2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の目次

略語一覧 2
用語の定義一覧 3
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.1.1　緒言 4
2.7.1.1.2　要約 4
2.7.1.1.2.1　背景 4
2.7.1.1.2.2　製剤 5
2.7.1.1.2.3　溶出特性 5
2.7.1.1.2.4　バイオアベイラビリティ及び吸収 5
2.7.1.1.2.5　食事の影響 5
2.7.1.1.3　製剤開発 6
2.7.1.1.4　分析法及び薬物動態評価 6
2.7.1.1.4.1　薬物動態検討用試料の採取 6
2.7.1.1.4.2　ヒト血漿中並びに尿中のフィネレノン及び代謝物の定量 6
2.7.1.1.4.3　薬物動態の評価 6
2.7.1.1.5　生物薬剤学的評価の概要 6
2.7.1.1.5.1　溶解性及び透過性 6
2.7.1.1.5.2　バイオアベイラビリティ及び吸収 6
2.7.1.1.5.3　食事の影響 7
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 7
2.7.1.2.1　健康被験者を対象とした用量比例性及び食事の影響（20及び40mg）試験（試験21081） 7
2.7.1.2.2　健康男性被験者を対象とした含量が異なる製剤（20mg及び40mg）間の生物学的同等性試験（試験22292） 10
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.1.4　新たなデータに基づく結論 13
2.7.1.5　付録 14
2.7.1.5.1　フィネレノンの生体試料分析法（追加） 14
2.7.1.5.2　分析法の変更及びクロスバリデーション試験の要約 15
参考文献一覧 17

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ANOVA	analysis of variance	分散分析
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
$AUC(0-t_{last})$	area under the concentration vs. time curve from time zero to the last data point	投与 0 時間から最終定量可能時点までの濃度－時間曲線下面積
$AUC(0-t_{last})/D$	$AUC(0-t_{last})$ divided by dose	投与量で除した $AUC(0-t_{last})$
AUC/D	AUC divided by dose	投与量で除した AUC
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
C_{max}/D	C_{max} divided by dose	投与量で除した C_{max}
CV	coefficient of variation	変動係数
IR	immediate release	即放
LLOQ	lower limit of quantitation	定量下限
LSMean	least-square mean	最小二乗平均
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-2	finerenone metabolite 2	フィネレノンの代謝物 2
M-3	finerenone metabolite 3	フィネレノンの代謝物 3
MRT	mean residence time	平均滞留時間
PKS	pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
Q	acceptance criteria as a function of quality / amount of active ingredient dissolved	規定された有効成分の溶出率
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	終末相における消失半減期
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間

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
FIDELIO-DKD	16244 （PH-39746）	糖尿病性腎臓病（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
FIGARO-DKD	17530 （PH-39747）	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
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	

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　緒言

「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）2.7.1 に、フィルムコーティングされたフィネレノンの即放（IR）錠（以下、「フィネレノン錠」）の生物薬剤学的プロファイルを示した。2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病の開発時の臨床試験では、フィネレノン錠としてフィネレノンを 1.25～20mg 含有する製剤を用いた。本項では、新たに実施した第Ⅰ相試験 2 試験〔試験 21081：食事の影響及び用量比例性（40mg 錠と 20mg 錠の比較）、試験 22292：生物学的同等性（20mg 錠 2 錠と 40mg 錠 1 錠の比較）〕に関するデータを示す。また、左室駆出率（LVEF）40%以上の心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験〔試験 20103（FINEARTS-HF）〕に関する情報を、更新された生物薬剤学的プロファイルとともに示す。

2.7.1.1.2 には、CTD-CKD 2.7.1 の提出後に得られた、フィネレノンの生物薬剤学的成績の要約を示す。2.7.1.2 には、CTD-CKD 2.7.1 の提出後に完了した試験 21081（5.3.1.1.1 PH-42242）及び試験 22292（5.3.1.2.1 B002403）の結果を示す。2.7.1.3 では、全試験を通しての結果を要約する。また、付録 2.7.1.5 として、新たに開発された生体試料分析法について表に示す。

新たなデータがない溶出特性、経口バイオアベイラビリティ、全般的な吸収特性、及び吸収に影響を及ぼす可能性のある要因に関する詳細は CTD-CKD 2.7.1 を参照のこと。

2.7.1.1.2　要約

2.7.1.1.2.1　背景

臨床開発の段階では、フィルムコーティング錠として第Ⅰ相～前期第Ⅱ相試験製剤及び後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験製剤（1.25～40mg）を使用した。これらの製剤は[redacted]の[redacted]が同じであり、異なる[redacted]を実現するために[redacted]のみにわずかな違いがある。また、すべてのフィルムコーティング錠の製造方法は同じである（CTD-CKD 2.3.P.2.2.1）。現在、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病において承認されている最高用量は 20mg である。本申請における LVEF 40%以上の心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験〔試験 20103（5.3.5.1.1 B002803）〕でのフィネレノンの最大用量は 40mg であった。規制ガイドラインに従い、新たにフィネレノン 40mg を投与したときの他の薬剤に及ぼす影響、食事の影響、用量比例性及び生物学的同等性を第Ⅰ相試験 4 試験（試験 21429、試験 22285、試験 21081 及び試験 22292）で検討した。なお、市販製剤 20mg 錠と市販製剤 40mg 錠の生物学的同等性が確認されたことから、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。

本項では、新たに実施された第Ⅰ相試験 2 試験（試験 21081 及び試験 22292）のデータを示す。これらの臨床試験の詳細については、2.7.1.2 に要約する。

1) 試験 21081（5.3.1.1.1 PH-42242）（2.7.1.2.1）：食事の影響及び用量比例性（20 及び 40mg 絶食下と 40mg 摂食下の比較）試験

2) 試験 22292（5.3.1.2.1 B002403）（2.7.1.2.2）：生物学的同等性（20mg 錠 2 錠と 40mg 錠 1 錠の比較）試験

また、新たに実施した試験のうち、薬物相互作用試験〔試験 21429（5.3.3.4.1 PH-42032）、試験 22285（5.3.3.4.2 B002401）〕の結果は、2.7.2.2.3 に要約する。

その他の試験の要約については、CTD-CKD 2.7.1 を参照のこと。

2.7.1.1.2.2　製剤

試験 20103、試験 21429、試験 22285、試験 21081 及び試験 22292 で用いられた製剤（40mg 錠）を除き（詳細は表 2.7.1.3-1 を参照のこと）、含量が 1.25～20mg のフィネレノン錠の製剤に関する情報は CTD-CKD 2.7.1.1.2.2 を参照のこと。

これに対し、40mg 錠は長径[redacted]mm×短径[redacted]mm の[redacted]形（[redacted]形）で、質量[redacted]mg（[redacted][redacted]mg 及び[redacted]mg）であった。したがって、40mg 錠は他の含量のフィネレノン錠よりも[redacted]が、定性的組成は他の臨床試験用製剤（1.25～20mg 錠）と同じである。

2.7.1.1.2.3　溶出特性

含量 1.25～20mg のフィネレノン錠の溶出特性については CTD-CKD 2.7.1.1.2.3 を参照のこと。

他の含量と同様に、臨床試験で用いたフィネレノン錠 40mg のバッチはすべて、出荷時規格（Q 値＝30 分後に 80%）を満たしていた。

2.7.1.1.2.4　バイオアベイラビリティ及び吸収

吸収及び用量比例性の詳細については CTD-CKD 2.7.1.1.2.4 を参照のこと。

第Ⅰ相試験〔試験 21081（5.3.1.1.1 PH-42242）〕において、20mg 錠と 40mg 錠の用量比例性を評価した。AUC（投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積）、AUC($0\text{-}t_{last}$)（投与 0 時間から最終定量可能時点までの濃度－時間曲線下面積）及び最高濃度（C_{max}）をそれぞれ投与量で除したパラメータである AUC/D、AUC($0\text{-}t_{last}$)/D 及び C_{max}/D について、幾何平均値の比（40mg 錠絶食下/20mg 錠絶食下）の点推定値はそれぞれ 107.62%、107.54%及び 103.25%であった。また、両側 90%信頼区間（CI）は 80%～125%の範囲内に含まれ、用量比例性からの逸脱は認められなかった。

試験 21081 の結果の詳細な要約は 2.7.1.2.1 を参照のこと。

第Ⅰ相生物学的同等性試験〔試験 22292（5.3.1.2.1 B002403）〕において、40mg 錠 1 錠と 20mg 錠 2 錠を比較したときの、量的バイオアベイラビリティ〔AUC($0\text{-}t_{last}$)〕及び速度的バイオアベイラビリティ（C_{max}）について検討した。AUC($0\text{-}t_{last}$)及び C_{max} の幾何平均値の比（40mg 錠×1 錠/20mg 錠×2 錠）の点推定値はそれぞれ 103.00%及び 103.54%であり、その両側 90%CI はいずれも生物学的同等性の判定基準（80%～125%）の範囲内であったことから、両製剤間での生物学的同等性が示された。

試験 22292 の結果の追加の要約は 2.7.1.2.2 を参照のこと。

2.7.1.1.2.5　食事の影響

食事の影響の詳細については CTD-CKD 2.7.1.1.2.5 を参照のこと。

フィネレノン錠 40mg を単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を試験 21081 で評価した。絶食下投与に比べて、高脂肪・高カロリー食摂食下で投与したときの吸収量〔AUC 及び

AUC(0-t_{last})〕に影響はみられなかったが、C_{max}（幾何平均値）は 23%減少し、最高濃度到達時間（t_{max}）（中央値）は 0.75 時間から 3.00 時間に遅延した。

試験 21081 の結果の詳細な要約は 2.7.1.2.1 を参照のこと。

2.7.1.1.3　製剤開発

含量 1.25～20mg のフィネレノン錠については CTD-CKD 2.7.1.1.3 を参照のこと。

臨床試験で用いたフィネレノン錠 40mg の定性的組成は他の臨床試験に用いた含量 1.25～20mg のフィネレノン錠と同じである。

2.7.1.1.4　分析法及び薬物動態評価

2.7.1.1.4.1　薬物動態検討用試料の採取

CTD-CKD 2.7.1.1.5.1 に記載のとおり、薬物動態検討用の血漿及び尿試料は、すべての臨床薬理試験において多数点採取した。

2.7.1.1.4.2　ヒト血漿中並びに尿中のフィネレノン及び代謝物の定量

CTD-CKD 2.7.1.1.5.2 に記載のとおり、ヒト血漿、限外濾過血漿及び尿中のフィネレノン並びにその代謝物 M-1、M-2 及び M-3 を定量するために高感度かつ特異的な分析法を開発した。

本申請で新たに実施した第Ⅰ相試験 4 試験（試験 21429、試験 22285、試験 21081 及び試験 22292）では、ヒト血漿中のフィネレノン及びその代謝物を定量するために CTD-CKD に記載した生体試料分析法を用いた。また、本申請における LVEF 40%以上の心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験 1 試験〔試験 20103（FINEARTS-HF）〕では、CTD-CKD に記載した生体試料分析法 SBQ-13062、及びヒト血漿中のフィネレノンを定量するための新たな分析法（BAY9HPP）を用いた。分析法 BAY9HPP は、中国で採取した試料の分析を行うために、[redacted]の新たな生体試料分析機関でバリデーションが実施された。分析法の詳細を表 2.7.1.5-1 に示す。

薬物相互作用試験を裏付けるために、フィネレノン並びに代謝物 M-1、M-2 及び M-3 以外の薬物相互作用試験で用いた併用薬の濃度測定について、バリデートされた方法を用いた。関連するすべての分析対象物の生体試料分析報告書は、各試験の治験総括報告書に含められている。

2.7.1.1.4.3　薬物動態の評価

血漿中濃度推移に基づいて算出したフィネレノン並びに不活性代謝物 M-1、M-2 及び M-3（該当する場合）の薬物動態パラメータについては、CTD-CKD 2.7.1.1.5.3 を参照のこと。

2.7.1.1.5　生物薬剤学的評価の概要

2.7.1.1.5.1　溶解性及び透過性

CTD-CKD 2.7.1 に記載のとおり、生物薬剤学的分類システムの基準に従い分類すると、フィネレノンは低溶解性・高膜透過性（クラス 2）の化合物である。

2.7.1.1.5.2　バイオアベイラビリティ及び吸収

市販用製剤の 20mg 錠 2 錠と 40mg 錠 1 錠を比較したところ、AUC(0-t_{last})及び C_{max} について生物学的同等性が示された〔試験 22292（5.3.1.2.1 B002403）〕。

個々の試験結果の要約は 2.7.1.2.2 を参照のこと。

2.7.1.1.5.3　食事の影響

食事の影響に関するこれまでの情報については、CTD-CKD 2.7.1.1.6.3 を参照のこと。

高脂肪・高カロリー食[i)] がフィネレノン錠 40mg の吸収に及ぼす影響を検討するため、新たに第Ⅰ相試験 1 試験〔試験 21081（5.3.1.1.1 PH-42242）〕を実施した。

絶食下で投与したときに比べて、高脂肪・高カロリー食摂食下で投与したときの吸収量〔AUC 及び AUC(0-t_{last})〕に食事の影響はみられなかったが、C_{max}（幾何平均値）は 23%減少し、t_{max}（中央値）は 0.75 時間から 3.00 時間に遅延した。

個々の試験結果の要約は 2.7.1.2.1 を参照のこと。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

CTD-CKD 2.7.1 提出後、第Ⅰ相生物薬剤学試験として 2 試験〔試験 21081（5.3.1.1.1 PH-42242）及び試験 22292（5.3.1.2.1 B002403）〕を新たに実施した。両試験の結果を以下の各項に要約する。これらの試験結果に基づき、CTD-CKD 2.7.1 に示した結論に変更はない。

試験 21081 及び試験 22292 以外のフィネレノンの生物薬剤学試験の要約については CTD-CKD 2.7.1.2 を参照のこと。

2.7.1.2.1　健康被験者を対象とした用量比例性及び食事の影響（20 及び 40mg）試験（試験 21081）

参照項目：2.7.6.1
5.3.1.1.1 PH-42242

試験デザイン

本試験は、単施設、無作為化、非盲検、3 群 3 期クロスオーバーデザインであった。健康男性被験者を対象に、高脂肪・高カロリー食がフィネレノン錠 40mg 1 錠を単回経口投与（投与方法 C）したときの薬物動態に及ぼす影響、並びにフィネレノン錠 20mg 1 錠（投与方法 A）及び 40mg 1 錠（投与方法 B）を絶食下で単回経口投与したときの用量比例性を検討した。副次目的は、フィネレノンを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討することであった。

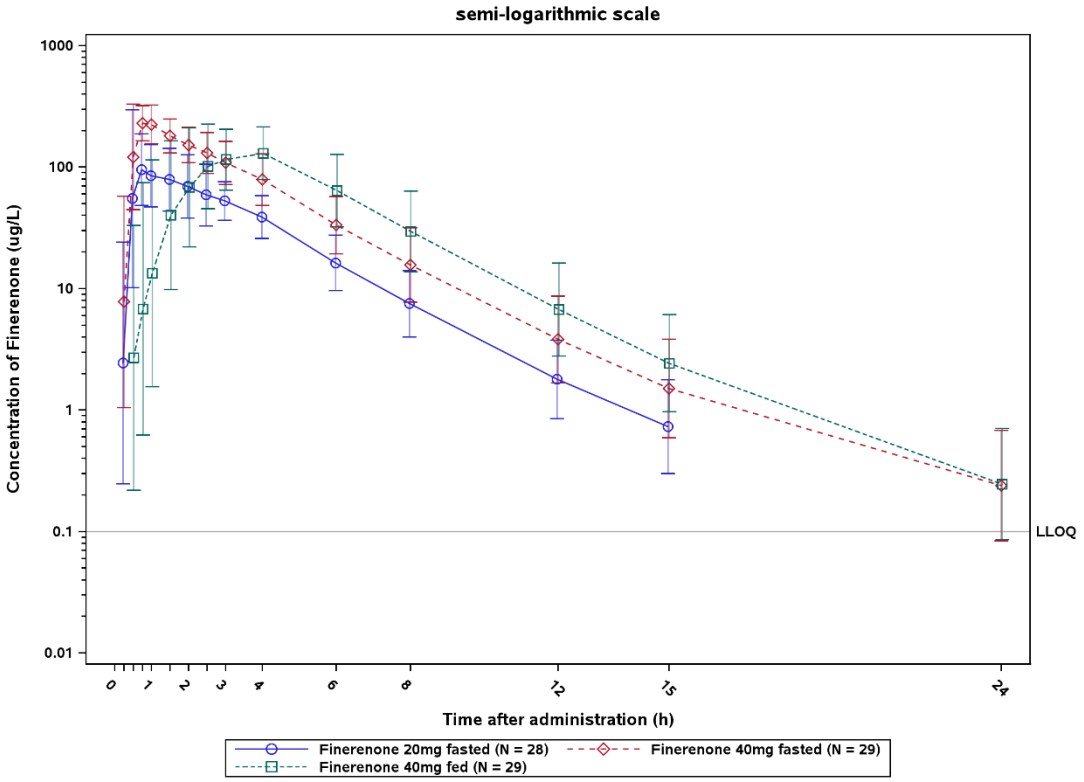
試験対象集団

46 例がスクリーニングを受け、適格と判断された 30 例が 3 通りの投与順序（A-C-B、B-A-C、C-B-A）のいずれかに無作為割付けされ治験薬の投与を受けた。第 2 期終了後に 2 例が試験を中止した。試験の中止理由は、有害事象が 1 例、治験責任（分担）医師の判断が 1 例であった。治験薬の投与を受けた 30 例を安全性解析対象集団（SAF）とした。そのうち、薬物動態プロファイルが無効であった 1 例を除く 29 例を薬物動態解析対象集団（PKS）とした。SAF の 30 例全例が白人男性であり、平均年齢は 31.6 歳（範囲：20～45 歳）、平均体格指数（BMI）は 25.2kg/m^2（範囲 20.7～29.9kg/m^2）であった。

薬物動態

フィネレノン錠 20mg 及び 40mg を絶食下で単回経口投与したとき、並びに 40mg を摂食下で単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの濃度推移を図 2.7.1.2-1 に示す。

図 2.7.1.2-1　フィネレノン錠 20mg 及び 40mg を絶食下で単回経口投与したとき、並びに 40mg を摂食下で単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの濃度推移〔片対数目盛り、幾何平均値/幾何標準偏差（SD）〕（試験 21081、PKS）



LLOQ = 0.1 µg/L
Source: PH-42242/Figure 14.4/1

フィネレノン錠 20mg 及び 40mg を絶食下で単回経口投与したとき、並びに 40mg を摂食下で単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-1 に示す。食事の影響を評価した分散分析（ANOVA）の結果として、主要薬物動態パラメータの幾何平均値の比（フィネレノン錠 40mg 摂食下/40mg 絶食下）の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.1.2-2 に示す。

フィネレノン錠 40mg を摂食下で単回経口投与したとき、フィネレノン錠 40mg を絶食下で経口投与したときと比較して、血漿中濃度の最高値は低下し、吸収に遅延が認められた（C_{max} の幾何平均値：摂食下及び絶食下でそれぞれ 221 μg/L 及び 285 μg/L、t_{max} の中央値：それぞれ 3.00 時間及び 0.750 時間）。

AUC 及び AUC(0-t_{last})の幾何平均値の比（フィネレノン錠 40mg 摂食下/40mg 絶食下）の点推定値〔最小二乗平均（LSMean）〕はそれぞれ 101.61%及び 101.70%であり、その両側 90%CI は一般的な生物学的同等性の判定基準である 80%～125%の範囲内であった。血漿中濃度のピークは摂食下投与により低下し、C_{max} の幾何平均値の比（フィネレノン錠 40mg 摂食下/40mg 絶食下）の点推定値（LSMean）は 77.18%であった。

ANOVA の結果、AUC/D、AUC(0-t_{last})/D 及び C_{max}/D の幾何平均値の比（フィネレノン錠 40mg 絶食下/20mg 絶食下）の点推定値（LSMean）はそれぞれ 107.62%、107.54%及び 103.25%であり、その両側 90%CI は一般的な生物学的同等性の判定基準である 80%～125%の範囲内であったことから、フィネレノン錠 20mg 及び 40mg を単回経口投与したときの用量比例性が示された。

表 2.7.1.2-1 フィネレノン錠 20mg 及び 40mg を絶食下で単回経口投与したとき、並びに 40mg を摂食下で単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値/幾何変動係数（CV%）（範囲）〕（試験 21081、PKS）

Parameter	Unit	Treatment A: 20 mg finerenone fasted		Treatment B: 40 mg finerenone fasted		Treatment C: 40 mg finerenone fed	
		n		n		n	
AUC	µg·h/L	26	367 / 36.5 (182 – 665)	28	774 / 35.0 (410 - 1250)	29	787 / 31.0 (384 – 1380)
AUC/D	h/L·10^{-3}	26	18.4 / 36.5 (9.12 – 33.3)	28	19.3 / 35.0 (10.3 – 31.1)	29	19.7 / 31.0 (9.61 – 34.5)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	28	364 / 35.1 (182 – 664)	29	771 / 34.3 (410 – 1240)	29	785 / 31.0 (382 – 1380)
AUC(0-t_{last})/D	h/L·10^{-3}	28	18.2 / 35.1 (9.11 – 33.2)	29	19.3 / 34.3 (10.2 – 31.0)	29	19.6 / 31.0 (9.54 – 34.4)
C_{max}	µg/L	28	139 / 43.0 (59.7 – 362)	29	285 / 34.8 (117 – 625)	29	221 / 33.7 (97.9 – 432)
C_{max}/D	/L·10^{-3}	28	6.95 / 43.0 (2.98 – 18.1)	29	7.13 /34.8 (2.93 – 15.6)	29	5.52 / 33.7 (2.45 – 10.8)
t_{max}[a]	h	28	0.633 (0.483 – 4.00)	29	0.750 (0.483 – 1.48)	29	3.00 (0.483 – 5.98)
$t_{1/2}$	h	26	2.56 / 36.3 (1.50 – 5.38)	28	2.79 / 28.7 (1.49 – 4.76)	29	2.43 / 19.5 (1.58 – 3.22)

a = median and range
Source: PH-42242/Table 14.4/5

表 2.7.1.2-2 主要薬物動態パラメータの幾何平均値の比（フィネレノン錠 40mg 摂食下/40mg 絶食下）の点推定値及び両側 90%CI（食事の影響の検討）（試験 21081、PKS）

Ratio	Parameter	Geometric CV (%)	LS-Means for ratio (%)	90% Confidence Interval (%)
C/B	AUC	11.40	101.61	[96.59; 106.90]
C/B	AUC(0-t_{last})	11.21	101.70	[96.82; 106.83]
C/B	C_{max}	35.35	77.18	[66.37; 89.76]

B = Finerenone 40 mg fasted
C = Finerenone 40 mg fed
Source: PH-42242/Table 14.4/6, 14.4/7, 14.4/10

薬物動態の結論

フィネレノン錠 40mg を高脂肪・高カロリー食摂食下で単回経口投与したとき、絶食下投与に比べて、AUC 及び AUC(0-t_{last})は変化しなかったが、C_{max}（幾何平均値）は 23%減少し、t_{max}（中央値）は 0.75 時間から 3.00 時間に遅延した。

フィネレノン錠 20mg 及び 40mg を絶食下で単回経口投与したとき、AUC 及び C_{max} に用量比例性が認められた。

2.7.1.2.2　健康男性被験者を対象とした含量が異なる製剤（20mg 及び 40mg）間の生物学的同等性試験（試験 22292）

参照項目：2.7.6.2
5.3.1.2.1 B002403

試験デザイン

本試験は、単施設、無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバーデザインであった。健康男性被験者を対象に、それぞれ市販用製剤のフィネレノン錠 20mg 2 錠（投与方法 B）及びフィネレノン錠 40mg 1 錠（投与方法 A）を絶食下で単回経口投与し、生物学的同等性を評価した。第 1 期と第 2 期の治験薬投与の間に 72 時間の休薬期間を設けた。副次目的は、フィネレノン錠を投与したときの安全性及び忍容性を検討することであった。

試験対象集団

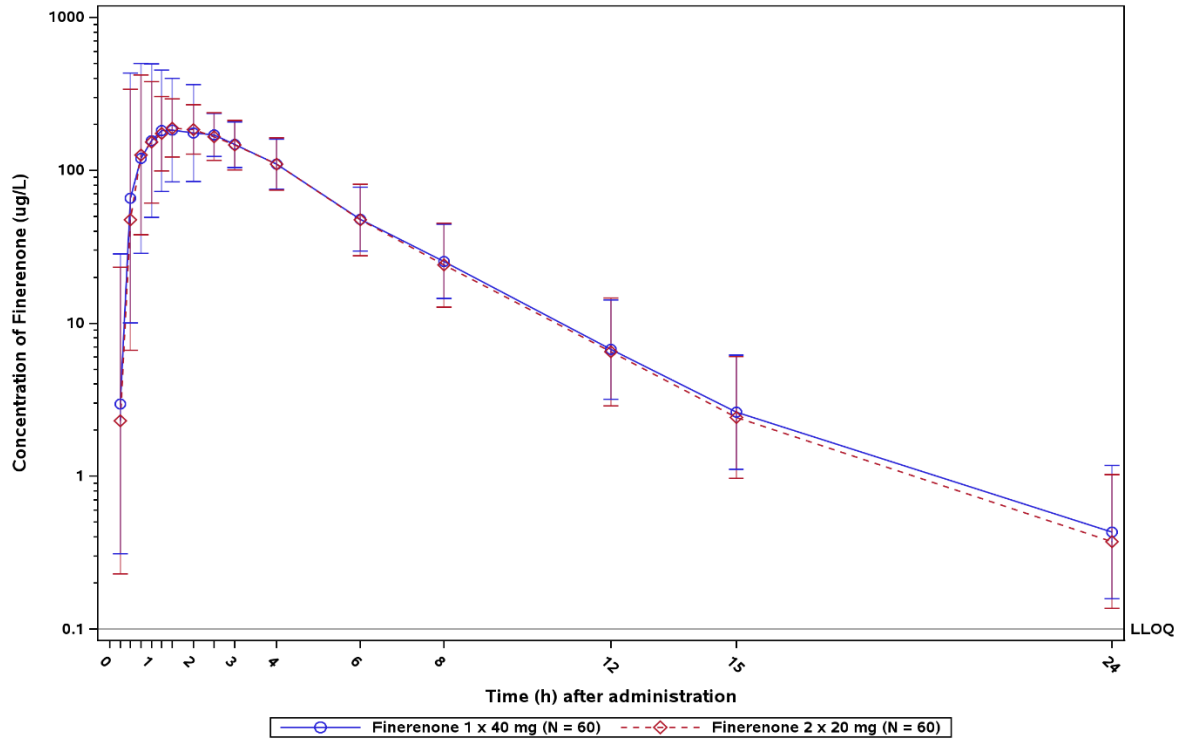
60 例を本試験に組入れ、2 通りの投与順序（A-B、B-A）のいずれかに無作為に割付けた。割付けられた全例が治験薬の投与を受け、試験を完了した。試験を完了した 60 例全例を SAF 及び PKS とした。60 例全例が白人男性であり、平均年齢は 32.9 歳（範囲：18～52 歳）、平均 BMI は 24.7kg/m^2（範囲 19.0～29.7kg/m^2）であった。

薬物動態

フィネレノン錠 40mg 1 錠及び 20mg 2 錠を絶食下で単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの濃度推移を図 2.7.1.2-2 に示す。

図 2.7.1.2-2　フィネレノン錠 40mg 1 錠及び 20mg 2 錠を絶食下で単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値/幾何 SD）（試験 22292、PKS）

Semi-logarithmic scale



LLOQ = 0.1 µg/L
Source: B002403/Figure 8.4/1

フィネレノン錠 40mg 1 錠及び 20mg 2 錠を絶食下で単回経口投与したときの血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-3 に示す。生物学的同等性を評価した ANOVA の結果として、薬物動態パラメータの幾何平均値の比（フィネレノン錠 40mg×1 錠/20mg×2 錠）の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.1.2-4 に示す。

AUC(0-t_{last})の幾何平均値の比（フィネレノン錠 40mg×1 錠/20mg×2 錠）の点推定値（LSMean）は 103.00%であった。その両側 90%CI は 99.43%～106.70%であり、生物学的同等性の判定基準（80%～125%）の範囲内であった。

C_{max} の幾何平均値の比（フィネレノン錠 40mg×1 錠/20mg×2 錠）の点推定値（LSMean）は 103.54%であった。その両側 90%CI は 94.27%～113.73%であり、生物学的同等性の判定基準（80%～125%）の範囲内であった。

フィネレノン錠 40mg 1 錠及び 20mg 2 錠を単回投与したときの t_{max}（中央値）はいずれも 1.00 時間であり、範囲はそれぞれ 0.500～3.98 時間及び 0.500～4.00 時間であった。

表 2.7.1.2-3　フィネレノン錠 40mg 1 錠及び 20mg 2 錠を絶食下で単回経口投与したときのフィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値/幾何 CV%（範囲）〕（試験 22292、PKS）

Parameter	Unit	N	Finerenone 1 × 40 mg tablets	N	Finerenone 2 × 20 mg tablet
AUC	µg·h/L	60	946/31.9 (473-2100)	60	918/34.0 (401-2370)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	60	944/31.9 (472-2090)	60	916/34.0 (399-2360)
C_{max}	µg/L	60	293/42.1 (138-742)	60	283/39.0 (103-862)
t_{max}[a]	h	60	1.00 (0.500-3.98)	60	1.00 (0.500-4.00)
$t_{1/2}$	h	60	2.98/25.0 (1.52-5.06)	60	2.83/23.0 (1.47-4.73)
MRT	h	60	3.77/20.9 (2.28-6.57)	60	3.77/19.6 (2.52-5.93)

a: median (range)
Source: B002403/Table 8.4/4, 8.4/5

表 2.7.1.2-4　血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（フィネレノン錠 40mg×1 錠/20mg×2 錠）の点推定値及び両側 90%CI（試験 22292、PKS）

Parameter	Ratio	LS mean	CV%	two-sided 90% CI
AUC(0-t_{last})	1 × 40 mg/2 × 20 mg	103.00	11.60	[99.43 - 106.70]
C_{max}	1 × 40 mg/2 × 20 mg	103.54	31.49	[94.27 - 113.73]
AUC	1 × 40 mg/2 × 20 mg	103.05	11.60	[99.48 – 106.76]

Source: B002403/Table 8.4/6, 8.4/7, B003489/Table 8.4/1

薬物動態の結論

AUC(0-t_{last})及び C_{max} の両方について生物学的同等性の判定基準の範囲内であったことから、フィネレノン錠 40mg 1 錠と 20mg 2 錠の生物学的同等性が示された。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

フィネレノンの臨床薬理試験では、3 種類の錠剤を用いた。これらの錠剤（第Ⅰ相～前期第Ⅱ相試験製剤、後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験製剤及び市販用製剤）について、[redacted]の[redacted]及び製剤の[redacted]は同じであった。組成の詳細については CTD-CKD 2.7.1.1.3 を参照のこと。それぞれの錠剤を用いた臨床薬理試験を表 2.7.1.3-1 に示す。

表 2.7.1.3-1　臨床薬理試験で用いたフィネレノン錠の種類

Finerenone tablet type	Strength [mg]	Studies using this formulation / strength
Phase 1-2a	1.25	14504, 15526, 15528
	10	13784, 13785, 13786, 14502, 14506, 14508, 14509, 15526, 15528, 15171
Phase 2b-3	1.25	15481, 14510
	2.5	15481, 14510
	5	14510, 15481, 16535, 16910
	7.5	15481
	10	15111, 15112, 15481, 16536, 16537, 18290
	20	14503, 14505, 15111, 15113, 16536, 16537, 16538, 19092, 21429, 21081, 16541
	40	21429, 22285, 21081
Commercial[a]	10	21325
	20	21325, 22292
	40	22292

a = The commercial tablet formulation is identical to the formulation used in Phase 2b-3 trials in terms of [redacted] and [redacted] but varied in color to allow for dose differentiation (pink for 10 mg and pale yellow for 20 mg tablets).

詳細は CTD-CKD 2.7.1.3 を参照のこと。

2.7.1.4　新たなデータに基づく結論

- これまでの結果から、高脂肪・高カロリー食により、フィネレノンの t_{max}（中央値）は最大 3 時間に遅延し、C_{max} は減少し（−19%～−32%）、AUC は最大 21%増加した。フィネレノンがほぼ完全に吸収されることを考慮すると、AUC に対する影響は、初回通過のクリアランスの低下に起因する可能性がある。これらの結果は、検討したすべての用量でおおむね一貫していた。したがって、フィネレノンは、検討した 40mg までの用量で、食事に関係なく投与することが可能である。
- 新たに実施した 20mg 錠と 40mg 錠の比較を含み、検討した用量 1.25mg～80mg（20mg 4 錠）の範囲で、フィネレノン錠についての用量比例性が示唆された。
- 市販用製剤 20mg 錠と 40mg 錠の間で生物学的同等性が示された。

2.7.1.5　付録

2.7.1.5.1　フィネレノンの生体試料分析法（追加）

分析法 BAY9HPP は、試験 20103 において中国で採取した試料の生体試料分析に使用した。

表 2.7.1.5-1　血漿中フィネレノンの定量に用いた分析法 BAY9HPP

Analyte	Finerenone (BAY 94-8862)
Validation type	Full
eCTD reference number	Not available
Method ID	BAY9HPP
Duration of time method is in use	[redacted]
Bioanalytical site	[redacted], China
Matrix	Plasma
Platform	Liquid chromatography / tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)
Format	Protein precipitation / addition of stable label internal standard and analysis via LC-MS/MS
Stock reference, lot number, expiration date	BAY 94-8862, lot number: BXR7LHR, retest date: [redacted]
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	0.100 to 200 µg/L
Matrix study population	Normal
Link to reports and applicable amendments	4.2.2.1.2 R-13819
Synopsis of amendment history	Not applicable (only one version available)

2.7.1.5.2　分析法の変更及びクロスバリデーション試験の要約

分析法 BAY9HPP〔[redacted]（[redacted]）でバリデーションを実施〕と SBQ-13062〔[redacted]（スイス）でバリデーションを実施〕のクロスバリデーションデータを以下の表に要約する。両分析法を、第Ⅲ相試験〔試験 20103（FINEARTS-HF）〕試料におけるヒト血漿中のフィネレノンの定量に用いた。以前にバリデートされ生体試料分析法である分析法 SBQ-13062 及び SBQ-14068 のクロスバリデーションの詳細は、CTD-CKD 2.7.1/表 2.7.1.4-1、表 2.7.1.4-2 を参照のこと。

表 2.7.1.5-2　分析法の変更及びクロスバリデーション試験-分析法 BAY9HPP

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Validation of a Method for the Determination of BAY 94-8862 in Human Plasma by LC/MS/MS Bayer Report ID: R-13819 (4.2.2.1.2 R-13819)		
Changes in method	Method description remained unaltered during clinical development (no versioning)		
New validated assay range if any	Not applicable		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators (LLOQ to ULOQ, n=2 each) during cross-validation batches		[redacted] data not reported. See archived raw data.
	[redacted] (Method SBQ-13062)	-3.3 to 3.5	Report R-13819,
	[redacted] (Method BAY9HPP)	-1.9 to 1.5%	extracted from Table 7.3, run 11 data
	Cumulative precision (CV%) at LLOQ and ULOQ (n=2 each) during cross-validation batches		[redacted] data not reported. See archived raw data.
	[redacted] (Method SBQ-13062)	≤4.9%	Report R-13819,
	[redacted] (Method BAY9HPP)	≤3.0%	extracted from Table 7.3, run 11 data
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) at 4 QC level during cross validation batches (0.300, 7.75, 80.0, and 160 µg/L, n=6 each)		[redacted] and [redacted] data not reported. See archived raw data.
	[redacted] (Method SBQ-13062)	0.3 to 2.2%	
	[redacted] (Method BAY9HPP)	0.6 to 4.3%	
	Inter- / Intra-batch CV% during cross validation batches		[redacted] and [redacted] data not reported. See archived raw data.
	[redacted] (Method SBQ-13062)	≤4.4%	
	[redacted] (Method BAY9HPP)	≤2.3%	

Cross-validation	This [redacted] method was cross-validated with [redacted] method SBQ-13062: Results are partially reported in validation report R-13819 (4.2.2.1.2 R-13819) 36 validation QC samples (VCs) were prepared at [redacted] (blank, 0.200, 1.00, 6.00, 30.0, 180 µg/L, n=6 each), analyzed with method SBQ-13062 and shipped blinded to [redacted] for reanalysis with method BAY9HPP. At both sites, accuracy and precision across VCs were determined and results are given below. All blank samples were successfully identified at both sites and % difference between results derived for each VC level at both sites ranged from -2.0 to 2.0%. **[redacted] (Method SBQ-13062)** Cumulative accuracy (%bias): -0.95 to 1.67% Cumulative precision (CV%): ≤5.8% **[redacted] (Method BAY9HPP)** Cumulative accuracy (%bias): -1.5 to 2.4% Cumulative precision (CV%): ≤4.5%	Report R-13819, Table 10.1, Table 10.2 (accuracy and precision values extracted from Table 10.2)
List other parameters	Not applicable	

VC = validation quality control sample

参考文献一覧

i) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies, 2002.

2.7.2 臨床薬理試験の目次

略語一覧 4

用語の定義一覧 7

2.7.2.1 背景及び概観 8
2.7.2.1.1 緒言 8
2.7.2.1.2 要約 8
2.7.2.1.2.1 背景 8
2.7.2.1.2.2 薬物動態及び代謝 16
2.7.2.1.2.3 第I相試験における薬力学 16
2.7.2.1.2.4 薬物動態-薬力学及び曝露-反応関係の解析 16
2.7.2.1.2.4.1 血清カリウム濃度に関する曝露-反応関係（試験 20103） 16
2.7.2.1.2.4.2 NT-proBNP 及び心血管エンドポイントに関する曝露-反応関係（試験 20103） 17
2.7.2.1.2.4.3 QTc に関する曝露-反応関係（QT/QTc 評価試験） 17
2.7.2.1.2.5 内因性要因がフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響 17
2.7.2.1.2.6 外因性要因がフィネレノンの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響 17
2.7.2.1.2.7 フィネレノンが他剤（併用薬）の薬物動態に及ぼす影響 18
2.7.2.1.2.8 基本的な第I相試験の概要 19
2.7.2.1.2.9 薬力学的薬物相互作用 19

2.7.2.2 個々の試験結果の要約 20
2.7.2.2.1 基本的な第I相試験 20
2.7.2.2.2 内因性要因の影響を検討した臨床試験 20
2.7.2.2.3 外因性要因の影響を検討した臨床試験 20
2.7.2.2.3.1 他剤がフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響 21
2.7.2.2.3.2 フィネレノンが他剤の薬物動態に及ぼす影響 21
2.7.2.2.3.2.1 フィネレノン錠 40mg 1 日 1 回反復投与がロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を検討した試験（試験 21429） 22
2.7.2.2.3.2.2 フィネレノン錠 40mg 1 日 1 回反復投与がレパグリニド及びミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討した試験（試験 22285） 25
2.7.2.2.4 特別な事項を検討する試験 29
2.7.2.2.5 健康被験者及び患者集団を対象としたモデリング＆シミュレーションに基づく薬物動態-薬力学評価 29
2.7.2.2.5.1 第III相試験（試験 20103）の投与量の妥当性を検討した解析 30

2.7.2.2.5.1.1 後期第Ⅱ相試験（試験 14564）のデータを用いた母集団薬物動態-薬力学解析（CPMX50051） 30
2.7.2.2.5.1.2 試験 16244 のデータを用いた母集団薬物動態-薬力学解析（CPMX50094） 31
2.7.2.2.5.2 第III相試験（試験 20103）のデータを用いたモデリング＆シミュレーション解析 31
2.7.2.2.5.2.1 母集団薬物動態解析（CPMX50148） 31
2.7.2.2.5.2.2 血清カリウム濃度に関する曝露-反応関係の母集団薬物動態-薬力学解析（CPMX50156） 35
2.7.2.2.5.2.3 血清 NT-proBNP に関する曝露-反応関係の母集団薬物動態-薬力学解析（CPMX50151） 39
2.7.2.2.5.2.4 主要心血管エンドポイントのイベント発現率に関する曝露-反応関係（CPMX50149） 42
2.7.2.2.5.3 PBPK 及び C-QT 解析 46
2.7.2.2.5.3.1 P-糖タンパクに対する潜在的阻害薬としてのフィネレノン 40mg の PBPK 解析（CPMX50253） 46
2.7.2.2.5.3.2 QT/QTc 評価試験（試験 15113）に基づく C-QTc 解析（CPMX50241） 48
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 51
2.7.2.3.1 全試験を通しての薬物動態及び代謝データの要約 51
2.7.2.3.2 複数の試験を通しての薬力学 54
2.7.2.3.2.1 フィネレノンの薬力学的作用の測定方法 54
2.7.2.3.2.2 レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系マーカーに対するフィネレノンの影響 54
2.7.2.3.2.3 心拍数に対するフィネレノンの影響 54
2.7.2.3.2.4 血圧に対するフィネレノンの影響 54
2.7.2.3.2.5 心臓伝導に対するフィネレノンの影響（C-QTc 解析） 54
2.7.2.3.2.6 ナトリウム利尿作用に対するフィネレノンの影響 54
2.7.2.3.2.7 薬物動態-薬力学及び曝露-反応関係 54
2.7.2.3.3 内因性要因がフィネレノンの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響 56
2.7.2.3.3.1 年齢 58
2.7.2.3.3.2 体重及び性別 58
2.7.2.3.3.3 腎機能 59
2.7.2.3.3.4 肝機能 59
2.7.2.3.3.5 民族 60
2.7.2.3.4 外因性要因がフィネレノンの薬物動態パラメータに及ぼす影響 60
2.7.2.3.4.1 吸収に関する薬物動態学的相互作用 61
2.7.2.3.4.2 代謝及び排泄に関する薬物動態学的相互作用 61

2.7.2.3.4.2.1　フィネレノンがCYP分子種に及ぼす影響 62
2.7.2.3.4.2.2　フィネレノンがトランスポーターに及ぼす影響 62
2.7.2.3.4.3　薬力学的相互作用 63
2.7.2.4　特別な試験..... 64
参考文献一覧 65

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ANOVA	analysis of variance	分散分析
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
$AUC(0\text{-}t_{last})$	area under the concentration vs. time curve from time zero to the last data point	投与0時間から最終定量可能時点までの濃度－時間曲線下面積
AUC/D	AUC divided by dose	投与量で除したAUC
AUCR	AUC ratio	AUC比
$AUC_{\tau,md}$	AUC during any dose interval after multiple dose	反復投与後における投与間隔τあたりのAUC
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BH	Base hazard	ベースラインのハザード
BMI	body mass index	体格指数
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BSL	baseline	ベースライン
Caco-2	human colon adenocarcinoma	ヒト結腸腺癌
CI	confidence interval	信頼区間
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
$C_{max,md}$	C_{max} after multiple dose administration	反復投与後のC_{max}
$C_{max}R$	C_{max} ratio(s)	C_{max}比
CP	coproporphyrin	コプロポルフィリン
C-QTc	concentration-QTc	薬物濃度-QTc
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EC_{50}	concentration causing half-maximal effect	50%有効濃度
ECG	electrocardiogram	心電図
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量

略語	英語名称	日本語名称
eGFR-EPI	estimated glomerular filtration rate calculated using the 'CKD epidemiology collaboration' formula	「慢性腎臓病疫学共同研究」式を用いた推算糸球体ろ過量
eGFR-MDRD	estimated glomerular filtration rate calculated using the 'Modification of Diet in Renal Disease' formula	「Modification of Diet in Renal Disease」式を用いた推算糸球体ろ過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
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
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GLP-1	glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
I_{gut}	theoretical maximum gastrointestinal concentration of an inhibitor, calculated as the highest clinical dose on a molar basis in a volume of 250 mL	腸管内腔の最高薬物濃度
IQR	interquartile range	四分位範囲
K_i	inhibitory constant	阻害定数
K_{in}	production rate constant	生成速度定数
K_{out}	output rate constant	消失速度定数
LSMean	least-square mean	最小二乗平均
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-2	finerenone metabolite 2	フィネレノンの代謝物2
M-3	finerenone metabolite 3	フィネレノンの代謝物3
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	多剤排出トランスポーター
MDR1	multiple drug resistance transporter protein	多剤耐性輸送タンパク
MR	mineralocorticoid receptor	ミネラルコルチコイド受容体

略語	英語名称	日本語名称
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA（リボ核酸）
NT-proBNP	N-terminal pro hormone 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
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
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
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBPK	physiological based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PI	prediction interval	予測区間
PK/PD	pharmacokinetic(s) / pharmacodynamic(s)	薬物動態-薬力学
PKS	pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
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）
RAS	renin angiotensin	レニン・アンジオテンシン
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
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	終末相における消失半減期
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間

略語	英語名称	日本語名称
TSLOPE	slope of disease progression over time	-
TTE	time to event	イベント発現までの期間
UACR	urine albumin-to-creatinine ratio	尿中アルブミン／クレアチニン比
V_c/F	apparent central volume of distribution	見かけの中心コンパートメントの分布容積
V_p/F	apparent peripheral volume of distribution	見かけの末梢コンパートメントの分布容積
VPC	visual predictive check	視覚的事後予測性能評価

