2.5 臨床に関する概括評価の目次

略語一覧 3
用語の定義一覧 6
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 フィネレノンの薬理学的分類 8
2.5.1.2 開発状況及び申請効能・効果 8
2.5.1.2.1 フィネレノンの開発状況 8
2.5.1.2.2 申請効能・効果 8
2.5.1.3 科学的背景 8
2.5.1.3.1 疾患の背景 8
2.5.1.3.2 治療の現状 9
2.5.1.3.3 フィネレノンの作用機序及び科学的妥当性 11
2.5.1.4 臨床開発計画 12
2.5.1.4.1 第Ⅰ相試験 12
2.5.1.4.2 第Ⅱ相試験 12
2.5.1.4.3 第Ⅲ相試験 13
2.5.1.5 規制当局との協議の概要 16
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 18
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 19
2.5.3.1 薬物動態 19
2.5.3.2 薬力学 19
2.5.3.2.1 試験 20103 の計画を支持する曝露-反応関係の解析 20
2.5.3.2.2 QTc に関する曝露-反応関係（QT/QTc 評価試験） 20
2.5.3.2.3 血清カリウム濃度に関する曝露-反応関係（試験 20103） 21
2.5.3.2.4 試験 20103 の評価項目に関する曝露-イベント発現までの時間解析 21
2.5.3.2.5 NT-proBNP に関する曝露-反応関係（試験 20103） 21
2.5.4 有効性の概括評価 23
2.5.4.1 試験 20103 の試験デザイン及び有効性の解析 23
2.5.4.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 24
2.5.4.3 曝露状況 25
2.5.4.4 有効性の結果 26
2.5.4.4.1 有効性主要評価項目：心血管複合エンドポイント 27
2.5.4.4.2 有効性副次評価項目 28
2.5.4.4.3 有効性に関する部分集団解析 30

2.5.4.5 日本人集団の結果 32
2.5.5 安全性の概括評価 34
2.5.5.1 有害事象 34
2.5.5.1.1 有害事象の概要 34
2.5.5.1.2 その他の重要な有害事象 36
2.5.5.2 臨床検査値の評価 42
2.5.5.3 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 43
2.5.5.4 日本人集団の結果 43
2.5.5.5 特別な集団及び状況下における安全性 45
2.5.5.5.1 内因性要因 45
2.5.5.5.2 外因性要因 45
2.5.5.5.3 薬物相互作用 46
2.5.5.5.4 小児の使用 46
2.5.5.5.5 妊娠及び授乳時の使用 46
2.5.5.6 市販後データ 46
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 48
2.5.6.1 治療の背景 48
2.5.6.1.1 疾患又は症状 48
2.5.6.1.2 現行の治療 48
2.5.6.2 ベネフィット 48
2.5.6.3 リスク 51
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 52
2.5.7 参考文献 54

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
ACEI	angiotensin-converting enzyme inhibitor	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
ARB	angiotensin-receptor blocker	アンジオテンシン受容体拮抗薬
ARNI	angiotensin receptor-neprilysin inhibitor	アンジオテンシン受容体/ネプリライシン阻害薬
AUC	area under the concentration vs. time curve from zero to infinity	投与0時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
[redacted]	[redacted]	[redacted]
BMI	body mass index	体格指数
CEC	Clinical Event Committee	臨床イベント判定委員会
CI	confidence interval	信頼区間
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CL/F	total body clearance of drug calculated after extravascular administration	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
C-QTc	concentration-QTc	薬物濃度-補正QT間隔
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DKD	diabetic kidney disease	糖尿病性腎臓病
EC_{50}	concentration causing half-maximal effect	50%有効濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
E_{max}	maximum effect	最大薬理効果/ベースライン値に対する最大変動
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団

略語	英語名称	日本語名称
[redacted]	[redacted]	[redacted]
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GLP-1	glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	glycated hemoglobin	糖化ヘモグロビン
[redacted]	[redacted]	[redacted]
HFSA	Heart Failure Society of America	米国心不全学会
HFmrEF	heart failure with mildly reduced ejection fraction	左室駆出率が軽度低下した心不全
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction	左室駆出率の保たれた心不全
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction	左室駆出率の低下した心不全
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	カンザスシティ心筋症質問票
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
M-1	finerenone metabolite 1	フィネレノンの代謝物 1
M-3	finerenone metabolite 3	フィネレノンの代謝物 3
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MLG	MedDRA labeling grouping	MedDRA ラベリング分類
MR	mineralocorticoid receptor	ミネラルコルチコイド受容体
MRA	mineralocorticoid receptor antagonist	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
NT-proBNP	N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide	ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OATP1B1	organic anion transporting polypeptide isoform 1B1	OATP アイソフォーム 1B1
OATP1B3	organic anion transporting polypeptide isoform 1B3	OATP アイソフォーム 1B3
PBPK	physiological based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク

略語	英語名称	日本語名称
PK/PD	pharmacokinetic(s) / pharmacodynamic(s)	薬物動態-薬力学
QoL	quality of life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	補正 QT 間隔 (Fridericia 法)
RTTE	repeated time to event	繰り返し発生するイベント発現までの期間
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SGLT	sodium-glucose co-transporter	ナトリウム-グルコース共輸送体
SPA	special protocol assessment	ー
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TSS	total symptom score	ー
UACR	urinary albumin-to-creatinine ratio	尿中アルブミン/クレアチニン比

用語の定義一覧

用語		
治験成分記号	英語表記（INN）	日本語表記（JAN）
BAY 94-8862	Finerenone	フィネレノン
臨床試験の通称一覧		
略称	試験番号 （報告書番号）	簡略化した試験の標題
第Ⅲ相試験		
FINEARTS-HF	20103 （B002803）	左室駆出率（LVEF）40%以上の心不全患者における罹患率及び死亡率に対するフィネレノンの有効性及び安全性を検討する試験
FIGARO-DKD	17530 （PH-39747）	糖尿病性腎臓病（DKD）患者における心血管系疾患の罹患率及び死亡率低下に対するフィネレノンの有効性及び安全性を検討する試験
FIDELIO-DKD	16244 （PH-39746）	DKD 患者における腎機能低下及び疾患進行に対するフィネレノンの有効性及び安全性を検討する試験
FIDELITY	-	試験 17530 と試験 16244 の併合解析
第Ⅱ相試験		
ARTS	14563 （A52945）	軽度（パート A）又は中等度（パート B）の慢性腎臓病（CKD）を有する左室収縮機能不全を伴う安定した慢性心不全患者にフィネレノンを異なる用量で投与したときの安全性及び忍容性を検討する前期第Ⅱ相試験
ARTS-HF	14564 （PH-38020）	2 型糖尿病又は中等度の CKD を有し、左室収縮機能低下を伴う慢性心不全の増悪のため緊急来院した患者において安全性及び有効性を検討する後期第Ⅱ相試験
ARTS-HF Japan	16815 （PH-37594）	2 型糖尿病又は中等度の CKD を有し、左室収縮機能低下を伴う慢性心不全の増悪のため緊急来院した日本人患者において安全性及び有効性を検討する後期第Ⅱ相試験
CTD-CKD	「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	
有害事象の解析		
治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）	試験 20103： 治験薬の初回投与から治験薬の最終投与後 3 日までに発現又は悪化した有害事象を TEAE とした。 FIDELITY： 治験薬の初回投与から治験薬の投与中断若しくは中止又は完了後 3 日までに発現又は悪化した有害事象を TEAE とした。	

その他	
医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）違反の取扱い	遡及的に特定されたGCP違反により、様々な文書における併合解析の結果から計36例を遡及的に除外している。詳細は2.7.4の用語の定義一覧を参照のこと。
試験用語	
左室駆出率（LVEF）が40%以上の心不全患者	LVEFが保たれた心不全（HFpEF：LVEFが50%以上）及びLVEFが軽度低下した心不全（HFmrEF：LVEFが40%～49%）患者を含む。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 フィネレノンの薬理学的分類

フィネレノンは、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）である。ステロイドホルモン、アルドステロン及びコルチゾールは、心臓、腎臓及び血管に広範に発現するミネラルコルチコイド受容体（MR）の天然リガンドである。MR の過剰活性化は、ナトリウム保持や内皮機能障害だけでなく、炎症や線維化を促進することで臓器障害の一因となり、慢性腎臓病（CKD）、心不全及び高血圧症などが生じる。フィネレノンは *in vitro* において強い MR 阻害活性と高い MR 選択性を併せ持つ化合物である。

化学名は (4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy 2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6 naphthyridine 3-carboxamide)である。

2.5.1.2 開発状況及び申請効能・効果

2.5.1.2.1 フィネレノンの開発状況

フィネレノンは 2 型糖尿病を合併する CKD の適応で 2021 年 7 月に米国で最初に承認された。国内では、「2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病　ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。」の効能・効果にて 2022 年 3 月に承認を取得した。

2.5.1.2.2 申請効能・効果

今回の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請は、心不全患者を対象とした臨床試験で評価したフィネレノンの有効性及び安全性に基づき、慢性心不全に関する適応の追加を申請するものである。

2.5.1.3 科学的背景

2.5.1.3.1 疾患の背景

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[1)]。心不全は生活の質（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[2)]。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く[3)]、心不全の外来患者の生存率を検討した 60 試験を対象としたメタアナリシスでは、1 年生存率は 86.5%、5 年生存率は 56.7%、10 年生存率は 34.9%と推定された[4)]。

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（以下、ESC ガイドライン 2016 年版）では、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[5)]。それ以降の研究では、HFmrEF は HFrEF と HFpEF の中間的特徴を示すことが示されてきた。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 [5,6)]。

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大規模コホート研究により、心不全患者の約半数を HFmrEF 及び HFpEF が占めることが

明らかになってきた[5,7,8]。これらの患者はしばしば入院に至り、その後の死亡率及び臨床イベント発現率が増加する。国外の報告では、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[9,10]。また、HFmrEF 患者の予後は HFpEF 患者より悪いとの報告もある[10,11]。更に、HFmrEF 及び HFpEF の有病率は高齢化に伴い増加しており、有効な治療法に対するメディカルニーズが増している[1]。

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、推計では心不全患者は 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[12]。日本循環器学会による循環器疾患診療実態調査（JROAD）と各施設の循環器医療に関する DPC 情報（JROAD-DPC）のデータベースを用いた JROADHF 研究によると、国内の心不全患者の退院後の 4 年生存率は 55.7%であり[13]、国外と同様に死亡率は未だ高い。

心不全患者に占める HFmrEF 及び HFpEF の割合は、国内でも半数以上にのぼり[14]、高齢化に伴い上昇している[15]。また、国内の心不全患者を対象としたレジストリー研究では、国外と同様、LVEF による分類で死亡又は再入院の割合に大きな差はないことが示されている。国内の代表的な前向き観察研究であり、心不全増悪のため入院治療を必要とした患者（登録期間：2004～2005 年）を対象とした JCARE-CARD では、退院後 1 年以内の死亡率及び再入院率は HFrEF 患者でそれぞれ 8.9%及び 23.7%、HFpEF 患者でそれぞれ 11.6%及び 25.7%、HFmrEF 患者でそれぞれ 7.0%及び 24.8%といずれの患者群でも高く、3 つの患者群間に大きな差はなかったと報告されている[16]。より近年の急性非代償性心不全患者を対象とした前向き観察研究である KCHF レジストリー（登録期間：2014～2016 年）でも、退院後の観察期間（中央値：470 日、四分位範囲：357～649 日）での全死亡の割合は、HFrEF 患者で 21.5%、HFmrEF 患者で 22.5%、HFpEF 患者で 24.0%と患者群間で差は認められていない[17]。

心不全は複数の病態生理学的メカニズムが寄与する複雑な病態である[18]。近年の薬物治療の進歩により心不全患者の予後改善が期待されてはいるが、心不全の複雑な病態は今なお治療を困難にしている。心不全の臨床イベント発現率は非常に高いため、その多因子性の性質を理解することが極めて重要である[19]。米国心臓協会（AHA）より近年発表された会長勧告では、代謝異常が心血管系及び腎に重大な影響を及ぼすこと、腎機能障害が心不全患者の中でも特に左室圧負荷や糖尿病といった併存疾患を有することの多い HFmrEF 患者及び HFpEF 患者のリスクを増加させることが強調されている[20]。HFmrEF 及び HFpEF の重要な寄与因子は炎症や酸化ストレスの増大、線維化、内皮機能障害であるとされ、炎症及び線維化が治療の標的となる可能性がある[21]。

2.5.1.3.2　治療の現状

HFmrEF 及び HFpEF は世界的に有病率が増加していることから将来的には心不全の主要なサブタイプとなると予測されているが、その治療法は限られており、アンメットメディカルニーズは高まり続けている[22,23]。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[1]。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最も安全かつ有効な治療法はほとんど確立されていない。

近年まで、HFpEF 患者の臨床イベント発現率及び死亡率に対してベネフィットを示した治療法は存在せず、国外のガイドライン〔ESC ガイドライン 2016 年版及び米国心臓病学会（ACC）/AHA/米国心不全学会（HFSA）ガイドライン 2017 年 Focused Update 版〕では、HFpEF 患者に対して併存疾患の管理と共にうっ血に伴う自覚症状の軽減を目的とした利尿薬の投与が主に推奨されていた[5,24]。また、HFmrEF 患者については、ESC ガイドライン 2016 年版では HFpEF 患者と同様の推奨であった[5]。

ナトリウム-グルコース共輸送体（SGLT）2阻害薬（エンパグリフロジン及びダパグリフロジン）は、LVEF が 40%超の心不全患者を対象とした大規模臨床試験（EMPEROR-Preserved 試験及び DELIVER 試験）で主要複合エンドポイント（心血管死、心不全による入院又は心不全による緊急受診）の有意な減少という臨床アウトカムの改善を示した初の薬物治療であり[25,26]、上記の試験結果に基づき、国内外で HFmrEF 及び HFpEF を含む成人の慢性心不全に対する適応を近年取得した。SGLT2 阻害薬は、国外の最新のガイドラインである 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[27]、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[28]。

前述のとおり、SGLT2 阻害薬（エンパグリフロジン及びダパグリフロジン）以外に、HFpEF 患者の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[28]、SGLT2 阻害薬以外の明確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は、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[27,28]。ESC ガイドライン 2023 年 Focused Update 版及び ACC/AHA/HFSA ガイドライン 2022 年版では、HFmrEF 患者に対して、MRA、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）、アンジオテンシン受容体/ネプリライシン阻害薬（ARNI）（サクビトリル/バルサルタン配合剤）及びβ遮断薬がクラスⅡb で推奨されている[27,28]。また、ACC/AHA/HFSA ガイドライン 2022 年版では、HFpEF 患者に対して、MRA、ARB 及び ARNI がクラスⅡb で推奨されている[28]。

国内でも同様に、SGLT2 阻害薬のエビデンスが報告される前に発行された急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）（以下、国内ガイドライン 2017 年版）及び 2021 年フォーカスアップデート版では、HFpEF 患者に対しては心不全症状を軽減させることを目的とした負荷軽減療法、心不全増悪に結びつく併存症に対する治療を行うことが基本とされており、うっ血症状に対する利尿薬の投与が主に推奨されている[29,30]。また、HFmrEF 患者に対しては、国内ガイドライン 2017 年版では特に薬物治療の推奨は設けられていなかった[29]。

SGLT2 阻害薬の慢性心不全の適応取得後に臨床現場で HFpEF 及び HFmrEF を含む心不全患者に対する SGLT2 阻害薬の使用機会が増加していることを鑑み、日本循環器学会及び日本心不全学会より 2023 年 6 月に「心不全治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」が発出された[31]。同 Recommendation では、「心不全患者において、SGLT2 阻害薬（ダパグリフロジンとエンパグリフロジン）は 2 型糖尿病の合併・非合併および LVEF にかかわらず、心不全イベントの抑制が報告されており、リスクとベネフィットを十分に勘案して積極的にその使用を検討する。」と LVEF にかかわらず SGLT2 阻害薬の使用が推奨されている。

なお、HFmrEF 患者及び HFpEF 患者に対する他の薬物治療に関しては、前述のうっ血に対する利尿薬の投与を除き、国外のガイドラインと同様に弱い推奨となっている。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[29]。2021 年フォーカスアップデート版では、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た〔利尿薬が投与されているニューヨーク心臓協会（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〕[30]。

以上のように、HFmrEF 患者及び HFpEF 患者に対する薬物治療は、国内のガイドライン及び Recommendation では、国外のガイドラインとおおむね同様の推奨となっている。

治療の進歩がみられているにもかかわらず、HFmrEF 患者及び HFpEF 患者では、今なお臨床イベント発現率及び死亡率が高くあり続けている[26)]。特に入院や利尿薬の静脈投与を必要とするような症状の悪化をきたす患者は、そのような臨床イベントのない患者よりも予後が悪いとされている[32)]。国内外のガイドラインでは、HFrEF 患者に対して ACEI/ARB/ARNI、β遮断薬、MRA 及び SGLT2 阻害薬の 4 種類の薬物治療が推奨され治療の柱となっている一方で[27,28,30)]、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。

2.5.1.3.3　フィネレノンの作用機序及び科学的妥当性

過去 20 年以上にわたり、MR が心血管及び腎疾患において多面的な役割を担うことが認識されてきた。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している[33)]。

フィネレノンは、非ステロイド型、強力かつ選択的な MRA であり、LVEF 及びそれに関連する併存疾患によらず、心不全の病態の中心であるアルドステロンによる MR 過剰活性化を阻害する。

フィネレノンは、様々な非臨床動物モデルにおいて詳細に特徴づけられており、高血圧誘発臓器障害のラットモデルでは機能的及び器質的な心臓及び腎臓の障害が軽減され[34,35)]、慢性心筋梗塞ラットモデルにおいては拡張機能の改善が認められた[34)]。更に、フィネレノンは CKD マウスモデルにおいて拡張機能障害を改善し[36)]、2 型糖尿病のラットモデルを用いた 3 ヵ月間の長期試験においても、蛋白尿を低下させ、左室拡張機能障害を改善し、左室肥大及びコラーゲン密度を低下させた[37)]。ごく近年、糖尿病性 ZSF1 ラット（2.6.2.2.2.2）及び非糖尿病性 CKD ラット（2.6.2.2.2.1）において、フィネレノン投与により左心室線維化、左心室拡張機能障害及び左心室の心筋灌流の低下が改善することが示された。

既承認の適応症におけるフィネレノンの長期臨床使用を支持する目的で、副次的薬理試験、安全性薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験に関する詳細な評価が実施された〔「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）2.4 及び 2.6〕。心疾患の適応での開発では、小児 CKD 患者での開発から除外された生後 6 ヵ月未満の患者を含む小児開発の根拠とするため、幼若ラット毒性試験（2.6.6.6.1）が追加で実施された。この非臨床データパッケージは、フィネレノン 40mg までの 1 日 1 回投与による心疾患治療での開発を支持する根拠となっており、フィネレノンが LVEF 40%以上の心不全患者にも有益である可能性を示唆している。

