腎機能悪化に関連する事象による入院は、本剤群で 2.0%、プラセボ群で 1.3%であった。

臨床検査

本剤投与開始により、投与開始後 4 週間以内に血清クレアチニン値の初期の軽度な上昇（平均変化量<0.1mg/dL）及び eGFR の軽度な低下（平均変化量 2～3mL/min）が起こることがあるが、その後安定する。これらの変化は投与中止後に可逆的であった。本剤の投与開始により、血清尿酸値が軽度に上昇することがあるが、この上昇は経時的に減衰する傾向がある。

6.2 市販後における使用経験

以下の副作用が、本剤の市販後に報告されている。これらの副作用は、対象患者集団の規模が不明である自発報告に基づくため、発現頻度の推定、及び薬剤曝露との因果関係の評価が不確実である可能性がある。

過敏症関連：血管性浮腫、発疹、蕁麻疹

7　相互作用

7.1　他の薬剤が本剤に及ぼす影響

強いCYP3A4阻害剤

本剤はCYP3A4の基質である。強いCYP3A4阻害剤との併用により、フィネレノンの曝露量が増加し（「臨床薬理（12.3）」の項参照）、本剤による副作用の発現リスクが高くなるおそれがある。本剤と強いCYP3A4阻害剤の併用投与は禁忌である（「禁忌（4）」の項参照）。グレープフルーツ又はグレープフルーツジュースとの併用は避けること。

中等度及び弱いCYP3A4阻害剤

本剤はCYP3A4の基質である。中等度又は弱いCYP3A4阻害剤との併用により、フィネレノンの曝露量が増加し（「臨床薬理（12.3）」の項参照）、本剤による副作用の発現リスクが高くなるおそれがある。本剤と中等度又は弱いCYP3A4阻害剤の投与開始時又は用量調節時に血清カリウム値のモニタリングを行い、必要に応じて本剤の用量調節を行うこと（「用法及び用量（2.3）」及び「相互作用（7.2）」の項参照）。

強い又は中等度のCYP3A4誘導剤

本剤はCYP3A4の基質である。強い又は中等度のCYP3A4誘導剤との併用により、フィネレノンの曝露量が低下し（「臨床薬理（12.3）」の項参照）、本剤の有効性が低下するおそれがある。強い又は中等度のCYP3A4誘導剤との併用は避けること。

7.2　本剤が他の薬剤に及ぼす影響

CYP2C8基質

本剤40mgは、CYP2C8の弱い阻害作用を示す。本剤40mgによりCYP2C8基質の曝露量が増加し（「臨床薬理（12.3）」の項参照）、これらの基質に関連する副作用の発現リスクが高くなるおそれがある。本剤40mgを感受性の高いCYP2C8基質と併用する場合、血中濃度のわずかな変化が重篤な副作用につながるおそれがあるため、当該基質による副作用の発現について、患者をより頻回にモニタリングすること。

7.3　血清カリウムに影響を及ぼす薬剤

血清カリウム値を上昇させる薬物又はサプリメントとの併用投与を受けている患者では、血清カリウム値をより頻回にモニタリングすること（「用法及び用量（2.3）」、「警告及び使用上の注意（5.1）」の項参照）。

8　特殊集団における使用

8.1　妊婦

リスクの概要

妊娠中の本剤使用について、薬物による重大な先天異常、流産、母体又は胎児の有害転帰のリスクを評価するためのデータは得られていない。動物実験で、ヒトで予測される曝露量の約2倍の曝露量で発生毒性が認められている（「データ」の項参照）。これらの所見の臨床的意義は不明である。

対象患者集団における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは不明である。すべての妊娠には、先天異常、流産又はその他の有害転帰の背景リスクがある。米国の一般集団において、

臨床的に認められた妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%である。

データ

動物データ

ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、フィネレノンにより、ヒトにおける$AUC_{unbound}$の少なくとも7倍に相当する母体毒性量である10mg/kg/日で、胎盤重量の減少、並びに胎児体重の減少及び骨化遅延などの胎児毒性の兆候が認められた。30mg/kg/日では、内臓及び骨格変異の発現頻度の増加（軽度の浮腫、臍帯短小化、軽度の泉門大型化）が認められ、1例の胎児では、40mg投与時のヒトにおける$AUC_{unbound}$の約10倍、及び20mg投与時の約25倍に相当する曝露量で、まれな奇形（重複大動脈弓）を含む複合奇形が認められた。無毒性量（ラットでは低用量、ウサギでは高用量）における安全域は、ヒトで予測される$AUC_{unbound}$の4～5倍である。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生毒性試験において、妊娠中及び授乳期に投与したところ、40mg 及び 20mg 投与時のヒトで予測される $AUC_{unbound}$ のそれぞれ約 2 倍又は 4 倍に相当する曝露量で、出生児死亡率の増加及びその他の有害作用（出生児の体重の減少、耳介開展の遅延）が認められた。また、40mg 及び 20mg 投与時のヒトで予測される $AUC_{unbound}$ のそれぞれ約 2 倍又は 4 倍に相当する曝露量で、次世代児において軽度の自発運動増加が認められたが、他の神経行動変化は認められなかった。無毒性量における安全域は、20mg 投与時のヒトで予測される $AUC_{unbound}$ の約 2 倍である一方、40mg 投与時においては治療域内である。

8.2 授乳婦

リスクの概要

ヒトの乳汁中にフィネレノン及びその代謝物が存在することやフィネレノンの母乳哺育児や産乳量への影響に関するデータは得られていない。ラットを用いた出生前及び出生後の発生毒性試験において、ヒトで予測される $AUC_{unbound}$ の約 2 倍に相当する曝露量で出生児死亡率の増加及び出生児体重の減少が認められた。これらの所見により、ラットの乳汁中にフィネレノンが存在することが示唆された（「特殊集団における使用（8.1）」、「データ」の項参照）。動物の乳汁中にある薬剤が存在する場合、その薬剤はヒトの乳汁中にも存在する可能性が高い。本剤への曝露により母乳哺育児にリスクが生じる可能性があるため、投与中及び投与後 1 日間は授乳を避けること。

8.4 小児

18 歳未満の患者における本剤の安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者

FIDELIO-DKD 試験及び FIGARO-DKD 試験で本剤の投与を受けた 6510 例のうち、55%が 65 歳以上、14%が 75 歳以上であった。FINEARTS 試験で本剤の投与を受けた 2993 例のうち、79%が 65 歳以上、43%が 75 歳以上であった。全般的に、これらの高齢患者と非高齢患者で、安全性又は有効性の差は認められなかった。用量調節の必要はない。

8.6 腎機能障害

重度の肝機能障害（Child Pugh C）のある患者への本剤の使用を避けること。

軽度又は中等度の肝機能障害（Child Pugh A 又は B）のある患者における用量調節は推奨されない。

中等度の肝機能障害（Child Pugh B）のある患者では、追加の血清カリウム値のモニタリングを考慮すること（「用法及び用量（2.3）」、「臨床薬理（12.3）」の項参照）。

10 過量投与

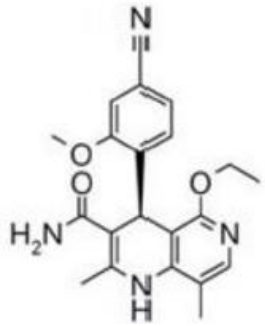
過量投与の疑いがある場合は直ちに本剤の投与を中断すること。過量投与による最も可能性の高い症状は、高カリウム血症である。高カリウム血症が発現した場合は標準治療を開始すること。

フィネレノンの血漿タンパク結合率が約90%であることを考慮すると、血液透析によるフィネレノンの除去が効果的である可能性はほとんどない。

11 性状

本剤は非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬であるフィネレノンを含有する。

フィネレノンの化学名は、(4S)- 4-(4-cyano-2- methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide、分子式はC21H22N4O3、分子量は378.43g/molであり、化学構造式は以下のとおりである。



フィネレノンは白色～黄色の結晶性の粉末である。フィネレノンは0.1mol/L 塩酸、エタノール及びアセトンにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

本剤は1錠中フィネレノン10mg又は20mgを含有する。本剤の添加剤は、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム及びラウリル硫酸ナトリウムである。フィルムコート部分は、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、赤色三二酸化鉄（本剤10mg錠）及び黄色三二酸化鉄（本剤20mg錠）を含む。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Kerendia 10 mg film-coated tablets
Kerendia 20 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Kerendia 10 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 10 mg of finerenone.

Excipient with known effect
Each film-coated tablet contains 45 mg of lactose (as monohydrate), see section 4.4.

Kerendia 20 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 20 mg of finerenone.

Excipient with known effect
Each film-coated tablet contains 40 mg of lactose (as monohydrate), see section 4.4.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet)

Kerendia 10 mg film-coated tablets

Pink, oval-oblong film-coated tablet with a length of 10 mm and a width of 5 mm, marked ‘10’ on one side and ‘FI’ on the other side.

Kerendia 20 mg film-coated tablets

Yellow, oval-oblong film-coated tablet with a length of 10 mm and a width of 5 mm, marked ‘20’ on one side and ‘FI’ on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Kerendia is indicated for the treatment of chronic kidney disease (with albuminuria) associated with type 2 diabetes in adults.
For study results with respect to renal and cardiovascular events, see section 5.1.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended target dose is 20 mg finerenone once daily.
The maximum recommended dose is 20 mg finerenone once daily.

Initiation of treatment
Serum potassium and estimated glomerular filtration rate (eGFR) have to be measured to determine if finerenone treatment can be initiated and to determine the starting dose.

If serum potassium ≤ 4.8 mmol/L, finerenone treatment can be initiated. For monitoring of serum potassium, see below 'Continuation of treatment.'

If serum potassium > 4.8 to 5.0 mmol/L, initiation of finerenone treatment may be considered with additional serum potassium monitoring within the first 4 weeks based on patient characteristics and serum potassium levels (see section 4.4).

If serum potassium > 5.0 mmol/L, finerenone treatment should not be initiated (see section 4.4).

The recommended starting dose of finerenone is based on eGFR and is presented in table 1.

Table 1: Initiation of finerenone treatment and recommended dose

eGFR (mL/min/1.73 m^2)	**Starting dose (once daily)**
≥ 60	20 mg
≥ 25 to < 60	10 mg
< 25	Not recommended

Continuation of treatment
Serum potassium and eGFR have to be remeasured 4 weeks after initiation or re-start of finerenone treatment or increase in dose (see table 2 to determine continuation of finerenone treatment and dose adjustment).
Thereafter, serum potassium has to be remeasured periodically and as needed based on patient characteristics and serum potassium levels.
See sections 4.4 and 4.5 for more information.

Table 2: Continuation of finerenone treatment and dose adjustment

		Current finerenone dose (once daily)	
		10 mg	**20 mg**
Current serum potassium (mmol/L)	**≤ 4.8**	Increase to 20 mg finerenone once daily*****	Maintain 20 mg once daily
	> 4.8 to 5.5	Maintain 10 mg once daily	Maintain 20 mg once daily
	> 5.5	Withhold finerenone. Consider re-starting at 10 mg once daily when serum potassium ≤ 5.0 mmol/L.	Withhold finerenone. Re-start at 10 mg once daily when serum potassium ≤ 5.0 mmol/L.

***** maintain 10 mg once daily, if eGFR has decreased > 30% compared to the previous measurement

Missed dose
A missed dose should be taken as soon as the patient notices, but only on the same day.
The patient should not take 2 doses to make up for a missed dose.

Special populations

Elderly
No dose adjustment is necessary in elderly patients (see section 5.2).

Renal impairment
Initiation of treatment
In patients with eGFR < 25 mL/min/1.73 m^2, finerenone treatment should not be initiated due to limited clinical data (see sections 4.4 and 5.2).

Continuation of treatment
In patients with eGFR ≥ 15 mL/min/1.73 m^2, finerenone treatment can be continued with dose adjustment based on serum potassium. eGFR should be measured 4 weeks after initiation to determine whether the starting dose can be increased to the recommended daily dose of 20 mg (see 'Posology, Continuation of treatment' and table 2).

Due to limited clinical data, finerenone treatment should be discontinued in patients who have progressed to end-stage renal disease (eGFR < 15 mL/min/1.73 m^2) (see section 4.4).

Hepatic impairment
Patients with
- severe hepatic impairment:
  Finerenone should not be initiated (see sections 4.4 and 5.2). No data are available.

- moderate hepatic impairment:
  No initial dose adjustment is required. Consider additional serum potassium monitoring and adapt monitoring according to patient characteristics (see sections 4.4 and 5.2).

- mild hepatic impairment:
  No initial dose adjustment is required.

Concomitant medication
In patients taking finerenone concomitantly with moderate or weak CYP3A4 inhibitors, potassium supplements, trimethoprim, or trimethoprim/sulfamethoxazole, additional serum potassium monitoring and adaptation of monitoring according to patient characteristics should be considered (see section 4.4). Finerenone treatment decisions should be made as directed in table 2 ('Posology, Continuation of treatment').
Temporary discontinuation of finerenone may be necessary, when patients have to take trimethoprim, or trimethoprim/sulfamethoxazole. See sections 4.4 and 4.5 for more information.

Body weight
No dose adjustment is necessary based on body weight (see section 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of finerenone in children and adolescents aged under 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Oral use

Tablets may be taken with a glass of water and with or without food (see section 5.2).
Tablets should not be taken with grapefruit or grapefruit juice (see section 4.5).

Crushing of tablets
For patients who are unable to swallow whole tablets, Kerendia tablets may be crushed and mixed with water or soft foods, such as apple sauce, directly before oral use (see section 5.2).

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Concomitant treatment with strong inhibitors of CYP3A4 (see section 4.5), e.g.,
  - itraconazole
  - ketoconazole
  - ritonavir
  - nelfinavir
  - cobicistat
  - clarithromycin
  - telithromycin
  - nefazodone
- Addison's disease

4.4 Special warnings and precautions for use

Hyperkalaemia

Hyperkalaemia has been observed in patients treated with finerenone (see section 4.8).
Some patients are at a higher risk to develop hyperkalaemia.
Risk factors include low eGFR, higher serum potassium and previous episodes of hyperkalaemia. In these patients more frequent monitoring has to be considered.

Initiation and continuation of treatment (*see section 4.2)*
If serum potassium > 5.0 mmol/L, finerenone treatment should not be initiated.
If serum potassium > 4.8 to 5.0 mmol/L, initiation of finerenone treatment may be considered with additional serum potassium monitoring within the first 4 weeks based on patient characteristics and serum potassium levels.

If serum potassium > 5.5 mmol/L, finerenone treatment has to be withheld. Local guidelines for the management of hyperkalaemia have to be followed.
Once serum potassium ≤ 5.0 mmol/L, finerenone treatment can be restarted at 10 mg once daily.

Monitoring
Serum potassium and eGFR have to be remeasured in all patients 4 weeks after initiation, re-start or increase in dose of finerenone. Thereafter, serum potassium has to be assessed periodically and as needed based on patient characteristics and serum potassium levels (see section 4.2).

Concomitant medications
The risk of hyperkalaemia also may increase with the intake of concomitant medications that may increase serum potassium (see section 4.5.). See also ‘Concomitant use of substances that affect finerenone exposure’.

Finerenone should not be given concomitantly with
- potassium-sparing diuretics (e.g., amiloride, triamterene) and
- other mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs), e.g., eplerenone, esaxerenone, spironolactone, canrenone.

Finerenone should be used with caution and serum potassium should be monitored when taken concomitantly with
- potassium supplements.
- trimethoprim, or trimethoprim/sulfamethoxazole. Temporary discontinuation of finerenone may be necessary.

Renal impairment

The risk of hyperkalaemia increases with decreasing renal function. Ongoing monitoring of renal function should be performed as needed according to standard practice (see section 4.2).

Initiation of treatment
Finerenone treatment should not be initiated in patients with eGFR < 25 mL/min/1.73 m^2 as clinical data are limited (see sections 4.2 and 5.2).

Continuation of treatment
Due to limited clinical data, finerenone treatment should be discontinued in patients who have progressed to end-stage renal disease (eGFR < 15 mL/min/1.73 m^2).

Hepatic impairment

Finerenone treatment should not be initiated in patients with severe hepatic impairment (see section 4.2). These patients have not been studied (see section 5.2) but a significant increase in finerenone exposure is expected.

The use of finerenone in patients with moderate hepatic impairment may require additional monitoring due to an increase in finerenone exposure. Additional serum potassium monitoring and adaptation of monitoring have to be considered according to patient characteristics (see sections 4.2 and 5.2).

Heart failure

Patients with diagnosed heart failure with reduced ejection fraction and New York Heart Association II-IV were excluded from the phase III clinical studies (see section 5.1).

Concomitant use of substances that affect finerenone exposure

Moderate and weak CYP3A4 inhibitors
Serum potassium should be monitored during concomitant use of finerenone with moderate or weak CYP3A4 inhibitors (see sections 4.2 and 4.5).

Strong and moderate CYP3A4 inducers
Finerenone should not be used concomitantly with strong or moderate CYP3A4 inducers (see section 4.5).

Grapefruit
Grapefruit or grapefruit juice should not be consumed during finerenone treatment (see sections 4.2 and 4.5).

Embryo-foetal toxicity

Finerenone should not be used during pregnancy unless there has been careful consideration of the benefit for the mother and the risk to the foetus. If a woman becomes pregnant while taking finerenone, she should be informed of potential risks to the foetus.
Women of childbearing potential should be advised to use effective contraception during treatment with finerenone.
Women should be advised not to breast-feed during treatment with finerenone.
See sections 4.6 and 5.3 for more information.

Information about excipients

Kerendia contains lactose
Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

Kerendia contains sodium
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been performed in adults.

Finerenone is cleared almost exclusively via cytochrome P450 (CYP)-mediated oxidative metabolism (mainly CYP3A4 [90%] with a small contribution of CYP2C8 [10%]).

Concomitant use contraindicated

Strong CYP3A4 inhibitors
Concomitant use of Kerendia with itraconazole, clarithromycin and other strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, ritonavir, nelfinavir, cobicistat, telithromycin or nefazodone) is contraindicated (see section 4.3), since a marked increase in finerenone exposure is expected.

Concomitant use not recommended

Strong and moderate CYP3A4 inducers
Kerendia should not be used concomitantly with rifampicin and other strong CYP3A4 inducers (e.g., carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, St John's Wort) or with efavirenz and other moderate CYP3A4 inducers. These CYP3A4 inducers are expected to markedly decrease finerenone plasma concentration and result in reduced therapeutic effect (see section 4.4).

Certain medicinal products that increase serum potassium
Kerendia should not be used concomitantly with potassium-sparing diuretics (e.g., amiloride, triamterene) and other MRAs (e.g., eplerenone, esaxerenone, spironolactone, canrenone). It is anticipated that these medicinal products increase the risk for hyperkalaemia (see section 4.4)

Grapefruit
Grapefruit or grapefruit juice should not be consumed during finerenone treatment, as it is expected to increase the plasma concentrations of finerenone through inhibition of CYP3A4 (see sections 4.2 and 4.4).

Concomitant use with precautions

Moderate CYP3A4 inhibitors
In a clinical study, concomitant use of erythromycin (500 mg three times a day) led to a 3.5-fold increase in finerenone AUC and 1.9-fold increase in its C_{max}. In another clinical study, verapamil (240 mg controlled-release tablet once daily) led to a 2.7- and 2.2-fold increase in finerenone AUC and C_{max}, respectively.
Serum potassium may increase, and therefore, monitoring of serum potassium is recommended, especially during initiation or changes to dosing of finerenone or the CYP3A4 inhibitor (see sections 4.2 and 4.4).

Weak CYP3A4 inhibitors
The physiologically based pharmacokinetic (PBPK) simulations suggest that fluvoxamine (100 mg twice daily), increases finerenone AUC (1.6-fold) and C_{max} (1.4-fold).
Serum potassium may increase, and therefore, monitoring of serum potassium is recommended, especially during initiation or changes to dosing of finerenone or the CYP3A4 inhibitor (see sections 4.2 and 4.4).

Certain medicinal products that increase serum potassium (see section 4.4)
Concomitant use of Kerendia with potassium supplements and trimethoprim, or trimethoprim/sulfamethoxazole is anticipated to increase the risk of hyperkalaemia. Monitoring of serum potassium is required.
Temporary discontinuation of Kerendia during trimethoprim, or trimethoprim/sulfamethoxazole treatment may be necessary.

Antihypertensive medicinal products
The risk for hypotension increases with concomitant use of multiple other antihypertensive medicinal products. In these patients, blood pressure monitoring is recommended.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Contraception in females

Women of childbearing potential should use effective contraception during finerenone treatment (see section 4.4).

Pregnancy

There are no data from the use of finerenone in pregnant women.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Kerendia should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with finerenone. If the woman becomes pregnant while taking finerenone, she should be informed of potential risks to the foetus (see section 4.4).

Breast-feeding

It is unknown whether finerenone/metabolites are excreted in human milk.
Available pharmacokinetic/toxicological data in animals have shown excretion of finerenone and its metabolites in milk. Rat pups exposed via this route showed adverse reactions (see section 5.3).
A risk to the newborns/infants cannot be excluded.
A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Kerendia therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman (see section 4.4).

Fertility

There are no data on the effect of finerenone on human fertility.
Animal studies have shown impaired female fertility at exposures considered in excess to the maximum human exposure, indicating low clinical relevance (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Kerendia has no influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reaction under treatment with finerenone was hyperkalaemia (14.0%). See 'Description of selected adverse reactions, *Hyperkalaemia*' below and section 4.4.

Tabulated list of adverse reactions

The safety of finerenone in patients with chronic kidney disease (CKD) and type 2 diabetes (T2D) was evaluated in 2 pivotal phase III studies, FIDELIO-DKD (diabetic kidney disease) and FIGARO-DKD. In the FIDELIO-DKD study 2,827 patients received finerenone (10 or 20 mg once daily) with a mean duration of treatment of 2.2 years. In the FIGARO-DKD study, 3,683 patients received finerenone (10 or 20 mg once daily) with a mean duration of treatment of 2.9 years.

The adverse reactions observed are listed in table 3. They are classified according to MedDRA`s system organ class database and frequency convention.
Adverse reactions are grouped according to their frequencies in the order of decreasing seriousness. Frequencies are defined, as follows:
Very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data).

Table 3: Adverse reactions

System Organ Class (MedDRA)	**Very common**	**Common**	**Uncommon**
Metabolism and nutrition disorders	Hyperkalaemia	Hyponatraemia Hyperuricaemia	
Vascular disorders		Hypotension	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus	
Investigations		Glomerular filtration rate decreased	Haemoglobin decreased

Description of selected adverse reactions

Hyperkalaemia
In the pooled data of FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD studies, hyperkalaemia events were reported in 14.0% of finerenone-treated patients compared with 6.9% of placebo-treated patients. An increase from baseline in mean serum potassium in the first month of treatment of 0.17 mmol/L was observed in the finerenone group compared to placebo, which remained stable thereafter. The majority of hyperkalaemia events were mild to moderate and resolved in patients treated with finerenone. Serious events of hyperkalaemia were reported more frequently for finerenone (1.1%) than for placebo (0.2%). Serum potassium concentrations > 5.5 mmol/L and > 6.0 mmol/L were reported in 16.8% and 3.3% of finerenone-treated patients and in 7.4% and 1.2% of placebo-treated patients, respectively. Hyperkalaemia leading to permanent discontinuation in patients who received finerenone was 1.7% versus 0.6% in the placebo group. Hospitalisation due to hyperkalaemia in the finerenone group was 0.9% versus 0.2% in the placebo group.
For specific recommendations, refer to sections 4.2 and 4.4.

Hypotension
In the pooled data of FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD studies, hypotension events were reported in 4.6% of finerenone-treated patients compared with 3.0% of placebo-treated patients. In 3 patients (< 0.1%), finerenone treatment was permanently discontinued due to hypotension. Hospitalisation due to hypotension was the same in patients receiving finerenone or placebo (< 0.1%).

The majority of hypotension events were mild or moderate and resolved in patients treated with finerenone. The mean systolic blood pressure decreased by 2-4 mm Hg and the mean diastolic blood pressure decreased by 1-2 mm Hg at month 1, remaining stable thereafter.

Hyperuricaemia
In the pooled data of FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD studies, hyperuricaemia events were reported in 5.1% of finerenone-treated patients compared with 3.9% of placebo-treated patients. All events were non-serious and did not result in permanent discontinuation in patients who received finerenone. An increase from baseline in mean serum uric acid of 0.3 mg/dL was seen in the finerenone group compared to placebo up to month 16, which attenuated over time. No difference between the finerenone group and the placebo group was observed for reported events of gout (3.0%).

Glomerular filtration rate (GFR) decreased
In the pooled data of FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD studies, GFR decreased events were reported in 5.3% of finerenone-treated patients compared with 4.2% of placebo-treated patients. GFR decreased events leading to permanent discontinuation were the same in patients receiving finerenone or placebo (0.2%). Hospitalisation due to decreased GFR was the same in patients receiving finerenone or placebo (< 0.1%). The majority of GFR decreased events were mild or moderate and resolved in patients treated with finerenone. Patients on finerenone experienced an initial decrease in eGFR (mean 2 mL/min/1.73 m^2) that attenuated over time compared to placebo. This decrease appeared to be reversible during continuous treatment.

Haemoglobin decreased
In the pooled data of FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD studies, finerenone was associated with a placebo-corrected absolute decrease in mean haemoglobin of 0.15 g/dL and mean haematocrit of 0.5% after 4 months of treatment. Anaemia reporting was comparable in finerenone-treated patients (6.5%) and placebo-treated patients (6.1%). The frequency of serious events of anaemia was low in both the finerenone-treated and placebo-treated patients (0.5%). Changes in haemoglobin and haematocrit were transient and reached comparable levels to those observed in the placebo-treated group after about 24-32 months.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

The most likely manifestation of overdose is anticipated to be hyperkalaemia. If hyperkalaemia develops, standard treatment should be initiated.
Finerenone is unlikely to be efficiently removed by haemodialysis given its fraction bound to plasma proteins of about 90%.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: diuretics, aldosterone antagonists, ATC code: C03DA05

Mechanism of action

Finerenone is a nonsteroidal, selective antagonist of the mineralocorticoid receptor (MR) which is activated by aldosterone and cortisol and regulates gene transcription. Its binding to the MR leads to a specific receptor-ligand complex that blocks recruitment of transcriptional coactivators implicated in the expression of pro-inflammatory and pro-fibrotic mediators.

Pharmacodynamic effects

In FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase III studies in adult patients with CKD and T2D, the placebo-corrected relative reduction in urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR) in patients randomised to finerenone was 31% and 32%, respectively at month 4 and UACR remained reduced throughout both studies.

In ARTS-DN, a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase IIb study in adult patients with CKD and T2D, the placebo-corrected relative reduction in UACR at Day 90 was 25% and 38% in patients treated with finerenone 10 mg and 20 mg once daily, respectively.

Cardiac electrophysiology
A dedicated QT study in 57 healthy participants showed that finerenone has no effect on cardiac repolarisation. There was no indication of a QT/QTc prolonging effect of finerenone after single doses of 20 mg (therapeutic) or 80 mg (supratherapeutic).

Clinical efficacy and safety

The FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD studies investigated the effect of finerenone compared to placebo on kidney and cardiovascular (CV) outcomes in adult patients with CKD and T2D. Patients were required to be receiving standard of care, including a maximum tolerated labelled dose of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or angiotensin receptor blocker (ARB). Patients with diagnosed heart failure with reduced ejection fraction and New York Heart Association II-IV were excluded due to the class 1A recommendation for MRA therapy.

In the FIDELIO-DKD study patients were eligible based on evidence of persistent albuminuria (> 30 mg/g to 5,000 mg/g), an eGFR of 25 to 75 mL/min/1.73 m^2 and serum potassium ≤ 4.8 mmol/L at screening.

The primary endpoint was a composite of time to first occurrence of kidney failure (defined as chronic dialysis or kidney transplantation, or a sustained decrease in eGFR to < 15 mL/min/1.73 m^2 over at least 4 weeks), a sustained decline in eGFR of 40% or more compared to baseline over at least 4 weeks, or renal death. The key secondary endpoint was a composite of time to first occurrence of CV death, non-fatal myocardial infarction (MI), non-fatal stroke or hospitalisation for heart failure.

A total of 5,674 patients were randomised to receive either finerenone (N = 2,833) or placebo (N = 2,841) and included in the analyses. The median follow-up was 2.6 years. The dose of finerenone or placebo could be adjusted between 10 mg and 20 mg once daily during the course of the study, based mainly on serum potassium concentration. At month 24, of the subjects treated with finerenone, 67% were treated with 20 mg once daily, 30% with 10 mg once daily and 3% were on a treatment interruption.
After the end of study, vital status was obtained for 99.7% of patients. The study population was 63% White, 25% Asian and 5% Black. The mean age at enrolment was 66 years and 70% of patients were male. At baseline, the mean eGFR was 44.3 mL/min/1.73 m^2, with 55% of patients having an eGFR < 45 mL/min/1.73 m^2, median UACR was 852 mg/g, and mean HbA1c was 7.7%, 46% had a history of atherosclerotic CV disease, 30% a history of coronary artery disease, 8% a history of cardiac failure, and the mean blood pressure was 138/76 mm Hg. The mean duration of T2D at baseline was 16.6 years and a history of diabetic retinopathy and diabetic neuropathy was reported in 47% and 26% of patients, respectively. At baseline, almost all patients were on ACEi (34%) or ARB (66%), and 97%

of patients used one or more antidiabetic medications (insulin [64%], biguanides [44%], glucagon-like peptide-1 [GLP-1] receptor agonists [7%], sodium-glucose cotransporter 2 [SGLT2] inhibitors [5%]). The other most frequent medications taken at baseline were statins (74%) and calcium channel blockers (63%).
A statistically significant difference in favour of finerenone was shown for the primary composite endpoint and the key secondary composite endpoint (see figure 1/table 4 below). The treatment effect for the primary and key secondary endpoints was generally consistent across subgroups, including region, eGFR, UACR, systolic blood pressure (SBP) and HbA1c at baseline.

In the FIGARO-DKD study patients were eligible, based on evidence of persistent albuminuria having an UACR of ≥ 30 mg/g to < 300 mg/g and an eGFR of 25 to 90 mL/min/1.73 m^2, or an UACR ≥ 300 mg/g and an eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2 at screening. Patients were required to have a serum potassium of ≤ 4.8 mmol/L at screening.

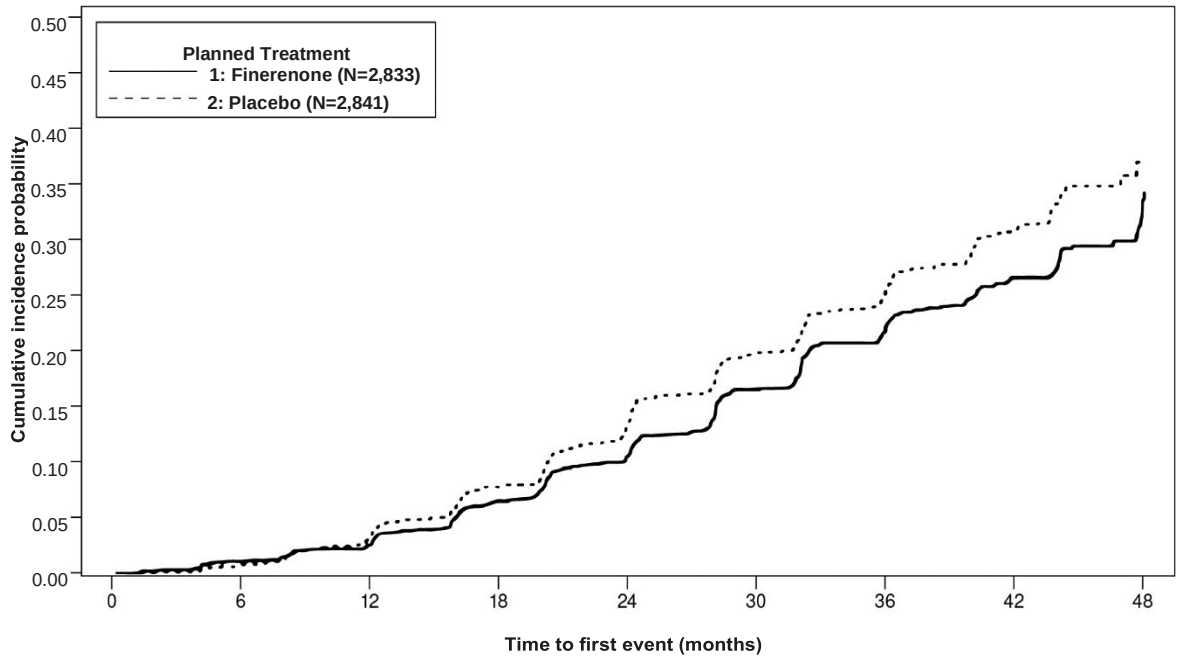
The primary endpoint was a composite of time to first occurrence of CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke or hospitalisation for heart failure. The secondary endpoint was a composite of time to kidney failure, a sustained decline in eGFR of 40% or more compared to baseline over at least 4 weeks, or renal death.
A total of 7,352 patients were randomised to receive either finerenone (N = 3,686), or placebo (N = 3,666) and included in the analyses. The median follow-up was 3.4 years. The dose of finerenone or placebo could be adjusted between 10 mg and 20 mg once daily during the course of the study, based mainly on serum potassium concentration. At month 24, of the subjects treated with finerenone, 82% were treated with 20 mg once daily, 15% with 10 mg once daily and 3% were on a treatment interruption. After the end of study, vital status was obtained for 99.8% of patients. The study population was 72% White, 20% Asian and 4% Black. The mean age at enrolment was 64 years and 69% of patients were male. At baseline, the mean eGFR was 67.8 mL/min/1.73 m^2, with 62% of patients having an eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2, median UACR was 308 mg/g, and mean HbA1c was 7.7%, 45% of patients had a history of atherosclerotic CV disease, 8% had a history of cardiac failure, and the mean blood pressure was 136/77 mm Hg. The mean duration of T2D at baseline was 14.5 years and a history of diabetic retinopathy and diabetic neuropathy was reported in 31% and 28% of patients, respectively. At baseline, almost all patients were on ACEi (43%) or ARB (57%), and 98% of patients used one or more antidiabetic medications (insulin [54%], biguanides [69%], GLP-1 receptor agonists [7%], SGLT2 inhibitors [8%]). The other most frequent medication taken at baseline was statins (71%).
A statistically significant difference in favour of finerenone was shown for the CV primary composite endpoint (see figure 2/table 5 below). The treatment effect for the primary endpoint was consistent across subgroups, including region, eGFR, UACR, SBP and HbA1c at baseline.
A lower incidence rate of the secondary composite outcome of kidney failure, sustained eGFR decline of 40% or more or renal death was observed in the finerenone group compared to placebo, however this difference did not achieve statistical significance (see table 5 below). The treatment effect for the kidney secondary composite endpoint was consistent across subgroups of eGFR at baseline, but for the subgroup of patients with UACR < 300 mg/g the HR was 1.16 (95% CI 0.91; 1.47) and for the subgroup of patients with UACR ≥ 300 mg/g the HR was 0.74 (95% CI 0.62; 0.90).
Additional prespecified secondary time-to-event endpoints are included in table 5.