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
FIDELIO-DKD	16244 （PH-39746）	糖尿病性腎臓病（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
FIGARO-DKD	17530 （PH-39747）	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
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	

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 緒言

フィネレノンの薬物動態及び代謝に関する成績は、内因性及び外因性要因の影響、薬力学の成績共に、既に 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病の適応における承認申請時に提出済みである〔「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）2.7.2〕。

本概要では、左室駆出率（LVEF）40%以上の心不全患者での使用及び最高用量 40mg の使用を支持するデータを示す。具体的には、新たに実施したフィネレノン 40mg の薬物代謝酵素の阻害薬としての影響を検討した第 I 相試験の成績（2.7.2.1.2.7）及び他の阻害薬がフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響を検討した第 I 相試験の成績（2.7.2.1.2.6）、第 I 相試験の QT 間隔/補正 QT 間隔（QT/QTc）評価試験のデータを用いた薬物濃度-補正 QT 間隔（C-QTc）解析結果（2.7.2.1.2.4）、並びに第Ⅲ相試験である試験 20103（FINEARTS-HF）のデータを用いて用量-曝露-反応関係を検討した複数の母集団 PK/PD/RTTE（薬物動態-薬力学/繰り返し発生するイベント発現までの期間）解析結果を提示する（2.7.2.1.2.2 母集団薬物動態解析、2.7.2.1.2.4 母集団 PK/PD 解析）。また、2.7.2.1.2.7 には生理学的薬物速度論（PBPK）解析結果も提示する。

要約（2.7.2.1.2）では更新情報の概要を示す。2.7.2.2 には個々の臨床薬理試験について試験ごとに詳細を示し、これまでの情報に関して新たな側面が得られた場合、2.7.2.3 でさらなる考察を記載する。

2.7.2.1.2 要約

2.7.2.1.2.1 背景

第 I 相試験の概要

フィネレノンの臨床薬理データを収集するために実施したすべての試験を表 2.7.2.1-1 に示す。表 2.7.2.1-1 には、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病の適応での初回申請時に提出した第 I 相試験に加えて、新規の薬物相互作用試験 2 試験（2.7.2.2.3.2.1、2.7.2.2.3.2.2）、並びに追加の生物学的同等性試験及び食事の影響と用量比例性を検討した試験（詳細は 2.7.1 参照。表 2.7.2.1-1 の脚注 d で示す新規の試験）が含まれる。

表 2.7.2.1-1 臨床薬理試験一覧

試験番号	報告書番号／参照項目	試験目的	試験デザイン	対象	フィネレノンの用量（mg）[a]	フィネレノン投与例数（例）	プラセボ投与例数（例）
基本的な第Ⅰ相試験							
13782	PH-36501	薬物動態、安全性、忍容性、薬力学	無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増	健康男性被験者	1、2.5、5、10、20、40mg（PEG液剤）	34	11[b]
13785	PH-36896	薬物動態、安全性、忍容性、薬力学	パートA： 無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増 パートB： 非盲検、非対照	健康男性被験者	パートA： 10mgを1日2回、20mg（10mg 2錠）を1日2回、40mg（10mg 4錠）を1日1回で10日間投与 パートB： 20mg（10mg 2錠）を1日2回10日間投与	37	10[b]
14502	PH-37548	パートA： 相対的バイオアベイラビリティ、安全性、忍容性 パートB： 代謝、排泄、マスバランス、安全性、忍容性	パートA： 無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー パートB： 無作為化、非盲検	健康男性被験者	パートA： 10mg（経口液剤vs錠剤） パートB： 10mg（[^{14}C]フィネレノン経口液剤）	8 4	0 0
2.7.1に含まれる生物薬剤学試験[c]							
13784	PH-36582	相対的バイオアベイラビリティ、薬物動態に及ぼす食事の影響、安全性、忍容性	無作為化、非盲検、4群4期クロスオーバー	健康男性被験者	10（PEG液剤）、10、80mg（10mg 8錠）	15	0
15526	PH-36700	相対的バイオアベイラビリティ、安全性、忍容性	無作為化、非盲検、3群3期クロスオーバー	健康男性被験者	1.25、5（1.25mg 4錠）、10mg	12	0
15481	PH-37391	薬物動態の用量比例性、安全性、忍容性	無作為化、非盲検、非対照、5群5期クロスオーバー	健康男性被験者	1.25、2.5、5、7.5、10mg	25	0
16536	PH-39623	薬物動態の用量比例性、薬物動態に及ぼす食事の影響、安全性、忍容性	無作為化、非盲検、3群3期クロスオーバー	健康男性被験者	10、20mg	18	0

試験番号	報告書番号／参照項目	試験目的	試験デザイン	対象	フィネレノンの用量（mg）[a]	フィネレノン投与例数（例）	プラセボ投与例数（例）
16535	PH-38789	パート1： 薬物動態、安全性、忍容性	パート1： 非盲検、群間比較、用量漸増	健康男性被験者	パート1： 0.25、0.5、1mg（静脈内）	12	0
		パート2： 絶対的バイオアベイラビリティ、安全性、忍容性	パート2： 無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー		パート2： 1（静脈内）、5mg	16	0
21081[d]	PH-42242／5.3.1.1.1 2.7.6.1	薬物動態の用量比例性、薬物動態に及ぼす食事の影響、安全性、忍容性	無作為化、非盲検、3群3期クロスオーバー	健康男性被験者	20、40mg	30	0
21325	PH-41610	生物学的同等性、安全性、忍容性	無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー	日本人健康成人男性被験者	10mg 2錠、20mg	36	0
22292[d]	B002403／5.3.1.2.1 2.7.6.2	生物学的同等性、安全性、忍容性	無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー	健康男性被験者	20mg 2錠、40mg	60	0
特別な目的の試験							
13786	PH-36781	フルドロコルチゾン投与後のナトリウム利尿作用に及ぼす影響、薬物動態、安全性及び忍容性	無作為化、単盲検、プラセボ及び陽性対照、3群3期クロスオーバー、並行群間比較	健康男性被験者	2.5、5、10及び20mg（PEG液剤）、20mg（10mg 2錠）	66	67
15113	PH-38555	QTcに及ぼす影響、心拍数に及ぼす影響、薬物動態、安全性	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び陽性対照、4群4期クロスオーバー	健康被験者	20、80mg（20mg 4錠）	59	60
特別な集団（内因性要因の影響）							
14508	PH-36801	薬物動態に及ぼす年齢及び性別の影響、安全性、忍容性	無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較	健康被験者	10mg	36	12[b]
14509	PH-36810	薬物動態、安全性、忍容性、薬力学	非無作為化、非対照、非盲検、群間層別、観察	腎機能障害患者及び健康被験者	10mg	33	0
14510	PH-38432	薬物動態、安全性、忍容性	非無作為化、非対照、非盲検、群間層別、観察	肝機能障害患者及び健康被験者	5mg	27	0
15528	A62502	薬物動態、安全性、忍容性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増	中国人健康男性被験者	1.25、10、40mg（10mg 4錠）	27	9[b]

試験番号	報告書番号／参照項目	試験目的	試験デザイン	対象	フィネレノンの用量（mg）[a]	フィネレノン投与例数（例）	プラセボ投与例数（例）
15171	PH-36979	薬物動態、安全性、忍容性、薬力学	無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増	日本人健康男性被験者	10mg を 1 日 2 回、20mg（10mg 2 錠）を 1 日 2 回、40mg（10mg 4 錠）を 1 日 1 回で 10 日間投与	27	9[b]
16537	PH-40466	薬物動態、安全性、忍容性	無作為化、単盲検、プラセボ対照、並行群間	中国人健康男性被験者	10mg を 1 日 1 回、20mg を 1 日 1 回で 10 日間投与	18	6[b]
薬物相互作用試験（外因性要因の影響）							
14504	PH-37055	薬物動態（エリスロマイシンがフィネレノンに及ぼす影響）、安全性、忍容性、薬力学	無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー	健康男性被験者	1.25mg	15	0
16910	PH-38891	薬物動態（ベラパミルがフィネレノンに及ぼす影響）、安全性、忍容性	非盲検、投与順序固定	健康男性被験者	5mg	13	0
15112	PH-38930	薬物動態（ゲムフィブロジルがフィネレノンに及ぼす影響）、安全性、忍容性	無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー	健康男性被験者	10mg	16	0
14506	PH-36593	薬物動態（オメプラゾール又は制酸剤がフィネレノンに及ぼす影響）、安全性、忍容性、薬力学	無作為化、非盲検、3 群 3 期クロスオーバー	健康男性被験者	10mg	12	0
15111	PH-39782	薬物動態（フィネレノンがミダゾラムに及ぼす影響）、安全性、忍容性	無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー	健康男性被験者	20mg を 1 日 1 回 10 日間投与	31	0
16541	PH-38625	薬物動態（フィネレノンがレパグリニドに及ぼす影響）、安全性、忍容性、薬力学	無作為化、非盲検、3 群 3 期クロスオーバー	健康男性被験者	20mg	29	0
14503	PH-38718	薬物動態（フィネレノンがワルファリンに及ぼす影響）、安全性、忍容性、薬力学	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 群 2 期クロスオーバー	健康男性被験者	20mg を 1 日 1 回 6 日間投与	26	25
14505	PH-39189	薬物動態（フィネレノンがジゴキシンに及ぼす影響）、安全性、忍容性	無作為化、非盲検、第 1 期固定投与を伴う 2 群 2 期クロスオーバー	健康男性被験者	20mg を 1 日 1 回 10 日間投与	24	0

試験番号	報告書番号／参照項目	試験目的	試験デザイン	対象	フィネレノンの用量（mg）[a]	フィネレノン投与例数（例）	プラセボ投与例数（例）
21429[d]	PH-42032／5.3.3.4.1 2.7.6.3	薬物動態（フィネレノンがロスバスタチンに及ぼす影響）、安全性、忍容性	非無作為化、非盲検、投与順序固定	健康男性被験者	40mg を 1 日 1 回 10 日間投与	14	0
22285[d]	B002401／5.3.3.4.2 2.7.6.4	薬物動態（フィネレノンがミダゾラム及びレパグリニドに及ぼす影響）、安全性、忍容性	非無作為化、非盲検、投与順序固定	健康被験者	40mg を 1 日 1 回 10 日間投与	29	0

PEG：ポリエチレングリコール、QTc：補正 QT 間隔

a　特記しない限り、錠剤を示す。

b　プラセボのみの投与例（フィネレノンの投与なし）

c　試験 16538 及び 18290 は[redacted]を、試験 19092 は[redacted]を検討した試験であり、本申請及び 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病の適応での申請パッケージに含まれないため省略した。

d　2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病の適応での申請時に含まれず、新規に提出する試験

モデリング＆シミュレーション解析の概要

フィネレノンの臨床開発で実施したモデリング＆シミュレーション解析を表 2.7.2.1-2 に示す。2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病の適応での初回申請時に提出した解析に加えて、第Ⅲ相試験で使用する用量検討に関する二つの母集団 PK/PD 解析、第Ⅲ相試験である試験 20103 のデータを用いた四つの母集団 PK/PD/RTTE 解析、第Ⅰ相試験である QT/QTc 評価試験のデータを用いて C-QTc 関係を評価した解析、フィネレノンを用いて薬物相互作用を検討した PBPK 解析が含まれる（表 2.7.2.1-2 の脚注 a で示す新規の解析）。

表 2.7.2.1-2　モデルを用いた解析一覧

解析番号	報告書番号／参照項目	解析の内容	解析に含まれる試験
第Ⅰ相試験のデータを用いた母集団 PK/PD 解析			
13878	PH-36517	フィネレノンの安全性及び忍容性、並びに薬力学及び薬物動態を検討する探索的な母集団 PK/PD 解析	13782（単回投与、用量漸増）
13879	PH-36697	フィネレノン及びエプレレノンの探索的な母集団 PK/PD 解析	13786〔概念実証（PoC）試験〕
CPMX50241[a]	B003312／5.3.3.5.7	QT/QTc 評価試験（試験 15113）のデータを用いた C-QTc 解析	15113（QT/QTc 評価試験）
第Ⅰ相試験及び前期第Ⅱ相試験のデータを用いた母集団 PK/PD 解析			
13880	R-9543	eGFR、血清カリウム、UACR 及び NT-proBNP に対するフィネレノンの影響を検討する母集団 PK/PD 解析	13782、13784、13785、14508、14509、13786、14563（ARTS）
18647	R-12783	健康被験者及び腎機能障害患者におけるフィネレノンの代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の母集団薬物動態解析	13785、14508、14509、14563（ARTS）
後期第Ⅱ相試験のデータを用いた母集団 PK/PD 解析			
17023	R-9695	後期第Ⅱ相試験のデータを用いて、NT-proBNP、血清カリウム及び eGFR-MDRD に対するフィネレノンの影響の特徴を明らかにし、また、外国人と日本人の被験者集団間でフィネレノンの薬物動態及び薬力学を比較する母集団 PK/PD 解析	14564（ARTS-HF）、16815（ARTS-HF Japan）
CPMX50100[a]（試験 17023 の補遺）	R-13893／5.3.3.5.9	試験 14564（ARTS-HF Global）及び試験 16815（ARTS-HF Japan）のデータから構築した eGFR-MDRD 母集団 PK/PD モデルの、試験 14564 及び試験 16815 の eGFR-EPI データへの適応可能性を評価した解析	14564（ARTS-HF）、16815（ARTS-HF Japan）
17024	R-9603	フィネレノンの薬物動態、並びに血清カリウム、eGFR-EPI 及び UACR に対するフィネレノンの影響について曝露-反応関係の特徴を明らかにし、また、外国人と日本人の被験者集団間で比較する母集団 PK/PD 解析	16243（ARTS-DN）、16816（ARTS-DN Japan）
CPMX50051[a]	R-13453／5.3.3.5.5	後期第Ⅱ相試験である試験 14564（ARTS-HF Global）及び試験 16815（ARTS-HF Japan）のデータを用いた MR 拮抗薬としてのフィネレノンの母集団 PK/PD 解析に基づくシナリオシミュレーション	14564（ARTS-HF）、16815（ARTS-HF Japan）
第Ⅲ相試験のデータを用いた母集団 PK/PD 解析			
18523	R-13179	2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験である試験 16244 のデータを用いて、フィネレノンの薬物動態の特徴を明らかにし、共変量効果を特定し、フィネレノンの薬物動態を民族及び地域ごとに比較する母集団薬物動態解析	16244（FIDELIO-DKD）
20955	R-13543	2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験である試験 16244 のデータを用いて、フィネレノンの曝露量と血清カリウムとの関係を記述する母集団 PK/PD 解析	16244（FIDELIO-DKD）

解析番号	報告書番号／参照項目	解析の内容	解析に含まれる試験
18524	R-13178	2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験である試験 16244 のデータを用いて、フィネレノンの曝露量と腎及び心血管の複合エンドポイントに到達するまでの期間との関係を定量化する TTE 解析	16244（FIDELIO-DKD）
21043	PH-41204	試験 16244 のデータを用いて、曝露量と有害事象の関係を検討し、曝露-反応関係を探索的に視覚的評価した解析	16244（FIDELIO-DKD）
20957[a]	R-13322／5.3.3.5.10	2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験である試験 17530 のデータを用いて、フィネレノンの曝露量の変動性を定量化する母集団薬物動態解析	17530（FIGARO-DKD）
20959[a]	R-13728／5.3.3.5.11	2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験である試験 17530 のデータを用いて、フィネレノンの曝露量と血清カリウムとの関係を定量化する母集団 PK/PD 解析	17530（FIGARO-DKD）
CPMX50094[a]	R-13896／5.3.3.5.6	試験 16244 の母集団 PK/PD モデルに基づき、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 超の心不全患者でフィネレノンの用量を 40mg に増量したときの血清カリウムに対する影響を検討した解析	16244（FIDELIO-DKD）
CPMX50148[a]	B002563／5.3.3.5.1	LVEF 40%以上の心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験である試験 20103 のデータを用いて、フィネレノンの曝露量の変動性を定量化する母集団薬物動態解析	20103（FINEARTS-HF）
CPMX50151[a]	B002564／5.3.3.5.2	LVEF 40%以上の心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験である試験 20103 のデータを用いて、フィネレノンの曝露量と NT-proBNP との関係を定量化する母集団 PK/PD 解析	20103（FINEARTS-HF）
CPMX50156[a]	B002565／5.3.3.5.3	LVEF 40%以上の心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験である試験 20103 のデータを用いて、フィネレノンの曝露量と血清カリウムとの関係を定量化する母集団 PK/PD 解析	20103（FINEARTS-HF）
CPMX50149[a]	B003349／5.3.3.5.4	LVEF 40%以上の心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験である試験 20103 のデータを用いて、フィネレノンの曝露量と心血管エンドポイントに到達するまでの期間との関係を定量化する RTTE 解析	20103（FINEARTS-HF）
PBPK 解析			
20189	PH-40288	PBPK モデルを用いたフィネレノンの薬物動態の探索的解析	13784、14502、14508、15481、16535、13785、15112、15113、16536、15111、14509、16243
20923	PH-41349	健康被験者を対象に、フィネレノンを様々な CYP3A4 阻害薬と併用したときのフィネレノンの薬物動態及び薬物相互作用の影響を受ける程度を予測する探索的 PBPK 解析	14504、16910
CPMX50253[a]	B003785／5.3.3.5.8	P-gp 阻害薬であるフィネレノンとジゴキシンとの薬物相互作用の程度を予測する PBPK 解析	20103（FINEARTS-HF）

C-QTc：薬物濃度-QTc、CYP：チトクローム P450、eGFR：推算糸球体ろ過量、eGFR-EPI：「慢性腎臓病疫学共同研究」式を用いた推算糸球体ろ過量、eGFR-MDRD：「Modification of Diet in Renal Disease」式を用いた推算糸球体ろ過量、LVEF：左室駆出率、MR：ミネラルコルチコイド受容体、NT-proBNP：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、PBPK：生理学的薬物速度論、P-gp：P-糖タンパク、PK/PD：薬物動態-薬力学、QT：QT 間隔、QTc：補正 QT 間隔、RTTE：繰り返し発生するイベント発現までの期間、TTE：イベント発現までの期間、UACR：尿中アルブミン／クレアチニン比

a　2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病の適応での申請時に含まれず、新規に提出する解析

2.7.2.1.2.2 薬物動態及び代謝

予定している効能・効果の患者における薬物動態の情報は、試験 20103 のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果に基づいている（2.7.2.2.5.2）。第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（試験 16244、試験 17530）のデータを用いたこれまでの解析結果との比較を 2.7.2.3.1 に示す。初回申請時に示した薬物動態の要約及び結論（CTD-CKD 2.7.2.1.2.2）に変更はない。

2.7.2.1.2.3 第Ⅰ相試験における薬力学

新たに追加された情報はない。既存の成績については CTD-CKD 2.7.2.1.2.3 参照。

2.7.2.1.2.4 薬物動態-薬力学及び曝露-反応関係の解析

2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者と同様に、心不全患者では血清カリウム濃度がフィネレノンの主要な安全性マーカーと考えられることから、試験 20103 のデータを用いてフィネレノンの曝露量と血清カリウム濃度の関係を母集団 PK/PD 解析〔CPMX50156（2.7.2.1.2.4.1）〕により検討した。

初回申請時における PK/PD 及び曝露-反応関係の解析では、有効性に関する腎機能のマーカーに焦点を当てた（CTD-CKD 2.7.2.1.2.4）。本申請では、心不全患者において、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）が臨床アウトカムを予測する適切なバイオマーカーと考えられること[1)]から、試験 20103 のデータを用いて、フィネレノンの曝露量と NT-proBNP 濃度の関係を母集団 PK/PD 解析〔CPMX50151（2.7.2.1.2.4.2、2.7.2.2.5.2.3）〕により評価し、更に、RTTE に関する解析（CPMX50149）も実施した（2.7.2.1.2.4.2、2.7.2.2.5.2.4）。

また、第Ⅰ相試験である QT/QTc 評価試験から入手したデータを用いて、C-QTc 関係を検討する追加解析を実施した。本解析では、試験 20103 で LVEF 40%以上の心不全患者に対し、フィネレノンを最高用量 40mg で投与したときにみられるフィネレノンの曝露量について、心室再分極に影響を及ぼす可能性を検討した（2.7.2.1.2.4.3、2.7.2.2.5.3.2）。

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

試験 16244 のデータを用いたフィネレノンの曝露量と血清カリウム濃度の関係の解析結果は、試験 20103 の計画を支持するものであった（2.7.2.2.5.1.2）。これに対応する解析を試験 20103 のデータを用いて実施したところ、上記の解析結果と一致した（2.7.2.3.2.7）。

いずれの試験の曝露-反応関係の解析でも、血清カリウム濃度の上昇とフィネレノン曝露量の増加の関係は類似していた（2.7.2.3.2.7）。また、これまでの第Ⅲ相試験で認められたように、試験 20103 においても、フィネレノンの投与量が高用量であるほど血清カリウム濃度は低値を示した。この逆相関の関係は、血清カリウム濃度に基づいて用量を漸増した結果であり、モデルに基づくシミュレーションにより適切に説明することができた（2.7.2.2.5.2.2）。

フィネレノンの投与では血清カリウム濃度が最も重要な安全性マーカーであることを考慮すると、本解析結果は、実施した用量漸増の投与スキームにおいて、40mg 投与の選択肢を含め、フィネレノンが安全に使用できることを裏付けるものである。

2.7.2.1.2.4.2 NT-proBNP 及び心血管エンドポイントに関する曝露-反応関係（試験 20103）

試験 20103 のデータを用いた主要心血管エンドポイントに関する曝露-反応解析より、フィネレノンの高用量投与によって曝露量が増加し、治療効果が高くなる傾向が示された（2.7.2.2.5.2.4）。この結果は、NT-proBNP に明確な曝露-反応関係（2.7.2.2.5.2.3）が認められた結果と共に、40mg を含むフィネレノンのより高用量への漸増投与が、試験 20103 での高い有効性に寄与したことを示唆しており、本試験で用いた投与方法を支持するものであった（2.7.2.2.5.2.4）。

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

QT/QTc 評価試験のデータを用いた詳細な C-QTc 解析の結果、フィネレノン 80mg 単回投与時の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、フィネレノンは本試験での最高値までの曝露量の範囲で、心室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（2.7.2.2.5.3.2）。

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。

試験 20103 では、系統的な心電図（ECG）の評価はせず、治験実施施設にて選択基準のためベースラインのみの測定としたが、QT 延長に関連する有害事象の発現割合は低く、フィネレノン群とプラセボ群で同程度（各 0.1%）であった（5.3.5.1.1 B002803, Table 8.3.1/7）。

2.7.2.1.2.5 内因性要因がフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響

内因性要因（年齢、体重、性別、民族、腎機能又は肝機能、病態）がフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響に関して、試験 20103 の母集団薬物動態解析の結果は、試験 16244 及び試験 17530 の結果（CTD-CKD 2.7.2.1.2.5、5.3.3.5.10 R-13322）と一致していた（2.7.2.3.3）。

2.7.2.1.2.6 外因性要因がフィネレノンの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響

試験 20103 の母集団薬物動態解析からは、外因性要因がフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響について、これまでの評価（CTD-CKD 2.7.2.1.2.6）に対する更新情報は得られなかった（2.7.2.3.4）。しかしながら、試験 20103 では推算糸球体ろ過量（eGFR）が 60mL/min/1.73m^2 超の患者にフィネレノン 40mg 投与を選択肢として設定し、他の第Ⅲ相試験と同様、中程度のチトクローム P450（CYP）3A4 阻害薬の使用を可能としたため、曝露量の検討範囲が拡大されている。

試験 20103 のデータを用いた血清カリウム濃度の評価（2.7.2.2.5.2.2）及び一般的な安全性の評価（2.7.4.4）、並びに補足的な C-QTc 解析結果（2.7.2.2.5.3.2）から、フィネレノン 40mg と中程度の CYP3A4 阻害薬の併用投与は、試験の対象とした患者集団において安全であると考えられる。

2.7.2.1.2.7 フィネレノンが他剤（併用薬）の薬物動態に及ぼす影響

2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者に対して、承認されたフィネレノンの最高用量は20mgである[2]。試験20103で検討したLVEF 40%以上の心不全の患者に対しては、ベースラインのeGFRが60mL/min/1.73m^{2}超の患者でフィネレノンを40mgまで用量を漸増できる選択肢を含めた。したがって、フィネレノンがこの用量で阻害薬として影響を及ぼす可能性について追加の検討を行った。

*In vitro*試験の結果から、乳癌耐性タンパク（BCRP）はフィネレノンにより阻害されること、また、フィネレノンの代謝物であるM-1a及びM-1bは、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）の分子種OATPアイソフォーム1B1（OATP1B1）に対する阻害作用を示し、M-1a、M-1b及びM-3aはOATPアイソフォーム1B3（OATP1B3）を阻害することが示された。M-1、M-2及びM-3は軸性キラリティを有し、それぞれのアトロプ異性体M-Xa及びM-Xbが存在する。このうち、M-1a、M-1b、M-2a及びM-3aはヒト血漿中の主代謝物であるが、いずれも薬理活性を有していない（CTD-CKD 2.6.4.8.6）。試験21429を実施して、フィネレノンがBCRP及びOATPの阻害薬である可能性を検討することにより、これらトランスポーターの主要な基質である薬剤（様々なスタチンを含む）の全身曝露量が大きく増加するリスクを排除した。BCRP及びOATPの両方の臨床的基質[3]として、ロスバスタチンを用いた。試験21429の結果、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。また、フィネレノンは内因性のOATP基質であるコプロポルフィリン（CP）Ⅰ及びⅢの曝露量に影響を及ぼさないことが確認された。試験21429の詳細は2.7.2.2.3.2.1を参照のこと。

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（CTD-CKD 2.6.4.8.4）。しかしながら、異なるアッセイ系を用いた*in vitro*での評価では、フィネレノンは20mg及び40mgの用量で臨床的に意味のあるP-gp阻害を示す可能性が示された（2.7.2.2.5.3.1）。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。更に、PBPK解析により検討した結果、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（2.7.2.2.5.3.1）。

*In vitro*データ及び関連するガイドラインで示された閾値に基づくと、フィネレノンによるCYP2C8の可逆的阻害及びCYP3A4の不可逆的阻害が*in vivo*でも生じる可能性が示唆された（詳細は2.7.2.3.4.2.1参照）。健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験を実施済みであり、フィネレノン20mgはミダゾラム（CYP3A4の感受性の高い基質）及びレパグリニド（CYP2C8の感受性の高い基質）のAUC及びC_{max}を平均約4%～21%の範囲で増加させ、CYP3A4及びCYP2C8に対して意味のある影響を及ぼさないことが確認されている（CTD-CKD 2.7.2.1.2.7）[4]。追加で、フィネレノン40mgがCYP3A4及び／又はCYP2C8を阻害する可能性を検討する試験〔試験22285（2.7.2.2.3.2.2）〕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40mgと共にCYP3A4基質のミダゾラム1mgを単回投与したとき、ミダゾラム単独投与時と比較して、AUCは31%増加した（両側90%CI：23%～40%）のに対し、C_{max}の上昇は15%（両側90%CI：8%～22%）と、その上昇の程度は顕著ではなかった。同様に、フィネレノン40mgと共にCYP2C8基質のレパグリニド0.5mgを単回投与したとき、レパグリニド単独投与時と比較して、AUCは59%（両側90%CI：50%～69%）増加し、C_{max}の上昇は30%（両側90%CI：20%～41%）であった。したがって、フィネレノンは、40mgではCYP3A4及びCYP2C8の弱い阻害薬と考えられるが、これまでの試験で示されたように、20mgではCYP3A4及びCYP2C8の弱い阻害薬ではないと考えられる。

2.7.2.1.2.8 基本的な第Ⅰ相試験の概要

新たに追加された情報はない。既存の成績についてはCTD-CKD 2.7.2.2.1参照。

2.7.2.1.2.9 薬力学的薬物相互作用

薬力学的薬物相互作用を検討する追加の臨床試験は実施していない（CTD-CKD 2.7.2.1.2.8参照）。

試験20103の解析に基づくと、ナトリウム-グルコース共輸送体（SGLT）2阻害薬及びグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）アゴニストとの併用投与は、NT-proBNPに対するフィネレノンの治療効果を統計学的に有意に変えるものではなかった。すなわち、それぞれの作用機序に基づき、また、解析結果から示されたように、治療によるベネフィットは互いにほぼ独立している（2.7.2.2.5.2.3）。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本項では、第Ⅰ相の薬物相互作用試験（試験 21429 及び試験 22285）、試験 20103 のデータを用いた母集団 PK/PD/RTTE 解析、並びに PBPK 及び C-QTc 評価の結果を要約する。フィネレノンに関連する他の臨床薬理試験及びモデリング＆シミュレーション解析の要約は、CTD-CKD 2.7.2.2 に示している。

2.7.2.2.1 基本的な第Ⅰ相試験

新たに追加された情報はない。既存の成績については CTD-CKD 2.7.2.2.1 参照。

2.7.2.2.2 内因性要因の影響を検討した臨床試験

新たに追加された情報はない。既存の成績については CTD-CKD 2.7.2.2.2 参照。

2.7.2.2.3 外因性要因の影響を検討した臨床試験

CTD-CKD で提出した臨床試験も含め、外因性要因の影響を検討した第Ⅰ相試験の概要を表 2.7.2.2-1 に示す。

表 2.7.2.2-1 フィネレノンを用いた臨床薬物相互作用試験の概要

Comparison	Substance Ratio, as Percent (90% CI)		Finerenone Dosing Recommendation
	C_{max}	AUC_{inf}	
Victim			
Effect of co-administration of finerenone 10 mg with omeprazole 40 mg Report PH-36593	98.81 (80.66; 121.04)	104.52 (92.60; 117.96)	No adjustment
Effect of co-administration of finerenone 10 mg with Maalox 10 mL Report PH-36593	81.16 (65.71; 100.24)	102.20 (90.11; 115.91)	No adjustment
Effect of co-administration of finerenone 1.25 mg with erythromycin 500 mg Report PH-37055	188.24 (163.12; 217.23)	348.20 (301.68; 401.90)	serum potassium monitoring based adjustment of the dose
Effect of co-administration of finerenone 5 mg with verapamil 240 mg Report PH-38891	222.28 (188.47; 262.16)	270.34 (242.95; 300.82)	serum potassium monitoring based adjustment of the dose
Effect of co-administration of finerenone 10 mg with gemfibrozil 600 mg BID Report PH-38930	115.67 (95.59; 139.98)	110.05 (98.55; 122.89)	No adjustment
Perpetrator			
Effect of finerenone 20 mg on midazolam 7.5 mg Report PH-39782	109.21 (89.79; 132.83)	110.56 (101.90; 119.95)	Not applicable
Effect of finerenone 20 mg on repaglinide 0.5 mg[a] Report PH-38625	104.49 (95.57; 114.25)	111.59 (105.92; 117.57)	Not applicable
Effect of finerenone 20 mg on warfarin 25 mg[b] Report PH-38718	103.55 (99.83; 107.42)	99.25 (96.27; 102.33)	Not applicable
Effect of finerenone 20 mg on digoxin 0.375 mg Report PH-39189	96.70 (88.63; 105.50)[c]	101.72 (95.40; 108.46)[d]	Not applicable
Effect of finerenone 40 mg on rosuvastatin 5 mg[e] Module 5.3.3.4.1, Report PH-42032	111.24 (96.30; 128.49)	114.47 (102.63; 127.68)	Not applicable
Effect of finerenone 40 mg on repaglinide 0.5 mg Module 5.3.3.4.2, Report B002401	130.30 (120.20; 141.26)	158.88 (149.77; 168.55)	Not applicable
Effect of finerenone 40 mg on midazolam 1 mg Module 5.3.3.4.2, Report B002401	115.14 (108.37; 122.34)	131.42 (123.16; 140.23)	Not applicable

a: results were similar when repaglinide was given together with finerenone and given 3 hours thereafter
b: results displayed for R-warfarin. AUC and C_{max} of S-warfarin were similar.
c: C_{trough} (Day 10) displayed
d: $AUC_{\tau,md}$ displayed
e: results were similar when rosuvastatin was given together with finerenone and when finerenone was given 4.25 hours after rosuvastatin

2.7.2.2.3.1 他剤がフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響

他剤がフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響を検討した臨床試験については、CTD-CKD 2.7.2.2.3.1 に記載済である。

2.7.2.2.3.2 フィネレノンが他剤の薬物動態に及ぼす影響

フィネレノン錠 40mg 1 日 1 回反復投与がロスバスタチン（OATP/BCRP 基質）の薬物動態に及ぼす影響を検討した臨床薬物相互作用試験（試験 21429）の結果を 2.7.2.2.3.2.1 に要約する。

フィネレノン 40mg が CYP2C8 及び CYP3A4 の感受性の高い基質であるレパグリニド及びミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討した臨床薬物相互作用試験（試験 22285）の結果を 2.7.2.2.3.2.2 に要約する。なお、フィネレノン 20mg がレパグリニド及びミダゾラム、並びにワルファリン及びジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を検討した臨床薬物相互作用試験の結果の要約は、CTD-CKD 2.7.2.2.3.2 に記載済である。

フィネレノンが P-gp の薬物動態に及ぼす影響を検討した PBPK 解析の結果は 2.7.2.2.5.3.1 に要約する。

2.7.2.2.3.2.1　フィネレノン錠 40mg 1 日 1 回反復投与がロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を検討した試験（試験 21429）

参照項目：2.7.6.3
5.3.3.4.1 PH-42032

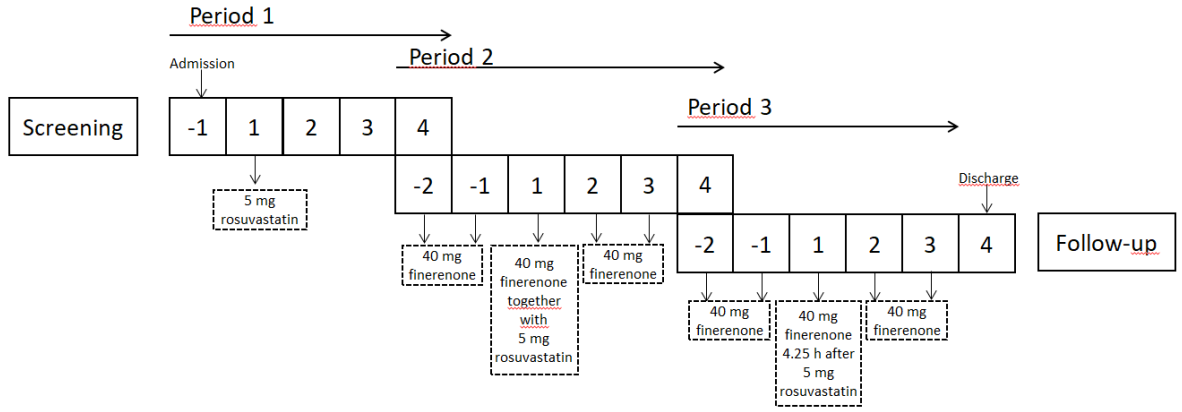
試験デザイン

試験 21429 は、単施設、非無作為化、非盲検、投与順序固定、非対照試験デザインにより実施した。本試験では白人の健康男性被験者を対象として、フィネレノン 40mg（パート 1）及び 20mg（パート 2）の 1 日 1 回反復投与が、ロスバスタチン 5mg 単回経口投与後のロスバスタチンの薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討した。

ロスバスタチンとフィネレノンを同時投与、又はロスバスタチン投与後にフィネレノンを投与し、ロスバスタチン 5mg 単独投与時と比較した。本試験の目的は、フィネレノンが BCRP 及び／又は OATP の阻害薬として、これらトランスポーターの主要な基質である薬剤の薬物動態に与える影響を検討することであった。同時投与では、フィネレノンとロスバスタチンの最高濃度到達時間（t_{max}）に約 4 時間の時間差が生じる。これに対して、投与時期をずらした併用（ロスバスタチン単回投与 4.25 時間後にフィネレノン投与）では、t_{max}（フィネレノンの t_{max} の中央値は 0.5～1.5 時間、ロスバスタチンの t_{max} は約 5 時間）が一致する。また、同時投与による併用は、フィネレノンの代謝物である M-3a の t_{max} が 4～6 時間とロスバスタチンの t_{max} と一致していることから、M-3a が OATP1B3 に及ぼす影響がみられる可能性を高める。更に、OATP1B1 及び OATP1B3 の内在性基質である CP Ⅰ及び CPⅢの濃度に対するフィネレノンの影響も評価した。

試験デザインの概要を図 2.7.2.2-1 に示す。

図 2.7.2.2-1　試験デザイン〔試験 21429（パート 1）〕



Source: PH-42032

試験対象集団

本試験に 15 例を組み入れた。14 例が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団（SAF）及び薬物動態解析対象集団（PKS）に含めた。PKS の 14 例の平均年齢は 29.6 歳（範囲：23～40 歳）、平均体格指数（BMI）は 25.5kg/m^2（範囲：22.9～29.7kg/m^2）であった。

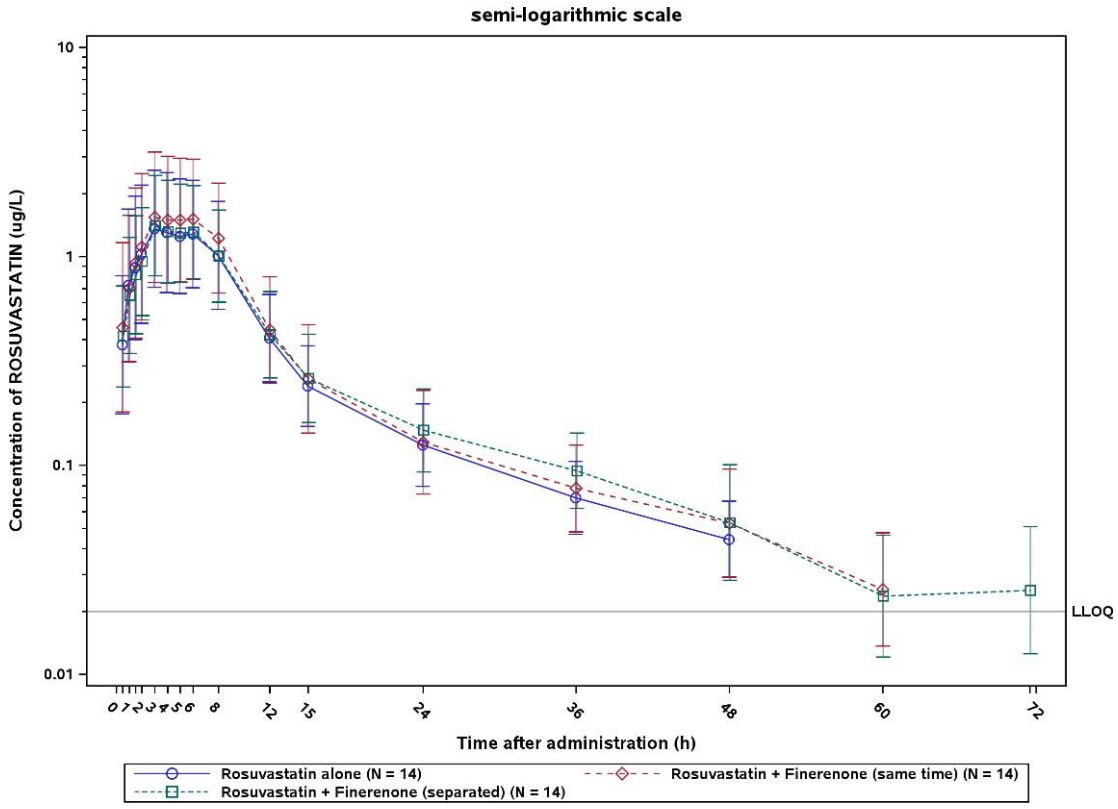
パート 2 の除外

本試験のパート 2 は、パート 1 での結果に基づき、ロスバスタチンの AUC 又は C_{max} の幾何平均値の比（ロスバスタチン＋フィネレノン／ロスバスタチン）の点推定値の一つ以上が 1.25 を超える場合にのみ、フィネレノン 20mg を用いて実施する予定であった。パート 1 終了後に予備的に薬物動態を評価したところ、フィネレノン 40mg がロスバスタチンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示されたため、事前に規定した基準に基づき、パート 2 は実施しないこととした。

結果

ロスバスタチン 5mg を単独投与及びフィネレノン 40mg と併用投与（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）したときの血漿中ロスバスタチンの濃度推移を図 2.7.2.2-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2 に示す。

図 2.7.2.2-2　ロスバスタチン 5mg を単独投与及びフィネレノン 40mg 1 日 1 回投与と併用投与したときの血漿中ロスバスタチン濃度推移〔片対数目盛り、幾何平均値／幾何標準偏差（SD）〕（試験 21429、PKS、14 例）



Source: PH-42032/Figure 14.4/1

表 2.7.2.2-2 ロスバスタチン 5mg を単独投与及びフィネレノン 40mg と併用投与（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）したときの血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータ（幾何平均値／幾何 CV%）（試験 21429、PKS、14 例）

Parameter	Unit	Rosuvastatin alone (N=14)	Rosuvastatin + finerenone (same time) (N=14)	Rosuvastatin + finerenone (separated) (N=14)
AUC	µg*h/L	17.2 / 55.7	19.6 / 67.1	18.1 / 52.0
AUC(0-t_{last})	µg*h/L	16.3 / 59.9	18.4 / 70.6	17.2 / 54.7
C_{max}	µg/L	1.48 / 74.8	1.64 / 77.6	1.43 / 60.9
$t_{1/2}$	h	17.4 / 31.6	19.9 /49.2	17.6 / 21.1
t_{max}[a]	h	3.01 (1.00 - 6.02)	4.50 (2.98 - 8.00)	3.51 (3.00 - 6.00)
CL/F	L/h	291 / 55.7	255 / 67.1	277 / 52.0

a = median and range
Source: PH-42032/Table 14.4/15, 14.4/22, 14.4/29

分散分析（ANOVA）による解析の結果（表 2.7.2.2-3）、フィネレノンと同時投与したときのロスバスタチンの AUC 及び C_{max} は、ロスバスタチン単独投与時と同様であった。AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比（ロスバスタチンとフィネレノンを同時投与／ロスバスタチン単独投与）の点推定値はそれぞれ 114.47%及び 111.24%であり、両側 90%CI の上限値はいずれも 125%をわずかに上回ったのみであった。

ロスバスタチン投与 4.25 時間後にフィネレノンを投与したとき、ロスバスタチンの AUC 及び C_{max} に影響は認められなかった。AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比（ロスバスタチン投与 4.25 時間後にフィネレノン投与／ロスバスタチン単独投与）の点推定値は 1 に近く、両側 90%CI はいずれも 80%～125%の範囲内にあった。

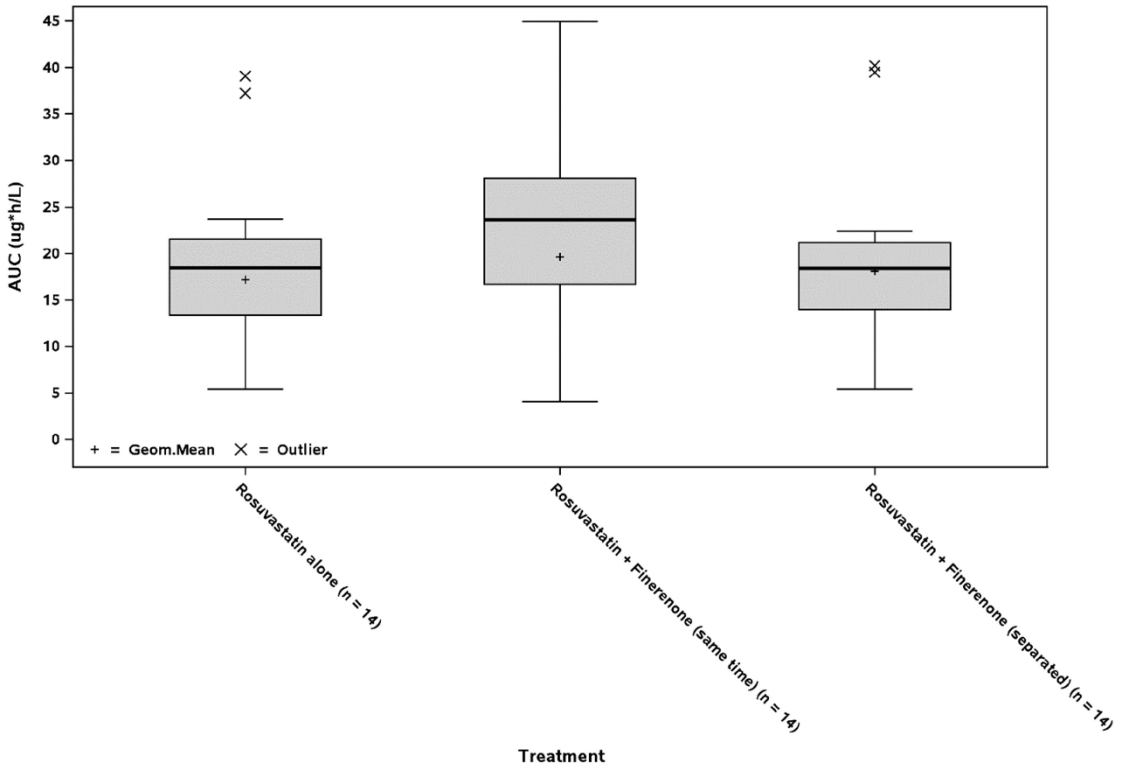
投与方法別の血漿中ロスバスタチン AUC の箱ひげ図を図 2.7.2.2-3 に示す。