なお、2 型糖尿病を合併する CKD 患者を対象に、推算糸球体ろ過量（eGFR）及びカリウム値の変化を指標とした用量漸増法でフィネレノン 10mg 又は 20mg を 1 日 1 回投与した国際共同第Ⅲ相試験〔試験 16244（FIDELIO-DKD 試験）及び試験 17530（FIGARO-DKD 試験）〕では、フィネレノンは腎機能及び心機能の双方に保護的に寄与する明確なベネフィットを示した（CTD-CKD 2.5）。

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示されている[38)]。フィネレノンはナトリウム利尿作用により体内のナトリウム貯留を抑制する。フィネレノンは MR の過剰活性化を阻害することにより、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[38,39)]。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。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験では、857 例を対象とした臨床薬理試験 32 試験において、フィネレノンの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態の評価を行った（2.7.2.3）。第Ⅰ相試験の概要は 2.7.2.1.2 及び表 2.7.2.1-1 に示した。

フィネレノンは、第Ⅰ相試験において一貫して安全であり、忍容性も良好であった。投与量の範囲は、単回投与では 1～80mg、10 日間の反復投与では 10、20 及び 40mg 1 日 1 回、並びに 10 及び 20mg 1 日 2 回であった。健康被験者を対象とした試験に加えて、腎機能障害又は肝機能障害、年齢及び性別がフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響を、適切な集団を対象とした第Ⅰ相試験で評価した。更に、第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相のデータを用いた母集団薬物動態解析で、フィネレノンの特性を評価した。

初回申請時に提出した第Ⅰ相試験に加えて、フィネレノン 40mg の使用を支持する目的で新たに第Ⅰ相試験 4 試験を実施した。試験 21081 では、高脂肪・高カロリー食によりフィネレノン 40mg 投与時の総曝露量（AUC）は影響を受けなかったが、最高血中濃度（C_{max}）は 23%低下し、t_{max} は 0.75 時間から 3.00 時間に遅延した（2.7.1.1.5.3）。試験 22292 では、フィネレノン 40mg 錠を 1 錠投与したときと 20mg 錠を 2 錠投与したときの生物学的同等性が示された（2.7.1.1.5.2）。試験 21429 では、フィネレノン 40mg の投与は、乳癌耐性タンパク（BCRP）及び有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）の基質薬の AUC 及び C_{max} に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.3.2.1）。試験 22285 では、フィネレノン 40mg の 1 日 1 回投与は、チトクローム P450（CYP）3A4 及び CYP2C8 の弱い阻害薬であり、感受性の高い基質の曝露量を増加させることが示された（2.7.2.2.3.2.2）。これら 4 試験から、フィネレノン 40mg の投与は健康成人被験者において安全であり、忍容性も良好であると結論づけられた。

2.5.1.4.2 第Ⅱ相試験

フィネレノンをプラセボ、スピロノラクトン、又はエプレレノンと比較する目的で実施した第Ⅱ相試験 5 試験において、合計で 2,000 例超の被験者がフィネレノンの投与を受けた。フィネレノンは、これらの 5 試験すべてにおいて安全であり、忍容性も良好であることが認められ、フィネレノンの作用機序に伴う血清カリウム値の上昇を除いて、臨床検査値、バイタルサイン又は心電図パラメータにおいて重要な有害作用の徴候は認められなかった（CTD-CKD 2.7.4.3）。

特に注目すべき点として、軽度又は中等度の CKD を有する HFrEF 患者を対象とした国外前期第Ⅱ相試験 14563（ARTS 試験）において、フィネレノンはスピロノラクトンと同程度にヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）を低下させ、高カリウム血症及び腎臓に関連する有害事象のリスクはスピロノラクトンより低いことが示された（2.7.6.7）。また、2 型糖尿病又は中等度の CKD を有する HFrEF 患者を対象とした国外後期第Ⅱ相試験 14564（ARTS-HF 試験）では、フィネレノン 1 日 20mg までの投与により、エプレレノンと同程度の NT-proBNP の低下に加え、エプレレノンと比較して、すべての原因による死亡、心血管死、心血管疾患による入院及び心不全増悪による緊急受診の複合エンドポイントのリスクを減少し、心血管ベネフィットの初期徴候が認められた（2.7.6.8）。更に、2 型糖尿病又は中等度の CKD を有する HFrEF 患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験 16815（ARTS-HF Japan 試験）では、被験者が少ないため結論は限定的であるものの、エプレレノン群と比較して、フィネレノンの高用量の 3 群（7.5～15mg、10～20mg 及び 15～20mg 群）で NT-proBNP をより低下させた（2.7.6.6）。

フィネレノン 40mg の効果を支持するために、試験 14564 のデータを用いた薬物動態-薬力学（PK/PD）モデルが構築された。NT-proBNP に関する PK/PD 解析及び NT-proBNP と心血管アウトカ

ムを関連づけたメタモデルから、フィネレノン 40mg は低用量と比較して心血管系への有効性を高める可能性が示されている（2.7.2.2.5.1）。

血清カリウム濃度及び eGFR に対する PK/PD 解析の結果、eGFR が 60mL/min/1.73m²超の患者におけるフィネレノン 40mg の投与は、eGFR が 60mL/min/1.73m²以下の患者におけるフィネレノン 20mg の投与と比較して曝露量が大きな重なりを示しており、eGFR が 60mL/min/1.73m²超の患者におけるフィネレノン 20mg の投与と比較して、血清カリウム濃度及び eGFR に対する追加の影響は限定的であることが示された（2.7.2.2.5.1.1）。これらの解析に基づき、eGFR が 60mL/min/1.73m²超の患者においてフィネレノンを 40mg まで増量することは安全であると考えられた。

第Ⅱ相試験 5 試験のうち、心不全患者を対象とした試験 14563、試験 14564 及び試験 16815 は、前述のとおり HFrEF 患者でのフィネレノンの有効性及び安全性を評価したものであり、第Ⅲ相試験の推奨用法・用量の設定の際に考慮したため、参考資料として本申請のデータパッケージに含める。

すべての第Ⅱ相試験の概要及びデザインの詳細については CTD-CKD 2.7.3.2.1 を参照のこと。

2.5.1.4.3　第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験プログラムは、国際共同第Ⅲ相試験である試験 20103（FINEARTS-HF 試験）に加えて、既に完了している試験 16244 及び試験 17530 から構成されている。

試験 20103 は 2020 年に開始されたが、その当時は HFpEF 患者に対してベネフィットを示した薬物治療は存在せず、国内外のガイドラインでは、HFpEF 患者に対して併存疾患の管理と共にうっ血に伴う自覚症状の軽減を目的とした利尿薬の投与が主に推奨されていた（2.5.1.3.2）。非ステロイド型選択的 MRA であるフィネレノンは、心不全の病態の中心であるアルドステロンによる MR 過剰活性化を阻害することから、心不全に対する新たな治療選択肢となる可能性がある（2.5.1.3.3）。

試験 20103 は、LVEF 40%以上の心不全（NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度）患者を対象に、心血管死及びすべて（初発及び再発）の心不全イベント（心不全による入院又は心不全による緊急受診）の発現率を低下させるために、うっ血及び併存疾患に対する基礎治療に上乗せしたフィネレノンの有効性及び安全性を検討した長期のイベント主導型試験である。試験 20103 では、フィネレノン 10mg 及び 20mg に加えて、心不全患者に対するベネフィット・リスクバランスの改善を示した第Ⅱ相試験の PK/PD モデルのデータに基づき、フィネレノン 40mg も推奨用量に含めた。[redacted]については、[redacted]。

試験 20103 の計画当時、国内外の観察研究を[redacted]した。その結果、[redacted]は[redacted]であったが、[redacted]に[redacted][16,40,41,42,43]。また、これらの国内外の観察研究[redacted]、[redacted]、[redacted]。[redacted]、[redacted]、[redacted]であり、[redacted]。以上のことから、[redacted]と判断した。

試験 20103 に基づいて LVEF 40%以上の心不全患者におけるフィネレノンの有効性及び安全性を評価したため、試験 20103 を評価資料とした。

2 型糖尿病を合併する CKD 患者を対象とした試験 16244 及び試験 17530 では、NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度の HFrEF 患者を除外していたが、無症候性又は NYHA 心機能分類Ⅰ度の HFrEF、（NYHA 心機能分類に関わらず）HFmrEF 又は HFpEF 患者を組入れ可能としたため、組入れられた被験者の約 8%が心不全を有していた（CTD-CKD 2.5.4.3.1 及び 2.5.4.3.2）。試験 16244 及び試験 17530 の併合解析（以下、FIDELITY）の安全性データを、LVEF 40%以上の心不全患者におけるフィネレノンの安全性評価の参考に用いた。

本申請に使用する第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の一覧を表 2.5.1-1 に示す。

資料一覧（第 5 部添付資料へのリンク）

表 2.5.1-1　フィネレノンの第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

相	試験番号/ 報告書番号/ 略称 参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量/投与期間
国際共同 第Ⅲ相	試験 20103/ B002803/ FINEARTS-HF 5.3.5.1.1 2.7.6.5 日本人解析/ B002803_J 5.3.5.1.2	評価	有効性 安全性	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、イベント主導型	LVEF が 40%以上の心不全患者（NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度）	全被験者：5,986 例 フィネレノン群 2,993 例 プラセボ群 2,993 例 日本人：286 例 フィネレノン群 143 例 プラセボ群 143 例	フィネレノン群：[a] 開始用量 10 又は 20mg 維持用量 20 又は 40mg 1 日 1 回経口投与 プラセボ群：[a] 1 日 1 回経口投与 投与期間：18～42 ヵ月間（計画時）
国際共同 第Ⅲ相	試験 17530/ PH-39747/ FIGARO-DKD CTD-CKD 5.3.5.1.7 2.7.6.32 2.7.6.32.a	-	有効性 安全性	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、イベント主導型	DKD 患者	全被験者：7,341 例 フィネレノン群 3,683 例 プラセボ群 3,658 例 日本人：503 例 フィネレノン群 251 例 プラセボ群 252 例	フィネレノン群：[b] 10 又は 20mg 1 日 1 回経口投与 プラセボ群：[b] 1 日 1 回経口投与 投与期間：最長約 3.5～4 年間（計画時）
国際共同 第Ⅲ相	試験 16244/ PH-39746/ FIDELIO-DKD CTD-CKD 5.3.5.1.6 2.7.6.30	-	有効性 安全性	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、イベント主導型	DKD 患者	全被験者：5,658 例 フィネレノン群 2,827 例 プラセボ群 2,831 例 日本人：413 例 フィネレノン群 208 例 プラセボ群 205 例	フィネレノン群：[b] 10 又は 20mg 1 日 1 回経口投与 プラセボ群：[b] 1 日 1 回経口投与 投与期間：最長約 3.5 年間（計画時）

相	試験番号/ 報告書番号/ 略称 参照項目	資料区分	試験目的	試験デザイン	対象	投与例数	用法・用量/投与期間
国外 第Ⅱ相	試験 14563/ A52945/ ARTS 5.3.5.1.5 2.7.6.7	参考	安全性 忍容性	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較（パートBのスピロノラクトン群のみ非盲検）	軽度（パートA）又は中等度（パートB）のCKDを有する慢性心不全患者	パートA 全被験者：65例 フィネレノン群 2.5mg 16例 5mg 16例 10mg 17例 プラセボ群16例 パートB 全被験者：392例 フィネレノン群 2.5mg 66例 5mg 67例 10mg 67例 5mg 1日2回64例 プラセボ群65例 スピロノラクトン群63例	パートA：4群 フィネレノン2.5、5、10mg又はプラセボ1日1回経口投与 パートB：6群[c] フィネレノン群：2.5、5又は10mg 1日1回、5mg 1日2回経口投与 プラセボ群：1日2回経口投与 スピロノラクトン群：25mg 1日1回経口投与（第15日に増量） 投与期間：4週間
国外 第Ⅱ相	試験 14564/ PH-38020/ ARTS-HF 5.3.5.1.6 2.7.6.8	参考	有効性 安全性	多施設共同、無作為化、二重盲検（ダブルダミー法）、実薬対照、アダプティブデザイン、並行群間比較	2型糖尿病又は中等度のCKDを有する慢性心不全患者	全被験者：1,057例 フィネレノン群 2.5-5mg 172例 5-10mg 163例 7.5-15mg 167例 10-20mg 170例 15-20mg 163例 エプレレノン群222例	フィネレノン群：[d] 2.5、5、7.5、10又は15mg 1日1回経口投与（第30日に増量） エプレレノン群：[e] 25mg 隔日経口投与（第30、60日に増量） 投与期間：90日間
国内 第Ⅱ相	試験 16815/ PH-37594/ ARTS-HF Japan 5.3.5.1.4 2.7.6.6	参考	有効性 安全性	多施設共同、無作為化、二重盲検（ダブルダミー法）、実薬対照、アダプティブデザイン、並行群間比較	2型糖尿病又は中等度のCKDを有する慢性心不全患者	日本人：72例 フィネレノン群 2.5-5mg 13例 5-10mg 13例 7.5-15mg 11例 10-20mg 11例 15-20mg 11例 エプレレノン群13例	フィネレノン群：[d] 2.5、5、7.5、10又は15mg 1日1回経口投与（第30日に増量） エプレレノン群：[e] 25mg 隔日経口投与（第30、60日に増量） 投与期間：90日間

a ベースライン来院時のeGFRが60mL/min/1.73m²以下の場合は10mg、60mL/min/1.73m²超の場合は20mgで開始し、第1ヵ月以降のeGFR及びカリウム値に基づく基準により維持用量まで増量（プラセボ群は見かけ上の増量を実施。詳細は2.7.6.5.1参照）。

b スクリーニング来院時のeGFRが60mL/min/1.73m²未満の場合は10mg、60mL/min/1.73m²以上の場合は20mgで開始し、第1ヵ月以降のeGFR及びカリウム値に基づく基準により10mgで開始した被験者は20mgに増量（プラセボ群は見かけ上の増量を実施。詳細はCTD-CKD 2.7.6.30.1及び2.7.6.32.1参照）。

c 1日1回投与群ではフィネレノンを午前中及びプラセボを夕方投与し、1日2回投与群ではフィネレノンを午前中及び夕方に投与。スピロノラクトン群は第15日に血清カリウム値が4.8mmol/L以下の場合50mg 1日1回に増量。

d エプレレノンのプラセボ1日1回と併用投与。第30日に血清カリウム値が5.0mmol/L以下の場合、それぞれ5、10、15又は20mg 1日1回に増量。

e エプレレノンのプラセボと交互に隔日投与し、フィネレノンのプラセボ1日1回と併用投与。第30、60日に血清カリウム値が5.0mmol/L以下の場合、それぞれ25mg 1日1回、50mg 1日1回に増量。

2.5.1.5　規制当局との協議の概要

慢性心不全に関する申請効能・効果を裏付ける臨床開発プログラムの策定にあたり、国際共同第Ⅲ相試験である試験 20103 の開始前に得られた各国の規制当局からのガイダンスに従って計画を立て、試験の実施及び解析を行うこととした。

[redacted]には[redacted]である[redacted]（[redacted]、20[redacted]年[redacted]月）、[redacted]（[redacted]、20[redacted]年[redacted]月）及び[redacted]（[redacted]、20[redacted]年[redacted]月）から助言を得た。また、日本においても、20[redacted]年[redacted]月に医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と[redacted]相談（[redacted]）を実施した。これら各国の規制当局から得られた助言を、[redacted]を行った。

主な規制当局との協議の結果を表 2.5.1-2 に示す。

表 2.5.1-2　規制当局との協議

規制当局との協議	実施年月	協議の内容及び結果
[redacted]		
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	・[redacted]との見解が示された。 ・[redacted]について[redacted]を得た。[redacted]について[redacted]について[redacted]について[redacted]された。 ・[redacted]について[redacted]について[redacted]を得た。
[redacted]		
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	・[redacted]について[redacted]について[redacted]について[redacted]を得た。[redacted]について[redacted]との見解が示された。
[redacted]		
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	・[redacted]との見解が示された。 ・[redacted]について[redacted]を得た。 ・[redacted]について[redacted]を得た。
日本		
機構[redacted]相談	20[redacted]年[redacted]月	・[redacted]について[redacted]を得た。 ・[redacted]について[redacted]を得た。 ・[redacted]を得た。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

CTD-CKD 2.5.2に、フィネレノンの生物薬剤学的特徴の詳細を示す。CTD-CKDの提出後に、40mg投与の開発を裏付けるための試験を実施した。用量比例性及び食事の影響を検討した試験では、フィネレノン40mgは食事の有無にかかわらず投与可能であり、40mg錠は20mg錠と用量比例性があることが確認された。また、フィネレノンの市販製剤20mg錠2錠と40mg錠1錠を比較する生物学的同等性試験では、2製剤間の生物学的同等性が示された。これらの試験の詳細は、2.7.1.2を参照のこと。なお、本申請にあたって市販製剤40mg錠の申請は行わず、フィネレノン40mgを投与する際には市販製剤20mg錠2錠投与とすることを予定している。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

参照項目：2.7.2.1.2.7
2.7.2.2.3.2.1
2.7.2.2.3.2.2
2.7.2.2.5.2.1
2.7.2.2.5.3.1

フィネレノンの薬物動態の概要は、CTD-CKD 2.5.3.1 を参照のこと。

試験 20103 のすべての被験者を対象に、薬物動態評価用の検体を少数ポイントで採取し、本申請で適応となる患者における薬物動態を検討した。その結果、フィネレノンの薬物動態は、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験及び既に完了した第Ⅲ相試験（試験 16244 及び試験 17530）で観察されたものと同様、検討した用量範囲で線形性を示した。評価時点での eGFR が見かけの全身クリアランス（CL/F）及び絶対的バイオアベイラビリティ（F）に影響を与えることが特定されたが、それ以外には、フィネレノンの薬物動態に時間の経過とともに変化をもたらす特性は認められなかった。

In vitro 試験の結果から、フィネレノンの BCRP に対する阻害作用が示された。また、フィネレノンの代謝物である M-1a 及び M-1b による OATP の分子種 OATP アイソフォーム 1B1（OATP1B1）に対する阻害作用、並びに M-1a、M-1b 及び M-3a による OATP アイソフォーム 1B3（OATP1B3）に対する阻害作用が示された。この結果を踏まえ、BCRP 及び OATP の両方の臨床的基質[44)]であるロスバスタチンを用いて、新たに試験 21429 を実施した。フィネレノン及びその代謝物の血漿中濃度の定常状態下において、ロスバスタチンとフィネレノン 40mg を併用投与（同時又はロスバスタチン投与 4.25 時間後にフィネレノン投与）したとき、ロスバスタチン単独投与時と比較して、ロスバスタチンの AUC 及び C_{max} に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