Table 4: Analysis of the primary and secondary time-to-event endpoints (and their individual components) in phase III study FIDELIO-DKD

	Kerendia* (N = 2,833)		Placebo (N = 2,841)		Treatment effect
	N (%)	Events/ 100-pyr	N (%)	Events/ 100-pyr	HR (95% CI)
Primary renal composite endpoint and its components					
Composite of kidney failure, sustained eGFR decline ≥ 40% or renal death	504 (17.8)	7.59	600 (21.1)	9.08	0.82 (0.73; 0.93) p = 0.0014
Kidney failure	208 (7.3)	2.99	235 (8.3)	3.39	0.87 (0.72; 1.05)
Sustained eGFR decline ≥ 40%	479 (16.9)	7.21	577 (20.3)	8.73	0.81 (0.72; 0.92)
Renal death	2 (< 0.1)	-	2 (< 0.1)	-	-
Key secondary CV composite endpoint and its components					
Composite of CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke or hospitalisation for heart failure	367 (13.0)	5.11	420 (14.8)	5.92	0.86 (0.75; 0.99) p = 0.0339
CV death	128 (4.5)	1.69	150 (5.3)	1.99	0.86 (0.68;1.08)
Non-fatal MI	70 (2.5)	0.94	87 (3.1)	1.17	0.80 (0.58;1.09)
Non-fatal stroke	90 (3.2)	1.21	87 (3.1)	1.18	1.03 (0.76;1.38)
Hospitalisation for heart failure	139 (4.9)	1.89	162 (5.7)	2.21	0.86 (0.68;1.08)
Secondary efficacy endpoints					
All-cause mortality	219 (7.7)	2.90	244 (8.6)	3.23	0.90 (0.75; 1.07) **
All-cause hospitalisation	1,263 (44.6)	22.56	1,321 (46.5)	23.87	0.95 (0.88; 1.02) **
Composite of kidney failure, sustained eGFR decline ≥ 57% or renal death	252 (8.9)	3.64	326 (11.5)	4.74	0.76 (0.65; 0.90) **

* Treatment with 10 or 20 mg once daily in addition to maximum tolerated labelled doses of ACEi or ARB.
** p = not statistically significant after adjustment for multiplicity
CI: Confidence interval
HR: Hazard ratio
pyr: patient-years

Figure 1: Time to first occurrence of kidney failure, sustained decline in eGFR ≥ 40% from baseline, or renal death in the FIDELIO-DKD study



Number of subjects at risk

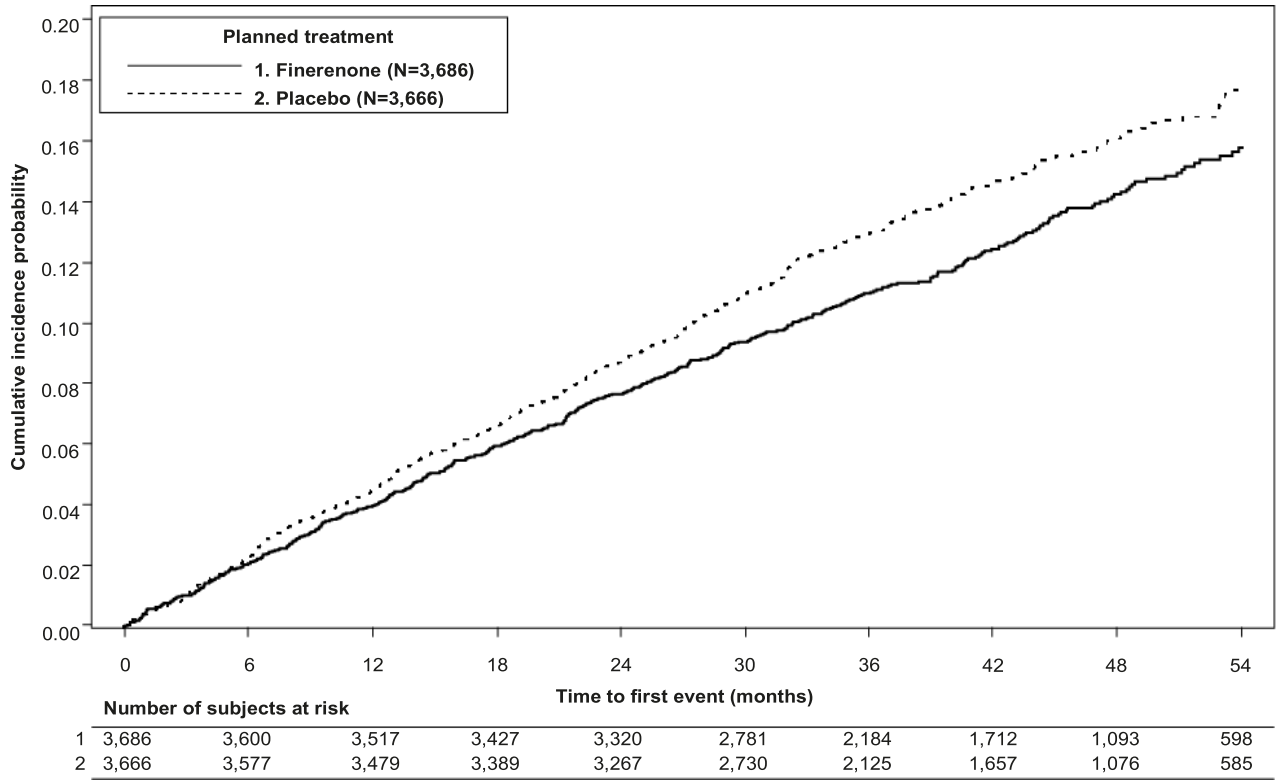
1	2,833	2,705	2,607	2,397	1,808	1,274	787	441	83
2	2,841	2,724	2,586	2,379	1,759	1,248	792	453	82

Table 5: Analysis of the primary and secondary time-to-event endpoints (and their individual components) in phase III study FIGARO-DKD

	Kerendia* (N = 3,686)		Placebo (N = 3,666)		Treatment effect
	N (%)	Events/ 100-pyr	N (%)	Events/ 100-pyr	HR (95% CI)
Primary CV composite endpoint and its components					
Composite of CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke or hospitalisation for heart failure	458 (12.4)	3.87	519 (14.2)	4.45	0.87 (0.76; 0.98) p = 0.0264
CV death	194 (5.3)	1.56	214 (5.8)	1.74	0.90 (0.74; 1.09)
Non-fatal MI	103 (2.8)	0.85	102 (2.8)	0.85	0.99 (0.76; 1.31)
Non-fatal stroke	108 (2.9)	0.89	111 (3.0)	0.92	0.97 (0.74; 1.26)
Hospitalisation for heart failure	117 (3.2)	0.96	163 (4.4)	1.36	0.71 (0.56; 0.90)
Secondary renal composite endpoint and its components					
Composite of kidney failure, sustained eGFR decline ≥ 40% or renal death	350 (9.5)	3.15	395 (10.8)	3.58	0.87 (0.76; 1.01) p = 0.0689 **
Kidney failure	46 (1.2)	0.40	62 (1.7)	0.54	0.72 (0.49;1.05)
Sustained eGFR decline ≥ 40%	338 (9.2)	3.04	385 (10.5)	3.49	0.87 (0.75; > 1.00)
Renal death	0	-	2 (< 0.1)	-	-
Secondary efficacy endpoints					
All-cause mortality	333 (9.0)	2.68	370 (10.1)	3.01	0.89 (0.77; 1.04) **
All-cause hospitalisation	1,573 (42.7)	16.91	1,605 (43.8)	17.52	0.97 (0.90; 1.04) **
Composite of kidney failure, sustained eGFR decline ≥ 57% or renal death	108 (2.9)	0.95	139 (3.8)	1.23	0.77 (0.60; 0.99) **

* Treatment with 10 or 20 mg once daily in addition to maximum tolerated labelled doses of ACEi or ARB.
** not statistically significant after adjustment for multiplicity
CI: Confidence interval
HR: Hazard ratio
pyr: patient-years

Figure 2: Time to first occurrence of CV death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke or hospitalisation for heart failure in the FIGARO-DKD study



Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Kerendia in one or more subsets of the paediatric population in treatment of chronic kidney disease (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Finerenone is almost completely absorbed after oral administration. Absorption is rapid with maximum plasma concentrations (C_{max}) appearing between 0.5 and 1.25 hours after tablet intake in the fasted state. The absolute bioavailability of finerenone is 43.5% due to first-pass metabolism in the gut-wall and liver. Finerenone is a substrate of the efflux transporter P-glycoprotein *in vitro,* which is however not considered relevant for its absorption *in vivo* due to the high permeability of finerenone.

Effect of food
Intake with high fat, high calorie food increased finerenone AUC by 21%, reduced C_{max} by 19% and prolonged the time to reach C_{max} to 2.5 hours. Since this is not considered as clinically relevant, finerenone can be taken with or without food.

Distribution

The volume of distribution at steady state (V_{ss}) of finerenone is 52.6 L. The human plasma protein binding of finerenone *in vitro* is 91.7%, with serum albumin being the main binding protein.

Biotransformation

Approximately 90% of finerenone metabolism is mediated by CYP3A4 and 10% by CYP2C8. Four major metabolites were found in plasma. All metabolites are pharmacologically inactive.

Elimination

The elimination of finerenone from plasma is rapid with an elimination half-life ($t_{½}$) of about 2 to 3 hours. Systemic blood clearance of finerenone is about 25 L/h. About 80% of the administered dose was excreted via urine and approximately 20% of the dose was excreted via faeces. Excretion was almost exclusively in the form of metabolites, while excretion of unchanged finerenone represents a minor route (< 1% of dose in the urine due to glomerular filtration, < 0.2% in the faeces).

Linearity

Finerenone pharmacokinetics are linear across the investigated dose range from 1.25 to 80 mg given as single dose tablets.

Special populations

Elderly
Of the 2,827 patients who received finerenone in the FIDELIO-DKD study, 58% of patients were 65 years and older, and 15% were 75 years and older. Of the 3,683 patients who received finerenone in the FIGARO-DKD study, 52% of patients were 65 years and older, and 13% were 75 years and older.
In both studies, no overall differences in safety or efficacy were observed between these patients and younger patients.
In a phase I study (N = 48) elderly healthy participants (≥ 65 years of age) exhibited higher finerenone plasma concentrations than younger healthy participants (≤ 45 years of age), with mean AUC and C_{max} values being 34% and 51% higher in the elderly (see section 4.2). Population-pharmacokinetic analyses did not identify age as a covariate for finerenone AUC or C_{max}.

Renal impairment
Mild renal impairment (creatinine clearance [CL_{CR}] 60 to < 90 mL/min) did not affect finerenone AUC and C_{max}.
Compared to patients with normal renal function (CL_{CR} ≥ 90 mL/min), the effect of moderate (CL_{CR} 30 to < 60 mL/min) or severe (CL_{CR} < 30 mL/min) renal impairment on AUC of finerenone was similar with increases by 34-36%. Moderate or severe renal impairment had no effect on C_{max} (see section 4.2).
Due to the high plasma protein binding, finerenone is not expected to be dialysable.

Hepatic impairment
There was no change in finerenone exposure in cirrhotic patients with mild hepatic impairment (see section 4.2).
In cirrhotic patients with moderate hepatic impairment, finerenone total and unbound AUC were increased by 38% and 55%, respectively, while no change in C_{max} was observed compared to healthy control participants (see section 4.2).
There are no data in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.5).

Body weight
Population-pharmacokinetic analyses identified body weight as a covariate for finerenone C_{max}. The C_{max} of a subject with a body weight of 50 kg was estimated to be 38% to 51% higher compared to a subject of 100 kg. Dose adaptation based on body weight is not warranted (see section 4.2).

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships

The concentration-effect relationship over time for UACR was characterised by a maximum effect model indicating saturation at high exposures. The model-predicted time to reach the full (99%) steady-state drug effect on UACR was 138 days. The pharmacokinetic (PK) half-life was 2-3 hours and PK steady state was achieved after 2 days, indicating an indirect and delayed effect on pharmacodynamic responses.

Clinical studies with no relevant drug-drug interactions

Concomitant use of gemfibrozil (600 mg twice daily), a strong inhibitor of CYP2C8, increased finerenone mean AUC and C_{max} 1.1-fold and 1.2-fold, respectively. This is not considered as clinically relevant.

Pre- and co-treatment with the proton pump inhibitor omeprazole (40 mg once daily) had no effect on finerenone mean AUC and mean C_{max}.

Concomitant use of antacid aluminium hydroxide and magnesium hydroxide (70 mVal) had no effect on finerenone mean AUC and reduced its mean C_{max} by 19%. This is not considered as clinically relevant.

In vivo a multiple-dose regimen of 20 mg finerenone given once daily for 10 days had no relevant effect on the AUC of the CYP3A4 probe substrate midazolam. Therefore, a clinically relevant inhibition or induction of CYP3A4 by finerenone can be excluded.

A single dose of 20 mg finerenone also had no clinically relevant effect on AUC and C_{max} of the CYP2C8 probe substrate repaglinide. Thus, finerenone does not inhibit CYP2C8.

Lack of mutual pharmacokinetic interaction was demonstrated between finerenone and the CYP2C9 substrate warfarin and between finerenone and the P-gp substrate digoxin.

Multiple doses of 40 mg finerenone once daily had no clinically relevant effect on AUC and C_{max} of the breast cancer resistance protein (BCRP) and organic anion transporting polypeptides (OATP) substrate rosuvastatin.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, single dose toxicity, repeated dose toxicity, genotoxicity, phototoxicity, carcinogenic potential and male and female fertility.

Repeated dose toxicity

In dogs, a reduced prostate weight and size was found at an $AUC_{unbound}$ of about 10 to 60 times that in humans. The dose free of findings provides a safety margin of about 2.

Carcinogenic potential

In 2-year carcinogenicity studies, finerenone did not show carcinogenic potential in male and female rats or female mice. In male mice, finerenone resulted in an increase in Leydig cell adenoma at doses representing 26 times the $AUC_{unbound}$ in humans. A dose representing 17 times the $AUC_{unbound}$ in humans did not cause any tumours. Based on the known sensitivity of rodents to develop these tumours and the pharmacology-based mechanism at supratherapeutic doses as well as adequate safety margins, the increase in Leydig cell tumours in male mice is not clinically relevant.

Toxicity to development

In the embryo-foetal toxicity study in rats, finerenone resulted in reduced placental weights and signs of foetal toxicity, including reduced foetal weights and retarded ossification at the maternal toxic dose of 10 mg/kg/day corresponding to an $AUC_{unbound}$ of 19 times that in humans. At 30 mg/kg/day, the incidence of visceral and skeletal variations was increased (slight oedema, shortened umbilical cord, slightly enlarged fontanelle) and one foetus showed complex malformations including a rare malformation (double aortic arch) at an $AUC_{unbound}$ of about 25 times that in humans. The doses free of any findings (low dose in rats, high dose in rabbits) provided safety margins of 10 to 13 times for $AUC_{unbound}$. Therefore, the findings in rats do not indicate an increased concern for foetal harm. When rats were exposed during pregnancy and lactation in the pre- and postnatal developmental toxicity study, increased pup mortality and other adverse effects (lower pup weight, delayed pinna unfolding) were observed at about 4 times the $AUC_{unbound}$ expected in humans. In addition, the offspring showed slightly increased locomotor activity, but no other neurobehavioural changes starting at about 4 times the $AUC_{unbound}$ expected in humans. The dose free of findings provided a safety margin of about 2 for $AUC_{unbound}$. The increased locomotor activity in offspring may indicate a potential risk for the foetus. In addition, because of the findings in pups, a risk for the nursing newborn/infant cannot be excluded.

Female fertility

Finerenone caused reduced female fertility (decreased number of *corpora lutea* and implantation sites) as well as signs of early embryonic toxicity (increased post-implantational loss and decreased number of viable foetuses) at about 21 times the human $AUC_{unbound}$. In addition, reduced ovarian weights were found at about 17 times the human $AUC_{unbound}$. No effects on female fertility and early embryonic development were found at 10 times the human $AUC_{unbound}$. Therefore, the findings in female rats are of little clinical relevance (see section 4.6).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Cellulose, microcrystalline
Croscarmellose sodium
Hypromellose 2910
Lactose monohydrate
Magnesium stearate
Sodium laurilsulfate

Tablet coating

Hypromellose 2910
Titanium dioxide
Talc

Kerendia 10 mg film-coated tablets
Iron oxide red (E 172)

Kerendia 20 mg film-coated tablets
Iron oxide yellow (E 172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

PVC/PVDC/Aluminium transparent calendarised blisters with 14 film-coated tablets. Pack sizes of 14, 28 or 98 film-coated tablets.
PVC/PVDC/Aluminium transparent perforated unit dose blisters with 10 x 1 film-coated tablets. Pack size of 100 × 1 film-coated tablets.
White opaque HDPE bottle with white opaque polypropylene child-resistant screw cap with sealing insert. Pack size of 100 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Kerendia 10 mg film-coated tablets

EU/1/21/1616/001-005

Kerendia 20 mg film-coated tablets

EU/1/21/1616/006-010

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 16 February 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

製品概要

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

ケレンディア錠 10mg
ケレンディア錠 20mg

欧州医薬品庁ウエブサイト 2024 年 9 月改訂版

本製品概要の翻訳部分を以下に示す。

- Section 1 - 4

1. 医薬品の名称

ケレンディア錠10mg（フィルムコーティング）
ケレンディア錠20mg（フィルムコーティング）

2. 組成（成分及び含量）

ケレンディア錠 10mg
1錠中、フィネレノン10mgを含有する。

既知の作用を有する添加物
1錠中、乳糖45mg（一水和物として）を含有する（4.4項参照）。

ケレンディア錠 20mg
1錠中、フィネレノン20mgを含有する。

既知の作用を有する添加物
1錠中、乳糖40mg（一水和物として）を含有する（4.4項参照）。

添加物の詳細については、6.1項参照すること。

3. 剤型

フィルムコーティング錠

ケレンディア錠 10mg
淡赤色、長径10㎜及び短径5㎜の長円形のフィルムコーティング錠で、片面には「10」、もう片面には「FI」の刻印が表示されている。

ケレンディア錠 20mg
黄色、長径10㎜及び短径5㎜の長円形のフィルムコーティング錠で、片面には「20」、もう片面には「FI」の刻印が表示されている。

4. 臨床的特徴

4.1 効能・効果

本剤は、2型糖尿病を合併する慢性腎臓病（アルブミン尿を伴う）を有する成人患者の治療に用いられる。
臨床試験における腎及び心血管に関する結果については、5.1項を参照すること。

4.2　用法・用量及び投与方法

用法・用量

推奨目標用量はフィネレノン20mg 1日1回とする。

推奨最大容量もフィネレノン20mg 1日1回とする。

投与の開始

血清カリウム値及び推定糸球体ろ過量（eGFR）の測定結果に基づき、フィネレノンの投与開始の可否を判断し、開始用量を決定する。

血清カリウム値が4.8mmol/L以下の場合は、フィネレノンの投与の開始が可能である。血清カリウム値のモニタリングについては、以下の「投与の継続」を参照すること。

血清カリウム値が4.8mmol/Lを超えて5.0mmol/L以下である場合は、患者の特性及び血清カリウム値に応じて投与開始後4週後よりも前に追加の血清カリウム値測定を考慮すること（4.4項参照）。

血清カリウム値が5.0mmol/Lを超える場合は、投与を開始しないこと（4.4項参照）。

表1にeGFRに基づくフィネレノンの推奨開始用量を示す。

表1：フィネレノンの推奨開始用量

eGFR（mL/min/1.73m^2）	開始用量（1日1回）
60以上	20mg
25以上60未満	10mg
25未満	開始は推奨されない

投与の継続

フィネレノンの投与開始、再開又は増量の4週間後に、血清カリウム値及びeGFRを再測定すること（フィネレノンの投与継続及び用量調節の基準については表2を参照）。

その後、患者特性及び血清カリウム値に基づき、血清カリウム値を定期的かつ必要に応じて評価しなければならない。

詳細については4.4項及び4.5項を参照すること。

表2：フィネレノンの投与継続及び用量調節

		現在の用量（1日1回）	
		10mg	20mg
現在の血清カリウム値（mmol/L）	4.8以下の場合	20mg 1日1回に増量*。	20mg 1日1回を維持
	4.8を超えて、5.5以下の場合	10mg 1日1回を維持	20mg 1日1回を維持
	5.5を超える場合	フィネレノンの投与の中断 血清カリウム値が5.0mmol/L以下に下がった場合には、10mgを1日1回から再開することを考慮する。	フィネレノンの投与の中断 血清カリウム値が5.0mmol/L以下に下がった場合には、10mgを1日1回から再開する。

＊ eGFR が前回の測定から 30%を超えて低下している場合は、10mg の投与を維持する。

飲み忘れ

本剤の飲み忘れがあった場合、同日中に、直ちに服用すること。飲み忘れた分を補うた

めに2回分を服用しないこと。

特定集団

高齢者集団

高齢患者において用量調節の必要はない（5.2項参照）。

腎機能障害

投与の開始

eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者では、臨床データが限られているため、フィネレノンの投与を開始しないこと（4.4項及び5.2項参照）。

投与の継続

eGFRが15mL/min/1.73m^{2}以下の患者では、血清カリウム値に基づく用量調節により投与を継続できる。投与開始の4週間後に血清カリウム値を測定し、開始用量から推奨一日用量20mgへの増量の可否を判断する（「用法・用量」の「投与の継続」及び表2参照）。

臨床データが限られているため、末期腎不全（eGFR＜15mL/min/1.73m^2）に進行した患者では、本剤の投与を中止すること（4.4項参照）。

肝機能障害

－　重度の肝機能障害のある患者：

データが得られていないため、フィネレノンは投与しない（4.2項及び5.2項参照）。

－　中等度の肝機能障害のある患者：

投与開始後初期の用量調節は必要ない。追加の血清カリウムモニタリングを検討し、患者の特性に応じて、モニタリングを行う（4.2項及び5.2項参照）。

－　軽度の肝機能障害のある患者：

投与開始後初期の用量調節は必要ない。

併用療法

中等度又は弱いCYP3A4阻害剤、カリウム補給剤、トリメトプリム又はトリメトプリム／スルファメトキサゾールをフィネレノンと併用する患者の場合は、追加の血清カリウムモニタリングを検討し、患者の特性に応じて、モニタリングを行う（4.4項参照）。フィネレノンの投与については、表2（「用法・用量」の「投与の継続」）に示すとおりに決定する。

トリメトプリム又はトリメトプリム／スルファメトキサゾールを服用しなければならない場合、フィネレノン投与の中断が必要になる可能性がある。詳細については、4.4項及び4.5項を参照すること。

体重

体重に基づく用量調節は必要ない（5.2項参照）。

小児集団

データが得られていないため、18歳未満の小児及び青年におけるフィネレノンの安全性及び有効性は確立していない。

投与方法

経口

空腹時又は食後にコップ1杯の水と一緒に服用する（5.2項参照）。

グレープフルーツ又はグレープフルーツジュースと一緒に服用しないこと。

錠剤の粉砕

錠剤をそのまま嚥下できない患者には、使用直前に本剤を粉砕し、水又はapple sauce等の軟食と混ぜて経口投与してよい（5.2項参照）。

4.3　禁忌

- 有効成分又は6.1項に記載されるいずれかの添加剤に過敏症を示す患者への投与
- 強いCYP3A4阻害剤（4.5項参照）との併用投与
  - イトラコナゾール
  - ケトコナゾール
  - リトナビル
  - ネルフィナビル
  - コビシスタット
  - クラリスロマイシン
  - テリスロマイシン
  - ネファゾドン
- アジソン病

4.4　特別な警告及び使用上の注意

高カリウム血症

フィネレノン群で高カリウム血症が認められている（4.8項参照）。

高カリウム血症の発現リスクが高い患者もいるが、危険因子としては、eGFR 低値、血清カリウム高値、高カリウム血症の既往などがある。

これらの患者については、より頻繁なモニタリングを考慮すること。

投与開始及び継続（4.2項参照）

血清カリウム値が5.0mmol/Lを超える場合は、投与を開始しないこと。

投与開始時の血清カリウム値が4.8mEq/L超5.0mEq/L以下の患者では、患者の特性及び血清カリウム値に応じて投与開始後4週後よりも前に追加の血清カリウム値測定を考慮すること。

血清カリウム値が5.5mmol/Lを超えた場合は、投与を中止する。高カリウム血症の管理については、各国のガイドラインに従う。

血清カリウム値が 5.0mmol/L 以下に下がった場合には、10mg を 1 日 1 回から投与を再開することができる。

モニタリング

フィネレノンの投与開始、再開又は増量の 4 週間後に、すべての患者の血清カリウム値及び eGFR を再測定すること。その後も患者特性及び血清カリウム値（4.2 項参照）に基づき、血清カリウム値を定期的かつ必要に応じて評価しなければならない。

併用薬

血清カリウム値を上昇させる可能性のある併用薬の摂取により、高カリウム血症のリスクが上昇することもある（4.5 項参照）。「フィネレノン曝露量に影響を及ぼす薬剤の併用」の項も参照のこと。

フィネレノンは以下の薬剤と併用しないこと

- カリウム保持性利尿薬（例、アミロライド、トリアムテレン）及び
- その他のミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）：エプレレノン、エサキセレノン、スピロノラクトン、カンレノンなど

フィネレノンは慎重に投与し、以下と併用する場合には血清カリウム値をモニタリングすること。

- カリウム補給剤
- トリメトプリム、又はトリメトプリム／スルファメトキサゾール。フィネレノン投与の中断が必要になることがある。

腎機能障害

腎機能の低下に伴い高カリウム血症のリスクが高まる。標準治療に従い、必要に応じて腎機能の継続的なモニタリングを行うこと（4.2 項参照）。

投与の開始

eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者では臨床データが限られているため、フィネレノン投与を開始しないこと（4.2項及び5.2項参照）。

投与の継続

臨床データが限られているため、末期腎不全（eGFRが15mL/min/1.73 m^{2}未満）に進行した患者ではフィネレノン投与を中止すること。

肝機能障害

重度の肝機能障害者ではフィネレノン投与を開始しないこと（4.2項参照）。これらの患者における検討は行っていないが、フィネレノンの曝露量が著しく増加すること予測される。

中等度の肝機能障害患者にフィネレノンを投与する場合、フィネレノン曝露量の増加により、追加のモニタリングが必要となる可能性がある。追加の血清カリウムモニタリングを検討し、患者の特性に応じてモニタリングを行う（4.2項及び5.2項参照）。

心不全

HFrEF（NYHAクラスII～IV）の診断を受けた患者は、第Ⅲ相臨床試験から除外した。(5.1項参照)。

フィネレノン曝露量に影響を及ぼす物質の併用

中等度又は弱いCYP3A4阻害剤

中等度又は弱いCYP3A4阻害剤との併用投与する場合には、血清カリウム値のモニタリングを行うこと（4.2項及び4.5項参照)。

強い又は中等度CYP3A4誘導剤

強い又は中等度のCYP3A4誘導剤と併用しないこと（4.5項参照)。

グレープフルーツ

フィネレノンの投与中にグレープフルーツ又はグレープフルーツジュースを摂取しないこと（4.2項及び4.5項参照)。

胚・胎児毒性

妊娠中にフィネレノンを使用する際には、母体への有益性及び胎児への危険性について慎重に検討すること。フィネレノンの服用中に妊娠した場合は、胎児への潜在的リスクについて説明すること。

妊娠可能な女性には、フィネレノン投与中は有効な避妊法を使用するよう指導すること。

フィネレノン投与中は、授乳しないよう指導すること。詳細については、4.6項及び5.3項を参照のこと。

添加剤に関する情報

本剤は乳糖を含有する

ガラクトース不耐症、総ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症などのまれな遺伝性疾患を有する患者には本剤を投与しないこと。

本剤はナトリウムを含有する

本剤の1錠中のナトリウム含有量は1mmol（23mg）未満であり、すなわち本質的に「ナトリウム不含」である。

4.5　他剤との相互作用及びその他の相互作用

相互作用試験は成人においてのみ実施された。

フィネレノンは、主にチトクローム P450（CYP）を介した酸化的代謝（主に CYP3A4 による代謝［90%］、CYP2C8 による代謝はわずか［10%］）により排泄される。

併用禁忌

強いCYP3A4阻害剤

フィネレノンの曝露量が著しく増加することが予想されるため、本剤とイトラコナゾール、クラリスロマイシン及び他の強いCYP3A4阻害剤（ケトコナゾール、リトナビル、ネルフィナビル、コビシスタット、テリスロマイシン又はネファゾドンなど）の併用は、禁忌である（4.3項参照）。

併用を推奨しない

強い又は中等度のCYP3A4誘導剤

本剤をリファンピシン及び他の強いCYP3A4誘導剤（カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、セントジョンズワートなど）、並びにエファビレンツ及び他の中等度のCYP3A4誘導剤と併用しないこと。これらのCYP3A4誘導剤によりフィネレノンの血漿中濃度が著しく低下し、治療効果が低下することが予想される（4.4項参照）。

血清カリウム値を上昇させる医薬品

本剤をカリウム保持性利尿薬（例:アミロライド、トリアムテレン）及び他のMRA（例:エプレレノン、エサキセレノン、スピロノラクトン、カンレノン）と併用しないこと。これらの医薬品により高カリウム血症のリスクが高まることが予想される（4.4項参照）。

グレープフルーツ

CYP3A4阻害によりフィネレノンの血漿中濃度が上昇することが予想されるため、フィネレノンの投与中にグレープフルーツ又はグレープフルーツジュースを摂取しないこと（4.2項及び4.4項参照）。

併用注意

中等度のCYP3A4阻害剤

臨床試験において、エリスロマイシン（500mgを1日3回）の併用により、フィネレノンのAUCは3.5倍、C_{max}は1.9倍に上昇した。別の臨床試験では、ベラパミル（240mg徐放錠を1日1回）の併用により、フィネレノンのAUC及びC_{max}がそれぞれ2.7倍及び2.2倍に上昇した。

血清カリウム値が上昇するおそれがあるため、特にフィネレノン又はCYP3A4阻害剤の投与開始時又は用量変更時には、血清カリウム値のモニタリングを行うことが望ましい（4.2項及び4.4項参照）。

弱いCYP3A4阻害剤

生理学的薬物動態（PBPK）モデルによるシミュレーションにより、フルボキサミン（100mgを1日2回）によりフィネレノンのAUC（1.6倍）及びC_{max}（1.4倍）が上昇することが示唆された。

血清カリウム値が上昇するおそれがあるため、特にフィネレノン又はCYP3A4阻害剤の投与開始時又は用量変更時には、血清カリウム値のモニタリングを行うことが望ましい（4.2項及び4.4項参照）。

血清カリウム値を上昇させる医薬品（4.4項参照）

本剤とカリウム補給剤、トリメトプリム又はトリメトプリム／スルファメトキサゾールの併用により高カリウム血症のリスクが高まることが予想されるため、血清カリウム値の

モニタリングを行うこと。

トリメトプリム又はトリメトプリム／スルファメトキサゾール投与中に、本剤投与の一時的中止が必要となることがある。

降圧剤

他の複数の降圧薬の併用により低血圧のリスクが高まるため、これらの患者では、血圧のモニタリングが推奨される。

4.6　生殖能力を有する者、妊婦及び授乳婦

女性の避妊法

妊娠可能な女性は、フィネレノン投与中は有効な避妊法を使用すること（4.4 参照）。

妊婦

妊婦におけるフィネレノンの投与についてはデータが得られていない。

動物を用いた試験で生殖毒性が示されている（5.3 項参照）。

本剤は、患者の状態がフィネレノンによる治療を必要とする場合を除き、妊娠中に使用しないこと。フィネレノンの服用中に妊娠した場合は、胎児への潜在的リスクについて説明すること（4.4 項参照）。

授乳婦

フィネレノン及びその代謝物がヒトの乳汁中に移行するかについては不明である。動物の薬物動態及び毒性データにおいてフィネレノン及びその代謝物の乳汁中への移行が示されており、曝露を受けたラットの仔動物に影響が認められた（5.3 項参照）。

新生児／幼児へのリスクは否定できない。

授乳を中止するか、本剤投与を中止するかについては、乳児に対する授乳の有益性及び患者の治療上の有益性を考慮し判断すること（4.4 項参照）。

生殖能力を有する者

フィネレノンのヒトの生殖能への影響に関するデータは得られていない。

動物実験では、ヒトの最大曝露量を超えると考えられる曝露量で雌の生殖能力の低下が認められたが、臨床的関連性は低い（5.3 項参照）。

4.7　運転及び機械の操作能力に対する影響

本剤は、運転及び機械の操作能力に影響を及ぼさない。

4.8　有害作用

安全性プロファイルの要約

フィネレノン投与中に最も高頻度に報告された副作用は、高カリウム血症（14.0%）であった。「特定の副作用」の項の*高カリウム血症* 及び 4.4 項を参照のこと。

副作用の一覧表

2型糖尿病（T2D）を合併する慢性腎臓病（CKD）患者を対象としたフィネレノンの安全性は、2つのピボタル試験〔第Ⅲ相 FIDELIO-DKD（糖尿病性腎臓病）試験及び FIGARO-DKD 試験〕の併合データにおいて評価した。FIDELIO-DKD 試験では、2827 例にフィネレノン（10mg 又は 20mg を 1 日 1 回）を投与し、平均投与期間は 2.2 年間であった。FIGARO-DKD 試験では、3683 例にフィネレノン（10mg 又は 20mg を 1 日 1 回）を投与し、平均投与期間は 2.9 年であった。

本剤で認められた副作用を MedDRA 器官別大分類（SOC）データベース及び頻度別に表 3 に示す。

副作用は、それぞれの頻度群の重症度が高い順に表示する。

頻度の定義は以下のとおりである。

Very common：1/10 以上
Common：1/100 以上 1/10 未満
Uncommon：1/1,000 以上 1/100 未満
Rare：1/10,000 以上 1/1,000 未満
Very rare：1/10,000 未満
Not known：現在得られているデータからは推定できない。

表 3：副作用

器官別大分類（MedDRA）	Very common	Common	Rare
代謝及び栄養障害	高カリウム血症	低ナトリウム血症 高尿酸血症	
血管障害		低血圧	
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症	
臨床検査		糸球体濾過率減少	ヘモグロビン減少

特定の副作用

高カリウム血症

FIDELIO-DKD 試験及び FIGARO-DKD 試験の併合データにおいて、高カリウム血症イベントはフィネレノン群で 14.0%、プラセボ群で 6.9%に認められた。プラセボ群と比較して、フィネレノン群では投与開始後 1 ヵ月間にベースラインから 0.17mmol/L の平均血清カリウム値の上昇がみられたが、その後は安定していた。フィネレノン群において、高カリウム血症イベントの大半は軽度から中等度であり、消失した。重篤な高カリウム血症イベントの発現割合は、プラセボ群（0.2%）と比べてフィネレノン群（1.1%）で高かった。血清カリウム値が 5.5mmol/L 超及び 6.0mmol/L 超であった患者の割合は、フィネレノン群で 16.8%及び 3.3%、プラセボ群で 7.4%及び 1.2%であった。

高カリウム血症により投与中止に至った患者の割合は、フィネレノン群の 1.7%に対し、プラセボ群では 0.6%であった。高カリウム血症による入院の発現割合は、フィネレノン群で 0.9%、プラセボ群で 0.2%であった。

具体的な推奨事項については、4.2 項及び 4.4 項を参照のこと。

低血圧

FIDELIO-DKD 試験及び FIGARO-DKD 試験の併合データにおいて、低血圧イベントはフィネレノン群で 4.6%、プラセボ群で 3.0%に認められた。3 例（＜0.1%）が低血圧のためフィネレノン投与を中止した。低血圧による入院の発現割合は、フィネレノン群及びプラセボ群で同様であった（＜0.1%）。

フィネレノン群において、低血圧イベントの大半は軽度又は中等度であり、消失した。1 ヵ月目に平均収縮期血圧が 2～4mmHg 低下し、平均拡張期血圧が 1～2mmHg 低下したが、その後は安定していた。

高尿酸血症

FIDELIO-DKD 試験及び FIGARO-DKD 試験の併合データおいて、高尿酸血症イベントはフィネレノン群で 5.1%、プラセボ群で 3.9%に認められた。いずれも重篤ではなく、フィネレノン群で投与中止に至った患者はいなかった。プラセボ群と比較して、フィネレノン群では投与開始後 16 ヵ月までベースラインから 0.3mg/dL の平均血清尿酸値の上昇がみられたが、時間とともに低下した。痛風イベント（3.0%）の発現割合に、フィネレノン群とプラセボ群で差は認められなかった。

の

糸球体濾過量（GFR）減少

FIDELIO-DKD 試験及び FIGARO-DKD 試験の併合データにおいて、GFR 減少イベントはフィネレノン群で 5.3%、プラセボ群で 4.2%に認められた。投与中止に至った GFR 減少イベントの発現割合は、フィネレノン群とプラセボ群で同じであった（0.2%）。GFR 減少による入院の発現割合は、フィネレノン群及びプラセボ群で同様であった（＜0.1%）。フィネレノン群において、GFR 減少イベントの大半は軽度から中等度であり、消失した。プラセボ群と比較して、フィネレノン群では投与開始後初期に eGFR の減少（平均 2mL/min/1.73m^2）がみられたが、この減少は、その後時間とともに緩和され、継続的な期間中に回復すると考えられた。

ヘモグロビン減少

FIDELIO-DKD 試験及び FIGARO-DKD 試験の併合データにおいて、プラセボで補正したフィネレノン群の投与開始 4 ヵ月後の平均ヘモグロビン値は絶対値として 0.15g/dL 減少し、平均ヘマトクリット値は絶対値として 0.5%減少した。貧血の発現割合は、フィネレノン群（6.5%）とプラセボ群（6.1%）で同様であった。重篤な貧血イベントの発現割合は、フィネレノン群及びプラセボ群ともに低かった（0.5%）。ヘモグロビン値及びヘマトクリット値の変化は一過性で、約 24～32 ヵ月後にはプラセボ群と同程度のレベルに達した。

副作用疑いの報告

医薬品の承認後に疑いのある副作用を報告することは重要である。報告することにより、医薬品のベネフィット・リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。副作用が疑われる場合、医療従事者は、Appendix V に記載されている national reporting system を通じて疑いのある副作用を報告することが求められる。

4.9　過量投与

過量投与による最も可能性の高い症状は、高カリウム血症である。高カリウム血症が発現した場合は標準的な治療を開始すること。

フィネレノンの血漿タンパク結合率が約 90%であることを考慮すると、血液透析によるフィネレノンの除去が効果的である可能性はほとんどない。

Company Core Data Sheet
Kerendia*

Finerenone
(CKD T2D, Heart Failure [LVEF ≥40%])

10 mg film-coated tablets
20 mg film-coated tablets
40 mg film-coated tablets

Version [redacted]

[redacted] 20[redacted]

For information only

<Italic text in brackets is explanatory only.>
<Section numbering is optional.>
<If a statement is valid for <u>one indication</u> only,
this indication is indicated prior to the respective section header.
If no indication is mentioned, the chapter is relevant for <u>all indications</u>.>

* Examples of national product trade names (PTN): Kerendia, Firialta, Lyvelsa

2～17頁は非公表のため省略

1.7　同種同効品一覧表

同種同効品として、慢性心不全に対する治療薬として承認されている「ジャディアンス錠」及び「フォシーガ錠」を選択した。

同種同効品一覧に記載し、添付文書の原文を添付する。

表 1.7-1　同種同効品一覧

販売名	ケレンディア錠 10mg ケレンディア錠 20mg	ジャディアンス®錠 10mg ジャディアンス®錠 25mg	フォシーガ®錠 5mg フォシーガ®錠 10mg
一般名	フィネレノン (Finerenone)	エンパグリフロジン (Empagliflozin)	ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物 (Dapagliflozin Propylene Glycolate Hydrate)
会社名	バイエル薬品株式会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	アストラゼネカ株式会社
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。	〈ジャディアンス錠 10mg・25mg〉 ○2 型糖尿病 〈ジャディアンス錠 10mg〉 ○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。 ○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。	○2 型糖尿病 ○1 型糖尿病 ○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。 ○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。
添付文書 改訂日	―	2025 年 9 月	2025 年 4 月