表 2.7.2.2-3 血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（ロスバスタチン＋フィネレノン／ロスバスタチン）の点推定値、両側 90%CI 及び両側 95%予測区間（PI）（ANOVA 解析結果）（試験 21429、PKS、14 例）

Parameter	Treatment ratio	Point estimate geom. LS-Means (%)	90% CI (%)	95% PI (%)
AUC	rosuvastatin + finerenone (same time) / rosuvastatin alone	114.47	[102.63 ; 127.68]	[68.77 ; 190.55]
C_{max}		111.24	[96.30 ; 128.49]	[56.74 ; 218.07]
AUC	rosuvastatin + finerenone (separated) / rosuvastatin alone	105.28	[94.39 ; 117.42]	[63.24 ; 175.24]
C_{max}		96.84	[83.84; 111.87]	[49.40 ; 189.86]

Source: PH-42032/Table 14.4/36, 14.4/37

図 2.7.2.2-3 投与方法別の血漿中ロスバスタチン AUC の箱ひげ図（試験 21429、PKS、14 例）



Box: 25th to 75th percentile; horizontal line: median; cross: geometric mean; vertical lines extend from the box to a distance of at most 1.5 interquartile ranges and any value more extreme is plotted separately
Source: PH-42032/Figure 14.4/17

CP I 及び CPⅢについては、ANOVA による解析の結果、フィネレノン反復投与後の CP I の C_{max}（$C_{max,md}$）及び投与間隔 τ あたりの AUC（$AUC_{\tau,md}$）、並びに CPⅢの $C_{max,md}$ にフィネレノンの影響は認められなかった。CP I の $AUC_{\tau,md}$ 及び $C_{max,md}$、並びに CPⅢの $C_{max,md}$ の幾何平均値の比の点推定値は 1 に近く、両側 90%CI はいずれも 80%～125%の範囲内であった。

結論

OATP 及び BCRP の基質であるロスバスタチンの曝露量（AUC 及び C_{max}）に対して、フィネレノン 40mg の前投与及び併用投与（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）は、臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。また、OATP の内在性基質である CP I 及び CPⅢの濃度についても、フィネレノン 40mg 投与による影響はないことが確認された。

2.7.2.2.3.2.2 フィネレノン錠 40mg 1 日 1 回反復投与がレパグリニド及びミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討した試験（試験 22285）

参照項目：2.7.6.4
5.3.3.4.2 B002401

試験デザイン

試験 22285 は、単施設、非無作為化、非盲検、四つの投与期の投与順序固定デザインの薬物相互作用試験である。本試験は健康男女被験者を対象とし、フィネレノン 40mg の 1 日 1 回反復経

口投与が、ミダゾラム（CYP3A4 の基質）1mg 及びレパグリニド（CYP2C8 の基質）0.5mg を単回経口投与したときのミダゾラム及びレパグリニドの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

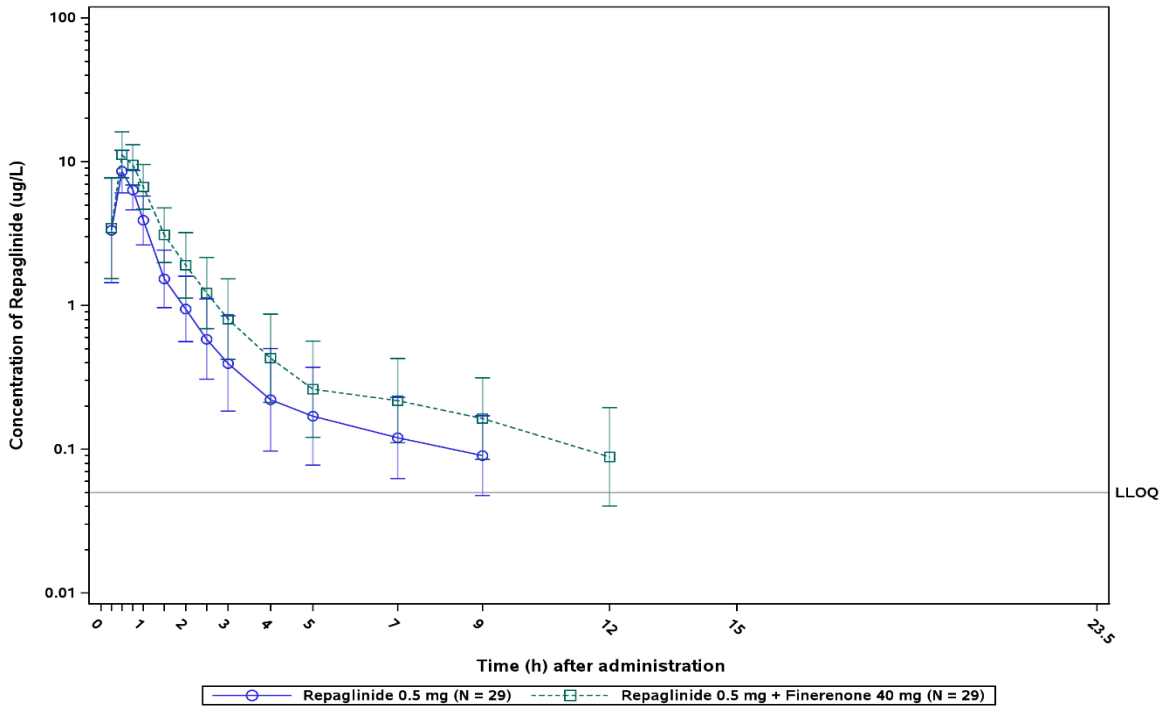
試験対象集団

本試験に 30 例〔男性 26 例（86.7%）、女性 4 例（13.3%）〕を組入れた。計 30 例が治験薬の投与を受け、30 例を SAF、第 2 期でフィネレノンの投与を受ける前に試験を中止したことから、この 1 例を除く 29 例を PKS に含めた。PKS の 29 例の平均年齢は 35 歳（範囲：24～54 歳）、平均 BMI は 24.50kg/m^2（範囲：18.7～28.9kg/m^2）であった。

結果

レパグリニド 0.5mg を単独投与及びフィネレノン 40mg と併用投与したときの血漿中レパグリニドの濃度推移を図 2.7.2.2-4 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-4 に示す。

図 2.7.2.2-4　レパグリニド 0.5mg を単独投与及びフィネレノン 40mg 1 日 1 回と併用投与したときの血漿中レパグリニド濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値／幾何 SD）（試験 22285、PKS、29 例）



Source: B002401/Figure 8.4/1

表 2.7.2.2-4 レパグリニド 0.5mg を単独投与及びフィネレノン 40mg と併用投与したときの血漿中レパグリニドの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何変動係数%（CV%）（範囲）〕（試験 22285、PKS、29 例）

Parameter	Unit	n	Repaglinide 0.5 mg	n	Repaglinide 0.5 mg + Finerenone 40 mg
AUC	µg·h/L	28	9.49 / 46.5 (3.52 – 29.8)	29	15.0 / 43.5 (7.67 – 38.4)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	29	8.96 / 45.5 (3.47 – 26.6)	29	14.4 / 44.3 (7.46 – 36.3)
C_{max}	µg/L	29	8.86 / 32.7 (4.45 – 16.2)	29	11.5 / 33.5 (6.55 – 21.3)
$t_{1/2}$	h	28	3.88 / 62.5 (0.742 – 11.0)	29	4.48 / 51.2 (1.71 – 10.6)
t_{max}[a]	h	29	0.500 (0.500 – 0.750)	29	0.500 (0.500 – 0.767)

a Median (range)
Source: B002401/Table 8.4/23, 8.4/30

ANOVA による解析の結果（表 2.7.2.2-5）、フィネレノンと併用投与したときのレパグリニドの AUC 及び C_{max} は、レパグリニド単独投与時と比較して増加した。レパグリニドの AUC（幾何平均値）の比（レパグリニド＋フィネレノン／レパグリニド）の点推定値は 159%（両側 90%CI：150%～169%）であり、125%を上回った。フィネレノンの反復投与後、レパグリニドの C_{max}（幾何平均値）の比（レパグリニド＋フィネレノン／レパグリニド）の点推定値は 130%（両側 90% CI：120%～141%）であり、AUC に比べて影響は顕著ではなかった。

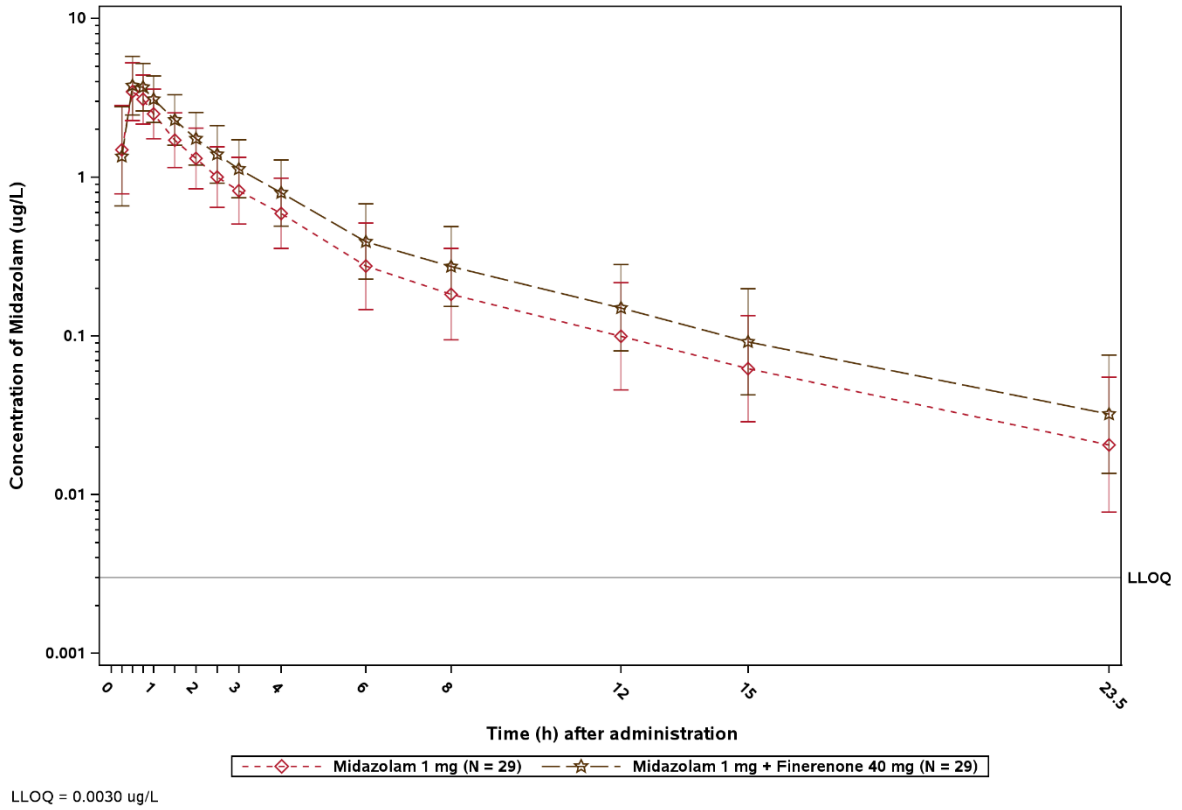
表 2.7.2.2-5 血漿中レパグリニドの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（レパグリニド＋フィネレノン／レパグリニド）の点推定値、両側 90%CI 及び両側 95%PI（ANOVA 解析結果）（試験 22285、PKS、29 例）

Parameter	n	Geo. CV (%)	LS-mean (%)	90% CI (%)	95% PI (%)
Repaglinide					
AUC	28	13.03	158.88	[149.77; 168.55]	[108.32; 233.05]
AUC(0-t_{last})	29	12.79	161.09	[152.18; 170.53]	[110.67; 234.49]
C_{max}	29	18.22	130.30	[120.20; 141.26]	[76.50; 221.95]

LS: least-squared, CI: confidence interval, CV: coefficient of variation, PI: prediction interval
Source: B002401/Table 8.4/38～40

ミダゾラム 1mg を単独投与及びフィネレノン 40mg と併用投与したときの血漿中ミダゾラムの濃度推移を図 2.7.2.2-5 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-6 に示す。

図 2.7.2.2-5 ミダゾラム 1mg を単独投与及びフィネレノン 40mg 1 日 1 回と併用投与したときの血漿中ミダゾラムの濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値/幾何 SD）（試験 22285、PKS、29 例）



Source: B002401/Figure 8.4/2

表 2.7.2.2-6 ミダゾラム 1mg を単独投与及びフィネレノン 40mg と併用投与したときの血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータ〔幾何平均値/幾何 CV%（範囲）〕（試験 22285、PKS、29 例）

Parameter	Unit	Midazolam 1 mg	Midazolam 1 mg + Finerenone 40 mg
AUC	µg·h/L	8.62 / 49.3 (2.28 – 19.7)	11.3 / 44.0 (3.23 – 21.2)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	8.40 / 48.4 (2.23 – 19.1)	11.0 / 43.1 (3.21 – 20.5)
C_{max}	µg/L	3.61 / 40.0 (1.29 – 6.41)	4.16 / 39.1 (1.63 – 7.56)
$t_{1/2}$	h	5.01 / 25.5 (3.63 – 8.87)	5.08 / 25.0 (3.33 – 8.31)
t_{max}[a]	h	0.500 (0.250 – 1.00)	0.500 (0.250 – 1.00)

a Median (range)
Source: B002401/Table 8.4/24, 8.4/31

フィネレノンの反復投与後、血漿中ミダゾラム濃度に対するフィネレノンの影響を示すミダゾラムの AUC（幾何平均値）の比（ミダゾラム＋フィネレノン／ミダゾラム）の点推定値は 131%

（両側 90%CI：123%～140%）であり、125%を上回った。ミダゾラムの C_{max}（幾何平均値）の比（ミダゾラム＋フィネレノン／ミダゾラム）の点推定値は 115%（両側 90%CI：108%～122%）であり、AUC に比べて C_{max} の上昇は小さかった。C_{max} の比の両側 90%CI は 80%～125%の範囲内にあった（表 2.7.2.2-7）。

表 2.7.2.2-7 血漿中ミダゾラム及び代謝物 1'OH-MDZ の薬物動態パラメータ及び代謝比の幾何平均値の比（ミダゾラム＋フィネレノン／ミダゾラム）の点推定値、両側 90% CI 及び両側 95%PI（ANOVA 解析結果）（試験 22285、PKS、29 例）

Parameter	n	Geo. CV (%)	LS-mean (%)	90% CI (%)	95% PI (%)
Midazolam					
AUC	29	14.60	131.42	[123.16; 140.23]	[85.66; 201.62]
AUC(0-t_{last})	29	14.40	131.14	[123.00; 139.80]	[85.97; 200.02]
C_{max}	29	13.63	115.14	[108.37; 122.34]	[77.19; 171.76]
1´-hydroxymidazolam					
AUC	27	10.52	113.11	[107.74; 118.76]	[82.93; 154.29]
AUC(0-t_{last})	29	10.90	111.48	[106.20; 117.03]	[80.94; 153.55]
C_{max}	29	21.41	98.77	[89.86; 108.57]	[52.94; 184.28]
Metabolic ratio (1´-hydroxymidazolam / midazolam)					
MR_{AUC}	27	15.93	85.17	[79.13; 91.66]	[53.30; 136.08]
$MR_{AUC(0\text{-}tlast)}$	29	15.74	85.01	[79.27; 91.17]	[53.62; 134.79]

LS: least-squared, CI: confidence interval, CV: coefficient of variation, PI: prediction interval
Source: B002401/Table 8.4/41～48

結論

CYP2C8 の感受性の高い基質であるレパグリニドの 0.5mg 単回投与に対して、フィネレノン 40mg を 1 日 1 回前投与（8 日間）及び併用投与したとき、レパグリニドの総曝露量及び最大曝露量はレパグリニド単独投与時と比較して増加した。レパグリニドの AUC は 59%（両側 90%CI：50%～69%）増加したが、C_{max} の増加は 30%（両側 90%CI：20%～41%）であり、AUC と比較してそれほど顕著ではなかった。同様に、CYP3A4 の感受性の高い基質であるミダゾラム 1mg の単回投与に対して、フィネレノン 40mg を 1 日 1 回前投与（9 日間）及び併用投与したとき、ミダゾラムの総曝露量及び最大曝露量はミダゾラム単独投与時と比較して増加した。ミダゾラムの AUC は 31%（両側 90%CI：23%～40%）増加したが、C_{max} の増加は 15%（両側 90%CI：8%～22%）であり、それほど顕著ではなかった。

2.7.2.2.4 特別な事項を検討する試験

フィネレノンの濃度と QT 間隔への影響の関係を更に探索するために、QT/QTc 評価試験〔試験 15113（CTD-CKD 2.7.2.2.4.2）〕の C-QTc データを用いて、レトロスペクティブなモデル解析を実施した。その結果を 2.7.2.2.5.3.2 に記載する。

2.7.2.2.5 健康被験者及び患者集団を対象としたモデリング＆シミュレーションに基づく薬物動態-薬力学評価

フィネレノンの臨床開発で活用したモデル解析の詳細は、CTD-CKD 2.7.2.2.5 及び公表文献[5, 6, 7, 8, 9, 10, 11] で報告されている。

第Ⅲ相試験である試験 20103 の計画を支持するために、試験 14564 のデータを用いた解析（CTD-CKD 2.7.2.2.5.3）に加えて新たに実施した解析について、要約を 2.7.2.2.5.1 に示す。

また、LVEF 40%以上の心不全患者でのフィネレノンの使用を裏付けるために、試験 20103 のデータを用いて 2.7.2.2.5.2 に示す以下の解析を実施した。

- LVEF 40%以上の心不全患者におけるフィネレノンの曝露量の変動性を定量化するための母集団薬物動態解析（2.7.2.2.5.2.1）
- LVEF 40%以上の心不全患者におけるフィネレノンの曝露量と血清カリウム濃度の関係を定量化するための母集団 PK/PD 解析（2.7.2.2.5.2.2）
- LVEF 40%以上の心不全患者におけるフィネレノンの曝露量と NT-proBNP 濃度の関係を定量化するための母集団 PK/PD 解析（2.7.2.2.5.2.3）
- LVEF 40%以上の心不全患者におけるフィネレノンの曝露量と主要心血管エンドポイントの関係を定量化するための RTTE に関する母集団 PK/PD 解析（2.7.2.2.5.2.4）

更に、LVEF 40%以上の心不全の適応でのフィネレノンの使用を裏付けるために、シミュレーションデータ及び第Ⅰ相試験データを用いた以下の PBPK 及び C-QTc 解析を実施した（2.7.2.2.5.3）。

- フィネレノン 40mg が P-gp に対する阻害薬となる可能性を評価するための PBPK 解析（2.7.2.2.5.3.1）
- QT/QTc 評価試験（試験 15113）のデータを用いたフィネレノンの C-QTc 解析（2.7.2.2.5.3.2）

2.7.2.2.5.1 第Ⅲ相試験（試験 20103）の投与量の妥当性を検討した解析

第Ⅲ相試験である試験 20103 において、フィネレノンの最高用量として 40mg を用いることは、最高用量を 20mg までとして複数用量を検討した後期第Ⅱ相用量設定試験（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、支持された。NT-proBNP に関する PK/PD 解析において、線形性の用量反応関係が示唆され（CTD-CKD 2.7.2.2.5.3）、NT-proBNP を心血管アウトカムと関連づけるメタモデル [1] と共に、フィネレノン 40mg までの用量増加が心血管系への有効性を高める可能性が示された。安全性マーカーに対するフィネレノン 40mg の影響は、後期第Ⅱ相試験である試験 14564 を用いたモデル（2.7.2.2.5.1.1）及び試験 16244 を用いた血清カリウム濃度のモデル（2.7.2.2.5.1.2）に基づき評価した。

2.7.2.2.5.1.1 後期第Ⅱ相試験（試験 14564）のデータを用いた母集団薬物動態-薬力学解析（CPMX50051）

参照項目：5.3.3.5.5 R-13453

腎機能が正常又は軽度腎機能障害を有する患者（eGFR が 60mL/min/1.73m^2 超）の仮想部分集団にフィネレノン 40mg を投与したとき、曝露量は増加したが、試験 14564 での中等度腎機能障害患者（eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以下）に 20mg を投与したときの曝露量と比較して、大きな重なりを示した。血清カリウム濃度の上昇及び eGFR-MDRD の低下について、投与量を 20mg から 40mg に増加したときの変動は概して小さく、中等度腎機能障害患者（eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以下）に 20mg を投与した場合と、腎機能が正常又は軽度腎機能障害を有する患者（eGFR が 60mL/min/1.73m^2 超）に 40mg を投与した場合とで同程度であった。これらの解析から、最高用量として 40mg を選択することは、血清カリウム濃度及び eGFR の変化に対して安全であると考えられた。この予測は、実際の試験 20103 の安全性データ（2.7.4.4.2.5.1）及び試験 20103 の血清カリウム濃度に関する母集団薬物動態モデル（2.7.2.2.5.2.2）によって確認することができた。

詳細は、5.3.3.5.5 R-13453 を参照のこと。

2.7.2.2.5.1.2 試験 16244 のデータを用いた母集団薬物動態-薬力学解析（CPMX50094）

参照項目：5.3.3.5.6 R-13896

試験 16244 のデータから構築した PK/PD モデル（CTD-CKD 2.7.2.2.5.6.2）を使用して、試験 20103 で予定されていた用量漸増の投与スキームを含む仮想デザイン（その後、本試験で実施）での血清カリウム濃度のシミュレーションを行った。

心不全患者集団におけるフィネレノンの最高用量を 20mg とした試験デザインと比較して、ベースラインの eGFR が 60mL/min/1.73m^2 超の患者の部分集団に、最高用量として 40mg までの用量漸増を可能とすることで、血清カリウム濃度が一定の閾値を超える割合の予測平均値が高くなった。しかしながら、その予測発現割合は、ベースラインの eGFR が低値の患者（eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以下）に最高用量の 20mg を投与したときの予測発現割合を上回ることはなかった。心不全患者集団に対する最高用量を 20mg とした試験デザインと比較して、フィネレノンを最高で用量 40mg まで漸増可としたことにより、何らかの理由で投与中断した患者の割合が 5.40%から 6.22%に増加すること、また、平均中断時間が 0.700%から 0.777%（総試験期間当たりの割合）に増加することが予測された。最高用量を 20mg から 40mg にしたことにより、フィネレノンの予測平均投与量は 16.9mg から 24.1mg に増加した。

以上、シミュレーションの結果、フィネレノンを最高用量 20mg で投与した試験 16244 と同様の方法（CTD-CKD 2.7.2.2.5.6.2）で用量漸増の投与スキームを変えることにより、最高用量 40mg の用量でカリウム濃度が高値となる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。試験 20103 で採用した用量漸増の投与スキームによると、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 を超える患者の大部分が 40mg の投与を受けることができる。この予測は、実際の試験 20103 の安全性データ（2.7.4.4.2.5.1）及び試験 20103 の血清カリウム濃度に関する母集団薬物動態モデル（2.7.2.2.5.2.2）によって確認することができた。

詳細は 5.3.3.5.6 R-13896 を参照のこと。

2.7.2.2.5.2 第Ⅲ相試験（試験 20103）のデータを用いたモデリング＆シミュレーション解析

2.7.2.2.5.2.1 母集団薬物動態解析（CPMX50148）

参照項目：5.3.3.5.1 B002563

試験 20103 では、6,016 例が無作為割付された。フィネレノンの血漿中濃度を測定するために、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た。試験 20103 は、LVEF 40%以上の心不全患者を対象とした。一方、LVEF の低下した心不全患者における PK/PD 解析は、試験 14564 のデータを用いて既に実施済である（CTD-CKD 2.7.2.2.5.3）。複数の適応症についての後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験のデータから特定された共変量の効果は、かなり限定され臨床的に意味がないと考えられた。試験の規模及び対象集団を考慮し、個人の曝露量の推定値及び対象集団のより正確な共変量の情報を得るために、複数試験を統合せず単一試験でのデータを用いた解析を実施することとした。

試験 20103（5.3.5.1.1 B002803）のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。

目的

解析の主な目的は以下のとおりであった。

- 試験 20103 の対象患者である LVEF 40%以上の心不全患者におけるフィネレノンの薬物動態の特徴を明らかにし、共変量を特定する。
- フィネレノンの薬物動態について注目すべき部分集団間で比較する。
- フィネレノンの薬物動態について、これまでに実施したフィネレノンの母集団薬物動態解析の結果と比較する。
- 曝露-反応解析に用いるための post-hoc 推定値を算出する。

モデリング

母集団薬物動態モデルは、中間カットオフデータを用いて構築を開始し、最終データを用いて最終化した。試験 16244/試験 17530 のデータを用いて構築したモデルを起点として、既に組み込まれていた共変量を再評価し、新たな共変量の追加には、目的関数値を指標とした前進法による逐次選択及び後退消去法を用いて、モデルの比較及び統計学的有意性の確認を行った。

詳細は 5.3.3.5.1 B002563/Section 1.4 を参照のこと。

結果

試験 20103 の対象患者におけるフィネレノンの薬物動態は、試験 16244 及び試験 17530 の母集団薬物動態モデル（5.3.3.5.10 R-13322）と同様に、見かけの中心コンパートメントの分布容積（V_c/F）が見かけの末梢コンパートメントの分布容積（V_p/F）に等しいと仮定した、中心コンパートメントからの一次消失を伴う線形 2 コンパートメントモデルにより記述することができた。吸収の遅延については、一次吸収及びラグタイム（0.150 時間と推定）を伴う三つのトランジットコンパートメントを用いて記述した。

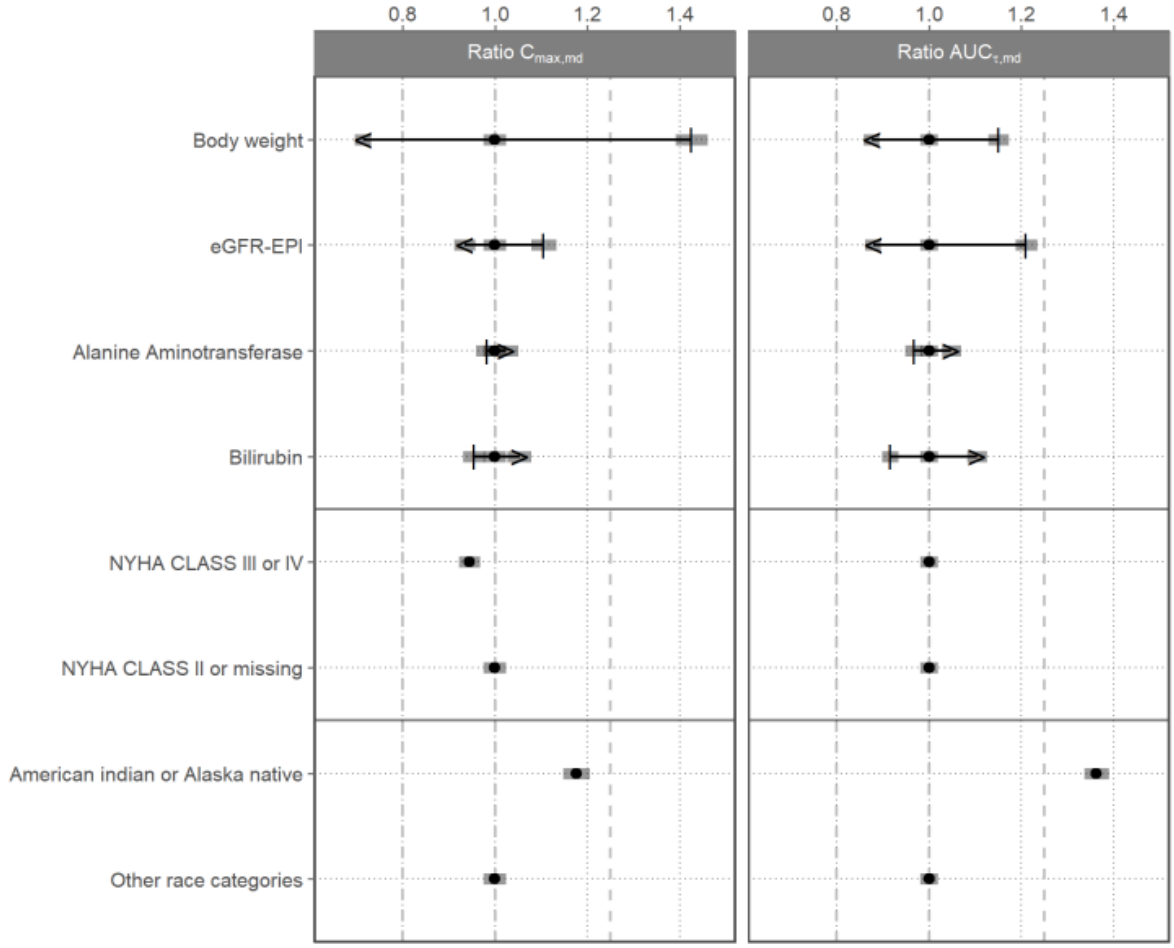
試験 16244 及び試験 17530 の母集団薬物動態モデルで既に組み込まれていた共変量〔母集団 PK/PD 解析 20957（5.3.3.5.10 R-13322）〕を、試験 20103 のデータを用いて再評価した結果、最初のモデルで組み込まれていた SGLT2 阻害薬及び CYP3A4 阻害薬の使用は有意な共変量とはならなかった。

共変量探索の結果、評価時点での eGFR、ベースラインの体重、ビリルビン、アラニントランスフェラーゼ及びアメリカンインディアン又はアラスカ先住民（民族）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）に対して統計学的に有意な共変量であることが示された。また、ベースラインの体重及びニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類が V_c/F に対して統計学的に有意な共変量であることが示された。

特定された共変量が $C_{max,md}$ 及び $AUC_{\tau,md}$ に及ぼす影響について Forest プロットを図 2.7.2.2-6 に示す。ベースラインの体重以外のすべての連続変数の共変量について、共変量分布の 5～95 パーセンタイル値における $C_{max,md}$ 及び $AUC_{\tau,md}$ は、共変量分布の中央値に対する比の 80%～125%の範囲（一般的な生物学的同等性の許容範囲）内であった。ベースラインの体重については、共変量分布の 5 及び 95 パーセンタイル値における $C_{max,md}$ ではそれぞれ 42.6%の上昇及び 28.6%の減少が認められたが、$AUC_{\tau,md}$ は 80%～125%の範囲内であった。また、カテゴリカル変数の共変量については、民族〔アメリカンインディアン又はアラスカ先住民（その他の民族に対する

比）〕による影響のみが一般的な生物学的同等性の指標である 80%～125%の範囲外を示し AUC$_{\tau,md}$は 36.3%増加したが、$C_{max,md}$は 80%～125%の範囲内であった。

図 2.7.2.2-6 $C_{max,md}$及び AUC$_{\tau,md}$に影響を及ぼす共変量〔共変量分布の中央値（連続変数）又は参照となる部分集団（カテゴリカル変数）との比較で特定〕の Forest プロット



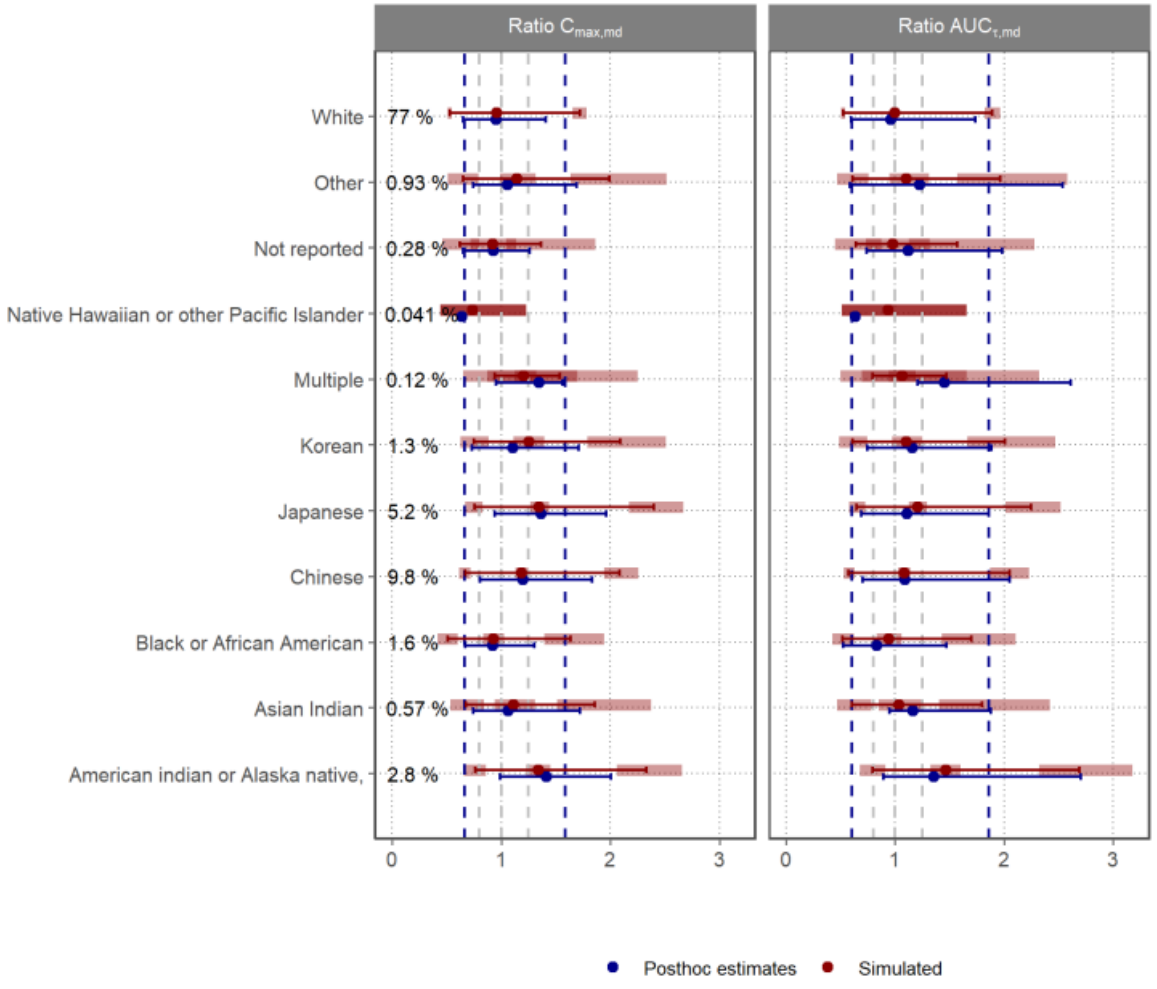
Black dots indicate the reference or the fold change relative to the reference. Whiskers shaped as an arrow indicate the PK parameter values at the 5th-95th percentiles of the covariate distribution, where the rear end of the arrow corresponds to the 5th percentile and the tip of the arrow corresponds to the 95th percentile of the covariate distribution. Grey bars indicate the uncertainty (5th-95th percentiles of the simulated 5th percentile, median and 95th percentile, based on 10000 simulated PK curves). Vertical dashed lines indicate unity and general acceptance range for equivalence of 80-125%.
Source: B002563/Figure 1.5:3

当該モデルを用いてシミュレーションを実施し、民族の背景因子別にフィネレノンの曝露量を比較した（図 2.7.2.2-7）。アジアのいくつかの民族（韓国人、日本人、中国人）では、$C_{max,md}$の比は 125%に近かったが、これらの部分集団の患者では平均体重が低いことを反映している可能性が高い。アメリカンインディアン又はアラスカ先住民では、$C_{max,md}$及び AUC$_{\tau,md}$の中央値の比はいずれも 125%を超えていた。しかしながら、$C_{max,md}$及び AUC$_{\tau,md}$の中央値は全体集団における 5%～95%の範囲内にあった。試験 20103 のアメリカンインディアン及びアラスカ先住民の患者数が 2461 例中 68 例と比較的少なかったことを考えると、上記の所見は偶然に認められたものと考えられる。試験 16244 及び試験 17530 では、この部分集団の患者数はそれぞれ 56 例及び 57 例であり、試験 20103 と同程度であったが、有意な共変量ではなかった。「ハワイ先住民又は他の

太平洋諸島出身者」及び「多民族」の部分集団の患者数は非常に少なく（それぞれ 1 例及び 3 例）、データに基づく解釈はできなかった。

モデルに基づくシミュレーションは、体重がフィネレノンの曝露量に及ぼす影響の特徴を明らかにするためにも用いた（2.7.2.3.3.2）。

図 2.7.2.2-7　$C_{max,md}$ 及び $AUC_{\tau,md}$ の民族間の比較



The % indicates the percentage of participants in each group. Red dots and whiskers represent the median and 5th-95th percentiles of the $C_{max,md}$ or $AUC_{\tau,md}$ ratio using a participant with median $C_{max,md}$ or $AUC_{\tau,md}$ as reference, based on 1000 trial simulations. The red areas indicate the uncertainty (5th-95th percentiles of the simulated 5th percentile, median and 95th percentile). Blue dots and whiskers represent the median and 5th-95th percentiles of the $C_{max,md}$ or $AUC_{\tau,md}$ ratio using a participant with median $C_{max,md}$ or $AUC_{\tau,md}$ as reference, based on the posthoc estimates. Grey dashed lines indicate 0.8, 1, and 1.25 boundaries while blue dashed lines indicate 5th and 95th percentiles of $C_{max,md}$ or $AUC_{\tau,md}$ based on posthoc estimates.
Source: B002563/Figure 1.5:4

結論

最終母集団薬物動態モデルにより、試験 20103 におけるフィネレノンの薬物動態及びその変動性を適切に記述できた。第Ⅰ相試験、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（試験 16244 及び試験 17530）で認められたものと同様、検討した用量及び時間の範囲で、フィネレノ

ンの薬物動態に線形性が認められた。評価時点での eGFR が CL/F 及び F に影響を与えることが特定されたが、それ以外には、試験 20103 における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。

フィネレノンの最終母集団薬物動態モデルにより、$C_{max,md}$ 及び $AUC_{\tau,md}$ の個別値の推定が可能となり、以降の曝露-反応解析でこれらの値を用いることができる。

2.7.2.2.5.2.2 血清カリウム濃度に関する曝露-反応関係の母集団薬物動態-薬力学解析（CPMX50156）

参照項目：5.3.3.5.3 B002565

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血清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 2.7.2.1.2.4.2、5.3.3.5.11 R-13728）。試験 20103 においても、血清カリウム濃度を用量調節の基準となるフィネレノンの安全性マーカーとして、また選択基準として用いた。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。詳細は表 2.7.4.4-2 に記載している。

本解析では、試験 20103 の対象患者である心不全患者において、フィネレノンが安全性マーカーである血清カリウム濃度に及ぼす影響を記載する。

目的

解析の主な目的は以下のとおりであった。

- 試験 20103 における血清カリウム濃度に関するフィネレノンの曝露-反応関係の特徴を明らかにする。
- 内因性及び外因性要因が血清カリウム濃度に及ぼす影響について、特に心不全に関連した共変量に焦点をあて検討する。

モデリング

母集団 PK/PD モデルの構築は、以前に構築した試験 17530 の血清カリウム濃度に関する PK/PD モデルの基本モデルから開始した。このモデルでは、血清カリウムをターンオーバーモデルで記述し、消失過程には 1 次消失速度定数（K_{out}）にフィネレノンの効果を最大薬理効果（E_{max}）モデルで付加した。その結果、フィネレノンの濃度に依存した血清カリウム濃度のベースラインからの増加が示された。また、このモデルには疾患の進行に関するパラメータが含まれており、フィネレノンの濃度に依存しない血清カリウム濃度の経時変化〔slope of disease progression over time（TSLOPE）〕が、フィネレノン群とプラセボ群で異なる値として推定された。

構造モデルの構築には、中央測定された血清カリウム値及び治験実施施設で測定された血清カリウム値を用いた。本解析では完全な共変量解析を含めなかった。その代わりに、カリウム濃度高値に対する既知の危険因子をカリウム濃度高値の潜在的な共変量として検討した。注目すべき因子は、年齢、心房細動、CYP3A4 阻害薬の併用、SGLT2 阻害薬の併用、利尿薬（ループ系及びサイアザイド系）の併用、レニン・アンジオテンシン（RAS）阻害薬（アンジオテンシン変換酵素阻害薬及びアンジオテンシン受容体拮抗薬）の併用、カリウムサプリメントの併用、カリウム低下薬の併用、糖尿病の状態、ベースラインの eGFR、性別、LVEF、NT-proBNP、NYHA 心機能分類、日本人（民族）、無作為割付け前の最新の心不全イベントの発現時期及び尿中アルブミン／クレ

アチニン比（UACR）である。事前に選択した共変量について、前進法による逐次選択及び後退消去法で検定した。モデル構築は中間のカットオフデータから開始し、最終データを用いて更新した。

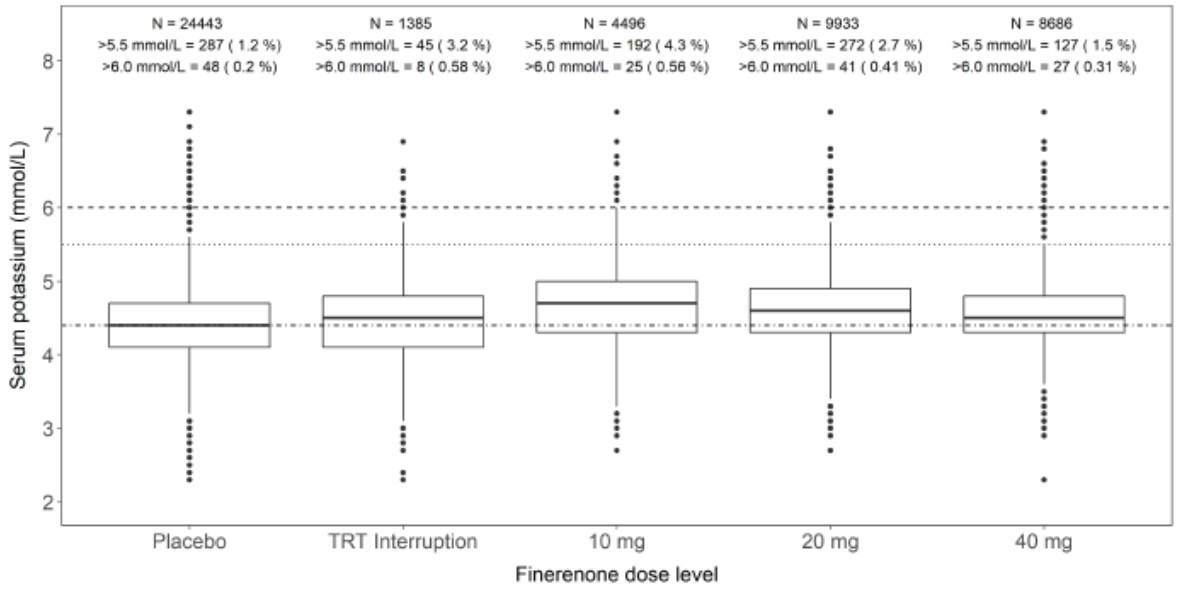
詳細は 5.3.3.5.3 B002565/Section 1.3 を参照のこと。

結果

血清カリウムデータ

中央測定にて得られた血清カリウム値（モデルに基づくデータではない）を用いて、試験 20103 におけるフィネレノンの各用量及びプラセボと、血清カリウム濃度との関係を、血清カリウム濃度が一定値以上の高値（＞5.5mmol/L 及び＞6.0mmol/L）を示した割合と共に図 2.7.2.2-8 に示す。フィネレノンの用量が 10mg、20mg 及び 40mg へと増加するに伴って、血清カリウム濃度が減少し、カリウム濃度高値の発現割合が低下する明らかな逆相関が認められた。

図 2.7.2.2-8 血清カリウム濃度及びカリウム濃度高値に関する用量-反応関係（試験 20103）



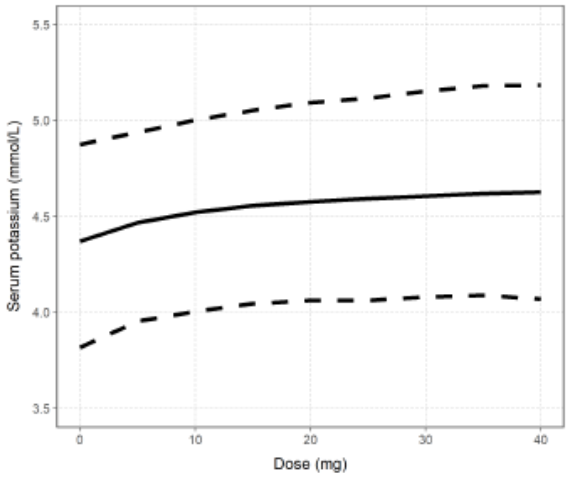
Data shown are the pooled central laboratory data across all visits after the baseline visit. The column 'Placebo' shows all data of participants in the placebo arm. Stratification of the other three columns for the active treatment arm are based on the actual dose level of the treatment at the time of the serum potassium measurement. The column 'TRT Interruption' shows data of participants in the active treatment arm that had their treatment discontinued temporarily (i.e. a drug holiday) or permanently. Boxplot: Whiskers (Black bars): Range between the lowest value still within 1.5 x the interquartile range (IQR) of the lower quartile and the highest value still within 1.5 x IQR of the upper quartile. Box: Range between lower and upper quartile. Black horizontal line: Median value. Dots: Outliers (individual values outside of whiskers). Dotted horizontal line: reference line for 5.5 mmol/L. Dashed horizontal line: reference line for 6.0 mmol/L. Dotted-Dashed horizontal line: median serum potassium of the placebo arm. Note that serum potassium levels were reported with a single decimal in FINEARTS-HF. One observation with a reported dose level of 5 mg was excluded from this figure.
Source: B002565/Figure 1.4:1

母集団 PK/PD モデルを用いた解析

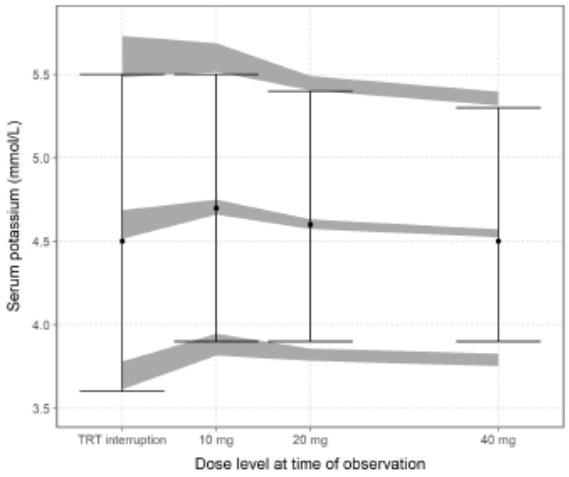
試験 20103 の患者（LVEF 40%以上の心不全患者）での曝露-反応曲線〔図 2.7.2.2-9（A）〕は、試験 17530 の患者（2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病）とほぼ同一であり、試験 16244（2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病）とも類似していた（2.7.2.3.2.7）。母集団 PK/PD モデルにより、

試験 20103 における血清カリウム濃度の経時的データ及び事前に定義したカリウム濃度高値の安全性に関する閾値（＞5.5mmol/L 及び＞6.0mmol/L）を超えた割合を適切に記述できた。また、最終母集団 PK/PD モデルを用いたシミュレーションにより、用量調節及び投与中断を含めて、試験 20103 で実施された投与パターンを再現することができた〔図 2.7.2.2-9（B）〕。観察された用量-反応関係に対する用量調節の影響は、薬力学（血清カリウム濃度の上昇）に対する影響よりも強く、その結果として、投与量と血清カリウム濃度の間に逆相関が生じた。

図 2.7.2.2-9 血清カリウム濃度で観察された用量-反応関係に対する用量調節の影響（試験 20103）



(**A**) Dose-response curve without dose-titration at steady-state. (Does not include residual error or disease progression.)