フィネレノン 40mg が CYP3A4 及び CYP2C8 を阻害する可能性を検討するために、新たに第Ⅰ相試験（試験 22285）を実施した。フィネレノン及びその代謝物の血漿中濃度の定常状態下において、フィネレノンをミダゾラム（CYP3A4 の感受性の高い基質）又はレパグリニド（CYP2C8 の感受性の高い基質）と併用投与したとき、両基質ともに総曝露量（AUC）の増加が示されたが、最大曝露量（C_{max}）の増加の程度は低かった。薬物相互作用に関する現行のガイドラインに基づくと、フィネレノン 40mg の 1 日 1 回投与は CYP3A4 及び CYP2C8 の弱い阻害薬と考えられる。詳細は 2.5.5.5.3 に示す。

フィネレノンが P-糖タンパク（P-gp）を阻害する可能性を評価した既報告の *in vitro* 試験では、臨床的に意味のある P-gp 阻害は示されなかったが、異なるアッセイ系を用いた *in vitro* での評価により、フィネレノンは 20mg 及び 40mg の用量で P-gp 阻害を示す可能性が示された（CTD-CKD 2.6.4.8.4）。既報告の P-gp の感受性の高い基質であるジゴキシンを用いた第Ⅰ相試験（CTD-CKD 2.7.2.1.2.7）により、フィネレノン 20mg では影響を及ぼさないことが確認済みである。本申請に際し、生理学的薬物速度論（PBPK）解析を用いて検討した結果、フィネレノンはより高用量の 40mg でも P-gp を阻害しないことが示された。

2.5.3.2 薬力学

CTD-CKD で提出した、本申請での適応に関連するフィネレノンの薬力学情報を以下に示す。

- 第Ⅰ相試験の結果として、主要及び副次的な薬理作用の検討、他剤との薬物動態及び薬力学的相互作用の検討、民族的要因が薬力学的反応に及ぼす影響、及びQT間隔/補正QT間隔（QT/QTc）評価に関する各成績（CTD-CKD 2.5.3.2.1～2.5.3.2.4）

- 第Ⅱ相試験（試験14564及び試験16815）における、NT-proBNP、血清カリウム及びeGFRに関する曝露-反応関係（CTD-CKD 2.7.2.2.5.3）

本申請に際し、試験 20103 の計画を裏付けるため、これらから更に拡大した解析を実施した（2.5.3.2.1）。更にそれ以降に実施した、曝露-反応関係のモデル解析は、試験 20103 のデータに基づいている（2.5.3.2.3～2.5.3.2.5）。また、心室再分極に影響を与える可能性について、フィネレノン 40mg 投与時に外因性要因が重なったときの安全性を裏付ける目的で、QT/QTc 評価試験（試験 15113）でのデータを用いた薬物濃度-補正 QT 間隔（C-QTc）解析を新たに実施した（2.5.3.2.2）。

2.5.3.2.1 試験 20103 の計画を支持する曝露-反応関係の解析

参照項目：2.7.2.2.5.1

2 型糖尿病又は中等度 CKD を有する慢性心不全患者を対象とした試験 14564 のデータに基づく PK/PD 解析、及び 2 型糖尿病を合併する CKD 患者を対象とした試験 16244 のデータに基づく PK/PD 解析により、試験 20103 におけるフィネレノン 40mg の有効性評価が補完され、安全性評価が裏付けられた。

試験 14564 のデータを用いた NT-proBNP の PK/PD 解析の結果と、NT-proBNP を心血管アウトカムと関連づけるメタモデル[45]から、フィネレノン 40mg の投与は低用量投与時よりも高い心血管系の有効性を示す可能性が示された。更に、試験 20103 の実施前に得られたデータから作成されたモデル解析より、試験 20103 に 40mg 投与を選択肢として含めるために設定された用量漸増の投与スキームを用いることで高カリウム血症のリスクを効果的にコントロールできることが示唆された。

2.5.3.2.2 QTc に関する曝露-反応関係（QT/QTc 評価試験）

参照項目：2.7.2.1.2.4.3
2.7.2.2.5.3.2

QT/QTc 評価試験（試験 15113）のデータを用いた C-QTc 解析の結果、QT/QTc 評価試験でフィネレノン 80mg を単回投与したときに観察された血漿中濃度の最高値における ΔΔQTcF〔プラセボ補正した QT 間隔（Fridericia 法）（QTcF）のベースラインからの変化量〕の両側 90%信頼区間（CI）の上限は 4.4ms であり、規制当局の関心のある閾値である 10ms を下回っていたことから、フィネレノンは、この最高値までの曝露量の範囲で心室の再分極までの時間に問題となる延長を生じないことが示された。

試験 20103 でフィネレノン 40mg を投与したとき、定常状態でのフィネレノン濃度の推定平均値及び個別の最高値はいずれも QT/QTc 評価試験で健康被験者に 80mg を単回投与したときの曝露量の範囲内であった。すなわち、QT/QTc 評価試験における最高血漿中濃度は、試験 20103 で推定された曝露量の範囲を超えており、試験 20103 で検討した患者集団における最高 40mg の用量では、フィネレノンは QTc 間隔延長の臨床的に重大なリスクとはならない。

2.5.3.2.3 血清カリウム濃度に関する曝露-反応関係（試験 20103）

参照項目：2.7.2.1.2.4.1
2.7.2.2.5.2.2

これまでに実施した第Ⅲ相試験のデータを用いた血清カリウム濃度に関する曝露-反応関係のモデル解析では、血清カリウム濃度を管理するために実施した用量漸増の投与スキームにより、フィネレノンの用量とカリウム濃度との間に逆相関があることが示されている（CTD-CKD 2.5.3.2.6）。

試験 20103 では、血清カリウム濃度は用量調節の基準となるフィネレノンの安全性マーカーであり、選択基準でもあった。試験期間中、血清カリウム濃度が 5.0mmol/L 未満の場合は増量、5.5mmol/L 以上の場合は減量又は投与中断することとした。

試験 20103 の用量漸増の投与スキームで得られたデータに基づいて構築された母集団 PK/PD 解析結果は、以前の試験 16244 及び試験 17530 のデータを用いた解析（CTD-CKD 2.5.3.2.6、5.3.3.5.11）の結果と同様であった。要約すると、これらのモデルを用いた解析から、用量漸増の投与スキームは、フィネレノンのより高い用量及び曝露量において、血清カリウムの上昇を管理し、高カリウム血症を予防するための重要な要素であることが示された。フィネレノンに対する忍容性が低い患者は、最低用量の 10mg 1 日 1 回を投与される傾向があり、忍容性が高い患者は、ベースラインの eGFR に応じて、より高用量の 20 又は 40mg を投与された。

CYP3A4 阻害薬はフィネレノンの曝露量を増加させるため、CYP3A4 阻害薬の併用投与が血清カリウム濃度に影響を及ぼす可能性を検討した。CYP3A4 阻害薬の併用投与による血清カリウム濃度の上昇は示されなかった。これは、モデル解析において CYP3A4 阻害薬の併用が共変量として特定されなかったことと一致している。詳細は 2.5.5.5.3 を参照のこと。

2.5.3.2.4 試験 20103 の評価項目に関する曝露-イベント発現までの時間解析

参照項目：2.7.2.1.2.4.2
2.7.2.2.5.2.4

試験 20103 のデータから、患者個別の実際の投与歴、フィネレノンの薬物動態パラメータ及び潜在的な予後因子を考慮して、パラメトリック RTTE（繰り返し発生するイベント発現までの期間）モデルを作成し、試験 20103 における主要心血管複合エンドポイントに関する曝露-反応関係を検討した。曝露-反応解析により、有意な治療効果（例えば、フィネレノンによるリスク低下）が確認された。最終 RTTE モデルにより、フィネレノンは高用量（20mg 又は 40mg）であるほど低用量（10mg）に比べて治療効果が高くなることが予測されるが、推定される曝露-反応関係の不確実性により、高用量で予測される治療効果の増強を 95%の信頼度で実証することはできなかった。

2.5.3.2.5 NT-proBNP に関する曝露-反応関係（試験 20103）

参照項目：2.7.2.1.2.4.2
2.7.2.2.5.2.3

NT-proBNP は試験 14564 の主要評価項目であり、試験 20103 では臨床的な心血管アウトカムを予測できるバイオマーカーとして評価した。試験 20103 のデータを用いた NT-proBNP に関するフィネレノンの曝露-反応関係を検討した母集団 PK/PD モデル解析より、フィネレノンの用量が高用量であるほど治療効果が高くなることが予測され、NT-proBNP 減少の最大薬理効果（E_{max}）及び 50%有効濃度（EC_{50}）は、それぞれ 23.3%及び 621 μg·h/L と推定された。また、SGLT2 阻害薬

及びグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）アゴニストの併用投与は、フィネレノンによるNT-proBNP低下効果に統計学的に有意な影響を与えることはなかった。NT-proBNP は有効性を予測するバイオマーカーであることを考慮すると、この解析により、試験 20103 で検証された結果と同様、適格な患者へのより高用量のフィネレノンの投与がベネフィットをもたらすことが示された。

2.5.4 有効性の概括評価

本項では、うっ血及び併存疾患に対する基礎治療を受けている LVEF 40%以上の症候性心不全患者（HFmrEF 又は HFpEF、NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度）を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、イベント主導型、第Ⅲ相試験である試験 20103 の結果について示す。

心不全患者を対象に実施した第Ⅱ相試験 3 試験の有効性の結果については 2.7.6.6～2.7.6.8 を参照のこと。

2.5.4.1 試験 20103 の試験デザイン及び有効性の解析

参照項目： 2.7.3.2.1.3
2.7.6.5

本承認申請の適応症（2.5.1.2.2）におけるフィネレノンの有効性は、試験 20103 の結果に基づき評価した。試験 20103 は、約 6,000 例の被験者を対象とした、32 ヵ月間（中央値）の試験期間におけるイベント主導型試験であり、LVEF 40%以上の広範な病態を有する心不全患者を対象に、非ステロイド型 MRA であるフィネレノンの有効性を評価した大規模長期アウトカム試験であった。

試験 20103 は、NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度の心不全と診断され、無作為割付け前に少なくとも 30 日間利尿薬を投与されていた 40 歳以上の成人患者において、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〕の発現率の低下に関して、プラセボに対するフィネレノンの優越性を検討することを目的とした試験デザインであった。NT-proBNP の上昇が認められている患者を組入れ、LVEF 40%以上の心不全患者に対するフィネレノンの有効性を評価した。外来受診、入院直後又は入院中のいずれの患者も組入れ可能とした。LVEF 60%以上の患者の組入れの上限を全体の 20%とすることとし[46]、eGFR が 25mL/min/1.73m^2 以上及び血清/血漿中カリウム値が 5.0mmol/L 以下の患者を対象とした。

試験 20103 では、フィネレノンに対する忍容性を維持しながら、適切な曝露量及び有効性を確保するために、被験者個々の臨床状態に応じた用量調節を行った。投与スキームに従い、治験薬の開始用量及び維持用量をベースラインの eGFR に基づいて決定し、フィネレノン（10、20 又は 40mg）又はプラセボを 1 日 1 回投与した。本試験では有効性主要評価項目のイベントが目標件数に達するまで試験を継続することとし、試験終了が通知された後、各被験者の試験終了来院又は最終連絡時まで、有効性評価項目に該当するイベント発現の確認及び安全性の評価を行った。

本試験の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）〕とした。副次評価項目は、すべての（初発及び再発）心不全イベント、第 6、9 及び 12 ヵ月におけるカンザスシティ心筋症質問票（KCCQ）の Total Symptom Score（TSS）（以下、KCCQ-TSS）のベースラインからの変化量、第 12 ヵ月における NYHA 心機能分類のベースラインからの改善、50%腎複合エンドポイント（4 週間以上持続するベースライン値から 50%以上の持続的な eGFR 低下、持続的な eGFR の 15mL/min/1.73m^2 未満への低下、透析の開始又は腎移植）の最初の発現までの期間、並びにすべての原因による死亡までの期間とした。

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までの期間を除く）は、逐次的検定手順を用いて検定を行った。すべての原因による死亡までの期間については、主要仮説が棄却された後、逐次的検定手順とは別に探索的に検定を行った。なお、本試験で設定した主要 estimand 及び統計解析手法については、複数の公表文献で妥当性の評価や考察が行われている[47,48,49]。

主要評価項目及び副次評価項目の解析には、臨床イベント判定委員会（CEC）が評価したイベントを用いた。ただし、副次評価項目の 50%腎複合エンドポイントの構成要素である「4 週間以上持続するベースライン値から 50%以上の持続的な eGFR 低下」及び「持続的な eGFR の 15mL/min/1.73m^{2}未満への低下」については、中央検査機関の測定値に基づいて評価し、CEC の評価を必要としなかった。

有効性の評価項目の主要解析は、最大の解析対象集団（FAS）を対象とした。FAS の解析では、無作為割付け日から、各被験者の試験終了来院日又は試験終了通知後 28 日までのデータを対象とした。

2.5.4.2　試験対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

参照項目：2.7.3.2.1.4
2.7.3.2.1.5
2.7.3.2.1.6
2.7.6.5.2.1

37 ヵ国において 6,016 例（フィネレノン群 3,011 例、プラセボ群 3,005 例）が無作為割付けされた。このうち、6,001 例（3,003 例、2,998 例）を FAS とした。

無作為割付けされた 6,016 例のうち、5,982 例（99.4%）が試験を完了した（フィネレノン群 2,996 例、プラセボ群 2,986 例）。試験を完了しなかった 19 例（0.3%）の内訳は、同意撤回が 13 例（6 例、7 例）及び追跡不能が 6 例（1 例、5 例）であった。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関連する事象により試験の参加に影響を受けた被験者の割合は両群でいずれも 18.4%であり、ロシア/ウクライナ地域の危機により治験薬の投与を完了しなかった被験者はわずか（6 例）であった。

FAS の 6,001 例のうち、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた 5,986 例（各群でいずれも 2,993 例）を安全性解析対象集団（SAF）とした。

FAS において、治験薬の投与を中止した被験者の割合はフィネレノン群で 31.7%及びプラセボ群で 32.6%であり、治験薬の投与を完了しなかった主な理由は死亡（それぞれ 11.1%及び 11.9%）であった。試験期間における治験薬の投与中止の経時的な推移は、フィネレノン群とプラセボ群で同様であった（B002803/Figure 8.1.4/1）。

人口統計学的特性は、概して両群で同様であった。FAS の約半数（45.5%）が女性であり、3 分の 1 以上（78.9%）は白人であった。体格指数（BMI）の平均値±標準偏差（SD）は 29.94±6.12kg/m^{2}であった。平均年齢±SD は 71.99±9.65 歳であり、ほとんどが 65～74 歳（36.3%）及び 75～84 歳（34.8%）であった。地域は、東ヨーロッパが 44.2%、西ヨーロッパ・オセアニア及びその他が 20.9%、アジアが 16.4%、ラテンアメリカが 10.7%及び北米が 7.8%であった。

ベースラインの疾患特性についても概して両群で同様であった。FAS のほとんどが LVEF 50%以上 60%未満（44.6%）又は LVEF 50%未満（36.2%）であり、NYHA 心機能分類は、Ⅲ度（30.2%）又はⅣ度（0.7%）と比較してⅡ度（69.1%）の割合が高かった。無作為割付け前の最新の心不全イベントの発現時期は、無作為割付けの 3 ヵ月より前又は心不全イベント歴なし（45.9%）、又は無作為割付けの 7 日より前 3 ヵ月以内（33.8%）が多く、無作為割付け前 7 日以内は FAS の約 5 分の 1（20.3%）であった。

ベースラインにおける収縮期血圧の平均値は 129.39mmHg であった。eGFR の平均値は 62.11mL/min/1.73m^{2}であり、51.9%の被験者は eGFR が 60mL/min/1.73m^{2}以上であった。尿中アルブミン/クレアチニン比（UACR）の中央値は 18mg/g であり、被験者の過半数（58.5%）が 30mg/g

未満であった（30～300mg/g 未満が 28.5%、300mg/g 以上が 9.6%）。血清カリウム値の平均値は 4.37mmol/L、NT-proBNP の中央値は 1,041.40pg/mL であった。

ベースラインでは、FAS のほぼ全例が利尿薬を使用していた（ループ利尿薬が 87.3%、サイアザイド系利尿薬が 13.8%）。FAS のほとんどが、ベースラインで ACEI 又は ARB（79.3%）、若しくは ARNI（8.5%）を使用していた。SGLT2 阻害薬は 13.6%が使用していた。FAS において多く報告された病歴は高血圧（88.7%）であり、次いで、心房細動又は心房粗動（55.3%）及び 2 型糖尿病（40.7%）であった。心筋梗塞は 25.7%、CKD は 18.5%であった。

2.5.4.3　曝露状況

参照項目：2.7.3.2.1.5
2.7.3.4
2.7.4.4.2.2.3
2.7.6.5.2.4.1

治験薬の投与期間は、フィネレノン群とプラセボ群で同様であった。FAS における投与期間の中央値は両群でいずれも 28 ヵ月であり、治験薬の総曝露期間は 12,410.78 人・年であった。

試験 20103 では、治験薬の開始用量及び維持用量をベースラインの eGFR に基づいて決定し、eGFR 及びカリウム値をモニタリングすることにより被験者個々の臨床状態に応じた用量調節が可能であった。試験 20103 における用量漸増の投与スキームは、試験 16244 及び試験 17530 で用いた投与スキームに基づき、より高い維持用量である 40mg 1 日 1 回の投与が可能となるように設定した。被験者のベースラインの eGFR に基づき、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以下の場合は開始用量を 10mg 及び維持用量を 20mg、60mL/min/1.73m^2 超の場合はそれぞれ 20mg 及び 40mg とした。

FAS において、フィネレノン群で治験薬の開始用量が 10mg であった被験者の割合は 46.3%、20mg であった被験者の割合は 51.4%であった。ベースラインで eGFR が 60mL/min/1.73m^2 超の被験者（平均1日投与量はフィネレノン群及びプラセボ群でそれぞれ32.29mg及び34.48mg）では、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以下の被験者（それぞれ 15.63mg 及び 16.70mg）と比較して総曝露量が高かった。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。

FAS において、試験期間に治験薬の投与を中断した被験者の割合は、フィネレノン群で 19.7%、プラセボ群で 14.6%であった。いずれの群でも、治験薬の投与中断は、60mL/min/1.73m^2 超の集団より 60mL/min/1.73m^2 以下の集団で多く認められた。治験薬の減量又は投与中断の主な理由は、有害事象、その他の安全性に関連しない理由及び血中カリウム値であった。全体として、治験薬の減量又は投与中断の主な理由が eGFR の変化であった被験者の割合は低かった。用量変更の詳細については、B002803/Section 4.6 を参照のこと。

2.5.4.4 有効性の結果

参照項目：2.7.3.2.1.7.1

試験 20103 における有効性の主要評価項目及び副次評価項目の逐次的検定結果の要約を表 2.5.4-1 に示す。

主要評価項目である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）〕の発現率の低下において、プラセボに対するフィネレノンの優越性が示され、試験 20103 における主要目的を達成した。

副次評価項目について事前に規定した逐次的検定手順に従い検定を行った結果、すべての（初発及び再発）心不全イベント及び第 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、プラセボに対するフィネレノンの優越性が示された。