＊＊2025年9月改訂（第8版）
＊2024年12月改訂（第7版）

日本標準商品分類番号
873969、87219、873999

	錠10mg	錠25mg
承認番号	22600AMX01387000	22600AMX01386000
販売開始	2015年2月	

貯法：室温保存
有効期間：3年

選択的SGLT2阻害剤 －2型糖尿病・慢性心不全・慢性腎臓病治療剤－
エンパグリフロジン製剤
処方箋医薬品注）

ジャディアンス®錠 10mg

選択的SGLT2阻害剤 －2型糖尿病治療剤－
エンパグリフロジン製剤
処方箋医薬品注）

ジャディアンス®錠 25mg

Jardiance® Tablets 10mg・25mg

Boehringer Ingelheim

®＝登録商標

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者
［輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。］
2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者
［糖尿病を有する患者ではインスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。］

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	ジャディアンス錠10mg	ジャディアンス錠25mg
有効成分	1錠中 エンパグリフロジン　10mg	1錠中 エンパグリフロジン　25mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール400、黄色三二酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	ジャディアンス錠10mg	ジャディアンス錠25mg
剤形	淡黄色のフィルムコート錠	
外形		
直径	9.1mm	11.1×5.6mm
厚さ	3.65mm	3.8mm
重さ	257mg	206mg
識別コード	S10	S25

4．効能又は効果
〈ジャディアンス錠10mg・25mg〉
○2型糖尿病
〈ジャディアンス錠10mg〉
○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。
○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。

5．効能又は効果に関連する注意
〈2型糖尿病〉
5.1 本剤は2型糖尿病と診断された患者に対してのみ使用し、1型糖尿病の患者には投与をしないこと。
5.2 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
5.3 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の血糖降下作用が期待できないため、投与しないこと。［8.2、9.2.1、16.6.1参照］
5.4 中等度腎機能障害患者では本剤の血糖降下作用が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。［8.2、9.2.2、16.6.1、17.1.4参照］
〈慢性心不全〉
5.5「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（前治療等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.5、17.1.6参照］
〈慢性腎臓病〉
5.6 eGFRが20mL/min/1.73m^{2}未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性があること、本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがあることから、投与の必要性を慎重に判断すること。eGFRが20mL/min/1.73m^{2}未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。［8.2、9.2.4、17.1.7参照］
5.7「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（原疾患、併用薬、腎機能等）を十分に理解した上で、慢性腎臓病に対するガイドラインにおける診断基準や重症度分類等を参考に、適応患者を選択すること。［17.1.7参照］

6．用法及び用量
〈2型糖尿病〉
通常、成人にはエンパグリフロジンとして10mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら25mg1日1回に増量することができる。
〈慢性心不全、慢性腎臓病〉
通常、成人にはエンパグリフロジンとして10mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。

7．用法及び用量に関連する注意
〈慢性心不全、慢性腎臓病〉
2型糖尿病を合併する患者では、血糖コントロールが不十分な場合には血糖コントロール改善を目的として本剤25mgに増量することができる。慢性心不全及び慢性腎臓病に対して本剤10mg1日1回を超える用量の有効性は確認されていないため、本剤10mgを上回る有効性を期待して本剤25mgを投与しないこと。

8．重要な基本的注意
8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。［9.1.1、11.1.1参照］
8.2 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害のある患者では経過を十分に観察し、特に高度の腎機能障害患者に本剤を投与する際には、腎機能障害の悪化に注意すること。2型糖尿病の血糖コントロール改善を目的として使用している患者においては、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m^{2}未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。［5.3、5.4、5.6、9.2.1、9.2.2参照］

8.3 2型糖尿病の血糖コントロール改善を目的として使用する場合、本剤投与中は、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3カ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。

8.4 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。[9.1.3、11.1.4参照]

8.5 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者(高齢者、腎機能障害患者、利尿薬併用患者等)においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。[9.1.2、9.2.2、9.8、10.2、11.1.2参照]

＊**8.6** 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。

8.6.1 著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。

(1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。

(3) 患者に対し、以下の点を指導すること。
- ケトアシドーシスの症状(悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等)。
- ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。
- 血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。

8.6.2 本剤を含むSGLT2阻害剤の投与中止後、血漿中半減期から予想されるより長く尿中グルコース排泄及びケトアシドーシスが持続した症例が報告されているため、必要に応じて尿糖を測定するなど観察を十分に行うこと。[9.1.4、11.1.3参照]

8.7 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。

8.8 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。

8.9 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下に掲げる患者又は状態
- 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
- 激しい筋肉運動
- 過度のアルコール摂取者

[8.1、11.1.1参照]

9.1.2 脱水を起こしやすい患者(血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等)
[8.5、10.2、11.1.2参照]

9.1.3 尿路感染、性器感染のある患者
症状を悪化させるおそれがある。[8.4、11.1.4参照]

9.1.4 1型糖尿病を合併する慢性心不全患者及び慢性腎臓病患者
投与を避けること。ケトアシドーシスを起こすおそれがある。[8.6、11.1.3参照]

9.2 腎機能障害患者

〈2型糖尿病〉

9.2.1 高度腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者
血糖コントロール改善を目的として投与しないこと。本剤の血糖降下作用が期待できない。[5.3、8.2、16.6.1参照]

9.2.2 中等度腎機能障害患者
血糖コントロール改善を目的とした投与については、その必要性を慎重に判断すること。本剤の血糖降下作用が十分に得られない可能性がある。[5.4、8.2、8.5、16.6.1、17.1.4参照]

〈慢性心不全〉

9.2.3 高度腎機能障害患者
eGFRが20mL/min/1.73m^{2}未満の患者では、投与の必要性を慎重に判断すること。本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。eGFRが20mL/min/1.73m^{2}未満の患者又は透析を要する腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

〈慢性腎臓病〉

9.2.4 高度腎機能障害患者
eGFRが20mL/min/1.73m^{2}未満の患者では、投与の必要性を慎重に判断すること。eGFRが20mL/min/1.73m^{2}未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性がある。また、本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。eGFRが20mL/min/1.73m^{2}未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。[5.6参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度肝機能障害患者
有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与せず、2型糖尿病患者ではインスリン製剤等を使用すること。本剤の動物実験(ラット)で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また、動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で、乳汁中への移行が報告されている[1]。

9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
一般に生理機能が低下し、脱水症状(口渇等)の認知が遅れるおそれがある。[8.5、11.1.2参照]

9.8.1 75歳以上の高齢者
2型糖尿病を対象とした国内外の臨床試験の併合解析において、75歳以上の患者では75歳未満の患者と比較し、本剤25mg群で体液量減少の有害事象の発現割合が高かった。[8.5参照]

10. 相互作用
本剤は投与後血漿中には主に未変化体として存在する[2]が、一部はUGT2B7、UGT1A3、UGT1A8及びUGT1A9によるグルクロン酸抱合により代謝される[3](グルクロン酸抱合体として血漿中放射能の3.3～7.4%存在する)[2]。また、本剤はP-糖蛋白(P-gp)の基質である[4]。[16.4参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 インスリン製剤等 [11.1.1参照]	低血糖が起こるおそれがある。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合にはスルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を増強する薬剤 β遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等		血糖降下作用が減弱される。
利尿薬 チアジド系薬剤 ループ利尿薬等 [8.5、9.1.2、11.1.2、16.7.4参照]	必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強されるおそれがある。
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウムの作用が減弱されるおそれがある。	リチウムの腎排泄を促進することにより、血清リチウム濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖(1.4%)

低血糖があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこととし、α-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。[8.1、8.9、9.1.1、10.2、17.1.3参照]

11.1.2 脱水(0.3%)

口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されている。[8.5、9.1.2、9.2、9.8、10.2参照]

11.1.3 ケトアシドーシス(0.1%未満)

ケトアシドーシス(糖尿病性ケトアシドーシスを含む)があらわれることがある。[8.6、9.1.4参照]

11.1.4 腎盂腎炎(0.1%未満)、**外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)**(0.1%未満)、**敗血症**(0.1%未満)

腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)があらわれ、敗血症(敗血症性ショックを含む)に至ることがある。[8.4、9.1.3参照]

11.2 その他の副作用

	0.1～5%	0.1%未満
感染症	尿路感染、膀胱炎、外陰部腟カンジダ症、無症候性細菌尿	外陰部腟炎、細菌性腟炎、トリコモナス症
＊＊生殖系障害	亀頭包皮炎、陰部そう痒症	亀頭炎、外陰腟そう痒症、外陰腟不快感、包茎
代謝及び栄養障害	高脂血症	体液量減少
血液及びリンパ系障害		血液濃縮
神経障害	めまい	味覚異常
胃腸障害	便秘	腹部膨満
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	湿疹、じん麻疹
腎及び尿路障害	頻尿、多尿、排尿困難	尿量増加、尿意切迫
一般・全身障害	口渇	空腹感
臨床検査	体重減少	血中ケトン体陽性、尿中ケトン体陽性

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清1,5-AG(1,5-アンヒドログルシトール)低値を示す。尿糖及び血清1,5-AGの検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 雌雄マウスを用いた2年間反復投与がん原性試験(100、300及び1000mg/kg/日)において、1000mg/kg/日の雄で腎腫瘍の発生頻度の増加が認められた。

15.2.2 雌雄ラットを用いた2年間反復投与がん原性試験(100、300及び700mg/kg/日)において、300mg/kg/日以上の雄で精巣に間細胞腫、700mg/kg/日の雄で腸間膜リンパ節の血管腫の発生頻度の増加が認められた。

15.2.3 マウスに本剤1000mg/kg/日(雄)及びラットに本剤300mg/kg/日(雄)を反復経口投与したときの曝露量($AUC_{0\text{-}24h}$)は、最大臨床推奨用量(1日1回25mg)のそれぞれ約33倍及び約19倍であった。

16. 薬物動態

16.1 血漿中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性に、エンパグリフロジン1、5、10、25、100mgを空腹時単回経口投与したとき[注)]の血漿中未変化体の血漿中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す[5)]。

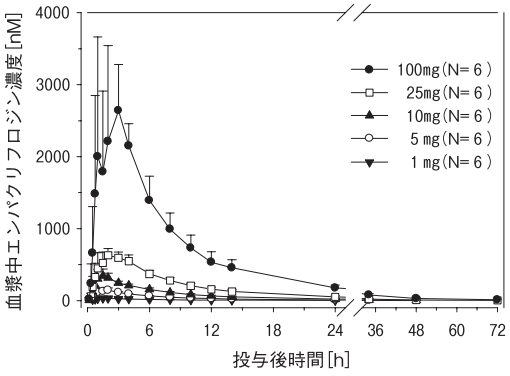


図1 健康成人男性に空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度推移(算術平均値+標準偏差)

表1 健康成人男性に空腹時単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ名[単位]	1mg n=6	5mg n=6	10mg n=6	25mg n=6	100mg n=6
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [nM・h]	266 (23.1)	1140 (10.2)	2670 (10.6)	6180 (13.4)	22800 (25.5)
C_{max} [nM]	36.6 (23.9)	166 (26.6)	379 (19.4)	661 (10.4)	2980 (31.2)
t_{max} [h]	1.25 (1.00-2.00)	2.00 (0.750-2.00)	1.50 (1.00-3.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.50 (0.750-4.00)
$t_{1/2}$ [h]	7.76 (13.9)	9.60 (19.9)	9.88 (29.7)	11.7 (30.1)	11.6 (31.9)

算術平均値(変動係数%)、t_{max}は中央値(最小値－最大値)

16.1.2 反復投与

日本人2型糖尿病患者に、エンパグリフロジン10mg及び25mgを空腹時1日1回28日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移を図2、薬物動態パラメータを表2に示す。C_{max}及びAUC_{τ}から算出した累積係数は1.33以下であった。[6)]

外国人健康成人男性(16例)にエンパグリフロジン50mgを1日1回経口投与した場合[注]、エンパグリフロジンの血漿中濃度は5回目の投与までに定常状態に達した[7]。(外国人データ)

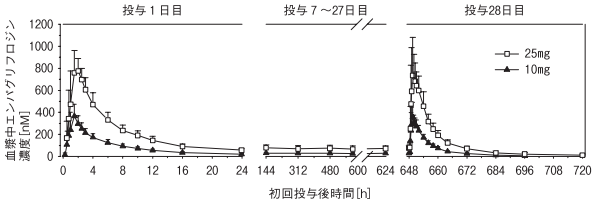


図2　2型糖尿病患者に10mg及び25mgを空腹時反復経口投与後の平均血漿中濃度推移(算術平均値＋標準偏差、投与1日目n=20及び19、投与28日目n=18及び17)

表2　2型糖尿病患者に空腹時反復経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

	$AUC_{\tau,ss}$ [nM・h]	$C_{max,ss}$ [nM]	$t_{max,ss}$ [h]	$t_{1/2,ss}$ [h]
10mg (n=18)	2610 (16.2)	407 (25.8)	1.50 (0.967-4.00)	14.3 (38.3)
25mg (n=17)	6460 (21.1)	869 (30.2)	1.50 (0.967-6.00)	18.0 (40.7)

算術平均値(変動係数%)、t_{max}は中央値(最小値—最大値)

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

エンパグリフロジンの絶対バイオアベイラビリティの検討は行っていない。

16.2.2 食事の影響

健康成人に、エンパグリフロジン25mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比(食後投与／空腹時投与)とその90%信頼区間は、63.2[56.7,70.4]%及び84.0[80.9,87.3]%であった。空腹時投与に比べてt_{max}の中央値は1.5時間延長した(表3)。[8](外国人データ)

表3　健康成人に25mgを空腹時及び食後に単回経口投与後の薬物動態パラメータ

パラメータ名[単位]	空腹時 n=18	食後 n=17
$AUC_{0-\infty}$ [nM・h]	5550(26.0)	4650(24.8)
C_{max} [nM]	867(26.8)	542(27.7)
t_{max} [h]	1.00(0.667-4.00)	2.50(0.667-4.00)

算術平均値(変動係数%)、t_{max}は中央値(最小値–最大値)

16.3 分布

日本人2型糖尿病患者(腎機能正常、8例)にエンパグリフロジン25mgを単回経口投与したときのエンパグリフロジンの血漿蛋白結合率は84.7%であった[9]。

外国人健康成人男性(8例)に^{14}C-エンパグリフロジン50mg溶液を経口投与したとき[注]の血球／血漿の放射能濃度の分布比は28.6～36.8%であった[10](外国人データ)。

16.4 代謝

[10.参照]

16.4.1 ヒトの肝ミクロソーム及び単離肝細胞を用いてエンパグリフロジンの代謝を評価した結果、エンパグリフロジンはほとんど代謝を受けなかった[11]。主たる代謝物の生成にはUGT2B7、UGT1A3、UGT1A8及びUGT1A9が関与しており、CYP酵素の関与はほとんどなかった[3),11)]。エンパグリフロジンはヒト肝ミクロソームのCYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4を阻害しなかった[12),13)]。酵素誘導試験においてCYP1A2、2B6、3A4の誘導はみられなかった[14]。(*in vitro*データ)

16.4.2 健康成人男性に^{14}C-エンパグリフロジン50mg溶液を経口投与したとき[注](8例)、血漿中には主に未変化体が認められ(血漿中放射能に対する割合は75%超)、主な代謝物はグルクロン酸抱合体であった(血漿中放射能に対する割合は約3.3～7.4%)[2](外国人データ)。

16.5 排泄

16.5.1 日本人健康成人男性(各6例)にエンパグリフロジン10mg及び25mgを単回経口投与したときの投与後72時間までの尿中未変化体排泄率はそれぞれ投与量の21.3%及び22.9%、腎クリアランスはそれぞれ29.9mL/min及び34.8mL/minであった[5]。

16.5.2 健康成人男性(8例)に^{14}C-エンパグリフロジン50mg溶液を単回経口投与したとき[注]、投与放射能の約54.4%が尿中に、約41.2%が糞中に排泄された。尿及び糞中に排泄された放射能に対する未変化体の割合はそれぞれ43.5%及び82.9%であった。[2](外国人データ)

16.5.3 エンパグリフロジンはP-gp、BCRP、OAT3、OATP1B1及びOATP1B3の基質であった。また、エンパグリフロジンはBCRP、OAT3、OATP1B1及びOATP1B3に対して弱い阻害作用(IC_{50}値：各114、295、71.8、58.6 μM)を示したが、P-gpに対して阻害作用を示さなかった。[4),15),16)](*in vitro*データ)

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

日本人腎機能正常及び軽度、中等度、高度腎機能障害の2型糖尿病患者にエンパグリフロジン25mg単回経口投与を行った(表4)。単回投与後の薬物動態パラメータの正常腎機能患者に対する幾何平均値の比とその90%信頼区間は、軽度、中等度、高度腎機能障害患者でそれぞれC_{max}について、93.5[72.2,121]%、92.2[71.2,119]%、94.0[72.6,122]%であり、$AUC_{0-\infty}$について129[106,157]%、144[118,175]%、152[125,185]%であった。投与後24時間までの尿中グルコース排泄量(UGE_{0-24h})のベースラインからの変化量は腎機能の低下とともに減少した。[9]

外国人末期腎不全患者(8例)にエンパグリフロジン50mg[注]単回経口投与を行った場合、C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$の正常腎機能患者に対する幾何平均値の比とその90%信頼区間は、104[81.2,133]%及び148[120,183]%であった。UGE_{0-24h}のベースラインからの変化量の平均値(標準誤差)は0.78(0.90)gであった。[17](外国人データ)[5.3、5.4、9.2.1、9.2.2参照]

表4　正常腎機能患者及び腎機能障害患者に25mg単回経口投与後の薬物動態／薬力学パラメータ

パラメータ名[単位]	正常腎機能[†1] n=8	軽度腎機能障害[†1] n=8	中等度腎機能障害[†1] n=8	高度腎機能障害[†1] n=8
$AUC_{0-\infty}$ [nM・h]	7560(14.9)	9730(14.7)	10800(9.18)	12200(40.1)
C_{max}[nM]	1070(18.1)	1030(34.4)	1000(26.4)	1070(42.3)
t_{max}[†2][h]	2.50 (1.00-2.50)	2.50 (1.00-4.00)	2.50 (0.667-6.00)	3.25 (1.00-6.00)
fe_{0-24h}[%]	16.5(18.5)	14.3[†3](20.9)	11.4(28.7)	4.24(41.3)
$CL_{R,0-24h}$ [mL/min]	23.8(24.3)	16.8[†3](23.8)	13.5(33.3)	4.67(42.3)
UGE_{0-24h}[†5] [g]	75.0(4.84)	62.6[†4](5.75)	57.9(4.86)	23.7[†3](5.24)

平均値(変動係数%)

†1)正常腎機能：推定糸球体濾過量(eGFR)≥90mL/min/1.73m^2
軽度腎機能障害：eGFR 60～＜90mL/min/1.73m^2
中等度腎機能障害：eGFR 30～＜60mL/min/1.73m^2
高度腎機能障害：eGFR 15～＜30mL/min/1.73m^2

†2)中央値(最小値－最大値)

†3)n=7

†4)n=6

†5)投与後24時間までの尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量の調整平均値(標準誤差)

16.6.2 肝機能障害者

肝機能正常被験者(n=12)及び軽度(Child-Pughスコア5又は6、n=8)、中等度(Child-Pughスコア7～9、n=8)、高度(Child-Pughスコア10～15、n=8)肝機能障害者にエンパグリフロジン50mg単回経口投与を行った[注]。単回投与後の薬物動態パラメータの肝機能正常被験者に対する幾何平均値の比とその90%信頼区間は、軽度、中等度及び高度肝機能障害者でそれぞれC_{max}について104[82.3,131]%、123[97.7,156]%、148[118,187]%であり、$AUC_{0-\infty}$について123[98.9,153]%、147[118,183]%、175[140,218]%であった。[18](外国人データ)[9.3.1参照]

16.6.3 高齢者

2型糖尿病患者3208例(日本人患者628例を含む)を用いた母集団薬物動態解析の結果、年齢が50歳の場合に比べて$AUC_{\tau,ss}$は65歳では8.00%、75歳では12.5%高くなると予測された[19]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ゲムフィブロジルとの併用

健康成人(18例)にゲムフィブロジル(OATP1B1、OAT3及びCYP2C8の阻害剤)600mg1日2回(1200mg/日)5日間反復経口投与し、ゲムフィブロジル投与開始後3日目にエンパグリフロジン25mgを単回経口併用投与した場合、エンパグリフロジンの単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比とその90%信頼区間は$AUC_{0-\infty}$で159[152,166]%、C_{max}で115[106,125]%であった[20](外国人データ)。

16.7.2 リファンピシンとの併用

健康成人(18例)にエンパグリフロジン10mgと、リファンピシン(OATP1B1及びOATP1B3の阻害剤)600mgを単回経口併用投与した場合、エンパグリフロジンの単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比とその90%信頼区間は$AUC_{0-\infty}$で135[130,141]%、C_{max}で175[160,192]%であった[21](外国人データ)。

16.7.3 プロベネシドとの併用

健康成人(16例)にプロベネシド(OAT3及びUGTの阻害剤)500mgを1日2回4日間反復経口投与し、プロベネシド投与開始後2日目にエンパグリフロジン10mgを単回経口併用投与した場合、エンパグリフロジンの単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比とその90%信頼区間は$AUC_{0-\infty}$で153[146,161]%、C_{max}で126[114,139]%であった[21](外国人データ)。

16.7.4 その他の薬剤との併用

エンパグリフロジンの薬物動態はメトホルミン[22]、グリメピリド(CYP2C9で代謝される)[7]、ピオグリタゾン(CYP2C8及び3A4で代謝される)[23),24)]、シタグリプチン[25]、リナグリプチン[26]、ワルファリン(CYP2C9の基質)[27]、ベラパミル(P-糖蛋白阻害剤)[28]、ラミプリル[28]、シンバスタチン(CYP3A4の基質)[29]、利尿薬(ヒドロクロロチアジド及びトラセミド)[30]との併用による影響はみられなかった(表5)。また、エンパグリフロジンの併用によるメトホルミン[22]、グリメピリド[7]、ピオグリタゾン[23),24)]、シタグリプチン[25]、リナグリプチン[26]、ワルファリン[27]、ジゴキシン[28]、ラミプリル[28]、シンバスタチン[29]、利尿薬(ヒドロクロロチアジド及びトラセミド)[30]、経口避妊薬(エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル)[31]の薬物動態への臨床的に問題となる影響はみられなかった(表6)。(外国人データ)[10.2参照]

表5　エンパグリフロジンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬用量	本剤用量	薬物動態パラメータ幾何平均値の比(%)(90%信頼区間)併用／単独	
			$AUC_{\tau,ss}$	$C_{max,ss}$
メトホルミン	1000mg 1日2回	50mg[注)] 1日1回	96.9 (92.3,102)	100 (88.8,114)
グリメピリド	1mg 単回	50mg 1日1回	95.2 (92.0,98.5)	95.6 (88.2,103)
ピオグリタゾン	45mg 1日1回	50mg 1日1回	100 (96.1,105)	93.4 (85.1,103)
シタグリプチン	100mg 1日1回	50mg 1日1回	110 (104,117)	108 (97.0,119)
リナグリプチン	5mg 1日1回	50mg 1日1回	102 (96.5,107)	88.3 (78.8,98.9)
ワルファリン	25mg 単回	25mg 1日1回	101 (96.9,105)	101 (89.8,113)
ベラパミル	120mg 単回	25mg 単回†)	103 (98.9,107)	92.4 (85.4,100)
ラミプリル	5mg 1日1回	25mg 1日1回	96.6 (93.1,100)	105 (97.7,112)
シンバスタチン	40mg 単回	25mg 単回†)	102 (98.9,105)	109 (96.9,124)
ヒドロクロロチアジド	25mg 1日1回	25mg 1日1回	107 (97.1,118)	103 (88.6,119)
トラセミド	5mg 1日1回	25mg 1日1回	108 (100,116)	108 (97.9,118)

†)単回投与での評価のため$AUC_{0-\infty}$,C_{max}から計算

表6　併用薬の薬物動態に及ぼすエンパグリフロジンの影響

併用薬	併用薬用量	本剤用量	薬物動態パラメータ幾何平均値の比(%)(90%信頼区間)併用／単独	
			$AUC_{\tau,ss}$	$C_{max,ss}$
メトホルミン	1000mg 1日2回	50mg 1日1回	101 (95.9,106)	104 (96.5,111)
グリメピリド	1mg 単回†)	50mg 1日1回	93.3 (86.1,101)	104 (89.5,121)
ピオグリタゾン	45mg 1日1回	10mg 1日1回	ピオグリタゾン	
			90.0 (77.9,104)	87.7 (73.9,104)
			ピオグリタゾン M-Ⅲ	
			99.4 (87.4,113)	95.7 (77.3,119)
			ピオグリタゾン M-Ⅳ	
			95.0 (85.3,106)	92.6 (77.3,111)
		25mg 1日1回	ピオグリタゾン	
			89.0 (72.7,109)	90.2 (66.8,122)
			ピオグリタゾン M-Ⅲ	
			99.5 (89.1,111)	104 (80.8,133)
			ピオグリタゾン M-Ⅳ	
			101 (91.6,111)	113 (90.8,139)
		50mg 1日1回	ピオグリタゾン	
			91.1 (77.4,107)	89.9 (71.0,114)
			ピオグリタゾン M-Ⅲ	
			98.9 (90.7,108)	91.9 (77.1,110)
			ピオグリタゾン M-Ⅳ	
			96.1 (91.9,101)	89.0 (76.5,103)
シタグリプチン	100mg 1日1回	50mg 1日1回	103 (99.0,107)	109 (101,117)
リナグリプチン	5mg 1日1回	50mg 1日1回	103 (96.1,111)	102 (86.9,119)
ワルファリン	25mg 単回†)	25mg 1日1回	R-ワルファリン	
			98.5 (95.3,102)	97.9 (91.1,105)
			S-ワルファリン	
			95.9 (93.4,98.4)	98.9 (91.8,106)
ジゴキシン	0.5mg 単回†)	25mg 1日1回	106 (96.7,116)	114 (99.3,131)
ラミプリル	5mg 1日1回	25mg 1日1回	ラミプリル	
			108 (101,116)	104 (89.7,120)
			ラミプリラート	
			98.7 (96.0,101)	98.3 (92.7,104)
シンバスタチン	40mg 単回†)	25mg 単回	シンバスタチン	
			101 (80.1,128)	97.2 (76.3,124)
			シンバスタチン酸	
			105 (90.1,122)	97.3 (84.9,111)
ヒドロクロロチアジド	25mg 1日1回	25mg 1日1回	96.3 (89.1,104)	102 (88.6,117)
トラセミド	5mg 1日1回	25mg 1日1回	トラセミド	
			101 (99.1,104)	104 (93.8,116)
			トラセミド-M1	
			104 (100,109)	103 (94.1,112)
			トラセミド-M3	
			103 (95.9,111)	102 (97.7,107)
エチニルエストラジオール	30μg 1日1回	25mg 1日1回	103 (97.6,108)	99.2 (93.4,105)
レボノルゲストレル	150μg 1日1回	25mg 1日1回	102 (98.5,105)	106 (99.5,113)

†)単回投与での評価のため$AUC_{0-\infty}$,C_{max}から計算

注)本剤の承認最大用量は25mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈2型糖尿病〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

食事、運動療法を実施したにもかかわらず血糖コントロールが不十分な日本人の2型糖尿病患者を対象に、本剤5mg、10mg、25mg又は50mgを1日1回12週間経口投与した[注)]プラセボ対照二重盲検による用量反応試験を行った。HbA1c(主要評価項目：NGSP値)の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、本剤10mg及び25mgはいずれの項目においてもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。[32)]

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群 (n=109)	7.94	0.30(0.09)	−
10mg群 (n=109)	7.93	−0.40(0.09)	−0.70(0.08) [−0.85,−0.55]
25mg群 (n=109)	7.93	−0.65(0.09)	−0.95(0.08) [−1.10,−0.80]

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量(SE)
(ANCOVA：LOCF)

上述の試験で、本剤10mg又は25mgを服用して12週間投与した患者は、同一用量及び用法で合計52週間の長期投与を行った。その結果、HbA1cの投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、いずれにおいてもその効果は持続していた。

低血糖の副作用発現割合は、本剤10mgで1.8%(2/109例)、本剤25mgで2.8%(3/109例)であった。[32)]

	HbA1c(NGSP値)(%)	
	投与前値	投与前値からの変化量
10mg群(n=109)	7.92	−0.67(0.09)
25mg群(n=109)	7.92	−0.86(0.09)

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量：調整平均変化量(SE)
(ANCOVA：OC)

52週間投与における副作用の発現割合は、本剤10mgで19.3%(21/109例)、本剤25mgで18.3%(20/109例)であった。本剤10mgでの主な副作用は尿路感染3.7%(4/109例)、亀頭炎及び体重減少2.8%(3/109例)であり、低血糖は1.8%(2/109例)であった。本剤25mgでの主な副作用は頻尿6.4%(7/109例)、便秘3.7%(4/109例)、口渇及び体重減少3.7%(4/109例)であり、低血糖は2.8%(3/109例)であった。[32)]

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験

食事、運動療法を実施したにもかかわらず血糖コントロールが不十分な外国人及び日本人の2型糖尿病患者を対象に、本剤10mg、25mg、シタ

グリプチン又はプラセボを1日1回24週間経口投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。HbA1c(主要評価項目：NGSP値)及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、本剤10mg及び25mgはいずれの項目においてもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。体重の投与前値からの調整平均変化量のプラセボとの差は、本剤10mg及び25mgでそれぞれ－1.93kg及び－2.15kgであった。

副作用の発現割合は、プラセボで6.8%(15/221例)、本剤10mgで10.1%(22/217例)、本剤25mgで17.6%(38/216例)であった。主な副作用は、本剤10mgでは頻尿、多尿、口渇でいずれも1.4%(3/217例)、本剤25mgでは口渇2.8%(6/216例)、頻尿1.9%(4/216例)、多尿及び尿路感染1.4%(3/216例)であり、低血糖の副作用発現割合は、プラセボで0.5%(1/221例)、本剤10mgで0.5%(1/217例)、本剤25mgで0.5%(1/216例)であった。[33]

	HbA1c(NGSP値)(%)			空腹時血糖(mg/dL)	
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群(n=219、うち日本人41)	7.92	0.08(0.05)	－	11.7(2.0)	－
10mg群(n=216、うち日本人43)	7.89	－0.65(0.05)	－0.74(0.07)[－0.88, －0.59]	－19.4(2.0)	－31.1(2.9)[－36.7, －25.5]
25mg群(n=216、うち日本人45)	7.86	－0.76(0.05)	－0.85(0.07)[－0.99, －0.70]	－24.3(2.0)	－36.0(2.9)[－41.6, －30.4]

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量(SE)
(ANCOVA：LOCF)

上述の試験で、本剤10mg又は25mgを服用して24週間投与した患者は、同一用量及び用法で延長試験に移行した。先行試験と合わせて合計52週間(中間解析)の投与を行った。その結果、HbA1c及び空腹時血糖の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、いずれにおいてもその効果は持続しており、投与52週時ではいずれの項目においてもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。体重の投与前値からの調整平均変化量のプラセボとの差は、本剤10mg及び25mgでそれぞれ－1.42kg及び－2.53kgであり、その体重減少作用は52週間にわたって持続していた。

52週間投与における副作用の発現割合は、プラセボで10.0%(22/221例)、本剤10mgで14.3%(31/217例)、本剤25mgで18.5%(40/216例)であった。主な副作用は、本剤10mgでは頻尿及び尿路感染1.8%(4/217例)、多尿及び口渇1.4%(3/217例)、本剤25mgでは口渇2.8%(6/216例)、頻尿2.3%(5/216例)、多尿1.9%(4/216例)であり、低血糖の副作用発現割合は、プラセボで0.5%(1/221例)、本剤10mgで0.5%(1/217例)、本剤25mgで0.5%(1/216例)であった。[34]

	HbA1c(NGSP値)(%)			空腹時血糖(mg/dL)	
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群(n=219、うち日本人41)	7.92	0.10(0.05)	－	11.8(2.0)	－
10mg群(n=216、うち日本人43)	7.89	－0.66(0.05)	－0.76(0.08)[－0.91, －0.61]	－18.2(2.0)	－30.1(2.9)[－35.7, －24.5]
25mg群(n=216、うち日本人45)	7.86	－0.81(0.05)	－0.91(0.08)[－1.06, －0.76]	－23.9(2.0)	－35.7(2.9)[－41.3, －30.1]

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量(SE)
(ANCOVA：LOCF)

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

既存の経口血糖降下薬であるスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、DPP-4阻害剤、α-グルコシダーゼ阻害剤又は速効型インスリン分泌促進剤による治療にもかかわらず血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者に本剤10mg又は25mgを1日1回52週間併用経口投与した時の安全性及び有効性を評価した。その結果、HbA1cの投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、いずれにおいてもその効果は持続していた。

本剤10mg及び25mgにおける副作用の発現割合は、スルホニルウレア剤併用時でそれぞれ14.0%(19/136例)及び18.2%(25/137例)、ビグアナイド系薬剤併用時でそれぞれ19.1%(13/68例)及び13.8%(9/65例)、チアゾリジン系薬剤併用時でそれぞれ14.6%(20/137例)及び14.0%(19/136例)、DPP-4阻害剤併用時でそれぞれ13.2%(9/68例)及び25.4%(18/71例)、α-グルコシダーゼ阻害剤併用時でそれぞれ10.1%(7/69例)及び7.1%(5/70例)、速効型インスリン分泌促進剤併用時でそれぞれ12.9%(9/70例)及び12.9%(9/70例)であり、主な副作用は、頻尿0.0%～9.9%、夜間頻尿0.0%～4.2%であった。低血糖の副作用発現割合は、スルホニルウレア剤併用時でそれぞれ6.6%(9/136例)及び7.3%(10/137例)、ビグアナイド系薬剤併用時でそれぞれ1.5%(1/68例)及び4.6%(3/65例)、チアゾリジン系薬剤併用時でそれぞれ0.7%(1/137例)及び0.7%(1/136例)、DPP-4阻害剤併用時でそれぞれ0.0%(0/68例)及び4.2%(3/71例)、α-グルコシダーゼ阻害剤併用時でそれぞれ0.0%(0/69例)及び0.0%(0/70例)、速効型インスリン分泌促進剤併用時でそれぞれ0.0%(0/70例)及び4.3%(3/70例)であった。[35][11.1.1参照]

併用薬剤	本剤の投与量(n)	HbA1c(NGSP値)(%)	
		投与前値	投与前値からの変化量
スルホニルウレア剤	10mg(n=136)	7.99	－0.93(0.05)
	25mg(n=137)	8.06	－0.96(0.05)
ビグアナイド系薬剤	10mg(n=68)	7.68	－0.81(0.06)
	25mg(n=65)	7.51	－0.98(0.06)
チアゾリジン系薬剤	10mg(n=137)	7.85	－0.90(0.05)
	25mg(n=136)	7.95	－0.96(0.05)
DPP-4阻害剤	10mg(n=68)	7.78	－1.00(0.06)
	25mg(n=71)	7.82	－0.83(0.06)
α-グルコシダーゼ阻害剤	10mg(n=69)	7.78	－0.87(0.06)
	25mg(n=70)	7.56	－0.77(0.06)
速効型インスリン分泌促進剤	10mg(n=70)	8.01	－0.98(0.08)
	25mg(n=70)	7.98	－0.98(0.08)

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量：調整平均変化量(SE)
(ANCOVA：LOCF)

17.1.4 腎機能低下2型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

腎機能障害を有する2型糖尿病患者に、本剤10mg又は25mgを1日1回52週間経口投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。投与24週時のHbA1c(主要評価項目：NGSP値)の投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、本剤10mgは軽度腎機能障害患者(eGFR 60mL/min/1.73m^{2}以上90mL/min/1.73m^{2}未満)で、本剤25mgは軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者(eGFR 45mL/min/1.73m^{2}以上60mL/min/1.73m^{2}未満)において、いずれもプラセボ投与群と比べ有意な差が認められた。

投与52週後における副作用発現割合は、プラセボ群で27.3%(87/319例)、本剤10mgで37.0%(37/100例)、本剤25mgで31.5%(101/321例)であり、主な副作用は低血糖(プラセボ:14.4%(46/319例)、10mg投与群:16.0%(16/100例)、25mg投与群：15.9%(51/321例))及び尿路感染(プラセボ:5.6%(18/319例)、10mg投与群:5.0%(5/100例)、25mg投与群:4.7%(15/321例))であった。[36](外国人データ)[5.4、9.2.2参照]

軽度腎機能障害患者(eGFR 60mL/min/1.73m^{2}以上90mL/min/1.73m^{2}未満)

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群(n=95)	8.09	0.06(0.07)	－
10mg群(n=98)	8.02	－0.46(0.07)	－0.52(0.10)[－0.72, －0.32]
25mg群(n=97)	7.96	－0.63(0.07)	－0.68(0.10)[－0.88, －0.49]

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量(SE)
(ANCOVA：LOCF)

中等度腎機能障害患者(eGFR 45mL/min/1.73m^{2}以上60mL/min/1.73m^{2}未満)

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	投与前値	投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群(n=89)	8.08	－0.08(0.07)	－
25mg群(n=91)	8.12	－0.54(0.07)	－0.46(0.10)[－0.66, －0.27]

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量(SE)
(ANCOVA：LOCF)

〈慢性心不全〉

17.1.5 左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(EMPEROR-Reduced試験)

左室駆出率が低下した慢性心不全患者(LVEF40%以下、NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ度、eGFRが20mL/min/1.73m^{2}以上)に、本剤10mgを他の慢性心不全治療(忍容性のある範囲でACE阻害薬、ARB、ARNi、β遮断薬やMRA等)に上乗せして1日1回経口投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。日本人266例を含む3730例がランダム化され(本剤10mg：1863例(うち日本人144例)、プラセボ：1867例(うち日本人122例))、投与／追跡期間の中央値は本剤10mgで1.19年／1.30年、プラセボで1.17年／1.32年であった。なお、2型糖尿病患者[注]は本剤10mg群で927例(うち日本人70例)、プラセボ群で929例(うち日本人52例)、2型糖尿病非合併患者は本剤10mg群で936例(うち日本人74例)、プラセボ群で938例(うち日本人70例)であった。