(**B**) VPC of dose-response when accounting for dose-titration. (Includes residual error, disease progression and time-course of drug effect.)

Panel A: Shown are the median (solid line) and 90% interval (dashed lines) of 10,000 simulated individual predicted serum potassium levels (including inter-individual variability, but not residual error) with drug effect at steady-state, ignoring the impact of disease progression. All simulated patients have typical covariates and a typical finerenone clearance of 23.3 L/h).
Panel B: Observed data are shown as black points (median) and error bars (depicting the 5th and 95th percentiles), grey areas indicate the 99% variability-based interval of simulations that include dose-titration (excluding parameter uncertainty). Data (simulated and observed) in Panel B shows pooled central laboratory data across all visits after baseline, with the exception of observations within 24 h after up- or down-titration.
Source: B002565/Figure 1.4:5

ベースラインの血清カリウム濃度（BSL）に影響を及ぼす共変量として特定されたものは、ベースラインの eGFR（eGFR が低値ほど BSL 高値）、日本人（民族）（BSL 低値で、残差変動が小さい）、カリウムサプリメントの併用（BSL 低値）、RAS 阻害薬の併用（BSL 高値）、利尿薬（サイアザイド系）の併用（BSL 低値）、糖尿病有（BSL 高値）、心房細動有（BSL 低値）、無作為割付け前の最新の心不全イベントの発現時期（過去 270 日間に心不全イベントが発現した患者で BSL 低値）及び性別（女性で BSL 低値）であった。

E_{max} に影響を及ぼす共変量として特定されたものは、ベースラインの eGFR（eGFR が高値ほど E_{max} 低値）、年齢（高齢ほど E_{max} 高値）、ベースラインの UACR（UACR が高値ほど E_{max} 高値）、無作為割付け前の最新の心不全イベントの発現時期（過去 180 日間に心不全事象が発現した患者で E_{max} 高値）。

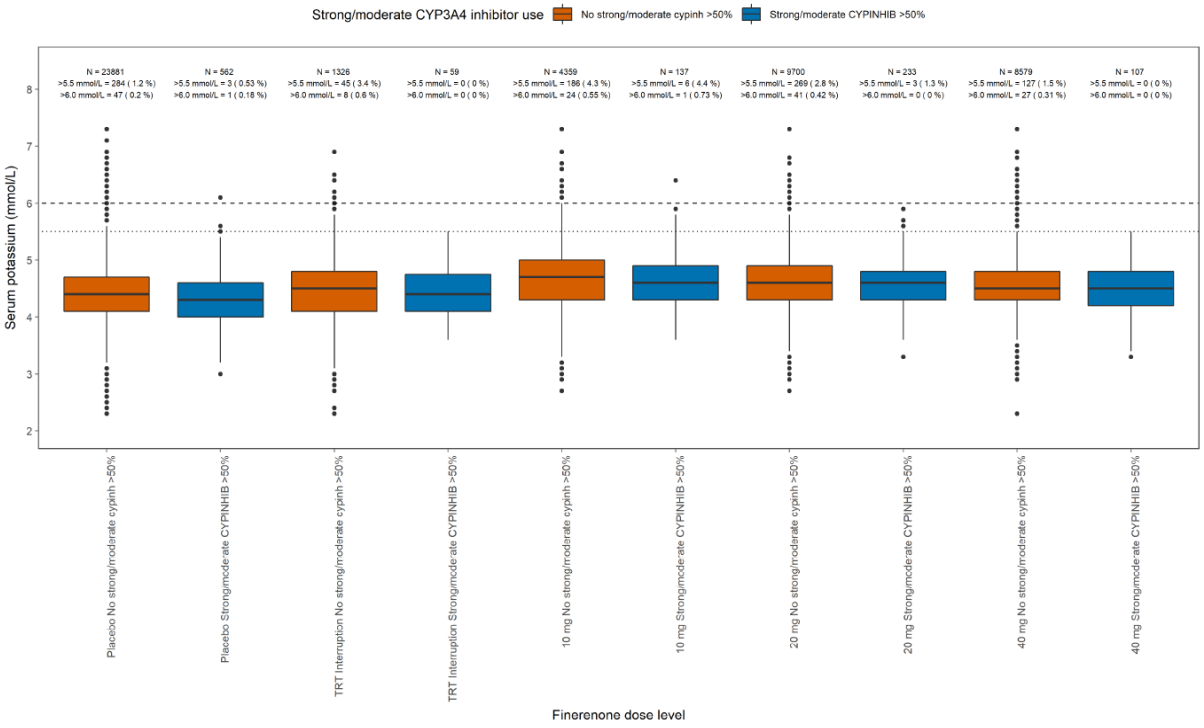
試験 20103 における E_{max} は、血清カリウム濃度の最大上昇 7.7%に相当し、これは、血清カリウム濃度のベースライン値が 4.37mmol/L の患者では 0.34mmol/L 上昇することに相当する。50%

有効濃度（EC_{50}）は 471 μg·h/L と推定された。試験 20103 の典型的な患者では、40mg の投与量で最大効果の 78.5%に達し、20mg 及び 10mg の投与量で最大効果のそれぞれ 64.6%及び 47.7%に達する。

CYP3A4 阻害薬併用の影響（追加データを用いた解析）

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（図 2.7.2.2-10）。試験 20103 では、弱い又は中程度の CYP3A4 阻害薬は併用可としていた。強い CYP3A4 阻害薬の併用は禁止されていたが、試験実施期間中に強い CYP3A4 阻害薬の使用が報告された。この患者数は少数であったことから、中程度の CYP3A4 阻害薬併用例と同じグループに含めて解析した。

図 2.7.2.2-10　中程度又は強い CYP3A4 阻害薬併用（試験期間の 50%を超える期間で併用）の有無別の血清カリウム濃度及びカリウム濃度高値に関する用量-反応関係



Data shown are central laboratory data after the baseline visit. The 'Placebo' columns show all data of participants in the placebo arm. Stratification of the other columns for the active treatment arm are based on the actual dose level of the treatment at the time of the serum potassium measurement. The 'TRT Interruption' columns show data of participants in the active treatment arm that had their treatment interrupted temporarily (i.e. a drug holiday) or permanently. The figure excludes one observation from a patient that is reported to be on 5mg dose level at that observation. Boxplot (top right): Whiskers (Black bars): Range between the lowest covariate value still within 1.5 x the interquartile range (IQR) of the lower quartile and the highest covariate value still within 1.5 x IQR of the upper quartile. Box: Range between lower and upper quartile. Black horizontal line: Median of covariate values. Dots: Outliers (individual data values outside of whiskers). Dotted horizontal line: reference line for 5.5 mmol/L. Dashed horizontal line: reference line for 6.0 mmol/L.
Source: B002565/Figure 10.1:30

CYP3A4 阻害薬の併用投与による、血清カリウム濃度の上昇はみられず、また、事前に定義したカリウム濃度高値の閾値を超える割合も増加しないことが示された。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。既に完了した第

Ⅲ相試験での解析（CTD-CKD 2.7.2.2.5.6.4/図 2.7.2.2-50）の結果と同様に、モデルを用いた解析での曝露-反応関係の幅が小さいこと、また、本試験での血清カリウム濃度を指標とした用量漸増の投与スキームが、CYP3A4 阻害薬による血清カリウム濃度の影響を減弱又は喪失させることが示された。

結論

母集団 PK/PD モデルにより、試験 20103 における血清カリウム濃度の経時的データ及びカリウム濃度高値の閾値を超える割合を、適切に記述することができた。このモデルでは血清カリウム濃度の曝露-反応関係は、曝露により増強されることが確認されたが、用量漸増の投与スキームを考慮したシミュレーションにより、実際に観察された逆相関（高用量のフィネレノンで血清カリウム濃度が低値となる）を再現することができた。血清カリウム濃度は最も重要な安全性のマーカーであることから、この解析結果に基づき、試験対象集団に対して実施した用量漸増の投与スキームを用いることでフィネレノンを最高用量 40mg まで投与できることが支持された。

2.7.2.2.5.2.3 血清 NT-proBNP に関する曝露-反応関係の母集団薬物動態-薬力学解析（CPMX50151）

参照項目：5.3.3.5.2 B002564

NT-proBNP は、心不全（LVEF の低下した心不全及び LVEF の保たれた心不全）患者の予後予測因子と考えられており、NT-proBNP 濃度が高値であるほど予後不良である[12)]。また、最近のメタアナリシスの結果から、NT-proBNP への短期的な治療効果によって、心不全患者（LVEF を問わない）を対象とした臨床試験で臨床アウトカムを予測できることが報告されている[1)]。したがって、NT-proBNP を主要評価項目とした試験 14564 の曝露-反応関係の解析から得られたフィネレノン投与下での NT-proBNP の反応に基づいて、試験 20103 の用量を設定した。試験 20103 は、LVEF が軽度低下した又は保たれた（LVEF 40%以上）心不全患者を対象とした、フィネレノンの最初の試験であるため、この患者集団における NT-proBNP の曝露-反応関係は本解析で初めて検討する。

目的

解析の主な目的は以下のとおりであった。

- 試験 20103 における NT-proBNP に関する曝露-反応関係を明らかにする。
- 内因性及び外因性要因が NT-proBNP に及ぼす影響を検討する。

モデリング

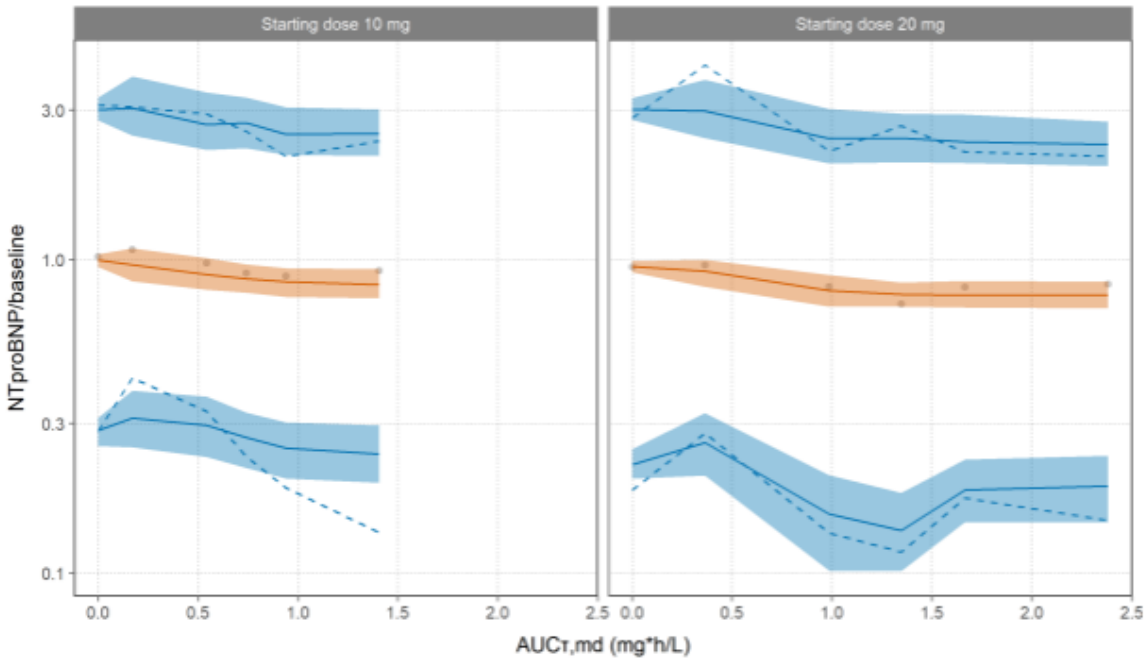
試験 20103 の NT-proBNP データを用いたモデルの構築では、後期第Ⅱ相試験である試験 14564（ARTS-HF global）及び試験 16815（ARTS-HF Japan）のデータを用いた既存の試験 14564 の PK/PD ターンオーバーモデル（CTD-CKD 2.7.2.2.5.3）を起点とした。基本モデルはフィネレノンの曝露量と NT-proBNP の関係を適切に表すことに焦点をあてて構築し、その後、前進法による逐次選択及び後退消去法で事前に選択した共変量について探索した。モデルの構築は中間のカットオフデータを用いて開始し、最終データを用いて更新した。

詳細は 5.3.3.5.2 B002564/Section 1.3 を参照のこと。

結果

母集団 PK/PD モデルにより、NT-proBNP の経時的データ及びフィネレノンが NT-proBNP に及ぼす影響を適切に記述することができた（図 2.7.2.2-11）。

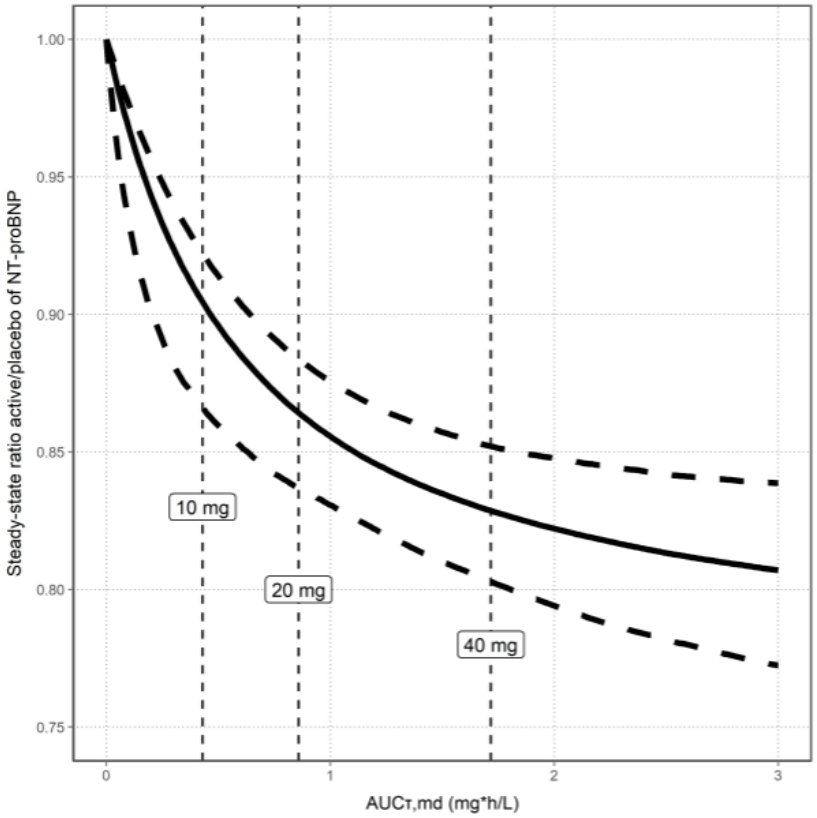
図 2.7.2.2-11　来院 6（第 12 カ月）におけるフィネレノンの $AUC_{\tau,md}$ に対する NT-proBNP／ベースライン値の比（実測値及びモデルに基づく推定値）の VPC（試験 20103）



Data were binned in five categories based on equal number of observations. At $AUC_{\tau,md}$ = 0, placebo information is shown. The following $AUC_{\tau,md}$ categories were defined: [0,0.448], (0.448,0.633], (0.633,0.831], (0.831,1.07], (1.07,5.47] (starting dose 10 mg) and [0,0.789], (0.789,1.16], (1.16,1.50], (1.50,1.85], (1.85,5.34] (starting dose 20 mg)
Grey dots: median observed NT-proBNP ratio; Orange solid line: median prediction of NT-proBNP ratio; Blue solid lines: 5th and 95th percentiles of the predicted NT-proBNP ratio; Blue dashed lines: 5th and 95th percentiles of observed NT-proBNP ratio; Orange area: 5th and 95th percentiles around the predicted median; Blue areas: 5th and 95th percentiles around the predicted 5th and 95th percentiles of NT-proBNP.
Source: B002564/Figure 1.4:5

フィネレノンの曝露量と NT-proBNP への影響の関係は、E_{max} モデルにより表された（図 2.7.2.2-12）。E_{max} 及び EC_{50} は、それぞれ 23.3%及び 621 μg·h/L と推定された。NT-proBNP のモデルより、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と予測され、典型的な患者では、10、20 及び 40mg の用量で、NT-proBNP 減少の最大効果（23.3%）のそれぞれ 41%、58%及び 73%に達することが示された。

図 2.7.2.2-12 定常状態の NT-proBNP の実薬／プラセボ比に関する曝露-反応関係（両側 95% CI を含む）



Exposure-response curves were sampled from the parameter uncertainty of E_{max} and EC_{50} parameters in the final NT-proBNP model and visualized as median (solid curve) and 95% confidence interval (dashed curves).
Solid line: median of the exposure-response relationship; dashed curves: 2.5th and 97.5th percentiles of the exposure-response relationship; vertical dashed lines: drug exposure for a typical FINEARTS-HF patient with a dose level of 10, 20, or 40 mg (based on a typical drug clearance of 23.3 L/h)
Source: B002564/Figure 1.4:4

ベースラインの NT-proBNP（BSL）、K_{out}、生成速度定数（K_{in}）及び E_{max} に影響を及ぼす因子として、以下の共変量が特定された。

- ベースラインの NT-proBNP（BSL）に影響を及ぼす共変量：
  年齢（高齢ほど BSL 高値）、eGFR（eGFR が低値ほど BSL 高値）、体重（低体重ほど BSL 高値）、LVEF（LVEF が低値ほど BSL 高値）、心房細動の既往（BSL 高値）、無作為割付け前の最新の心不全イベントの発現時期（過去 90～365 日間に心不全イベントを発現した患者で BSL 高値）、NYHA 心機能分類Ⅲ又はⅣ度（BSL 高値）、アメリカンインディアン又はアラスカ先住民（BSL 低値）、β 遮断薬の使用（BSL 高値）、ループ利尿薬の使用（BSL 高値）、硝酸薬の使用（BSL 高値）、カルシウム拮抗薬の使用（BSL 低値）

- K_{out} に影響を及ぼす共変量：eGFR（eGFR が高値ほど K_{out} は大きい）

- K_{in}（定常状態）に影響を及ぼす共変量：定常状態／BSL の比（比が高いほど K_{in} は大きい）

- E_{max}に影響を及ぼす共変量：LVEF（LVEFが低値ほどE_{max}は大きい）

薬剤非存在下でのNT-proBNPの経時変化のプロファイルにより、変化が平坦な「一般」の集団（98.3%）、「減少」の集団（1.3%）及び「増加」の集団（0.4%）の三つの集団に大別した。三つの集団のいずれに対しても同様の曝露-反応関係が適用された。いずれの集団に分類されるかに影響を及ぼす共変量として、年齢（「減少」又は「増加」のいずれかの集団に含まれる確率に影響）及び心不全イベントの発現時期（「減少」の集団に含まれる確率に影響）が特定された。

SGLT2阻害薬及び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。それぞれの併用投与がフィネレノンのNT-proBNP低下効果に影響を変える可能性について探索的に検討した結果、両側95%CIはそれぞれ−25.1%～＋37.9%及び−49.3%～＋112%であった。これらのCIに基づけば、「併用薬の投与がない場合のフィネレノンのNT-proBNP低下効果を100%とすると、SGLT2阻害薬併用例でのフィネレノンの低下効果は74.9%～137.9%（95%の信頼度）である。

結論

母集団PK/PDモデルにより、経時的なNT-proBNP濃度及びそのベースラインからの変化量について、適切に記述することができた。曝露-反応関係から、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、典型的な患者における投与量10、20及び40mgでの効果は、最大効果（23.3%）のそれぞれ41%、58%及び73%に達する。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。

2.7.2.2.5.2.4 主要心血管エンドポイントのイベント発現率に関する曝露-反応関係（CPMX50149）

参照項目：5.3.3.5.4 B003349

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。

2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者では、心血管複合エンドポイントの初回イベント発現までの期間に関する曝露-反応関係の解析を実施済みである（CTD-CKD 2.7.2.2.5.6.3）。試験20103は、LVEFが軽度低下した又は保たれた（LVEF 40%以上）心不全患者にフィネレノンを用いた最初の試験であるため、この患者集団における心血管複合エンドポイントに対するフィネレノンの影響及びその曝露-反応関係は本解析で最初に検討する。

解析方法の根拠

試験20103における心血管エンドポイントの曝露-反応関係の解析については、試験デザインとして用量漸増の投与スキームを用いたことから、その特殊性を考慮する必要があった。実薬群及びプラセボ群共に、より高用量（平均）を投与した患者では、心血管イベントの発現リスクが低く、これは共変量として検討したベースラインの患者特性では説明できない可能性がある。また、実薬群及びプラセボ群共に、心血管イベントが発現する前の臨床的又は手順上の理由で治験薬の投与中断につながる場合があり、その結果、因果関係の有無に逆転が生じて治療効果が過大評価される可能性があり[13)]、特に経時的に変化する曝露量を用いた標準的な曝露-反応関係の解析手法では顕著である。この影響の要因である経時的に変化する曝露量の代わりに平均曝露量を用いることによって、問題が解決される可能性はあるが、イベントが将来の薬物治療及びその平

均曝露量に影響を及ぼす可能性があることから、「borrowing from the future」などの他の問題が生じる。治療効果の促進因子として平均曝露量を用いることで交絡が生じる可能性に対応するために、本解析では、実用的な試みとして、実薬群とプラセボ群の両方に対し平均投与量を用いることで、臨床アウトカムと曝露量の交絡的な関係を遮断する。この方法論の妥当性は、いくつかの仮定に基づいており、また、その適用可能性を制限するいくつかの因子が存在する。特に代替の試験デザインのシミュレーションや臨床的判断への適応に制約を受け、これには、用量漸増の投与スキームのシミュレーション、投与中断、複合エンドポイントの一部に心血管死を含めることが含まれる。

目的

本解析の目的は、フィネレノンの曝露量と心血管複合エンドポイントの発現までの期間の関係を明らかにすることであった。これに、試験 20103 において選択された予後因子の検討も含める。心血管複合エンドポイントは、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）と定義した。

モデリング

RTTE モデルの構築は中間のカットオフデータから開始し、最終データを用いて更新した。最初に、プラセボ群の患者のデータのみを用いてプラセボモデルを構築した。ノンパラメトリック Cox 比例ハザード解析に基づいて、有意な予後因子を特定しこれに含めた。実薬群及びプラセボ群のいずれでも、患者の健康状態は、用量漸増の投与スキーム及びリスク期間の長さに影響を及ぼす可能性があることから、推定される曝露-反応関係の交絡を避けるために、リスク期間中の患者の平均投与量のパーセンタイル順位（未変換の平均投与量ではない）を用いた。

次に、プラセボモデルをすべてのデータを含む中間データセットに適用した（プラセボ投与例及びフィネレノン投与例が含まれる）。試験 20103 の母集団薬物動態モデルの post-hoc 推定値（2.7.2.2.5.2.1）及び個別の投与情報に基づき、リスク期間における定常状態の平均 AUC を用いたシグモイドE_{max}モデルにより、フィネレノンの治療効果に関する曝露-反応関係を検討した。E_{max} モデルにおける Hill 係数を評価した。その後、後退消去法により、すべての予後因子及び RTTE モデルで治療効果に影響を及ぼす共変量の有意性を評価した。

詳細は 5.3.3.5.4 B003349/Section 1.4 を参照のこと。

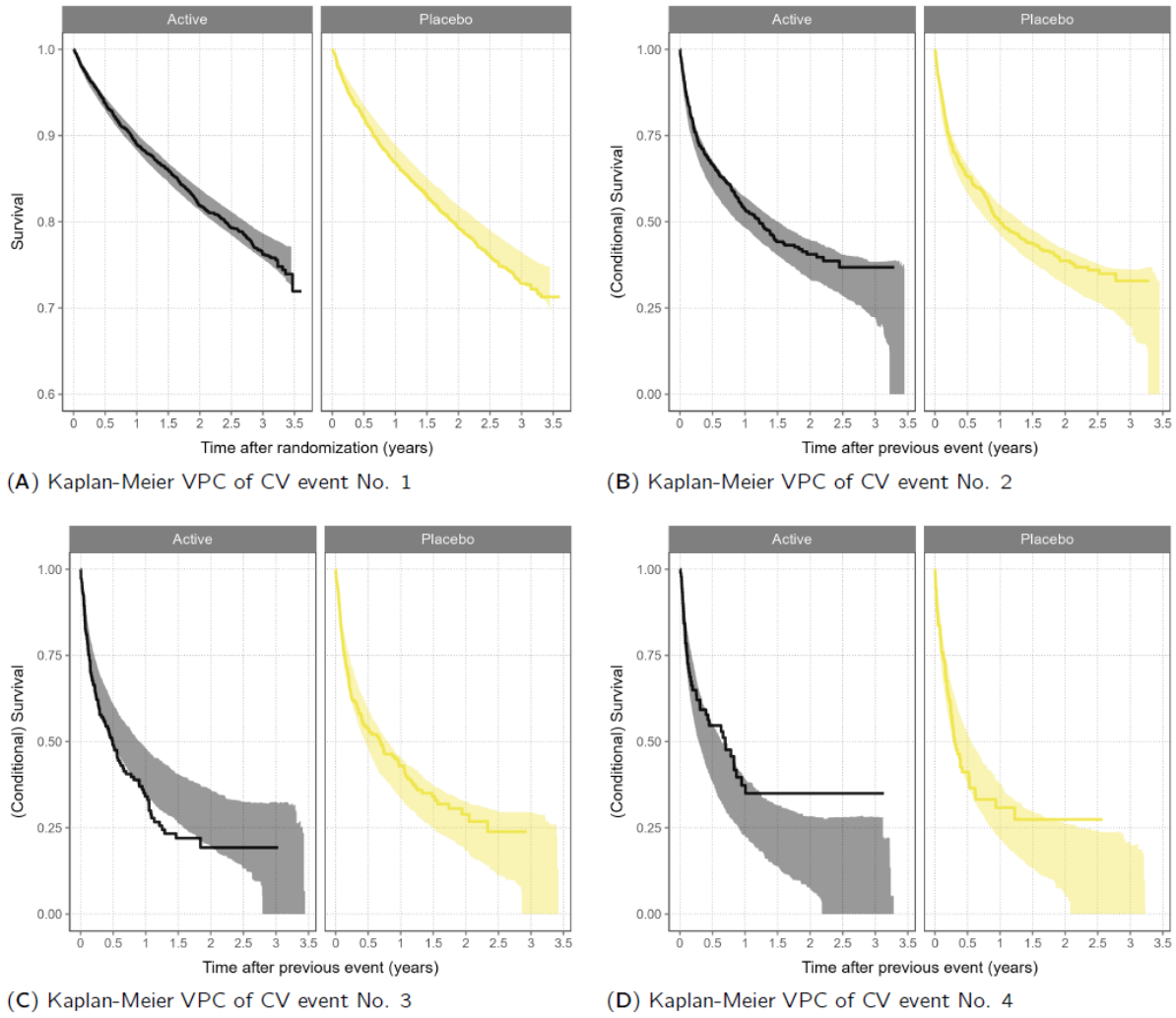
結果

フィネレノンの平均曝露量とリスク期間におけるフィネレノンの平均治療効果の関係の特徴を明らかにするために、E_{max}モデルを用いて最終 RTTE モデルを構築した。

後退消去法を実施後、ベースラインのハザード（BH）の予測因子としてモデルに残った予後因子は、有意性の高い順に、ベースラインの NT-proBNP（NT-proBNP が高値ほど BH 高値）、無作為割付け前の最新の心不全イベントの発現時期（過去 270 日間で心不全イベントを発現した患者で BH 高値）、ベースラインの UACR（UACR が高値ほど BH 高値）、NYHA 心機能分類（Ⅲ又はⅣ度で BH 高値）、喫煙（現喫煙者及び元喫煙者で BH 高値）、SGLT2 阻害薬との併用（BH 高値）、ベースラインの収縮期血圧（血圧が高値ほど BH 低値）、ベースラインの血清カリウム濃度（血清カリウム濃度が高値ほど BH 低値）、2 型糖尿病有（BH 高値）であった。また、治験実施施設での eGFR 及び無作為割付け前の最新の心不全イベントの発現時期が Gompertz 形状パラメータに影響を及ぼす因子として特定された。予後因子の検定を実施したところ、いずれもハザードに対するフィネレノンの治療効果を有意に変えるものではなかった。

最終 RTTE モデルにより、プラセボ群と実薬群の双方に対して、観察された心血管イベントをよく特徴づけることができ（図 2.7.2.2-13）、イベント No.3 及び No.4 での実薬群に中程度のバイアスがみられた（バイアスは逆方向）。

図 2.7.2.2-13　最終 RTTE モデルによる Kaplan-Meier 生存曲線の VPC〔プラセボ（PLA）又は実薬（ACT）により層別〕

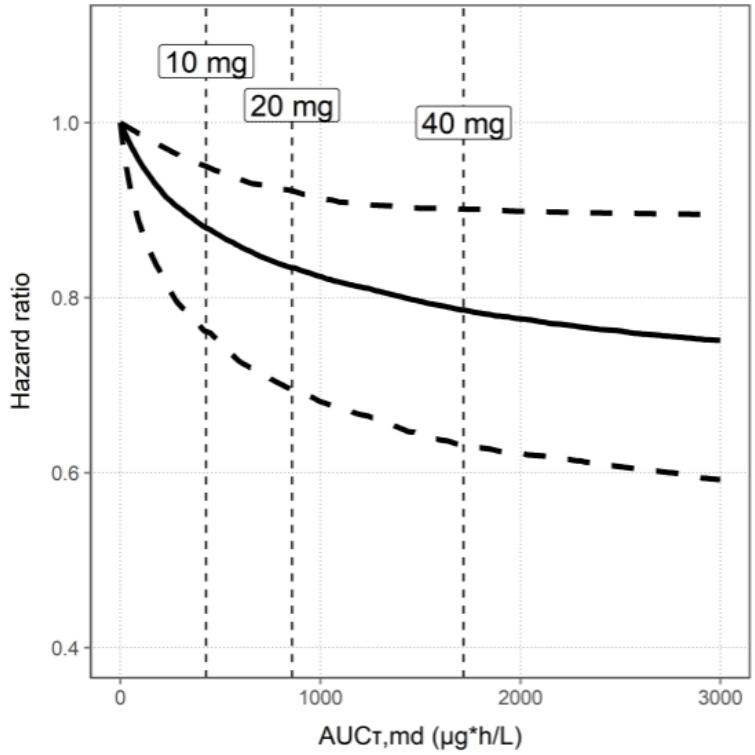


Solid lines show the Kaplan-Meier curve for the observed data, the shaded areas show the 95% interval of the Kaplan-Meier curves for the simulated data.
Source: B003349/Figure 1.5:2

最終のパラメータ推定値として、EC_{50} は 542 μg·h/L であり、E_{max} はハザード比の 31.0%低下に相当する。これらのパラメータによると、最終 RTTE モデルで推定された曝露-反応関係は、より高い投与量で治療効果が高くなることとなる。最終 RTTE モデルで推定される曝露-反応関係の両側 95%CI を図 2.7.2.2-14 に示した。曝露-反応関係の中心傾向からは、フィネレノンは高用量であるほど治療効果が高くなることが予測されたが、推定された曝露-反応関係の不確実性により、高用量での高い治療効果を 95%の信頼度で示すことはできなかった。これは、最高用量（40mg）の投与患者は最も健康である傾向があり、当該部分集団で利用できる情報（心血管イベント数）が限定されるためである。

方法論として限界があるため、当該 RTTE モデルは本質的には記述的であり、代替の投与方法探索のために、試験 20103 の試験デザイン以外に外挿することには適していない。

図 2.7.2.2-14 最終 RTTE モデルに基づく曝露-反応関係及び両側 95%CI



Exposure-response curves were sampled from the parameter uncertainty of the EC_{50} and E_{max} parameters in the final RTTE model and visualized as the median (solid curve) and 95% confidence interval (dashed curves). Vertical dashed lines indicate the drug exposure for a typical FINEARTS-HF patient with a dose level of 10, 20 or 40 mg (based on a typical drug clearance of 23.3L/h).
Source: B003349/Figure 1.5:3

結論

RTTE モデルにより、試験 20103 における心血管イベント（初発及び再発）が適切に特徴づけられた。また、フィネレノンの平均曝露量とリスク期間中の平均治療効果の関係を特徴づけるために E_{max} モデルを使用した。

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。

2.7.2.2.5.3 PBPK 及び C-QT 解析

2.7.2.2.5.3.1 P-糖タンパクに対する潜在的阻害薬としてのフィネレノン 40mg の PBPK 解析（CPMX50253）

参照項目：5.3.3.5.8 B003785

In vitro で観察された P-gp に対するフィネレノンの阻害効果〔多剤耐性輸送タンパク（MDR1）をトランスフェクトした LLC-PK1 細胞での 50%阻害濃度（IC_{50}）＝47μM〕については、既に報告済みであり、フィネレノンの治療用量では、P-gp に対して臨床的に意味のある阻害作用は示さなかった（CTD-CKD 2.6.4.8.4）。一方、様々な *in vitro* アッセイ系で P-gp 阻害能は大きく変動することが報告されており[14, 15]、これを踏まえて、異なるアッセイ系を用いた追加の *in vitro* 評価を実施した結果、ヒト結腸腺癌（Caco-2）細胞ではフィネレノンの P-gp に対する IC_{50} はより低値（7.74μM）を示した。関連するガイドラインに基づくと、*in vitro* で新たに認められたこの結果により、フィネレノンが 20mg 及び 40mg の用量で臨床的に意味のある P-gp 阻害作用を示す可能性が示唆された。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 相試験の結果から、フィネレノンは 20mg の用量ではいかなる影響も及ぼさないことを確認済みである（CTD-CKD 2.7.2.1.2.7）。試験 20103 ではフィネレノンの最高用量として 40mg を含めたことから、相互作用のリスクを更に排除するために、得られた臨床データに加えて、PBPK モデルを用いて、フィネレノンの 40mg 投与が P-gp と相互作用を生じる可能性を詳細に評価した。

目的

フィネレノン 40mg を P-gp に影響を及ぼす阻害薬として評価する。

- フィネレノン 40mg の投与時にジゴキシンの曝露量に影響を及ぼす可能性を評価する。
- PBPK による予測の質及び信頼度を評価する。

モデリング

既報告のフィネレノンの PBPK モデル〔PBPK 解析 20189（CTD-CKD 2.7.2.2.5.7.1）〕を、公表されているジゴキシンの PBPK モデルと組み合わせて用いることで、フィネレノンの併用及び非併用下でのジゴキシンの薬物動態をシミュレーションした[16]。ジゴキシンのモデルは、P-gp に影響を与える様々な相互作用薬（イトラコナゾール、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ベラパミル、リファンピシンなど）を用いた薬物相互作用試験における被相互作用薬として、検証済みである。フィネレノンとジゴキシンのモデルを組み合わせたモデルでは、追加で得られた *in vitro* データに基づき、P-gp の阻害定数（K_i）（Cheng-Prusoff 式による IC_{50}）として、フィネレノンでのより低い測定値である K_i＝7.74μM（競合阻害）を用いた。最初の段階として、ジゴキシン 0.375mg の 1 日 1 回投与と共にフィネレノン 20mg を 1 日 1 回投与した臨床試験 14504 の設定でモデル再構築を行った。その後、同じ試験デザインでフィネレノン 40mg のシミュレーションを実施した。

上記のモデルを用いて、母集団曝露量（AUC、C_{max}）を算出し、定常状態における個別の $AUC_{\tau,md}$ 及び $C_{max,md}$ の比（AUCR 及び C_{max}R）、並びに中央値の比の点推定値及び両側 90%CI を決定した。感度分析として、フィネレノン 20mg 及び 40mg の 1 日 1 回投与に対して K_i 値を 1/50 に低下させた条件（K_i＝0.1548μM）でシミュレーションを実施した。

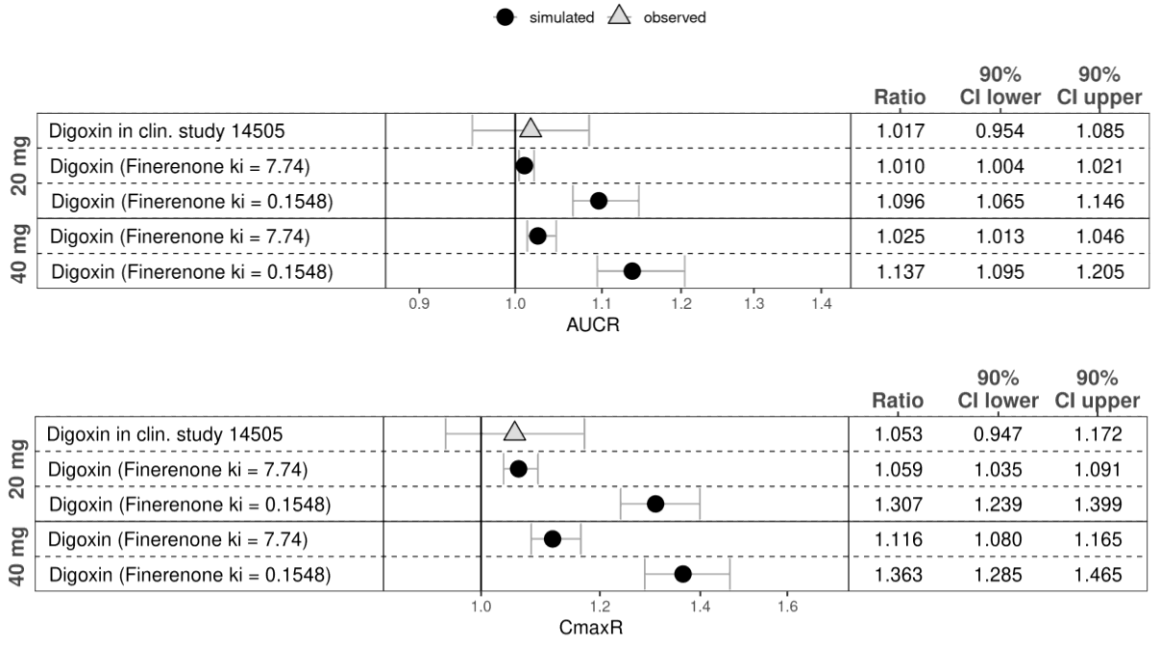
詳細は、5.3.3.5.8 B003785/Section 4 を参照のこと。

結果

より低い値である K_i＝7.74μM に基づき、フィネレノン 20mg の 1 日 1 回投与との併用時をモデルにより記述した結果、経時的なジゴキシンの濃度推移プロファイルは、臨床試験で観察された薬物動態プロファイルを適切に反映していることが示された。その AUCR は 1.010（両側 90%CI：1.004～1.021）であり、試験 14505 で得られた AUCR の最小二乗平均（LSMean）1.017（両側 90%CI：0.954～1.085）と一致した。このことから、*in vitro* での K_i 値を用いることで、臨床試験で観察される P-gp との相互作用の程度を適切に記述できることが裏付けられた。フィネレノン 40mg の 1 日 1 回投与で同じくシミュレーションを実施した結果、ジゴキシンの AUCR は 1.025（両側 90%CI：1.013～1.046）であった。フィネレノン 20mg の 1 日 1 回投与と併用したときのシミュレーションでは、ジゴキシンの $C_{max}R$ は 1.059（両側 90%CI：1.035～1.091）であり、試験 14505 での 1.053（両側 90%CI：0.947～1.172）と類似していた（5.3.5.3.6 PH-41449, 20210519 ACCESS request Digoxin IA）。フィネレノン 40mg の同様のシミュレーションでは、*in silico* でのジゴキシンの $C_{max}R$ は 1.116（両側 90%CI：1.080～1.165）であった。

感度分析として、K_i を 1/50 に低下させた条件（K_i＝0.1548）でフィネレノン 20mg との併用時をシミュレーションした結果、フィネレノン 20mg の 1 日 1 回投与後のジゴキシンの AUCR は 1.096（両側 90%CI：1.065～1.146）であり、シミュレーションによる点推定値は試験 14505 で報告された CI の上限値をわずかに上回った。この感度分析の条件は非常に保守的で、起こり得る可能性は低いと考えられた。この条件でフィネレノン 40mg の 1 日 1 回投与に外挿したところ、ジゴキシンの AUCR は 1.137（両側 90%CI：1.095～1.205）であり、一般的な生物学的同等性の基準範囲である 80%～125%の範囲内であった。K_i を低下させることで、$C_{max}R$ の推定値はいずれも高くなり、フィネレノン 20mg の 1 日 1 回投与で 1.307（両側 90%CI：1.239～1.399）、フィネレノン 40mg の 1 日 1 回投与で 1.363（両側 90%CI：1.285～1.465）となった。二つの条件下におけるジゴキシンの AUCR 及び $C_{max}R$ を図 2.7.2.2-15 に示す。

図 2.7.2.2-15　ジゴキシンをフィネレノン 20mg（上の 3 列）及び 40mg（下の 2 列）と併用したときの定常状態におけるジゴキシンの AUCR（上図）及び $C_{max}R$（下図）、並びにシミュレーションの結果〔P-gp の K_i として、フィネレノンに対するより低い測定値（K_i＝7.74μM）を用いた場合、及び K_i を 1/50 に低下させた場合（K_i＝0.1548）〕



Source: B003785/Figure 5-6, 5-7

結論

In vitro での K_i 値（7.74μM）を用いたフィネレノンとジゴキシンを組み合わせたモデルにより、試験 14505 で観察されたジゴキシンの薬物動態、AUCR 及び $C_{max}R$ を正確に記述することができた。維持用量のフィネレノン 40mg に外挿したとき、ジゴキシンの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響は示されなかった。感度分析の結果、K_i を 1/50 に低下させた保守的な仮定条件でも、フィネレノン 40mg の 1 日 1 回投与で、ジゴキシンの AUCR は一般的な生物学的同等性の基準範囲内であった。

結論として、フィネレノン 20mg とジゴキシンを併用投与したときの臨床データ、及びフィネレノン 40mg の *in silico* によるデータのいずれにおいても、フィネレノンの治療用量は P-gp の基質であるジゴキシンの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

2.7.2.2.5.3.2 QT/QTc 評価試験（試験 15113）に基づく C-QTc 解析（CPMX50241）

参照項目：5.3.3.5.7 B003312

試験14564での結果から、フィネレノンの曝露量として推定される定常状態のC_{max}及びAUCは、LVEFの低下した心不全患者の方が2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者（試験16244、試験17530）に比べて高いことが示された（2.7.2.3.1）。したがって、試験 20103 で検討した LVEF 40%以上の患者では、曝露量が高くなる可能性が考えられた。