第 12 ヵ月における NYHA 心機能分類のベースラインからの改善については、プラセボ群に対するフィネレノン群の統計学的な有意差は認められなかったため、逐次的検定手順は中止され、残りの副次評価項目の検定は探索的に実施した。

表 2.5.4-1 有効性の主要評価項目及び副次評価項目の逐次的検定結果の要約（試験 20103、FAS）

Endpoint	Finerenone N=3003 (100%)		Placebo N=2998 (100%)		Treatment comparison	p-value
	E (n; %)	E/100 p-yrs	E (n; %)	E/100 p-yrs	Ratio (95% CI)	
CV composite	1083 (624; 20.8%)	14.88	1283 (719; 24.0%)	17.70	RR[a] 0.84 (0.74; 0.95)	0.0072
CV death	242 (242; 8.1%)	3.33	260 (260; 8.7%)	3.59	csHR[b] 0.93 (0.78; 1.11)	-
Total HF events	842 (479; 16.0%)	11.57	1024 (573; 19.1%)	14.12	RR[a] 0.82 (0.71; 0.94)	0.0062
Hospitalization for HF	744 (450; 15.0%)	10.22	877 (514; 17.1%)	12.10	-	-
Urgent HF visit	98 (73; 2.4%)	1.35	147 (113; 3.8%)	2.03	-	-
KCCQ-TSS change from baseline to Months 6, 9 and 12[c]	**n**	**LS Mean change from baseline (95% CI)**	**n**	**LS Mean change from baseline (95% CI)**	**Difference in LS Mean (95% CI)**	**p-value**
	2731	7.99 (7.37; 8.62)	2710	6.43 (5.79; 7.07)	1.56 (0.79; 2.34)	<0.0001
Improvement in NYHA class from baseline to Month 12[d]	**Estimated proportion (95% CI)**		**Estimated proportion (95% CI)**		**Odds ratio (95% CI)**	**p-value**
	0.179 (0.163; 0.195)		0.178 (0.162; 0.194)		1.01 (0.88; 1.15)	0.9295

a Rate ratio from stratified Andersen-Gill model (Finerenone/Placebo)
b Cause-specific hazard ratio from stratified Cox proportional hazards model (Finerenone/Placebo)
c Analysis using mixed-effects model for repeated measures (MMRM)
d Logistic regression analysis
Confirmatory endpoints are displayed with bolded text.
The primary CV composite endpoint comprised the components of CV death and total (first and recurrent) HF events. The component HF events covered HHF and urgent HF visits.
csHR=cause-specific hazard ratio, CV=cardiovascular, CV composite =CV death and total (first and recurrent) HF events (HHF and urgent HF visit), E=number of events, E/100 p-yrs=incidence rate, HF=heart failure, HHF=hospitalization for heart failure, KCCQ-TSS=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-total symptom score, LS=least squares, n=number of participants with at least one event, N=total number of participants, NYHA = New York Health Association, p-yrs=patient-years, RR=rate ratio
Source: B002803/Table 8.2.1/1, 8.2.1.1/1, 8.2.1.1/3, 8.2.1.3/2, 8.2.2/1, 8.2.2.1/3, 8.2.2.1/7, 8.2.2.1/9

2.5.4.4.1　有効性主要評価項目：心血管複合エンドポイント

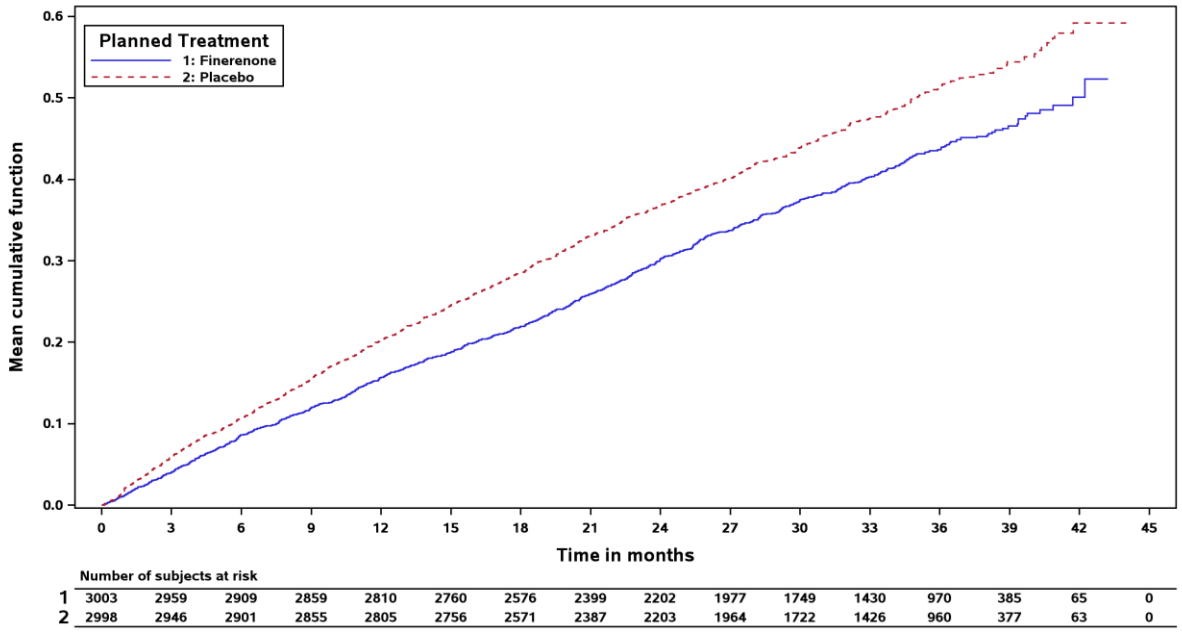
参照項目：2.7.3.2.1.7.2

主要評価項目である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）〕において、プラセボ群に対するフィネレノン群の発現率比（Rate ratio）（両側 95%CI）は 0.84（0.74～0.95）であり、プラセボ群と比較してフィネレノン群で統計学的に有意な発現率の低下が示された（p＝0.0072）（表 2.5.4-1）。

心血管複合エンドポイントにおける平均累積関数の Nelson-Aalen 推定値のプロットを図 2.5.4-1 に示す。

心血管複合エンドポイントにおけるフィネレノン群とプラセボ群の平均累積関数の Nelson-Aalen 推定値は、早期（第 1 ヵ月）及び継続的な乖離を示した。フィネレノン群の心血管複合エンドポイントにおける被験者 1 例あたりの平均イベント数は、プラセボ群と比較して第 12、24 及び 36 ヵ月でそれぞれ 0.046 件、0.066 件及び 0.079 件少なかった。

図 2.5.4-1　心血管複合エンドポイントにおける平均累積関数の Nelson-Aalen 推定値（試験 20103、FAS）



Source: B002803/Figure 8.2.1.1/1

心血管複合エンドポイントにおけるフィネレノンの治療効果は、事前に規定した感度分析及び補足的解析の結果においても一貫していた。主要評価項目の補足的解析として実施した心血管複合エンドポイントの最初の発現までの期間において、プラセボ群に対するフィネレノン群の原因別ハザード比（両側 95%CI）は 0.84（0.76～0.94）であった。また、心不全イベントの再発回数の多い被験者の影響を検討するため、心血管複合エンドポイントの 1 例あたりの発現イベント数を最大 4 件までに制限して解析した結果、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%CI）は 0.84（0.75～0.94）であった。

心血管複合エンドポイントにおける事前に規定した感度分析及び補足的解析には、負の二項分布回帰モデルを用いた解析及び On-treatment 解析が含まれた。これらを含む感度分析及び補足的解析の結果は主要解析の結果を支持するものであり、心血管複合エンドポイントの結果の頑健性が示された（B002803/Section 5.1.2.1、5.1.2.2）。

心血管複合エンドポイントの構成要素である心血管死について、主要評価項目の補足的解析として評価した。心血管死までの期間のプラセボ群に対するフィネレノン群の原因別ハザード比（両側 95%CI）は 0.93（0.78～1.11）であった（表 2.5.4-1）。フィネレノン群とプラセボ群の累積発現関数の Aalen-Johansen 推定値は、第 16～33 ヵ月まで乖離を示した（B002803/Figure 8.2.1.3/1、Table 8.2.1.3/3）。

心血管複合エンドポイントのもう 1 つの構成要素であるすべての（初発及び再発）心不全イベントの結果は 2.5.4.4.2.1 に示す。

2.5.4.4.2　有効性副次評価項目

2.5.4.4.2.1　すべての（初発及び再発）心不全イベント

参照項目：2.7.3.2.1.7.3.1

心血管複合エンドポイントの構成要素であるすべての（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）を有効性の副次評価項目として評価した。

すべての心不全イベントにおいて、プラセボ群に対するフィネレノン群の発現率比（両側 95% CI）は 0.82（0.71～0.94）であり、プラセボ群と比較してフィネレノン群で統計学的に有意な発現率の低下が示された（p＝0.0062）（表 2.5.4-1）。

心不全イベントのほとんど（フィネレノン群 744 件、プラセボ群 877 件）は心不全による入院であった。心不全による緊急受診はそれぞれ 98 件及び 147 件であった（表 2.5.4-1）。

すべての心不全イベントにおけるフィネレノン群とプラセボ群の平均累積関数の Nelson-Aalen 推定値は、早期及び継続的な乖離を示した。フィネレノン群のすべての心不全イベントにおける被験者 1 例あたりの平均イベント数は、プラセボ群と比較して第 36 ヵ月で 0.071 件少なかった。

2.5.4.4.2.2　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

参照項目：2.7.3.2.1.7.3.2

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（最小二乗平均値）は、フィネレノン群で 7.99、プラセボ群で 6.43 であった。群間差（フィネレノン群－プラセボ群）の最小二乗平均値（両側 95%CI）は 1.56（0.79～2.34）であり、プラセボ群と比較してフィネレノン群で統計学的に有意な増加が示された（p＜0.0001）（表 2.5.4-1）。

KCCQ-TSS の臨床的に意味のある変化について、アンカーに基づく解析による閾値を用いたレスポンダーのロジスティック回帰分析により評価した。盲検下で実施したアンカーに基づく解析より、ベースラインから 9.09（最小改善）及び 19.85（中等度改善）の増加が KCCQ-TSS の臨床的に意味のある変化量の閾値であると特定した。KCCQ-TSS がベースラインから 9.09 以上（最小改善）及び 19.85 以上（中等度改善）の増加を示した被験者の割合は、第 6、9 及び 12 ヵ月のいずれの時点においてもプラセボ群と比較してフィネレノン群で高かった。

2.5.4.4.2.3 第 12 ヵ月における NYHA 心機能分類のベースラインからの改善

参照項目：2.7.3.2.1.7.3.3

第 12 ヵ月に NYHA 心機能分類のベースラインからの改善が認められた被験者の割合のロジスティック回帰分析では、プラセボ群に対するフィネレノン群のオッズ比（両側 95%CI）は 1.01（0.88～1.15）であった（p＝0.9295）（表 2.5.4-1）。本評価項目において統計学的な有意差が認められなかったため、逐次的検定手順における残りの副次評価項目の検定は探索的に実施した。ほとんどの被験者は NYHA 心機能分類に変化がなかったが、いずれの群でも NYHA 心機能分類の改善例は悪化例より多かった。

2.5.4.4.2.4 50%腎複合エンドポイントの最初の発現までの期間

参照項目：2.7.3.2.1.7.3.4

50%腎複合エンドポイント（4 週間以上持続するベースライン値から 50%以上の持続的な eGFR 低下、持続的な eGFR の 15mL/min/1.73m^2 未満への低下、透析の開始又は腎移植）を発現した被験者の割合は概して低かったが（フィネレノン群 2.5%、プラセボ群 1.8%）、プラセボ群と比較してフィネレノン群で数値的に高かった。50%腎複合エンドポイントの最初の発現までの期間のプラセボ群に対するフィネレノン群の原因別ハザード比（両側 95%CI）は 1.33（0.94～1.89）であった。

50%腎複合エンドポイントの構成要素のうち、最も多くの被験者に最初に発現したイベントは「4 週間以上持続するベースライン値から 50%以上の持続的な eGFR 低下」であった。「透析の開始」の発現はいずれの群も少数であり、「腎移植」を発現した被験者はいなかった。これらの結果は、試験 20103 の対象集団が腎疾患の進行のリスクの低い集団であったことを反映したものと考えられた。

2.5.4.4.2.5 すべての原因による死亡までの期間

参照項目：2.7.3.2.1.7.3.5

すべての原因による死亡及び各構成要素（発現割合が 1%超）の結果の要約を表 2.5.4-2 に示す。

すべての原因による死亡までの期間において、プラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比（両側 95%CI）は 0.93（0.83～1.06）であった。すべての原因による死亡までの期間について、逐次的検定手順とは別に両側有意水準 0.05 を用いて検定した結果、多重性を調整しない検定における名目上の p 値は 0.2794 であった。

すべての原因による死亡の約半数は心血管死であった。フィネレノン群とプラセボ群の累積発現関数の Aalen-Johansen 推定値は、第 27 ヵ月以降に持続的な乖離を示した。

表 2.5.4-2 すべての原因による死亡及び各構成要素（発現割合が 1%超）の結果の要約（試験 20103、FAS）

	Finerenone N=3003 (100%)		Placebo N=2998 (100%)	
	n (%)	n/100 p-yrs	n (%)	n/100 p-yrs
All-cause mortality	**491 (16.4%)**	**6.71**	**522 (17.4%)**	**7.17**
CV death	**242 (8.1%)**	**3.33**	**260 (8.7%)**	**3.59**
HF	77 (2.6%)		86 (2.9%)	
Sudden cardiac death	100 (3.3%)		115 (3.8%)	
Non-CV death	**185 (6.2%)**	**2.54**	**183 (6.1%)**	**2.52**
Infection (including sepsis)	95 (3.2%)		95 (3.2%)	
Malignancy	40 (1.3%)		46 (1.5%)	
Undetermined death	**64 (2.1%)**	**0.88**	**79 (2.6%)**	**1.09**

All-cause mortality was tested outside of the testing hierarchy. An undetermined death was one that could not be clearly adjudicated as either CV-related or non-CV-related (B002803/Section 3.7.1.4).
CV=cardiovascular, n (%)=number of participants with event (incidence proportion), N=total number of participants, p-yrs=patient years
Source: B002803/Table 8.2.2.1/14

2.5.4.4.3 有効性に関する部分集団解析

参照項目：2.7.3.2.1.7.6

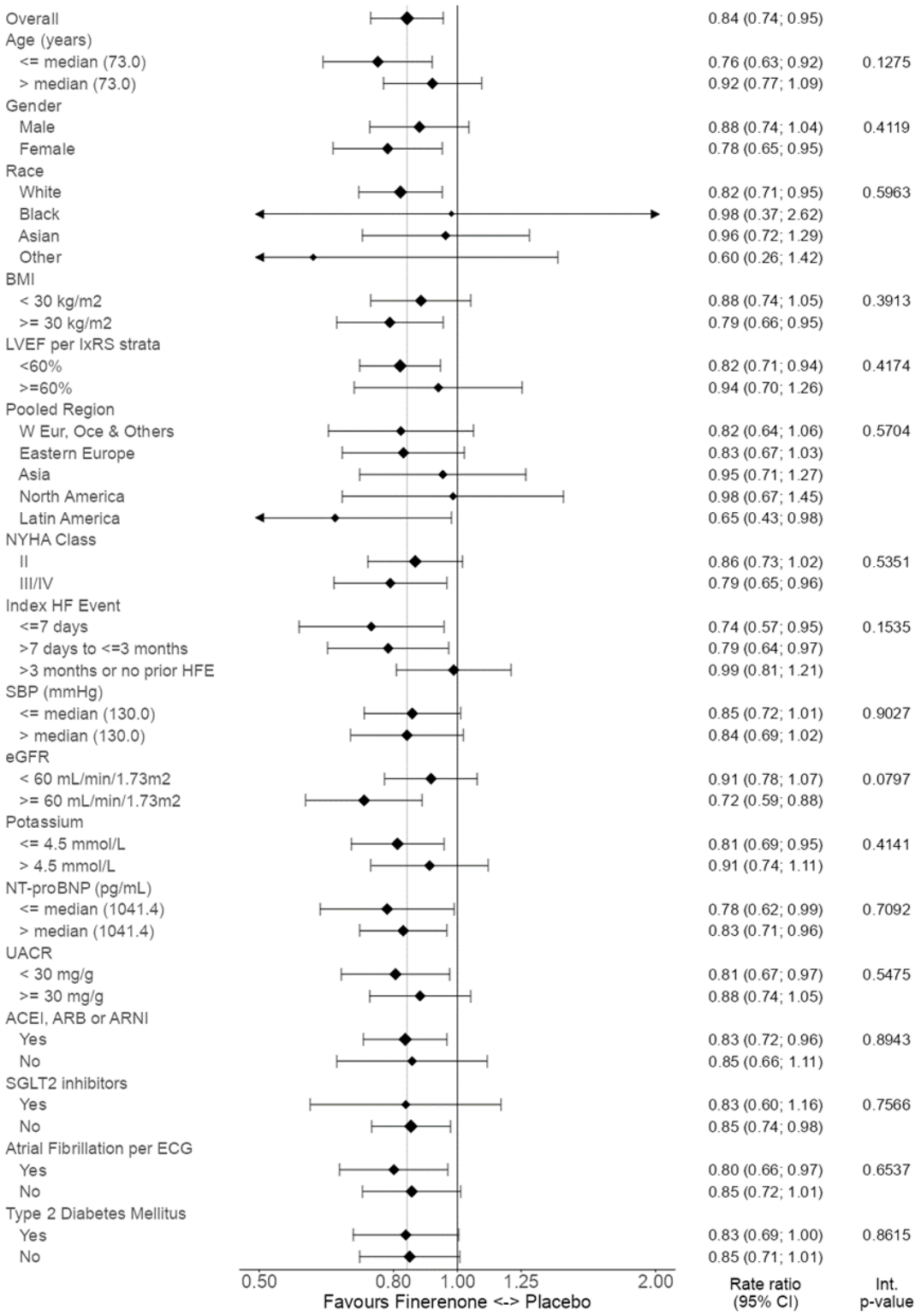
有効性の主要評価項目及び副次評価項目について、人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性及び併用薬に関する事前に規定した背景因子における部分集団解析を実施した。

主要評価項目である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）〕の部分集団解析の Forest プロットを図 2.5.4-2 に示す。

主要評価項目の部分集団解析の結果は、すべての部分集団でプラセボ群に対するフィネレノン群の発現率比が 1.0 未満であり、交互作用の p 値が 0.05 を下回る部分集団はなかった。LVEF（60%未満、60%以上）、性別、無作為割付け前の最新の心不全イベント及び SGLT2 阻害薬使用の有無を含む部分集団解析において、全体集団と一貫したプラセボ群に対するフィネレノン群の効果が認められた。