注)糖尿病の病歴がある、又は治験薬投与前のHbA1cが6.5%以上である患者

主要複合評価項目は心血管死、又は心不全による入院のいずれかの初回発現までの期間とし、結果は下表のとおりであった。

	本剤10mg群（n=1863）	プラセボ群（n=1867）	ハザード比[†1]（95%信頼区間）
	N（発現割合%）		
心血管死又は心不全による入院（初回）	361（19.4）	462（24.7）	0.75（0.65，0.86）[†2]
心血管死	187（10.0）	202（10.8）	0.92（0.75，1.12）
心不全による入院（初回）	246（13.2）	342（18.3）	0.69（0.59，0.81）

n：ランダム化された症例数
†1）：投与群、地域（アジア、ヨーロッパ、ラテンアメリカ、北米、その他）、ベースラインの糖尿病状態（糖尿病、前糖尿病、非糖尿病）、年齢、性別、ベースラインのLVEF（≦30%、＞30% ～≦35%、＞35%）、ベースラインのeGFRを因子として含めたCox回帰分析
†2）：中間解析により減少した両側 α =0.0496に基づき、95.04％信頼区間を掲示

本試験における副作用発現割合は、本剤10mgで15.2%（283/1863例）、プラセボで12.2%（227/1863例）であり、主な副作用は低血圧（10mg：2.3%（43/1863例）、プラセボ：1.8%（34/1863例））であった。なお、他者による介助を必要とする重度の低血糖は2型糖尿病を合併した患者においてのみ認められた。[37][5.5参照]

17.1.6 左室駆出率が保たれた慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EMPEROR-Preserved試験）

左室駆出率が保たれた慢性心不全患者（LVEF40%超、NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ度、eGFRが20mL/min/1.73m^{2}以上）に、本剤10mgを1日1回経口投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。本試験では心不全治療薬としてACE阻害薬、ARB、ARNi、β遮断薬、MRA等が投与されていた患者が組み入れられた。日本人417例を含む5988例がランダム化され（本剤10mg：2997例（うち日本人212例）、プラセボ：2991例（うち日本人205例））、投与／追跡期間の中央値は本剤10mgで1.91年／2.15年、プラセボで1.92年／2.15年であった。なお、糖尿病合併患者[注]は本剤10mgで1466例（うち日本人72例）、プラセボで1472例（うち日本人70例）、糖尿病非合併患者は本剤10mgで1531例（うち日本人140例）、プラセボで1519例（うち日本人135例）であった。

注）糖尿病の病歴がある、又は治験薬投与前のHbA1cが6.5%以上である患者

主要複合評価項目は心血管死、又は心不全による入院のいずれかの初回発現までの期間とし、結果は下表のとおりであった。

	本剤10mg群（n=2997）	プラセボ群（n=2991）	ハザード比[†1]（95%信頼区間）
	N（発現割合%）		
心血管死又は心不全による入院（初回）	415（13.8）	511（17.1）	0.79（0.69，0.90）[†2]
心血管死	219（7.3）	244（8.2）	0.91（0.76，1.09）
心不全による入院（初回）	259（8.6）	352（11.8）	0.71（0.60，0.83）

n：ランダム化された症例数
†1）：投与群、地域（アジア、ヨーロッパ、ラテンアメリカ、北米、その他）、ベースラインの糖尿病状態（糖尿病、前糖尿病、非糖尿病）、年齢、性別、ベースラインのLVEF、ベースラインのeGFRを因子として含めたCox回帰分析
†2）：中間解析により減少した両側 α =0.0497に基づき、95.03%信頼区間を提示

本試験における副作用発現割合は、本剤10mgで16.5%（494/2996例）、プラセボで13.8%（413/2989例）であり、主な副作用は尿路感染（10mg：3.1%（94/2996例）、プラセボ：2.4%（71/2989例））であった。[38]
[5.5参照]

〈慢性腎臓病〉

17.1.7 慢性腎臓病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（EMPA-KIDNEY試験）

慢性腎臓病患者（スクリーニング時及びその3カ月以上前に試験実施医療機関で測定したeGFRが20以上45mL/min/1.73m^{2}未満、又はeGFRが45以上90mL/min/1.73m^{2}未満かつUACRが200mg/g以上）[注1]に、本剤10mgを1日1回経口投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。本試験では忍容性がない場合等を除いて、ACE阻害薬又はARB等のRAS阻害剤を適切な用量で使用している患者を対象とし、本剤投与中に透析が必要となった場合でも本剤投与は継続可とした。日本人584例を含む6581例がランダム化され（本剤10mg：3292例（うち日本人292例）、プラセボ：3289例（うち日本人292例））、投与／追跡期間の中央値は本剤10mg群で1.79年／2.00年、プラセボ群で1.77年／2.00年であった。なお、糖尿病合併患者[注2]は本剤10mg群で1514例（うち日本人124例）、プラセボ群で1503例（うち日本人143例）、糖尿病非合併患者は本剤10mg群で1778例（うち日本人168例）、プラセボ群で1786例（うち日本人149例）であった。

主要複合評価項目は腎疾患進行[注3]又は心血管死のいずれかの初回発現までの期間であり、結果は下表のとおり、本剤10mg群はプラセボ群と比べ有意な差が認められた。

	本剤10mg群（n=3292）	プラセボ群（n=3289）	ハザード比（99.83%信頼区間）[†1]
	発現割合%（例数）		
腎疾患進行又は心血管死	13.1%（430例：腎疾患進行382例[†2]、心血管死48例）	16.8%（553例：腎疾患進行499例[†3]、心血管死54例）	0.73（0.59，0.89）

n：ランダム化された症例数
†1）：投与群、年齢、性別、糖尿病合併の有無、スクリーニング時のeGFR、スクリーニング時のUACR及び地理的地域を説明変数としたCox比例ハザードモデルにより推定。信頼区間は優越性検定で用いられた両側有意水準0.0017に対応。
†2）：末期腎不全47例、eGFRが10mL/min/1.73m^{2}未満に持続的に低下かつ40%以上持続的に低下43例、eGFRが10mL/min/1.73m^{2}未満に持続的に低下のみ1例、eGFRが40%以上持続的に低下のみ291例、腎疾患による死亡0例
†3）：末期腎不全62例、eGFRが10mL/min/1.73m^{2}未満に持続的に低下かつ40%以上持続的に低下67例、eGFRが10mL/min/1.73m^{2}未満に持続的に低下のみ1例、eGFRが40%以上持続的に低下のみ369例、腎疾患による死亡0例

なお、ベースラインのUACR別の主要複合評価項目の部分集団解析結果（ハザード比（95%信頼区間））は、30mg/g未満の集団（本剤10mg：42/664例、プラセボ：42/663例）で1.01（0.66，1.55）、30以上300mg/g以下の集団（本剤10mg：67/926例、プラセボ：78/936例）で0.91（0.65，1.26）、300mg/g超の集団（本剤10mg：321/1702例、プラセボ：433/1690例）で0.68（0.59，0.78）であった。
本試験における副作用発現割合[注4]は、本剤10mg群で2.4%（79/3292例）、プラセボ群で1.8%（59/3289例）であり、主な副作用は低血糖（本剤10mg群：0.3%（11/3292例）、プラセボ群：0.4%（13/3289例））であった。[39]
[5.6、5.7参照]

注1）ランダム割付時（中央測定）に、eGFRが20mL/min/1.73m^{2}未満であった253例（うち日本人17例）の患者を含む
注2）糖尿病の病歴がある、血糖降下薬の使用、又はベースラインのHbA1cが6.6%以上である患者
注3）主要複合評価項目の腎疾患進行は、eGFRの40%以上の持続的な低下、末期腎不全（慢性透析療法又は腎移植）への進展、eGFRが10mL/min/1.73m^{2}未満に持続的に低下、腎疾患による死亡と定義した。
注4）本試験においては、有害事象は事前に規定した非重篤有害事象及び全ての重篤な有害事象に限定して収集した。

17.2 製造販売後調査等

〈2型糖尿病〉

17.2.1 GLP-1受容体作動薬との併用療法長期投与試験（国内製造販売後臨床試験）

GLP-1受容体作動薬による治療にもかかわらず血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者に本剤10mg又は25mgを1日1回52週間併用経口投与した時の安全性及び有効性を評価した。投与52週におけるHbA1cの投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであった。本剤10mg及び25mgにおける低血糖の副作用発現割合は、それぞれ0.0%（0/32例）及び3.0%（1/33例）であった。[40]

併用薬剤	本剤の投与量（n）	HbA1c（NGSP値）（%）	
		投与前値	投与前値からの変化量
GLP-1受容体作動薬	10mg（n=32）	8.83	−0.55（0.15）
	25mg（n=33）	8.68	−0.77（0.14）

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量：調整平均変化量（SE）
（MMRM：OC）

17.2.2 インスリン製剤との併用療法長期投与試験（国内製造販売後臨床試験）

インスリン製剤による治療にもかかわらず血糖コントロール不十分な日本人2型糖尿病患者を対象に一定用量のインスリンに本剤10mg、25mgを1日1回52週間併用投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。投与16週におけるHbA1cの投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであり、本剤10mg、25mgはいずれもプラセボ投与群に比べて有意な差が認められた。[41]

	HbA1c（NGSP値）（%）		
	投与前値	16週時の投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群（n=90）	8.70	0.00（0.07）	—
10mg群（n=86）	8.83	−0.92（0.07）	−0.92（0.09）［−1.11，−0.73］
25mg群（n=90）	8.74	−1.00（0.07）	−1.00（0.09）［−1.18，−0.82］

n：ランダム化された症例数
投与前値からの変化量及びプラセボとの差：調整平均変化量（SE）
（ANCOVA: LOCF）

また、その後インスリンの用量を調節可として52週まで継続投与し、長期の安全性及び有効性をプラセボと比較検討した。52週におけるHbA1cの投与前値からの調整平均変化量は下表のとおりであった。52

週間投与における低血糖の副作用発現割合は、プラセボで15.6%(14/90例)、本剤10mgで20.9%(18/86例)、本剤25mgで24.4%(22/90例)であり、重度の低血糖はみられなかった。

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	投与前値	52週時の投与前値からの変化量	プラセボとの差
プラセボ群(n=90)	8.70	0.01(0.07)	—
10mg群(n=86)	8.83	−0.89(0.07)	−0.90(0.10) [−1.09, −0.70]
25mg群(n=90)	8.74	−0.95(0.07)	−0.96(0.10) [−1.15, −0.77]

n:ランダム化された症例数
投与前値からの変化量及びプラセボとの差:調整平均変化量(SE)
(ANCOVA: LOCF)

注)本剤の承認最大用量は25mgである。

17.2.3 遺伝的インスリン抵抗症及び脂肪萎縮性糖尿病患者を対象とした国内医師主導臨床試験

高度なインスリン抵抗性を伴う糖尿病(遺伝的インスリン抵抗症、脂肪萎縮性糖尿病)の日本人患者8例を対象に、本剤10mg(投与12週時にHbA1c値が7.0%以上の場合は25mgに増量)を1日1回52週間経口投与した。投与24週間後及び52週間後におけるHbA1c値(NGSP値)の投与前(平均値:8.46%)からの変化量の平均値±標準偏差はそれぞれ−0.99±0.47%及び−0.55±1.15%であった。

本試験における副作用発現割合は12.5%(1/8例)であり、発現した副作用は低血糖であった。[42]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 腎臓で濾過されたグルコースは近位尿細管に存在するヒトナトリウム-グルコース共役輸送担体2(SGLT2)によってほぼ完全に再吸収され、わずかではあるがSGLT1によっても再吸収される[43]。エンパグリフロジンはSGLT2選択的な競合阻害剤で、腎臓によるグルコースの再吸収を阻害することにより尿中グルコース排泄量を増加させ、血糖を低下させる[44]。

18.1.2 エンパグリフロジンは腎臓の近位尿細管におけるSGLT2を介して、グルコースだけではなくナトリウム再吸収も抑制するため、遠位尿細管へのナトリウム送達が増加する[45]。その結果として、尿細管糸球体フィードバックの増加、心臓の前負荷及び後負荷の減少、並びに交感神経活性の低下など生理的機能に変化を及ぼす可能性がある[46),47]。また、エンパグリフロジンの内皮機能に対する直接的作用[48]、心臓及び腎臓の代替エネルギー源としてのケトン体供給による代謝への作用[49)~51]及び酸化ストレス[52),53]、炎症[51),53)~59]及びリモデリングの抑制[51),53),57),58),60]も慢性心不全及び慢性腎臓病に対する作用に寄与している可能性がある。

18.2 薬理作用

18.2.1 SGLT2阻害作用

*In vitro*試験で、エンパグリフロジンはSGLT2を選択的に阻害し(IC_{50}:1.3nM)、ヒトSGLT1(IC_{50}:6278nM)と比較して約5000倍の選択性を示した[61](*in vitro*)。

18.2.2 尿中グルコース排泄促進作用

糖尿病モデル動物(db/dbマウス及びZucker糖尿病肥満[ZDF]ラット)において、エンパグリフロジンは単回経口投与により尿中グルコース排泄量(投与後7時間)を増加させた[44]。

日本人2型糖尿病患者にエンパグリフロジン1mg、5mg、10mg、25mg又はプラセボを1日1回4週間反復経口投与した[注)]。エンパグリフロジンはプラセボに比べ投与28日目の投与24時間後までの累積尿中グルコース排泄量を増加させた[6]。

18.2.3 血糖低下作用

糖尿病モデル動物(db/dbマウス及びZDFラット)において、エンパグリフロジンは単回経口投与により血糖低下作用を示した[44]。さらに、ZDFラットにおいて、エンパグリフロジンは1日1回5週間反復経口投与により、投与22日目(摂食下)及び投与37日目(絶食下)の血中グルコース濃度並びにHbA1cを低下させた[62]。

日本人2型糖尿病患者にプラセボ、エンパグリフロジン10mg又は25mgを1日1回24週間反復経口投与した。エンパグリフロジンはプラセボに比べHbA1cを低下させた[33]。

注)本剤の承認最大用量は25mgである。

18.2.4 心保護作用

(1)糖尿病モデル動物に対する作用

高脂肪食を摂取させたKK-Ayマウスにエンパグリフロジンを10mg/kg 1日1回8週間経口投与した時、心機能の悪化及び心線維化を抑制した[52]。

(2)正常血糖の心不全モデル動物に対する作用

雄Sprague-Dawleyラットに冠動脈の永久結紮を行い心筋梗塞を誘発したモデルにおいて、エンパグリフロジンを平均摂取量1日30mg/kgとなるように10週間混餌投与した時、心筋梗塞誘発後の心機能悪化を抑制した[63]。雌のヨークシャーブタを用いた虚血再灌流誘発による心筋梗塞モデルにおいても、エンパグリフロジンの2カ月間1日1回10mgの経口投与は、左室収縮及び拡張機能を改善すると共に左室リモデリングを抑制した[64]。

18.2.5 腎保護作用

(1)*In vitro*でのヒト近位尿細管細胞に対する作用

高濃度グルコースに曝露したヒト近位尿細管細胞(HPTC)株を使用した*in vitro*試験において、エンパグリフロジンは抗酸化、抗リモデリング及び抗炎症作用を示し、上皮間葉転換を抑制した[53]。また、生理的グルコース濃度下でのHPTC株を使用した*in vitro*試験において、エンパグリフロジンはIL-1β刺激による炎症を抑制した[55]。

(2)糖尿病を有する腎疾患モデル動物に対する作用

腎疾患を自然発症する雄Ins2+/Akitaマウス及び雌BTBR ob/ob マウスにおいて、エンパグリフロジンは腎障害を抑制した(単一ネフロン糸球体濾過量、糸球体血行動態及び糸球体の大きさの正常化、収縮期血圧上昇、糖尿病性腎肥大の分子マーカーの発現及び炎症の抑制、アルブミン尿症の改善等)[56),59),65]。また、雄ApoE-/-マウスに高脂肪食を与え、アテローム性動脈硬化症を伴う非タンパク尿性の慢性糖尿病性腎臓病(DKD)を誘導したモデルにおいて、エンパグリフロジンは軽度のアルブミン尿を伴うDKDの徴候を減弱させた[51]。

(3)正常血糖の腎疾患モデル動物に対する作用

各種腎疾患モデル動物(LPS誘導急性敗血症性腎障害マウス、5/6腎摘マウス、アンジオテンシンⅡ依存性高血圧ラット、シクロスポリンA誘導腎疾患ラット)において、エンパグリフロジンは腎障害を抑制した(リモデリング、炎症、腎線維化及び交感神経緊張の抑制、血圧、アルブミン尿、血漿中シスタチンC濃度の低下等)[51),57),58),60]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称
エンパグリフロジン(Empagliflozin)(JAN,INN)

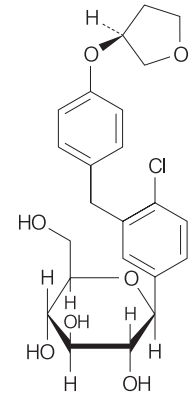
化学名
(1*S*)-1,5-Anhydro-1-*C*-{4-chloro-3-[(4-{[(3*S*)-oxolan-3-yl]oxy}phenyl)methyl]phenyl}-D-glucitol

分子式
$C_{23}H_{27}ClO_7$

分子量
450.91

性状
白色から黄白色の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

化学構造式



融点
150℃±2℃

分配係数
logD(pH7.4)=logP=1.7

21. 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。

22. 包装

〈ジャディアンス錠10mg〉
100錠[10錠(PTP)×10]
700錠[14錠(PTP)×50]
500錠[瓶、バラ]

〈ジャディアンス錠25mg〉
100錠[10錠(PTP)×10]

23. 主要文献

1)社内資料:非臨床薬物動態試験(代謝)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.6)
2)社内資料:非臨床薬物動態試験(代謝)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.5)
3)社内資料:非臨床薬物動態試験(代謝)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.5)
4)社内資料:非臨床薬物動態試験(代謝)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.4)
5)Sarashina A. et al.:Drug Metab. Pharmacokinet. 2013;28(3):213-219
6)社内資料:日本人2型糖尿病患者を対象とした4週間反復投与試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.3)

7)Macha S. et al.：J Diabetes Res. Clin. Metab. 2012；1：14
8)社内資料：食事の影響及び用量比例性試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.1)
9)社内資料：日本人2型糖尿病患者を対象とした腎機能障害試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.2)
10)社内資料：ヒトADME試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.2)
11)社内資料：非臨床薬物動態試験(代謝)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.5)
12)社内資料：非臨床薬物動態試験(代謝)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.5)
13)社内資料：非臨床薬物動態試験(代謝)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.5)
14)社内資料：非臨床薬物動態試験(代謝)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.5)
15)社内資料：非臨床薬物動態試験(トランスポーター)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.4)
16)社内資料：非臨床薬物動態試験(トランスポーター)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.4.4)
17)Macha S. et al.：Diabetes Obes. Metab. 2014；16(3)：215-222
18)Macha S. et al.：Diabetes Obes. Metab. 2014；16(2)：118-123
19)社内資料：2型糖尿病患者母集団薬物動態解析(2014年12月26日承認、CTD 2.7.2.2)
20)社内資料：ゲムフィブロジルとの薬物相互作用試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.2)
21)社内資料：リファンピシン及びプロベネシドとの薬物相互作用試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.2)
22)Macha S. et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2013；51(2)：132-140
23)社内資料：ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.2)
24)社内資料：ピオグリタゾンとの薬物相互作用試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.2)
25)Brand T. et al.：Adv. Ther. 2012；29(10)：889-899
26)Friedrich C. et al.：Clin. Ther. 2013；35(1)：A33-A42
27)Macha S. et al.：Diabetes Obes. Metab. 2013；15(4)：316-323
28)Macha S. et al.：Clin. Ther. 2013；35(3)：226-235
29)社内資料：シンバスタチンとの薬物相互作用試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.2)
30)社内資料：利尿薬(ヒドロクロロチアジド及びトラセミド)との薬物相互作用試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.2)
31)Macha S. et al.：Clin. Drug. Invest. 2013；33(5)：351-357
32)社内資料：国内第Ⅱ相用量検討及び長期安全性試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.4)
33)社内資料：日本人2型糖尿病患者を含む国際共同第Ⅲ相24週投与試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.4)
34)社内資料：国際共同第Ⅲ相延長試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.4)
35)社内資料：国内第Ⅲ相併用療法長期投与試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.4)
36)社内資料：腎機能障害を有する2型糖尿病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(2014年12月26日承認、CTD 2.7.6.4)
37)社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(2021年11月25日承認、CTD 2.7.6.1)
38)社内資料：国際共同第Ⅲ相試験
39)社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(2024年2月9日承認、CTD 2.7.6.1)
40)Terauchi Y. et al.: Diabetes Ther. 2019 Jun; 10(3): 951-963
41)社内資料：インスリン製剤との併用療法長期投与試験
42)社内資料：遺伝的インスリン抵抗症及び脂肪萎縮性糖尿病患者を対象とした国内医師主導臨床試験
43)Gerich JE.：Diabetic Med.：2010；27：136-142
44)社内資料：非臨床薬効薬理試験(*in vivo*単回)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.2.2)
45)Thomson S. C. et al.：Am. J. Cardiol. 2019；124 Supple 1：S28-S35
46)Zelniker T. A. et al.：J. Am. Coll. Cardiol. 2018(72)：1845-1855
47)Griffin M. et al.：Circulation. 2020(142)：1028-1039
48)Park SH. et al.：Cardiovasc. Diabetol. 2020(19)：19
49)Oh C. M. et al.：Korean Circ. J. 2019(49)：1183-1195
50)Abdurrachim D. et al.：Cardiovasc. Res. 2018(114)：1843-1844
51)Tomita, I. et al.：Cell metabolism 2020 32(3)：404-419
52)Li C. et al.：Cardiovasc. Diabetol. 2019(18)：15
53)Das, N. A. et al.：Cellular signalling 2020(68)：109506
54)Lin B. et al.：Cardiovasc. Diabetol. 2014(13)：148
55)Pirklbauer, M. et al.：International journal of molecular sciences 2020 21(21)：8189
56)Gembardt, F. et al.：American journal of physiology 2014 307(3)：F317-F325
57)Maayah, Z. H. et al.：Inflammopharmacology 2021 29：269-279
58)Castoldi, G. et al.：Acta diabetologica 2021 58(8)：1059-1070
59)Vallon, V. et al.：American journal of physiology 2014 306(2)：F194-F204
60)Castoldi, G. et al.：American journal of nephrology 2020 51(2)：119-129
61)社内資料：非臨床薬効薬理試験(*in vitro*)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.2.2)
62)社内資料：非臨床薬効薬理試験(*in vivo*反復)(2014年12月26日承認、CTD 2.6.2.2)
63)Yurista SR et al.：Eur J Heart Fail. 2019(21)：862-873
64)Santos-Gallego CG et al.：J Am Coll Cardiol. 2019(15)：1931-1944
65)Kidokoro, K. et al.：Circulation 2019 140(4)：303-315

24．文献請求先及び問い合わせ先

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
DIセンター
〒141-6017　東京都品川区大崎2丁目1番1号
ThinkPark Tower
0120-189-779
(受付時間)9:00～18:00
(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

012603-R

**2025年4月改訂（第7版）
*2024年12月改訂（第6版）

日本標準商品分類番号
873969, 87219, 873999

選択的SGLT2阻害剤
ダパグリフロジンプロピレングリコール錠

フォシーガ®錠5mg
フォシーガ®錠10mg
forxiga 5mg・10mg tablets

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

処方箋医薬品注）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	フォシーガ錠5mg	フォシーガ錠10mg
承認番号	22600AMX00528	22600AMX00529
販売開始	2014年5月	

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者［輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。］

2.3 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者［糖尿病を有する患者ではインスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	フォシーガ錠5mg	フォシーガ錠10mg
有効成分	1錠中 ダパグリフロジン 5mg （ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物として6.15mg）	1錠中 ダパグリフロジン 10mg （ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物として12.3mg）
添加剤	結晶セルロース、無水乳糖、クロスポビドン、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名		フォシーガ錠5mg	フォシーガ錠10mg
剤形		淡黄色～黄色の円形のフィルムコーティング錠	淡黄色～黄色の菱形のフィルムコーティング錠
外形	表面		
	裏面		
	側面		
大きさ	直径/長径	7.1mm	10.9mm
	短径	－	7.9mm
	厚さ	3.2mm	4.0mm
重量		130mg	260mg
識別コード		1427	1428

4. 効能又は効果

○2型糖尿病
○1型糖尿病
○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。
○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。

5. 効能又は効果に関連する注意

〈1型糖尿病、2型糖尿病〉

5.1 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の血糖降下作用が期待できないため、投与しないこと。［8.2、9.2.1参照］

5.2 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の血糖降下作用が十分に得られない可能性があるので投与の必要性を慎重に判断すること。［8.2、9.2.2、16.6.1、17.1.1参照］

5.3 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

〈1型糖尿病〉

5.4 本剤の適用はあらかじめ適切なインスリン治療を十分に行った上で、血糖コントロールが不十分な場合に限ること。

〈慢性心不全〉

5.5 「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（前治療等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.3参照］

〈慢性腎臓病〉

5.6 eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性があること、本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがあることから、投与の必要性を慎重に判断すること。eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。［8.2、9.2.1参照］

5.7 「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（原疾患、併用薬、腎機能等）を十分に理解した上で、慢性腎臓病に対するガイドラインにおける診断基準や重症度分類等を参考に、適応患者を選択すること。［17.1.4参照］

6. 用法及び用量

〈2型糖尿病〉

通常、成人にはダパグリフロジンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら10mg1日1回に増量することができる。

〈1型糖尿病〉

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはダパグリフロジンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら10mg1日1回に増量することができる。

〈慢性心不全、慢性腎臓病〉

通常、成人にはダパグリフロジンとして10mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈1型糖尿病〉

7.1 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン製剤の投与を中止すると急激な高血糖やケトアシドーシスが起こるおそれがあるので、本剤の投与にあたってはインスリン製剤を中止しないこと。［8.6.1、8.6.2、11.1.4参照］

7.2 本剤とインスリン製剤の併用にあたっては、低血糖リスクを軽減するためにインスリン製剤の減量を検討すること。ただし、過度な減量はケトアシドーシスのリスクを高めるので注意すること。なお、臨床試験では、インスリン製剤の1日投与量の減量は20%以内とすることが推奨された[1]。［8.6.1、8.6.2、11.1.1、11.1.4、17.1.2参照］

〈慢性心不全、慢性腎臓病〉

****7.3** 慢性心不全及び慢性腎臓病に対して5mg1日1回の有効性は確認されていないため以下の点に留意すること。

7.3.1 1型糖尿病を合併する患者では、糖尿病治療に精通した医師あるいはその指導のもとで、適切な対応が行える管理下で5mg1日1回から投与を開始すること。また、経過を十分に観察しながらインスリン量を調整した後、10mg1日1回に増量すること。［7.1、7.2、

8.6.1、9.1.4、11.1.4参照]

**7.3.2 2型糖尿病を合併する患者においても、慢性心不全又は慢性腎臓病の治療を目的とする場合は10mg1日1回を投与すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。[9.1.3、11.1.1参照]

8.2 本剤投与中に、血清クレアチニンの上昇又はeGFRの低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査すること。腎機能障害のある患者では経過を十分に観察し、特に重度の腎機能障害患者に本剤を投与する際には、腎機能障害の悪化に注意すること。糖尿病の血糖コントロール改善を目的として使用している患者においては、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m^{2}未満に低下した場合は投与の中止を検討すること。[5.1、5.2、5.6、9.2.1、9.2.2、17.1.1参照]

8.3 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので観察を十分に行い、適度な水分補給を行うよう指導すること。特に体液量減少を起こしやすい患者(高齢者、腎機能障害のある患者、利尿剤併用患者等)においては、脱水や糖尿病ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。[9.1.1、9.2.2、9.8、10.2、11.1.3、11.1.4参照]

8.4 糖尿病の血糖コントロール改善を目的として使用する場合は、本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療を考慮すること。

8.5 尿路感染及び性器感染を起こし、腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。[9.1.2、11.1.2参照]

8.6 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。

8.6.1 著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。[7.1、7.2、7.3.1、11.1.4参照]

(1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 特に、1型糖尿病の患者、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。

(3) 患者に対し、以下の点を指導すること。
- ケトアシドーシスの症状(悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等)。
- ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。
- 血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。

特に、1型糖尿病患者に対しては、上記3点に加えて、ケトアシドーシス発現のリスクが高いことも説明すること。

*8.6.2 本剤を含むSGLT2阻害薬の投与中止後、血漿中半減期から予想されるより長く尿中グルコース排泄及びケトアシドーシスが持続した症例が報告されているため、必要に応じて尿糖を測定するなど観察を十分に行うこと。[7.1、7.2、11.1.4参照]

8.7 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、それらの治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。

8.8 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。

8.9 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脱水を起こしやすい患者(血糖コントロールが極めて不良の糖尿病患者、高齢者、利尿剤併用患者等)
本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。[8.3、10.2、11.1.3参照]

9.1.2 尿路感染、性器感染のある患者
症状を悪化させるおそれがある。[8.5、11.1.2参照]

9.1.3 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態[8.1、11.1.1参照]
- 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全を有する患者
- 栄養不良状態
- 飢餓状態
- 不規則な食事摂取
- 食事摂取量の不足又は衰弱状態の患者
- 激しい筋肉運動を行う患者
- 過度のアルコール摂取者

9.1.4 1型糖尿病を合併する慢性心不全患者及び慢性腎臓病患者
ケトアシドーシスを起こすおそれがある。1型糖尿病を合併する慢性心不全患者及び慢性腎臓病患者を対象とした臨床試験は実施していない。[7.3.1、8.6.1、8.6.2参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者

〈1型糖尿病、2型糖尿病〉
血糖コントロール改善を目的として投与しないこと。本剤の血糖降下作用が期待できない。

〈慢性心不全〉
投与の必要性を慎重に判断すること。本剤では腎機能低下に伴う血中濃度の上昇が報告されている。本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。また、eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満あるいは末期腎不全の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

〈慢性腎臓病〉
eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者では、投与の必要性を慎重に判断すること。eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者では、本剤の腎保護作用が十分に得られない可能性がある。また、本剤投与中にeGFRが低下することがあり、腎機能障害が悪化するおそれがある。eGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。
[5.1、5.6、8.2、16.6.1参照]

9.2.2 中等度の腎機能障害患者

〈1型糖尿病、2型糖尿病〉
投与の必要性を慎重に判断すること。本剤の糖排泄効果は腎機能に依存するため、継続的にeGFRが45mL/min/1.73m^{2}未満に低下した患者では、本剤の効果が十分に得られない可能性がある。[5.2、8.2、8.3、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、糖尿病患者ではインスリン製剤等を使用すること。妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物実験(ラット)において、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる期間の曝露及び生後21日～90日の曝露により、出生児及び幼若動物に腎盂及び尿細管の拡張が認められたとの報告がある。また、本薬の動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

脱水症状(口渇等)の認知が遅れるおそれがある。[8.3、11.1.3参照]

10. 相互作用

本剤は主として、UGT1A9によるグルクロン酸抱合により代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬　等 [11.1.1、11.1.4参照]	低血糖の発現に注意すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤又は速効型インスリン分泌促進剤の減量を検討すること。 ただし、1型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。	血糖降下作用が相加的に増強するおそれがある。
血糖降下作用を増強する薬剤 β遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤　等	併用時は血糖コントロールに注意し、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン アドレナリン　等	併用時は血糖コントロールに注意し、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
利尿薬 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬 等 [8.3、9.1.1、11.1.3、16.7.2参照]	必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	利尿作用が増強される。
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウムの作用が減弱されるおそれがある。	リチウムの腎排泄を促進することにより、血清リチウム濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖(頻度不明)

低血糖があらわれることがあるので、低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。[7.2、8.1、8.9、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.4参照]

11.1.2 腎盂腎炎(0.1%未満)[注1)]、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)(頻度不明)[注1)]、敗血症(0.1%未満)[注1)]

腎盂腎炎、外陰部及び会陰部の壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)があらわれ、敗血症(敗血症性ショックを含む)に至ることがある。[8.5、9.1.2参照]

11.1.3 脱水(頻度不明)[注1)]

口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されている。[8.3、9.1.1、9.8、10.2参照]

11.1.4 ケトアシドーシス(頻度不明)

血糖値が高値でなくとも、ケトアシドーシス(糖尿病ケトアシドーシスを含む)があらわれることがある。特に1型糖尿病患者において多く認められている。[7.1、7.2、8.3、8.6.1、8.6.2、10.2、17.1.1-17.1.4参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症	性器感染(腟カンジダ症等)	尿路感染(膀胱炎等)		
血液				ヘマトクリット増加
代謝及び栄養障害		体液量減少[注2)]	ケトーシス、食欲減退、多飲症	
消化器		便秘、口渇	下痢、腹痛、悪心、嘔吐	
筋・骨格系			背部痛、筋痙縮	
皮膚			発疹	
腎臓		頻尿、尿量増加	腎機能障害、排尿困難	
精神神経系			頭痛、振戦、めまい	
眼			眼乾燥	
生殖器		陰部そう痒症	外陰腟不快感	
循環器			高血圧、低血圧	
その他			倦怠感、無力症、体重減少、異常感	

2型糖尿病患者を対象とした臨床試験(D1692C00005試験、D1692C00006試験及びD1692C00012試験)、1型糖尿病患者を対象とした臨床試験(MB102229試験、MB102230試験及びD1695C00001試験PartB)の合算により算出した。

注1)2型糖尿病患者を対象とした臨床試験(D1692C00005試験、D1692C00006試験及びD1692C00012試験)、1型糖尿病患者を対象とした臨床試験(MB102229試験、MB102230試験及びD1695C00001試験PartB)、慢性心不全患者を対象とした臨床試験(D1699C00001試験及びD169CC00001試験)、慢性腎臓病患者を対象とした臨床試験(D169AC00001試験)の重篤な副作用の合算により算出した。

注2)2型糖尿病患者を対象とした臨床試験(D1692C00005試験、D1692C00006試験及びD1692C00012試験)、1型糖尿病患者を対象とした臨床試験(MB102229試験、MB102230試験及びD1695C00001試験PartB)、慢性心不全患者を対象とした臨床試験(D1699C00001試験)、慢性腎臓病患者を対象とした臨床試験(D169AC00001試験)の合算により算出した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清1,5-AG(1,5-アンヒドログルシトール)低値を示す。尿糖及び血清1,5-AGの検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

2型糖尿病患者における国内外の臨床試験の併合解析において、全ての悪性腫瘍の発現割合は本剤群と対照群で同様であったが、膀胱癌及び乳癌では本剤群で多い傾向が認められた。しかしながら、投与開始から膀胱癌及び乳癌の診断までが短期間であったことから、いずれの腫瘍においても本剤との因果関係は確立されていない。

15.2 非臨床試験に基づく情報

発癌性あるいは変異原性は認められていない。

16. 薬物動態

16.1 血漿中濃度

16.1.1 単回投与[2)]

健康成人男性6例に本剤2.5[注)]及び10mgを空腹時に単回経口投与したとき、ダパグリフロジンの血漿中濃度は投与約1時間後に最高値に達し、消失半減期は約8～12時間であった。

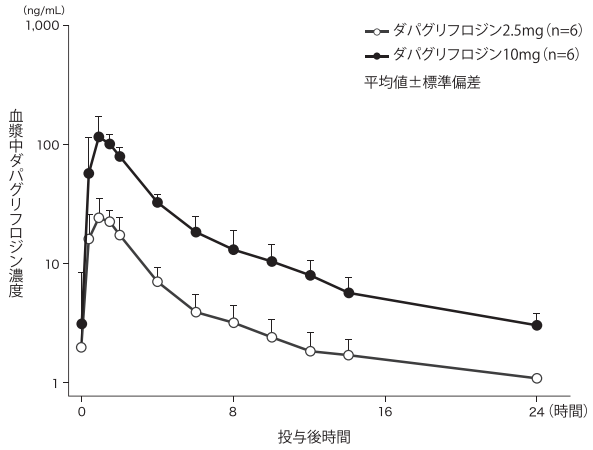


図1　健康成人男性に本剤単回経口投与時の
血漿中ダパグリフロジン濃度推移（平均±標準偏差、n=6）

表1　単回経口投与時のダパグリフロジンの薬物動態パラメータ

投与量（mg）	C_{max}[a]（ng/mL）	t_{max}(h)[b]	AUC_{inf}[a]（ng·h/mL）	$t_{1/2}$(h)[c]
2.5	29(14)	1.00(1.00, 2.00)	103(30)	8.1(4.78)
10	124(34)	1.25(1.00, 1.50)	489(19)	12.1(7.79)

a 幾何平均値（変動係数）、b 中央値（最小値, 最大値）、c 算術平均値（標準偏差）

16.1.2 反復投与

2型糖尿病患者9例に本剤2.5[注)]及び10mgを1日1回14日間反復経口投与したとき、投与14日目における空腹時投与後のC_{max}は48及び191ng/mL、AUC_{τ}は157及び727ng・h/mLであり、累積係数は1.28及び1.21であった[2)]。1型糖尿病患者10例に本剤5及び10mgを1日1回7日間反復経口投与したとき、投与7日目における空腹時投与後のC_{max}は69及び162ng/mL、AUC_{τ}は322及び670ng・h/mLであった[3)]。

16.1.3 食事の影響

健康成人29例に本剤10mgを空腹時又は高脂肪高カロリー食摂取後（食後）に投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のダパグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ0.550（0.499, 0.606）及び0.973（0.943, 1.004）であった。食後投与のt_{max}の中央値は、空腹時投与と比べ1.25時間遅延した（外国人データ）[4)]。

16.2 吸収

健康成人男性7例に本剤10mgを空腹時に経口投与し、その1時間後に[^{14}C]ダパグリフロジン80μgを1分間かけて静脈内投与したとき、バイオアベイラビリティは78%であった（外国人データ）[5)]。