QT/QTc 評価試験〔試験 15113（CTD-CKD 2.7.2.2.4.2）〕では、安全域について 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者での治療用量 20mg の 4 倍で検討するために、治療用量を超える 80mg を用いた。これは、曝露量が内因性要因及び外因性要因の両方により増加する場合についても説明するためである。

試験 20103 では、フィネレノンの最高用量として 40mg を用いたため、安全域は縮小された。試験 20103 で検討した患者集団では、中程度の CYP3A4 阻害薬と併用投与する場合など、フィネレノンの曝露量が更に増加する可能性があることを考慮して、この曝露量の範囲で心室再分極までの時間に影響を及ぼす可能性を評価するレトロスペクティブな C-QTc 解析を実施した。

目的

- QT/QTc 評価試験（試験 15113）のデータを用いて、フィネレノンの濃度と QT 間隔への影響の関係を解析する。
- 試験 20103 のデータを用いて、母集団薬物動態解析（2.7.2.2.5.2.1）で推定されたような最大曝露量との関連性を示す。

データ及びモデリング

投与後 24 時間までの複数時点において同じ時間に収集された血漿中フィネレノン濃度及び ECG データを C-QTc 解析に使用した。各投与期における ECG パラメータの投与前値をベースラインとした。血漿中フィネレノン濃度の値に対応する ECG パラメータのベースラインからの変化量を 1 つ以上有するすべての被験者を解析の対象とした。中央検査施設において、ホルター心電計の連続した記録から抽出した標準的な 3 連続の 12 誘導 ECG を用いて ECG の間隔を測定した。解析には、各測定時点において、3連続のECGで測定可能だったすべてのECGの間隔の平均値を用いた。心拍数の変化に対応するために、QTcF を用いた。

Garnett ら[17, 18] の線形 C-QTc モデルを適用するために、以下の条件について評価した。

- 心拍数に対してフィネレノンによる全身的な影響がないこと
- 血漿中フィネレノン濃度と QTc 間隔の反応に時間的なずれがないこと
- 血漿中フィネレノン濃度に対する QTc 間隔の反応に非線形の関係が示されないこと

これらの条件が満たされることを確認した後、クロスオーバー試験に適したモデルとして Garnett ら [17, 19] により提案された、切片と傾きを固定効果とする線形混合効果モデルを適用した。

詳細は、5.3.3.5.7 B003312/Section 6 を参照のこと。

結果

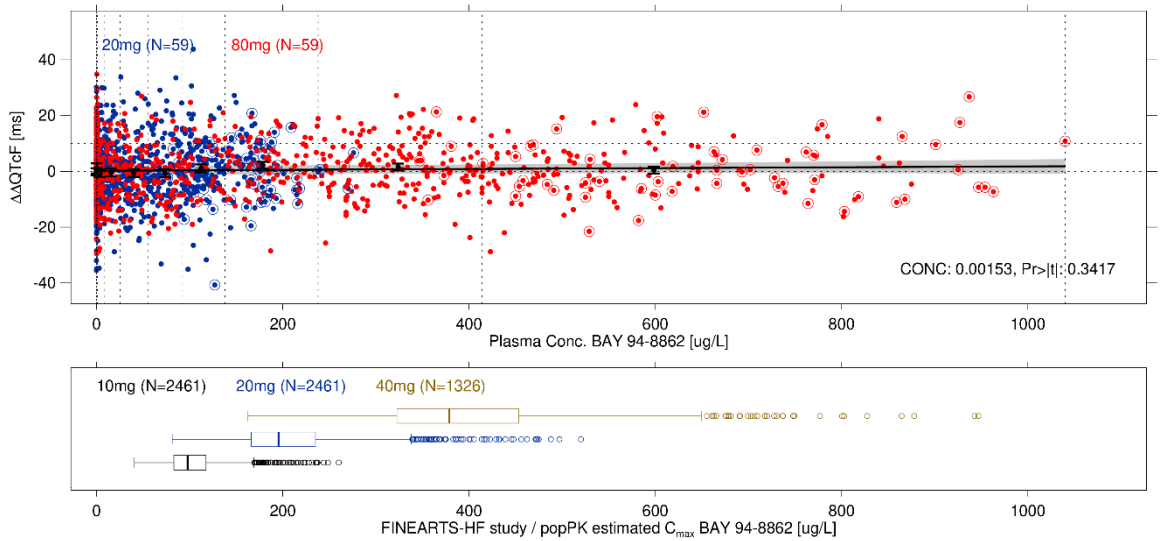
2 用量（20mg 及び 80mg）のフィネレノン及びプラセボの投与を受けた健康男女被験者 59 例から得られたフィネレノンの薬物動態と ECG のデータを用いて、C-QTc 関係を検討した。

男性 29 例及び女性 30 例が試験を完了し、プラセボ及びベースラインで補正された QTcF 間隔、並びに血漿中フィネレノン濃度が対で揃っているデータが、1650 件の計画に対して 1638 件得られ、C-QTc 解析用に使用された。異なる用量における心拍数及びその変化量を検討した結果、心拍数に対するフィネレノンの影響は認められず、QTcF 間隔を使用することの妥当性が示された。

経時的な QTcF 間隔の平均変化量と血漿中フィネレノンの濃度推移に重なりが認められたこと、また、平均血漿中濃度に対する QTcF 間隔の変化量について時間経過と共に変化する様子を散布図で示すことにより、PK/PD 効果に遅延が生じないことが示された（5.3.3.5.7 B003312/Section 9.4）。

図 2.7.2.2-16（上図）は、プラセボ補正した QTcF 間隔のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）の個別値を、血漿中フィネレノン濃度に対して、モデル・フィットと共に示した。これらΔΔQTcF についてそれぞれの十分位数を算出した。各十分位数の CI は、ほとんどすべての濃度で、特に高い濃度範囲において算出された線形関数と重なっていた。これにより、非線形の反応関係に起因するバイアス及びモデルによる誤推定がないことが示唆された。

図 2.7.2.2-16　QT/QTc 評価試験の C-QTc 解析結果及び試験 20103 における C_{max} 推定値



Upper panel: Dotted line, horizontal: 0, +10 ms**,** Dotted lines, vertical: decile limits of the plasma concentration, Black vertical lines with whiskers: decile values (± 90% CI) of the ΔΔQTcF plotted at mean plasma concentration of the respective decile, Colored dots: all observations of participants with respective dose of finerenone, Open colored circles: observations with maximum plasma concentrations of subject treated with finerenone, Solid black line and grey shaded area: Model estimated ΔΔQTcF with 90% CI, CONC: Slope of the linear C-QTcF relationship, Pr>|t|: p-value for the calculated slope
Lower panel: Box and whiskers plot of individually determined C_{max} values of the different doses applied in the FINEARTS-HF study: The boxes show the median and +/- quartiles (25%, 75%) ranges. The whiskers display the 1.5x interquartile range+upper 75% limit. Open bullets show all individual values lower/larger than the upper and lower limits.
Source: B003312/Figure 10-1

推定された C-QTcF の関係は統計学的に有意ではなく（p 値＞0.3417）、傾きはわずかに正であった〔0.00153ms/（μg/L）〕。

本モデルで推定されたΔΔQTcF の CI は小さく、検討した血漿中フィネレノン濃度に対して、規制当局が注目する＋10ms の閾値を超えることはなかった。血漿中濃度の最大値（1040μg/L）における両側 90%CI の上限の推定値は 4.4ms であった。Garnett ら[17, 18, 19]の推奨に従って、本モデルを用いて、血漿中フィネレノン濃度をモデル構築で用いた濃度範囲（実測値）外へ外挿することは実施しなかった。

比較用として、母集団薬物動態を用いて得られた試験 20103 における個別の C_{max} 推定値（2.7.2.2.5.2.1）の箱ひげ図を図 2.7.2.2-16（下図）に示す。推定された C_{max} の最大値は、10mg 投与群で 260μg/L、20mg 投与群で 520μg/L、40mg 投与群で 947μg/L であり、QT/QTc 評価試験で測定されたフィネレノンの C_{max} に比べて低値であった（詳細な考察は 2.7.2.3.2.5 参照）。

結論

臨床試験データを用いて、C-QTc 関係を線形混合効果モデルで記述することができた。得られたモデルパラメータから、血漿中フィネレノン濃度が QT/QTc 評価試験で測定された C_{max}1040μg/L まで増加しても、心室再分極までの時間に問題となる延長は生じないことが示された。モデルから推定されたΔΔQTcF の CI は小さく、QT/QTc 評価試験で測定された血漿中濃度の最大値における両側 90%CI の上限は 4.4ms であった。QT/QTc 評価試験で観察された C_{max} の最大値は、試験 20103 で推定された曝露量の範囲を超えている。したがって、試験 20103 と同じ設定で、LVEF 40%以上の心不全患者にフィネレノンンを最高用量 40mg で投与したとき、フィネレノンン投与は QTc 延長に対して臨床的に重大なリスクとはならない。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

臨床薬理学的検討の総合的な評価については、既に CTD-CKD 2.7.2.3 に記載済みである。新たに更新又は得られたデータを用いて、拡充した評価について本項に示す。

フィネレノンの臨床薬理学的検討は、809 例（健康被験者 765 例、肝機能障害患者 18 例及び腎機能障害患者 26 例）の被験者を対象とした 29 試験の第Ⅰ相試験（本申請及び 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病の適応での申請パッケージに含まれない生物薬剤学試験 3 試験を除く）（表 2.7.2.1-1）、並びに第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の対象患者集団における母集団薬物動態解析及び PK/PD 解析（表 2.7.2.1-2）から構成されている。

2.7.2.3.1 全試験を通しての薬物動態及び代謝データの要約

CTD-CKD 2.7.2.3.1 に記載した要約から変更がなかった薬物動態及び代謝データは、以下のとおりである。

- 吸収及びバイオアベイラビリティ（CTD-CKD 2.7.2.3.1.1）
- 血漿タンパク結合及び分布（CTD-CKD 2.7.2.3.1.2）
- 代謝（CTD-CKD 2.7.2.3.1.3）
- 消失及び排泄（CTD-CKD 2.7.2.3.1.4）
- 用量依存性及び時間依存性（CTD-CKD 2.7.2.3.1.5）
- 薬物動態の変動性（CTD-CKD 2.7.2.3.1.6）

また、新たに実施した第Ⅰ相試験の薬物動態の結果を含めて併合解析を更新した。その結果を、図 2.7.2.3-3～図 2.7.2.3-5 に示した。

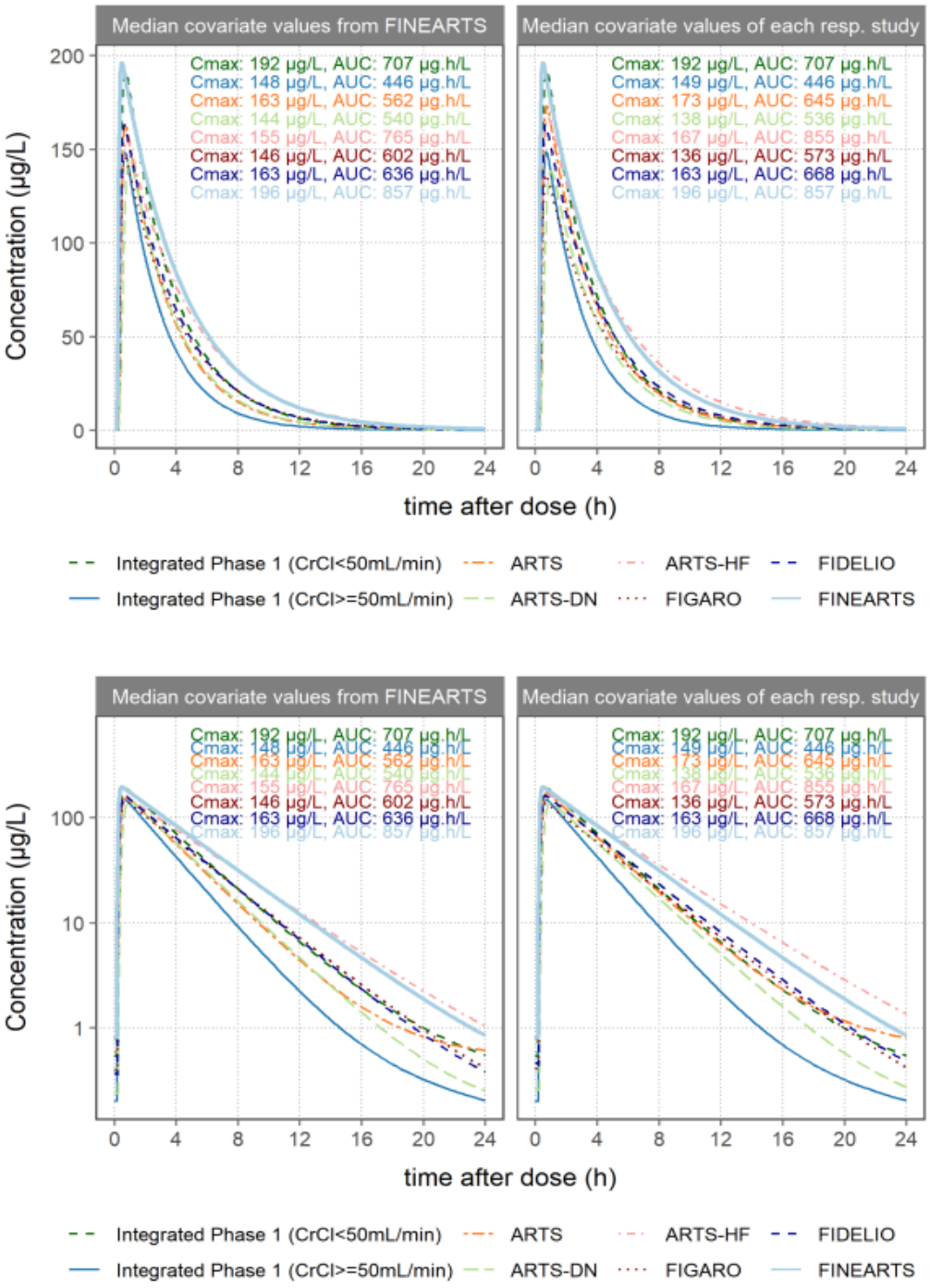
健康被験者と目標適応症患者の薬物動態データの比較

健康被験者と、既承認又は予定される適応症の患者の薬物動態について、過去に実施した試験（試験 16244 及び試験 17530 の母集団薬物動態解析を含む）に（CTD-CKD 2.7.2.3.1.7、5.3.3.5.10 R-13322）、試験 20103 の母集団薬物動態解析を含めて更新した（2.7.2.2.5.2.1）。共通のモデル構造を用いて、第Ⅰ相試験から第Ⅲ相試験までのデータを解析し、比較を図 2.7.2.3-1 及び表 2.7.2.3-1 に示す。

試験 14564 のデータを用いた解析により、LVEF の低下した心不全患者では、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者に比べて曝露量が高値であることが示された。試験 20103 のデータを用いた解析は、LVEF 40%以上の心不全患者も、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者に比べて投与量で標準化した曝露量が高値であることを示している。共変量に対する補正後、フィネレノン 20mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態での予測では、試験 20103 における典型的な $C_{max,md}$ は、2 型糖尿病又は心不全患者を対象とした他の第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験と比較して 20%～36%高値であることが示され（図 2.7.2.3-1）、吸収がやや速く、見かけの分布容積が小さいことが反映されている（表 2.7.2.3-1）。試験 20103 における典型的な $AUC_{\tau,md}$ は、試験 16244 及び試験 17530 と比較してそれぞれ 35%及び 42%高値であったが、試験 14564 に近く（12%高値）、試験 14564 と試験 20103 では見かけのクリアランスが非常に類似していること（いずれも試験 16244 及び試験 17530 に比べて幾分小さかった）が反映されていた。検討した共変量ではいずれも、慢性腎臓病患者と心不全患者の曝露量の差を説明できなかった。一般に、心不全によっていくつかの病態

生理学的変化が生じ、その結果、排泄器官（肝臓及び腎臓）の血流低下又は酵素機能の低下など、薬物動態が変化する可能性があり、特定の薬物の曝露量増加につながる場合がある[20)]。

図 2.7.2.3-1　第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を通しての典型的な母集団薬物動態シミュレーション（曲線）の比較



C_{max} and AUC represent steady-state values $C_{max,md}$ and $AUC_{\tau,md}$ for a dose of 20 mg finerenone. Upper graphs on linear y-axis, lower graphs on logarithmic y-axis.
Source: B002563/Figure 1.5:6

表 2.7.2.3-1 選択した母集団薬物動態モデルパラメータの試験を通しての比較

Clinical studies	**Integrated Phase 1**	**ARTS**	**ARTS-HF**	**ARTS-DN**	**FIDELIO-DKD**	**FIGARO-DKD**	**FINEARTS-HF**
Study numbers	13782, 13784, 13785, 13786, 14508, 14509	14563	14564, 16815	16243, 16816	16244	17530	20103
PMx study number	13880	13880	17023	17024	18523	20957	50148
Typical parameter values (fixed effects) and inter-individual variability (random effects), where identified							
K_a [1/h] (CV [%])	15.8 (110)	17.8 (106)	14.1 (-)	10.7 (89.2)	22.5 (-)	20.1 (-)	30.8 (-)
CL/F [L/h] (CV [%])	44.9 (18.2)[d]	31.0 (51.3)	23.4 (56.6)	37.3 (47.1)	30.0 (31.7)	34.9 (32.1)	23.3 (37.9)
V_c/F [L] (CV [%])	116 (-)	104 (33.8)	109 (37.9)	123 (31.2)	113 (33.0)	135 (30.8)	96.4 (32.4)
Covariate effects illustrated							
V_c/F [L][a]	88.9-113-129 (80.0)	74.0-98-115 (83.0)	76.7-105-126 (79.0)	91.5-114-130 (88.5)	86.5-106-123 (85.0)	94.4-123-148 (87.0)	67.6-91.4-113 (80.5)
CL/F [L/h][b,c]	35.6-44.9	26.4-32.9-36.8 (48.8)	21.4-24.6-26.5 (46.3)	34.5-37.1-38.6 (63.5)	28.8-32.1-34.2 (39.1)	32.1-34.9-36.6 (60.6)	20.9-23.2-24.7 (61.7)
F1 [-][b,c]	1.26-1	1.17-0.94-0.84 (48.8)	1.09-0.95-0.88 (46.3)	1.08-1.01-0.97 (63.5)	1.04-0.94-0.88 (39.1)	1.09-1.00-0.95 (60.6)	1.11-1.00-0.94 (61.7)
AUC/D [h/L*10^{-3}] [b,c]	35.4-22.3	44.4-28.6-22.9	51.1-38.7-33.4	31.4-27.1-25.0	36.2-29.2-25.7	33.8-28.7-26.1	53.3-43.3-38.3

Integrated Phase 1 parameters were renormalized to a typical relative bioavailability F1 = 1 (fixed) for the tablet. AUC/D = F1/CL. Typical parameter values correspond to the median values for continuous covariates and to the most common covariate value for categorical covariates.

[a] for BW of 50 - 75 - 100 kg (population median BW [kg])

[b] for categorical Phase1 covariate: CL_{CR} ≤50 - CL_{CR} ≥50 mL/min

[c] for continuous Phase 2/3 covariate: eGFR evaluated at 30 - 60 - 90 mL/min/1.73 m^2 (population median = typical eGFR [mL/min/1.73 m^2] for continuous covariate)

[d] the integrated Phase 1 model also included inter-individual variability on F1 (CV[%]: 25.5)

Source: B002563/Table 10.1:66

2.7.2.3.2 複数の試験を通しての薬力学

2.7.2.3.2.1 フィネレノンの薬力学的作用の測定方法

新たに追加された情報はない。既存の成績については CTD-CKD 2.7.2.3.2.1 参照。

2.7.2.3.2.2 レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系マーカーに対するフィネレノンの影響

新たに追加された情報はない。既存の成績については CTD-CKD 2.7.2.3.2.2 参照。

2.7.2.3.2.3 心拍数に対するフィネレノンの影響

他の臨床試験と一致して、試験 20103 では心拍数に対するフィネレノンの影響は認められなかった（2.7.4.4.2.6）。これは初回申請時に実施した第Ⅲ相試験の PK/PD 解析の結果（CTD-CKD 2.7.2.3.2.3）と一致している。

2.7.2.3.2.4 血圧に対するフィネレノンの影響

他の臨床試験と一致して、試験 20103 では、収縮期血圧及び拡張期血圧に対してフィネレノンによるわずかな影響が認められた（2.7.4.4.2.6）。これは初回申請時に実施した第Ⅲ相試験の PK/PD 解析の結果（CTD-CKD 2.7.2.3.2.4）と一致している。

バイタルサイン、身体所見及び追加の安全性に関する観察項目の詳細は、2.7.4.4.2.6 を参照のこと。

2.7.2.3.2.5 心臓伝導に対するフィネレノンの影響（C-QTc 解析）

QT/QTc 評価試験のデータを用いた C-QTc 関係の詳細な解析により、血漿中フィネレノン濃度の観察された C_{max} までの範囲で、心室再分極までの時間に問題となる延長が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、定常状態での平均血漿中フィネレノン濃度の推定値及び個別の最高血漿中フィネレノン濃度はいずれも、QT/QTc 評価試験で健康被験者にフィネレノン 80mg を投与したときの曝露量の範囲内であった（図 2.7.2.2-16）。LVEF 40%以上の心不全患者で確認された曝露量の範囲は、外因性及び内因性要因のうち、中程度の CYP3A4 阻害薬の併用投与を含むものであった。したがって、フィネレノンの投与は、心不全患者では治療用量、健康被験者では治療用量以上の用量のいずれにおいても、QTc 延長に対して臨床的に重大なリスクとはならない。

このことは、試験 20103 のデータで更に裏付けられた。試験 20103 では、ECG は試験の選択基準として治験実施施設にてベースラインのみ測定し、系統的な ECG の評価は実施しなかったが、QT 延長に関連する有害事象の発現割合は低く、フィネレノン群とプラセボ群で同程度（各 0.1%）であった（5.3.5.1.1 B002803, Table 8.3.1/7）。

2.7.2.3.2.6 ナトリウム利尿作用に対するフィネレノンの影響

新たに追加された情報はない。既存の成績については CTD-CKD 2.7.2.3.2.6 参照。

2.7.2.3.2.7 薬物動態-薬力学及び曝露-反応関係

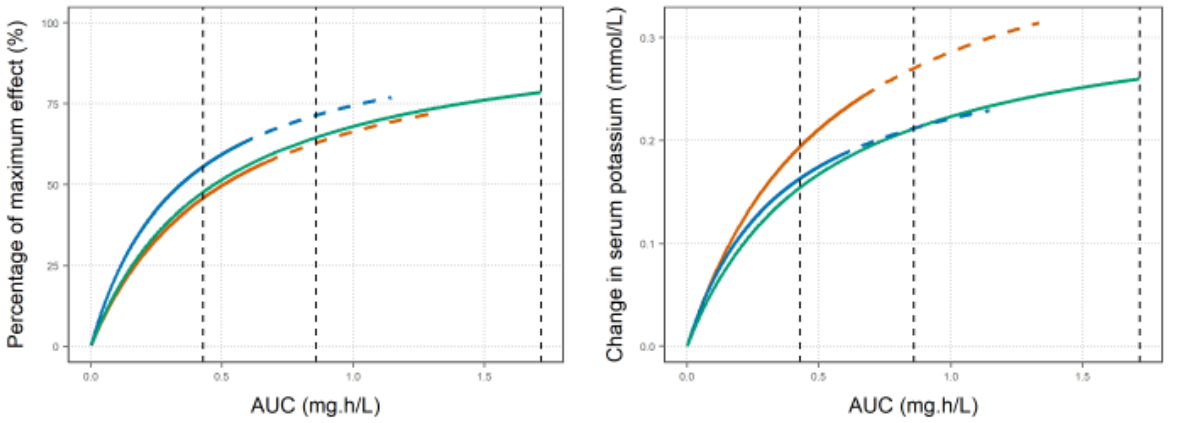
試験 20103 のデータを用いて、2.7.2.2.5.2.3 に記載した母集団 PK/PD 解析により、NT-proBNP に関するフィネレノンの曝露-反応関係を評価した。NT-proBNP は心不全患者の臨床アウトカムを

予測するバイオマーカーと考えられ、試験 14564 の主要評価項目であった。試験 14564 のデータにより、LVEF の低下した心不全患者にフィネレノンを最高用量 20mg で投与したとき、線形性の曝露-反応関係が確認された。試験 20103 のデータにより、LVEF 40%以上の心不全患者にフィネレノンを最高用量 40mg で投与したとき、双曲線状（E_{max}）の相関が確認された。両解析からは一貫して、フィネレノンの曝露量が高値であるほど NT-proBNP の反応が大きくなることが示唆される。

試験 20103 の主要評価項目は、心血管死及びすべての心不全イベントからなる心血管複合エンドポイントであった。試験 20103 のデータを用いた RTTE に関するフィネレノンの曝露-反応関係の解析結果を 2.7.2.2.5.2.4 に記載する。モデルに基づく推定値に大きな不確実性があるため、解析は結論付けられるものではないが、曝露量との間に双曲線状（E_{max}）の相関が確認され、EC_{50} は 542μg·h/L であった。これは、NT-proBNP で確認された相関（EC_{50}＝621μg·h/L）と同様であった（血清カリウム濃度では EC_{50}＝471μg·h/L）。総合すると、二つの解析から、フィネレノンの用量を高用量（40mg を含む）に漸増する選択肢は、試験 20103 で検討した患者集団において有効性の改善に寄与することが示唆される。

試験 20103 開始前までに実施した血清カリウム濃度に関するフィネレノンの曝露-反応関係の解析結果は、試験 20103 の計画を支持するものであった（2.7.2.2.5.1）。試験 20103 のデータを用いた解析結果は、これらの解析に基づき期待されたものと一致している。試験 20103 の典型的な患者における曝露-反応曲線は、試験 16244 及び試験 17530 の典型的な患者と同様である（図 2.7.2.3-2）。最大効果は試験 16244 の方が高いため、血清カリウム濃度の増加の程度は、試験 16244 でフィネレノン 20mg を投与した場合と試験 20103 でフィネレノン 40mg を投与した場合で同程度である。いずれの解析でも曝露量の増加に伴って血清カリウム濃度の反応が高くなることが示されているが、第Ⅲ相試験で実施した血清カリウム濃度に基づく用量漸増の投与スキームにより、観察データでは相関の逆転が生じ、高用量のフィネレノンほど血清カリウム濃度は低値であった。この現象は、これまでに完了した第Ⅲ相試験でも確認されると共に、PK/PD 解析で説明されたが、フィネレノンを安全に使用するために採用した用量漸増の投与スキームが寄与していることを反映しており、用量 40mg の選択肢を含め、試験 20103 で導入した用量漸増の投与スキームは妥当であると考えられる。

図 2.7.2.3-2　第Ⅲ相試験（試験 16244、試験 17530、試験 20103）を通しての典型的な曝露-反応曲線及び典型的な血清カリウム濃度の変化の比較



(A) Typical exposure-response curve across Phase 3 studies　(B) Typical change in serum potassium across Phase 3 studies

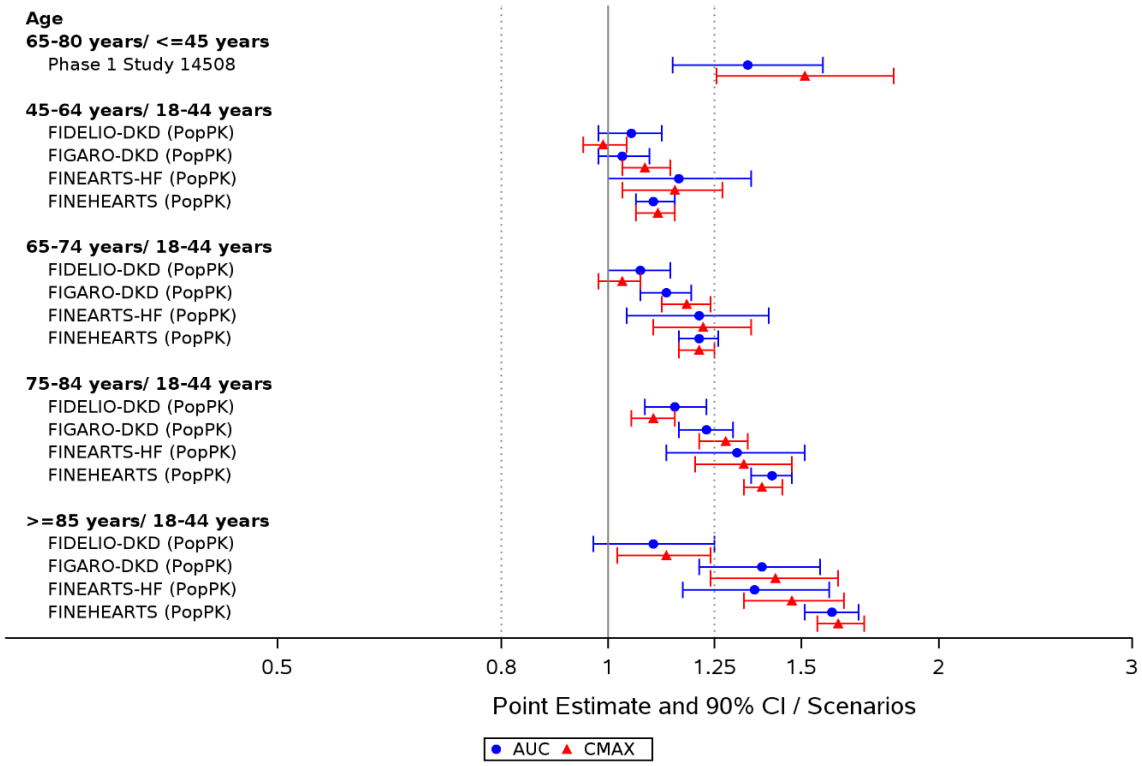
FIDELIO-DKD – red, FIGARO-DKD – blue, FINEARTS-HF - green
Panel A illustrates the relationship between exposure ($AUC_{tau,md}$) and the percentage of effect relative to the maximum effect. Panel B illustrates the relationship between exposure ($AUC_{tau,md}$) and the change in serum potassium levels.
In both panels the vertical dotted lines represent the $AUC_{tau,md}$ that corresponds to dose levels of 10, 20 and 40 mg for a subject with typical CL for FINEARTS-HF (23.3 L/h). The extrapolated dose from 20 to 40 mg for studies FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD is shown by the dashed lines.
Source: B002565/Figure 1.4:6

2.7.2.3.3　内因性要因がフィネレノンの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響

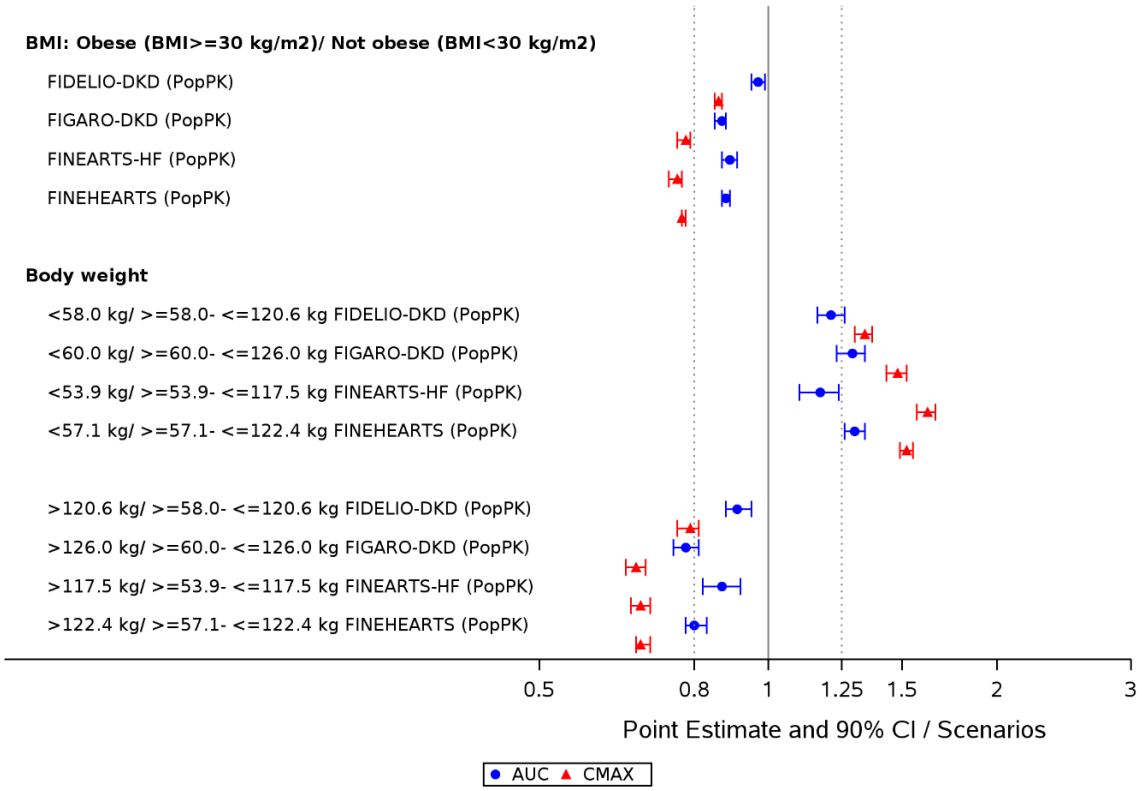
第Ⅰ相試験及びモデルを用いた解析に基づき内因性要因を比較した概要を図 2.7.2.3-3 に示す。第Ⅲ相試験（試験 16244、試験 17530、試験 20103）の併合データは「FINEHEARTS」と示す。内因性要因については、以下の項で考察する。

図 2.7.2.3-3　第Ⅰ相試験に特化した解析及びモデルを用いた解析に基づく内因性要因がフィネレノンの曝露量に及ぼす影響

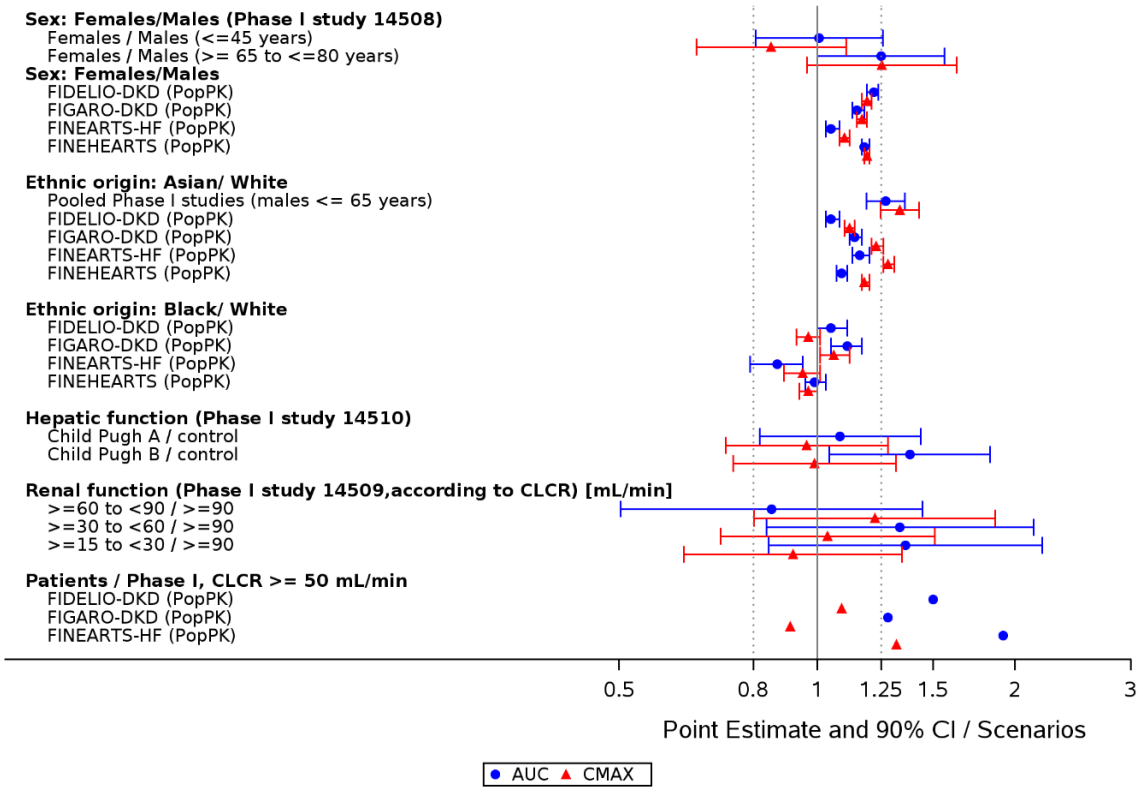
Panel A



Panel B



Panel C



AUC area under the curve, CI confidence interval, DKD diabetic kidney disease CL_{CR} creatine clearance, C_{max} maximum drug concentration, popPK population pharmacokinetic
Source: B003489/Figure 8.4/15

2.7.2.3.3.1 年齢

これまでに実施した解析の結果（CTD-CKD 2.7.2.3.3.1、5.3.3.5.10 R-13322）と一致して、試験 20103 の母集団薬物動態解析では年齢は共変量として特定されなかった（2.7.2.2.5.2.1）。異なる複数の解析結果から一貫して、加齢に伴って曝露量がわずかに増加することが示されており、これは排泄器官の機能低下など他の関連する内因性要因に起因している可能性がある。

試験 20103 の血清カリウム濃度に関する PK/PD 解析により、フィネレノンによる血清カリウム濃度の増加が加齢に伴って大きくなることが示された（2.7.2.2.5.2.2）。また、試験 20103 の NT-proBNP に関する PK/PD 解析では、NT-proBNP のベースライン値が加齢に伴って高値を示すことが認められた（2.7.2.2.5.2.3）。

2.7.2.3.3.2 体重及び性別

試験 20103 の母集団薬物動態の解析結果は、CTD-CKD 2.7.2.3.3.2 で詳述済みのこれまでの知見を裏付けるものだった。体重は、分布容積に影響し、その結果、C_{max} に影響する共変量として特定されたが、性別は共変量ではなかった（2.7.2.2.5.2.1）。

試験 16244 及び試験 17530 の母集団薬物動態解析（5.3.3.5.10 R-13322）では、体格に関連する相関する共変量が許容され、薬物動態の最終モデルに供されたが、試験 20103 ではデザイン的に除外された。すべての解析で、見かけの分布容積に影響を及ぼす共変量として体重が特定され

た。更に、試験 16244 では身長が、試験 17530 では体表面積が、試験 20103 では体重が、見かけのクリアランス及びバイオアベイラビリティに対する有意な共変量として特定された。モデルに組み込む共変量が上記のように異なるため、単変量解析（図 2.7.2.2-6）では共変量効果に差異が生じる。多変量シミュレーションにより更なる比較を行った（図 2.7.2.3-3、表 2.7.2.3-2）。

$C_{max,md}$及び$AUC_{\tau,md}$の個別予測値について、体重の分布 5 パーセンタイル未満又は 95 パーセンタイル超の患者の、5～95 パーセンタイルの範囲内にある患者に対する比として、幾何平均値の比を算出した（表 2.7.2.3-2）。$C_{max,md}$における 5 パーセンタイル未満と 95 パーセンタイル超の体重カテゴリー間での差は、試験 16244 及び試験 17530 と比較して試験 20103 でやや大きかったが、$AUC_{\tau,md}$における差は 3 試験で同程度であった。

表 2.7.2.3-2 第Ⅲ相試験（試験 16244、試験 17530、試験 20103）における体重別の $C_{max,md}$ 及び $AUC_{\tau,md}$ の幾何平均値の比

Category	Study	Body weight (kg)	$C_{max,md}$ GMR (90% CI)	$AUC_{T,md}$ GMR (90% CI)
<5th perc	FIDELIO-DKD	<58.0	1.34 (1.30-1.37)	1.21 (1.16-1.26)
	FIGARO-DKD	<60.0	1.48 (1.43-1.52)	1.29 (1.23-1.34)
	FINEARTS-HF	<53.9	1.62 (1.57-1.66)	1.17 (1.10-1.24)
	FINEHEARTS	<57.1	1.52 (1.49-1.55)	1.30 (1.26-1.34)
>95th perc	FIDELIO-DKD	>120.6	0.79 (0.76-0.81)	0.91 (0.88-0.95)
	FIGARO-DKD	>126.0	0.67 (0.65-0.69)	0.78 (0.75-0.81)
	FINEARTS-HF	>117.5	0.68 (0.66-0.70)	0.87 (0.82-0.92)
	FINEHEARTS	>122.4	0.68 (0.67-0.70)	0.80 (0.78-0.83)

GMR (90% CI): geometric mean ratio of the low and high body weight category compared to the reference category and 90% confidence interval. Body weight categories per study are defined as: <5th or >95th percentile of the body weight distribution, respectively. The reference category per study is defined as: >=5th and <=95th percentile of the body weight distribution.
FINEHEARTS: Pooled data from FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD, and FINEARTS-HF
Source: B002563/Table 10.1:58, 10.1:59

2.7.2.3.3.3 腎機能

腎機能の指標である eGFR は、フィネレノンの母集団薬物動態解析で、共変量として一貫して特定された、体重に続く第二の因子である。試験 20103 の母集団薬物動態の解析では、腎機能障害がフィネレノンの薬物動態に及ぼす影響について、CTD-CKD 2.7.2.3.3.3 で示したものと類似の推定結果が得られた。

血清カリウム濃度に関する試験 20103 の PK/PD 解析により、eGFR が低値であるほど、ベースラインの血清カリウム濃度が高値であること、また、フィネレノンによる血清カリウム濃度の増加が大きいことが確認された（2.7.2.2.5.2.2）。

eGFR 低値の患者ではフィネレノンの曝露量が増加し、特に高カリウム血症となるリスクが高まることから、心不全患者及び 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者に対してはフィネレノンの開始用量を減量すること（20mg の代わりに 10mg）、また、中程度又は重度の腎機能障害を有する心不全患者に対しては、腎機能障害がないか又は軽度の腎機能障害を有する心不全患者よりもフィネレノンの最高用量を減量すること（40mg の代わりに 20mg）は妥当である。

2.7.2.3.3.4 肝機能

試験 16244 及び試験 17530 の解析結果（詳細は CTD-CKD 2.7.2.3.3.4、5.3.3.5.10 R-13322）と同様に、試験 20103 で確認された肝機能マーカーによる共変量効果はわずか（一般的な生物学的同等性の範囲内）であった（2.7.2.2.5.2.1）。

2.7.2.3.3.5　民族

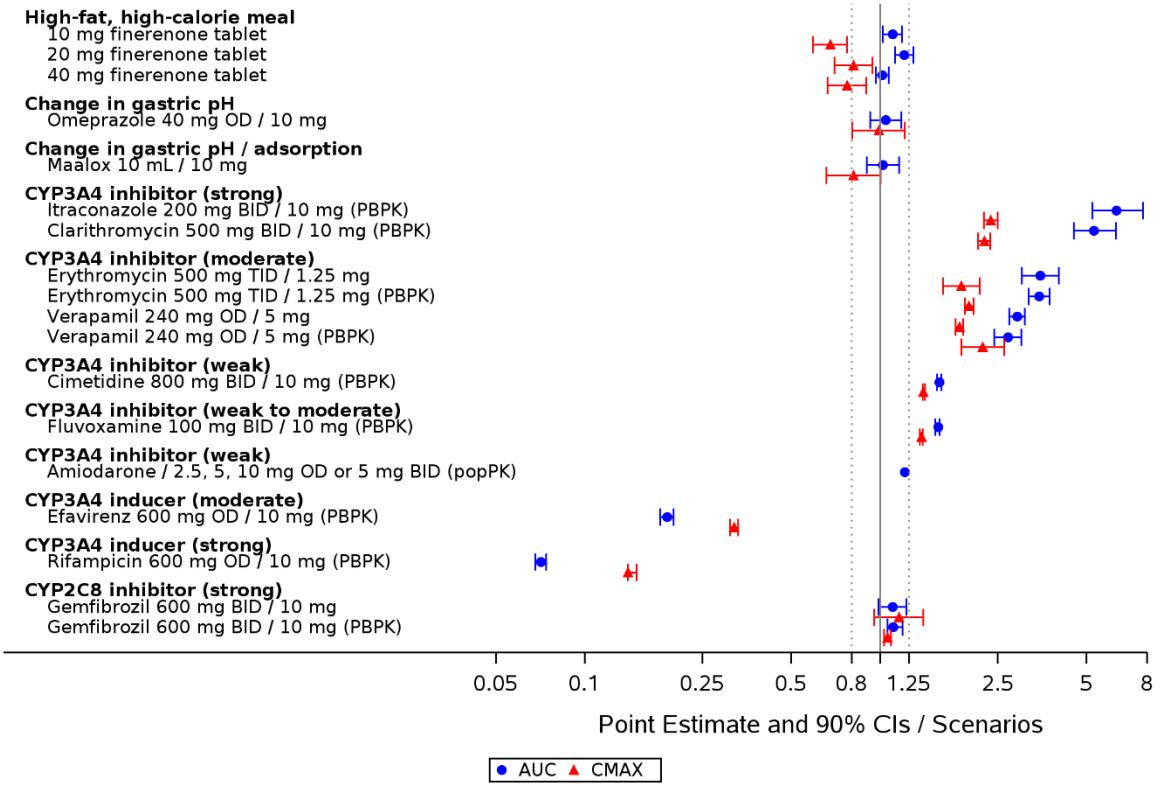
母集団薬物動態解析の結果、試験 16244 において韓国人（民族）のみで認められた所見（CTD-CKD 2.7.2.3.3.5）は試験 17530（5.3.3.5.10 R-13322）及び試験 20103 ではみられなかった。これと同様に、試験 20103 の解析ではアメリカンインディアン又はアラスカ先住民（民族）の患者で曝露量のわずかな増加が認められたが（2.7.2.2.5.2.1）、この傾向は試験 16244 及び試験 17530 ではみられなかった。今回構築した母集団薬物動態モデルからの事後推定値及びシミュレーション結果から得られた日本人の $C_{max,md}$ は白人と比較してやや高かったが、臨床的に意味のある差ではなかった。日本人で $C_{max,md}$ がやや高かった原因として、日本人の平均体重が白人と比較して低かったことによる可能性が考えられた。なお、これらの民族の患者数及び共変量効果のサイズが限定的であったことに注意する必要がある。全体として、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の対象患者において、フィネレノンの薬物動態に民族による影響は認められず、フィネレノンの曝露量のわずかな差の大部分は共変量である体重によって説明できるとの結論に変更はない。