副次評価項目の部分集団解析の結果は、交互作用の p 値が 0.05 を下回る部分集団はわずかであり、概して全体集団の結果と一貫していた。

図 2.5.4-2　心血管複合エンドポイントの部分集団解析の Forest プロット（試験 20103、FAS）



Rate ratio from stratified Andersen-Gill model (Finerenone/Placebo)
Post-hoc analysis by LVEF categories <50%, ≥50% to <60% and ≥60% is provided in 5.3.5.1.8 Adhoc subgroup analysis/Table 1.1.1/1.
Source: adapted from B002803/Figure 8.2.4/1

2.5.4.5　　日本人集団の結果

参照項目：2.7.3.2.1
2.7.4.4.2.2.3

286 例の日本人が無作為割付けされ、全 286 例（各群でいずれも 143 例）が FAS 及び SAF に含まれた。このうち、フィネレノン群の 1 例（同意撤回）を除く 285 例が試験を完了した。COVID-19 に関連する事象により試験の参加に影響を受けた被験者の割合はフィネレノン群で 16.1%、プラセボ群で 12.6%であった（内訳はいずれも COVID-19 に関連する有害事象）。治験薬の投与を中止した被験者の割合はフィネレノン群で 29.4%及びプラセボ群で 30.1%であり、治験薬の投与を完了しなかった主な理由は有害事象（それぞれ 7.0%及び 8.4%）であった。

FAS の 34.3%が女性であった。BMI の平均値は 23.98kg/m^2 であった。平均年齢は 76.20 歳であり、75 歳以上の被験者の割合が高かった（75～84 歳が 49.3%、85 歳以上が 16.4%）。ベースラインの LVEF は、50%未満であった被験者が 35.0%、50%以上 60%未満が 32.2%であった。NYHA 心機能分類は 90.6%の被験者がⅡ度であった。無作為割付け前の最新の心不全イベントの発現時期は、無作為割付けの 3 ヵ月より前又は心不全イベント歴なしが過半数（53.8%）であった。

ベースラインの収縮期血圧の平均値は 127.12mmHg であった。eGFR の平均値は 50.08mL/min/1.73m^2 であり、60mL/min/1.73m^2 以上であった被験者の割合は 26.6%であった。UACR の中央値は 29mg/g、血清カリウム値の平均値は 4.28mmol/L、NT-proBNP の中央値は 1,441.60pg/mL であった。ベースラインでの併用薬の使用割合は、ループ利尿薬が 94.1%、ACEI 又は ARB が 73.4%、ARNI が 8.7%、SGLT2 阻害薬が 20.6%であった。多く報告された病歴は高血圧（83.2%）であり、次いで、心房細動又は心房粗動（58.7%）、2 型糖尿病（40.9%）及び CKD（32.5%）であった。

投与期間の中央値はフィネレノン群で 34 ヵ月、プラセボ群で 35 ヵ月であり、治験薬の総曝露期間は 674.98 人・年であった。フィネレノン群で治験薬の開始用量が 10mg であった被験者の割合は 65.0%、20mg であった被験者の割合は 35.0%であった。治験薬の平均 1 日投与量は、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 超の集団でフィネレノン群 35.22mg 及びプラセボ群 38.82mg、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以下の集団でそれぞれ 15.54mg 及び 18.09mg であった。被験者の約 90%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 60%を超え、その後はその割合がおおむね維持された。治験薬の投与を中断した被験者の割合はフィネレノン群で 23.1%、プラセボ群で 14.7%であった。

有効性主要評価項目である心血管複合エンドポイントにおいて、プラセボ群に対するフィネレノン群の発現率比（両側 95%CI）は 0.76（0.45～1.28）であった。心血管複合エンドポイントの最初の発現までの期間及び心血管死までの期間における、プラセボ群に対するフィネレノン群の原因別ハザード比（両側 95%CI）は、それぞれ 0.88（0.56～1.40）及び 0.90（0.42～1.91）であった。

副次評価項目については、すべての心不全イベントにおけるプラセボ群に対するフィネレノン群の発現率比（両側 95%CI）は 0.73（0.42～1.27）であった。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では、群間差（フィネレノン群－プラセボ群）の最小二乗平均値（両側 95%CI）は 2.06（－0.89～5.00）であった。第 12 ヵ月における NYHA 心機能分類のベースラインからの改善では、プラセボ群に対するフィネレノン群のオッズ比（両側 95%CI）は 0.85（0.49～1.48）であった。50%腎複合エンドポイントの最初の発現までの期間では、プラセボ群に対するフィネレノン群の原因別ハザード比（両側 95%CI）は 2.30（0.59～8.88）で

あった。すべての原因による死亡までの期間では、プラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比（両側 95%CI）は 0.61（0.35～1.06）であった。

日本人集団では、全体集団と比較して、女性の割合が低い、BMI が低い、年齢層が高い、NYHA 心機能分類がⅡ度の割合が高い、ベースラインの eGFR が低い、CKD を有する被験者の割合が高いなどの傾向がみられたが、その他の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性において傾向の違いはみられなかった。

治験薬の投与状況については、フィネレノンの開始用量が 20mg であった被験者の割合は全体集団と比較して日本人集団で低かったが、ベースラインの eGFR 別の部分集団での治験薬の平均 1 日投与量、維持用量が投与された被験者の割合及び治験薬の投与を中断した被験者の割合は、全体集団と日本人集団で同様であった。

主要評価項目である心血管複合エンドポイントにおいて、日本人集団の結果は全体集団と同様であった。心血管死及び心血管複合エンドポイントの最初の発現までの期間をはじめとする主要評価項目の補足的解析の結果も全体集団と同様の結果が得られ、日本人集団における心血管複合エンドポイントに関するフィネレノンの効果は良好であった。副次評価項目の結果においても、日本人集団においておおむね全体集団と一貫した傾向が認められた（2.5.6.2）。

全体として、日本人集団の有効性の結果において、概して全体集団と一貫したフィネレノンの効果が示された。

2.5.5 安全性の概括評価

本項では、試験 20103 の安全性の結果に着目し、関連する FIDELITY データも併せて示す。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の定義を含む試験 20103 と FIDELITY の相違点については、2.7.4.4.2.1 及び用語の定義一覧を参照のこと。該当する場合には、第Ⅰ相試験又は第Ⅱ相試験で得られた情報も示す（2.5.5.5）。

試験 20103 における全般的な安全性プロファイルは、FIDELITY と同様であった。高カリウム血症はフィネレノンの特定されたリスクであり、血清カリウム値の測定によって注意深く観察した。その他の注目すべき事象は、低血圧及び腎機能悪化である。それら以外に、フィネレノンによる好ましくない効果は新たに確認されなかった。

非臨床プロファイルは、フィネレノンの最大推奨臨床用量 40mg までの長期使用の安全性を裏付けていた。詳細は 2.4.4 を参照のこと。

2.5.5.1 有害事象

投与スキーム（2.5.4.3）に従い、ベースラインの eGFR に基づいて、各被験者の維持用量を決定した。維持用量は、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以下の被験者では 20mg とし、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 を超える被験者では、より高用量の 40mg とした。したがって、ベースラインの eGFR[a)]（60mL/min/1.73m^2 未満又は以上）の層別化に基づく有害事象の解析によって、より高用量のフィネレノン 40mg の安全性（有害事象の発現割合の観点から）に関する知見が得られた。

2.5.5.1.1 有害事象の概要

参照項目：2.7.4.4.2.4

試験 20103 の安全性データはフィネレノンの忍容性がおおむね良好であることを示した。

TEAE の発現割合は、両群で同程度であった（フィネレノン群 84.0%、プラセボ群 82.3%）。重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、両群間で同程度であった。TEAE の重症度は、大部分の被験者で軽度又は中等度であった。死亡に至った TEAE の発現割合は、プラセボ群（8.0%）と比較してフィネレノン群（6.8%）で低かった。

試験 20103 において、両群間で発現割合の差が 1%以上であった TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.5.5-1 に示す。

フィネレノン群で 5%以上に発現した TEAE のうち、プラセボ群と比較してフィネレノン群で発現割合が 1%以上高かったものは、高カリウム血症、低血圧、腎機能障害、浮動性めまい、下痢及び糸球体濾過率減少であった。そのうち、高カリウム血症、低血圧及び糸球体濾過率減少はフィネレノンで予測される副作用である。5%以上に発現し、フィネレノン群と比較してプラセ

---

a) eGFR の部分集団におけるカットオフ値の 60mL/min/1.73m^2 以下／未満、60mL/min/1.73m^2 以上／超には、以下の不一致がある。

・カットオフ値 60mL/min/1.73m^2 以下、60mL/min/1.73m^2 超は、試験 20103 の治験実施計画書に規定し、試験 20103 で曝露の評価及び用量調節に用いた。

・カットオフ値 60mL/min/1.73m^2 未満、60mL/min/1.73m^2 以上は、試験 20103 の安全性解析に適用した。それにより、試験 20103 と FIDELITY の安全性データを直接比較することが可能となった。

ボ群で発現割合が 1%以上高かった TEAE は、心不全、高血圧及び低カリウム血症であった（注目すべき有害事象については、2.5.5.1.2.2 を参照）。

表 2.5.5-1 両群間で発現割合の差が 1%以上であった TEAE の発現例数及び発現割合（試験 20103、SAF）

Preferred Term MedDRA version 27.0	**基本語**	**Finerenone** **N=2993 (100%)**	**Placebo** **N=2993 (100%)**
Difference of ≥1% of participants: higher frequency in finerenone			
Hyperkalaemia	高カリウム血症	264 (8.8%)	113 (3.8%)
Hypotension	低血圧	218 (7.3%)	134 (4.5%)
Renal impairment	腎機能障害	199 (6.6%)	117 (3.9%)
Dizziness	浮動性めまい	174 (5.8%)	141 (4.7%)
Diarrhoea	下痢	172 (5.7%)	132 (4.4%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	157 (5.2%)	108 (3.6%)
Constipation	便秘	114 (3.8%)	82 (2.7%)
Acute kidney injury	急性腎障害	111 (3.7%)	64 (2.1%)
Renal failure	腎不全	78 (2.6%)	47 (1.6%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	54 (1.8%)	25 (0.8%)
Difference of ≥1% of participants: higher frequency in placebo			
Cardiac failure	心不全	129 (4.3%)	182 (6.1%)
Hypertension	高血圧	108 (3.6%)	185 (6.2%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	89 (3.0%)	200 (6.7%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	30 (1.0%)	59 (2.0%)

The events are displayed with descending frequency in the finerenone group.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B002803/Table 8.3.1/7

ベースラインの eGFR 別 TEAE の部分集団解析

試験 20103 におけるベースラインの eGFR 別の部分集団の TEAE 及び重篤な TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.5.5-2 に示す。

TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は、ベースラインの eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満（維持用量 20mg）の集団と比較して 60mL/min/1.73m^2 以上（維持用量 20mg 又は 40mg）の集団で低かった。

表 2.5.5-2 ベースラインの eGFR 別の部分集団の TEAE 及び重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（試験 20103、SAF）

Baseline eGFR (mL/min/1.73m^2) category	Finerenone N=2993 n/Ns (%)	Placebo N=2993 n/Ns (%)
Any treatment-emergent adverse event		
Overall	2515/2993 (84.0%)	2464/2993 (82.3%)
≥60 mL/min/1.73m^2	1243/1547 (80.3%)	1232/1557 (79.1%)
<60 mL/min/1.73m^2	1272/1446 (88.0%)	1232/1436 (85.8%)
Any treatment-emergent serious adverse event		
Overall	1157/2993 (38.7%)	1213/2993 (40.5%)
≥60 mL/min/1.73m^2	498/1547 (32.2%)	552/1557 (35.5%)
<60 mL/min/1.73m^2	659/1446 (45.6%)	661/1436 (46.0%)

≥60 mL/min/1.73m^2 subgroup contained participants with a target dose of 20 mg or 40 mg
<60 mL/min/1.73m^2 subgroup contained participants with a target dose of 20 mg
eGFR = estimated glomerular filtration rate
Source: B002803/Table 8.3.1/4, 8.3.1/6, 8.3.1/16

2.5.5.1.2 その他の重要な有害事象

2.5.5.1.2.1 死亡、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE

参照項目：2.7.4.4.2.4.1.2
2.7.4.4.2.4.1.3
2.7.4.4.2.4.1.4.1

試験 20103 では、すべての死亡例（死亡に至った TEAE、及び有害事象に起因しない死亡[b)]を含む）はフィネレノン群〔494 例（16.5%）〕でプラセボ群〔528 例（17.6%）〕よりも少なかった。FIDELITY でも同様の結果が認められ、フィネレノン群〔557 例（8.6%）〕でプラセボ群〔631 例（9.7%）〕よりも少なかった。すべての死亡の発現割合は、心不全の基礎疾患により、両群共に試験 20103 で FIDELITY よりも高かった。

試験 20103 では、重篤な TEAE の発現割合はフィネレノン群（38.7%）とプラセボ群（40.5%）で同程度であった。発現割合が高かった重篤な TEAE は、肺炎、心房細動及びＣＯＶＩＤ－１９であり、両群間で同程度であった。重篤な急性腎障害の発現割合は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で高かった。治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は、両群で低かった（フィネレノン群 1.8%、プラセボ群 0.8%）。これらの結果は、FIDELITY でみられた結果とおおむね同様であったが、試験 20103 では、心不全患者集団で予測されたとおり、全体で重篤な心イベントが多く認められたため、重篤な TEAE の発現割合が FIDELITY よりも高かった。

試験 20103 では、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は両群共に低かった（フィネレノン群 3.2%、プラセボ群 2.8%）。治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE の発現割合は更に低く、両群で同程度であった（各群 1.2%）。これらの結果は FIDELITY で認められた結果と同様であったが、TEAE 又は重篤な TEAE により治験薬の投与を中止した被験者の割合は FIDELITY と比較して試験 20103 で低かった。

b) 有害事象に起因しない死亡には、有害事象の収集期間外に有効性イベント又は死亡として別途収集した心血管死イベントが含まれる可能性がある。

2.5.5.1.2.2 注目すべき有害事象

フィネレノンの第Ⅲ相試験プログラムでは、高カリウム血症及び腎機能悪化を臨床的に注目すべき事象とし、これらの事象を体系的に観察した（B002803/Section 10.1.1；Study Protocol dated 26 OCT 2022/Section 6.6.1、6.6.2、9.4.2）。

2.5.5.1.2.2.1 高カリウム血症及び血清カリウム値

参照項目：2.7.4.4.2.4.1.5.1
2.7.4.4.2.5.1

試験 20103 及び FIDELITY における、治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」[c)]〔ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ラベリング分類（MLG）〕並びに臨床検査で血清カリウム高値（5.5mmol/L 超、6.0mmol/L 超）が認められた被験者数及び割合を表 2.5.5-3 に示す。

試験 20103 で認められた「高カリウム血症」の TEAE の結果は、FIDELITY の結果とおおむね同様であった。「高カリウム血症」の TEAE の発現割合は、プラセボ群と比較してフィネレノン群では約 2 倍高かった（試験 20103：フィネレノン群 9.7%、プラセボ群 4.2%、FIDELITY：14.0%、6.9%）。試験 20103 及び FIDELITY のいずれにおいても、「高カリウム血症」の TEAE の大部分は、非重篤で、重症度が軽度又は中等度であり、試験終了時点で回復又は軽快していた。特に、臨床的に意味のある有害事象（重篤な TEAE、入院に至った TEAE 又は治験薬の投与中止に至った TEAE）の発現割合は低かった。

試験 20103 では、フィネレノン投与による血清カリウム値のベースラインからの増加量の平均値は、第 1 ヵ月及び第 6 ヵ月で約 0.2mmol/L であり、その後はおおむね一定であった。5.5mmol/L 又は 6.0mmol/L のカットオフ値を上回る血清カリウム値の増加がみられた被験者の割合は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で約 2 倍高かった。これらの結果は、FIDELITY と同様であった。

[c)] MedDRA 基本語の血中カリウム増加と高カリウム血症の事象をまとめて「高カリウム血症」として評価した。これは MLG における高カリウム血症と同義である。

表 2.5.5-3 治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」（MLG）並びに血清カリウム高値（5.5mmol/L 超、6.0mmol/L 超）が認められた被験者数及び割合（試験 20103 及び FIDELITY、SAF）

	FINEARTS-HF		FIDELITY	
	Finerenone N=2993 (100%)	Placebo N=2993 (100%)	Finerenone N=6489 (100%)	Placebo N=6474 (100%)
Any treatment-emergent event	**289 (9.7%)**	**125 (4.2%)**	**908 (14.0%)**	**448 (6.9%)**
Serious	20 (0.7%)	6 (0.2%)	69 (1.1%)	16 (0.2%)
Leading to hospitalization	16 (0.5%)	6 (0.2%)	61 (0.9%)	10 (0.2%)
Leading to permanent discontinuation	13 (0.4%)	5 (0.2%)	110 (1.7%)	38 (0.6%)
PT Hyperkalaemia／高カリウム血症	**264 (8.8%)**	**113 (3.8%)**	**779 (12.0%)**	**382 (5.9%)**
Serious	19 (0.6%)	6 (0.2%)	65 (1.0%)	16 (0.2%)
PT Blood potassium increased／血中カリウム増加	**30 (1.0%)**	**14 (0.5%)**	**149 (2.3%)**	**75 (1.2%)**
Serious [a]	<1%	<1%	<1%	<1%
Serum potassium[b]	**Num/Den (%)**	**Num/Den (%)**	**Num/Den (%)**	**Num/Den (%)**
>5.5 mmol/L	401/2866 (14.0%)	190/2868 (6.6%)	1072/6382 (16.8%)	470/6355 (7.4%)
>6.0 mmol/L	85/2891 (2.9%)	41/2885 (1.4%)	211/6419 (3.3%)	80/6398 (1.3%)

MLG hyperkalemia includes PTs hyperkalaemia and blood potassium increased.

a) '<1%' for the PT *blood potassium increased* is inferred from the source table that had a cut-off of 1% (i.e. the event either did not occur or occurred at a lower frequency than the cut-off).

b) The denominator (Den) represents all participants at risk for a treatment-emergent laboratory abnormality. Participants must have both a baseline and post-baseline treatment-emergent value and the baseline value must not exceed the displayed threshold. The numerator (Num) represents the number of participants at risk with at least one treatment-emergent laboratory assessment meeting the criterion.