16.3 分布

In vitro におけるダパグリフロジン（0.5及び5μg/mL）の血漿蛋白結合率（平衡透析法）は約91%であった[6)]。健康被験者、腎機能正常患者及び腎機能障害患者に本剤50mg[注)]を投与、健康被験者及び肝機能障害者に本剤10mgを投与したとき、血漿蛋白結合率（平衡透析法）は健康被験者では約92%、腎機能正常患者、腎機能障害患者及び肝機能障害者では約91%～95%であった（外国人データ）[7),8)]。

16.4 代謝

本剤の主代謝物は3-*O*-グルクロン酸抱合体であり、肝臓及び腎臓でUGT1A9により代謝を受ける[9)]。外国人健康成人男性に[^{14}C]ダパグリフロジン50mg[注)]を単回経口投与したとき、血漿中には3-*O*-グルクロン酸抱合体（血漿中総放射能の約42%）、未変化体（約39%）、2-*O*-グルクロン酸抱合体（約5%）及びベンジル水酸化体（約4%）が検出され、尿中には主に3-*O*-グルクロン酸抱合体（投与量の約61%）が認められた（外国人データ）[10)]。

In vitro において、ダパグリフロジンはCYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4を阻害せず、CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4/5を誘導しなかった。ダパグリフロジンはUGT1A1に対して弱い阻害作用を示した（IC_{50}>50μM）[11)]。[10参照]

16.5 排泄

外国人健康成人男性に50mgの[^{14}C]ダパグリフロジンを投与したとき、総放射能の75%が尿中に、21%が糞中に排泄された。糞中からは投与量の約15%が未変化体として排泄された（外国人データ）[12)]。健康成人男性6例に本剤2.5[注)]及び10mgを空腹時に単回経口投与したとき、未変化体として投与量の1.0%及び1.1%が投与120時間後までに尿中排泄された[2)]。2型糖尿病患者9例に本剤2.5[注)]及び10mgを1日1回14日間反復投与したとき、未変化体として投与量の1.7%及び1.9%が投与24時間後までに尿中排泄された[2)]。

In vitro において、ダパグリフロジンは有機アニオントランスポーター（OAT3）及び有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP1B1及びOATP1B3）に対して弱い阻害作用を示した（IC_{50}値はそれぞれ33μM、69μM、8μM）。ダパグリフロジンはP-糖蛋白の弱い基質となるが、P-糖蛋白を阻害しなかった[13)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

健康成人及び2型糖尿病患者に本剤50mg[注)]を単回投与したとき、腎機能が正常な被験者（健康成人（8例）及びCLcr＞80mL/minである2型糖尿病患者（12例））に対する、軽度腎機能障害患者（50＜CLcr≦80mL/minである2型糖尿病患者（8例））、中等度腎機能障害患者（30≦CLcr≦50mL/minである2型糖尿病患者（8例））及び重度腎機能障害患者（CLcr＜30mL/minであり透析を受けていない2型糖尿病患者（4例））のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%信頼区間）は、それぞれ1.142（1.052, 1.239）及び1.278（1.189, 1.374）、1.256（1.091, 1.445）及び1.523（1.346, 1.724）並びに1.355（1.123, 1.633）及び1.753（1.486, 2.068）であった（外国人データ）[7),14)]。

2型糖尿病患者に本剤20mg[注)]を1日1回7日間反復投与したとき、定常状態における24時間の尿糖排泄量は、腎機能が正常である2型糖尿病患者では85g/日、軽度の腎機能障害を持つ2型糖尿病患者では52g/日、中等度の腎機能障害を持つ2型糖尿病患者では18g/日、重度の腎機能障害を持つ2型糖尿病患者では11g/日であった（外国人データ）[12)]。[5.2、9.2.2参照]

16.6.2 肝機能障害

健康成人及び肝機能障害者に本剤10mgを単回投与したとき、健康成人（6例）に対する軽度（Child-Pugh分類でA（6例））、中等度（Child-Pugh分類でB（6例））及び重度（Child-Pugh分類でC（6例））の肝機能障害者におけるダパグリフロジンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均の比（90%信頼区間）は、それぞれ0.882（0.598, 1.301）及び1.033（0.765, 1.396）、1.122（0.761, 1.654）及び1.359（1.007, 1.836）並びに1.395（0.946, 2.056）及び1.669（1.236, 2.255）であった（外国人データ）[8),15)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 糖尿病用薬

ピオグリタゾン[16),17)]、シタグリプチン[16)]、グリメピリド[16)]、メトホルミン[16)]との併用により、ダパグリフロジン又はこれらの薬剤の薬物動態は臨床的に問題となる影響を受けなかった（外国人データ）。

ボグリボース[18)]との併用により、ダパグリフロジンの薬物動態は影響を受けなかった。

16.7.2 利尿薬

ヒドロクロロチアジド[19)]、ブメタニド[20)]との併用により、ダパグリフロジン又はこれらの薬剤の薬物動態は臨床的に問題となる影響を受けなかった（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.3 その他の薬剤

(1) バルサルタン[21),22)]、シンバスタチン[21),22)]

併用により、ダパグリフロジン又はこれらの薬剤の薬物動態は臨床的に問題となる影響を受けなかった（外国人データ）。

(2) リファンピシン[23)]、メフェナム酸[23)]

併用により、ダパグリフロジンの薬物動態は臨床的に問題となる影響を受けなかった（外国人データ）。

(3) ワルファリン[22)]、ジゴキシン[22)]

併用により、ダパグリフロジンはこれらの薬剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった（外国人データ）。

注）本剤の承認用量は5～10mg/日である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 2型糖尿病患者を対象とした試験

(1) 国内臨床試験

国内の臨床試験において、本剤5mg又は10mgを1日1回投与した1012例中172例（17.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、頻尿36例（3.6%）、口渇18例（1.8%）、性器感染17例（1.7%）、尿路感染17例（1.7%）等であった。（初回承認時）

・用量反応試験（単独療法、D1692C00005試験）[24)]

本剤1、2.5、5及び10mgの12週間投与により、HbA1cはプラセボに比べて有意に低下した（本剤の承認された用量は1日1回5又は10mg）。HbA1cのプラセボ（54例）との差［平均値±標準誤差］は、5mg群（58例）で-0.74±0.10%、10mg群（52例）で-0.80±0.10%であった。低血糖の有害事象発現割合は、プラセボ群で1.9%（1例/54例）、5mg群で0%（0例/58例）、10mg群で1.9%（1例/52例）であり、重度の低血糖は認められなかった。

・プラセボ対照二重盲検比較試験（単独療法、D1692C00006試験）[25),26)]

本剤5及び10mgの24週間投与によりHbA1c変化量の結果は以下のとおりであり、プラセボに比べて有意に低下した。また、体重のプラセボとの差［平均値±標準誤差］は、5及び10mg群でそれぞれ-1.29±0.35kg及び-1.38±0.35kgであった。低血糖の有害事象発現割合は、プラセボ群で0%（0例/87例）、5mg群で0%（0例/86例）、10mg群で2.3%（2例/88例）であり、重度の低血糖は認められなかった。

表1　プラセボ対照二重盲検比較試験（24週時）の結果

	HbA1c（NGSP値）（%）			空腹時血糖（mg/dL）	
	ベースライン平均値（SD）	ベースライン値からの変化量[注1)]（SE）	プラセボとの差（SE）	ベースライン値からの変化量[注1)]（SE）	プラセボとの差（SE）
プラセボ（n=87）	7.50（0.63）	-0.06（0.06）	–	5.8（2.17）	–

	HbA1c(NGSP値)(%)			空腹時血糖(mg/dL)	
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量[注1](SE)	プラセボとの差(SE)	ベースライン値からの変化量[注1](SE)	プラセボとの差(SE)
本剤5mg(n=86)	7.50(0.72)	-0.41(0.06)	-0.35※(0.09)	-8.6(2.19)	-14.4※(2.90)
本剤10mg(n=88)	7.46(0.61)	-0.45(0.06)	-0.39※(0.09)	-13.7(2.15)	-19.5※(2.89)

※p<0.0001　SD：標準偏差、SE：標準誤差
注1)調整済み平均変化量

腎機能別のHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。

表2　腎機能別(24週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量[注2](SE)	プラセボとの差(SE)
eGFR 60以上90mL/min/1.73m²未満			
プラセボ(n=57)	7.59(0.63)	-0.01(0.07)	−
本剤5mg(n=61)	7.52(0.79)	-0.37(0.07)	-0.37(0.10)
本剤10mg(n=61)	7.43(0.58)	-0.50(0.07)	-0.49(0.10)
eGFR 45以上60mL/min/1.73m²未満			
プラセボ(n=24)	7.34(0.62)	-0.10(0.11)	−
本剤5mg(n=23)	7.44(0.53)	-0.46(0.12)	-0.37(0.16)
本剤10mg(n=24)	7.55(0.70)	-0.31(0.11)	-0.21(0.16)

SD：標準偏差、SE：標準誤差
eGFR 90mL/min/1.73m²以上については例数が少ないため(プラセボ5例、本剤5mg2例、本剤10mg2例)、本表には含めなかった。
注2)調整済み平均変化量

・非盲検長期投与試験(単独及び他の糖尿病用薬との併用療法、D1692C00012試験)[27),28)]

本剤5mg(10mgへの増量を含む)の単独及び併用療法によるHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。また、単独療法群における52週時のベースライン値からの空腹時血糖変化量[平均値±標準偏差]は、-14.3±21.4mg/dL、体重変化量[平均値±標準偏差]は、-2.58±2.29kgであった。低血糖の有害事象発現割合は、単独療法群2.4%(6例/249例)、スルホニルウレア剤併用群6.6%(8例/122例)、DPP-4阻害剤併用群3.2%(2例/62例)、α-グルコシダーゼ阻害剤併用群0%(0例/61例)、ビグアナイド系薬剤併用群2.8%(2例/71例)、チアゾリジン系薬剤併用群1.6%(1例/64例)、速効型インスリン分泌促進剤併用群6.1%(3例/49例)、GLP-1受容体作動薬併用群6.0%(3例/50例)であった。重度の低血糖は認められなかった。

表3　非盲検長期投与試験(52週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)	
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量(SD)
本剤単独療法群(n=249)	7.53(0.76)	-0.66(0.71)
スルホニルウレア剤併用群(n=122)	8.02(0.84)	-0.65(0.70)
DPP-4阻害剤併用群(n=62)	7.80(0.91)	-0.60(0.57)
α-グルコシダーゼ阻害剤併用群(n=61)	7.59(0.73)	-0.81(0.67)
ビグアナイド系薬剤併用群(n=69)	7.63(0.85)	-0.63(0.69)
チアゾリジン系薬剤併用群(n=64)	7.94(0.92)	-0.86(0.76)
速効型インスリン分泌促進剤併用群(n=49)	7.49(0.73)	-0.76(0.65)
GLP-1受容体作動薬併用群(n=50)	8.11(0.92)	-0.49(0.80)

SD：標準偏差

本剤単独療法群の腎機能別のHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。

表4　腎機能別(52週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)	
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量(SD)
eGFR 90mL/min/1.73m²以上		
本剤単独療法群(n=13)	7.68(0.68)	-0.86(0.78)
eGFR 60以上90mL/min/1.73m²未満		
本剤単独療法群(n=175)	7.61(0.78)	-0.73(0.63)
eGFR 45以上60mL/min/1.73m²未満		
本剤単独療法群(n=61)	7.28(0.67)	-0.43(0.85)

SD：標準偏差

(2) 海外臨床試験

・外国人の中等度腎機能障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験(単独療法、MB102029試験)[29),30)]

外国人の中等度腎機能障害患者(eGFRが30以上60mL/min/1.73m²未満)におけるHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。

表5　プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)		
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量[注3](SE)	プラセボとの差(SE)
全体			
プラセボ(n=82)	8.53(1.29)	-0.32(0.17)	−
本剤5mg(n=83)	8.30(1.04)	-0.41(0.17)	-0.08(0.14)
本剤10mg(n=82)	8.22(0.97)	-0.44(0.17)	-0.11(0.15)
eGFR30以上45mL/min/1.73m²未満			
プラセボ(n=33)	8.23(1.20)	-0.52(0.28)	−
本剤5mg(n=41)	8.49(1.16)	-0.47(0.27)	0.05(0.21)
本剤10mg(n=45)	8.12(1.00)	-0.45(0.25)	0.07(0.21)
eGFR45以上60mL/min/1.73m²未満			
プラセボ(n=40)	8.78(1.32)	-0.11(0.23)	−
本剤5mg(n=35)	8.13(0.93)	-0.47(0.25)	-0.37(0.23)
本剤10mg(n=32)	8.25(0.89)	-0.44(0.25)	-0.33(0.24)

SD：標準偏差、SE：標準誤差
注3)調整済み平均変化量

また、eGFRが45以上60mL/min/1.73m²未満の中等度腎機能障害患者における投与開始24週後の本剤5及び10mg群の調整済み平均変化量のプラセボとの差(平均値±標準誤差)は、空腹時血糖でそれぞれ-24.8±12.4mg/dL及び-24.4±12.7mg/dL、体重でそれぞれ-1.9±0.7kg及び-2.3±0.7kgであった。

[5.2、8.2、11.1.1、11.1.4参照]

17.1.2 1型糖尿病患者を対象とした試験

プラセボ対照二重盲検比較試験及び国内第III相長期投与試験において、本剤5mg又は10mgを1日1回投与した1265例(日本人247例を含む)中406例(32.1%)に副作用が認められ、主な副作用は、性器感染116例(9.2%)、頻尿76例(6.0%)、尿路感染56例(4.4%)、口渇43例(3.4%)、尿量増加41例(3.2%)等であった。(1型糖尿病の効能・効果追加承認時)

(1) 国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験(インスリン製剤への併用補助療法、MB102230試験)[31),32)]

インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者(プラセボ群272例(うち日本人58例)、本剤5mg群271例(うち日本人55例)、本剤10mg群270例(うち日本人41例))を対象に、プラセボ、本剤5mg又は10mgを1日1回52週間投与した。併用薬であるインスリン製剤の投与量は、治験薬の初回投与後に総インスリン1日投与量を最大20%減量することが推奨された。結果は以下のとおりであった。

低血糖の有害事象発現割合は、プラセボ群87.1%(237例/272例)、本剤5mg群85.2%(231例/271例)、本剤10mg群86.7%(234例/270例)であり、重度の低血糖は、プラセボ群8.5%(23例/272例)、本剤5mg群8.9%(24例/271例)、本剤10mg群9.6%(26例/270例)であった。

糖尿病ケトアシドーシス[注4)]の発現割合は、プラセボ群0.4%(1例/272例)、本剤5mg群4.1%(11例/271例)、本剤10mg群3.7%(10例/270例)であった。

注4)独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確実と判定された有害事象

表6　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験(24週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)			インスリンの1日投与量(IU)の変化率(%)	
	ベースライン平均値(SD)	ベースライン値からの変化量[注5)](SE)	プラセボとの差(SE)	ベースライン値からの変化率[注6)](SE)	プラセボとの差(SE)
プラセボ(n=272)	8.40(0.63)	0.03(0.05)	−	2.29(1.39)	−
本剤5mg(n=271)	8.45(0.69)	-0.34(0.05)	-0.37※(0.06)	-8.73(1.22)	-10.8※(1.53)
本剤10mg(n=270)	8.39(0.67)	-0.39(0.05)	-0.42※(0.06)	-9.05(1.23)	-11.1※(1.53)

※p<0.0001　SD：標準偏差、SE：標準誤差
注5)調整済み平均変化量
注6)調整済み平均変化率

表7　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験(52週時)の結果

	HbA1c(NGSP値)(%)	
	ベースライン値からの変化量[注7)](SE)	プラセボとの差(SE)
プラセボ(n=272)	0.09(0.05)	−
本剤5mg(n=271)	-0.11(0.05)	-0.20(0.07)
本剤10mg(n=270)	-0.16(0.05)	-0.25(0.07)

SE：標準誤差
注7)調整済み平均変化量

(2) 非盲検長期投与試験(インスリン製剤への併用補助療法、D1695C00001試験Part B)[33)]

インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者

（本剤5mg群76例、本剤10mg群75例）を対象に、本剤5mg又は10mgを1日1回52週間投与した。併用薬であるインスリン製剤の投与量は、治験薬の初回投与後に総インスリン1日投与量を最大20%減量することが推奨された。52週時のベースライン値からのHbA1c調整済み平均変化量［平均値±標準誤差］は、本剤5mg群-0.33%±0.09%、本剤10mg群-0.36%±0.09%であった。

低血糖の有害事象発現割合は本剤5mg群98.7%（75例/76例）、本剤10mg群100%（75例/75例）であり、重度の低血糖は、本剤5mg群2.6%（2例/76例）、本剤10mg群6.7%（5例/75例）であった。

糖尿病ケトアシドーシス注8)の発現割合は、本剤5mg群2.6%（2例/76例）、本剤10mg群1.3%（1例/75例）であった。［7.2、11.1.1、11.1.4参照］

注8）独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確実と判定された有害事象

17.1.3 慢性心不全患者を対象とした試験

（1）国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験（D1699C00001試験）34)

NYHA心機能分類がII～IV度、左室駆出率（LVEF）が40%以下、eGFRが30mL/min/1.73m^{2}以上、かつACE阻害薬、ARB又はサクビトリルバルサルタンナトリウム水和物、β遮断薬及びMRA等を用いた標準治療により適切に治療されている慢性心不全患者を無作為割付けした（本剤10mg群2373例（うち日本人164例）、プラセボ群2371例（うち日本人179例））。なお、2型糖尿病合併患者注9)は本剤10mg群1075例（うち日本人73例）、プラセボ群1064例（うち日本人77例）、2型糖尿病非合併患者は本剤10mg群1298例（うち日本人91例）、プラセボ群1307例（うち日本人102例）であった。本剤10mgを1日1回最長28カ月（中央値18カ月）間投与したときの心血管死又は心不全イベント（心不全による入院又は心不全による緊急受診）の発現割合は以下のとおりであった。

注9）診療録に2型糖尿病と診断された記録のある患者、又は、スクリーニング時と無作為割付け時の2回のHbA1cの値がいずれも6.5%以上である患者

表8　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

	本剤10mg（n=2373）	プラセボ（n=2371）	ハザード比[a]［95%信頼区間］	p値[a,b]
心血管死又は心不全イベント（心不全による入院又は緊急受診）	386例（11.6/100人・年）	502例（15.6/100人・年）	0.74［0.65, 0.85］	p<0.0001

a：無作為割付け時の2型糖尿病の合併の有無で層別し、投与群、心不全による入院歴を因子としたCox比例ハザードモデルにより推定した。

b：最終解析の有意水準は、中間解析の実施を考慮して両側0.04992とされた。

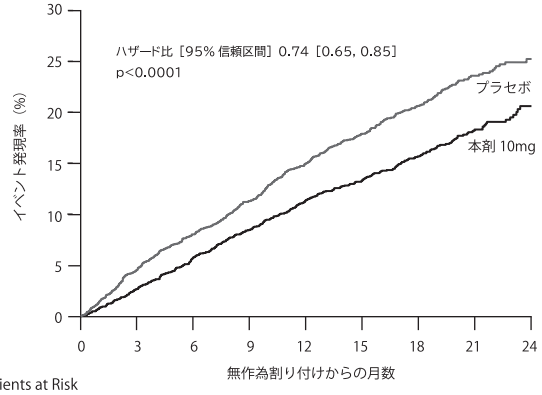


図1　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

本試験において本剤10mgを1日1回投与した2368例（うち日本人163例）及びプラセボを投与した2368例（うち日本人179例）中、注目すべき有害事象は、体液量減少注10)が本剤10mg群170例（7.2%）及びプラセボ群153例（6.5%）、糖尿病ケトアシドーシス注11)が本剤10mg群3例（0.1%）及びプラセボ群0例、重度の低血糖が本剤10mg群4例（0.2%）及びプラセボ群4例（0.2%）であった。なお、本試験では、有効性の潜在的なエンドポイントイベント、重篤な有害事象、治験薬の減量中断又は投与中止に至った有害事象、及び注目すべき有害事象を収集し、このいずれにも該当しない非重篤な有害事象は収集しなかった。（慢性心不全の効能・効果追加承認時）

注10）有害事象「低血圧」「血液量減少症」「脱水」「失神」「起立性低血圧」「血圧低下」「循環虚脱」「血液量減少性ショック」等

注11）独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確実と判定された有害事象

（2）国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験（D169CC00001試験）35),36)

NYHA心機能分類がII～IV度、左室駆出率（LVEF）が40%超、eGFRが25mL/min/1.73m^{2}以上の慢性心不全患者を無作為割付けした（本剤10mg群3131例（うち日本人210例）、プラセボ群3132例（うち日本人212例））。本試験ではACE阻害薬、ARB、サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物、β遮断薬、MRA等が投与されていた患者が組み入れられた。なお、2型糖尿病合併患者注12)は本剤10mg群1401例（うち日本人75例）、プラセボ群1405例（うち日本人77例）、2型糖尿病非合併患者は本剤10mg群1730例（うち日本人135例）、プラセボ群1727例（うち日本人135例）であった。本剤10mgを1日1回最長42カ月（中央値27カ月）間投与したときの心血管死又は心不全イベント（心不全による入院又は心不全による緊急受診）の発現割合は以下のとおりであった。

注12）診療録に2型糖尿病と診断された記録のある患者

表9　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

	本剤10mg（ n=3131）	プラセボ（n=3132）	ハザード比[a]［95%信頼区間］	p値[a,b]
心血管死又は心不全イベント（心不全による入院又は緊急受診）	512例（7.8/100人・年）	610例（9.6/100人・年）	0.82［0.73, 0.92］	p=0.0008

a：無作為割付け時の2型糖尿病の合併の有無で層別し、投与群を因子としたCox比例ハザードモデルにより推定した。

b：最終解析の有意水準は、中間解析の実施を考慮して両側0.048とされた。

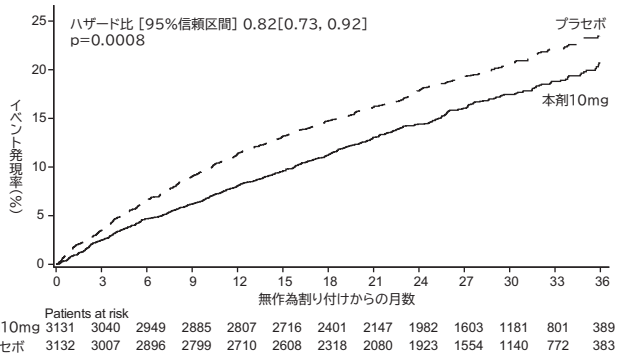


図2　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

本試験において本剤10mgを1日1回投与した3126例（うち日本人210例）及びプラセボを投与した3127例（うち日本人212例）中、体液量減少を示唆する重篤な有害事象注13)が本剤10mg群35例（1.1%）及びプラセボ群31例（1.0%）、糖尿病ケトアシドーシス注14)が本剤10mg群2例（0.1%）及びプラセボ群0例、重度の低血糖が本剤10mg群6例（0.2%）及びプラセボ群7例（0.2%）であった。なお、本試験では、投与中止に至った有害事象、切断、切断に至った有害事象、下肢切断のリスクとなる有害事象、糖尿病ケトアシドーシスの可能性がある事象、重度の低血糖、心虚血性イベント（心筋梗塞、不安定狭心症）及び脳卒中、治験薬の投与中断に至った有害事象に該当する場合のみ非重篤な有害事象を収集した。

注13）有害事象「失神」「低血圧」「脱水」「血液量減少症」「起立性低血圧」「循環虚脱」「ショック」「うっ血性肝障害」「血液量減少性ショック」

注14）独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確実又は可能性が高いと判定された有害事象

17.1.4 慢性腎臓病患者を対象とした試験

（1）国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験（D169AC00001試験）37)

eGFRが25～75mL/min/1.73m^2、UACRが200～5000mg/gCr、かつACE阻害薬又はARBを服用している慢性腎臓病患者注15)を無作為割付けした（本剤10mg群2152例（うち日本人128例）、プラセボ群2152例（うち日本人116例））。なお、2型糖尿病合併患者注16)は本剤10mg群1455例（うち日本人67例）、プラセボ群1451例（うち日本人66例）、2型糖尿病非合併患者は本剤10mg群697例（うち日本人61例）、プラセボ群701例（うち日本人50例）であった。本剤10mgを1日1回最長39.2カ月（中央値28.5カ月）間投与したときの複合エンドポイント（eGFRの50%以上の持続的な低下、ESKDへの進展注17)、腎臓死又は心血管死）の初回イベントの発現状況は以下のとおりであった。なお、本剤投与中にeGFRが25mL/min/1.73m^{2}未満に低下した場合も本剤投与を継続可とし、さらに透析が必要となった場合でも本剤投与は継続可とした。

注15）1型糖尿病、常染色体優性又は常染色体劣性多発嚢胞腎、ループス腎炎並びにANCA関連血管炎が認められたCKD患者は本試験の対象から除外された

注16）診療録に2型糖尿病と診断された記録のある患者、又は、スクリーニング時と無作為割付け時の2回のHbA1cの値がいずれも6.5%以上である患者

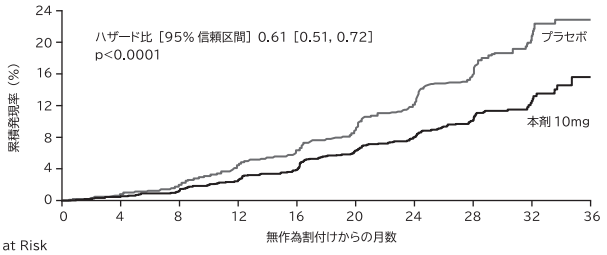
注17）eGFRの15mL/min/1.73m^{2}未満の持続、慢性透析療法又は腎臓移植

表10　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

	本剤10mg（n=2152）	プラセボ（n=2152）	ハザード比※［95%信頼区間］	p値※
複合エンドポイント	4.6/100人・年（197例：eGFRの50%以上の持続的な低下59例、ESKDへの進展83例、腎臓死0例、心血管死55例）	7.5/100人・年（312例：eGFRの50%以上の持続的な低下133例、ESKDへの進展108例、腎臓死2例、心血管死69例）	0.61［0.51, 0.72］	p<0.0001

※：無作為割付け時の2型糖尿病の合併の有無及びUACRで層別し、投与群を因子とし、eGFRで調整したCox比例ハザードモデルにより算出した。

eGFR：推算糸球体濾過量、ESKD：末期腎不全、UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比



No. at Risk

本剤10mg	2,152	2,001	1,955	1,898	1,841	1,701	1,288	831	309	31
プラセボ	2,152	1,993	1,936	1,858	1,791	1,664	1,232	774	270	24

図3　国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験の結果

本試験において本剤10mgを1日1回投与した2149例（うち日本人128例）及びプラセボを投与した2149例（うち日本人116例）中、注目すべき有害事象は、体液量減少[注18)]が本剤10mg群120例（5.6%）及びプラセボ群84例（3.9%）、糖尿病ケトアシドーシス[注19)]が本剤10mg群0例及びプラセボ群2例（0.1%）、重度の低血糖が本剤10mg群14例（0.7%）及びプラセボ群28例（1.3%）であった。なお、本試験では、有効性の潜在的なエンドポイントイベント、重篤な有害事象、治験薬の減量中断又は投与中止に至った有害事象、及び注目すべき有害事象を収集し、このいずれにも該当しない非重篤な有害事象は収集しなかった。（慢性腎臓病の効能・効果追加承認時）

注18）有害事象「低血圧」「血液量減少症」「脱水」「失神」「起立性低血圧」「血圧低下」「血液量減少性ショック」「尿流量減少」「尿量減少」

注19）独立判定委員会で糖尿病ケトアシドーシス確実又は可能性高いと判定された有害事象

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 製造販売後臨床試験

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験（DPP-4阻害薬との併用を含むインスリン製剤との併用療法、D1692C00013試験）[38),39)]

eGFRが45mL/min/1.73m^{2}以上の2型糖尿病患者を対象とし、インスリン製剤〔持効型、中間型、混合型、速効型及び超速効型のいずれか2剤まで、0.2単位/kg/日以上かつ15単位/日以上〕の単独又はDPP-4阻害薬との併用療法に加え、本剤5mg併用16週間投与におけるHbA1c変化量の結果は以下のとおりであった。低血糖の有害事象発現割合は、16週間の二重盲検投与期では本剤併用群19.5%（24例/123例）、プラセボ併用群23.3%（14例/60例）であった。

表11　インスリン製剤との併用療法試験（16週時）の結果

	HbA1c（NGSP値）（%）		
	ベースライン平均値（SD）	ベースライン値からの変化量[注20)]（SE）	プラセボとの差（SE）
プラセボ併用群（n=60）	8.49（0.925）	0.05（0.0904）	-0.60※（0.1053）
本剤併用群（n=122）	8.26（0.792）	-0.55（0.0638）	

※p<0.0001　SD：標準偏差、SE：標準誤差

注20）調整済み平均変化量

16週間の二重盲検期に本剤併用群に割り付けられ、36週間の非盲検期に移行し、本剤を52週間継続投与（本剤10mgへの増量を含む）した症例において、HbA1c（NGSP値）の変化量（標準偏差）は、-0.74（0.746）%（122例）であった。低血糖の有害事象発現割合は52週間本剤併用投与群で35.0%（43例/123例）であり、重度の低血糖は認められなかった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ナトリウム・グルコース共輸送体（SGLT）2は、腎尿細管に特異的に発現しており、近位尿細管でグルコースを再吸収する役割を担う主要な輸送体である[40)]。ダパグリフロジンは、SGLT2の競合的かつ可逆的な選択的阻害剤である[41)]。ダパグリフロジンは、腎におけるグルコースの再吸収を抑制し、尿中グルコース排泄を促進することにより、空腹時及び食後の血糖コントロールを改善する。

ダパグリフロジンの慢性心不全に対する薬理作用には、SGLT2阻害による浸透圧性利尿作用及び血行力学的作用に加えて、心筋線維化への二次的作用が関連している可能性がある[42)]。また、NLRP3依存性インフラマソームの活性化に対するダパグリフロジンの抑制作用が、心室への有益な作用をもたらす機序の一部である可能性が示された[43)]。

ダパグリフロジンの慢性腎臓病に対する薬理作用には、SGLT2阻害により、遠位尿細管に到達するナトリウム量が増加し、尿細管糸球体フィードバックが増強されることで糸球体内圧が低下することが関連している可能性がある[44)]。また、上記の作用が浸透圧利尿による、体液過剰の補正、血圧低下、前負荷及び後負荷の軽減等の血行動態の改善作用と組み合わさって、腎灌流を改善することが関連している可能性がある[45)]。

18.2 SGLT2に対する阻害作用

In vitro 試験で、ダパグリフロジンは、ヒトSGLT2を選択的に阻害し（K_i値：0.55nM）、その選択性はSGLT1（K_i値：810nM）との比較で約1400倍高かった[41)]。SGLT1は、腎尿細管のほか、腸内に存在してグルコース吸収に関与する主要な輸送体である[46)]。

18.3 尿中グルコース排泄促進作用及び血糖低下作用

遺伝的糖尿病モデルのZDFラットにダパグリフロジンを単回経口投与した試験で、尿中グルコース排泄量の増加と共に血漿中グルコース濃度の低下が認められた[47)]。また、ZDFラットにダパグリフロジンを15日間反復経口投与した試験では、投与15日目の絶食下での尿中グルコース排泄量は用量依存的に増加し、投与8日目及び投与14日目にそれぞれ絶食下及び摂餌下での血漿中グルコース濃度は用量依存的に低下した[48)]。

ストレプトゾトシン誘発1型糖尿病ラットにダパグリフロジンを単回経口投与した試験では、投与後5時間まで血中グルコース濃度が用量反応的に低下した[49)]。

日本人2型糖尿病患者を対象とした第I相反復投与試験において、ダパグリフロジン10mgを投与したとき、投与1及び14日目の投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量は増加し、投与13日目のOGTT後の血糖値の$AUC_{0\text{-}4h}$が低下した[2)]。

日本人1型糖尿病患者を対象とした第I相反復投与試験において、ダパグリフロジン10mgを投与したとき、投与7日目の投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量は増加した[3)]。

18.4 心保護作用

ダパグリフロジンは、前糖尿病性及び糖尿病性心不全モデルマウスにおいて心機能パラメータ（左室駆出率、左室内径短縮率等）を改善した[43),50)]。また、糖尿病性心不全モデルマウスで心筋細胞の線維化及びアポトーシスを抑制し[43)]、心室リモデリングに有効であることが示唆された。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物（Dapagliflozin Propylene Glycolate Hydrate）（JAN）

化学名

(1*S*)-1,5-Anhydro-1-*C*-{4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl}-D-glucitol mono-(2*S*)-propane-1,2-diolate monohydrate

分子式

$C_{21}H_{25}ClO_6 \cdot C_3H_8O_2 \cdot H_2O$

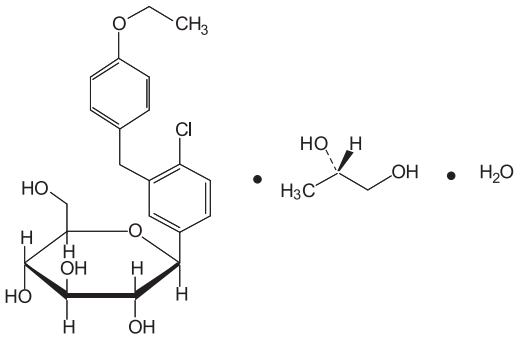
分子量

502.98

性状

本品は白色～微黄白色の粉末である。*N,N*-ジメチルアセトアミド、メタノール又はエタノール（95）に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水に溶けにくい。

化学構造式



分配係数

2.45（pH7.4、1-オクタノール／水）

20. 取扱い上の注意

瓶又はPTPシートから取り出した後は、高温・高湿を避けること。

21. 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。

22. 包装

〈フォシーガ錠5mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］
140錠［14錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］
500錠［瓶、バラ、乾燥剤入り］

〈フォシーガ錠10mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］
140錠［14錠（PTP）×10］

23. 主要文献

1）Henry RR, et al. Diabetes Obes Metab. 2017 Jun;19(6):814-821. doi: 10.1111/dom.12882
2）Kasichayanula S, et al. Diabetes Obes Metab. 2011 Apr;13(4):357-65. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01359.x
3）社内資料（日本人1型糖尿病患者における薬物動態，2017）
4）社内資料（生物学的同等性と食事の影響，2010）
5）Boulton DW, et al. Br J Clin Pharmacol. 2013 Mar;75(3):763-

8. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04391.x
6)社内資料(蛋白結合率測定試験, 2010)
7)Kasichayanula S, et al. Br J Clin Pharmacol. 2013 Sep;76(3): 432-44. doi: 10.1111/bcp.12056
8)Kasichayanula S, et al. Clin Ther. 2011 Nov;33(11):1798-808. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.09.011
9)社内資料(腎、肝、小腸ミクロソームによるグルクロン酸抱合, 2009)
10)社内資料(*In vivo* 代謝, 2008)
11)社内資料(CYPの誘導及び阻害並びにUGT1A1の阻害, 2011)
12)社内資料(糞尿中排泄率, 2006)
13)社内資料(トランスポーターへの影響, 2011)
14)社内資料(腎機能障害患者における薬物動態, 2010)
15)社内資料(肝機能障害患者における薬物動態, 2009)
16)Kasichayanula S, et al. Diabetes Obes Metab. 2011 Jan;13(1): 47-54. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01314.x
17)社内資料(ピオグリタゾンとの薬物相互作用, 2008)
18)Imamura A, et al. Diabetes Ther. 2013 Jun;4(1):41-9. doi: 10.1007/s13300-012-0016-5
19)社内資料(ヒドロクロロチアジドとの薬物相互作用, 2007)
20)Wilcox CS. J Am Heart Assoc. 2018;7(4):e007046. DOI: 10.1161/JAHA.117.007046
21)社内資料(バルサルタン及びシンバスタチンとの薬物相互作用, 2010)
22)Kasichayanula S, et al. Adv Ther. 2012 Feb;29(2):163-77. doi: 10.1007/s12325-011-0098-x
23)Kasichayanula S, et al. Diabetes Obes Metab. 2013 Mar;15 (3):280-3. doi: 10.1111/dom.12024
24)Kaku K, et al. Diabetes Obes Metab. 2013 May;15(5):432-40. doi: 10.1111/dom.12047
25)社内資料(単独療法プラセボ対照比較試験, 2012)
26)Kaku K, et al. Diabetes Obes Metab. 2014 Nov;16(11):1102-10. doi: 10.1111/dom.12325
27)社内資料(単独又は併用療法による非盲検長期投与試験, 2013)
28)Kaku K, et al. Diabetes Ther. 2014 Dec;5(2):415-33. doi: 10.1007/s13300-014-0086-7
29)社内資料(外国人の中等度腎機能障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験, 2010)
30)Kohan DE, et al. Kidney Int. 2014 Apr;85(4):962-71. doi: 10.1038/ki.2013.356
31)Mathieu C, et al. Diabetes Care. 2018 Sep;41(9):1938-46. doi: 10.2337/dc18-0623
32)社内資料(1型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験, 2018)
33)社内資料(1型糖尿病患者を対象とした非盲検長期投与試験, 2017)
34)McMurray JJV, et al. N Engl J Med. 2019 Nov;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
35)Solomon SD, et al. N Engl J Med. 2022 Sep;387(12):1089-98. doi: 10.1056/NEJMoa2206286
36)Jhund PS, et al. Nat.Med. 2022 Sep;28(9):1956-64. doi: 10.1038/s41591-022-01971-4
37)Heerspink HJL, et al. N Engl J Med. 2020 Oct;383(15):1436-46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816
38)Araki E, et al. J Diabetes Investig. 2016 Jul;7(4):555-64. doi: 10.1111/jdi.12453
39)Araki E, et al. Diabetes Obes Metab. 2017 Apr;19(4):562-570. doi: 10.1111/dom.12853
40)Kanai Y, et al. J Clin Invest. 1994 Jan;93(1):397-404. doi: 10.1172/JCI116972
41)社内資料(SGLT2及びSGLT1に対するK_i値及び選択性, 2011)
42)Verma S, et al. Diabetologia. 2018 Oct;61(10):2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7
43)社内資料(糖尿病性心不全モデルマウスにおける心保護作用, 2019)
44)Cherney DZI, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Jul;8(7): 582-593. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30162-5
45)Cherney DZ. et al. J Am Coll Cardiol. 2019 Nov 19;74(20): 2511-2524. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.022
46)Wright EM, et al. J Intern Med. 2007 Jan;261(1):32-43. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01746.x
47)社内資料(糖尿病モデルラットに単回投与後の尿中グルコース排泄量及び血漿中グルコース濃度, 2003)
48)社内資料(糖尿病モデルラットに反復投与後の尿中グルコース排泄量及び血漿中グルコース濃度, 2003)
49)社内資料(糖尿病モデルラットに単回投与後の血中グルコース濃度, 2003)
50)社内資料(前糖尿病性心不全モデルマウスにおける心保護作用, 2019)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