第Ⅰ相試験の併合解析について、新たに実施した試験のデータを追加し更新したが、CTD-CKD 2.7.2.3.3.5 で示したものと類似の結果が得られ、結論に変更はない（5.3.5.3.5 B003086）。

2.7.2.3.4　外因性要因がフィネレノンの薬物動態パラメータに及ぼす影響

第Ⅰ相試験及びモデル解析の結果に基づき、外因性要因が及ぼす影響を比較した。概要を図 2.7.2.3-4（外因性要因がフィネレノンの曝露量に及ぼす影響）及び図　2.7.2.3-5（フィネレノンが基質の薬物動態に及ぼす影響）に示す。

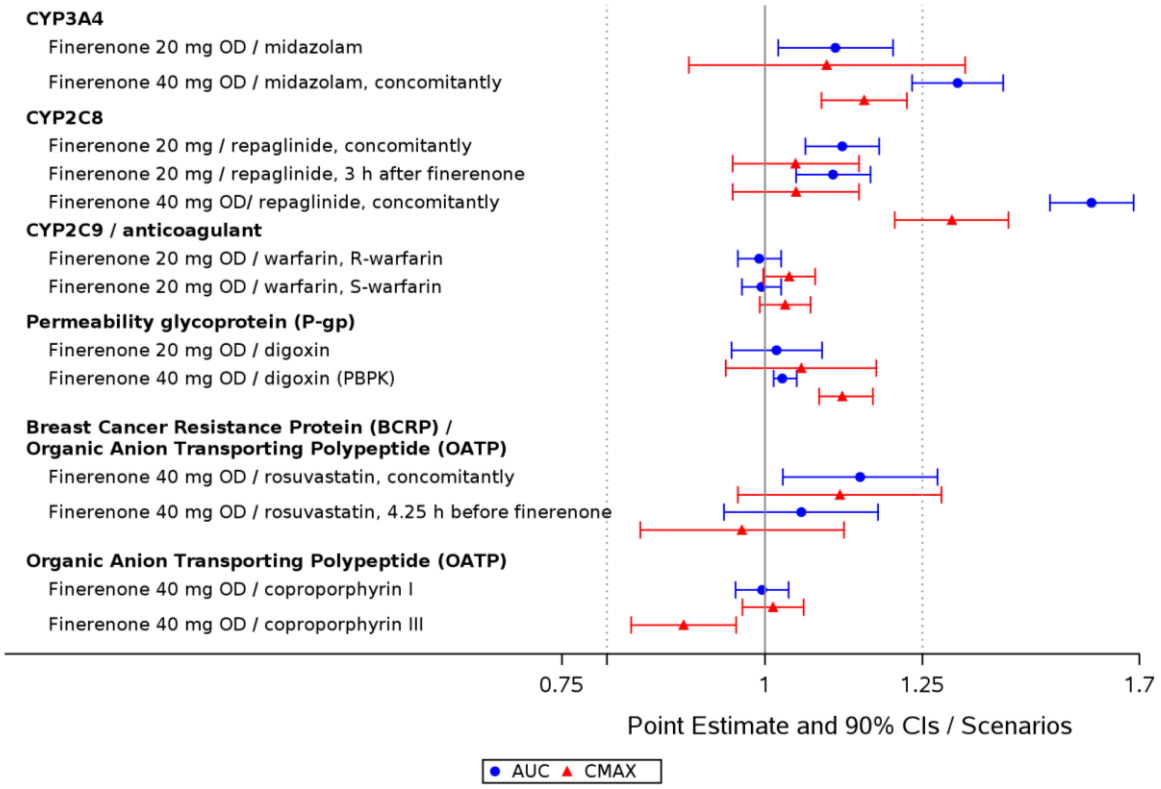
図 2.7.2.3-4　外因性要因がフィネレノンの曝露量に及ぼす影響



Results based on Phase 1 studies unless otherwise indicated.
Phase 1 studies presented as geometric LS mean and 90% CI for ratio　“finerenone + extrinsic factor/finerenone alone,”　model-informed approaches based on an exploratory Phase 2a popPK covariate effect

(amiodarone), and PBPK simulations (other substances) as geometric mean ratios for “finerenone + extrinsic factor/finerenone alone” and range based on sensitivity scenarios assuming ± 5% altered hepatic f_m via CYP3A4 and CYP2C8 compared to the reference model with ~90% f_m(CYP3A4) versus 10% f_m(CYP2C8)
Source: B003489/Figure 8.4/13

図 2.7.2.3-5 第Ⅰ相試験に特化した解析及びモデルを用いた解析に基づく「基質＋フィネレノン／基質単独」の比（平均値及び両側 90%CI）で示したフィネレノンが基質の薬物動態に及ぼす影響



Results based on Phase 1 studies unless otherwise indicated.
AUC area under the curve, *BCRP* breast cancer resistance protein, *CI* confidence interval, *Cmax* peak drug concentration, *CYP* cytochrome P450, *h* hour, *OATP* organic anion transporting polypeptide, *OD* once daily, *P-gp* permeability glycoprotein, *PK* pharmacokinetic
Source: B003489/Figure 8.4/14

2.7.2.3.4.1 吸収に関する薬物動態学的相互作用

新たに追加された情報はない。既存の成績については CTD-CKD 2.7.2.3.4.1 参照。

2.7.2.3.4.2 代謝及び排泄に関する薬物動態学的相互作用

CYP3A4 及び CYP2C8 に対するフィネレノン 40mg 投与の影響を検討するための試験、並びに BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質に対するフィネレノン 40mg 投与の影響を評価するための試験、計 2 試験の第Ⅰ相試験（試験 22285、試験 21429）を新たに実施した（2.7.2.2.3.2、2.7.2.3.4.2.1、2.7.2.3.4.2.2）。

フィネレノンを被薬物相互薬として検討するための追加試験は実施しなかった（これまでに実施した試験については、CTD-CKD 2.7.2.2.3.1 参照）。

P-gp 基質であるジゴキシンの薬物動態に対するフィネレノン 40mg 投与の影響を評価するために実施した PBPK 解析の結果を、2.7.2.3.4.2.2 に示す。

2.7.2.3.4.2.1 フィネレノンが CYP 分子種に及ぼす影響

In vitro では、フィネレノンは CYP2C8（K_i＝1.9μM）及び CYP1A1（IC_{50}＝6.7μM）の競合阻害薬であり、CYP3A4 を可逆的（IC_{50}＝12μM）及び不可逆的（K_{inact}＝0.012 min^{-1}、K_i＝10.3μM）に阻害した。ヒト血漿中の主代謝物は、CYP 分子種に対する意味のある阻害作用を示さなかった。フィネレノン 40mg を 1 日 1 回投与したときの臨床的な定常状態の曝露量を考慮すると、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）が推奨する時間依存性阻害の basic model（CYP3A4）又は静的薬物速度論モデル（CYP1A1、CYP2C8）[14, 21] を用いて算出した AUCR は、CYP3A4 及び CYP2C8 で 1.25 を上回り、CYP1A1 で 1.25 を下回った。このことから、フィネレノンは *in vivo* で CYP3A4 及び CYP2C8 の阻害薬となる可能性があるが、CYP1A1 の阻害薬にはならないことが示唆された（2.6.5.12）。更に、フィネレノン 40mg を 1 日 1 回投与したときの代謝物の臨床的な曝露量を考慮すると、FDA 及び EMA が推奨する算定法 [14, 21] により、CYP 分子種に対してフィネレノンの代謝物が臨床的に意味のある阻害を引き起こすリスクはないことが示された（2.6.5.16）。

フィネレノン及びそのヒト血漿中主代謝物は、ヒト肝細胞を用いた検討で CYP3A4 を誘導する可能性が示唆された。また、メッセンジャーRNA（mRNA）レベルの上昇より Relative Induction Score モデルにより予測した *in vivo* での CYP3A4 誘導作用の程度は、フィネレノン及び代謝物 M-2a では中程度、代謝物 M-1a では弱い～中程度、代謝物 M-1b では弱いと予測された（2.6.4.9、2.6.5.16）。

In vitro データ及び関連する FDA 及び EMA ガイドラインから、フィネレノンは *in vivo* で CYP3A4 及び CYP2C8 の阻害薬である可能性が示唆された。したがって、臨床最高用量（40mg）のフィネレノンが CYP3A4 及び CYP2C8 に及ぼす影響を検討するために、新たに第 I 相試験（試験 22285）を実施した。試験 22285 の目的は、CYP2C8 及び CYP3A4 に対する感受性が高いそれぞれの基質を用いて、フィネレノンが CYP2C8 及び CYP3A4 を阻害する可能性を検討することであった。フィネレノン 40mg との併用投与により、CYP2C8 の基質であるレパグリニドの総曝露量（AUC）は 59%高値を示し、CYP3A4 の基質であるミダゾラムの総曝露量（AUC）は 31%高値を示した。以上より、フィネレノンによる影響はそれほど顕著ではないことが示された（詳細は 2.7.2.2.3.2.2 参照）。

2.7.2.3.4.2.2 フィネレノンがトランスポーターに及ぼす影響

トランスポーターに対するフィネレノン及び主代謝物の影響を検討するため、排出トランスポーター〔P-gp、BCRP、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）、多剤排出トランスポーター（MATE）1 及び MATE2K〕については過剰発現細胞及びヒト肝細胞を用い、取込みトランスポーター〔OATP1B1、OATP1B3、OAT（有機アニオントランスポーター）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）1 及び OCT2〕についてはトランスフェクト細胞を用い、各トランスポーターに特異的なプローブ基質の輸送試験をフィネレノン及び代謝物の存在下及び非存在下で実施した（2.6.4.8）。

In vitro では、上記の検討対象のパネルに対して、以下を除いて影響は認められなかった。フィネレノンの P-gp 阻害作用〔IC_{50}＝7.74μM（Caco-2 細胞）、IC_{50}＝47μM（MDR1 をトランスフェクトした LLC-PK1 細胞）〕及び BCRP 阻害作用（IC_{50}＝17.4μM）が認められた。また、M-1a 及び M-1b については、P-gp に対する弱い阻害作用が認められた（IC_{50}≧31μM）。更に、フィネレノン並びにその代謝物である M-1a 及び M-1b の OATP1B1 阻害作用（IC_{50}はそれぞれ 3.2、3.8 及

び 3.9μM）、また、M-1a、M-1b 及び M-3a の OATP1B3 阻害作用（IC_{50} はそれぞれ 7.6、7.3 及び 3.4μM）が認められた。

これまでの *in vitro* での所見、並びに初回申請時に CTD-CKD 2.7.2.3.4.2.1.6 で報告した推定のアルゴリズムでは、*in vivo* でのリスクを排除するにあたり、規制当局による要件をすべては満たしていないため、新たに第 I 相試験（試験 21429）を実施した。本試験の主要目的は、フィネレノンが BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の主要な基質である薬剤の曝露量に与える影響を検討し、これらトランスポーターの阻害薬であるか検討することであった。両トランスポーターの基質として、ロスバスタチンを用いた。その結果フィネレノン及びその代謝物の定常状態において、フィネレノン 40mg の併用投与（同時投与及びロスバスタチンの 4.25 時間後に投与）は、ロスバスタチン 5mg の単独投与時と比較して、ロスバスタチンの曝露量（AUC 及び C_{max}）に臨床的に意味のある影響を与えないことが確認された（詳細は 2.7.2.2.3.2.1 参照）。以上から、*in vitro* 試験で観察された所見及び関連するこれまでの *in vivo* での評価とも合致しており、フィネレノンは *in vivo* で BCRP 又は OATP の阻害薬とはならないことが確認された。

P-gp については、MDR1 をトランスフェクトした LLC-PK1 細胞での *in vitro* データから、フィネレノンによる弱い阻害作用（IC_{50}＝47μM）が観察されているが、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。様々な *in vitro* アッセイ系で P-gp 阻害能が大きく変動することが報告されている [14, 15] ことから、Caco-2 細胞を用いてフィネレノンがこの排出トランスポーターを阻害する可能性を検討した結果、IC_{50} はより低値（7.74μM）を示した。この IC_{50} 値において、I_{gut}/IC_{50}（I_{gut} は腸管内腔の最高薬物濃度の理論値）の算出値は、フィネレノン 20mg の 1 日 1 回投与で 27.3、フィネレノン 40mg の 1 日 1 回投与で 54.6 であり、現行の FDA 及び EMA ガイドライン [14, 21] によるカットオフ基準（I_{gut}/IC_{50}＞10）を上回った（2.6.4.9）。

P-gp の基質であるジゴキシンを用いた第 I 相試験（試験 14505）で、フィネレノン 20mg の 1 日 1 回投与による影響は認められなかった（$AUC_{\tau,md}R$＝1.0172）（CTD-CKD 2.7.2.3.4.2.2.4）。フィネレノンとジゴキシンのモデルを組み合わせた PBPK モデルより、試験 14505 で観察されたデータを正確に記述することができた。投与量として、より高用量のフィネレノン 40mg 投与時を推定した場合、ジゴキシンの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響は示されなかった（2.7.2.2.5.3.1）。従って、フィネレノン 20mg とジゴキシンを併用投与したときの臨床データ、及びフィネレノン 40mg 投与時の *in silico* データのいずれからも、ジゴキシンの治療用量は P-gp の基質であるジゴキシンの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

2.7.2.3.4.3 薬力学的相互作用

薬力学的薬物相互作用を検討する新たな臨床試験は実施しなかった（CTD-CKD 2.7.2.1.2.8 を参照）。

試験 20103 のデータを用いた解析の結果、SGLT2 阻害薬及び 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。それぞれの併用投与がフィネレノンの NT-proBNP 低下効果に影響を変える可能性について検討した結果、その 95%CI はそれぞれ－25.1%～＋37.9%及び－49.3%～＋112%であった。治療によるベネフィットは互いに独立しており相加的であることが示唆された。詳細は 2.7.2.2.5.2.3 を参照のこと。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

参考文献一覧

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

2) Frampton JE. Drugs 2021:81:1787-1794

3) FDA, Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers, 2020

4) Heinig R et al., Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2020:45:433-444

5) Wendl T et al., CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2022:11:199-211

6) van den Berg P et al., Clin Pharmacokinet 2022:61:439-450

7) Goulooze SC et al., Clin Pharmacokinet 2022:61:451-462

8) Snelder N et al., Clin Pharmacokinet 2020:59:359-370

9) Eissing T et al., Diabetes Obes Metab 2024:26:924-936

10) Heinig R et al., Clin Pharmacokinet 2023:62:1673-1693

11) Goulooze SC et al., Clin Pharmacokinet 2022:61:1013-1025

12) Kang SH et al., Heart 2015:101:1881-1888

13) Patorno E et al., Diabetologia 2014:57:2237-2250

14) EMA, Guideline on the investigation of drug interactions 2012, <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf> (Accessed 2024 Dec 16)

15) Bentz J et al., Drug Metab Dispos 2013:41:1347-1366

16) Hanke N et al., CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2018:7:647-659

17) Garnett C et al., J Pharmacokinet Pharmacodyn 2018:45:399

18) Garnett C. et al., J Clin Pharmacol 2008:48:13-18

19) Garnett C. et al., J Pharmacokinet Pharmacodyn 2018:45:383-397

20) Mangoni AA. et al., Br J Clin Pharmacol 2019:85:20-36

21) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry: In Vitro Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions, 2020

2.7.3　臨床的有効性の目次

略語一覧 2
用語の定義一覧 4
2.7.3.1　背景及び概観 5
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 7
2.7.3.2.1　試験 20103 (FINEARTS-HF) 7
2.7.3.2.1.1　試験デザイン 7
2.7.3.2.1.1.1　試験対象集団の選択 8
2.7.3.2.1.1.2　各種委員会 9
2.7.3.2.1.2　有効性の目的及び評価項目 9
2.7.3.2.1.3　統計解析方法 10
2.7.3.2.1.4　被験者の内訳及び解析対象集団 11
2.7.3.2.1.5　治験薬投与の中止、投与期間及び試験期間 12
2.7.3.2.1.6　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 17
2.7.3.2.1.6.1　人口統計学的及びベースラインの疾患特性 17
2.7.3.2.1.6.2　病歴及び手術歴 24
2.7.3.2.1.6.3　併用薬 26
2.7.3.2.1.7　有効性の結果 29
2.7.3.2.1.7.1　有効性の主要評価項目及び副次評価項目の統計学的仮説検定の要約 29
2.7.3.2.1.7.2　有効性主要評価項目：心血管複合エンドポイント 30
2.7.3.2.1.7.3　有効性副次評価項目 35
2.7.3.2.1.7.4　その他の有効性探索的評価項目 48
2.7.3.2.1.7.5　臨床バイオマーカー 52
2.7.3.2.1.7.6　部分集団解析 55
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 57
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 58
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 59
参考文献一覧 60

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ACEI	angiotensin-converting enzyme inhibitor	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
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
BMI	body mass index	体格指数
BNP	B-type natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
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
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CYP3A4	cytochrome P450 isoenzyme 3A4	チトクローム P450 アイソザイム 3A4
DKD	diabetic kidney disease	糖尿病性腎臓病
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
hs-TnT	high-sensitivity troponin-t	高感度トロポニン T
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	カンザスシティ心筋症質問票
LAA	left atrial area	左房面積
LAD	left atrial diameter	左房径
LAVI	left atrial volume index	左房容積係数
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVMI	left ventricular mass index	左室心筋重量係数
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 polypeptides	有機アニオン輸送ポリペプチド

略語	英語名称	日本語名称
PK/PD	pharmacokinetic(s) / pharmacodynamic(s)	薬物動態-薬力学
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
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
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
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
WHO	World Health Organization	世界保健機関

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
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
FIDELIO-DKD	16244 （PH-39746）	糖尿病性腎臓病（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
FIGARO-DKD	17530 （PH-39747）	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
試験用語		
心不全による緊急受診	心不全の急性増悪の徴候又は症状により予定外に受診し、緊急治療、実施中の心不全治療の強化又は新たな心不全治療の開始を要するものと定義した[1)]。経口利尿薬の著しい増量は心不全による緊急受診の基準を満たさないこととした。	

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

臨床的有効性（2.7.3）の目的は、左室駆出率（LVEF）が 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、フィネレノンの臨床的効果を要約することである。

本 2.7.3 では、以下の第Ⅲ相試験の有効性の結果を主に示す。

- LVEF が 40%以上の心不全患者（NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度）を対象とした試験 20103（FINEARTS-HF）：
  本試験は、心不全の基礎治療を受けている LVEF が 40%以上の心不全患者を対象に、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）であるフィネレノンの有効性及び安全性を検討する大規模長期アウトカム試験であった。
  主要目的は、心血管死及びすべての（初発及び再発）心不全イベントの複合エンドポイ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であった。
  被験者はフィネレノン群又はプラセボ群のいずれかに無作為割付けされ、1 日 1 回投与を受けた。フィネレノンの用量は最大 40mg とした。

心不全患者におけるフィネレノンの有効性は、以下の第Ⅱ相試験 3 試験においても検討した。第Ⅱ相試験の有効性の結果については 2.7.6.6～2.7.6.8 に示す。

- 軽度の慢性腎臓病（CKD）（ステージ 2、パート A）又は中等度の CKD（ステージ 3、パート B）を有する左室収縮機能低下を伴う安定した慢性心不全患者を対象とした試験 14563（ARTS）：
  パート A の主要目的は、フィネレノンの安全性及び忍容性をプラセボと比較検討することであった。
  パート B の主要目的は、フィネレノン投与（2.5～10mg/日）による血清カリウム値の平均変化量をプラセボと比較検討することであり、副次目的は非盲検下でスピロノラクトンと比較検討することであった。

- 2 型糖尿病又は中等度の CKD を有する左室収縮機能低下を伴う慢性心不全の増悪が認められた患者を対象とした試験 14564（ARTS-HF）及び試験 16815（ARTS-HF Japan）：
  本試験の目的は、フィネレノン（開始用量 2.5～15mg、第 30 日に 5～20mg に増量）の有効性及び安全性をエプレレノンと比較検討することであった。有効性主要評価項目は、ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント（NT-proBNP）が第 90 日までにベースラインから 30%超の相対的低下を示した被験者の割合と定義した奏効率であった。

本申請のフィネレノンの有効性評価に用いた試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

資料一覧（第5部添付資料へのリンク）

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた第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[b] 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：[c] 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：[d] 25mg 隔日経口投与（第 30、60 日に増量） 投与期間：90 日間

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：[c] 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：[d] 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/1.73m^2 以下の場合は 10mg、60mL/min/1.73m^2 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　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。
c　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。
d　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。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

日本人集団の結果は、各項の全体集団の結果の後に記載した。

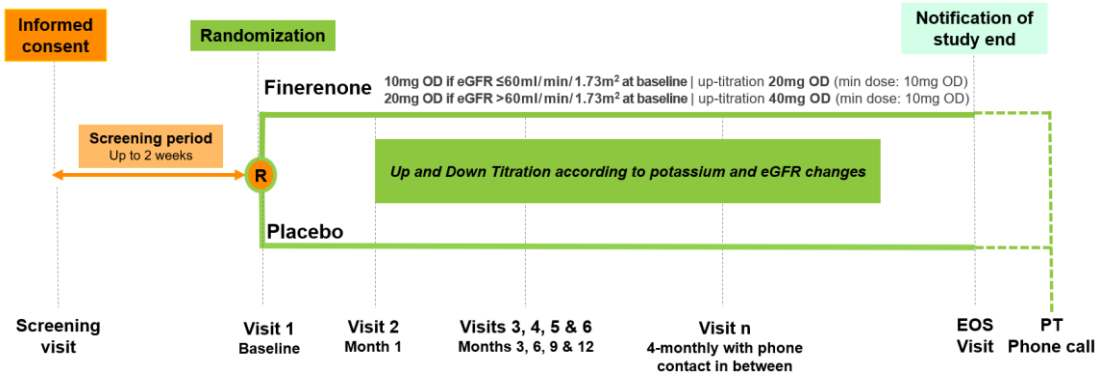
2.7.3.2.1　試験 20103（FINEARTS-HF）

参照項目：2.7.6.5
5.3.5.1.1 B002803
5.3.5.1.2 B002803_J

2.7.3.2.1.1　試験デザイン

試験 20103 は、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相試験であった。試験デザインの概要を図 2.7.3.2-1 に示す。

図 2.7.3.2-1　試験デザインの概要（試験 20103）



eGFR = estimated glomerular filtration rate, EOS = end of study, OD = once daily, PT = post treatment
Source: adapted from B002803/Figure 3-1

2.7.3.2.1.1.1 試験対象集団の選択

本試験では、NYHA 心機能分類がⅡ～Ⅳ度であり、LVEF が 40%以上と診断された心不全患者を対象とした。

主な選択基準

- 同意説明文書への署名時の年齢が 40 歳以上の男性及び女性。
- NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度の心不全と診断され、主に心不全により外来又は入院したもの（入院患者を無作為割付けできない場合は、退院後、可能な限り速やかに無作為割付けを行うことが望ましいとした）。
- 無作為割付け前の少なくとも 30 日間、利尿薬を投与されているもの。
- 過去 12 ヵ月以内又は遅くともスクリーニング来院時に、何らかの検査法により LVEF が 40%以上と確認されたもの。複数の LVEF 値がある場合は、直近の測定値を使用することとした。過去 12 ヵ月以内に LVEF の測定が行われなかった場合は、スクリーニング来院時に新たに測定できることとした。
- 過去 12 ヵ月以内又は遅くともスクリーニング来院時に、実施医療機関における画像検査で、以下のうち少なくとも一つを満たす心臓の器質的異常を認めるもの。
  - 左房径（LAD）3.8cm 以上、左房面積（LAA）20cm^2 以上、左房容積係数（LAVI）30mL/m^2 超、左室心筋重量係数（LVMI）115g/m^2 以上（男性）又は 95g/m^2 以上（女性）、中隔厚又は左室後壁厚 1.1cm 以上
- 洞調律における NT-proBNP 300pg/mL 以上〔脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）100pg/mL 以上〕及び発作性心房細動と現在診断されていない場合、又は心房細動（又は心房細動の有無が不明な場合、あるいは発作性心房細動と現在診断されている場合）における NT-proBNP 900pg/mL 以上（BNP 300pg/mL 以上）のどちらかが以下のいずれかの期間に認められたもの。
  - 無作為割付け前 90 日以内：心不全治療の開始若しくは変更を要する心不全により入院した場合、若しくは利尿薬の静脈内投与を要する心不全により緊急受診した場合又は
  - 無作為割付け前 30 日以内：過去 90 日以内に心不全による入院又は心不全による緊急受診がない場合

主な除外基準

- スクリーニング来院時又は無作為割付け時のいずれかで、推算糸球体ろ過量（eGFR）が 25mL/min/1.73m^2 未満であるもの。スクリーニング来院時及び無作為割付け時では、eGFR の再測定をそれぞれ 1 回許容した。
- スクリーニング来院時又は無作為割付け時のいずれかで、血清/血漿中カリウム値が 5.0mmol/L を超えるもの。スクリーニング来院時及び無作為割付け時では、カリウム値の再測定をそれぞれ 1 回許容した。
- 無作為割付け前 90 日以内に心筋梗塞又は駆出率を低下させる可能性があるイベントが発現したもの。

- スクリーニング来院時又は無作為割付け時のいずれかにおいて、2 分以上の間隔をあけて測定した収縮期血圧（SBP）が、3 剤以上の降圧薬による治療下でない場合は 2 回連続で 160mmHg 以上又は治療に関係なく 2 回連続で 180mmHg 以上のもの。
- 無作為割付け 7 日前及び治験薬投与期間中に、強いチトクローム P450 アイソザイム 3A4（CYP3A4）阻害剤（イトラコナゾール、リトナビル、indinavir、コビシスタット、クラリスロマイシンなど）又は強い若しくは中程度の CYP3A4 誘導剤による全身療法が中止できないもの。

2.7.3.2.1.1.2 各種委員会

臨床イベント判定委員会（CEC）は、主に心疾患の外部専門家から構成された独立した委員会であり、無作為割付け日（第 1 回来院）から試験終了来院（試験終了通知後に被験者ごとに実施）又は最終連絡時までに発現した、すべての心不全による入院、その他の心不全に該当するイベント及びすべての死亡について盲検下で判定した。

外部の独立したデータモニタリング委員会は、試験期間を通して盲検下で安全性モニタリングを継続的に実施した。データモニタリング委員会は、データ評価後に治験運営委員会の委員長及び治験依頼者に勧告書を提供した。

心疾患の専門家から構成される治験運営委員会は、試験期間を通して盲検下で試験の進行状況を監督し、試験の実施又は試験のモニタリングに関する勧告を行った。

各委員会の役割及び責務については B002803/Section 3.1 を参照のこと。

2.7.3.2.1.2 有効性の目的及び評価項目

本試験の主要目的は、心血管複合エンドポイ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であり、副次目的は、有効性の各副次評価項目に関して、プラセボに対するフィネレノンの優越性を評価することであった。本試験の有効性の評価項目を以下に示す。

<u>主要評価項目</u>

- 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）

<u>副次評価項目</u>

- 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
- すべての原因による死亡までの期間

主な探索的評価項目

- 心血管疾患による最初の入院までの期間
- すべての原因による最初の入院までの期間
- 心血管死又は非致死的心血管イベント（非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）の複合エンドポイントの最初の発現までの期間
- 心血管疾患による入院の総数
- すべての原因による入院の総数
- 心房細動の新規発現までの期間
- 全期間における eGFR スロープ、その構成要素である急性期及び慢性期の eGFR スロープで表される eGFR の変化
- 尿中アルブミン/クレアチニン比（UACR）のベースラインからの変化

2.7.3.2.1.3 統計解析方法

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 は、無作為割付けされたすべての被験者と定義した。明らかな無作為割付けの誤り又は重大な医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）違反（重大な不正の疑いなど）が認められた場合のみ、本解析対象集団から除外した。

有効性の主要評価項目及び副次評価項目の解析には、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。

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。

有効性の主要 estimand として考慮する中間事象を、治験薬投与中止、心血管死及び心血管系以外の原因による死亡とした。治験薬投与中止には、補足的解析である On-treatment 解析などを除き、治療方針ストラテジーを適用した。すなわち、治験薬投与中止後もイベントの有無について追跡調査を行い、治験薬投与中止後のイベント及び追跡調査期間を解析対象に含めた。心血管死はアウトカムイベント及び打ち切りイベントのいずれにも含めることとし、複合ストラテジーと生存下（while alive）ストラテジーを併用した。心血管系以外の原因による死亡については、治療が影響を及ぼさないイベントであると仮定されること及び関心の対象は被験者の生存期間中に生じる複合イベントに対する治療効果であることから、打ち切りイベントとみなした。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[2,3,4]。

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）には、逐次的検定手順を用いた。主要仮説が棄却された場合のみ、副次仮説の正式な検定を行った。上位の階層の検定結果が統計学的に有意でなかった場合、残りの副次評価項目の検定は探索的なものとして実施した。なお、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。

試験 20103 の有効性の解析手法の詳細については、2.7.6.5.1 試験計画の概要（解析方法）、B002803/Section 10.1.9/Section 4.7（逐次的検定手順）及び Section 6.2（有効性の評価項目）を参照のこと。

また、試験 20103 の有効性評価項目について日本人集団での解析を行った。日本人集団に関する解析手法の詳細については B002803_J（Additional Statistical Analysis Plan）を参照のこと。

2.7.3.2.1.4　被験者の内訳及び解析対象集団

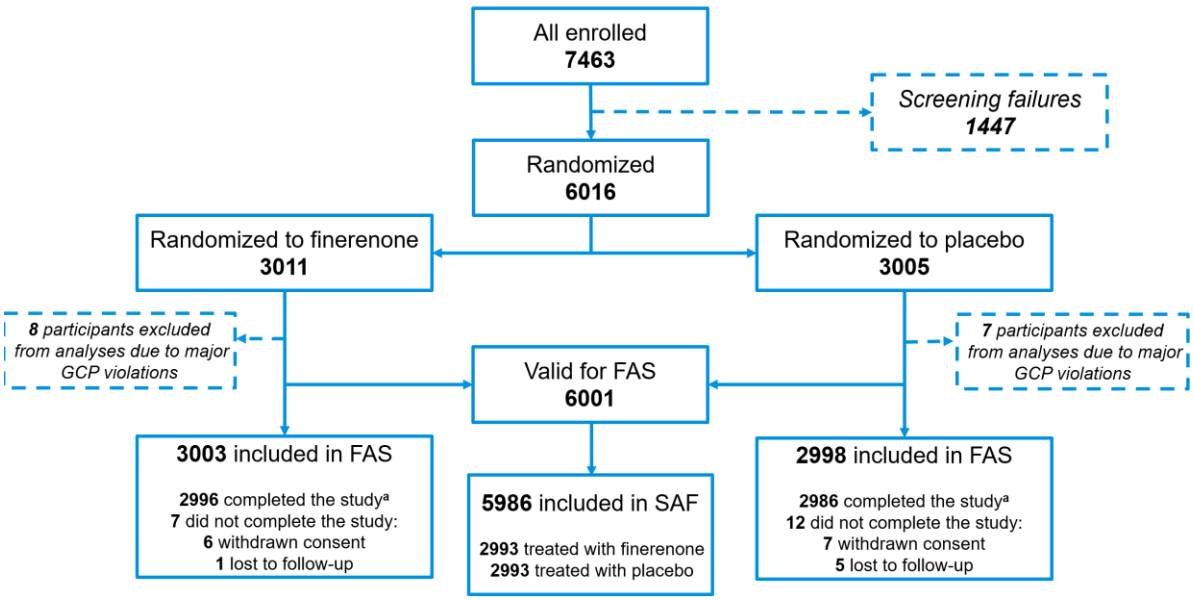
被験者の内訳を図 2.7.3.2-2 に示す。

7,463 例が試験に組入れられた。試験に組入れられた被験者の内訳は、概して群間で均衡がとれていた。スクリーニングを完了しなかった被験者の割合は 19.4%であり、予想された 20%の範囲内であった（B002803/Table 8.1.1/14）。

無作為割付けされた被験者のうち、重大な GCP 違反による 15 例を解析対象集団から除外し、6,001 例（フィネレノン群 3,003 例、プラセボ群 2,998 例）を FAS とした（B002803/Section 3.6.6）。

FAS 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。

図 2.7.3.2-2　被験者の内訳（試験 20103、FAS）



a　A participant was considered as having completed the study if there was contact with the participant after the EOS notification or if the participant died. Contact with the participant could be actual visits, phone contacts, or information available from public records, etc.
Source: B002803/Table 8.1.1/15

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）及びロシア/ウクライナ危機の影響

本試験は 2020 年 9 月に組入れを開始したため、COVID-19 パンデミック下であったが〔世界保健機関（WHO）による宣言日：2020 年 3 月 11 日～2023 年 5 月 5 日〕、全体的な試験結果に COVID-19 による影響は認められなかった。

無作為割付けされた 6,016 例のうち、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いずれの群においても 18.4%であった（B002803/Table 8.1.1/5）。COVID-19 に関連する理由により治験薬の投与を完了しなかった被験者は 21 例（0.3%）と少数であった（B002803/Table 8.1.1/15）。

全体として、無作為割付けされた被験者における COVID-19 に伴う治験実施計画書からの重大な逸脱の割合は低く、両群で同様であった（フィネレノン群 4.0%、プラセボ群 4.2%）（B002803/Table 8.1.1/11）。COVID-19 に伴う治験実施計画書からの重大な逸脱が多かった国は中国（113/428 例）であり、次いでブルガリア（21/277 例）及びポーランド（11/259 例）であった（B002803/Table 8.1.1/9）。

ロシア/ウクライナ危機（2022 年 2 月 24 日～）は、全体的な試験結果に影響を及ぼさなかった。無作為割付けされた 6,016 例のうち、130 例（2.2%）がロシア/ウクライナ危機による試験の中断などの影響を受けたが、治験薬の投与を完了しなかった被験者はわずか（6 例、0.1%未満）であった（B002803/Table 8.1.1/6、8.1.1/15）。治験実施計画書からの重大な逸脱の割合は両群でいずれも約 1%であった（B002803/Table 8.1.1/10）。

日本人集団

307 例の日本人が試験に組入れられた。スクリーニングを完了しなかった 21 例（6.8%）を除く 286 例が無作為割付けされ、当該 286 例（各群でいずれも 143 例）を FAS とした。FAS の全被験者が少なくとも 1 回治験薬の投与を受け、SAF に含まれた（B002803_J/Table 8.1.1/11～12）。

無作為割付けされた被験者において、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%であり、内訳はいずれも COVID-19 に関連する有害事象であった（B002803_J/Table 8.1.1/5）。COVID-19 に関連した治験実施計画書からの重大な逸脱は認められず、COVID-19 に関連する理由により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（B002803_J/Table 8.1.1/8、8.1.1/15）。

2.7.3.2.1.5　治験薬投与の中止、投与期間及び試験期間

本項では FAS における治験薬の投与状況及び試験期間について示す。治験薬の投与遵守及び投与量を含む曝露状況については、2.7.4.4.2.2.3 を参照のこと。

治験薬投与の中止理由を表 2.7.3.2-1 に示す。

フィネレノン群で 68.3%、プラセボ群で 67.4%の被験者が投与期間を完了した。両群で多く報告された治験薬投与の中止理由は、死亡、被験者の判断及び有害事象であった。

表 2.7.3.2-1　治験薬投与の中止理由（試験 20103、FAS）

	Finerenone N=3003 (100%)	**Placebo N=2998 (100%)**
Completed treatment period	**2051 (68.3%)**	**2021 (67.4%)**
Not completed	952 (31.7%)	977 (32.6%)
Primary reason		
Adverse event	143 (4.8%)	127 (4.2%)
Death	332 (11.1%)	356 (11.9%)
Withdrawal by participant	37 (1.2%)	34 (1.1%)
Non-compliance with study intervention	16 (0.5%)	21 (0.7%)
Physician decision	66 (2.2%)	59 (2.0%)
Technical problems	13 (0.4%)	14 (0.5%)
Protocol deviation	63 (2.1%)	72 (2.4%)
Outcome event	40 (1.3%)	46 (1.5%)
Participant decision	212 (7.1%)	217 (7.2%)
Participant decision: COVID-19 pandemic-related	8 (0.3%)	10 (0.3%)
Logistical reason: COVID-19 pandemic-related	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Participant decision: regional crisis	0	1 (<0.1%)
Logistical reason: regional crisis	2 (<0.1%)	3 (0.1%)
Other	19 (0.6%)	15 (0.5%)

Source: B002803/Table 8.1.1/18

治験薬の投与期間を表 2.7.3.2-2 に示す。

治験薬の投与期間（治験薬の初回投与から最終投与まで）は、フィネレノン群とプラセボ群で同様であった。

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（フィネレノン群 6,184 人・年、プラセボ群 6,227 人・年）であった。被験者の約 80%が 12 ヵ月以上治験薬の投与を受けた（B002803/Table 8.1.4/2）。

表 2.7.3.2-2　治験薬投与期間（試験 20103、FAS）

	Finerenone N=3003 (100%)	Placebo N=2998 (100%)
Treatment duration (months)		
Mean (SD)	25.07 (12.48)	25.29 (12.38)
Median	28.03	28.07
Min, Max	0.0, 43.9	0.0, 43.9
Treatment duration in patient-years	6183.85	6226.92
Cumulative treatment duration		
At least one dose	2993 (99.7%)	2993 (99.8%)
At least 1 month	2906 (96.8%)	2910 (97.1%)
At least 3 months	2775 (92.4%)	2778 (92.7%)
At least 6 months	2648 (88.2%)	2657 (88.6%)
At least 9 months	2527 (84.1%)	2540 (84.7%)
At least 12 months	2424 (80.7%)	2442 (81.5%)
At least 15 months	2334 (77.7%)	2352 (78.5%)
At least 18 months	2129 (70.9%)	2150 (71.7%)
At least 21 months	1946 (64.8%)	1968 (65.6%)
At least 24 months	1759 (58.6%)	1802 (60.1%)
At least 27 months	1572 (52.3%)	1574 (52.5%)
At least 30 months	1359 (45.3%)	1354 (45.2%)
At least 33 months	1098 (36.6%)	1115 (37.2%)
At least 36 months	733 (24.4%)	755 (25.2%)
At least 39 months	300 (10.0%)	298 (9.9%)
At least 42 months	51 (1.7%)	45 (1.5%)

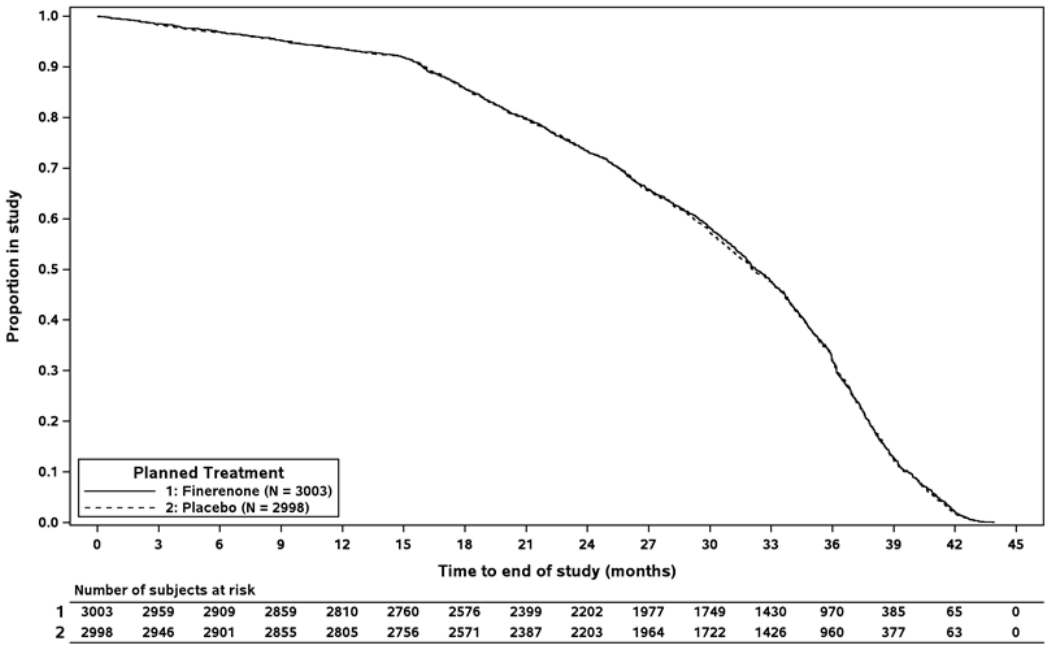
Treatment duration is defined as time from start of study intervention to permanent stop of study intervention (in months)
SD = standard deviation
Source: B002803/Table 8.1.4/2

試験終了までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-3 に示す。

本試験では、治験薬の投与が中止された場合でも、被験者は規定された来院又は電話連絡を行い、有効性及び安全性データを収集することが推奨されたため、ほとんどの被験者が試験を完了（試験の終了時又は死亡時まで被験者を観察）した。試験を完了しなかった理由は、同意撤回（フィネレノン群 6 例、プラセボ群 7 例）及び追跡不能（1 例、5 例）であった（図 2.7.3.2-2）。

試験期間（無作為割付けから試験終了来院又は最終連絡日まで）の平均値及び中央値は、いずれもフィネレノン群とプラセボ群で同様であった。試験期間の中央値は両群でいずれも 32 ヵ月であり、試験期間は両群の合計で 14,526.77 人・年であった。試験期間は、90%以上の被験者が 15 ヵ月以上であり、55%以上の被験者が 30 ヵ月以上、約 30%の被験者が 36 ヵ月であった（B002803/Table 8.1.4/4）。

図 2.7.3.2-3 試験終了までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 20103、FAS）



At-risk participant counts were calculated as at start of timepoint.
Study duration is defined as time from the day of randomization to the end-of study visit.
Source: B002803/Figure 8.1.4/2

日本人集団

日本人集団における治験薬投与の中止理由を表 2.7.3.2-3 に示す。

フィネレノン群で 70.6%、プラセボ群で 69.9%の被験者が投与期間を完了した。両群で多く報告された治験薬投与の中止理由は、有害事象及び死亡であった。

表 2.7.3.2-3 治験薬投与の中止理由（試験 20103、日本人集団、FAS）

	Finerenone N=143 (100%)	**Placebo N=143 (100%)**
Completed treatment period	**101 (70.6%)**	**100 (69.9%)**
Not completed	42 (29.4%)	43 (30.1%)
Primary reason		
Adverse event	10 (7.0%)	12 (8.4%)
Death	9 (6.3%)	12 (8.4%)
Physician decision	7 (4.9%)	10 (7.0%)
Protocol deviation	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Outcome event	3 (2.1%)	4 (2.8%)
Participant decision	12 (8.4%)	4 (2.8%)

Source: B002803_J/Table 8.1.1/16

日本人集団における治験薬の投与期間を表 2.7.3.2-4 に示す。

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（フィネレノン群 328 人・年、プラセボ群 347 人・年）であった。フィネレノン群で 83.9%、プラセボ群で 90.2%の被験者が 12 ヵ月以上治験薬の投与を受けた（B002803_J/Table 8.1.4/2）。