MLG = MedDRA labeling group

Source: B003523/Table 2.2/3, 2.2/4, 2.4.1/1, 2.4.2/1

部分集団解析

試験 20103 における、ベースラインの eGFR 別の部分集団において治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」の発現例数及び発現割合を表 2.5.5-4 に示す。

多くの部分集団で「高カリウム血症」の TEAE の発現割合は全体集団と一貫しており、相対リスク（フィネレノンをプラセボと比較）は約 2.3 であった。なお、ベースラインの eGFR が低い集団、高カリウム血症の病歴を有する集団及びベースラインの血清カリウム値が高い集団では、「高カリウム血症」の TEAE の発現割合が高かったが、これらの部分集団において、「高カリウム血症」の TEAE の相対リスクは 2.3 付近で変動したことから、全体集団と同様であった。

ベースラインの eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上及び 60mL/min/1.73m^2 未満の解析でも、「高カリウム血症」の TEAE の発現割合は、ベースラインの eGFR が高い集団（維持用量 20mg 又は 40mg）で低かった〔表 2.5.5-4、5.3.5.3.1 B003523/Figure 2.4.1.1/1、4.1/1（事後解析）〕。また、血清カリウム値が 5.5mmol/L 超及び 6.0mmol/L 超に至った被験者の割合は、ベースラインの eGFR が高い集団で低かった。これらの結果は、FIDELITY と同様であった。

表 2.5.5-4 ベースラインの eGFR 別の部分集団において治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」の発現例数及び発現割合（試験 20103、SAF）

Baseline eGFR (mL/min/1.73m^2) category	Finerenone N=2993 n/Ns (%)	Placebo N=2993 n/Ns (%)
Any treatment-emergent hyperkalemia event		
Overall	289/2993 (9.7%)	125/2993(4 2%)
≥60 mL/min/1.73m^2	97/1547 (6.3%)	29/1557(1.9%)
<60 mL/min/1.73m^2	192/1446 (13.3%)	96/1436 (6.7%)
Serum potassium		
>5.5 mmol/L		
Overall	401/2866 (14.0%)	190/2868 (6.6%)
≥60 mL/min/1.73m^2	170/1497 (11.4%)	82/1508 (5.4%)
<60 mL/min/1.73m^2	231/1369 (16.9%)	108/1360 (7.9%)
>6.0 mmol/L		
Overall	85/2891 (2.9%)	41/2885 (1.4%)
≥60 mL/min/1.73m^2	36/1506 (2.4%)	16/1514 (1.1%)
<60 mL/min/1.73m^2	49/1385 (3.5%)	25/ 1371 (1.8%)

≥60 mL/min/1.73m^2 subgroup contained participants with a target dose of 20 mg or 40 mg
<60 mL/min/1.73m^2 subgroup contained participants with a target dose of 20 mg
eGFR = estimated glomerular filtration rate
Source: B003523/Table 2.4.2/1, 4.1/1, 4.2/1 (post-hoc)

結論

試験 20103 のデータの解析から、血清カリウム値に基づいて用量漸増（B002803/Table 3-3）を行うことによりフィネレノン投与による高カリウム血症のリスクは管理可能であることが示唆された。このことは、曝露量-血清カリウム濃度モデル（2.5.3.2.3）のシミュレーションにより裏付けられており、より高い曝露量（40mg 投与時の曝露量を含む）であっても、用量漸増を行った場合には高カリウム血症のリスク増加は認められないことが示されている。

2.5.5.1.2.2.2 腎機能悪化及び関連する注目すべき臨床検査値

参照項目：2.7.4.4.2.4.1.5.2
2.7.4.4.2.5.2
2.7.4.4.2.5.3

試験 20103 では、治験薬の開始用量及び維持用量はベースラインの eGFR に基づいて決定し、eGFR が安定している場合のみ増量が可能であった。臨床検査で腎機能検査値の変化が認められた場合の有害事象への該当性については、ガイドラインなどで規定された標準化基準によらず、治験責任（分担）医師の判断に基づいて行われた。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を「腎機能悪化」としてまとめて評価した。

試験 20103 及び FIDELITY における、治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」の発現例数及び発現割合を表 2.5.5-5 に示す。

試験 20103 では、「腎機能悪化」の TEAE の発現割合は、概してプラセボ群と比較してフィネレノン群で高く、FIDELITY の結果と異なっていた。しかし、大部分の事象は非重篤で、重症度が軽度又は中等度であり、フィネレノンの投与継続下で回復又は軽快した。臨床的に意味のある有害事象（重篤な TEAE、入院に至った TEAE 又は治験薬の投与中止に至った TEAE）の発現割合は低く、両群で同程度であった。

表 2.5.5-5 治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」の発現例数及び発現割合（試験 20103 及び FIDELITY、SAF）

	FINEARTS-HF		FIDELITY	
	Finerenone N=2993 (100%)	Placebo N=2993 (100%)	Finerenone N=6489 (100%)	Placebo N=6474 (100%)
Any treatment-emergent event	**530 (17.7%)**	**327 (10.9%)**	**885 (13.6%)**	**790 (12.2%)**
Serious	71 (2.4%)	44 (1.5%)	125 (1.9%)	128 (2.0%)
Leading to hospitalization	59 (2.0%)	40 (1.3%)	110 (1.7%)	112 (1.7%)
Leading to permanent discontinuation	9 (0.3%)	10 (0.3%)	52 (0.8%)	42 (0.6%)
Relevant PTs				
Renal impairment／腎機能障害	**199 (6.6%)**	**117 (3.9%)**	**177 (2.7%)**	**159 (2.5%)**
SAE	10 (0.3%)	11 (0.4%)	10 (0.2%)	12 (0.2%)
Leading to hospitalization	7 (0.2%)	10 (0.3%)	9 (0.1%)	10 (0.2%)
Leading to permanent discontinuation	5 (0.2%)	3 (0.1%)	10 (0.2%)	10 (0.2%)
Glomerular filtration rate decreased ／糸球体濾過率減少	**157 (5.2%)**	**108 (3.6%)**	**348 (5.4%)**	**274 (4.2%)**
SAE	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	9 (0.1%)	5 (<0.1%)
Leading to hospitalization	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	6 (<0.1%)	4 (<0.1%)
Leading to permanent discontinuation	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	16 (0.2%)	12 (0.2%)
Acute kidney injury／急性腎障害	**111 (3.7%)**	**64 (2.1%)**	**220 (3.4%)**	**234 (3.6%)**
SAE	54 (1.8%)	28 (0.9%)	94 (1.4%)	97 (1.5%)
Leading to hospitalization	48 (1.6%)	25 (0.8%)	85 (1.3%)	86 (1.3%)
Leading to permanent discontinuation	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	14 (0.2%)	10 (0.2%)
Renal failure／腎不全	**78 (2.6%)**	**47 (1.6%)**	**42 (0.6%)**	**36 (0.6%)**
SAE	8 (0.3%)	5 (0.2%)	11 (0.2%)	9 (0.1%)
Leading to hospitalization	5 (0.2%)	4 (0.1%)	10 (0.2%)	9 (0.1%)
Leading to permanent discontinuation	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	5 (<0.1%)	5 (<0.1%)
Blood creatinine increased／血中クレアチニン増加	**36 (1.2%)**	**25 (0.8%)**	**169 (2.6%)**	**151 (2.3%)**
SAE	0	0	3 (<0.1%)	7 (0.1%)
Leading to hospitalization	0	0	2 (<0.1%)	5 (<0.1%)
Leading to permanent discontinuation	0	0	7 (0.1%)	6 (<0.1%)

The following PTs were searched: acute kidney injury, blood creatinine increased, glomerular filtration rate decreased, postrenal failure, prerenal failure, renal failure, renal impairment.
Source: B003523/Table 2.2/4, 2.5.1/2, 3.1/1, 3.1/2, 3.1/7, 3.1/9 (post hoc)

発現割合が高かった「腎機能悪化」の TEAE は腎機能検査値に関連した事象であり、腎機能障害、糸球体濾過率減少又は血中クレアチニン増加として報告された。なお、糸球体濾過率減少はフィネレノンで予測される副作用である。フィネレノン群では、これら 3 事象の大部分が非重篤で、6 例のみがフィネレノンの投与中止に至った（B002803/Listing 10.2.7/1）。臨床的に意味のある有害事象（重篤な TEAE 及び入院に至った TEAE など）の発現割合は低く、フィネレノン群とプラセボ群で同程度であった。

臨床検査データでは、第 1 ヵ月の eGFR のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ群（－0.28mL/min/1.73m^2）と比較してフィネレノン群（－2.72mL/min/1.73m^2）で大きく、その差は第 6 ヵ月に最大となり、その後は一定となった。また、慢性期における eGFR スロープの年間換算値の群間差は約 0.2mL/min/1.73m^2/年であり、プラセボ群との差異は認められなかった（フィネレノン群及びプラセボ群でそれぞれ－0.96mL/min/1.73m^2/年及び－1.15mL/min/1.73m^2/年）（2.7.3.2.1.7.4.3）。このことから、FIDELITY（慢性期における eGFR スロープの群間差の最小二乗平均値：1.207mL/min/1.73m^2/年）（CTD-CKD 5.3.5.3.6 PH-42134/Table 14.2.5/7）でみられたように、フィネレノンによる長期の腎保護効果が示唆された。

治験薬投与下で eGFR が 25%、30%、40%、50%及び 57%以上相対的又は持続的（4 週間以上）に低下した被験者の割合は、いずれもプラセボ群と比較してフィネレノン群で高かった。しかし、

eGFR 低下がより小さいカテゴリーと比較して、より顕著な eGFR 低下のカテゴリー（50%以上及び 57%以上）であった被験者の割合は両群共に低く、両群間で大きな違いはなかった。

試験 20103 では、両群でクレアチニン（血清又は血漿中）の平均値のわずかな増加傾向が経時的に認められた（フィネレノン群で約 0.06～0.1mg/dL、プラセボ群で約 0.002～0.06mg/dL の増加）。治験薬投与下で血清クレアチニン値がベースラインから 0.3mg/dL 超及び 0.5mg/dL 超増加した被験者の割合は、プラセボ群（26.3%及び 12.9%）と比較してフィネレノン群（41.7%及び 21.3%）で高かった（B002803/Section 5.2.4.2.3.2）。

FIDELITY では、治験責任（分担）医師により報告された急性腎障害の発現割合（フィネレノン群 3.4%、プラセボ群 3.6%）は、両群間で同程度であった。FIDELITY と同様、試験 20103 では治験責任（分担）医師により報告された急性腎障害の TEAE の発現割合は低く（4%未満）、報告された急性腎障害の半数が非重篤であった。臨床的に意味のある急性腎障害の発現割合はプラセボ群と比較してフィネレノン群で高かったが（重篤な急性腎障害：フィネレノン群 1.8%、プラセボ群 0.9%、入院に至った急性腎障害：1.6%、0.8%）、全体の発現割合は低かった。ほとんどの急性腎障害はフィネレノンの投与継続下で回復又は軽快しており、フィネレノンの投与中止に至った急性腎障害は 1 例（0.1%未満）のみであった。

部分集団解析

試験 20103 における、ベースラインの eGFR 別の部分集団において治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」の発現例数及び発現割合を表 2.5.5-6 に示す。

ほとんどの部分集団で「腎機能悪化」の TEAE の発現割合は全体集団と一貫しており、相対リスク（フィネレノンをプラセボと比較）は約 1.6 であった。なお、年齢が高い集団及びベースラインの eGFR が低い集団では、「腎機能悪化」の TEAE の発現割合が高かったが、これらの部分集団において、「腎機能悪化」の TEAE の相対リスクは全体集団と同等であり、1.6 付近で変動した。

ベースラインの eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上及び 60mL/min/1.73m^2 未満の解析でも、「腎機能悪化」の TEAE の発現割合は、ベースラインの eGFR が高い集団（維持用量 20mg 又は 40mg）で低かった〔表 2.5.5-6、5.3.5.3.1 B003523/Figure 2.5.1.1/5、3.2/7（事後解析）〕。

表 2.5.5-6 ベースラインの eGFR 別の部分集団において治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」の発現例数及び発現割合（試験 20103、SAF）

Baseline eGFR (mL/min/1.73m^2) category	Finerenone N=2993 (100%) n/Ns (%)	Placebo N=2993 (100%) n/Ns (%)
Any treatment-emergent worsening of renal function		
Overall	530/2993 (17.7%)	327/2993 (10.9%)
≥60 mL/min/1.73m^2	189/1547 (12.2%)	104/1557 (6.7%)
<60 mL/min/1.73m^2	341/1446 (23.6%)	223/1436 (15.5%)

≥60 mL/min/1.73m^2 subgroup contained participants with a target dose of 20 mg or 40 mg
<60 mL/min/1.73m^2 subgroup contained participants with a target dose of 20 mg
eGFR = estimated glomerular filtration rate
Source: Report B003523/Table 2.5.1.1/3, 3.2/7 (post-hoc)

結論

「腎機能悪化」の TEAE の発現割合は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で高かったが、臨床的に意味のある有害事象（重篤、入院又は治験薬の投与中止に至った事象）の発現割合は低

く、両群で同程度であった。重要な点として、ほとんどの事象は、フィネレノンの投与継続下で回復又は軽快した。年齢が高い集団及びベースラインの eGFR が低い集団では、「腎機能悪化」の TEAE の発現割合が両群共に高かった。

「腎機能悪化」の有害事象の報告パターンは、主に、フィネレノンの投与開始後の腎機能検査値の変化（投与初期のわずかなクレアチニン値上昇及び投与初期の eGFR 低下）に関連していた（CTD-CKD 2.5.5.3.2.2.2）。この投与初期の eGFR 低下は、血行動態の変化によるものであり、ナトリウム利尿作用及びわずかな血圧低下作用を伴い、腎臓の構造的障害ではなく糸球体内圧の低下を反映している。この現象は、2 型糖尿病を合併する CKD 患者でも認められた。また、SGLT2 阻害薬や ACEI など、心血管リスク低下の有効性を示した他の薬物治療でも生じることが知られており[50]、これらの薬剤に対する正常な生理的反応と考えられる[51]。後期第Ⅱ相試験〔試験 16243（ARTS-DN）〕のデータから、投与初期の eGFR 低下及びわずかなクレアチニン値上昇は治験薬投与中止後可逆的であることが示された。

FIDELITY のデータも踏まえると、投与初期のクレアチニン値上昇及び eGFR 低下は、試験 20103 でみられた有効性及び安全性に影響を与えるものではないと考えられた[52]。eGFR が 60mL/min/1.73m^2 を超えており、維持用量 40mg に適格であった患者の安全性データから、40mg までの用量範囲でのフィネレノンの安全性が確認された。

2.5.5.1.2.2.3 その他の注目すべき TEAE

参照項目：2.7.4.4.2.4.1.1.1

低血圧はフィネレノンで予測される副作用である。試験 20103 では、低血圧に関連する TEAE（低血圧、浮動性めまい、失神、転倒）の発現割合はプラセボ群と比較してフィネレノン群で高かった（低血圧：フィネレノン群 7.3%、プラセボ群 4.5%、浮動性めまい：5.8%、4.7%、失神：2.4%、1.5%、転倒：3.0%、2.5%）。これらの TEAE のほとんどは、非重篤で、治験薬と関連がなく、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った事象はまれであった（2.5.5.3 も参照のこと）。

低ナトリウム血症はフィネレノンで予測される副作用である。試験 20103 では、低ナトリウム血症の発現割合は低かった（フィネレノン群 1.8%、プラセボ群 0.8%）。低ナトリウム血症の TEAE の大部分は、非重篤で、重症度が軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至った事象はフィネレノン群の 1 例のみであった（2.7.6.5.2.4.7）。

2.5.5.2 臨床検査値の評価

参照項目：2.7.4.4.2.5

試験 20103 では、SAF において試験期間を通して来院ごとの血液学的検査、血液生化学検査パラメータのベースラインからの変化量の記述統計量を体系的に評価した。これらの結果において全般的に HFmrEF 患者及び HFpEF 患者において想定される範囲であることが示された。肝酵素及び糖化ヘモグロビン（HbA1c）を含む大部分の血液学的検査及び血液生化学検査パラメータにおいて、ベースラインからの変化量の平均値及び中央値の経時的推移はフィネレノン群とプラセボ群との間に臨床的に意味のある差は認められなかった。フィネレノン群で認められたヘモグロビン値及び血清ナトリウム値のベースラインからの変化量の平均値の若干の変化は、試験 17530 及び試験 16244 と同様であった。血清カリウム値の詳細については 2.5.5.1.2.2.1、eGFR 及びクレアチニンの詳細については 2.5.5.1.2.2.2 を参照のこと。

2.5.5.3 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

参照項目：2.7.4.4.2.6

試験 20103 では、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値について、第 1 ヵ月にプラセボ群と比較してフィネレノン群でそれぞれ約 2～3mmHg 及び約 1～2mmHg の低下が認められたが、その後は比較的一定に推移した。フィネレノン又はプラセボの投与期間中、心拍数並びに体重及び BMI に、臨床的に意味のある影響は認められなかった。これらの結果は、FIDELITY のバイタルサイン、体重及び BMI の結果と同様であった（CTD-CKD 5.3.5.3.6 PH-42134）。

2.5.5.4 日本人集団の結果

参照項目：2.7.4.4.2

本項では、試験 20103 の日本人集団の安全性の結果を示す。

有害事象

TEAE の発現割合はフィネレノン群で 97.9%、プラセボ群で 93.7%であった。TEAE の重症度は、両群共に大部分の被験者で軽度又は中等度であった。重篤な TEAE の発現割合は両群共に 49.0%、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合はフィネレノン群で 3.5%、プラセボ群で 4.2%であった。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、フィネレノン群で 17.5%、プラセボ群で 7.7%であった。死亡に至った TEAE の発現割合は、フィネレノン群で 2.8%、プラセボ群で 11.9%であった。

プラセボ群と比較してフィネレノン群で発現割合が 3%以上高かった TEAE は、上咽頭炎、便秘、脱水、腎機能障害、下痢及び慢性腎臓病であった。

死亡、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE

すべての死亡例はフィネレノン群で 21 例（14.7%）、プラセボ群で 33 例（23.1%）であった。

発現割合が高かった重篤な TEAE は、フィネレノン群では心房細動、ＣＯＶＩＤ－１９、白内障、肺炎、プラセボ群では心不全、心房細動、肺炎、硬膜下血腫であった。治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は、フィネレノン群で 2.1%、プラセボ群で 0.7%であった。

治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE を発現した被験者は、フィネレノン群で 1 例（0.7%）、プラセボ群で 2 例（1.4%）であった。

高カリウム血症及び血清カリウム値

「高カリウム血症」の TEAE の発現割合はフィネレノン群で 9.8%、プラセボ群で 5.6%であった。重篤な事象、治験薬の投与中止に至った事象、入院に至った事象は、両群共に認められなかった。

フィネレノン群では、血清カリウム値のベースラインからの増加量の平均値±SD は、第 1 ヵ月に 0.157±0.415mmol/L、第 6 ヵ月に 0.218±0.426mmol/L であった。治験薬投与下で血清カリウム値が 5.5mmol/L 超に至った被験者の割合はフィネレノン群で 2.8%（4/141 例）、プラセボ群で 4.2%（6/143 例）であり、6.0mmol/L 超に至った被験者の割合はフィネレノン群で 1.4%（2/141 例）、プラセボ群で 0.7%（1/143 例）であった。