小野薬品工業株式会社　くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話　0120-626-190
https://www.ono-pharma.com/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

26.2 販売

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

Ⓡ:アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2015

最新の添付文書を参照すること

202X 年 XX 月改訂（第 X 版）

日本標準商品分類番号
87219

非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬

貯法：室温保存
有効期間：36 ヵ月

	承認番号	販売開始
錠 10mg	30400AMX00176000	2022 年 6 月
錠 20mg	30400AMX00177000	2022 年 6 月

フィネレノン錠
処方箋医薬品[注)]

ケレンディア錠 10mg
ケレンディア錠 20mg

Kerendia tablets 10mg/20mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

DX

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 イトラコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、リトナビルを含有する製剤、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、コビシスタットを含有する製剤、クラリスロマイシン、エンシトレルビルを投与中の患者［10.1、16.7.3 参照］

2.3 本剤投与開始時に血清カリウム値が 5.5mEq/L を超えている患者［高カリウム血症を増悪させるおそれがある。］

2.4 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者［9.3.1、16.6.2 参照］

2.5 アジソン病の患者［本剤の作用により病態を悪化させるおそれがある。］

〈慢性心不全〉

2.6 本剤投与開始時に重度の腎機能障害（eGFR 25mL/min/1.73m^2 未満）のある患者［9.2.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ケレンディア錠 10mg	ケレンディア錠 20mg
有効成分	1 錠中フィネレノン 10mg 含有	1 錠中フィネレノン 20mg 含有
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン、タルク	
	三二酸化鉄	黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ケレンディア錠 10mg	ケレンディア錠 20mg
剤形	フィルムコーティング錠	
色調	淡赤色	淡黄色
外形		
長径	10mm	10mm
短径	5mm	5mm
厚さ	3.4mm	3.4mm

販売名	ケレンディア錠 10mg	ケレンディア錠 20mg
質量	136mg	136mg
識別コード	10 FI	20 FI

4. 効能又は効果

〇2 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。
〇慢性心不全
　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。

5. 効能又は効果に関連する注意

〈2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉

5.1 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Ⅱ受容体拮抗薬による治療が適さない場合を除き、これらの薬剤が投与されている患者に投与すること。

5.2 本剤投与により eGFR が低下することがあることから、eGFR が 25mL/min/1.73m^2 未満の患者には、リスクとベネフィットを考慮した上で、本剤投与の適否を慎重に判断すること。［8.1、9.2.1 参照］

5.3 日本人部分集団では、国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244）の主要評価項目の腎複合エンドポイントにおいて、本剤のプラセボに対するハザード比は 0.911 であった一方で、国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244）の主要評価項目の構成要素の腎不全、及び国際共同第Ⅲ相試験（試験 17530）の副次評価項目の腎複合エンドポイントにおいては、本剤のプラセボに対するハザード比が 1 を上回った。試験の対象となった全体集団と比べて日本人では本剤の腎不全への進展抑制効果が弱い可能性がある。［17.1.1、17.1.2 参照］

5.4「17. 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（原疾患、併用薬、腎機能、アルブミン尿等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.1、17.1.2 参照］

〈慢性心不全〉

5.5 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。

5.6「17. 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。［17.1.3 参照］

6. 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 60mL/min/1.73m²以上：20mg
eGFR が 60mL/min/1.73m²未満：10mg 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 20mg 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 60mL/min/1.73m²以上：20mg 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 40mg へ増量する。
eGFR が 25mL/min/1.73m²以上 60mL/min/1.73m²未満：10mg 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 20mg へ増量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 10mg 錠と 20mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、20mg 又は 40mg を投与する際には 10mg 錠を使用しないこと。［16.1.3 参照］

〈2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉

7.2 投与開始又は再開、増量から 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。［8.1、8.3 参照］

血清カリウム値（mEq/L）	用量調節
4.8 以下の場合	20mg1 日 1 回の場合：維持 10mg1 日 1 回の場合： 20mg1 日 1 回に増量※
4.8 超 5.5 以下の場合	維持
5.5 超の場合	中止

※：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 5.0mEq/L 以下に下がった場合には、10mg を 1 日 1 回から投与を再開することができる。

〈慢性心不全〉

7.3 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。［8.1、8.4、8.5 参照］

投与開始時の eGFR が 60mL/min/1.73m²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	40mg1 日 1 回の場合：維持 20mg1 日 1 回の場合： 40mg1 日 1 回に増量※ 10mg1 日 1 回の場合： 20mg1 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	40mg1 日 1 回の場合： 20mg1 日 1 回に減量 20mg1 日 1 回の場合： 10mg1 日 1 回に減量 10mg1 日 1 回の場合：中止
6.0 以上の場合	中止

投与開始時の eGFR が 25mL/min/1.73m²以上 60mL/min/1.73m²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	20mg1 日 1 回の場合：維持 10mg1 日 1 回の場合： 20mg1 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	20mg1 日 1 回の場合： 10mg1 日 1 回に減量 10mg1 日 1 回の場合：中止
6.0 以上の場合	中止

※：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 5.5mEq/L 未満に下がった場合には、10mg 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 6.0mEq/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 5.5mEq/L 以上の患者では投与中止を継続し、血清カリウム値が 5.0mEq/L 未満に下がった場合に、10mg を 1 日 1 回から再開することができる。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与開始初期に、eGFR が低下することがあるので、腎機能の悪化に注意して投与すること。［5.2、7.2、7.3、9.2.1 参照］

8.2 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

〈2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉

8.3 高カリウム血症があらわれることがあるので、原則として血清カリウム値が 4.8mEq/L 以下の患者に投与開始し、投与開始又は再開、増量から 4 週後に血清カリウム値及び eGFR を測定し、その後も定期的に測定すること。また、投与開始時の血清カリウム値が 4.8mEq/L 超の患者では、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 週後よりも前に追加の血清カリウム値測定を考慮すること。［7.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照］

〈慢性心不全〉

8.4 高カリウム血症があらわれることがあるので、原則として血清カリウム値が 5.0mEq/L 以下の患者に投与開始し、投与開始又は再開、用量調節から 4 週後に血清カリウム値及び eGFR を測定し、その後も定期的に測定すること。また、投与開始時の血清カリウム値が 5.0mEq/L 超の患者では、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 週後よりも前に追加の血清カリウム値測定を考慮すること。［7.3、9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照］

8.5 腎機能の悪化があらわれることがあるので、投与中は定期的に eGFR を測定し、患者の状態を慎重に観察すること。［7.3、9.2.1 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血清カリウム値が 5.0mEq/L 超 5.5mEq/L 以下の患者

本剤投与の適否を慎重に判断すること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。［8.3、8.4、11.1.1 参照］

9.1.2 高カリウム血症の発現リスクが高い患者

以下のような患者では、より頻回に血清カリウム値を測定すること。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。［8.3、8.4、11.1.1 参照］

・eGFR 低値
・血清カリウム高値
・高カリウム血症の既往歴

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

〈2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉

本剤投与により eGFR が低下することがあることから、eGFR が 25mL/min/1.73m²未満の患者には本剤投与の適否を慎重に判断すること。また、本剤投与中に末期腎不全又は透析に至った場合は、本剤の投与を中止するこ

と。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。［5.2、8.1参照］

〈慢性心不全〉

本剤投与によりeGFRが低下し、腎機能が悪化するおそれがあることから、本剤投与開始時にeGFRが25mL/min/1.73m²未満の患者には投与しないこと。また、本剤投与中にeGFRが25mL/min/1.73m²未満に低下した場合は、本剤の投与中止を考慮すること。本剤投与中に末期腎不全又は透析に至った場合は、本剤の投与を中止すること。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。［2.6、8.1、8.5参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、臨床試験で除外されている。［2.4、16.6.2参照］

9.3.2 中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）のある患者

患者の状態に応じて、より頻回に血清カリウム値を測定すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。［16.6.2参照］

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、投与中は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）において、催奇形性（重複大動脈弓）がヒト（40mg1日1回投与）の約10倍、胚・胎児毒性（胎児体重の減少）が約7倍、受胎能への影響として黄体数、着床数の減少及び初期胚発生への影響（着床後死亡数の増加及び生存胎児数の減少）が約9倍、卵巣重量の低値が約7倍の全身曝露量で認められた。また、動物実験（ラット）において、児に妊娠中の曝露によると考えられる軽度の自発運動量増加がヒトの約2倍の母動物への全身曝露量で認められた。［9.4参照］

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。動物実験（ラット、静脈内投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。また、ラットの母動物においてヒト（40mg1日1回投与）の約2倍の全身曝露量で、授乳期の児に明らかな有害作用（死亡率の増加）が認められた。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主としてCYP3Aにより代謝される。また、本剤40mg1日1回投与はCYP3A及びCYP2C8の弱い阻害作用を示す。［16.4、16.7.4、16.7.5参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール（イトリゾール） ポサコナゾール（ノクサフィル） ボリコナゾール（ブイフェンド） リトナビル含有製剤（ノービア、カレトラ、パキロビッド） アタザナビル（レイアタッツ） ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナイーブ） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） コビシスタット含有製剤（ゲンボイヤ、シムツーザ、プレジコビックス） クラリスロマイシン（クラリス、クラリシッド） エンシトレルビル（ゾコーバ） ［2.2、16.7.3参照］	本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	CYP3Aを強く阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度のCYP3A阻害剤 エリスロマイシン ベラパミル フルコナゾール等 弱いCYP3A阻害剤 アミオダロン フルボキサミン等 ［16.7.1-16.7.3参照］	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、特に本剤開始時及び用量調節時は血清カリウム値等患者の状態を慎重に観察すること。	CYP3Aを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン フェノバルビタール エファビレンツ ミトタン セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等 ［16.7.3参照］	本剤の血中濃度が著しく低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	CYP3Aを誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。
スピロノラクトン トリアムテレン カンレノ酸カリウム エプレレノン エサキセレノン	血清カリウム値上昇及び高カリウム血症が発現する危険性が増大するおそれがあるので、治療上必要と判断される場合にのみ併用すること。併用する場合には、血清カリウム値をより頻回に測定するなど患者の状態を慎重に観察すること。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。
カリウム製剤	血清カリウム値上昇及び高カリウム血症が発現	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	する危険性が増大するおそれがあるので、血清カリウム値をより頻回に測定するなど十分に注意すること。	
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	血清カリウム値上昇及び高カリウム血症が発現する危険性が増大するおそれがあるので、血清カリウム値をより頻回に測定するなど十分に注意すること。あるいは本剤の中断を考慮すること。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。
グレープフルーツ含有食品	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	CYP3A を阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウム中毒を起こすおそれがあるので、血中リチウム濃度に注意すること。	明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、ナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
非ステロイド性消炎鎮痛薬 インドメタシン等	腎機能障害患者では高カリウム血症があらわれるおそれがある。	明確な機序は不明であるが、プロスタグランジン産生が抑制されることにより糸球体ろ過量が減少し、カリウム貯留作用による血清カリウム値の上昇が起こると考えられる。
ミトタン	ミトタンの作用を阻害するおそれがある。	明確な機序は不明であるが、ミトタンの薬効を類薬（スピロノラクトン）が阻害するとの報告がある。
治療域が狭く CYP3A で代謝される薬剤 タクロリムス シクロスポリン等 ［16.7.4 参照］	本剤 40mg1 日 1 回との併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤 40mg が CYP3A を弱く阻害するため、これらの薬剤の代謝が阻害されるおそれがある。
治療域が狭く CYP2C8 で代謝される薬剤 パクリタキセル等 ［16.7.5 参照］	本剤 40mg1 日 1 回との併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤 40mg が CYP2C8 を弱く阻害するため、これらの薬剤の代謝が阻害されるおそれがある。
レパグリニド ［16.7.5 参照］	本剤 40mg1 日 1 回との併用により、レパグリニドの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤 40mg が CYP3A 及び CYP2C8 を弱く阻害するため、レパグリニドの代謝が阻害されるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 高カリウム血症（8.1%）

［8.3、8.4、9.1.1、9.1.2 参照］

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
代謝および栄養障害		低ナトリウム血症、高尿酸血症
血管障害	低血圧	
臨床検査	糸球体ろ過率減少	血中クレアチニン増加

13. 過量投与

タンパク結合率が約 90%のため、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。［16.3 参照］

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

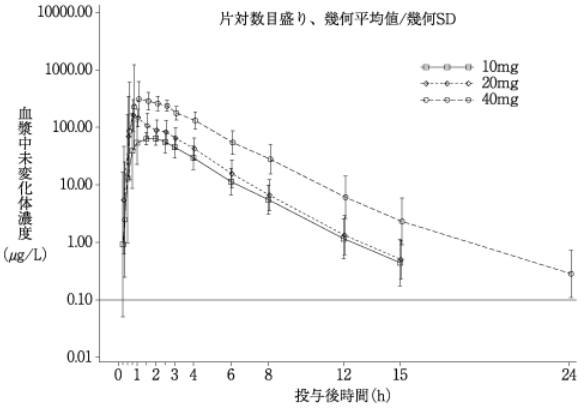
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人被験者 27 例（各投与群 9 例）にフィネレノン 10、20 及び 40mg[注)] を単回経口投与したとき、

血漿中未変化体濃度は投与 0.75～1.00 時間後に Cmax に達した後、2～3 時間の消失半減期で低下した。



Dose (mg)	AUC (μg・h/L)	Cmax (μg/L)	tmax※ (h)	$t_{1/2}$ (h)
10	279/35.0	123/39.3	1.00 (0.5-2.5)	2.06/23.6
20	445/36.8	213/30.8	0.75 (0.5-1.5)	1.97/21.8
40	1220/34.5	483/49.8	0.75 (0.5-2.0)	2.64/20.3

幾何平均値/幾何 CV%、n=9、※：中央値（範囲）

16.1.2 反復投与

日本人健康成人被験者 27 例（各投与群 9 例）にフィネレノン 10 及び 20mg を 1 日 2 回、並びに 40mg1 日 1 回[注)]を反復経口投与したとき、初回投与時と比較してフィネレノンの薬物動態特性に大きな変化はなく、血漿中フィネレノンの AUCτ,md は用量比例的に増加した。最終投与時の AUCτ,md は初回投与時の 1.33～1.53 倍であった。

16.1.3 生物学的同等性試験

日本人健康男性被験者 36 例を対象にフィネレノン錠 10mg2 錠、及びフィネレノン錠 20mg1 錠をそれぞれ絶食下で単回経口投与したときの主要な薬物動態パラメータ、並びに AUC(0-tlast)及び Cmax の幾何平均値の比（10mg×2 錠/20mg×1 錠）を以下に示す。［7.1 参照］

製剤	AUC(0-tlast) (μg・h/L)	Cmax (μg/L)	tmax※ (h)	$t_{1/2}$ (h)
10mg×2 錠	526/27.6	279/25.4	0.5 (0.25-1.5)	1.90/23.5
20mg×1 錠	493/28.5	237/37.8	0.5 (0.5-2)	1.85/24.0
比の点推定値（%）（90%信頼区間）	106.84 (102.55-111.31)	117.66 (106.26-130.27)	—	—

幾何平均値/幾何 CV%、n=36、※：中央値（範囲）

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人被験者 15 例にフィネレノン 5mg[注)]を空腹時に単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 44%であった（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人被験者 18 例にフィネレノン 20mg を食後に単回経口投与したとき、空腹時投与時と比較して AUC は 21%増加し、Cmax は 19%低下した（外国人データ）。

16.3 分布

健康成人被験者 15 例にフィネレノン注射剤 1mg[注)]を単回静脈内投与した際の、分布容積は 52.6L であった（外国人データ）。*In vitro* 試験におけるフィネレノンのヒト血漿タンパク結合率は 91.7%であり、主に血清アルブミンに結合した。［13.参照］

16.4 代謝

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、フィネレノンは主に CYP3A4 により代謝され、CYP2C8 の寄与も認められた。ヒト血漿中における主代謝物は 4 種類認められ、フィネレノンのジヒドロピリジン部分が酸化されピリジンとなった代謝物 M-1a 及び M-1b、引き続きメチル基が水酸化された代謝物 M-2a、更に酸化を受けたカルボン酸代謝物 M-3a であった。いずれの主代謝物も薬理活性は認められなかった。［10.参照］

16.5 排泄

健康成人被験者 4 例に［^{14}C］フィネレノン経口液剤 10mg を単回経口投与したとき、投与後 10 日までに尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の約 80%及び約 20%が排泄された（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度（クレアチニンクリアランス：60～89mL/min）の腎機能障害を有する被験者 6 例にフィネレノン 10mg を単回経口投与したとき、フィネレノンの AUC 及び Cmax は、腎機能が正常な被験者と比較して大きく変化しなかった（AUC：15%低下、Cmax：22%増加）。

中等度（クレアチニンクリアランス：30～59mL/min、11 例）及び重度（クレアチニンクリアランス：～29mL/min、9 例）の腎機能障害を有する被験者にフィネレノン 10mg を単回経口投与したとき、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者の AUC は、腎機能が正常な被験者に比べてそれぞれ 51%及び 36%増加し、Cmax はそれぞれ 13%増加及び 8%低下した（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh 分類 A）の肝機能障害を有する被験者 9 例にフィネレノン 5mg[注)]を単回経口投与したとき、フィネレノンの AUC 及び Cmax は、健康成人被験者と比較して変化しなかった（AUC：8%増加、Cmax：4%低下）。

中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する被験者 9 例にフィネレノン 5mg[注)]を単回経口投与したとき、フィネレノンの AUC は、健康成人被験者と比較して 38%増加した。Cmax は健康成人被験者と比較して変化しなかった（0.9%低下）（外国人データ）。

なお、重度の肝機能障害患者における検討は実施していない。［2.4、9.3.1、9.3.2 参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 エリスロマイシン

健康成人被験者 15 例を対象にエリスロマイシン 500mg を 1 日 3 回 4 日間反復投与した翌日にフィネレノン 1.25mg[注)]を併用投与したとき、フィネレノンの AUC 及び Cmax は、フィネレノン単独投与時と比較してそれぞれ 248%及び 88%増加した（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.2 ベラパミル

健康成人被験者 13 例を対象にベラパミル 120mg を 1 日目に 1 回投与した後、2 日目、3 日目及び 4 日目にベラパミル 240mg を 1 日 1 回 3 日間反復投与し、4 日目のベラパミル投与（最終投与）の 6 時間後にフィネレノン 5mg[注)]を単回経口投与したとき、フィネレノンの AUC 及び Cmax は、フィネレノン単独投与時と比較してそれぞれ 170%及び 122%増加した（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.3 母集団薬物動態解析又は生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションにおいて、フィネレノンと強い CYP3A 阻害剤のイトラコナゾール及びクラリスロマイシンを併用投与したとき、フィネレノンの AUC はそれぞれ 531%及び 428%増加、Cmax はそれぞれ 137%及び 125%増加することが推定

された。母集団薬物動態解析の結果、フィネレノンと弱いCYP3A阻害剤のアミオダロンを併用投与したとき、フィネレノンのAUCは21%増加することが推定された。生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーションにおいて、フィネレノンと強いCYP3A誘導剤のリファンピシン及び中等度のCYP3A誘導剤のエファビレンツを併用投与したとき、フィネレノンのAUCはそれぞれ93%及び81%低下、Cmaxはそれぞれ86%及び68%低下することが推定された。［2.2、10.1、10.2参照］

16.7.4 ミダゾラム

健康成人被験者30例を対象にフィネレノン20mgを1日1回9日間反復投与した翌日にミダゾラム7.5mgを併用投与したとき、ミダゾラムのAUC及びCmaxは、ミダゾラム単独投与時と比較してそれぞれ11%及び9%増加した（外国人データ）。

健康成人被験者29例を対象にフィネレノン40mgを1日1回9日間反復投与した翌日にミダゾラム1mgを併用投与したとき、ミダゾラムのAUC及びCmaxは、ミダゾラム単独投与時と比較してそれぞれ31%及び15%増加した（外国人データ）。［10.、10.2参照］

16.7.5 レパグリニド

健康成人被験者28例を対象にフィネレノン20mgとレパグリニド0.5mgを同時投与、及びフィネレノン20mg投与後3時間後にレパグリニド0.5mgを投与したとき、同時投与したときのレパグリニドのAUC及びCmaxはレパグリニド単独投与時と比較してそれぞれ12%及び4%増加し、3時間後に投与したときのレパグリニドのAUC及びCmaxはそれぞれ10%及び5%増加した（外国人データ）。

健康成人被験者29例を対象にフィネレノン40mgとレパグリニド0.5mgを併用投与したとき、レパグリニドのAUC及びCmaxはレパグリニド単独投与時と比較してそれぞれ59%及び30%増加した（外国人データ）。［10.、10.2参照］

16.7.6 その他の薬剤

(1) ゲムフィブロジル

健康成人被験者16例を対象にゲムフィブロジル600mgを1日2回4日間反復投与した翌日にゲムフィブロジル600mgを投与し、その1時間後にフィネレノン10mgを投与したとき、フィネレノンのAUC及びCmaxは、フィネレノン単独投与時と比較してそれぞれ10%及び16%増加した（外国人データ）。

(2) オメプラゾール及び制酸薬（マーロックス）

オメプラゾール

健康成人被験者11例を対象にオメプラゾール40mgを1日1回4日間反復投与した翌日にオメプラゾール40mgを投与し、その2時間後にフィネレノン10mgを投与したとき、フィネレノンのAUC及びCmaxに影響はみられなかった（AUC：5%増加、Cmax：1%低下）（外国人データ）。

マーロックス

健康成人被験者10例を対象に酸化Al・水酸化Mg配合懸濁液70mVal懸濁液10mLを単回投与し、その直後にフィネレノン10mgを投与したとき、フィネレノンのAUC及びCmaxは、フィネレノン単独投与時と比較してそれぞれ2%増加及び19%減少した（外国人データ）。

(3) ワルファリン

健康成人被験者24例を対象にフィネレノン20mgを1日1回6日間反復投与し、その3日目にワルファリン25mgを併用投与したとき、ワルファリン単独投与時と比較して、S-ワルファリン及びR-ワルファリンのAUC及びCmaxは変化しなかった（外国人データ）。

(4) ジゴキシン

健康成人被験者24例を対象にジゴキシン0.375mgを1日1回14日間反復経口投与し、第5日～第14日にフィネレノン20mgを併用にて1日1回反復経口投与したとき、ジゴキシン単独投与時と比較して、ジゴキシンの14日目のAUC及びCmaxは変化しなかった（外国人データ）。

(5) ロスバスタチン

健康成人被験者14例を対象にフィネレノン40mgを1日1回2日間反復投与した翌日にロスバスタチン5mgを同時投与したとき、ロスバスタチンのAUC及びCmaxはロスバスタチン単独投与時と比較してそれぞれ14%及び11%増加した（外国人データ）。

注）承認された用法及び用量は、「2型糖尿病を合併する慢性腎臓病」ではeGFRが60mL/min/1.73m²以上は20mg1日1回経口投与、eGFRが60mL/min/1.73m²未満は10mg1日1回経口投与から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20mgへ増量、「慢性心不全」ではeGFRが60mL/min/1.73m²以上は20mg1日1回経口投与から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40mgへ増量、eGFRが25mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満は10mg1日1回経口投与から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20mgへ増量である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

＜2型糖尿病を合併する慢性腎臓病＞

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（試験16244、FIDELIO-DKD）

糖尿病性腎臓病と診断された患者※1［①尿中アルブミン/クレアチニン比（UACR）30mg/g以上300mg/g未満、推定糸球体ろ過量（eGFR）25mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満、かつ糖尿病性網膜症の病歴を有する、又は②UACR300mg/g以上5000mg/g以下、かつeGFR25mL/min/1.73m²以上75mL/min/1.73m²未満］5674例（日本人415例を含む）※2を対象に、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Ⅱ受容体拮抗薬を含む標準治療※3に上乗せした本剤（10mg1日1回又は20mg1日1回、増量又は減量可）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を実施した。

※1：非糖尿病性の腎臓病（IgA腎症、多発性嚢胞腎等）患者は本試験の対象から除外した。

※2：高血圧症合併例は5505例（97.0%）（日本人414例（99.8%））組み入れられた。

※3：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Ⅱ受容体拮抗薬が最大忍容量で投与されている患者を組み入れた。

治験薬の投与期間（中央値）は本剤群27.039ヵ月、プラセボ群27.203ヵ月であった。主要評価項目とした腎複合エンドポイント及びその構成要素の最初の発現、主な副次評価項目とした心血管複合エンドポイントの最初の発現は、下表のとおりであった。本剤群では、プラセボ群と比較して主要評価項目である腎複合エンドポイント発現リスクが有意に低かった（p=0.0014（有意水準：両側0.03282695）、層別ログランク検定）。

	エンドポイント	本剤（N=2833）n（/100患者年）	プラセボ（N=2841）n（/100患者年）	ハザード比※3（95%信頼区間）
全	主要評価項目	504	600	0.825

体集団	（腎複合エンドポイント）※1	(7.59)	(9.08)	(0.732～0.928)
	腎不全の発症	208 (2.99)	235 (3.39)	0.869 (0.721～1.048)
	4週間以上持続するベースライン時点から40%以上の持続的なeGFR低下	479 (7.21)	577 (8.73)	0.815 (0.722～0.920)
	腎臓死	2	2	-
	主な副次評価項目（心血管複合エンドポイント）※2	367 (5.11)	420 (5.92)	0.860 (0.747～0.989)

※1：腎不全の発症、4週間以上持続するベースライン時点から40%以上の持続的なeGFR低下、腎臓死
腎不全の発症：末期腎不全〔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

※2：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）

※3：層別因子（アルブミン尿区分、地域及びeGFRのカテゴリー）によって層別化したCox比例ハザードモデルに基づく

日本人部分集団においては、治験薬の投与期間（中央値）は本剤群35.565ヵ月、プラセボ群35.713ヵ月であった。主要評価項目とした腎複合エンドポイント及びその構成要素の最初の発現、主な副次評価項目とした心血管複合エンドポイントの最初の発現は、下表のとおりであった。

	エンドポイント	本剤 (N=208) n（/100患者年）	プラセボ (N=207) n（/100患者年）	ハザード比※3 (95%信頼区間)
日本人部分集団	主要評価項目（腎複合エンドポイント）※1	42 (7.39)	44 (7.87)	0.911 (0.596～1.392)
	腎不全の発症	21 (3.54)	15 (2.56)	1.349 (0.695～2.617)
	4週間以上持続するベースライン時点から40%以上の持続的なeGFR低下	42 (7.39)	43 (7.69)	0.933 (0.609～1.429)
	腎臓死	0	0	-
	主な副次評価項目（心血管複合エンドポイント）※2	15 (2.40)	13 (2.13)	1.116 (0.531～2.347)

※1：腎不全の発症、4週間以上持続するベースライン時点から40%以上の持続的なeGFR低下、腎臓死
腎不全の発症：末期腎不全〔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

※2：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）

※3：層別因子（アルブミン尿区分、地域及びeGFRのカテゴリー）によって層別化したCox比例ハザードモデルに基づく。なお、主な副次評価項目については、層別因子による層別化はしていない。

副作用（臨床検査値異常を含む）は本剤群で2827例中646例（22.9%）に認められた。主な副作用は高カリウム血症333例（11.8%）、血中クレアチニン増加44例（1.6%）、低血圧42例（1.5%）、糸球体ろ過率減少39例（1.4%）であった。［5.3、5.4参照］

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（試験17530、FIGARO-DKD）

糖尿病性腎臓病と診断された患者※1［①尿中アルブミン/クレアチニン比（UACR）30mg/g以上300mg/g未満、かつ推定糸球体ろ過量（eGFR）25mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²以下、又は②UACR300mg/g以上5000mg/g以下、かつeGFR60mL/min/1.73m²以上］7352例（日本人503例を含む）※2を対象に、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Ⅱ受容体拮抗薬を含む標準治療※3に上乗せした本剤（10mg1日1回又は20mg1日1回、増量又は減量可）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を実施した。

※1：非糖尿病性の腎臓病（IgA腎症、多発性嚢胞腎等）患者は本試験の対象から除外した。

※2：高血圧症合併例は7061例（96.0%）（日本人496例（98.6%））組み入れられた。

※3：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Ⅱ受容体拮抗薬が最大忍容量で投与されている患者を組み入れた。

治験薬の投与期間（中央値）は本剤群35.877ヵ月、プラセボ群35.893ヵ月であった。主要評価項目とした心血管複合エンドポイント及びその構成要素の最初の発現、主な副次評価項目とした腎複合エンドポイントの最初の発現は、下表のとおりであった。本剤群では、プラセボ群と比較して主要評価項目である心血管複合エンドポイント発現リスクが有意に低かった（p=0.0264（有意水準：両側0.04967388）、層別ログランク検定）。

	エンドポイント	本剤 (N=3686) n（/100患者年）	プラセボ (N=3666) n（/100患者年）	ハザード比※3 (95%信頼区間)
全体集団	主要評価項目（心血管複合エンドポイント）※1	458 (3.87)	519 (4.45)	0.87 (0.76～0.98)
	心血管死	194 (1.56)	214 (1.74)	0.90 (0.74～1.09)
	非致死的心筋梗塞	103 (0.85)	102 (0.85)	0.99 (0.76～1.31)
	非致死的脳卒中	108 (0.89)	111 (0.92)	0.97 (0.74～1.26)
	心不全による入院	117 (0.96)	163 (1.36)	0.71 (0.56～0.90)
	主な副次評価項目（腎複合エンドポイント）※2	350 (3.15)	395 (3.58)	0.87 (0.76～1.01)

※1：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）

※2：腎不全の発症、4週間以上持続するベースライン時点から40%以上の持続的なeGFR低下、腎臓死
腎不全の発症：末期腎不全〔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

※3：層別因子（アルブミン尿区分、地域及びeGFRのカテゴリー、心血管系疾患の既往有無）によって層別化したCox比例ハザードモデルに基づく

日本人部分集団においては、治験薬の投与期間（中央値）は本剤群47.474ヵ月、プラセボ群46.784ヵ月で

あった。主要評価項目とした心血管複合エンドポイント及びその構成要素の最初の発現、主な副次評価項目とした腎複合エンドポイントの最初の発現は、下表のとおりであった。

	エンドポイント	本剤 (N=250) n（/100 患者年)	プラセボ (N=253) n（/100 患者年)	ハザード比※3 (95%信頼区間)
日本人部分集団	主要評価項目（心血管複合エンドポイント）※1	12 (1.26)	18 (1.90)	0.65 (0.31～1.36)
	心血管死	2 (0.21)	3 (0.31)	0.64 (0.11～3.83)
	非致死的心筋梗塞	3 (0.31)	2 (0.21)	1.59 (0.26～9.52)
	非致死的脳卒中	5 (0.52)	10 (1.04)	0.48 (0.17～1.42)
	心不全による入院	2 (0.21)	4 (0.41)	0.48 (0.09～2.64)
	主な副次評価項目（腎複合エンドポイント）※2	22 (2.43)	19 (2.09)	1.16 (0.63～2.14)

※1：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）

※2：腎不全の発症、4 週間以上持続するベースライン時点から 40%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死
腎不全の発症：末期腎不全〔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/1.73m^2 未満に低下

※3：層別因子（アルブミン尿区分、地域及び eGFR のカテゴリー、心血管系疾患の既往有無）によって層別化した Cox 比例ハザードモデルに基づく。なお、主な副次評価項目については、層別因子による層別化はしていない。

副作用（臨床検査値異常を含む）は本剤群で 3683 例中 560 例（15.2%）に認められた。主な副作用は高カリウム血症 240 例（6.5%）、低血圧 50 例（1.4%）、糸球体ろ過率減少 28 例（0.8%）、下痢 26 例（0.7%）、血中クレアチニン増加 25 例（0.7%）であった。［5.3、5.4 参照］

〈慢性心不全〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（試験 20103、FINEARTS-HF）

NYHA 心機能分類がⅡ～Ⅳ度、左室駆出率（LVEF）が 40%以上、eGFR が 25mL/min/1.73m^2 以上の慢性心不全患者 6001 例（日本人 286 例を含む）を対象に、本剤（10mg1 日 1 回、20mg1 日 1 回又は 40mg1 日 1 回、増量又は減量可）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を実施した。本試験では、利尿薬、ACE 阻害薬、ARB、サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物、β 遮断薬、SGLT2 阻害薬等が投与されていた患者が組み入れられた。

治験薬の投与期間（中央値）は本剤群 28.03 ヵ月、プラセボ群 28.07 ヵ月であった。主要評価項目とした心血管複合エンドポイント及びその構成要素のイベント発現件数及び発現率比又はハザード比は、下表のとおりであった。本剤群では、プラセボ群と比較して主要評価項目である心血管複合エンドポイント発現リスクが有意に低かった（p=0.0072（有意水準：両側 0.04967）、Andersen-Gill モデル）。

	エンドポイント	本剤 (N=3003) イベント発現件数 (/100 患者年)	プラセボ (N=2998) イベント発現件数 (/100 患者年)	発現率比 又は ハザード比 (95%信頼区間)
全体集団	主要評価項目（心血管複合エンドポイント）※1	1083 (14.88)	1283 (17.70)	0.84※2 (0.74～0.95)
	心血管死	242 (3.33)	260 (3.59)	0.93※3 (0.78～1.11)
	心不全イベント	842 (11.57)	1024 (14.12)	0.82※2 (0.71～0.94)
	心不全による入院	744 (10.22)	877 (12.10)	-
	心不全による緊急受診	98 (1.35)	147 (2.03)	-

※1：心血管死及びすべての（初発及び再発）心不全イベント（心不全による入院又は心不全による緊急受診）

※2：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 モデルに基づく発現率比

※3：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基づくハザード比

副作用（臨床検査値異常を含む）は本剤群で 2993 例中（日本人 143 例を含む）576 例（19.2%）に認められた。主な副作用は高カリウム血症 182 例（6.1%）、腎機能障害 85 例（2.8%）、低血圧 64 例（2.1%）、糸球体ろ過率減少 62 例（2.1%）であった。［5.6 参照］

17.3 その他

17.3.1QT 間隔に対する影響

健康成人被験者 57 例を対象に本剤 20mg 及び 80mg 注）を単回投与したとき、QTc 間隔の延長は示されなかった（外国人データ）。

注）承認された用法及び用量は、「2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病」では eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上は 20mg1 日 1 回経口投与、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満は 10mg1 日 1 回経口投与から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 20mg へ増量、「慢性心不全」では eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上は 20mg1 日 1 回経口投与から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 40mg へ増量、eGFR が 25mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満は 10mg1 日 1 回経口投与から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 20mg へ増量である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

フィネレノンは非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬であり、アンドロゲン、プロゲステロン、エストロゲン及びグルココルチコイドの各受容体には結合しない。アルドステロンによる細胞内 MR の活性化により電解質の貯留・排泄が調節されているが、MR が過剰活性化すると、腎臓や心血管系において、炎症、線維化、ナトリウム貯留や臓器肥大が生じる。フィネレノンは MR に結合することで、MR の過剰活性化を抑制する。

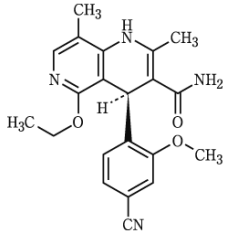
18.2 心腎保護作用

虚血・再灌流誘発慢性腎臓病モデルラットにおいて、フィネレノンは腎線維化を抑制し、腎機能障害を軽減した。また、デスオキシコルチコステロン酢酸エステ

ル（DOCA-salt）誘発高血圧症モデルラットにおいて、フィネレノンは心肥大及び心筋線維化を抑制し、腎肥大及びタンパク尿の発現を抑制した。
慢性腎臓病モデルラット及び左室駆出率の保たれた心不全モデルである ZSF-1 ラットにおいて、フィネレノンは心筋線維化を抑制し、左心室の拡張機能障害を改善した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：フィネレノン（Finerenone）
化学名：(4*S*)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide
分子式：$C_{21}H_{22}N_4O_3$
分子量：378.42
性　状：本品は白色～黄色の粉末である。
化学構造式：



21. 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。

22. 包装

〈ケレンディア錠 10mg〉
100 錠［10 錠（PTP）×10］
〈ケレンディア錠 20mg〉
100 錠［10 錠（PTP）×10］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先
バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号
バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先
電話 0120-106-398

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

1.8.1 添付文書（案）の設定根拠の目次

目次

1.8.1　添付文書（案）の設定根拠の目次..... 1
1.8.1.1　「効能又は効果」及び「効能又は効果に関連する注意」、並びにその設定根拠..... 2
1.8.1.2　「用法及び用量」及び「用法及び用量に関連する注意」、並びにその設定根拠..... 5
1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠..... 10