表 2.7.3.2-4 治験薬投与期間（試験 20103、日本人集団、FAS）

	Finerenone N=143 (100%)	Placebo N=143 (100%)
Treatment duration (months)		
Mean (SD)	27.93 (12.84)	29.54 (11.12)
Median	33.63	34.60
Min, Max	0.1, 43.2	1.1, 43.2
Treatment duration in patient-years	328.03	346.95
Cumulative treatment duration		
At least one dose	143 (100.0%)	143 (100.0%)
At least 1 month	140 (97.9%)	143 (100.0%)
At least 3 months	134 (93.7%)	139 (97.2%)
At least 6 months	126 (88.1%)	138 (96.5%)
At least 9 months	122 (85.3%)	133 (93.0%)
At least 12 months	120 (83.9%)	129 (90.2%)
At least 15 months	118 (82.5%)	125 (87.4%)
At least 18 months	109 (76.2%)	115 (80.4%)
At least 21 months	103 (72.0%)	110 (76.9%)
At least 24 months	93 (65.0%)	105 (73.4%)
At least 27 months	87 (60.8%)	93 (65.0%)
At least 30 months	84 (58.7%)	82 (57.3%)
At least 33 months	75 (52.4%)	75 (52.4%)
At least 36 months	53 (37.1%)	57 (39.9%)
At least 39 months	29 (20.3%)	33 (23.1%)
At least 42 months	7 (4.9%)	7 (4.9%)

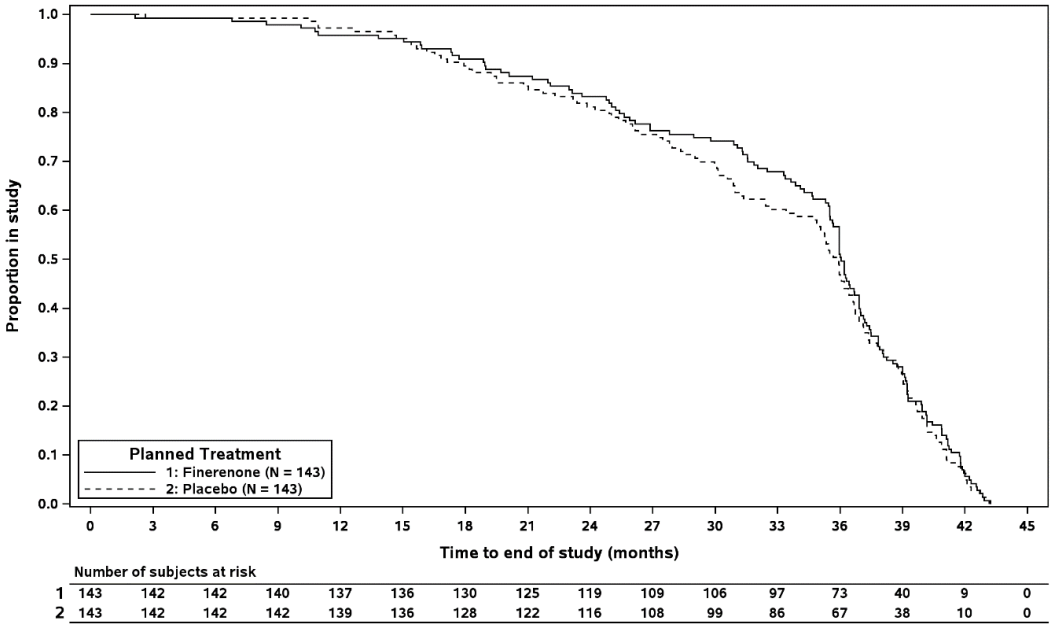
Treatment duration is defined as time from start of study intervention to permanent stop of study intervention (in months)
SD = standard deviation
Source: B002803_J/Table 8.1.4/2

日本人集団における試験終了までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-4 に示す。

日本人集団において、フィネレノン群の 1 例（同意撤回）を除くすべての被験者が試験を完了した（B002803_J/Table 8.1.1/13）。

試験期間の中央値は両群でいずれも 36 ヵ月であり、試験期間は両群の合計で 767.58 人・年であった。試験期間は、95%以上の被験者が 15 ヵ月以上であり、70%以上の被験者が 30 ヵ月以上及び約半数の被験者が 36 ヵ月以上であった（B002803_J/Table 8.1.4/4）。

図 2.7.3.2-4 試験終了までの期間の Kaplan-Meier 曲線（試験 20103、日本人集団、FAS）



At-risk participant counts were calculated as at start of timepoint.
Study duration is defined as time from the day of randomization to the end-of study visit.
Source: B002803_J/Figure 8.1.4/2

2.7.3.2.1.6 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

本項では FAS における試験対象集団の特性を示す。

2.7.3.2.1.6.1 人口統計学的及びベースラインの疾患特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.3.2-5 に示す。

人口統計学的特性は概して両群で同様であった。被験者の 45.5%が女性であった。ほとんどの被験者は白人（78.9%）又はアジア人（16.6%）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（B002803/Table 8.1.1/23）。

平均年齢±標準偏差（SD）は 71.99±9.65 歳であった。被験者の割合の高かった年齢層は、65～74 歳が 36.3%及び 75～84 歳が 34.8%であった。平均体格指数（BMI）±SD は 29.94±6.12kg/m^2 であった（B002803/Table 8.1.1/23）。

表 2.7.3.2-5 人口統計学的特性（試験 20103、FAS）

	Finerenone N=3003 (100%)	Placebo N=2998 (100%)
Sex		
Male	1648 (54.9%)	1621 (54.1%)
Female	1355 (45.1%)	1377 (45.9%)
Race		
White	2366 (78.8%)	2369 (79.0%)
Black or African American	49 (1.6%)	39 (1.3%)
Asian	497 (16.6%)	499 (16.6%)
American Indian or Alaska Native	75 (2.5%)	74 (2.5%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (<0.1%)	0
Not reported	8 (0.3%)	9 (0.3%)
Multiple	7 (0.2%)	8 (0.3%)
Region (pooled region for stratified analysis)		
Western Europe and Oceania	290 (9.7%)	298 (9.9%)
Southwestern Europe	334 (11.1%)	334 (11.1%)
Central Europe	498 (16.6%)	496 (16.5%)
Southeastern Europe	424 (14.1%)	420 (14.0%)
Northeastern Europe	407 (13.6%)	405 (13.5%)
Asia	493 (16.4%)	490 (16.3%)
North America	235 (7.8%)	236 (7.9%)
Latin America	322 (10.7%)	319 (10.6%)
Region (pooled region for subgroup analysis)		
Western Europe, Oceania and Others	624 (20.8%)	632 (21.1%)
Eastern Europe	1329 (44.3%)	1321 (44.1%)
Asia	493 (16.4%)	490 (16.3%)
North America	235 (7.8%)	236 (7.9%)
Latin America	322 (10.7%)	319 (10.6%)
Age (years)		
Mean (standard deviation)	71.94 (9.60)	72.04 (9.69)
Median	73.00	73.00
Min, Max	40.0, 96.0	40.0, 97.0
Age group (years)		
40 – <65 years	643 (21.4%)	619 (20.6%)
65 – <75 years	1074 (35.8%)	1107 (36.9%)
75 – <85 years	1060 (35.3%)	1030 (34.4%)
≥85 years	226 (7.5%)	242 (8.1%)
Body Mass Index (kg/m^2)		
n	2996	2992
Mean (standard deviation)	29.88 (6.10)	30.00 (6.13)
Median	29.10	29.30
Min, Max	15.2, 65.1	13.5, 50.2
Baseline body mass index (kg/m^2)		
<18.5 kg/m^2	33 (1.1%)	32 (1.1%)
18.5 – <25 kg/m^2	629 (20.9%)	612 (20.4%)
25 – <30 kg/m^2	996 (33.2%)	994 (33.2%)
30 – <35 kg/m^2	767 (25.5%)	779 (26.0%)
≥35 kg/m^2	571 (19.0%)	575 (19.2%)
Smoking History		
Never	1828 (60.9%)	1869 (62.3%)
Former	913 (30.4%)	880 (29.4%)
Current	262 (8.7%)	249 (8.3%)
Alcohol Use		
Abstinent	2102 (70.0%)	2074 (69.2%)
Light	811 (27.0%)	805 (26.9%)
Moderate	89 (3.0%)	116 (3.9%)
Heavy	1 (<0.1%)	3 (0.1%)

Source: B002803/Table 8.1.1/23

ベースラインの疾患特性を表 2.7.3.2-6 に示す。

ベースラインの LVEF の平均値±SD は 52.56±7.81%であり、ほとんどの被験者が LVEF 50%以上 60%未満（44.6%）又は LVEF 50%未満（36.2%）であった。LVEF が 40%未満となった経験（すなわち、スクリーニング時までに LVEF が改善した経験）のある被験者の割合は 4.5%であった。NYHA 心機能分類はⅡ度が最も多く（69.1%）、次いでⅢ度（30.2%）であった。割合の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が 45.9%、無作為割付けの 7 日より前 3 ヵ月以内が 33.8%であり、無作為割付け前 7 日以内は 20.3%であった。ベースラインの心電図で心房細動が確認された被験者の割合は 38.2%であった（B002803/Table 8.1.1/27）。

ベースラインの SBP の平均値±SD は 129.39±15.32mmHg であった。ベースラインで SBP が 90～130mmHg 未満及び 130～160mmHg 未満であった被験者の割合はそれぞれ 49.6%及び 48.1%と同程度であった（B002803/Table 8.1.1/27）。

ベースラインの eGFR の平均値±SD は 62.11±19.73mL/min/1.73m^2 であった。ベースラインの eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上であった被験者の割合は 51.9%であり、60mL/min/1.73m^2 未満が 48.1%であった。ベースラインの UACR の幾何平均値（幾何 SD）は 24.77（5.53）mg/g であった。ベースラインのアルブミン尿（UACR）は、30mg/g 未満が過半数（58.5%）であり、30～300mg/g 未満が 28.5%、300mg/g 以上が 9.6%であった（B002803/Table 8.1.1/27）。

ベースラインの血清カリウム値の平均値±SD は 4.37±0.47mmol/L であった。ベースラインの血清カリウム値が 4.5mmol/L 以下であった被験者の割合は 65.4%であった。ベースラインの NT-proBNP の中央値は 1,041.40pg/mL であった。ベースラインで糖尿病を有する被験者の割合は 40.6%であった（B002803/Table 8.1.1/27）。

表 2.7.3.2-6　ベースラインの疾患特性（試験 20103、FAS）

	Finerenone N=3003 (100%)	**Placebo N=2998 (100%)**
Baseline LVEF (%)		
n	2997	2996
Mean (SD)	52.64 (7.82)	52.49 (7.81)
Median	53.00	52.45
Min, Max	34.0, 83.0	40.0, 83.8
Baseline LVEF category		
<60%	2422 (80.7%)	2424 (80.9%)
≥60%	575 (19.1%)	572 (19.1%)
Baseline LVEF category		
<50%	1093 (36.4%)	1079 (36.0%)
≥50% – <60%	1329 (44.3%)	1345 (44.9%)
≥60%	575 (19.1%)	572 (19.1%)
History of LVEF <40%		
Yes	147 (4.9%)	126 (4.2%)
NYHA class		
NYHA class II	2081 (69.3%)	2065 (68.9%)
NYHA class III	903 (30.1%)	910 (30.4%)
NYHA class IV	18 (0.6%)	23 (0.8%)
missing	1 (<0.1%)	0
Index HF event		
≤7 days from randomization	609 (20.3%)	610 (20.3%)
>7 days – ≤3 months	1030 (34.3%)	998 (33.3%)
>3 months or no index HF event	1364 (45.4%)	1390 (46.4%)

	Finerenone N=3003 (100%)	Placebo N=2998 (100%)
Type of (latest) index HF event with respective timing		
Hospitalization for heart failure	1718 (57.2%)	1735 (57.9%)
≤7 days from randomization	501 (16.7%)	504 (16.8%)
>7 days – ≤3 months	813 (27.1%)	794 (26.5%)
>3 months	404 (13.5%)	437 (14.6%)
Urgent HF visit	369 (12.3%)	362 (12.1%)
≤7 days from randomization	108 (3.6%)	106 (3.5%)
>7 days – ≤3 months	217 (7.2%)	204 (6.8%)
>3 months	44 (1.5%)	52 (1.7%)
No index event	916 (30.5%)	901 (30.1%)
Atrial fibrillation at baseline ECG		
present	1165 (38.8%)	1128 (37.6%)
Baseline serum potassium (mmol/L)		
Mean (SD)	4.38 (0.48)	4.37 (0.47)
Median	4.40	4.40
Min, Max	2.6, 7.3	2.9, 7.3
Baseline serum potassium (mmol/L) category		
≤4.5 mmol/L	1969 (65.6%)	1958 (65.3%)
>4.5 mmol/L	1034 (34.4%)	1040 (34.7%)
Baseline serum potassium (mmol/L) category		
≤4.8 mmol/L	2571 (85.6%)	2581 (86.1%)
>4.8 to ≤5.0 mmol/L	223 (7.4%)	215 (7.2%)
>5.0 mmol/L	209 (7.0%)	202 (6.7%)
Baseline SBP (mmHg)		
n	3002	2997
Mean (SD)	129.47 (15.35)	129.30 (15.30)
Median	130.00	129.50
Min, Max	80.5, 180.5	74.0, 181.0
SBP at baseline (mmHg)		
<90 mmHg	2 (<0.1%)	4 (0.1%)
90 – <130 mmHg	1465 (48.8%)	1510 (50.4%)
130 – <160 mmHg	1467 (48.9%)	1421 (47.4%)
≥160 mmHg	68 (2.3%)	62 (2.1%)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2)		
Mean (SD)	61.94 (19.42)	62.27 (20.04)
Median	60.90	61.00
Min, Max	19.9, 118.2	4.3, 133.2
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2) category		
<60 mL/min/1.73 m^2	1451 (48.3%)	1437 (47.9%)
≥60 mL/min/1.73 m^2	1552 (51.7%)	1561 (52.1%)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2) category		
<45 mL/min/1.73 m^2	649 (21.6%)	683 (22.8%)
45 – <60 mL/min/1.73 m^2	802 (26.7%)	754 (25.2%)
60 – <90 mL/min/1.73 m^2	1278 (42.6%)	1274 (42.5%)
≥90 mL/min/1.73 m^2	274 (9.1%)	287 (9.6%)
Diabetes Mellitus at baseline		
present	1217 (40.5%)	1222 (40.8%)
ACEI, ARB or ARNI use at baseline		
Yes	2379 (79.2%)	2380 (79.4%)
SGLT-2 inhibitors use at baseline		
Yes	393 (13.1%)	424 (14.1%)
Baseline NT-proBNP (pg/mL)		
n	2930	2913
Geom mean (Geom SD)	932.93 (3.10)	921.94 (3.10)
Median	1052.50	1028.00
Min, Max	10.2, 39357.9	10.2, 61579.4
Baseline UACR (mg/g)		
n	2901	2896
Geom mean (Geom SD)	24.66 (5.53)	24.89 (5.54)
Median	18.00	19.00
Min, Max	0.8, 10135.0	1.0, 11451.0

	Finerenone N=3003 (100%)	Placebo N=2998 (100%)
Baseline albuminuria (mg/g) category		
<30 mg/g	1765 (58.8%)	1746 (58.2%)
30 – <300 mg/g	844 (28.1%)	868 (29.0%)
≥300 mg/g	292 (9.7%)	282 (9.4%)
missing	102 (3.4%)	102 (3.4%)

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker, ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ECG = electrocardiogram, eGFR = estimated glomerular filtration rate, HF = heart failure, LVEF = left ventricular ejection fraction, NT-proBNP = N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide, NYHA = New York Heart Association, SBP = systolic blood pressure, SGLT-2 = sodium-glucose co-transporter-2, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio
Source: B002803/Table 8.1.1/27

日本人集団

日本人集団における人口統計学的特性を表 2.7.3.2-7 に示す。

被験者の 34.3%が女性であり、プラセボ群の 1 例を除きアジア人であった。平均年齢±SD は 76.20±9.55 歳であった。被験者の割合の高かった年齢層は、75～84 歳が 49.3%及び 65～74 歳が 22.7%であった。平均 BMI±SD は 23.98±4.49kg/m^2 であった（B002803_J/Table 8.1.1/21）。

表 2.7.3.2-7 人口統計学的特性（試験 20103、日本人集団、FAS）

	Finerenone N=143 (100%)	Placebo N=143 (100%)
Sex		
Male	96 (67.1%)	92 (64.3%)
Female	47 (32.9%)	51 (35.7%)
Race		
Asian	143 (100.0%)	142 (99.3%)
Multiple	0	1 (0.7%)
Region (pooled region for stratified analysis)		
Asia	143 (100.0%)	143 (100.0%)
Region (pooled region for subgroup analysis)		
Asia	143 (100.0%)	143 (100.0%)
Age (years)		
Mean (standard deviation)	75.65 (9.70)	76.76 (9.39)
Median	78.00	79.00
Min, Max	45.0, 95.0	47.0, 94.0
Age group (years)		
40 – <65 years	19 (13.3%)	14 (9.8%)
65 – <75 years	35 (24.5%)	30 (21.0%)
75 – <85 years	66 (46.2%)	75 (52.4%)
≥85 years	23 (16.1%)	24 (16.8%)
Body Mass Index (kg/m^2)		
n	143	143
Mean (standard deviation)	24.35 (4.65)	23.62 (4.31)
Median	24.20	23.20
Min, Max	15.2, 48.1	13.5, 36.3
Baseline body mass index (kg/m^2)		
<18.5 kg/m^2	11 (7.7%)	14 (9.8%)
18.5 – <25 kg/m^2	76 (53.1%)	84 (58.7%)
25 – <30 kg/m^2	44 (30.8%)	34 (23.8%)
30 – <35 kg/m^2	9 (6.3%)	9 (6.3%)
≥35 kg/m^2	3 (2.1%)	2 (1.4%)
Smoking History		
Never	50 (35.0%)	56 (39.2%)
Former	73 (51.0%)	77 (53.8%)
Current	20 (14.0%)	10 (7.0%)

	Finerenone N=143 (100%)	Placebo N=143 (100%)
Alcohol Use		
Abstinent	77 (53.8%)	75 (52.4%)
Light	54 (37.8%)	58 (40.6%)
Moderate	12 (8.4%)	10 (7.0%)
Heavy	0	0

Source: B002803_J/Table 8.1.1/21

日本人集団におけるベースラインの疾患特性を表 2.7.3.2-8 に示す。

ベースラインの LVEF の平均値±SD は 55.08±9.59%で、LVEF が 50%未満であった被験者の割合が 35.0%、50%以上 60%未満が 32.2%であった。LVEF 40%未満の病歴を有する被験者の割合は 9.1%であった。NYHA 心機能分類はⅡ度が 90.6%、Ⅲ度が 9.4%であり、Ⅳ度の被験者はいなかった。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が 53.8%、無作為割付けの 7 日より前 3 ヵ月以内が 39.5%であり、無作為割付け前 7 日以内は 6.6%であった。ベースラインの心電図で心房細動が確認された被験者の割合は 42.0%であった（B002803_J/Table 8.1.1/25）。

ベースラインの SBP の平均値±SD は 127.12±17.57mmHg であった。ベースラインで SBP が 90～130mmHg 未満及び 130～160mmHg 未満であった被験者の割合はそれぞれ 54.2%及び 42.7%であった（B002803_J/Table 8.1.1/25）。

ベースラインの eGFR の平均値±SD は 50.08±15.16mL/min/1.73m^2 であった。ベースラインの eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以上であった被験者の割合は 26.6%であり、60mL/min/1.73m^2 未満が 73.4%であった。ベースラインのUACRの幾何平均値（幾何SD）は36.32（5.13）mg/gであった。ベースラインのアルブミン尿（UACR）は、30mg/g 未満が約半数（50.7%）であり、30～300mg/g 未満が 37.4%、300mg/g 以上が 11.5%であった（B002803_J/Table 8.1.1/25）。

ベースラインの血清カリウム値の平均値±SD は 4.28±0.40mmol/L であった。ベースラインの血清カリウム値が 4.5mmol/L 以下であった被験者の割合は 73.1%であった。ベースラインの NT-proBNP の中央値は 1,441.60pg/mL であった。ベースラインで糖尿病を有する被験者の割合は 40.9%であった（B002803_J/Table 8.1.1/25）。

表 2.7.3.2-8 ベースラインの疾患特性（試験 20103、日本人集団、FAS）

	Finerenone N=143 (100%)	Placebo N=143 (100%)
Baseline LVEF (%)		
n	143	143
Mean (SD)	55.26 (9.88)	54.91 (9.32)
Median	55.00	54.00
Min, Max	40.0, 80.0	40.0, 83.8
Baseline LVEF category		
<60%	96 (67.1%)	96 (67.1%)
≥60%	47 (32.9%)	47 (32.9%)
Baseline LVEF category		
<50%	51 (35.7%)	49 (34.3%)
≥50% – <60%	45 (31.5%)	47 (32.9%)
≥60%	47 (32.9%)	47 (32.9%)
History of LVEF <40%		
Yes	13 (9.1%)	13 (9.1%)
NYHA class		
NYHA class II	131 (91.6%)	128 (89.5%)
NYHA class III	12 (8.4%)	15 (10.5%)
NYHA class IV	0	0
missing	0	0
Index HF event		
≤7 days from randomization	6 (4.2%)	13 (9.1%)
>7 days – ≤3 months	61 (42.7%)	52 (36.4%)
>3 months or no index HF event	76 (53.1%)	78 (54.5%)
Type of (latest) index HF event with respective timing		
Hospitalization for heart failure	97 (67.8%)	89 (62.2%)
≤7 days from randomization	6 (4.2%)	11 (7.7%)
>7 days – ≤3 months	59 (41.3%)	48 (33.6%)
>3 months	32 (22.4%)	30 (21.0%)
Urgent HF visit	3 (2.1%)	8 (5.6%)
≤7 days from randomization	0	2 (1.4%)
>7 days – ≤3 months	2 (1.4%)	4 (2.8%)
>3 months	1 (0.7%)	2 (1.4%)
No index event	43 (30.1%)	46 (32.2%)
Atrial fibrillation at baseline ECG		
present	63 (44.1%)	57 (39.9%)
Baseline serum potassium (mmol/L)		
Mean (SD)	4.29 (0.40)	4.27 (0.41)
Median	4.20	4.30
Min, Max	3.1, 5.5	3.2, 5.4
Baseline serum potassium (mmol/L) category		
≤4.5 mmol/L	105 (73.4%)	104 (72.7%)
>4.5 mmol/L	38 (26.6%)	39 (27.3%)
Baseline serum potassium (mmol/L) category		
≤4.8 mmol/L	131 (91.6%)	133 (93.0%)
>4.8 to ≤5.0 mmol/L	9 (6.3%)	7 (4.9%)
>5.0 mmol/L	3 (2.1%)	3 (2.1%)
Baseline SBP (mmHg)		
n	143	143
Mean (SD)	126.96 (17.44)	127.29 (17.76)
Median	128.00	128.00
Min, Max	89.5, 165.5	84.5, 168.5
SBP at baseline (mmHg)		
<90 mmHg	1 (0.7%)	1 (0.7%)
90 – <130 mmHg	76 (53.1%)	79 (55.2%)
130 – <160 mmHg	64 (44.8%)	58 (40.6%)
≥160 mmHg	2 (1.4%)	5 (3.5%)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2)		
Mean (SD)	50.71 (14.79)	49.45 (15.55)
Median	48.10	48.00
Min, Max	25.6, 97.4	24.3, 86.2

	Finerenone N=143 (100%)	Placebo N=143 (100%)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2) category		
<60 mL/min/1.73 m^2	103 (72.0%)	107 (74.8%)
≥60 mL/min/1.73 m^2	40 (28.0%)	36 (25.2%)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2) category		
<45 mL/min/1.73 m^2	58 (40.6%)	66 (46.2%)
45 – <60 mL/min/1.73 m^2	45 (31.5%)	41 (28.7%)
60 – <90 mL/min/1.73 m^2	39 (27.3%)	36 (25.2%)
≥90 mL/min/1.73 m^2	1 (0.7%)	0
Diabetes Mellitus at baseline		
present	58 (40.6%)	59 (41.3%)
ACEI, ARB or ARNI use at baseline		
Yes	106 (74.1%)	104 (72.7%)
SGLT-2 inhibitors use at baseline		
Yes	30 (21.0%)	29 (20.3%)
Baseline NT-proBNP (pg/mL)		
n	143	143
Geom mean (Geom SD)	1330.45 (2.39)	1228.14 (2.86)
Median	1410.20	1454.20
Min, Max	119.1, 9711.7	32.7, 7240.0
Baseline UACR (mg/g)		
n	143	142
Geom mean (Geom SD)	34.56 (5.17)	38.19 (5.11)
Median	26.00	29.50
Min, Max	1.9, 3974.0	1.6, 3828.0
Baseline albuminuria (mg/g) category		
<30 mg/g	74 (51.7%)	71 (49.7%)
30 – <300 mg/g	53 (37.1%)	54 (37.8%)
≥300 mg/g	16 (11.2%)	17 (11.9%)
missing	0	1 (0.7%)

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker, ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ECG = electrocardiogram, eGFR = estimated glomerular filtration rate, HF = heart failure, LVEF = left ventricular ejection fraction, NT-proBNP = N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide, NYHA = New York Heart Association, SBP = systolic blood pressure, SGLT-2 = sodium-glucose co-transporter-2, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio
Source: B002803_J/Table 8.1.1/25

2.7.3.2.1.6.2 病歴及び手術歴

病歴は FAS の全例に認められた（B002803/Table 8.1.2/3）。本試験で事前に特定された注目すべき病歴を表 2.7.3.2-9 に示す。注目すべき病歴の定義については B002803/Section 10.1.9/Section 6.1.3 を参照のこと。

注目すべき病歴は両群で同様であった。FAS の全例で病歴として報告された心不全は、ベースライン時にほぼ全例（フィネレノン群 99.7%、プラセボ群 99.6%）で持続していた。その他に多く報告された病歴は高血圧であり、次いで、心房細動又は心房粗動、2 型糖尿病及び冠動脈疾患であった。

表 2.7.3.2-9 注目すべき病歴（試験 20103、FAS）

	Finerenone N=3003 (100%)		Placebo N=2998 (100%)	
	Medical history	Ongoing at baseline	Medical history	Ongoing at baseline
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cardiac Failure (MLG)	3003 (100.0%)	2993 (99.7%)	2998 (100.0%)	2986 (99.6%)
Atrial fibrillation/flutter (PBMQ)	1669 (55.6%)	1501 (50.0%)	1650 (55.0%)	1494 (49.8%)
Pattern				
Paroxysmal	571 (19.0%)		552 (18.4%)	
Persistent	360 (12.0%)		367 (12.2%)	
Permanent	705 (23.5%)		699 (23.3%)	
Hypertension (MLG)	2640 (87.9%)	2634 (87.7%)	2685 (89.6%)	2678 (89.3%)
Myocardial Infarction (MLG)	784 (26.1%)	43 (1.4%)	757 (25.3%)	39 (1.3%)
Coronary Artery Bypass Graft (PBMQ)	460 (15.3%)	132 (4.4%)	456 (15.2%)	132 (4.4%)
Percutaneous coronary intervention (PBMQ)	746 (24.8%)	11 (0.4%)	725 (24.2%)	14 (0.5%)
Peripheral Arterial Occlusive Disease (PBMQ)	284 (9.5%)	253 (8.4%)	273 (9.1%)	248 (8.3%)
Type 2 diabetes mellitus (PT)	1217 (40.5%)	1217 (40.5%)	1223 (40.8%)	1222 (40.8%)
COVID-19 (SMQ narrow)	265 (8.8%)	4 (0.1%)	257 (8.6%)	5 (0.2%)
Hepatic cirrhosis (PT)	12 (0.4%)	10 (0.3%)	15 (0.5%)	15 (0.5%)
Chronic Obstructive Pulmonary Disease (PT)	380 (12.7%)	379 (12.6%)	393 (13.1%)	387 (12.9%)
Sleep Apnoea Syndrome (PT)	191 (6.4%)	189 (6.3%)	210 (7.0%)	207 (6.9%)
Hyperlipidemia (MLG)	765 (25.5%)	758 (25.2%)	767 (25.6%)	763 (25.5%)
Coronary Artery Disease (PBMQ)	1143 (38.1%)	1108 (36.9%)	1157 (38.6%)	1124 (37.5%)
Ischemic Stroke/Transitory Ischemic Attack (PBMQ)	427 (14.2%)	63 (2.1%)	404 (13.5%)	69 (2.3%)
Chronic Kidney Disease (PT)	564 (18.8%)	562 (18.7%)	549 (18.3%)	548 (18.3%)

MLG = MedDRA Labeling Group, PBMQ = project-specific Bayer MedDRA queries, PT = preferred term, SMQ = standard MedDRA queries
Source: B002803/Table 8.1.2/1

日本人集団

日本人集団における本試験で事前に特定された注目すべき病歴を表 2.7.3.2-10 に示す。

FAS の全例で病歴として報告された心不全は、ベースライン時に全例で持続していた。その他に多く報告された病歴は高血圧であり、次いで、心房細動又は心房粗動、2 型糖尿病及び CKD であった。

表 2.7.3.2-10 注目すべき病歴（試験 20103、日本人集団、FAS）

	Finerenone N=143 (100%)		Placebo N=143 (100%)	
	Medical history	Ongoing at baseline	Medical history	Ongoing at baseline
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cardiac Failure (MLG)	143 (100.0%)	143 (100.0%)	143 (100.0%)	143 (100.0%)
Atrial fibrillation/flutter (PBMQ)	92 (64.3%)	81 (56.6%)	76 (53.1%)	72 (50.3%)
Pattern				
Paroxysmal	25 (17.5%)		24 (16.8%)	
Persistent	33 (23.1%)		22 (15.4%)	
Permanent	32 (22.4%)		30 (21.0%)	
Hypertension (MLG)	115 (80.4%)	114 (79.7%)	123 (86.0%)	123 (86.0%)
Myocardial Infarction (MLG)	29 (20.3%)	13 (9.1%)	27 (18.9%)	16 (11.2%)
Coronary Artery Bypass Graft (PBMQ)	15 (10.5%)	1 (0.7%)	16 (11.2%)	3 (2.1%)
Percutaneous coronary intervention (PBMQ)	40 (28.0%)	0	39 (27.3%)	0
Peripheral Arterial Occlusive Disease (PBMQ)	7 (4.9%)	4 (2.8%)	11 (7.7%)	9 (6.3%)
Type 2 diabetes mellitus (PT)	58 (40.6%)	58 (40.6%)	59 (41.3%)	59 (41.3%)
COVID-19 (SMQ narrow)	1 (0.7%)	0	0	0
Hepatic cirrhosis (PT)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Chronic Obstructive Pulmonary Disease (PT)	10 (7.0%)	10 (7.0%)	6 (4.2%)	6 (4.2%)
Sleep Apnoea Syndrome (PT)	12 (8.4%)	12 (8.4%)	6 (4.2%)	6 (4.2%)
Hyperlipidemia (MLG)	28 (19.6%)	27 (18.9%)	24 (16.8%)	24 (16.8%)
Coronary Artery Disease (PBMQ)	30 (21.0%)	26 (18.2%)	30 (21.0%)	30 (21.0%)
Ischemic Stroke/Transitory Ischemic Attack (PBMQ)	27 (18.9%)	10 (7.0%)	19 (13.3%)	13 (9.1%)
Chronic Kidney Disease (PT)	46 (32.2%)	46 (32.2%)	47 (32.9%)	47 (32.9%)

MLG = MedDRA Labeling Group, PBMQ = project-specific Bayer MedDRA queries, PT = preferred term, SMQ = standard MedDRA queries
Source: B002803_J/Table 8.1.2/1

2.7.3.2.1.6.3 併用薬

前治療薬及び併用薬の使用状況は両群で同様であった（B002803/Table 8.1.3/1～3）。

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）（79.3%）、若しくはアンジオテンシン受容体/ネプリライシン阻害薬（ARNI）（8.5%）を使用していた。その他にベースラインで多く使用されていた注目すべき併用薬は、β遮断薬が 84.9%、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）基質が 76.2%、スタチンが 67.5%であった。ナトリウム-グルコース共輸送体（SGLT）2 阻害薬は 13.6%が使用していた（B002803/Table 8.1.3/4）。

治験薬投与開始日以降に開始した事前に特定された注目すべき併用薬を表 2.7.3.2-11 に示す。注目すべき併用薬の定義については B002803/Section 10.1.9/Section 6.1.4 を参照のこと。

治験薬投与開始後の併用薬の使用状況は、両群でおおむね同様であった。例外として、治験薬投与開始後に新たに開始した併用薬の使用割合が、高カリウム血症治療薬はプラセボ群（1.4%）と比較してフィネレノン群（3.4%）で高く、カリウム補給剤はフィネレノン群（12.8%）と比較してプラセボ群（18.6%）で高かった。カルシウム拮抗薬はフィネレノン群で 17.4%及びプラセボ群で 19.7%、SGLT2 阻害薬はそれぞれ 19.8%及び 21.9%が使用していた。ACEI、ARB、高カリウム血症治療薬、SGLT2 阻害薬及び利尿薬のベースライン前後の使用状況については B002803/Table 8.1.3/7 を参照のこと。

MRA を治験薬投与開始後に新たに開始した被験者の割合は、フィネレノン群で 13.7%及びプラセボ群で 13.9%であった。最も多かった薬剤はスピロノラクトンで、フィネレノン群で 10.0%及びプラセボ群で 10.1%であった。ただし、MRA はほとんどの被験者で治験薬投与終了後に開始されており、治験薬投与終了前に MRA を開始した被験者はフィネレノン群で 3.6%及びプラセボ群で 4.8%のみであった（B002803/Table 8.1.3/8）。

表 2.7.3.2-11　治験薬投与開始日以降に開始した注目すべき併用薬（試験 20103、FAS）

	Finerenone N=3003 (100%)	**Placebo N=2998 (100%)**
Number (%) of participants who took at least 1 drug of an SDG of interest	**2283 (76.0%)**	**2309 (77.0%)**
ACEIs or ARBs	995 (33.1%)	1022 (34.1%)
ARNIs	217 (7.2%)	250 (8.3%)
Beta-blocker	999 (33.3%)	1014 (33.8%)
Loop diuretics	1441 (48.0%)	1441 (48.1%)
Thiazide diuretics	208 (6.9%)	213 (7.1%)
Digoxin	199 (6.6%)	189 (6.3%)
Nitrates	266 (8.9%)	282 (9.4%)
Potassium supplements	385 (12.8%)	557 (18.6%)
Potassium lowering agents (including binders)	102 (3.4%)	41 (1.4%)
Alpha blocking agents	400 (13.3%)	456 (15.2%)
Calcium channel blockers	523 (17.4%)	591 (19.7%)
Centrally acting antihypertensives	67 (2.2%)	70 (2.3%)
CYP3A4 inhibitors	1252 (41.7%)	1269 (42.3%)
CYP3A4 inducers	385 (12.8%)	380 (12.7%)
Aspirin	276 (9.2%)	265 (8.8%)
Statins	530 (17.6%)	519 (17.3%)
MRAs	410 (13.7%)	418 (13.9%)
OATP substrates	846 (28.2%)	876 (29.2%)
Insulins and analogues	305 (10.2%)	289 (9.6%)
SGLT-2 inhibitors	596 (19.8%)	656 (21.9%)
Other anti-diabetic drugs	395 (13.2%)	401 (13.4%)

Medications taken within the treatment period are included in this table, if started **after** start of study intervention.
A participant is counted only once within each Standard Drug Group.
Other anti-diabetic drugs includes dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 agonists, biguanides, sulfonylureas, alpha glucosidase inhibitors, metiglinides or thiazolidinediones
ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker, ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor, CYP3A4 = cytochrome P450 isoenzyme 3A4, MRA= mineralcorticoid receptor antagonist, OATP = organic anion transporting polypeptides, SDG = Standard Drug Group, SGLT-2 = sodium-glucose co-transporter-2
Source: B002803/Table 8.1.3/6

日本人集団

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 94.1%）。FAS のほとんどが、ACEI 又は ARB（73.4%）若しくは ARNI（8.7%）を使用していた。その他に多く使用された注目すべき併用薬は、β遮断薬が 81.8%、OATP 基質が 59.8%であった。SGLT2 阻害薬は 20.6%が使用していた（B002803_J/Table 8.1.3/4）。

日本人集団における治験薬投与開始日以降に開始した事前に特定された注目すべき併用薬を表 2.7.3.2-12 に示す。

治験薬投与開始後に新たに開始した併用薬の使用割合において、高カリウム血症治療薬はプラセボ群（4.2%）と比較してフィネレノン群（9.1%）で高く、カリウム補給剤はフィネレノン群（14.7%）と比較してプラセボ群（23.1%）で高かった。カルシウム拮抗薬はフィネレノン群で 29.4%及びプラセボ群で 35.0%、SGLT2 阻害薬はそれぞれ 32.2%及び 35.7%が使用していた。

ACEI、ARB、高カリウム血症治療薬、SGLT2 阻害薬及び利尿薬のベースライン前後の使用状況については B002803_J/Table 8.1.3/7 を参照のこと。

MRA を治験薬投与開始後に新たに開始した被験者の割合は、フィネレノン群で 21.0%及びプラセボ群で 19.6%であった。最も多かった薬剤はスピロノラクトンで、フィネレノン群で 14.7%及びプラセボ群で 13.3%であった。ただし、MRA はほとんどの被験者で治験薬投与終了後に開始されており、治験薬投与終了前に MRA を開始した被験者はフィネレノン群で 2 例（1.4%）及びプラセボ群で 5 例（3.5%）のみであった（B002803_J/Table 8.1.3/8）。

表 2.7.3.2-12　治験薬投与開始日以降に開始した注目すべき併用薬（試験 20103、日本人集団、FAS）

	Finerenone N=143 (100%)	**Placebo N=143 (100%)**
Number (%) of participants who took at least 1 drug of an SDG of interest	**131 (91.6%)**	**131 (91.6%)**
ACEIs or ARBs	63 (44.1%)	67 (46.9%)
ARNIs	22 (15.4%)	33 (23.1%)
Beta-blocker	55 (38.5%)	53 (37.1%)
Loop diuretics	83 (58.0%)	83 (58.0%)
Thiazide diuretics	7 (4.9%)	23 (16.1%)
Digoxin	5 (3.5%)	7 (4.9%)
Nitrates	17 (11.9%)	20 (14.0%)
Potassium supplements	21 (14.7%)	33 (23.1%)
Potassium lowering agents (including binders)	13 (9.1%)	6 (4.2%)
Alpha blocking agents	31 (21.7%)	51 (35.7%)
Calcium channel blockers	42 (29.4%)	50 (35.0%)
Centrally acting antihypertensives	0	0
CYP3A4 inhibitors	88 (61.5%)	76 (53.1%)
CYP3A4 inducers	22 (15.4%)	23 (16.1%)
Aspirin	15 (10.5%)	11 (7.7%)
Statins	20 (14.0%)	14 (9.8%)
MRAs	30 (21.0%)	28 (19.6%)
OATP substrates	53 (37.1%)	57 (39.9%)
Insulins and analogues	16 (11.2%)	23 (16.1%)
SGLT-2 inhibitors	46 (32.2%)	51 (35.7%)
Other anti-diabetic drugs	17 (11.9%)	15 (10.5%)

Medications taken within the treatment period are included in this table, if started **after** start of study intervention.
A participant is counted only once within each Standard Drug Group.
Other anti-diabetic drugs includes dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 agonists, biguanides, sulfonylureas, alpha glucosidase inhibitors, metiglinides or thiazolidinediones
ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker, ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor, CYP3A4 = cytochrome P450 isoenzyme 3A4, MRA= mineralcorticoid receptor antagonist, OATP = organic anion transporting polypeptides, SDG = Standard Drug Group, SGLT-2 = sodium-glucose co-transporter-2
Source: B002803_J/Table 8.1.3/6

2.7.3.2.1.7 有効性の結果

本項では、主にFASにおける有効性の結果を示す。

統計学的仮説検定の結果を2.7.3.2.1.7.1に、有効性主要評価項目及び副次評価項目の結果をそれぞれ2.7.3.2.1.7.2及び2.7.3.2.1.7.3に示す。

COVID-19及びロシア/ウクライナ危機に関する本試験への影響はわずかであった。有効性評価に関するこれらの影響についてはB002803/Section 5.1.7を参照のこと。

2.7.3.2.1.7.1 有効性の主要評価項目及び副次評価項目の統計学的仮説検定の要約

有効性の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、検定全体のfamily-wiseの第1種の過誤確率を制御し、多重性を調整するため、逐次的検定手順を用いた（B002803/Section 10.1.9/Section 4.7）。

有効性の主要評価項目及び副次評価項目の統計学的仮説検定結果の要約を表 2.7.3.2-13 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）〕において、p 値が事前に規定した本検定に適用する有意水準 0.04967 を下回り（p＝0.0072）、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が認められた。心血管複合エンドポイント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、本試験における主要目的を達成した。

事前に規定した逐次的検定手順に従い、副次評価項目であるすべての（初発及び再発）心不全イベントについて検定を行った結果、事前に規定した有意水準を満たし（p＝0.0062）、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が認められた。

次に、副次評価項目であるKCCQ-TSS及びNYHA心機能分類について、Bonferroni-Holm法を用いて検定を行った。

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において、事前に規定した有意水準を満たし（p＜0.0001）、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が認められた。

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、事前に規定した有意水準を満たさず、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。したがって、逐次的検定手順は中止され、残りの副次評価項目（50%腎複合エンドポイント）の検定は探索的に実施した。

すべての原因による死亡までの期間について、事前に規定したとおり、主要仮説の棄却後、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。

表 2.7.3.2-13 有効性の主要評価項目及び副次評価項目の統計学的仮説検定結果の要約（試験 20103、FAS）

Endpoint	p-value threshold	p-value	Statistical significance achieved
Primary CV composite endpoint:			
CV death and total (first and recurrent) HF events (HHF and urgent HF visit)	0.04967	0.0072	Yes
Secondary Endpoints:			
Total HF events	0.04967	0.0062	Yes
Change from Baseline in KCCQ-TSS	0.024835	<.0001	Yes
Improvement in NYHA class	0.04967	0.9295	No
Renal composite endpoint of time to sustained decrease in eGFR ≥50% relative to baseline over at least 4 weeks, or sustained eGFR decline to <15 mL/min/1.73 m^2 or initiation of dialysis or renal transplantation	0.04967	0.1071	No
All-cause mortality [a]	0.05	0.2794	--

a All-cause mortality was tested outside of the testing hierarchy.
CV=cardiovascular, HF=heart failure, HHF = hospitalization for heart failure, KCCQ-TSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – total symptom score, NYHA = New York Heart Association
Source: B002803/Table 8.2.1/1, 8.2.2/1

2.7.3.2.1.7.2 有効性主要評価項目：心血管複合エンドポイント

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）〕及び各構成要素の結果の要約を表 2.7.3.2-14 に示す。

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（Rate ratio）〔両側 95%信頼区間（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 2.7.3.2-13）。

心血管複合エンドポイントの被験者 1 例あたりの発現件数は、ほとんどが 1 件（フィネレノン群 13.1%、プラセボ群 14.2%）又は 2 件（3.8%、5.4%）であり、5 件以上であった被験者はわずか（0.9%、1.1%）であった（B002803/Table 8.2.1.1/2）。

打ち切りイベントである心血管系以外の原因による死亡及び原因不明の死亡において、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 0.94（0.79～1.12）であり、発現率は両群で同程度であった。