腎機能悪化及び関連する注目すべき臨床検査値

「腎機能悪化」の TEAE の発現割合はプラセボ群で 16/143 例（11.2%）、フィネレノン群で 25/143 例（17.5%）であった。両群共に、「腎機能悪化」の TEAE の大部分において、重症度は軽度又は中等度であり、転帰は未回復であった。治験薬の投与中止に至った「腎機能悪化」の TEAE はフィネレノン群で 1 例（0.7%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。死亡に至った「腎機能悪化」の TEAE は認められなかった。「腎機能悪化」の重篤な TEAE の発現割合は、フィネレノン群で 1.4%、プラセボ群で 2.8%であった。各群で 2 例以上に発現した重篤な事象はなかった。「腎機能悪化」の入院に至った TEAE の発現割合はフィネレノン群で 1.4%、プラセボ群で 2.1%であった。

最も発現割合が高かった「腎機能悪化」の TEAE は両群共に腎機能障害であった。また、転帰が未回復であった「腎機能悪化」の TEAE の大部分を占めた事象も両群共に腎機能障害であった。なお、腎機能障害の重症度は両群共にすべて軽度又は中等度であり、入院に至った腎機能障害は両群共に各 1 例のみであった。

第 1 ヵ月の eGFR のベースラインからの変化量の平均値は、フィネレノン群で－2.016mL/min/1.73m^2、プラセボ群で 0.252mL/min/1.73m^2 であった。第 1 ヵ月の eGFR のベースラインからの変化率の平均値は、フィネレノン群で－2.561%、プラセボ群で 1.352%であった。

クレアチニン（血清又は血漿中）のベースラインからの変化量の平均値の範囲は、フィネレノン群で 0.038～0.211mg/dL（SD：0.166～0.284）、プラセボ群で－0.069～0.065mg/dL（SD：0.128～0.328）であった。治験薬投与下で血清クレアチニン値が 0.3mg/dL 超及び 0.5mg/dL 超増加した被験者の割合は、フィネレノン群でそれぞれ 44.0%及び 23.4%、プラセボ群でそれぞれ 27.3%及び 14.0%であった（B002803_J/Table 8.3.3/54、8.3.3/55）。

その他の注目すべき TEAE

低血圧に関連する TEAE（低血圧、浮動性めまい、失神、転倒）の発現割合は、低血圧がフィネレノン群 7.0%、プラセボ群 4.9%、浮動性めまいが 1.4%、5.6%、失神が 1.4%、0.7%、転倒が 4.9%、2.1%であった（B002803_J/Table 8.3.1/7）。低血圧に関連する重症度が高度の TEAE 及び重篤な TEAE はいずれも、フィネレノン群では認められず、プラセボ群で高度及び重篤な低血圧がいずれも 1 例（0.7%）に認められた（B002803_J/Table 8.3.1/11、8.3.1/17）。低血圧に関連する治験薬の投与中止に至った TEAE は、両群共に認められなかった（B002803_J/Table 8.3.1/9）。

低ナトリウム血症の TEAE の発現割合はフィネレノン群 1.4%、プラセボ群 0.7%であった（B002803_J/Table 8.3.1/7）。重篤な低ナトリウム血症の TEAE は、フィネレノン群で 1 例（0.7%）に認められ、プラセボ群では認められなかった（B002803_J/Table 8.3.1/17）。重症度が高度の低ナトリウム血症の TEAE 及び治験薬の投与中止に至った低ナトリウム血症の TEAE は、両群共に認められなかった（B002803_J/Table 8.3.1/9、8.3.1/11）。

臨床検査値の評価

血液学的検査及び血液生化学検査のパラメータのベースラインからの変化は両群で臨床的に意味のある変化を示さなかった。ヘモグロビン値及び血清ナトリウム値の平均値の初期の低下などの臨床検査値の変化は、試験 17530 及び試験 16244 で認められた結果と同様であった。

バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量について、第 1 ヵ月にフィネレノン群（141 例）ではそれぞれ－2.67mmHg 及び－2.15mmHg、プラセボ群（143 例）ではそれぞれ－0.48mmHg 及び－0.55mmHg であり、試験終了来院時にフィネレノン群（98 例）ではそれぞれ－7.57mmHg 及び－4.18mmHg、プラセボ群（95 例）ではそれぞれ－6.22mmHg 及び－2.45mmHg であった。

心拍数並びに体重及び BMI に、臨床的に意味のある影響は認められなかった。

試験 20103 の日本人集団では、全般的な TEAE の発現割合は全体集団と同様であった。高カリウム血症に関連する TEAE の発現割合は全体集団と同様にフィネレノン群で高かったが、臨床的に意味のある高カリウム血症に関連する有害事象（重篤な有害事象、入院又は治験薬の投与中止に至った有害事象）は、日本人集団では認められなかった。フィネレノンの安全性プロファイルは概して全体集団と同様であった（2.5.6.3）。

2.5.5.5 特別な集団及び状況下における安全性

2.5.5.5.1 内因性要因

参照項目：2.7.4.5.1

臨床薬理試験及び母集団薬物動態解析の結果に基づく、年齢、性別、体重、人種、肝機能障害及び腎機能障害がフィネレノンの曝露量に与える影響、並びにこれらの内因性要因による TEAE の部分集団解析への影響に関する結論について、LVEF 40%以上の心不全患者を対象とした試験 20103 の結果による変更はない（CTD-CKD 2.5.5.3.5.1）。

試験 20103 では、治験薬の開始用量及び維持用量はベースラインの eGFR に基づいて決定し、その後の増量又は減量の判断は主に血清カリウム値に基づいて実施した（B002803/Table 3-3）。腎機能低下に伴って血清カリウム値上昇のリスクは増加する。部分集団解析では、両群共にベースラインの eGFR が低い集団で TEAE の発現割合が高かった。同様の結果が、重篤な TEAE、「高カリウム血症」の TEAE 及び「腎機能悪化」の TEAE でも認められた。「高カリウム血症」の TEAE の詳細な成績を 2.5.5.1.2.2.1 に、「腎機能悪化」の TEAE の詳細な成績を 2.5.5.1.2.2.2 に示す。

FIDELITY のデータに基づき、必要な場合には標準的な方法によって腎機能の定期的な検査を実施すべきである。第Ⅲ相試験 3 試験のいずれでも、投与開始時の eGFR が 25mL/min/1.73m^2 未満の被験者はほとんどおらず、臨床使用経験に限界があるため、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、フィネレノン投与の適否を慎重に判断すること。

2.5.5.5.2 外因性要因

参照項目：2.7.4.5.2

フィネレノンの臨床開発プログラム中に得られた薬物動態データから、外因性要因に基づいて治療法を個別化する必要性は示唆されなかった。フィネレノン錠はいずれの用量でも食事摂取の有無にかかわらず服用できる（2.7.1.4）。

2.5.5.5.3 薬物相互作用

参照項目：2.7.4.5.3

フィネレノンの薬物相互作用は十分に検討されており、重要な情報については 2.7.2.1.2.6、2.7.2.1.2.7、CTD-CKD 2.7.2.1.2.6 及び CTD-CKD 2.7.2.1.2.7 を参照のこと。

フィネレノンは CYP を介した酸化代謝によりほぼ完全に消失する〔主に CYP3A4（90%未満）によるものであり、CYP2C8（10%未満）の寄与は小さい〕。

フィネレノンを強い CYP3A4 阻害薬と併用したとき、フィネレノンの AUC 及び C_{max} が増加することがシミュレーションにより示唆された。中程度及び弱い CYP3A4 阻害薬と併用したとき、フィネレノンの吸収及び C_{max} が増加するが、その程度は低かった。したがって、強い CYP3A4 阻害薬は禁忌である。中程度又は弱い CYP3A4 阻害薬をフィネレノンと併用する場合は、血清カリウム値が増加する可能性があるため、血清カリウム値のモニタリングが推奨される。

フィネレノン 40mg が CYP3A4 及び CYP2C8 を阻害する可能性を検討するために、新たに第 I 相試験（試験 22285）を実施した。フィネレノン 40mg との併用投与により、CYP2C8 の感受性の高い基質であるレパグリニドの総曝露量（AUC）は 59%増加した。CYP3A4 の感受性の高い基質であるミダゾラムの曝露量への影響はそれほど顕著ではなく、AUC が 31%増加した（2.7.2.2.3.2.2）。薬物相互作用に関する現行のガイドラインに基づくと、フィネレノン 40mg の 1 日 1 回投与は CYP3A4 及び CYP2C8 の弱い阻害薬と考えられる。

フィネレノン 40mg の 1 日 1 回投与が CYP3A4 及び CYP2C8 の弱い阻害薬であること以外、いずれの代謝酵素及びトランスポーターについても、臨床的に意味のある相互作用の可能性は示されなかった。

2.5.5.5.4 小児の使用

小児の使用について利用可能な情報はない。CKD 患者を対象とした小児試験を現在実施中である。

2.5.5.5.5 妊娠及び授乳時の使用

参照項目：2.7.4.5.4

フィネレノンの第Ⅱ相又は第Ⅲ相試験において、妊婦中、授乳中若しくは妊娠又は授乳を計画している被験者は除外されており、これらの試験でフィネレノンを投与された被験者での妊娠は認められなかった。

試験 20103 の結果は、CTD-CKD 2.5.5.3.5.6 に示した結論及び推奨事項を変更するものではなく、この結論及び推奨事項は引き続き適用可能である。

2.5.5.6 市販後データ

参照項目：2.7.4.6

市販後の使用患者数を、自社のフィネレノン販売量に基づき算出した。販売開始から 2024 年 7 月 8 日までのフィネレノンの全世界での市販後累積使用患者数は 549,550 患者・年であった（企業主導の介入試験を含まない）。

市販後に国内外で報告されたフィネレノンの安全性データを評価した結果、新たな安全性上の問題は認められず、これまでに報告された有害事象はフィネレノンの最新の安全性プロファイルと一致していた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

心不全はHFrEF、HFmrEF及びHFpEFに分類される。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（2.5.1.3.1）。

心不全患者のうち、約半数を HFmrEF 及び HFpEF が占めることが明らかになってきている。HFmrEF患者及びHFpEF患者は、心不全の進行に伴う最初の入院又は再入院のリスクが高く、このことは、患者の臨床状態やQoLに悪影響を及ぼすだけでなく、患者自身及びその家族、医療制度、更には社会全体にとって大きな経済的負担となっている[53)]。

2.5.6.1.2 現行の治療

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一方、HFmrEF 及び HFpEF に対してガイドラインで推奨されている治療選択肢は少ない（2.5.1.3.2）。

近年、SGLT2 阻害薬のエンパグリフロジン及びダパグリフロジンが大規模臨床試験で臨床アウトカムの改善を示し、国内外で HFmrEF 及び HFpEF を含む成人の慢性心不全に対する適応を取得したが、それ以外の薬物治療は明確なエビデンスを示せていない。

更に、HFmrEF及びHFpEFの有病率は高齢化に伴い増加しており、有効な治療法に対するメディカルニーズが増している[1)]。

2.5.6.2 ベネフィット

試験 20103 では、LVEF が 40%以上（HFmrEF 及び HFpEF）、並びに急性期及び安定期の症候性心不全患者を組入れ、フィネレノンの臨床的ベネフィットを検討した。

試験 20103 の有効性主要評価項目である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）〕の発現率の低下について、フィネレノンのプラセボに対する優越性が示された（発現率比：0.84、両側95% CI：0.74～0.95、p＝0.0072）（2.5.4.4.1）。主要評価項目で認められたベネフィットは、早期（第 1 ヵ月）に認められ、かつ試験期間を通し一貫して上昇する傾向がみられた。主要評価項目の構成要素であるすべての心不全イベントは、フィネレノン投与により18%の統計学的に有意なリスク減少が得られた（発現率比：0.82、両側 95％CI：0.71～0.94、p＝0.0062）（2.5.4.4.2.1）。このベネフィットは主要評価項目と同様に、早期（第 1 ヵ月）に認められ、かつ試験期間を通し一貫して上昇する傾向がみられた。主要評価項目の構成要素である心血管死は、フィネレノンの投与を受けた集団でより少ない傾向であった（フィネレノン群で 242 例、プラセボ群で 260 例）（表 2.5.4-1）。主要評価項目で認められた有効性は様々な感度分析及び補足的解析によって確認された。補足的解析のひとつである心血管複合エンドポイントの最初の発現までの期間の結果は、主要解析の結果と同様であった（原因別ハザード比：0.84、両側 95% CI：0.76～0.94）（2.5.4.4.1）。また、心不全イベントの再発回数の多い被験者の影響を検討するため、心血管複合エンドポイントの 1 例あたりの発現イベント数を最大 4 件までに制限した補足的解析の結果も、主要解析の結果と同様であった（発現率比：0.84、両側 95%CI：0.75～0.94）（2.5.4.4.1）。

特筆すべき点として、主要評価項目に対するベネフィットは、年齢、性別、LVEF、無作為割付け前の最新の心不全イベント、SGLT2 阻害薬〔ベースライン時に被験者の約 14％が併用（2.5.4.2）〕を含むベースラインの併用薬の有無別などのすべての部分集団で一貫していた（2.5.4.4.3）。部分集団間での一貫した結果より、HFmrEF 又は HFpEF の幅広い患者集団に対するフィネレノンの投与が支持された。

KCCQ は患者報告による疾患特異的な健康状態の評価手法であり、心不全の臨床症状の頻度及び症状の負荷が日常生活に及ぼす影響を評価するために用いられる。フィネレノンは、有効性副次評価項目である第 6、9 及び 12 ヵ月における KCCQ-TSS を統計学的に有意に改善した（群間差の最小二乗平均値：1.56、両側 95％CI：0.79～2.34）（2.5.4.4.2.2）。これらの結果は、アンカーに基づく解析より得られた閾値〔患者内の KCCQ-TSS の 9.09（最小改善）及び 19.85（中等度改善）の増加〕を用いた補足的解析（レスポンダー解析）により支持された。この補足的解析では、KCCQ-TSS のレスポンダーの割合は、第 6、9 及び 12 ヵ月のいずれの時点においてもプラセボ群と比較してフィネレノン群で高かった（2.5.4.4.2.2）。また、KCCQ の Clinical Summary Score 及び Overall Summary Score でもフィネレノン群でより改善傾向がみられた（2.7.6.5.2.2.4）。

更に、ベースラインから最終測定時点にあたる第 12 ヵ月までの NT-proBNP の低下は、プラセボ群と比較してフィネレノン群でより大きかった〔ベースラインに対する幾何平均値（幾何 SD）：フィネレノン群で 0.793（2.384）、プラセボ群で 0.915（2.437）〕（2.7.3.2.1.7.5.1）。心不全患者のリスク指標としてのバイオマーカーの有用性が認められており、国内外のガイドラインでは、心不全患者での NT-proBNP の上昇と短期及び長期の予後不良の関係が示されている[28,29]。試験 20103 で認められた NT-proBNP の低下は、有効性評価項目で認められたベネフィットとも一貫していた。

HFrEF 患者を対象とした臨床試験と異なり、これまでに実施された HFmrEF 患者及び HFpEF 患者を対象とした無作為化比較試験のうち、統計学的に有意な死亡率（心血管死又はすべての原因による死亡）の低下が示された試験は存在しない。この一貫した傾向は、HFmrEF 及び HFpEF と HFrEF の機序の違いではなく、統計学的な問題（検出力の不足）であると考えられている[54]。

HFmrEF 患者及び HFpEF 患者で死亡率への有効性を検出することが困難である要因として、主に 2 つの要素が挙げられる[55]。第一に、HFmrEF 患者及び HFpEF 患者では、HFrEF 患者よりも高齢で併存疾患が多いにもかかわらず、全死亡率が低い。第二に、心血管死は HFrEF 患者と比較して HFmrEF 患者及び HFpEF 患者でより頻度が低いことが示唆されている。更に、死亡の明確な原因（特に心血管系以外の原因）の特定が難しいことから、心不全に対する治療介入のベネフィットの検証が困難になる[54]。そのため、より大規模かつ長期間の臨床試験は非現実的であると示唆されている[54]。

試験 20103 で認められた死亡[d]の内訳は、HFmrEF 患者及び HFpEF 患者を対象とした臨床試験で典型的にみられるものであり、心血管死が約半数を占めた（2.5.4.4.2.5）。プラセボ群での心血管死の発現率（100 患者・年あたり）は、近年実施された SGLT2 阻害薬の臨床試験よりもわずかに低かった（試験 20103 では 3.6、EMPEROR-Preserved 試験及び DELIVER 試験では 3.8）[25,26]。試験 20103 では、心血管死又はすべての原因による死亡それぞれ単独に対して有効性を示すための検出力は確保されておらず、代わりに死亡の過剰リスクを棄却できる確率に重点を置いた（B002803/Section 10.1.1/Section 9.4.1.1）。すべての原因による死亡に関しては、フィネレノン投与により名目上統計学的に有意ではなかったものの（ハザード比：0.93、両側 95％CI：

[d] 試験 20103 では、心血管死又は心血管系以外の原因による死亡のいずれにも該当しないと判定された死亡は「原因不明の死亡」に分類された（B002803/Section 10.1.9/Section 4.1）。

0.83～1.06、名目上 p 値＝0.2794）（2.5.4.4.2.5）、数値上のベネフィットが得られていたことは前述の観点から良好な結果であったと考えられる。

試験 20103 の有効性副次評価項目である 50%腎複合エンドポイントは、フィネレノン群で 75 例（2.5%）、プラセボ群で 55 例（1.8%）に発現した（2.7.3.2.1.7.3.4）。50%腎複合エンドポイントを発現した被験者の割合はプラセボ群と比較してフィネレノン群で数値的に高かった（原因別ハザード比：1.33、両側 95%CI：0.94～1.89）（2.5.4.4.2.4）。イベントの大半は「4 週間以上持続するベースライン値から 50%以上の持続的な eGFR 低下」であり、「透析の開始」はごく少数かつ両群で同程度であった（フィネレノン群 7 例、プラセボ群 6 例）（2.7.3.2.1.7.3.4）。また、「腎移植」を受けた被験者はいなかった。全般的に、試験 20103 で解析対象となった 6,001 例で認められた腎イベントは少なく、腎疾患の悪化のリスクの低い集団であったことを反映している。

UACR は腎機能低下の主要な要因である。試験 20103 では、ベースラインの UACR は低く（中央値：18mg/g）、ベースラインの UACR が 300mg/g 以上であった被験者の割合はわずか 9.6%であり、30mg/g 未満であった被験者が 58.5%を占めた（2.5.4.2）。UACR の低値と合致して、プラセボ群での eGFR の年間減少率〔慢性期（第 3 ヵ月から投与終了時）における eGFR スロープ〕は－1.15mL/min/1.73m^2/年と小さく（2.7.3.2.1.7.4.3）、加齢のみで認められる減少率と非常に類似していた[56)]。この eGFR の年間減少率は、HFmrEF 患者及び HFpEF 患者を対象とした SGLT2 阻害薬の近年の臨床試験から予想されたものよりも更に小さかった（EMPEROR-Preserved 試験のプラセボ群での on-treatment 期間の eGFR スロープは－2.6mL/min/1.73m^2/年、DELIVER 試験のプラセボ群での第 0～36 ヵ月における eGFR スロープは－1.5mL/min/1.73m^2/年）[57,58)]。