1.8.1.1　「効能又は効果」及び「効能又は効果に関連する注意」、並びにその設定根拠

1.8.1.1.1　「効能又は効果」及び「効能又は効果に関連する注意」

4.効能又は効果（案）	○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。
5.効能又は効果に関連する注意（案）	<2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病> 5.1 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Ⅱ受容体拮抗薬による治療が適さない場合を除き、これらの薬剤が投与されている患者に投与すること。 5.2 本剤投与により eGFR が低下することがあることから、eGFR が 25mL/min/1.73m^2 未満の患者には、リスクとベネフィットを考慮した上で、本剤投与の適否を慎重に判断すること。［8.1、9.2.1 参照］ 5.3 日本人部分集団では、国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244）の主要評価項目の腎複合エンドポイントにおいて、本剤のプラセボに対するハザード比は 0.911 であった一方で、国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244）の主要評価項目の構成要素の腎不全、及び国際共同第Ⅲ相試験（試験 17530）の副次評価項目の腎複合エンドポイントにおいては、本剤のプラセボに対するハザード比が 1 を上回った。試験の対象となった全体集団と比べて日本人では本剤の腎不全への進展抑制効果が弱い可能性がある。［17.1.1、17.1.2 参照］ 5.4「17.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（原疾患、併用薬、腎機能、アルブミン尿等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.1、17.1.2 参照］ <慢性心不全> 5.5 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。 5.6「17.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。［17.1.3 参照］

下線部：本申請に伴う変更箇所

1.8.1.1.2　設定根拠

申請適応症である慢性心不全（CHF）に対するフィネレノンの有効性及び安全性は、日本も参加した国際共同第Ⅲ相試験である試験 20103 の成績に基づいて評価した。

試験 20103

試験 20103 は左室駆出率（LVEF）40%以上の心不全患者〔ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類Ⅱ～Ⅳ度）〕における罹患率及び死亡率に関して、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、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。有効性主要評価項目は心血管複合エンドポイント〔心血管死及びすべての（初発及び再発）心不全イベント（心不全による入院又は心不全による緊急受診）〕であった。日本人 286 例を含む計 6,001 例（フィネレノン群：3,003 例、プラセボ群：2,998 例）を最大の解析対象集団（FAS）とし、投与群を固定効果とし、国/地域及び LVEF（60%未満、60%以上）を層別因子とした Andersen-Gill モデルを使用し、イベント発現率の低下におけるプラセボに対するフィネレノンの優越性を検討した。また、主要評価項目及び副次評価項目（すべての原因による死亡を除く）には、逐次的検定手順を使用した。なお、本試験では、利尿薬、ACEI、ARB、サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物、β遮断薬、SGLT2 阻害薬等が投与されていた患者が組入れられた。

有効性の主要評価項目である心血管複合エンドポイントのプラセボ群に対するフィネレノン群の発現率比（両側 95%信頼区間）は 0.84（0.74～0.95、p＝0.0072）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発現率が有意に低下した。また、有効性副次評価項目のうち、すべての（初発及び再発）心不全イベント、並びに第 6、9 及び 12 ヵ月における KCCQ-TSS のベースラインからの変化量においても、プラセボに対するフィネレノンの優越性が示された。

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合はフィネレノン群が 84.0%、プラセボ群が 82.3%であり、両群間に意味のある違いは認められなかった。高カリウム血症に関連する TEAE（MedDRA 基本語の血中カリウム増加及び高カリウム血症）は、フィネレノン群で 9.7%、プラセボ群で 4.2%に認められ、発現割合はフィネレノン群でプラセボ群の約 2 倍であった。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 はそれぞれ 0.4%及び 0.2%、入院に至った高カリウム血症に関連する TEAE はそれぞれ 0.5%及び 0.2%に認められ、両群で発現割合は低かった。腎機能悪化に関連する TEAE（MedDRA 基本語の急性腎障害、血中クレアチニン増加、糸球体濾過率減少、腎後性腎不全、腎前性腎不全、腎不全及び腎機能障害）の発現割合は、フィネレノン群で 17.7%、プラセボ群で 10.9%であり、プラセボ群と比較してフィネレノン群で高かった。治験薬の投与中止に至った腎機能悪化に関連する TEAE はそれぞれ 0.3%及び 0.3%、入院に至った腎機能悪化に関連する TEAE はそれぞれ 2.0%及び 1.3%に認められ、両群で発現割合は低く、同程度であった。TEAE として報告された低血圧の発現割合は、フィネレノン群で 7.3%、プラセボ群で 4.5%であり、プラセボ群と比較してフィネレノン群で高かった。両群において、低血圧の TEAE の大半は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、転帰は回復であった。

以上から、フィネレノンによる心血管複合エンドポイントのリスク減少、並びに患者報告アウトカムの改善をもたらすベネフィットが、高カリウム血症などのリスクを上回ることが示され、当該患者集団におけるフィネレノンのベネフィット・リスクバランスは良好であると考えられた。

日本人集団において、有効性の主要評価項目である心血管複合エンドポイントのプラセボ群に対するフィネレノン群の発現率比（両側 95%信頼区間）は 0.76（0.45～1.28）であり、副次評価項目を含め全体集団とおおむね一貫した結果であった。また、安全性プロファイルについても

全体集団と同様であり、フィネレノンの忍容性は良好であった。これらの結果から、試験 20103 では、日本人集団でも全体集団とおおむね一貫したフィネレノンの有効性及び安全性が示された。

効能又は効果

上述のとおり、試験20103において、LVEF 40%以上の心不全患者における有効性が確認され、良好な安全性及び忍容性が認められた。また、日本人集団においても全体集団とおおむね一貫した成績が示されたことから、「抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成23年3月改訂版）及び以下の点を踏まえ、効能又は効果を「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。」とすることとした。

- HFpEF の適応を有する SGLT2 阻害薬では、効能又は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

- 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%）、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

効能又は効果に関連する注意

試験20103ではLVEF 40%以上の心不全患者を対象としており、LVEF 40%未満の患者におけるフィネレノンの有効性及び安全性は確立していない。そのため、「『抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン』に関する質疑応答集(Q&A)(その2)」（令和4年5月23日）を踏まえ、LVEF の低下した慢性心不全における本薬の有効性及び安全性は確立していないこと、及び 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ことを注意喚起することとした。また、フィネレノンの慢性心不全患者における使用にあたっては、前治療やLVEF、腎機能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、適応患者を選択判断する必要があると考え、効能又は効果に関連する注意において注意喚起することとした。

1.8.1.2　「用法及び用量」及び「用法及び用量に関連する注意」、並びにその設定根拠

1.8.1.2.1　「用法及び用量」及び「用法及び用量に関連する注意」

<table>
<tr><td>6.用法及び用量（案）</td><td>〈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 60mL/min/1.73m² 以上：20mg
eGFR が 60mL/min/1.73m² 未満：10mg 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 20mg 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 60mL/min/1.73m² 以上：20mg 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 40mg へ増量する。
eGFR が 25mL/min/1.73m² 以上 60mL/min/1.73m² 未満：10mg 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 20mg へ増量する。</td></tr>
<tr><td>7.用法及び用量に関連する注意（案）</td><td>〈効能共通〉
7.1 10mg 錠と 20mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、20mg 又は 40mg を投与する際には 10mg 錠を使用しないこと。［16.1.3 参照］
〈2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉
7.2 投与開始又は再開、増量から 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。［8.1、8.3 参照］
<table>
<tr><th>血清カリウム値（mEq/L）</th><th>用量調節</th></tr>
<tr><td>4.8 以下の場合</td><td>20mg 1 日 1 回の場合：維持
10mg 1 日 1 回の場合：20mg 1 日 1 回に増量※</td></tr>
<tr><td>4.8 超 5.5 以下の場合</td><td>維持</td></tr>
<tr><td>5.5 超の場合</td><td>中止</td></tr>
</table>
※：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 5.0mEq/L 以下に下がった場合には、10mg を 1 日 1 回から投与を再開することができる。</td></tr>
</table>

下線部：本申請に伴う変更箇所

<table>
<tr>
<td>7.用法及び用量に関連する注意（案）
（続き）</td>
<td>
〈慢性心不全〉
7.3 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。［8.1、8.4、8.5 参照］
投与開始時の eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上の患者
<table>
<tr><th>血清カリウム値（mEq/L）</th><th>用量調節</th></tr>
<tr><td>5.0 未満の場合</td><td>40mg1 日 1 回の場合：維持
20mg1 日 1 回の場合：40mg1 日 1 回に増量※
10mg1 日 1 回の場合：20mg1 日 1 回に増量※</td></tr>
<tr><td>5.0 以上 5.5 未満の場合</td><td>維持</td></tr>
<tr><td>5.5 以上 6.0 未満の場合</td><td>40mg1 日 1 回の場合：20mg1 日 1 回に減量
20mg1 日 1 回の場合：10mg1 日 1 回に減量
10mg1 日 1 回の場合：中止</td></tr>
<tr><td>6.0 以上の場合</td><td>中止</td></tr>
</table>
投与開始時の eGFR が 25mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満の患者
<table>
<tr><th>血清カリウム値（mEq/L）</th><th>用量調節</th></tr>
<tr><td>5.0 未満の場合</td><td>20mg1 日 1 回の場合：維持
10mg1 日 1 回の場合：20mg1 日 1 回に増量※</td></tr>
<tr><td>5.0 以上 5.5 未満の場合</td><td>維持</td></tr>
<tr><td>5.5 以上 6.0 未満の場合</td><td>20mg1 日 1 回の場合：10mg1 日 1 回に減量
10mg1 日 1 回の場合：中止</td></tr>
<tr><td>6.0 以上の場合</td><td>中止</td></tr>
</table>
※：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 5.5mEq/L 未満に下がった場合には、10mg 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 6.0mEq/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 5.5mEq/L 以上の患者では投与中止を継続し、血清カリウム値が 5.0mEq/L 未満に下がった場合に、10mg を 1 日 1 回から再開することができる。
</td>
</tr>
</table>

下線部：本申請に伴う変更箇所

1.8.1.2.2　設定根拠

慢性心不全患者におけるフィネレノンの用法及び用量、並びに用法及び用量に関連する注意については、LVEF 40%以上の心不全患者を対象として実施した国際共同第Ⅲ相試験である試験20103に基づいて設定した。

第Ⅱ相試験14564及び試験16815から構築したモデルに基づく母集団PK/PD解析から、フィネレノンを40mgに増量することにより、心血管疾患に対して、より良好な効果が得られる可能性が示された。腎機能の低下及びフィネレノンの血中濃度の上昇は高カリウム血症のリスク増加と関連があるものの、試験20103で採用したように、eGFR値に応じて被験者の開始用量と維持用量を設定し、適切に腎機能及び血清カリウム値をモニタリングする用量漸増レジメンを用いることにより、高カリウム血症のリスクは管理可能であると考えられた。また、試験20103の実施前に得られたデータに基づいてPK/PDモデリングを行ったところ、フィネレノンの40mgまでの用量漸増は、高カリウム血症のリスクを制御可能であることが示唆された。これらの結果から、試験20103におけるeGFRが60mL/min/1.73m^{2}超の被験者に対する最大用量を40mg 1日1回に設定した。

上述の検討も踏まえ、試験20103では、ベースライン時（スクリーニング来院時）のeGFRに応じて、フィネレノンの開始用量及び維持用量を設定した。フィネレノンの開始用量は、eGFRが60mL/min/1.73m^{2}超の被験者では20mg 1日1回、eGFRが60mL/min/1.73m^{2}以下の被験者では10mg 1日1回とした。ベースライン時のeGFRが60mL/min/1.73m^{2}以下の被験者では投与開始後1ヵ月以降の来院時において、血中カリウム値が5.0mmol/L未満でかつ前回の規定来院時のeGFRからの低下率が30%未満の場合、維持用量である20mg 1日1回へ増量することとした。ベースライン時のeGFRが60mL/min/1.73m^{2}超の被験者では投与開始後1ヵ月以降の来院時において、血中カリウム値が5.0mmol/L未満でかつ前回の規定来院時のeGFRからの低下率が30%未満の場合、維持用量である40mg 1日1回へ増量することとした。また、その後も試験期間を通して規定来院時に血中カリウム値及びeGFRを測定し、血中カリウム値に関するガイダンス（表1.8.1-1）に基づいてフィネレノンの用量調節を行った。その結果、ベースラインのeGFRが60mL/min/1.73m^{2}以下又は60mL/min/1.73m^{2}超のいずれの集団においても、被験者の約80%は、投与期間のいずれかの時点でそれぞれの維持用量（20mg又は40mg）を投与された。維持用量が投与されていた被験者の割合は、両集団共に第1ヵ月で30%、第3ヵ月で60%を超え、その後はその割合がおおむね維持された。

表 1.8.1-1　試験 20103 における用量調節時の血中カリウム値に関するガイダンス

血中カリウム値　(mmol/L)		対応
1 回目の検体測定時		
	＜5.0	一段階上の用量レベルに増量する （又は最大許容用量レベルで投与を継続する）
	≧5.0～＜5.5	現行の用量レベルで投与を継続する
	≧5.5～＜6.0	可能であれば一段階下の用量に減量する。すでに用量レベル 1 で投与を行っていた場合は、治験薬の投与を中断し、72 時間以内に K^+を測定する。 選択肢 a に従う
	≧6.0	治験薬の投与を中断し、72 時間以内に K+を測定する。 選択肢 b に従う
2 回目及びそれ以降の検体測定時		
選択肢 a	＜5.5	現行の用量で投与を継続する
	≧5.5	可能であれば次の用量に減量する、又は治験薬の投与を中断し、K^+を再測定する
選択肢 a	＜5.5	用量レベル 1 で投与を再開する
	≧5.5	治験薬の投与中断を継続し、さらに K+のモニタリングを行う K^+が 5.0mmol/L 未満となった場合に限り、用量レベル 1 で投与を再開する

ベースライン時の eGFR に応じて以下の範囲で用量調節を行った。

- 60mL/min/1.73m^{2}以下の被験者：10mg 1 日 1 回、20mg 1 日 1 回
- 60mL/min/1.73m^{2}超の被験者：10mg 1 日 1 回、20mg 1 日 1 回、40mg 1 日 1 回

なお、カリウム値が 5.0 未満であっても、eGFR の低下率が前回の規定来院時と比較して 30%未満であった場合にのみ増量が可能な規定であった。

また、以下の事項も考慮した。

1. すでに用量レベル 1 で治験薬の投与を行っていた場合は、投与中断後にさらに減量を行うことができないので、血清／血漿中カリウム値が 5.5mmol/L を下回った時点で、同用量レベルで投与を再開する。治験薬の投与再開又は用量調節から 4 週間±7 日後の安全性評価来院時に血清／血漿中カリウム値を測定する。
2. 用量レベル 1 で治験薬の投与を行っているが、投与中断に至った前回の高カリウム血症の発現から間もなくその再発が認められ、治験薬服用以外に再発の原因がない場合は、治験薬投与を早期及び永続的に中止することが望ましい。
3. 高カリウム血症が生じた場合は、表 6-2 の記載事項以外に、治験担当医師の判断に基づき、治験実施医療機関の診療基準に準じて治療及びモニタリングなどの措置を講じる。

1.8.1.1.2 項に記載したとおり、試験 20103 において、上述の用法及び用量でのフィネレノン投与により LVEF が 40%以上の心不全患者における有効性が確認され、良好な安全性及び忍容性が認められた。また、日本人集団においても全体集団とおおむね一貫した成績が示された。したがって、試験 20103 の用法及び用量に基づき、用法及び用量を設定した。また、試験 20103 の規定に基づき、フィネレノンの用量調節及び中止後の再開に関する規定について、用法及び用量に関連する注意に記載することとした。

外国人健康男性を対象とした生物学的同等性試験（試験 22292）において、フィネレノンの AUC(0-t_{last})及び C_{max} のフィネレノン錠 20mg 2 錠に対する 40mg 1 錠の比の両側 90%CI はいずれも生物学的同等性の基準の範囲内であり、フィネレノン錠 40mg 1 錠とフィネレノン錠 20mg 2 錠の生物学的同等性が示された。一方で、日本人健康男性成人を対象とした生物学的同等性試験（試験 21325）において、20mg 錠 1 錠に対する 10mg 錠 2 錠の AUC(0-t_{last})については、比の点推定値及びその両側 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（80%～125%）を満たしていたが、C_{max} については、比の点推定値（117.66%）は上記の範囲内であったものの、両側 90%信頼区間は 106.26%～130.27%と両側 90%信頼区間の上限が基準値を超える結果であった。

日本においては慢性心不全の適応についても、既承認のケレンディア錠 10mg 及び同錠 20mg を用いて投与を行う。試験 22292 及び試験 21325 の成績を踏まえると、フィネレノンとして 20mg 又は 40mg の投与の際に 10mg 錠を使用することは適切でないことから、用法及び用量に関連する注意で注意喚起を行うこととした。

1.8.1.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠

本承認事項一部変更承認申請おける変更箇所を下線で示す。

1.8.1.3.1　禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）（案）	設定根拠
〈効能共通〉 2.1～2.5 省略（変更なし） 〈慢性心不全〉 2.6 本剤投与開始時に重度の腎機能障害（eGFR 25mL/min/1.73m^{2}未満）のある患者［9.2.1 参照］	20103 試験ではベースラインの eGFR が 25mL/min/1.73m^{2}未満の患者は除外されており、使用経験が限られている。 「慢性心不全」において本剤投与開始時の eGFR が 25mL/min/1.73m^{2}未満の患者では、本剤投与により eGFR が低下し、腎機能が悪化するおそれがあるため設定した。

1.8.1.3.2　重要な基本的注意

8.重要な基本的注意（案）	設定根拠
〈効能共通〉 8.1 本剤の投与開始初期に、eGFR が低下することがあるので、腎機能の悪化に注意して投与すること。［5.2、7.2、7.3、9.2.1 参照］ 8.2 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。 〈2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉 8.3 高カリウム血症があらわれることがあるので、原則として血清カリウム値が 4.8mEq/L 以下の患者に投与開始し、投与開始又は再開、増量から 4 週後に血清カリウム値及び eGFR を測定し、その後も定期的に測定すること。また、投与開始時の血清カリウム値が 4.8mEq/L 超の患者では、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 週後よりも前に追加の血清カリウム値測定を考慮すること。［7.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照］ 〈慢性心不全〉 8.4 高カリウム血症があらわれることがあるので、原則として血清カリウム値が 5.0mEq/L 以下の患者に投与開始し、投与開始又は再開、用量調整から 4 週後に血清カリウム値及び eGFR を測定し、その後も定期的に測定すること。また、投与開始時の血清カリウム値が 5.0mEq/L 超の患者では、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 週後よりも前に追加の血清カリウム値測定を考慮すること。［7.3、9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照］ 8.5 腎機能の悪化があらわれることがあるので、投与中は定期的に eGFR を測定し、患者の状態を慎重に観察すること。［7.3、9.2.1 参照］	本剤は、「慢性心不全」においても「2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病」と同様、血清カリウム値及び eGFR を測定したうえで、適宜用量を調節する必要がある。また、試験 20103 では割付時に血清カリウム値が 5.0mmol/L を超える被験者が本剤群で 7.0%割付られ、これらの被験者においてもフィネレノンのベネフィット-リスクは良好と考えられたが、より慎重に投与開始する必要があるため設定した。 なお、「2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病」と「慢性心不全」とで用量調節基準が異なることから、適応毎に 8.3、8.4 として書き分けた。 また、「慢性心不全」において、投与開始初期に限らず、本剤投与中に腎機能の悪化がみられることがあるため、定期的に eGFR を測定し、患者の状態を慎重に観察する必要があることから、8.5 を設定した。

1.8.1.3.3　特定の背景を有する患者に関する注意

9.特定の背景を有する患者に関する注意（案）	設定根拠
9.2 腎機能障害患者 9.2.1 重度の腎機能障害患者 <2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病> 本剤投与により eGFR が低下することがあることから、eGFR が 25mL/min/1.73m^2 未満の患者には本剤投与の適否を慎重に判断すること。また、本剤投与中に末期腎不全又は透析に至った場合は、本剤の投与を中止すること。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。［5.2、8.1 参照］ <慢性心不全> 本剤投与により eGFR が低下し、腎機能が悪化するおそれがあることから、本剤投与開始時に eGFR が 25mL/min/1.73m^2 未満の患者には投与しないこと。また、本剤投与中に eGFR が 25mL/min/1.73m^2 未満に低下した場合は、本剤の投与中止を考慮すること。本剤投与中に末期腎不全又は透析に至った場合は、本剤の投与を中止すること。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。［2.6、8.1、8.5 参照］	20103 試験ではベースラインの eGFR が 25mL/min/1.73m^2 未満の患者は除外されており、使用経験が限られている。 「慢性心不全」において本剤投与開始時の eGFR が 25mL/min/1.73m^2 未満の患者では、本剤投与により腎機能が悪化するおそれがあり、また本剤投与中に eGFR が 25mL/min/1.73m^2 未満に低下した場合は、患者の状態に応じて投与中止を慎重に検討する必要があるため設定した。 また、本剤投与中に末期腎不全又は透析に至った場合は、高カリウム血症の発現リスクが増加するおそれがあるため、本剤の投与を中止することとした。 なお、「2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病」と「慢性心不全」とで重度の腎機能障害患者に対する注意喚起が異なることから、本項についても適応毎に書き分けた。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）において、催奇形性（重複大動脈弓）がヒト（40mg1 日 1 回投与）の約 10 倍、胚・胎児毒性（胎児体重の減少）が約 7 倍、受胎能への影響として黄体数、着床数の減少及び初期胚発生への影響（着床後死亡数の増加及び生存胎児数の減少）が約 9 倍、卵巣重量の低値が約 7 倍の全身曝露量で認められた。また、動物実験（ラット）において、児に妊娠中の曝露によると考えられる軽度の自発運動量増加がヒトの約 2 倍の母動物への全身曝露量で認められた。［9.4 参照］	本申請により 40mg1 日 1 回の用法・用量が設定されたため、20mg1 日 1 回投与時のヒト血漿中薬物濃度に基づく曝露倍率の記載を、40mg1 日 1 回投与時のヒト血漿中薬物濃度に基づく曝露倍率に変更した。 また、9.5 の参照先として 9.4 を記載した。
9.6 授乳婦 授乳を避けさせること。動物実験（ラット、静脈内投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。また、ラットの母動物においてヒト（40mg1 日 1 回投与）の約 2 倍の全身曝露量で、授乳期の児に明らかな有害作用（死亡率の増加）が認められた。	

1.8.1.3.4　相互作用

<table>
<tr><td>10.相互作用（案）</td><td>設定根拠</td></tr>
<tr><td>本剤は主としてCYP3Aにより代謝される。また、本剤40mg1日1回投与はCYP3A及びCYP2C8の弱い阻害作用を示す。［16.4、16.7.4、16.7.5参照］
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>治療域が狭くCYP3Aで代謝される薬剤
タクロリムス
シクロスポリン等
［16.7.4参照］</td><td>本剤40mg1日1回との併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>本剤40mgがCYP3Aを弱く阻害するため、これらの薬剤の代謝が阻害されるおそれがある。</td></tr>
<tr><td>治療域が狭くCYP2C8で代謝される薬剤
パクリタキセル等
［16.7.5参照］</td><td>本剤40mg1日1回との併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>本剤40mgがCYP2C8を弱く阻害するため、これらの薬剤の代謝が阻害されるおそれがある。</td></tr>
<tr><td>レパグリニド
［16.7.5参照］</td><td>本剤40mg1日1回との併用により、レパグリニドの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>本剤40mgがCYP3A及びCYP2C8を弱く阻害するため、レパグリニドの代謝が阻害されるおそれがある。</td></tr>
</table></td><td>臨床薬理試験成績より、本剤を40mg1日1回投与した際にCYP3A及びCYP2C8の弱い阻害作用が見られたため、治療域が狭くCYP3Aで代謝される薬剤及び治療域が狭くCYP2C8で代謝される薬剤を追記した。
また、レパグリニドについては、本剤との併用により、血中濃度が上昇し、低血糖等の副作用が発現するおそれがあることから設定した。

なお、記載整備としてCYP3A4をCYP3Aとした。</td></tr>
</table>

1.8.1.3.5　副作用

<table>
<tr><th>11.副作用（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>11.1 重大な副作用
11.1.1 高カリウム血症（8.1%）
［8.3、8.4、9.1.1、9.1.2 参照］

11.2 その他の副作用
<table><tr><th></th><th>1%以上</th><th>1%未満</th></tr><tr><td>代謝および栄養障害</td><td></td><td>低ナトリウム血症、高尿酸血症</td></tr><tr><td>血管障害</td><td>低血圧</td><td></td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>糸球体ろ過率減少</td><td>血中クレアチニン増加</td></tr></table></td><td>慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験 20103）と、既承認適応に関する国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244、試験 17530）の安全性プロファイルは同様であったため、これら 3 試験の統合データ（安全性解析対象集団、SAF）を頻度として用いることとした。

治験担当医師により本剤と関連があると判断された副作用*のうち、CCDS に記載されている事象について記載した。
今回 CCDS に追加された「血中クレアチニン増加」（82/9482 例、0.9%）を 1%未満の欄に記載した。

＊治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）で本剤との関連性ありとされたもの。なお、以下の副作用については、同類事象も統合した発現頻度を用いた。
• 高カリウム血症：血中カリウム増加、高カリウム血症
• 低血圧：血圧低下、拡張期血圧低下、低血圧
• 高尿酸血症：血中尿酸増加、高尿酸血症
• 低ナトリウム血症：血中ナトリウム減少、低ナトリウム血症</td></tr>
</table>

表 1.8.1- 2 国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244、試験 17530 及び試験 20103）において報告された副作用

大分類 (SOC)	基本語 (PT) MedDRA Version 27.0	試験 16244 N=2818 (100%)	試験 17530 N=3671 (100%)	試験 20103 N=2993 (100%)	Total N=9482 (100%)
全体（何らかの副作用の発現例数）		645 (22.9%)	559 (15.2%)	576 (19.2%)	1780 (18.8%)
血液及びリンパ系障害		1 (<0.1%)	8 (0.2%)	4 (0.1%)	13 (0.1%)
	貧血	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	6 (<0.1%)
	鉄欠乏性貧血	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	白血球増加症	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	白血球減少症	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	血小板減少症	0	5 (0.1%)	0	5 (<0.1%)
心臓障害		6 (0.2%)	10 (0.3%)	7 (0.2%)	23 (0.2%)
	狭心症	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	不整脈	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	心房細動	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	房室ブロック	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	第二度房室ブロック	0	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	徐脈	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	3 (<0.1%)
	右脚ブロック	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	心不全	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	左室機能不全	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	左室肥大	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	心筋虚血	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	動悸	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	2 (<0.1%)	7 (<0.1%)
	心室固有調律	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	洞結節機能不全	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	上室性期外収縮	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	頻脈性不整脈	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	頻脈	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
耳および迷路障害		2 (<0.1%)	10 (0.3%)	2 (<0.1%)	14 (0.1%)
	片耳難聴	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	耳鳴	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	回転性めまい	2 (<0.1%)	7 (0.2%)	2 (<0.1%)	11 (0.1%)
	前庭障害	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
内分泌障害		2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)	4 (<0.1%)
	性腺機能低下	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	甲状腺機能低下症	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)
眼障害		1 (<0.1%)	4 (0.1%)	3 (0.1%)	8 (<0.1%)
	白内障	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	ドライアイ	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	眼瞼紅斑	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	緑内障	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	強膜炎	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	霧視	0	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	硝子体出血	0	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
胃腸障害		71 (2.5%)	86 (2.3%)	57 (1.9%)	214 (2.3%)
	腹部不快感	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	5 (<0.1%)
	腹部膨満	4 (0.1%)	3 (<0.1%)	0	7 (<0.1%)
	腹痛	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)	6 (<0.1%)
	下腹部痛	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	上腹部痛	4 (0.1%)	3 (<0.1%)	3 (0.1%)	10 (0.1%)
	慢性胃炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	大腸炎	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	便秘	10 (0.4%)	21 (0.6%)	12 (0.4%)	43 (0.5%)
	下痢	28 (1.0%)	26 (0.7%)	26 (0.9%)	80 (0.8%)
	口内乾燥	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	4 (<0.1%)

大分類 (SOC)	基本語 (PT) MedDRA Version 27.0	試験 16244 N=2818 (100%)	試験 17530 N=3671 (100%)	試験 20103 N=2993 (100%)	Total N=9482 (100%)
	消化不良	3 (0.1%)	5 (0.1%)	2 (<0.1%)	10 (0.1%)
	心窩部不快感	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	おくび	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	鼓腸	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	胃炎	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	3 (<0.1%)
	胃腸障害	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	消化管運動過剰	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	消化管運動障害	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	胃食道逆流性疾患	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	口の感覚鈍麻	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	排便回数減少	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	口腔内潰瘍形成	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	悪心	14 (0.5%)	18 (0.5%)	13 (0.4%)	45 (0.5%)
	浮腫性膵炎	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	食道潰瘍	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	急性膵炎	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	耳下腺腫大	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	レッチング	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	舌腫脹	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	歯痛	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	嘔吐	5 (0.2%)	3 (<0.1%)	3 (0.1%)	11 (0.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態		22 (0.8%)	24 (0.7%)	34 (1.1%)	80 (0.8%)
	無力症	3 (0.1%)	3 (<0.1%)	9 (0.3%)	15 (0.2%)
	胸部不快感	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	4 (<0.1%)
	胸痛	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	悪寒	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	不快感	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	早期満腹	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	運動耐性低下	0	0	4 (0.1%)	4 (<0.1%)
	顔面浮腫	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	疲労	10 (0.4%)	10 (0.3%)	13 (0.4%)	33 (0.3%)
	異常感	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	倦怠感	2 (<0.1%)	0	0	2 (<0.1%)
	浮腫	2 (<0.1%)	0	0	2 (<0.1%)
	末梢性浮腫	2 (<0.1%)	8 (0.2%)	7 (0.2%)	17 (0.2%)
	末梢腫脹	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
	発熱	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	顔面腫脹	0	0	3 (0.1%)	3 (<0.1%)
肝胆道系障害		4 (0.1%)	4 (0.1%)	1 (<0.1%)	9 (<0.1%)
	肝細胞融解	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	肝機能異常	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
	肝炎	2 (<0.1%)	0	0	2 (<0.1%)
	高トランスアミナーゼ血症	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	肝障害	0	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
免疫系障害		3 (0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	5 (<0.1%)
	薬物過敏症	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	過敏症	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	4 (<0.1%)
感染症および寄生虫症		8 (0.3%)	12 (0.3%)	4 (0.1%)	24 (0.3%)
	無症候性細菌尿	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	結膜炎	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	爪の皮膚糸状菌症	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	皮膚真菌感染	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	胃腸炎	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	5 (<0.1%)
	性器カンジダ症	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	泌尿生殖器感染	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)

大分類 (SOC)	基本語 (PT) MedDRA Version 27.0	試験 16244 N=2818 (100%)	試験 17530 N=3671 (100%)	試験 20103 N=2993 (100%)	Total N=9482 (100%)
	感染性皮膚潰瘍	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	肝膿瘍	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	上咽頭炎	2 (<0.1%)	0	0	2 (<0.1%)
	外耳炎	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	化膿性分泌物	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	気道感染	0	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	ライノウイルス感染	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	敗血症	0	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	皮膚感染	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	股部白癬	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	上気道感染	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	尿路感染	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	細菌性創感染	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
傷害、中毒および処置合併症		2 (<0.1%)	4 (0.1%)	6 (0.2%)	12 (0.1%)
	顔面損傷	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	転倒	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	5 (0.2%)	8 (<0.1%)
	過量投与	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	膝蓋骨骨折	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
臨床検査		153 (5.4%)	107 (2.9%)	110 (3.7%)	370 (3.9%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.1%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	7 (<0.1%)
	尿中アルブミン陽性	0	0	3 (0.1%)	3 (<0.1%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	5 (<0.1%)
	血中アルブミン増加	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	血中クレアチン増加	0	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13 (0.5%)	7 (0.2%)	0	20 (0.2%)
	血中クレアチニン増加	43 (1.5%)	25 (0.7%)	14 (0.5%)	82 (0.9%)
	血中ブドウ糖増加	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	血中リン増加	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	血中カリウム減少	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	血中カリウム増加	52 (1.8%)	31 (0.8%)	19 (0.6%)	102 (1.1%)
	血圧低下	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)	4 (<0.1%)
	拡張期血圧低下	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	血中ナトリウム減少	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	血中ナトリウム増加	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	血中トリグリセリド増加	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	血中尿素増加	6 (0.2%)	2 (<0.1%)	4 (0.1%)	12 (0.1%)
	血中尿酸増加	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)	5 (<0.1%)
	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	Ｃ－反応性蛋白増加	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	3 (<0.1%)
	心筋虚血の心電図所見	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	駆出率減少	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (0.2%)	2 (<0.1%)	0	8 (<0.1%)
	糸球体濾過率異常	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	糸球体濾過率減少	39 (1.4%)	28 (0.8%)	62 (2.1%)	129 (1.4%)
	グリコヘモグロビン増加	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	心拍数減少	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	心拍数増加	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	肝酵素上昇	0	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	肝機能検査値上昇	0	3 (<0.1%)	0	3 (<0.1%)

大分類 (SOC)	基本語 (PT) MedDRA Version 27.0	試験 16244 N=2818 (100%)	試験 17530 N=3671 (100%)	試験 20103 N=2993 (100%)	Total N=9482 (100%)
	低比重リポ蛋白減少	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	血小板数減少	0	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	尿中蛋白陽性	0	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	5 (<0.1%)
	プロトロンビン時間延長	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	腎機能検査異常	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	トランスアミナーゼ異常	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	トランスアミナーゼ上昇	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	体重減少	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	5 (<0.1%)
	体重増加	0	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
代謝および栄養障害		304 (10.8%)	233 (6.3%)	217 (7.3%)	754 (8.0%)
	アシドーシス	2 (<0.1%)	0	0	2 (<0.1%)
	成人ＦＴＴ	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	食欲減退	3 (0.1%)	5 (0.1%)	1 (<0.1%)	9 (<0.1%)
	脱水	1 (<0.1%)	0	6 (0.2%)	7 (<0.1%)
	糖尿病	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	糖尿病性代謝代償不全	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	葉酸欠乏	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	耐糖能障害	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	痛風	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)	6 (0.2%)	10 (0.1%)
	高カリウム血症	286 (10.1%)	210 (5.7%)	182 (6.1%)	678 (7.2%)
	高脂血症	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	高ナトリウム血症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	高リン血症	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	高トリグリセリド血症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	高尿酸血症	3 (0.1%)	7 (0.2%)	9 (0.3%)	19 (0.2%)
	血液量増加症	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	低血糖	0	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	低カリウム血症	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	7 (<0.1%)
	低ナトリウム血症	7 (0.2%)	7 (0.2%)	13 (0.4%)	27 (0.3%)
	低リン血症	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	血液量減少症	2 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
	代謝性アシドーシス	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	２型糖尿病	0	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	ビタミンＤ欠乏	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
筋骨格系および結合組織障害		33 (1.2%)	20 (0.5%)	10 (0.3%)	63 (0.7%)
	関節痛	6 (0.2%)	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)	10 (0.1%)
	関節炎	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	関節障害	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	背部痛	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	4 (<0.1%)
	痛風性関節炎	3 (0.1%)	0	0	3 (<0.1%)
	四肢不快感	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	筋肉疲労	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	筋固縮	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	筋痙縮	11 (0.4%)	7 (0.2%)	4 (0.1%)	22 (0.2%)
	筋力低下	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)	4 (<0.1%)
	筋骨格硬直	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	筋肉痛	4 (0.1%)	6 (0.2%)	0	10 (0.1%)
	肋間筋肉痛	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	頚部痛	0	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	四肢痛	0	2 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	横紋筋融解症	2 (<0.1%)	0	0	2 (<0.1%)
	脊柱管狭窄症	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
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 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	結腸癌	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)

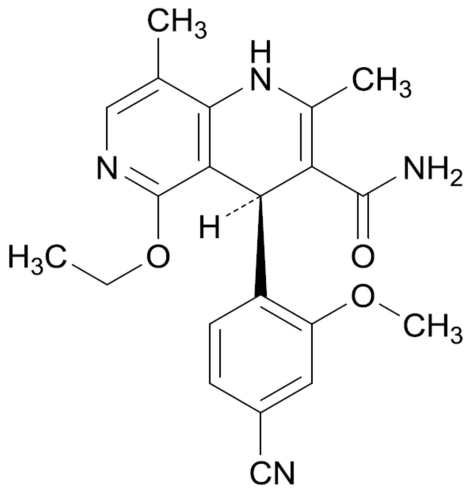
大分類 (SOC)	基本語 (PT) MedDRA Version 27.0	試験 16244 N=2818 (100%)	試験 17530 N=3671 (100%)	試験 20103 N=2993 (100%)	Total N=9482 (100%)
神経系障害		45 (1.6%)	47 (1.3%)	53 (1.8%)	145 (1.5%)
	聴神経障害	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	平衡障害	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	ブレインフォグ	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	灼熱感	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	脳梗塞	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	浮動性めまい	30 (1.1%)	22 (0.6%)	29 (1.0%)	81 (0.9%)
	体位性めまい	2 (<0.1%)	5 (0.1%)	1 (<0.1%)	8 (<0.1%)
	味覚不全	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	頭痛	6 (0.2%)	6 (0.2%)	3 (0.1%)	15 (0.2%)
	過眠症	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	感覚鈍麻	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	4 (<0.1%)
	筋緊張低下	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	ラクナ梗塞	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	嗜眠	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	意識消失	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	起立不耐性	0	0	3 (0.1%)	3 (<0.1%)
	錯感覚	0	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	4 (<0.1%)
	パーキンソン病	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	多発ニューロパチー	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	失神寸前の状態	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	5 (<0.1%)
	傾眠	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	5 (<0.1%)
	失神	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	5 (0.2%)	10 (0.1%)
	緊張性頭痛	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	振戦	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
精神障害		0	4 (0.1%)	6 (0.2%)	10 (0.1%)
	うつ病	0	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	失見当識	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	遺尿	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	不眠症	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	4 (<0.1%)
	夢遊症	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	チック	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
腎および尿路障害		84 (3.0%)	54 (1.5%)	162 (5.4%)	300 (3.2%)
	急性腎障害	34 (1.2%)	19 (0.5%)	29 (1.0%)	82 (0.9%)
	アルブミン尿	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	高窒素血症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
	着色尿	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	慢性腎臓病	8 (0.3%)	1 (<0.1%)	10 (0.3%)	19 (0.2%)
	糖尿病性腎症	0	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)	5 (<0.1%)
	排尿困難	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	低ナトリウム尿症	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	微量アルブミン尿	0	0	4 (0.1%)	4 (<0.1%)
	腎症	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	夜間頻尿	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	頻尿	4 (0.1%)	3 (<0.1%)	3 (0.1%)	10 (0.1%)
	多尿	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	蛋白尿	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	腎不全	3 (0.1%)	4 (0.1%)	30 (1.0%)	37 (0.4%)
	腎機能障害	28 (1.0%)	17 (0.5%)	85 (2.8%)	130 (1.4%)
	腎損傷	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	腎尿細管性アシドーシス	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	排尿躊躇	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	尿失禁	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	尿閉	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	尿路障害	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)

大分類 (SOC)	基本語 (PT) MedDRA Version 27.0	試験 16244 N=2818 (100%)	試験 17530 N=3671 (100%)	試験 20103 N=2993 (100%)	Total N=9482 (100%)
	尿流量減少	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	尿臭異常	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
生殖系および乳房障害		6 (0.2%)	8 (0.2%)	8 (0.3%)	22 (0.2%)
	良性前立腺肥大症	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	乳房痛	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	勃起不全	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	5 (<0.1%)
	女性化乳房	4 (0.1%)	1 (<0.1%)	5 (0.2%)	10 (0.1%)
	乳頭痛	0	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
	前立腺炎	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		9 (0.3%)	6 (0.2%)	11 (0.4%)	26 (0.3%)
	慢性気管支炎	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	咳嗽	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	5 (<0.1%)
	呼吸困難	5 (0.2%)	0	8 (0.3%)	13 (0.1%)
	労作性呼吸困難	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	間質性肺疾患	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	閉塞性睡眠時無呼吸症候群	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	湿性咳嗽	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	肺うっ血	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	アレルギー性鼻炎	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	くしゃみ	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
皮膚および皮下組織障害		33 (1.2%)	34 (0.9%)	18 (0.6%)	85 (0.9%)
	脱毛症	3 (0.1%)	0	0	3 (<0.1%)
	血管浮腫	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	慢性特発性蕁麻疹	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	皮膚炎	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	5 (<0.1%)
	アレルギー性皮膚炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
	皮膚乾燥	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	湿疹	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	4 (<0.1%)
	皮脂欠乏性湿疹	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	紅斑	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	3 (<0.1%)
	剥脱性発疹	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	環状肉芽腫	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	毛髪成長異常	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	毛質異常	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	多汗症	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	3 (<0.1%)
	陥入爪	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	爪破損	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	点状出血	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	そう痒症	10 (0.4%)	9 (0.2%)	6 (0.2%)	25 (0.3%)
	発疹	7 (0.2%)	8 (0.2%)	5 (0.2%)	20 (0.2%)
	斑状皮疹	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	丘疹性皮疹	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	そう痒性皮疹	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	3 (<0.1%)
	皮膚変色	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	皮膚剥脱	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	皮膚亀裂	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
	皮膚病変	0	0	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
	皮膚潰瘍	2 (<0.1%)	0	0	2 (<0.1%)
	蕁麻疹	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	4 (<0.1%)
血管障害		48 (1.7%)	60 (1.6%)	71 (2.4%)	179 (1.9%)
	循環虚脱	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
	チアノーゼ	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	ほてり	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
	高血圧	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	2 (<0.1%)
	高血圧クリーゼ	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)

大分類 (SOC)	基本語（PT） MedDRA Version 27.0	試験 16244 N=2818（100%）	試験 17530 N=3671（100%）	試験 20103 N=2993（100%）	Total N=9482（100%）
	低血圧	42（1.5%）	50（1.4%）	64（2.1%）	156（1.6%）
	起立性低血圧	4（0.1%）	6（0.2%）	9（0.3%）	19（0.2%）
	末梢性虚血	0	1（<0.1%）	0	1（<0.1%）

※試験 16244 及び試験 17530 に影響を及ぼした GCP 違反が 2023 年に発見されたことから、SAF より 34 例（フィネレノン群 19 例を含む）のデータを除外した。また、2020 年のデータ公開後に GCP 違反の可能性が指摘された、試験 16244 の別の 2 例（1 例の被験者が 2 回登録されたもの、いずれもフィネレノン群）のデータも除外した。したがって、計 36 例（フィネレノン群 21 例を含む）を遡及的に除外している。

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ【現行】

化学名・別名	(4*S*)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide・フィネレノン(JAN)
構造式	
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。
用法及び用量	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60mL/min/1.73m^{2}以上：20mg eGFRが60mL/min/1.73m^{2}未満：10mg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20mgへ増量する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	ケレンディア錠10mg ケレンディア錠20mg

毒性

急　性：

概略の致死量（mg/kg）	経口	静脈内
マウス♀	>2000	200
ラット♀	300	－
イヌ♂♀	>15	－

－：該当なし

亜急性：

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量	主な所見
マウス	13 週間	経口	♂1、3、10 ♀0.75、2.5、7.5	♂3 ♀7.5	♂1～3 及び♀0.75～7.5：毒性所見なし ♂10：精巣（重量増加、精上皮細胞残屑、落屑発現頻度増加）、精巣上体（精子残屑増加）
ラット ♂♀	4 週間	経口	3、10、30	3	3：毒性所見なし ♂10-：腎臓（好塩基性尿細管） ♀10-：体重増加量減少、血清中尿素増加 ♂30：体重増加量減少、血清中尿素増加 ♀30：腎臓（好塩基性尿細管、近位尿細管壊死、鉱質化）、卵巣（泡沫状黄体増加）、子宮（内膜、筋層及び頚部上皮委縮）、膣（上皮委縮）
ラット ♂♀	13 週間	経口	3、10、30	♂10 ♀3	♂3～10 及び♀3：毒性所見なし ♀10：腎臓（尿細管症） ♀10-：腎臓（好塩基性尿細管、鉱質化）、卵巣（泡沫状黄体増加） ♂30：体重低下、体重増加量減少、腎臓（好塩基性尿細管） ♀30：運動低下、削痩、蒼白、立毛、体重低下、体重増加量減少、膵臓、顎下腺及び涙腺萎縮、腎臓（腎盂移行上皮過形成）、卵巣(閉鎖卵胞,蒼白化間質腺増加）、子宮（頚部委縮）、膣（上皮委縮）、乳腺（委縮）
イヌ ♂♀	4 週間	経口	1.5、5、15	5	1.5、5：毒性所見なし 15：体重増加量減少
イヌ ♂♀	13 週間	経口	1、3、10	10	毒性所見なし

慢　性：

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量	主な所見
ラット ♂♀	26 週間	経口	♂1.5、5、15 ♀0.5、1.5、5	♂5 ♀1.5	♂1.5～5 及び♀0.5～1.5：毒性所見なし ♂15：最終体重低下、体重増加量減少 ♀5：最終体重低下、体重増加量減少
イヌ ♂♀	39 週間	経口	0.5、1.5、5	♂0.5 ♀5	♂0.5 及び♀0.5～5：毒性所見なし ♂1.5-：前立腺（小型化、重量減少）

副作用

2型糖尿病を合併する慢性腎臓病

国際共同第Ⅲ相試験（試験 16244/FIDELIO-DKD）
糖尿病性腎臓病と臨床診断された患者〔尿中アルブミン/クレアチニン比 30mg/g 以上 5000mg/g 以下、推定糸球体濾過量（eGFR）25mL/min/1.73m^2 以上 75mL/min/1.73m^2 未満〕において、副作用は 2827 例中 646 例に認められた。

副作用発現率(臨床検査異常を含む)　646/2827=22.9%

副作用の種類	例数	(発現率)
高カリウム血症	286 例	(10.1%)
血中カリウム増加	53 例	(1.9%)
血中クレアチニン増加	44 例	(1.6%)
低血圧	42 例	(1.5%)
糸球体濾過率減少	39 例	(1.4%)

等

国際共同第Ⅲ相試験（試験 17530/FIGARO-DKD）
糖尿病性腎臓病と臨床診断された患者〔尿中アルブミン/クレアチニン比 30mg/g 以上 5000mg/g 以下、推定糸球体濾過量（eGFR）25mL/min/1.73m^2 以上〕において、副作用は 3683 例中 560 例に認められた。

副作用発現率(臨床検査異常を含む)　560/3683=15.2%

副作用の種類	例数	(発現率)
高カリウム血症	210 例	(5.7%)
低血圧	50 例	(1.4%)
血中カリウム増加	32 例	(0.9%)
糸球体濾過率減少	28 例	(0.8%)
下痢	26 例	(0.7%)
血中クレアチニン増加	25 例	(0.7%)

等

会社	バイエル薬品株式会社　製剤：輸入

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ【追加】

化学名・別名	
構造式	
効能又は効果	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。
用法及び用量	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60mL/min/1.73m^{2}以上：20mg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40mgへ増量する。 eGFRが25mL/min/1.73m^{2}以上60mL/min/1.73m^{2}未満：10mg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20mgへ増量する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	国際共同第Ⅲ相試験（試験 20103/FINEARTS-HF） NYHA 心機能分類がⅡ～Ⅳ度、左室駆出率（LVEF）が 40%以上の慢性心不全患者において、副作用は 2993 例中 576 例に認められた。 副作用発現率(臨床検査異常を含む)　576/2993=19.2% 副作用の種類 / 例数 / (発現率) 高カリウム血症 / 182 例 / (6.1%) 腎機能障害 / 85 例 / (2.8%) 低血圧 / 64 例 / (2.1%) 糸球体濾過率減少 / 62 例 / (2.1%) 腎不全 / 30 例 / (1.0%) 等
会社	

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.1	Nonsteroidal mineralocotritoid receptor antagonist finerenone improves diastolic dysfunction in preclinical nondiabetic chronic kidney disease	Lima-Posada I et al., J Am Heart Assoc 2024:13:e032971	Lima-Posada I	-	Sorbonne Université, France	海外	J Am Heart Assoc 2024:13:e032971	参考資料
4.2.1.1.2	Benefits of the non-steroidal mineralcotricoid receptor antagonist finerenone in metabolic syndrome-related heart failure with preserved ejection fraction	Lima-Posada I et al., Int J Mol Sci 2023:24:2536	Lima-Posada I	-	Sorbonne Université, France	海外	Int J Mol Sci 2023:24:2536	参考資料
4.2.2.1.1	Finerenone: Labeling Synthesis of the Metabolite [2H5]BAY 1088090 (M-3)	PH-42128	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	参考資料
4.2.2.1.2	Validation of a Method for the Determination of BAY 94-8862 in Human Plasma by LC/MS/MS	R-13819	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] China	海外	-	参考資料
4.2.2.1.3	Investigation of possible interference from verapamil and gemfibrozil to the quantification of BAY 94-8862, BAY 1040818, BAY 1088089 and BAY 1088090 in human plasma samples by HPLC-MS/MS	R-13997	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] Switzerland	海外	-	参考資料
4.2.2.1.4	Qualification of a method for the determination of BAY 94-8862 in rat brain by HPLC-MS/MS	B003813	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] Switzerland	海外	-	参考資料
4.2.2.4.1	Finerenone: In Vitro Evaluation of Finerenone and Its Metabolites M-1a, M-1b, M-2a and M-3a as Inducers of Cytochrome P450 Expression	PH-39130	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	参考資料
4.2.2.7.1	In vitro studies to investigate the substrate potential of finerenone for uptake transporters OATP1B1 and OATP1B3	R-13843	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	-	評価資料
4.2.2.7.2	In-Vitro Transporter Studies of Sponsor's Test Article Finerenone (BAY 94-8862) and three of its metabolites M-1a (BAY 1117267), M-2a (BAY 1117268), and M-3a (BAY 1117271)	R-14427	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	海外	-	評価資料
4.2.2.7.3	Finerenone: Investigation of the Inhibitory Potential of Finerenone towards P-gp in Caco-2 Cells	B003719	-	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer AG, Germany	海外	-	評価資料
4.2.3.5.4.1	BAY 94-8862: 13 Week Oral (Gavage) Juvenile Toxicity Study in the Rat with 4 Week Recovery period	R-14405	-	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] UK	海外	-	参考資料
4.3.1	Mineralocorticoid receptor antagonism improves diastolic dysfunction in chronic kidney disease in mice	Bonnard B et al., J Mol Cell Cardiol 2018:121:124-133	Bonnard B	-	-	-	J Mol Cell Cardiol 2018:121:124-133	-
4.3.2	Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonism by Finerenone-Translational Aspects and Clinical Perspectives across Multiple Organ Systems	Kolkhof P et al., Int J Mol Sci 2022:23:9243	Kolkhof P	-	-	-	Int J Mol Sci 2022:23:9243	-

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.3	Variability in P-Glycoprotein Inhibitory Potency (IC_{50}) Using Various in Vitro Experimental Systems: Implications for Universal Digoxin Drug-Drug Interaction Risk Assessment Decision Criteria	Bentz J et al., Drug Metab Dispos 2013:41:1347-1366	Bentz J	-	-	-	Drug Metab Dispos 2013:41:1347-1366	-
4.3.4	Interpretation of skeletal variations for human risk assessment: Delayed ossification and wavy ribs	Carney EW et al., Birth Defects Res (Part B) 2007:80:473-496	Carney EW	-	-	-	Birth Defects Res (Part B) 2007:80:473-496	-
4.3.5	Human relevance of rodent Leydig cell tumors	Steinbach TJ et al., Hamilton & Hardy's Industrial Toxicology, 6th Edition. Wiley & Sons, Inc. 2015:1189-1196	Steinbach TJ	-	-	-	Hamilton & Hardy's Industrial Toxicology, 6th Edition. 2015:1189-1196	-
4.3.6	Rodent Leydig cell tumorigenesis: A review of the physiology, pathology, mechanisms, and relevance to humans	Cook JC et al., Crit Rev in Toxicol 1999:29:169-261	Cook JC	-	-	-	Crit Rev in Toxicol 1999:29:169-261	-
4.3.7	Hippocampal mineralocorticoid, but not glucocorticoid, receptors modulate anxiety-like behavior in rats	Smythe JW et al., Pharmacol Biochem Behav 1997:56:507-513	Smythe JW	-	-	-	Pharmacol Biochem Behav 1997:56:507-513	-
4.3.8	Antidepressant-like effects of mineralocorticoid but not glucocorticoid antagonists in the lateral septum: Interactions with the serotonergic system	Mostalac-Preciado CR et al., Behav Brain Res 2011:223:88-98	Mostalac-Preciado CR	-	-	-	Behav Brain Res 2011:223:88-98	-
4.3.9	Prenatal stress inhibits neuronal maturation through downregulation of mineralocorticoid receptors	Tamura M et al., J Neurosci 2011:31:11505-11514	Tamura M	-	-	-	J Neurosci 2011:31:11505-11514	-

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.1.1.1	Randomized, open-label, three-fold crossover, single-center study to investigate the effect of a high fat, high calorie meal on the pharmacokinetics of 40 mg finerenone tablet, to investigate the pharmacokinetic dose proportionality of single oral doses of 20 mg and 40 mg finerenone tablet in the fasted condition, and to assess safety and tolerability in healthy male participants	PH-42242	－	20[redacted].05 - 20[redacted].07	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.1.2.1	Randomized, non-blinded, two-way crossover study to assess bioequivalence between finerenone 2 x 20 mg tablets and 1 x 40 mg tablet in healthy male adult participants	B002403	－	20[redacted].05 - 20[redacted].07	海外	－	評価資料	提出なし
5.3.3.4.1	Open label, fixed-sequence, single-center study in healthy male participants to investigate the influence of multiple doses of finerenone once-daily for 10 days on the pharmacokinetics of a single oral dose of 5 mg rosuvastatin in comparison to a single oral dose of 5 mg rosuvastatin alone	PH-42032	－	20[redacted].04 - 20[redacted].05	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.4.2	Non-blinded study in healthy participants to investigate the influence of multiple doses of 40 mg finerenone once-daily for 10 days on the pharmacokinetics of single doses of midazolam and repaglinide	B002401	－	20[redacted].03 - 20[redacted].07	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.5.1	Population pharmacokinetic analysis to quantify exposure and variability therein for finerenone in patients with heart failure and left ventricular ejection fraction ≥ 40% in Phase 3 study 20103(FINEARTS-HF)	B002563	－	－	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.5.2	Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis to quantify the relationship between finerenone exposure and NT-proBNP levels in patients with heart failure and left ventricular ejection fraction ≥ 40% in Phase 3 study 20103(FINEARTS-HF)	B002564	－	－	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.5.3	Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis to quantify the relationship between finerenone exposure and serum potassium levels in patients with heart failure and left ventricular ejection fraction ≥ 40% in Phase 3 Study 20103 (FINEARTS-HF)	B002565	－	－	海外	－	参考資料	提出あり

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.5.4	Repeated time-to-event analysis to quantify the relationship between finerenone exposure and the primary CV endpoint in patients with heart failure and left ventricular ejection fraction ≥ 40% in Phase 3 Study 20103(FINEARTS-HF)	B003349	－	－	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.5.5	Scenario Simulations based on Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of the MR antagonist Finerenone in Phase IIb Studies and (ARTS-HF Global and Japan) - (Summary report)	R-13453	－	－	海外	－	参考資料	提出なし
5.3.3.5.6	The impact of up-titration to 40 mg finerenone on serum potassium in patients with heart failure and eGFR ≥60 L/min/1.73m^2 based on the FIDELIO-DKD population pharmacokinetic-pharmacodynamic model	R-13896	－	－	海外	－	参考資料	提出なし
5.3.3.5.7	Concentration-QTc analysis of finerenone based on the thorough QT Study 15113	B003312	－	－	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.5.8	Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modelling of finerenone (BAY 94-8862) as a perpetrator of Permeability- glycoprotein (P-gp) to predict the extent of finerenone-digoxin- interaction	B003785	－	－	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.3.5.9	Addendum I to Report R-9695 of studies 14564 and 16815 (ARTS-HF Global and Japan)	R-13893	－	－	海外	－	参考資料	提出なし
5.3.3.5.10	Population pharmacokinetic analysis to quantify the variability in exposure of the mineralocorticoid-receptor antagonist finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease participating in Phase 3 Study 17530 (FIGARO-DKD)	R-13322	－	－	海外	－	参考資料	提出なし
5.3.3.5.11	Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis to quantify the relationship between finerenone exposure and serum potassium levels in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease participating in Phase 3 Study 17530 FIGARO-DKD	R-13728	－	－	海外	－	参考資料	提出なし
5.3.5.1.1	A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of finerenone on morbidity and mortality in participants with heart failure (NYHA II-IV) and left ventricular ejection fraction ≥ 40% (LVEF ≥ 40%)	B002803	－	2020.09 - 2024.06	国内及び海外	－	評価資料	提出あり
5.3.5.1.2	日本人部分集団解析 (SAP、TLF)	B002803_J	－	－	－	－	評価資料	－

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.1.3	Format通知TLF	B002803_J_add	－	－	－	－	評価資料	－
5.3.5.1.3	日本人追加Narrative	B002803_J_narrative	－	－	－	－	評価資料	－
5.3.5.1.4	A randomized, double-blind, double-dummy, multi-center study to assess safety and efficacy of BAY 94-8862 in Japanese subjects with emergency presentation at the hospital because of worsening chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction and either type 2 diabetes mellitus with or without chronic kidney disease or moderate chronic kidney disease alone versus eplerenone	PH-37594	－	2013.11 - 2015.02	国内	－	参考資料	提出あり
5.3.5.1.5	A randomized, double-blind, multi-center study to assess safety and tolerability of different oral doses of BAY 94-8862 in subjects with stable chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction and mild (Part A) or moderate (Part B) chronic kidney disease versus placebo (Part A) or versus placebo and spironolactone (Part B)	A52945	－	2011.05(Part A) - 2012.06(Part B)	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.5.1.6	A randomized, double-blind, double-dummy, multi-center study to assess safety and efficacy of BAY 94-8862 in subjects with emergency presentation at the hospital because of worsening chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction and either type 2 diabetes mellitus with or without chronic kidney disease or moderate chronic kidney disease alone versus eplerenone	PH-38020	－	2013.06 - 2014.12	海外	－	参考資料	提出あり
5.3.5.1.7	KCCQ Meaningful Change	B003381	－	－	海外	－	評価資料	提出なし
5.3.5.1.8	Adhoc subgroup analysis	Adhoc subgroup analysis	－	－	海外	－	評価資料	提出なし
5.3.5.3.1	IA_safety	B003523	－	－	－	－	評価資料	提出なし
5.3.5.3.1	Post-hoc　IA	B003523	－	－	－	－	評価資料	提出なし
5.3.5.3.2	IA-J_S	B003527	－	－	－	－	評価資料	提出なし
5.3.5.3.2	Post-hoc　J-IA	B003527	－	－	－	－	評価資料	提出なし

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.3.3	Integrated analysis of adverse events, vital signs and selected laboratory parameters after administration of finerenone (BAY 94-8862)	B003129	－	－	－	－	参考資料	提出なし
5.3.5.3.4	IA for PK	B003489	－	－	－	－	参考資料	提出なし
5.3.5.3.5	Interethnic evaluation of finerenone (BAY 94-8862) across selected studies conducted in White or Asian healthy male participants with regard to the pharmacokinetics of finerenone	B003086	－	－	－	－	参考資料	提出あり
5.3.5.3.6	section_14_20210519 ACCESS request Digoxin IA (v1.0)	PH-41449	－	－	－	－	参考資料	提出なし
5.3.5.3.7	Japanese PI and RMP of Finerenone phase III studies	Analyses for Japanese PI and RMP	－	－	－	－	参考資料	提出なし
5.3.6.1	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT KERENDIA®/FIRIALTA® BAY 94-8862(Finerenone) No. 5.0 09 JUL 2023 to 08 JUL 2024	PBRER/PSUR 5.0	－	2023.07 - 2024.07	－	－	参考資料	提出なし
5.3.6.2	第5回安全性定期報告書（2024年1月9日～2024年7月8日）	第5回安全性定期報告書	－	2024.01 - 2024.07	－	－	参考資料	提出なし
5.4.1	Heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: A review of disease burden and remaining unmet medical needs within a new treatment landscape	Desai N et al., Heart Fail Rev 2024:29:631-662	Desai N	－	－	Heart Fail Rev 2024:29:631-662	参考資料	－
5.4.2	Mortality, outcomes, costs, and use of medicines following a first heart failure hospitalization: EVOLUTION HF	Bozkurt B et al., JACC Heart Fail 2023:11:1320-1332	Bozkurt B	－	－	JACC Heart Fail 2023:11:1320-1332	参考資料	－
5.4.3	Global public health burden of heart failure: an updated review	Shahim B et al., Card Fail Rev 2023:9:e11	Shahim B	－	－	Card Fail Rev 2023:9:e11	参考資料	－
5.4.4	Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis	Jones NR et al., Eur J Heart Fail 2019:21:1306-1325	Jones NR	－	－	Eur J Heart Fail 2019:21:1306-1325	参考資料	－
5.4.5	2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure	Ponikowski P et al., Eur Heart J 2016:37:2129-2200	Ponikowski P	－	－	Eur Heart J 2016:37:2129-2200	参考資料	－
5.4.6	Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction	Savarese G et al., Nat Rev Cardiol 2022:19:100-116	Savarese G	－	－	Nat Rev Cardiol 2022:19:100-116	参考資料	－
5.4.7	2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure	McDonagh TA et al., Eur Heart J 2021:42:3599-3726	McDonagh TA	－	－	Eur Heart J 2021:42:3599-3726	参考資料	－
5.4.8	The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%)	Lam CSP et al., Eur J Heart Fail 2014:16:1049-1055	Lam CSP	－	－	Eur J Heart Fail 2014:16:1049-1055	参考資料	－

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.9	Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes	Shah KS et al., J Am Coll Cardiol 2017:70:2476-2486	Shah KS	－	－	J Am Coll Cardiol 2017:70:2476-2486	参考資料	－
5.4.10	Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction	Rastogi A et al., Eur J Heart Fail 2017:19:1597-1605	Rastogi A	－	－	Eur J Heart Fail 2017:19:1597-1605	参考資料	－
5.4.11	Heart failure with stable mildly-reduced ejection fraction: prognosis and predictors of outcomes	Soufi MK et al., Curr Probl Cardiol 2023:48:101631	Soufi MK	－	－	Curr Probl Cardiol 2023:48:101631	参考資料	－
5.4.12	Impending epidemic: future projection of heart failure in Japan to the year 2055	Okura Y et al., Circ J 2008:72:489-491	Okura Y	－	－	Circ J 2008:72:489-491	参考資料	－
5.4.13	Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients With Heart Failure From the Large-Scale Japanese Registry Of Acute Decompensated Heart Failure (JROADHF)	Ide T et al., Circ J 2021:85:1438-1450	Ide T	－	－	Circ J 2021:85:1438-1450	参考資料	－
5.4.14	Demographics, Management, and In-Hospital Outcome of Hospitalized Acute Heart Failure Syndrome Patients in Contemporary Real Clinical Practice in Japan — Observations From the Prospective, Multicenter Kyoto Congestive Heart Failure (KCHF) Registry —	Yaku H et al., Circ J 2018:82:2811-2819	Yaku H	－	－	Circ J 2018:82:2811-2819	参考資料	－
5.4.15	Heart failure as a general pandemic in Asia	Shimokawa H et al., Eur J Heart Fail 2015:17:884-892	Shimokawa H	－	－	Eur J Heart Fail 2015:17:884-892	参考資料	－
5.4.16	Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients With Heart Failure and Reduced vs Preserved Ejection Fraction —A Report From the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD)—	Tsuchihashi M et al., Circ J 2009:73:1893-1900	Tsuchihashi M	－	－	Circ J 2009:73:1893-1900	参考資料	－
5.4.17	Mode of Death Among Japanese Adults With Heart Failure With Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction	Kitai T et al., JAMA Netw Open 2020:3:e204296	Kitai T	－	－	JAMA Netw Open 2020:3:e204296	参考資料	－
5.4.18	Clinical phenogroups in heart failure with preserved ejection fraction: detailed phenotypes, prognosis, and response to spironolactone	Cohen JB et al., JACC Heart Fail 2020:8:172-184	Cohen JB	－	－	JACC Heart Fail 2020:8:172-184	参考資料	－
5.4.19	Chronic kidney disease as a comorbidity in heart failure	Szlagor M et al., Int J Mol Sci 2023:24:2988	Szlagor M	－	－	Int J Mol Sci 2023:24:2988	参考資料	－
5.4.20	Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A presidential advisory from the American Heart Association	Ndumele CE et al., Circulation 2023:148:1606-1635	Ndumele CE	－	－	Circulation 2023:148:1606-1635	参考資料	－
5.4.21	Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: mirage or miracle?	Sweeney M et al., EMBO Mol Med 2020:12:e10865	Sweeney M	－	－	EMBO Mol Med 2020:12:e10865	参考資料	－
5.4.22	Epidemiology and Clinical Features of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction	Teramoto K et al., Card Fail Rev 2022:8:e27	Teramoto K	－	－	Card Fail Rev 2022:8:e27	参考資料	－

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.23	Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary	Shah SJ et al., Circulation 2020:141:1001-1026	Shah SJ	－	－	Circulation 2020:141:1001-1026	参考資料	－
5.4.24	2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America	Yancy CW et al., Circulation 2017:136:e137-e161	Yancy CW	－	－	Circulation 2017:136:e137-e161	参考資料	－
5.4.25	Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction	Anker SD et al., N Engl J Med 2021:385:1451-1461	Anker SD	－	－	N Engl J Med 2021:385:1451-1461	参考資料	－
5.4.26	Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction	Solomon SD et al., N Engl J Med 2022:387:1089-1098	Solomon SD	－	－	N Engl J Med 2022:387:1089-1098	参考資料	－
5.4.27	2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure	McDonagh TA et al., Eur Heart J 2023:44:3627-3639	McDonagh TA	－	－	Eur Heart J 2023:44:3627-3639	参考資料	－
5.4.28	2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines	Heidenreich PA et al., Circulation 2022:145:e895-e1032	Heidenreich PA	－	－	Circulation 2022:145:e895-e1032	参考資料	－
5.4.29	急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）	筒井裕之ら、急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）	筒井裕之	－	－	急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）	参考資料	－
5.4.30	2021年JCS/JHFSガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療	筒井裕之ら、2021年JCS/JHFSガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療	筒井裕之	－	－	2021年JCS/JHFSガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療	参考資料	－
5.4.31	心不全治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation（2023年6月16日）	日本循環器学会・日本心不全学会、心不全治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation（2023年6月16日）	日本循環器学会・日本心不全学会	－	－	心不全治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation（2023年6月16日）	参考資料	－
5.4.32	Worsening heart failure: nomenclature, epidemiology, and future directions: JACC Review Topic of the Week	Greene SJ et al., J Am Coll Cardiol 2023:81:413-424	Greene SJ	－	－	J Am Coll Cardiol 2023:81:413-424	参考資料	－
5.4.33	Translational Success Stories: Role of mineralocorticoid receptor antagonists in cardiovascular disease	Ferrario CM et al., Circ Res 2015:116: 206-213	Ferrario CM	－	－	Circ Res 2015:116: 206-213	参考資料	－
5.4.34	Finerenone, a novel selective non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury	Kolkhof P et al., J Cardiovasc Pharmacol 2014:64:69-78	Kolkhof P	－	－	J Cardiovasc Pharmacol 2014:64:69-78	参考資料	－

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.35	Improved survival and nephroprotection in hypertensive rats by BAY 94-8862, a novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist	Kolkhof P et al., Eur Heart J 2012:33 (Abstract Supplement):978-979	Kolkhof P	－	－	Eur Heart J 2012::33 (Abstract Supplement):978-979	参考資料	－
5.4.36	Mineralocorticoid receptor antagonism improves diastolic dysfunction in chronic kidney disease in mice	Bonnard B et al., J Mol Cell Cardiol 2018:121:124-133	Bonnard B	－	－	J Mol Cell Cardiol 2018:121:124-133	参考資料	－
5.4.37	Short- and long-term administration of the non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone opposes metabolic syndrome-related cardio-renal dysfunction	Lachaux M et al., Diabetes Obes Metab 2018:20:2399-2407	Lachaux M	－	－	Diabetes Obes Metab 2018:20:2399-2407	参考資料	－
5.4.38	Nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonism by finerenone-translational aspects and clinical perspectives across multiple organ systems	Kolkhof Pet al., Int J Mol Sci 2022:23:9243	Kolkhof P	－	－	Int J Mol Sci 2022:23:9243	参考資料	－
5.4.39	Novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal disease	Kintscher U et al., Br J Pharmacol 2022:179:3220-3234	Kintscher U	－	－	Br J Pharmacol 2022:179:3220-3234	参考資料	－
5.4.40	Functional mitral regurgitation at discharge and outcomes in patients hospitalized for acute decompensated heart failure with a preserved or reduced ejection fraction	Kajimoto K et al., Eur J Heart Fail 2016:18:1051-1059	Kajimoto K	－	－	Eur J Heart Fail 2016:18:1051-1059	参考資料	－
5.4.41	Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure: A Report From the OPTIMIZE-HF Registry	Fonarow GC et al., J Am Coll Cardiol 2007:50:768-777	Fonarow GC	－	－	J Am Coll Cardiol 2007:50:768-777	参考資料	－
5.4.42	Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database	Yancy CW et al., J Am Coll Cardiol 2006:47:76-84	Yancy CW	－	－	J Am Coll Cardiol 2006:47:76-84	参考資料	－
5.4.43	In-hospital and 1-year outcomes of acute heart failure patients according to presentation (de novo vs. worsening) and ejection fraction. Results from IN-HF Outcome Registry	Senni M et al., Int J Cardiol 2014:173:163-169	Senni M	－	－	Int J Cardiol 2014:173:163-169	参考資料	－

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.44	Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers	FDA, Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers, 2020 <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers> (Accessed 2024 Dec 16)	FDA	－	－	Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers, 2020 <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers> (Accessed 2024 Dec 16)	参考資料	－
5.4.45	NT-proBNP qualifies as a surrogate for clinical end points in heart failure	Schmitt W et al., Clin Pharmacol Ther 2021:110:498-507	Schmitt W	－	－	Clin Pharmacol Ther 2021:110:498-507	参考資料	－
5.4.46	Finerenone in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: Rationale and design of the FINEARTS-HF trial	Vaduganathan M et al., Eur J Heart Fail 2024:26:1324-1333	Vaduganathan M	－	－	Eur J Heart Fail 2024:26:1324-1333	参考資料	－
5.4.47	Estimands for Recurrent Event Endpoints in the Presence of a Terminal Event	Schmidli H et al., Stat Biopharm Res 2023:15:238-248	Schmidli H	－	－	Stat Biopharm Res 2023:15:238-248	参考資料	－
5.4.48	Efficiency comparison of analysis methods for recurrent event and time-to-first event endpoints in the presence of terminal events—application to clinical trials in Chronic Heart Failure	Fritsch A et al., Stat Biopharm Res 2023:15:268-279	Fritsch A	－	－	Stat Biopharm Res 2023:15:268-279	参考資料	－
5.4.49	Properties of Two While-Alive Estimands for Recurrent Events and Their Potential Estimators	Wei J et al., Stat Biopharm Res 2023:15:257-267	Wei J	－	－	Stat Biopharm Res 2023:15:257-267	参考資料	－
5.4.50	Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate 'dip' upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial	Kraus BJ et al., Kidney Int 2021:99:750-762	Kraus BJ	－	－	Kidney Int 2021:99:750-762	参考資料	－
5.4.51	Learning to Embrace the Decline in eGFR After Initiation of Therapies for Heart Failure	Coca SG, J Am Coll Cardiol 2023:81:1456-1458	Coca SG	－	－	J Am Coll Cardiol 2023:81:1456-1458	参考資料	－
5.4.52	Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary	Shah SJ et al., Circulation 2020:141:1001-1026	Shah SJ	－	－	Circulation 2020:141:1001-1026	参考資料	－

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.53	Importance of Clinical Worsening of Heart Failure Treated in the Outpatient Setting: Evidence From the Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF)	Okumura N et al., Circulation 2016:133:2254-2262	Okumura N	－	－	Circulation 2016:133:2254-2262	参考資料	－
5.4.54	Why Have We Not Been Able to Demonstrate Reduced Mortality in Patients With HFmrEF/HFpEF?	Kondo T et al., J Am Coll Cardiol 2024:84:2233-2240	Kondo T	－	－	J Am Coll Cardiol 2024:84:2233-2240	参考資料	－
5.4.55	Clinical characteristics and outcomes in patients with heart failure: are there thresholds and inflection points in left ventricular ejection fraction and thresholds justifying a clinical classification?	Kondo T et al., Circulation 2023:148:732-749	Kondo T	－	－	Circulation 2023:148:732-749	参考資料	－
5.4.56	Distribution of estimated glomerular filtration rate and determinants of its age dependent loss in a German population-based study	Waas T et al., Sci Rep 2021:11:10165	Waas T	－	－	Sci Rep 2021:11:10165	参考資料	－
5.4.57	Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: Insights from the EMPEROR‐Preserved trial	Sharma A et al., Eur J Hear Fail 2023:25:1337-1348	Sharma A	－	－	Eur J Hear Fail 2023:25:1337-1348	参考資料	－
5.4.58	Dapagliflozin and kidney outcomes in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: A prespecified analysis of the DELIVER randomized clinical trial	Mc Causland FR et al., JAMA Cardiol 2023:8:56-65	Mc Causland FR	－	－	JAMA Cardiol 2023:8:56-65	参考資料	－
5.4.59	Timing of Cardio-Kidney Protection With SGLT2 Inhibitors: Insights From 4 Large-Scale Placebo-Controlled Outcome Trials	Neuen BL et al., Circulation 2024:150:343-345	Neuen BL	－	－	Circulation 2024:150:343-345	参考資料	－
5.4.60	Finerenone and Kidney Outcomes in Patients with Heart Failure: The FINEARTS-HF Trial	Mc Causland FR et al., J Am Coll Cardiol 2025:85:159-168	Mc Causland FR	－	－	J Am Coll Cardiol 2025:85:159-168	参考資料	－
5.4.61	Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy	de Zeeuw D et al., Circulation 2004:110:921-927	de Zeeuw D	－	－	Circulation 2004:110:921-927	参考資料	－
5.4.62	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: Insights based on FIGARO-DKD and FIDELIO-DKD	Eissing T et al., Diabetes Obes Metab 2024:26:924-936	Eissing T	－	－	Diabetes Obes Metab 2024:26:924-936	参考資料	－
5.4.63	Impact of finerenone-induced albuminuria reduction on chronic kidney disease outcomes in Type 2 Diabetes: A Mediation Analysis	Agarwal R et al., Ann Intern Med 2023:176:1606-1616	Agarwal R	－	－	Ann Intern Med 2023:176:1606-1616	参考資料	－
5.4.64	Changes in Albuminuria Predict Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of the LEADER Trial	Persson F et al., Diabetes Care 2021:44:1020-1026	Persson F	－	－	Diabetes Care 2021:44:1020-1026	参考資料	－

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.65	Pathophysiology of heart failure	Schwinger RHG., Cardiovasc Diagn Ther 2021:11:263-276	Schwinger RHG	－	－	Cardiovasc Diagn Ther 2021:11:263-276	参考資料	－
5.4.66	Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment: The FIDELITY Analysis	Rossing P et al., Diabetes Care 2022:45:2991-2998	Rossing P	－	－	Diabetes Care 2022:45:2991-2998	参考資料	－
5.4.67	Clinical implications of the New York Heart Association classification	Caraballo C et al., J Am Heart Assoc 2019:8:e014240	Caraballo C	－	－	J Am Heart Assoc 2019:8:e014240	参考資料	－