フィネレノンの投与初期に eGFR が低下するが、その後安定する。この eGFR 低下は、投与中止後に回復することが示されており（CTD-CKD 2.5.4.4.1.3.4）、また、長期的には腎機能の保護と関連し、かつ eGFR への長期の悪影響はみられていない。試験 20103 では、フィネレノンは投与初期の eGFR 低下を引き起こしたが、慢性期の eGFR スロープで表される長期的な eGFR 低下にプラセボ投与との差異は認められなかった。投与初期の血行動態への作用が知られている薬剤では特に、eGFR の変化の背景が重要であり、実際の腎障害と鑑別する必要がある。フィネレノン投与中止後の eGFR の可逆的な回復は、投与初期の eGFR 低下が腎臓の構造的障害ではなく、血行動態の変化に関連していることを示唆している。そのため、フィネレノン投与初期の eGFR 低下は、試験 20103 で示されたフィネレノンの有効性及び安全性に影響しなかったと結論づけることが可能と考える。

試験 20103 の対象集団である HFmrEF 及び HFpEF の患者集団では特に、腎イベントは疾患の経過のより後期で多くみられる傾向であるため[59)]、試験期間が重要である。腎機能の悪化に係る期間と比較して試験期間が短い場合、フィネレノンによる投与初期の eGFR 低下を説明できるデータを得られる可能性は低い。また、疾患の経過の早期に発現する致死的イベントは競合リスクとなり、より後期にみられる腎イベントの発現を妨げうる[60)]。試験 20103 では、腎イベントの発現率が低く、最もよくみられた腎イベントは「4 週間以上持続するベースライン値から 50%以上の持続的な eGFR 低下」であり、フィネレノンによる腎複合エンドポイントに対する有効性を示すことができなかった。これらの結果には、試験対象集団でのより緩徐な腎機能の低下やフィネレノンの投与初期の血行動態への作用（心不全患者のうっ血改善に寄与する作用でもある）、試験期間などのすべての要素が寄与した可能性が高い。重要な点として、フィネレノンは第 3 ヵ月という早期に UACR をベースラインから約 30%低下させ、その低下は試験期間を通して持続した（2.7.3.2.1.7.4.4）。UACR の減少は腎保護と相関し[61)]、心血管及び腎の長期的な予後に対するベネフィットを予測するため[62,63,64)]、臨床的に意味のある結果であったと言える。

試験 20103 の日本人集団でも、有効性主要評価項目である心血管複合エンドポイントについて全体集団と同様の結果が得られた（発現率比：0.76、両側 95%CI：0.45～1.28）（2.5.4.5）。

構成要素であるすべての心不全イベント及び心血管死についても全体集団と同様の傾向であった。心血管複合エンドポイントの最初の発現までの期間や心血管複合エンドポイントの 1 例あたりの発現イベント数を最大 4 件までに制限した解析をはじめとする主要評価項目のすべての補足的解析で全体集団と一貫した傾向が認められた（2.7.3.2.1.7.2）。副次評価項目である第 6、9 及び 12 ヵ月における KCCQ-TSS（群間差の最小二乗平均値：2.06、両側 95%CI：－0.89～5.00）及びすべての原因による死亡までの期間（ハザード比：0.61、両側 95%CI：0.35～1.06）について、日本人集団でもフィネレノン群でそれぞれ数値上の改善及びリスク減少が認められた（2.5.4.5）。50%腎複合エンドポイントは、日本人集団でもフィネレノン群でより多く認められたが、全体集団と同様、そのイベント数は少なかった（フィネレノン群で 7 例、プラセボ群 3 例）（2.7.3.2.1.7.3.4）。また、「透析の開始」及び「腎移植」を受けた日本人被験者はいなかった。更に、日本人集団でも全体集団と同様にフィネレノン群で投与初期より UACR のベースラインからの 45％の低下が認められ、その低下は試験期間を通して持続した（2.7.3.2.1.7.4.4）。概して、大部分の有効性評価項目で全体集団と日本人集団の一貫性が示された。

以上のように、試験 20103 において、フィネレノン投与により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が得られた。HFmrEF 患者及び HFpEF 患者に対してフィネレノンが臨床的ベネフィットをもたらすことが示され、これらの患者集団に対するフィネレノンの投与が支持された。

2.5.6.3 リスク

試験20103の結果、うっ血及び併存疾患に対し基礎治療を受けているLVEFが40%以上（HFmrEF及び HFpEF）の症候性心不全患者（NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度）でのフィネレノンの 10、20 又は 40mg 1 日 1 回投与による忍容性は良好であることが示された。試験 20103 は両群で約 6,000 例を対象としており、治験薬の総曝露期間は 12,000 人・年を超えていた（2.5.4.3）。服薬遵守率の中央値は 99％であり、投与スキームに対する良好なアドヒアランスが示唆された（2.7.6.5.2.2.1）。TEAE の発現割合はフィネレノン群とプラセボ群で同程度であり、死亡した被験者はプラセボ群よりもフィネレノン群で数値的に少なかった（2.5.5.1.1）。

試験 20103 では、フィネレノンの作用機序から、高カリウム血症が主なリスクであった。また、試験対象集団は、基礎疾患（心不全による腎血流量への影響[65]）及び併用薬（ARB、ACEI 及び ARNI）のため本質的に高カリウム血症のリスクのある患者集団でもあった。FIDELITY と同様に、高カリウム血症に関連する TEAE の発現割合はフィネレノン群でプラセボ群の約 2 倍であった（フィネレノン群で 9.7%、プラセボ群で 4.2%）（2.5.5.1.2.2.1）。重要な点として、高カリウム血症に関連する TEAE の大部分は、非重篤、軽度又は中等度の重症度であり、試験終了時には回復した。また、臨床的に意味のある有害事象（重篤な有害事象、入院又は治験薬の投与中止に至った有害事象）の発現割合は低く、高カリウム血症に伴う高度の心臓の臨床症状（心室性不整脈、心突然死）の発現割合の増加は認められなかった（B002803/Table 8.3.1/18 及び 8.3.1/20）。

年齢、性別及び人種別の部分集団解析では、TEAE の発現割合に意味のある違いは認められなかった（2.7.4.5.1）。ベースラインの eGFR の低値及び血清カリウム値の高値、並びに高カリウム血症の病歴が高カリウム血症のリスクであると示唆された（2.5.5.1.2.2.1）。特筆すべき点として、ベースラインの eGFR が 60mL/min/1.73m^{2}超の部分集団では、より高用量であるフィネレノン 40mg の投与が可能であったにもかかわらず、フィネレノンの投与により高カリウム血症のリスクは増加しなかった。この結果は、血清カリウム濃度に関する曝露 - 反応関係のモデル解析によっても確認された（2.5.3.2.3）。

試験 20103 の日本人集団では、TEAE の発現割合はフィネレノン群とプラセボ群で同程度であった（フィネレノン群で 97.9%、プラセボ群で 93.7%）（2.5.5.4）。高カリウム血症に関連する TEAE の発現割合は全体集団と同様にフィネレノン群で高かった（フィネレノン群で 9.8%、プラセボ群で 5.6%）。ただし、臨床的に意味のある高カリウム血症に関連する有害事象（重篤な有害事象、入院又は治験薬の投与中止に至った有害事象）は、日本人集団では認められなかった。血清カリウム値の経時的変化に日本人集団と全体集団で臨床的に意味のある相違は認められなかった。なお、日本人集団では、ベースラインの eGFR 別の部分集団で TEAE の発現割合に違いは認められなかった（2.7.4.4.2.4.1）。また、フィネレノン 40mg の投与が可能であったベースラインの eGFR が高い集団では高カリウム血症に関連する TEAE はみられなかった（2.7.4.4.2.4.1.5.1）。概して、試験 20103 の日本人集団での安全性プロファイルは全体集団と同様であった。

試験 20103 の約 6,000 例及び FIDELITY の 2 型糖尿病を合併する CKD 患者約 13,000 例での成績より、フィネレノンのこれまでに確立された安全性プロファイルが確認され、フィネレノンの高い安全性及び忍容性が心血管又は腎疾患を有する幅広い集団で示された。また、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。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

試験 20103 は、うっ血及び併存疾患に対して基礎治療を受けている LVEF 40%以上の成人の症候性心不全患者（NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度）を対象に、非ステロイド型 MRA であるフィネレノンの有効性を検証した大規模臨床試験であった。心血管系に対してより良好な効果を得るために、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 超の被験者に対して、初めてフィネレノン 40mg の用量を投与した。試験 20103 でフィネレノンの最高用量として 40mg を用いることは、試験 14564 及び試験 16815 のデータから構築した PK/PD モデルにより支持されている（2.7.3.4）。

試験 20103 では、フィネレノンにより有効性主要評価項目である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）〕の発現率が統計学的に有意に低下した。心血管複合エンドポイントの構成要素であるすべての心不全イベントのリスクはフィネレノン群で 18%低下し、心血管死の発現率はプラセボ群よりもフィネレノン群で低かった。補足的解析である Time-to-first event 解析や心血管複合エンドポイントの 1 例あたりの発現イベント数を最大 4 件までに制限した解析でもほぼ同一の結果が得られた。

フィネレノンによる心血管複合エンドポイント及びすべての心不全イベントに対する抑制効果は第 1 ヵ月と早期より認められ、試験期間を通して、またベースラインの LVEF を含むすべての部分集団で一貫して認められた。この結果は、心不全患者の死亡率及び臨床イベント発現率に好ましい影響を与え、疾病負荷を軽減するための重要な一歩となると考える。特筆すべき点は、フィネレノンの治療効果が SGLT2 阻害薬などの他の薬物治療との併用でも認められたことである。2 型糖尿病を合併する CKD 患者を対象とした FIDELITY でも SGLT2 阻害薬の併用の有無にかかわらず心血管アウトカムへの有効性が認められており[66]、これらの結果から、フィネレノンと SGLT2 阻害薬の作用機序はほぼ独立し、相補的であることが示唆された。

死亡率（心血管死又はすべての原因による死亡）に関しては、HFmrEF 及び HFpEF の患者集団を対象とした他の試験と同様に、試験 20103 でも名目上統計学的に有意ではなかったものの、フィネレノン群では数値上の低下がみられた。

フィネレノン投与による有効性は患者報告アウトカムである KCCQ-TSS による評価でもみられ、その結果は事前に規定した部分集団でも一貫して認められた。しかしながら、医師判定による NYHA 心機能分類については、被験者の大半で変化がみられず、フィネレノンによる改善も示され

なかった。試験 20103 で得られた KCCQ 及び NYHA 心機能分類の結果は、NYHA 心機能分類ではその機能障害の全体にわたって心不全患者のリスクを適切に分類できないという一般的に知られる NYHA 心機能分類の限界と一致するものであった[28,67]。

試験 20103 では、フィネレノン投与による 50%腎複合エンドポイントへのベネフィットは認められなかった。ただし、試験 20103 の対象集団では腎イベント発現率が低く、同様の集団を対象とした他試験と比較してもプラセボ群での eGFR の年間減少率は小さかった。重要な点として、フィネレノンは UACR をベースラインから 30%低下させており、この結果はフィネレノンによる長期的な腎保護作用及び心血管リスクの減少を示唆するものである。

試験 20103 で認められたフィネレノンの安全性プロファイルは、FIDELITY と同様であった。フィネレノンの作用機序による高カリウム血症が主なリスクであった。FIDELITY と同様に、試験 20103 での高カリウム血症に関連する TEAE の発現割合は、フィネレノン群でプラセボ群の約 2 倍であった。一方、入院又は治験薬の投与中止に至るような臨床的に意味のある高カリウム血症に関連する有害事象の発現割合は低かった。高カリウム血症のリスク因子として、ベースラインの eGFR の低値及び血清カリウム値の高値、並びに高カリウム血症の病歴が示唆された。

ベースラインの eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上又は 60mL/min/1.73m^2 未満の部分集団解析より、試験 20103 で用いられたフィネレノン 40mg 1 日 1 回投与の安全性を間接的に評価可能であった。フィネレノンの維持用量が 40mg であった部分集団では、維持用量が 20mg であった部分集団と比較して、TEAE、高カリウム血症に関連する TEAE 及び腎機能悪化に関連する TEAE の発現割合は低かった。この結果から、より高用量のフィネレノン 40mg の投与でも有害事象の発現割合により評価された安全性に懸念はないと考える。むしろ、予測可能かつ主なリスクである高カリウム血症については、血清カリウム値及び腎機能の変化をモニタリングしながら用量を漸増する投与スキームで良好に管理することが可能であり、LVEF 40%以上の心不全患者にフィネレノンを安全に使用し心血管系への効果を最大化できることが示唆された。フィネレノンの 40mg 1 日 1 回投与については、安全性のリスク管理が可能であり、更なるベネフィットが得られることが、血清 NT-proBNP 及び血清カリウム濃度に関する曝露 - 反応関係のモデル解析からも裏付けられた（2.5.3.2.5 及び 2.5.3.2.3）。

試験 20103 の日本人集団では、主要評価項目である心血管複合エンドポイントをはじめとする有効性評価項目及び安全性プロファイルのいずれについても、全体集団との間で概して一貫した結果が得られた。また、日本人集団でも、フィネレノンの維持用量が 40mg であった部分集団で有害事象の発現割合により評価された安全性に懸念はないと考えられた。そのため、試験 20103 で設定したフィネレノンの用法・用量は日本人にも適用可能であり、日本人 HFmrEF 患者及び HFpEF 患者でもフィネレノン投与による良好なベネフィットとリスクのバランスが期待できると考える。

HFmrEF 及び HFpEF の患者集団を対象とした試験 20103 より得られたすべての成績より、フィネレノンによるベネフィットがリスクを上回ることが示された。一般に、HFmrEF 及び HFpEF の患者集団では未だ死亡率及び臨床イベント発現率が高く、アンメットメディカルニーズが存在する。そのような実態に加え、フィネレノンの臨床的に意味のある有効性が示されたこと、主な特定されたリスクである高カリウム血症が管理可能であることを考慮すると、HFmrEF 及び HFpEF の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る。

結論として、LVEF 40%以上の心不全（HFmrEF 及び HFpEF）患者に対してフィネレノンは心血管死、並びに心不全による入院及び緊急受診のリスクを減少させ、安全性も良好であった。フィネレノンは HFmrEF 患者及び HFpEF 患者に対する新たな治療選択肢を提供できると考える。

2.5.7 参考文献

1) Desai N et al., Heart Fail Rev 2024:29:631-662
2) Bozkurt B et al., JACC Heart Fail 2023:11:1320-1332
3) Shahim B et al., Card Fail Rev 2023:9:e11
4) Jones NR et al., Eur J Heart Fail 2019:21:1306-1325
5) Ponikowski P et al., Eur Heart J 2016:37:2129-2200
6) Savarese G et al., Nat Rev Cardiol 2022:19:100-116
7) McDonagh TA et al., Eur Heart J 2021:42:3599-3726
8) Lam CSP et al., Eur J Heart Fail 2014:16:1049-1055
9) Shah KS et al., J Am Coll Cardiol 2017:70:2476-2486
10) Rastogi A et al., Eur J Heart Fail 2017:19:1597-1605
11) Soufi MK et al., Curr Probl Cardiol 2023:48:101631
12) Okura Y et al., Circ J 2008:72:489-491
13) Ide T et al., Circ J 2021:85:1438-1450
14) Yaku H et al., Circ J 2018:82:2811-2819
15) Shimokawa H et al., Eur J Heart Fail 2015:17:884-892
16) Tsuchihashi M et al., Circ J 2009:73:1893-1900
17) Kitai T et al., JAMA Netw Open 2020:3:e204296
18) Cohen JB et al., JACC Heart Fail 2020:8:172-184
19) Szlagor M et al., Int J Mol Sci 2023:24:2988
20) Ndumele CE et al., Circulation 2023:148:1606-1635
21) Sweeney M et al., EMBO Mol Med 2020:12:e10865
22) Teramoto K et al., Card Fail Rev 2022:8:e27
23) Shah SJ et al., Circulation 2020:141:1001-1026
24) Yancy CW et al., Circulation 2017:136:e137-e161
25) Anker SD et al., N Engl J Med 2021:385:1451-1461
26) Solomon SD et al., N Engl J Med 2022:387:1089-1098
27) McDonagh TA et al., Eur Heart J 2023:44:3627-3639
28) Heidenreich PA et al., Circulation 2022:145:e895-e1032
29) 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）

30) 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

31) 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）

32) Greene S et al., J Am Coll Cardiol 2023:81:413-424

33) Ferrario CM et al., Circ Res 2015:116:206-213

34) Kolkhof P et al., J Cardiovasc Pharmacol 2014:64:69-78

35) Kolkhof P et al., Eur Heart J 2012:33(Abstract Supplement):978-979

36) Bonnard B et al., J Mol Cell Cardiol 2018:121:124-133

37) Lachaux M et al., Diabetes Obes Metab 2018:20:2399-2407

38) Kolkhof P et al., Int J Mol Sci 2022:23:9243

39) Kintscher U et al., Br J Pharmacol 2022:179:3220-3234

40) Kajimoto K et al., Eur J Heart Fail 2016:18:1051-1059

41) Fonarow GC et al., J Am Coll Cardiol 2007:50:768-777

42) Yancy CW et al., J Am Coll Cardiol 2006:47:76-84

43) Senni M et al., Int J Cardiol 2014:173:163-169

44) 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)

45) Schmitt W et al., Clin Pharmacol Ther 2021:110:498-507

46) Vaduganathan M et al., Eur J Heart Fail 2024:26:1324-1333

47) Schmidli H et al., Stat Biopharm Res 2023:15:238-248

48) Fritsch A et al., Stat Biopharm Res 2023:15:268-279

49) Wei J et al., Stat Biopharm Res 2023:15:257-267

50) Kraus BJ et al., Kidney Int 2021:99:750-762

51) Coca SG, J Am Coll Cardiol 2023:81:1456-1458

52) Shah SJ et al., Circulation 2020:141:1001-1026

53) Okumura N et al., Circulation 2016:144:2254-2262

54) Kondo T et al., J Am Coll Cardiol 2024:84:2233-2240

55) Kondo T et al., Circulation 2023:148:732-749

56) Waas T et al., Sci Rep 2021:11:10165

57) Sharma A et al., Eur J Hear Fail 2023:25:1337-1348

58) Mc Causland FR et al., JAMA Cardiol 2023:8:56-65
59) Neuen BL et al., Circulation 2024:150:343-345
60) Mc Causland FR et al., J Am Coll Cardiol 2025:85:159-168
61) de Zeeuw D et al., Circulation 2004:110:921-927
62) Eissing T et al, Diabetes Obes Metab 2024:26:924-936
63) Agarwal R et al., Ann Intern Med 2023:176:1606-1616
64) Persson F et al., Diabetes Care 2021:44:1020-1026
65) Schwinger RHG., Cardiovasc Diagn Ther 2021:11:263-276
66) Rossing P et al., Diabetes Care 2022:45:2991-2998
67) Caraballo C et al., J Am Heart Assoc 2019:8:e014240