表 2.7.3.2-14 心血管複合エンドポイント及び各構成要素の結果の要約（試験 20103、FAS）

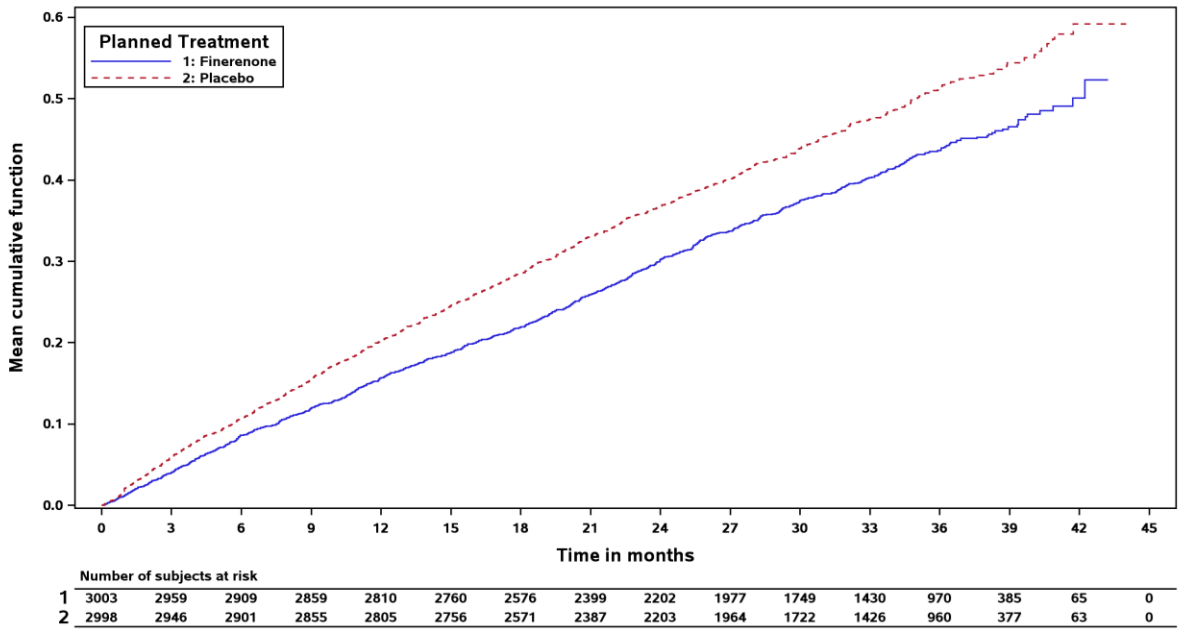
	Finerenone N=3003 (100%)		Placebo N=2998 (100%)		Ratio
	E (n, %)	E/100 p-yrs	E (n, %)	E/100 p-yrs	(95% CI)
Event of interest: CV composite endpoint	**1083 (624; 20.8%)**	**14.88**	**1283 (719; 24.0%)**	**17.70**	**RR[a] 0.84 [0.74; 0.95]**
CV death	242 (242; 8.1%)	3.33	260 (260; 8.7%)	3.59	csHR[b] 0.93 [0.78; 1.11]
HF events	842 (479; 16.0%)	11.57	1024 (573; 19.1%)	14.12	RR[a] 0.82 [0.71; 0.94]
HHF	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	-
Censoring events: Non-CV death and undetermined death	**249 (249; 8.3%)**	**3.42**	**262 (262; 8.7%)**	**3.61**	**csHR[b] 0.94 [0.79; 1.12]**
Non-CV death	185 (185; 6.2%)	2.54	183 (183; 6.1%)	2.52	-
Undetermined death	64 (64; 2.1%)	0.88	79 (79; 2.6%)	1.09	-

a Rate ratio from stratified Andersen-Gill model (Finerenone/Placebo) [95% CI]
b Cause-specific hazard ratio from stratified Cox proportional hazards model (Finerenone/Placebo) [95% CI]
Events were adjudicated by an independent adjudication committee and considered from randomization up until the cut-off date.
Considering non-CV and undetermined death as censoring event for the CV composite of CV death and HF events, a participant is counted with the time and type of all their events observed after randomization.
If a participant experienced an HF event and subsequently died for a CV reason, this was considered as 2 separate events for the primary analysis unless the participant died on the same calendar day as the HF event (but still counted as both an HF event and CV death for the individual components). If a participant was hospitalized for HF shortly after an urgent HF visit, this was considered as 2 separate events for the primary analysis unless they occurred on the same calendar day.
The incidence rate is estimated as number of respective events divided by the cumulative at-risk time in the reference population, where a participant is no longer at risk once a terminal event of interest (CV death) or a censoring event (non-CV or undetermined death), whatever comes first, occurred.
csHR = cause-specific hazard ratio, CV = cardiovascular, CV composite endpoint = 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, n = number of participants with at least one event, N = total number of participants, p-yrs = patient-years, RR = rate ratio
Source: B002803/Table 8.2.1.1/1, 8.2.1.1/3, 8.2.1.3/2, 8.2.2.1/3

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 2.7.3.2-5 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（B002803/Table 8.2.1.1/4）。

図 2.7.3.2-5　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事前に規定した感度分析及び補足的解析の結果は、主要解析の結果と一貫していた。感度分析の結果は 2.7.6.5.2.2.2.1 及び B002803/Section 5.1.2.1、補足的解析の結果は B002803/Section 5.1.2.2 を参照のこと。

主な補足的解析の結果を以下に示す。

- 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、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 2.7.3.2-14）。
- 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（B002803/Table 8.2.1.3/5）。
- 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（B002803/Table 8.2.1.3/28）。
- SAF を対象に治験薬最終投与後 30 日までに発現したイベントのみを対象とした On-treatment 解析において、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 0.71（0.62～0.81）であった（B002803/Table 8.2.1.3/27）。

主要評価項目の部分集団解析の結果については 2.7.3.2.1.7.6.1 を参照のこと。

日本人集団

日本人集団におけ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）〕及び各構成要素の結果の要約を表 2.7.3.2-15 に示す。

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被験者 1 例あたりの発現件数は、ほとんどが 1 件（フィネレノン群 14.7%、プラセボ群 13.3%）であり、5 件以上であった被験者はわずか（1.4%、2.1%）であった（B002803_J/Table 8.2.1.1/2）。

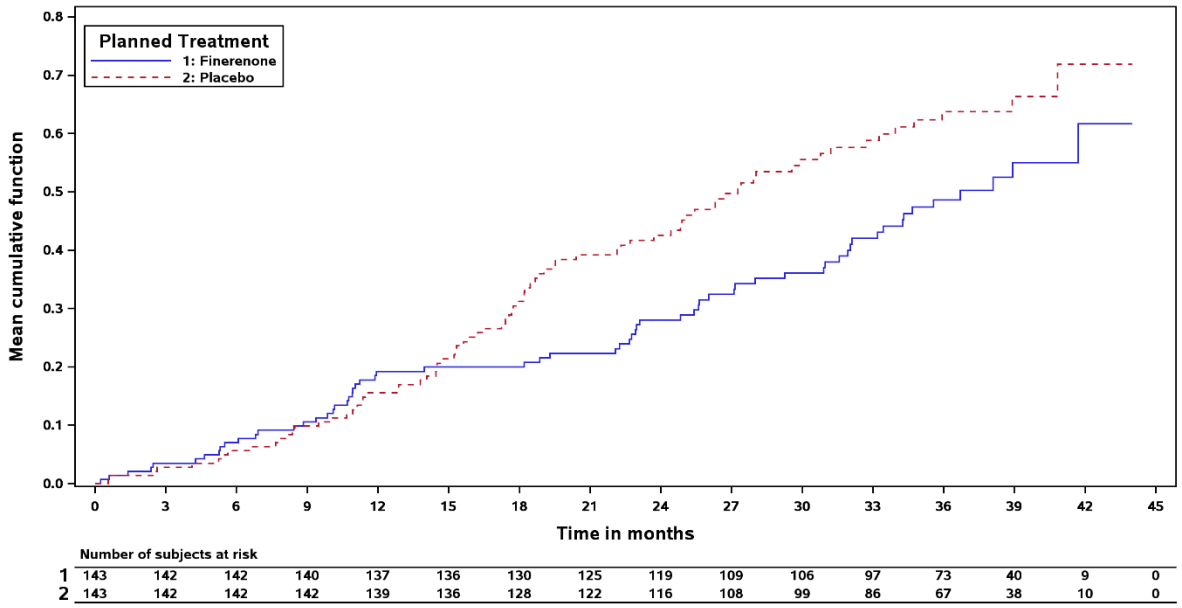
表 2.7.3.2-15　心血管複合エンドポイント及び各構成要素の結果の要約（試験 20103、日本人集団、FAS）

	Finerenone N=143 (100%)		**Placebo** N=143 (100%)		**Ratio**
	E (n, %)	E/100 p-yrs	E (n, %)	E/100 p-yrs	(95% CI)
Event of interest: CV composite endpoint	**63 (35; 24.5%)**	**16.24**	**80 (38; 26.6%)**	**21.08**	**RR[a] 0.76 [0.45; 1.28]**
CV death	13 (13; 9.1%)	3.35	14 (14; 9.8%)	3.69	csHR[b] 0.90 [0.42; 1.91]
HF events	50 (31; 21.7%)	12.89	66 (33; 23.1%)	17.39	RR[a] 0.73 [0.42; 1.27]
HHF	42 (28; 19.6%)	10.82	52 (28; 19.6%)	13.70	-
Urgent HF visit	8 (5; 3.5%)	2.06	14 (11; 7.7%)	3.69	-
Censoring events: Non-CV death and undetermined death	**8 (8; 5.6%)**	**2.06**	**19 (19; 13.3%)**	**5.01**	**csHR[b] 0.40 [0.18; 0.92]**
Non-CV death	7 (7; 4.9%)	1.80	10 (10; 7.0%)	2.63	-
Undetermined death	1 (1; 0.7%)	0.26	9 (9; 6.3%)	2.37	-

a　Rate ratio from stratified Andersen-Gill model (Finerenone/Placebo) [95% CI]
b　Cause-specific hazard ratio from stratified Cox proportional hazards model (Finerenone/Placebo) [95% CI]
Events were adjudicated by an independent adjudication committee and considered from randomization up until the cut-off date.
Considering non-CV and undetermined death as censoring event for the CV composite of CV death and HF events, a participant is counted with the time and type of all their events observed after randomization.
If a participant experienced an HF event and subsequently died for a CV reason, this was considered as 2 separate events for the primary analysis unless the participant died on the same calendar day as the HF event (but still counted as both an HF event and CV death for the individual components). If a participant was hospitalized for HF shortly after an urgent HF visit, this was considered as 2 separate events for the primary analysis unless they occurred on the same calendar day.
The incidence rate is estimated as number of respective events divided by the cumulative at-risk time in the reference population, where a participant is no longer at risk once a terminal event of interest (CV death) or a censoring event (non-CV or undetermined death), whatever comes first, occurred.
csHR = cause-specific hazard ratio, CV = cardiovascular, CV composite endpoint = 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, n = number of participants with at least one event, N = total number of participants, p-yrs = patient-years, RR = rate ratio
Source: B002803_J/Table 8.2.1.1/1, 8.2.1.1/3, 8.2.1.3/2, 8.2.2.1/3

日本人集団での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 2.7.3.2-6 に示す。

図 2.7.3.2-6　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、日本人集団、FAS）



Source: B002803_J/Figure 8.2.1.1/1

日本人集団における心血管複合エンドポイントの主な補足的解析の結果を以下に示す。

- 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、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 0.90（0.42～1.91）であった（表 2.7.3.2-15）。

- 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 0.88（0.56～1.40）であった（B002803_J/Table 8.2.1.3/5）。

- 心血管複合エンドポイントにおいて、1 例あたりの発現イベント数を最大 4 件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 0.76（0.46～1.24）であった（B002803_J/Table 8.2.1.3/28）。

- SAF を対象に治験薬最終投与後 30 日までに発現したイベントのみを対象とした On-treatment 解析において、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 0.40（0.23～0.70）であった（B002803_J/Table 8.2.1.3/27）。

2.7.3.2.1.7.3　有効性副次評価項目

2.7.3.2.1.7.3.1　すべての（初発及び再発）心不全イベント

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）心不全イベントの結果は、主要評価項目の結果と同様であった。すべての心不全イベントの発現件数、発現例数、発現割合及び発現率について、心血管複合エンドポイントの結果と共に表 2.7.3.2-14 に示す。

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 2.7.3.2-13、表 2.7.3.2-14）。

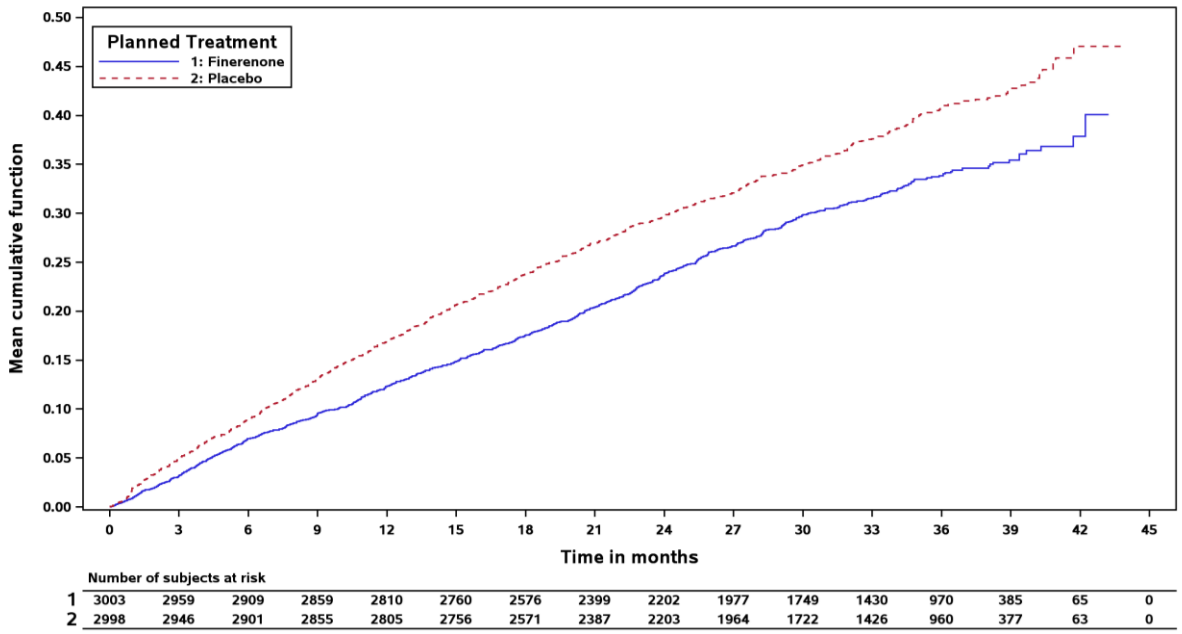
すべての心不全イベントにおける平均累積関数の Nelson-Aalen 推定値のプロットを図 2.7.3.2-7 に示す。

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（B002803/Table 8.2.2.1/4）。

心不全イベントのほとんどは心不全による入院であった（フィネレノン群 744 件、プラセボ群 877 件）。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 2.7.3.2-14）。

心不全イベントの被験者 1 例あたりの発現件数は、ほとんどが 1 件（フィネレノン群 9.9%、プラセボ群11.6%）又は2件（2.9%、4.0%）であり、5件以上であった被験者はわずか（0.8%、0.9%）であった（B002803/Table 8.2.2.1/2）。

図 2.7.3.2-7　すべての（初発及び再発）心不全イベ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 8.2.2.1/1

すべての心不全イベントにおいて、再発イベントの競合イベントである心血管死との相関及びベースラインでの被験者間の不均一性を考慮した、joint frailty モデルによる感度分析を行った。その結果、すべての心不全イベ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 0.79（0.68～0.91）、心血管死のハザード比（両側 95%CI）は 0.91（0.75～1.11）であり、副次評価項目の主要解析の結果と同様であった（B002803/Table 8.2.2.2/1）。

すべての心不全イベントにおける補足的解析（心不全イベントの最初の発現までの期間、On-treatment 解析）の結果は、主要解析の結果と一貫していた（B002803/Section 5.1.3.1）。

日本人集団

日本人集団におけるすべての（初発及び再発）心不全イベントの発現件数、発現例数、発現割合及び発現率について、心血管複合エンドポイントの結果と共に表 2.7.3.2-15 に示す。

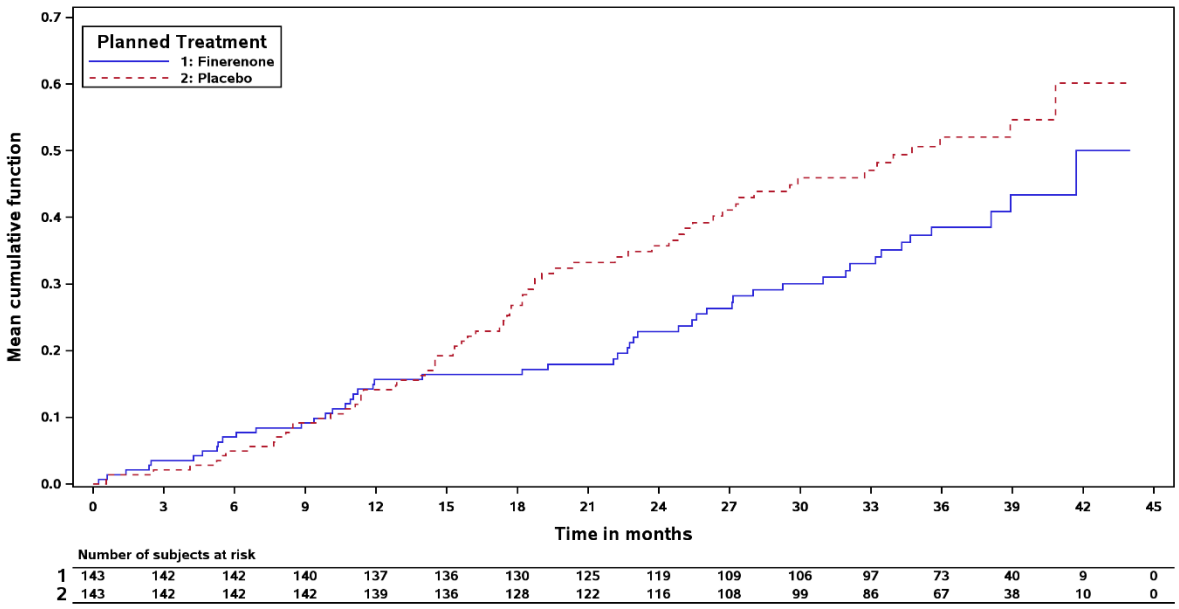
すべての心不全イベントにおいて、プラセボ群に対するフィネレノン群の発現率比（両側95% CI）は 0.73（0.42～1.27）であった（表 2.7.3.2-15）。

日本人集団でのすべての心不全イベ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 2.7.3.2-8 に示す。

心不全イベントのほとんどは心不全による入院であった（フィネレノン群 42 件、プラセボ群52 件）。心不全による緊急受診はそれぞれ 8 件及び 14 件であった（表 2.7.3.2-15）。

心不全イベントの被験者 1 例あたりの発現件数は、ほとんどが 1 件（フィネレノン群 14.7%、プラセボ群 11.2%）又は 2 件（4.2%、4.9%）であり、5 件以上であった被験者はわずか（1.4%、1.4%）であった（B002803_J/Table 8.2.2.1/2）。

図 2.7.3.2-8　すべての（初発及び再発）心不全イベントにおける平均累積関数の Nelson-Aalen 推定値（試験 20103、日本人集団、FAS）



Source: B002803_J/Figure 8.2.2.1/1

日本人集団でのすべての心不全イベントにおける補足的解析（心不全イベントの最初の発現までの期間、On-treatment 解析）の結果は、B002803_J/Table 8.2.2.3/4 及び Table 8.2.2.3/11 を参照のこと。

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

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を表 2.7.3.2-16 に示す。

ベースラインの KCCQ-TSS の平均値±SD は、フィネレノン群で 67.6±23.9、プラセボ群で 66.5±23.9 であった（B002803/Table 8.2.2.1/8）。

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 2.7.3.2-16 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（試験 20103、FAS）

Finerenone (N = 3003)		Placebo (N = 2998)		Treatment comparison	
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]	<.0001

The analysis was performed using mixed-effects model for repeated measures (MMRM), including treatment, baseline, study visit, baseline-by-visit interaction, and stratification factors (pooled region and baseline LVEF) as covariates. Separate covariance pattern was estimated for each treatment group based on an unstructured covariance to adjust for within subject variance.
All observed values (irrespective of any permanent treatment discontinuation) are included in the analysis
KCCQ-TSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – total symptom score, LS = least squares
Source: B002803/Table 8.2.2.1/9

KCCQ-TSS に関する補足的解析の結果は、主要解析の結果と一貫していた（B002803/Section 5.1.3.2）。

補足的解析として実施した、アンカーに基づく解析による閾値を用いた第 6、9 及び 12 ヵ月における KCCQ-TSS のレスポンダーのロジスティック回帰分析の要約を表 2.7.3.2-17 に示す。

KCCQ-TSS の変化について、盲検下で実施したアンカーに基づく解析により、ベースラインから 9.09（最小改善）及び 19.85（中等度改善）の増加が臨床的に意味のある変化量の閾値であると特定した（5.3.5.1.7 20103_B003381）。

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。

各来院時におけるレスポンダーの被験者数とその割合については、B002803/Table 8.2.2.3/31 を参照のこと。

表 2.7.3.2-17 アンカーを用いた解析による第 6、9 及び 12 ヵ月における KCCQ-TSS のベースラインからのレスポンダーのロジスティック回帰分析（試験 20103、FAS）

Visit	Planned treatment	Estimated proportion of responders	95% CI of estimated proportion	Odds ratio (finerenone / placebo)	95% CI of Odds ratio
Considered responder if ≥9.09 points increase in KCCQ-TSS (minimally improved)					
Visit 4 (Month 6)	Finerenone	0.374	[0.351, 0.398]	1.13	[1.00, 1.28]
	Placebo	0.346	[0.323, 0.370]		
Visit 5 (Month 9)	Finerenone	0.393	[0.369, 0.416]	1.14	[1.01, 1.29]
	Placebo	0.362	[0.339, 0.386]		
Visit 6 (Month 12)	Finerenone	0.372	[0.349, 0.395]	1.04	[0.92, 1.17]
	Placebo	0.364	[0.341, 0.387]		
if ≥19.85 points increase in KCCQ-TSS (moderately improved)					
Visit 4 (Month 6)	Finerenone	0.148	[0.133, 0.166]	1.16	[1.00, 1.35]
	Placebo	0.131	[0.116, 0.147]		
Visit 5 (Month 9)	Finerenone	0.160	[0.143, 0.178]	1.18	[1.02, 1.37]
	Placebo	0.139	[0.124, 0.156]		
Visit 6 (Month 12)	Finerenone	0.154	[0.138, 0.171]	1.07	[0.92, 1.24]
	Placebo	0.145	[0.130, 0.162]		

Logistic regression analysis with factors treatment group, baseline KCCQ-TSS and stratification levels (pooled region and baseline LVEF). Participants with missing data at respective visit were imputed with last available post-baseline score unless a participant died; in which case they were imputed as non-responder. Participants with missing baseline value were excluded from the analysis.
KCCQ-TSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – total symptom score
Source: B002803/Table 8.2.2.3/32 to 8.2.2.3/37

日本人集団

日本人集団での第 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を表 2.7.3.2-18 に示す。

ベースラインの KCCQ-TSS の平均値±SD は、フィネレノン群で 84.8±16.1、プラセボ群で 86.2±16.4 であった（B002803_J/Table 8.2.2.1/8）。

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 1.77、プラセボ群で－0.29 であり、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。

表 2.7.3.2-18 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（試験 20103、日本人集団、FAS）

Finerenone (N = 143)		Placebo (N = 143)		Treatment comparison
n	LS Mean change from baseline (95% CI)	n	LS Mean change from baseline (95% CI)	Difference in LS Mean (95% CI)
139	1.77 [-0.12, 3.66]	140	-0.29 [-2.70, 2.12]	2.06 [-0.89, 5.00]

The analysis was performed using mixed-effects model for repeated measures (MMRM), including treatment, baseline, study visit, baseline-by-visit interaction, and stratification factors (baseline LVEF) as covariates. Separate covariance pattern was estimated for each treatment group based on an unstructured covariance to adjust for within subject variance. All observed values (irrespective of any permanent treatment discontinuation) are included in the analysis
KCCQ-TSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – total symptom score, LS = least squares
Source: B002803_J/Table 8.2.2.1/9

アンカーに基づく解析による閾値を用いた日本人集団での第 6、9 及び 12 ヵ月における KCCQ-TSS のレスポンダーのロジスティック回帰分析の要約を表 2.7.3.2-19 に示す。

各来院時におけるレスポンダーの被験者数とその割合については、B002803_J/Table 8.2.2.3/31 を参照のこと。

表 2.7.3.2-19　アンカーを用いた解析による第 6、9 及び 12 ヵ月における KCCQ-TSS のベースラインからのレスポンダーのロジスティック回帰分析（試験 20103、日本人集団、FAS）

Visit	Planned treatment	Estimated proportion of responders	95% CI of estimated proportion	Odds ratio (finerenone / placebo)	95% CI of Odds ratio
Considered responder if ≥9.09 points increase in KCCQ-TSS (minimally improved)					
Visit 4 (Month 6)	Finerenone	0.219	[0.151, 0.306]	0.97	[0.52, 1.79]
	Placebo	0.224	[0.155, 0.313]		
Visit 5 (Month 9)	Finerenone	0.221	[0.151, 0.311]	1.30	[0.68, 2.48]
	Placebo	0.179	[0.117, 0.265]		
Visit 6 (Month 12)	Finerenone	0.168	[0.109, 0.250]	1.14	[0.58, 2.23]
	Placebo	0.151	[0.095, 0.231]		
if ≥19.85 points increase in KCCQ-TSS (moderately improved)					
Visit 4 (Month 6)	Finerenone	0.068	[0.035, 0.127]	1.18	[0.49, 2.88]
	Placebo	0.058	[0.028, 0.114]		
Visit 5 (Month 9)	Finerenone	0.063	[0.032, 0.119]	1.08	[0.44, 2.63]
	Placebo	0.059	[0.029, 0.115]		
Visit 6 (Month 12)	Finerenone	0.061	[0.030, 0.118]	1.15	[0.47, 2.83]
	Placebo	0.053	[0.025, 0.108]		

Logistic regression analysis with factors treatment group, baseline KCCQ-TSS and stratification levels (baseline LVEF). Participants with missing data at respective visit were imputed with last available post-baseline score unless a participant died; in which case they were imputed as non-responder. Participants with missing baseline value were excluded from the analysis.
KCCQ-TSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – total symptom score
Source: B002803_J/Table 8.2.2.3/32 to 8.2.2.3/37

2.7.3.2.1.7.3.3　　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

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のロジスティック回帰分析の結果を表 2.7.3.2-20 に示す。

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において、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）。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。

いずれの群でも NYHA 心機能分類の改善例は悪化例より多く、ほとんどの被験者は NYHA 心機能分類に変化がなかった。来院ごとの結果の詳細は、ベースラインからの推移を来院ごとに示したシフトテーブル（B002803/Table 8.2.2.1/5）、並びにベースラインからの改善及び悪化の来院ごとの要約（B002803/Table 8.2.2.1/6）を参照のこと。

表 2.7.3.2-20 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のロジスティック回帰分析（試験 20103、FAS）

Planned treatment	Estimated proportion	95% CI of estimated proportion	Odds ratio (finerenone / placebo)	95% CI of Odds ratio	p-value for treatment group	p-value for additional main factors [a]
Finerenone	0.179	[0.163, 0.195]	1.01	[0.88, 1.15]	0.9295	<.0001, 0.3760
Placebo	0.178	[0.162, 0.194]				

Logistic regression analysis with factors treatment group and stratification levels (pooled region, baseline LVEF <60%/≥60%).
a Test of equal proportions between the additional factor levels: region and LVEF category.
NYHA = New York Health Association
Source: B002803/Table 8.2.2.1/7

日本人集団

日本人集団での第 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のロジスティック回帰分析の結果を表 2.7.3.2-21 に示す。

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において、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。

いずれの群でも NYHA 心機能分類の改善例は悪化例より多く、ほとんどの被験者は NYHA 心機能分類に変化がなかった。来院ごとの結果の詳細は、ベースラインからの推移を来院ごとに示したシフトテーブル（B002803_J/Table 8.2.2.1/5）、並びにベースラインからの改善及び悪化の来院ごとの要約（B002803_J/Table 8.2.2.1/6）を参照のこと。

表 2.7.3.2-21 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のロジスティック回帰分析（試験 20103、日本人集団、FAS）

Planned treatment	Estimated proportion	95% CI of estimated proportion	Odds ratio (finerenone / placebo)	95% CI of Odds ratio
Finerenone	0.212	[0.151, 0.289]	0.85	[0.49, 1.48]
Placebo	0.240	[0.175, 0.319]		

Logistic regression analysis with factors treatment group and stratification levels (baseline LVEF <60%/≥60%).
NYHA = New York Health Association
Source: B002803_J/Table 8.2.2.1/7

2.7.3.2.1.7.3.4 50%腎複合エンドポイントの最初の発現までの期間

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）及び各構成要素の結果の要約を表 2.7.3.2-22 に示す。

50%腎複合エンドポイント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。

表 2.7.3.2-22 50%腎複合エンドポイント及び各構成要素の結果の要約（試験 20103、FAS）

	Finerenone N=3003 (100%)		**Placebo** N=2998 (100%)		**csHR[a]** (95% CI)
	n (%)	n/100 p-yrs	n (%)	n/100 p-yrs	
Event of interest: Renal composite endpoint	**75 (2.5%)**	**1.16**	**55 (1.8%)**	**0.85**	**1.33 [0.94; 1.89]**
Sustained decrease of eGFR ≥50% relative to baseline	73 (2.4%)	1.13	52 (1.7%)	0.81	1.37 [0.96; 1.95]
Sustained eGFR decline to <15mL/min/1.73 m^2	25 (0.8%)	0.38	12 (0.4%)	0.19	2.09 [1.05; 4.15]
Initiation of dialysis	7 (0.2%)	0.11	6 (0.2%)	0.09	1.14 [0.38; 3.40]
Renal transplantation	0	0	0	0	Not calculated

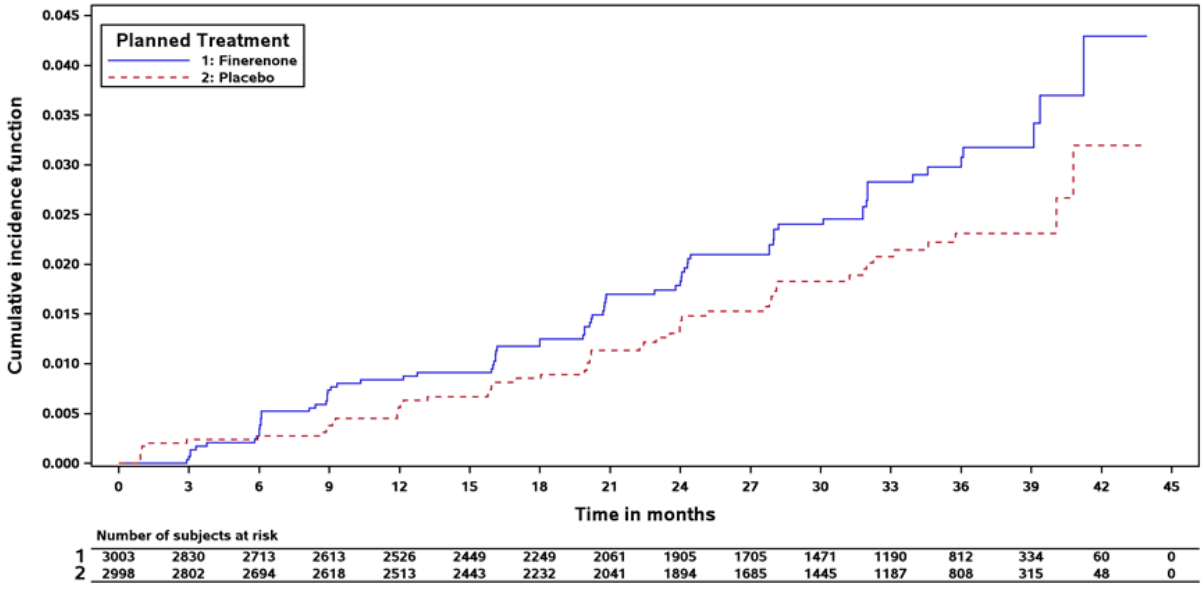
a Cause-specific hazard ratio from stratified Cox proportional hazards model (Finerenone/Placebo) [95% CI]
Initiation of dialysis and renal transplantation were adjudicated by an independent adjudication committee and considered from randomization up until the cut-off date. Events based on a sustained decrease in eGFR are considered from randomization up until 5 months after the last eGFR is recorded at a clinic visit. Only central laboratory measurements before initiation of dialysis or renal transplantation were considered for the definition of the individual eGFR based components of the renal endpoint.
For the composite and each component, the first event after randomization is considered. Subsequent events of the same type are not shown.
csHR = cause-specific hazard ratio, eGFR = estimated glomerular filtration rate, n = number of participants with event, n/100 p-yrs = incidence rate, renal composite endpoint = sustained decrease of eGFR ≥50% relative to baseline, sustained eGFR decline to <15mL/min/1.73 m^2, initiation of dialysis or renal transplantation
Source: B002803/Table 8.2.2.1/10, 8.2.2.1/12, 8.2.2.3/14 to 8.2.2.3/17

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」（フィネレノン群 2.3%、プラセボ群 1.7%）であった。「持続的な eGFR の 15mL/min/1.73m^2未満への低下」はフィネレノン群で 0.2%及びプラセボ群で 0.1%未満、「透析の開始」はいずれの群も 0.1%未満であった（B002803/Table 8.2.2.1/11）。なお、「腎移植」を発現した被験者はいなかった。

50%腎複合エンドポイントにおける累積発現関数の Aalen-Johansen 推定値のプロットを図 2.7.3.2-9 に示す。

フィネレノン群とプラセボ群の Aalen-Johansen 推定値の曲線は早期に交差し、第 6 ヵ月以降はフィネレノン群と比較してプラセボ群で低く推移した。両群の段階的な経過の推移は、eGFR の測定を主に来院時に実施したことを反映していた。

図 2.7.3.2-9　50%腎複合エンドポイントにおける累積発現関数の Aalen-Johansen 推定値（試験 20103、FAS）



eGFR = estimated glomerular filtration rate, 50% renal composite endpoint = sustained decrease in eGFR ≥50% relative to baseline over at least 4 weeks, or sustained eGFR decline to <15 mL/min/1.73 m^2 or initiation of dialysis or renal transplantation
Source: B002803/Figure 8.2.2.1/2

日本人集団

日本人集団における 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）及び各構成要素の結果の要約を表 2.7.3.2-23 に示す。

50%腎複合エンドポイントを発現した被験者数はいずれの群においても少数であった（フィネレノン群 7 例、プラセボ群 3 例）。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 2.30（0.59～8.88）であった。

表 2.7.3.2-23 50%腎複合エンドポイント及び各構成要素の結果の要約（試験 20103、日本人集団、FAS）

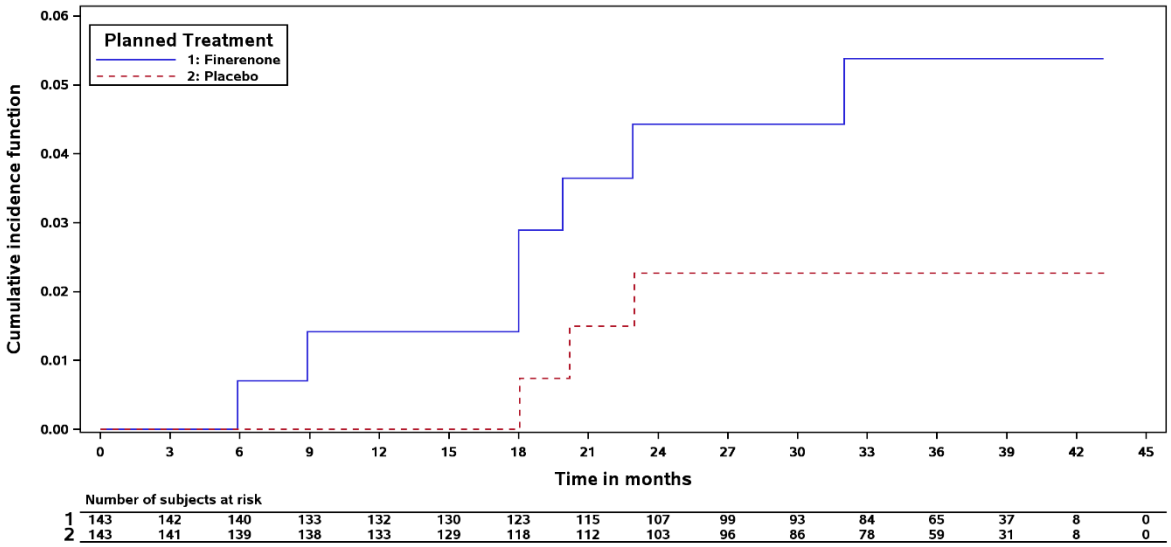
	Finerenone N=143 (100%)		**Placebo** N=143 (100%)		**csHR[a]** (95% CI)
	n (%)	n/100 p-yrs	n (%)	n/100 p-yrs	
Event of interest: Renal composite endpoint	**7 (4.9%)**	**1.92**	**3 (2.1%)**	**0.85**	**2.30 [0.59; 8.88]**
Sustained decrease of eGFR ≥50% relative to baseline	7 (4.9%)	1.92	3 (2.1%)	0.85	2.30 [0.59; 8.88]
Sustained eGFR decline to <15mL/min/1.73 m^2	1 (0.7%)	0.27	1 (0.7%)	0.28	0.97 [0.06; 15.52]
Initiation of dialysis	0	0	0	0	Not calculated
Renal transplantation	0	0	0	0	Not calculated

a Cause-specific hazard ratio from stratified Cox proportional hazards model (Finerenone/Placebo) [95% CI]
Initiation of dialysis and renal transplantation were adjudicated by an independent adjudication committee and considered from randomization up until the cut-off date. Events based on a sustained decrease in eGFR are considered from randomization up until 5 months after the last eGFR is recorded at a clinic visit. Only central laboratory measurements before initiation of dialysis or renal transplantation were considered for the definition of the individual eGFR based components of the renal endpoint.
For the composite and each component, the first event after randomization is considered. Subsequent events of the same type are not shown.
csHR = cause-specific hazard ratio, eGFR = estimated glomerular filtration rate, n = number of participants with event, n/100 p-yrs = incidence rate, renal composite endpoint = sustained decrease of eGFR ≥50% relative to baseline, sustained eGFR decline to <15mL/min/1.73 m^2, initiation of dialysis or renal transplantation
Source: B002803_J/Table 8.2.2.1/10, 8.2.2.1/12, 8.2.2.3/14 to 8.2.2.3/17

50%腎複合エンドポイントの構成要素のうち、最初に発現したイベントはいずれの被験者も「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（B002803_J/Table 8.2.2.1/11）。

日本人集団での 50%腎複合エンドポイントにおける累積発現関数の Aalen-Johansen 推定値のプロットを図 2.7.3.2-10 に示す。

図 2.7.3.2-10　50%腎複合エンドポイントにおける累積発現関数の Aalen-Johansen 推定値（試験 20103、日本人集団、FAS）



eGFR = estimated glomerular filtration rate, 50% renal composite endpoint = sustained decrease in eGFR ≥50% relative to baseline over at least 4 weeks, or sustained eGFR decline to <15 mL/min/1.73 m^2 or initiation of dialysis or renal transplantation
Source: B002803_J/Figure 8.2.2.1/2

2.7.3.2.1.7.3.5　すべての原因による死亡までの期間

すべての原因による死亡及び各構成要素の結果の要約を表 2.7.3.2-24 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（B002803/Table 8.2.2.1/15）。

すべての原因による死亡の約半数は心血管死であった。その内訳は、心臓突然死が最も多く、次いで心不全であった。

表 2.7.3.2-24 すべての原因による死亡及び各構成要素の結果の要約（試験 20103、FAS）

	Finerenone N=3003 (100%)		**Placebo** N=2998 (100%)	
	n (%)	n/100 p-yrs	n (%)	n/100 p-yrs
Event of interest: all-cause mortality[a]	**491 (16.4%)**	**6.71**	**522 (17.4%)**	**7.17**
CV death	**242 (8.1%)**	**3.33**	**260 (8.7%)**	**3.59**
Acute MI	9 (0.3%)		16 (0.5%)	
CV Procedure	5 (0.2%)		2 (<0.1%)	
HF	77 (2.6%)		86 (2.9%)	
Other CV	12 (0.4%)		6 (0.2%)	
Presumed CV death	15 (0.5%)		8 (0.3%)	
Pulmonary Embolism	2 (<0.1%)		1 (<0.1%)	
Stroke	22 (0.7%)		26 (0.9%)	
Sudden cardiac death	100 (3.3%)		115 (3.8%)	
Non-CV death	**185 (6.2%)**	**2.54**	**183 (6.1%)**	**2.52**
Gastrointestinal	12 (0.4%)		13 (0.4%)	
Infection (including sepsis)	95 (3.2%)		95 (3.2%)	
Malignancy	40 (1.3%)		46 (1.5%)	
Non-intracranial hemorrhage (not CV-related)	4 (0.1%)		0	
Other non-CV	9 (0.3%)		7 (0.2%)	
Pulmonary	8 (0.3%)		8 (0.3%)	
Renal	2 (<0.1%)		2 (<0.1%)	
Suicide	0		1 (<0.1%)	
Trauma/accident	15 (0.5%)		11 (0.4%)	
Undetermined death	**64 (2.1%)**	**0.88**	**79 (2.6%)**	**1.09**

a HR from stratified Cox-proportional hazards model (finerenone/placebo) of 0.93 (95% CI 0.83; 1.06), two-sided p-value= 0.2794 for the comparison of finerenone with placebo from stratified logrank test. All-cause mortality was tested outside of the testing hierarchy (B002803/Table 8.2.2.1/15).

Events were adjudicated by an independent adjudication committee and considered from randomization up until the cut-off date.

CV = cardiovascular, HF = heart failure, HR = hazard ratio, MI = myocardial infarction, n = number of participants with event, n/100 p-yrs = incidence rate

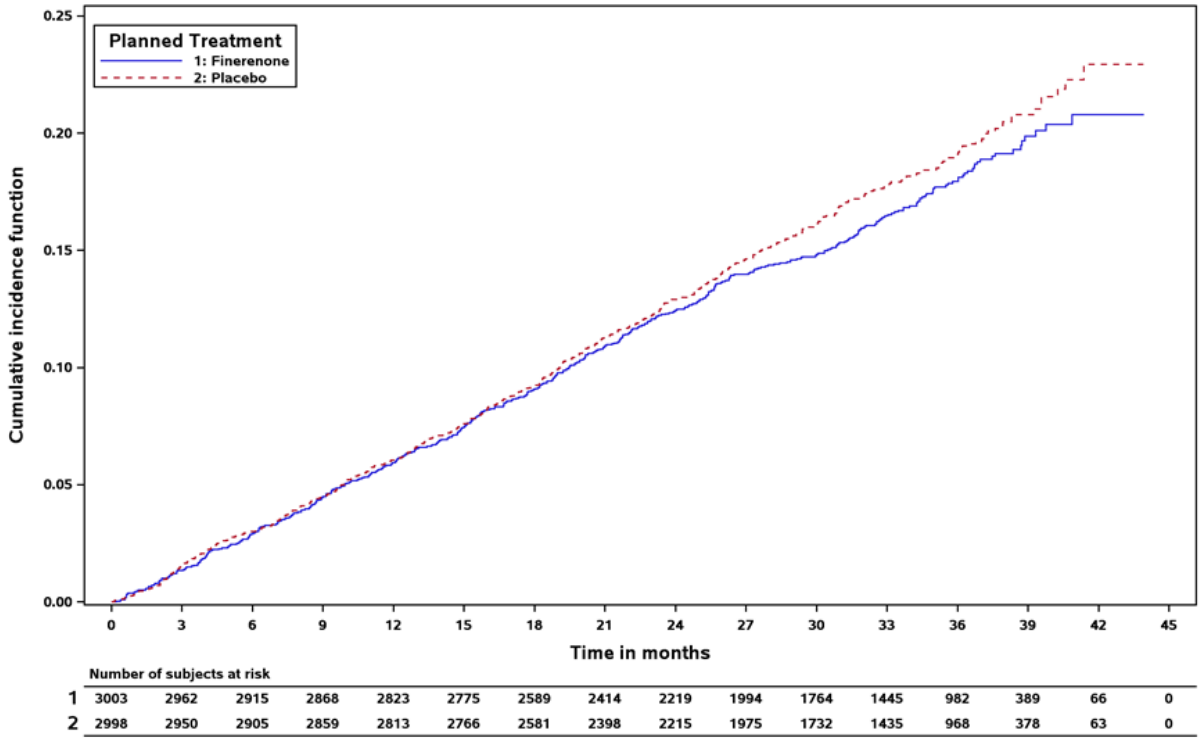
Source: B002803/Table 8.2.2.1/14

すべての原因による死亡における累積発現関数の Aalen-Johansen 推定値のプロットを図 2.7.3.2-11 に示す。

フィネレノン群とプラセボ群の Aalen-Johansen 推定値は、第 27 ヵ月以降に持続的な乖離を示した（B002803/Table 8.2.2.1/16）。

補足的解析として実施した SAF を対象とした On-treatment 解析において、すべての原因による死亡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ハザード比（両側 95%CI）は 0.87（0.74～1.01）であった（B002803/Table 8.2.2.3/23）。

図 2.7.3.2-11　すべての原因による死亡における累積発現関数の Aalen-Johansen 推定値（試験 20103、FAS）



Source: B002803/Figure 8.2.2.1/3

日本人集団

日本人集団におけるすべての原因による死亡及び各構成要素の結果の要約を表 2.7.3.2-25 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 0.61（0.35～1.06）であった（B002803_J/Table 8.2.2.1/15）。

フィネレノン群において、すべての原因による死亡の半数以上は心血管死であった。その内訳は、いずれの群においても心不全が最も多かった。

表 2.7.3.2-25 すべての原因による死亡及び各構成要素の結果の要約（試験 20103、日本人集団、FAS）

	Finerenone N=143 (100%)		Placebo N=143 (100%)	
	n (%)	n/100 p-yrs	n (%)	n/100 p-yrs
Event of interest: all-cause mortality[a]	**21 (14.7%)**	**5.41**	**33 (23.1%)**	**8.69**
CV death	**13 (9.1%)**	**3.35**	**14 (9.8%)**	**3.69**
Acute MI	1 (0.7%)		2 (1.4%)	
CV Procedure	0		1 (0.7%)	
HF	7 (4.9%)		7 (4.9%)	
Presumed CV death	2 (1.4%)		1 (0.7%)	
Stroke	1 (0.7%)		1 (0.7%)	
Sudden cardiac death	2 (1.4%)		2 (1.4%)	
Non-CV death	**7 (4.9%)**	**1.80**	**10 (7.0%)**	**2.63**
Gastrointestinal	0		1 (0.7%)	
Infection (including sepsis)	3 (2.1%)		4 (2.8%)	
Malignancy	1 (0.7%)		4 (2.8%)	
Other non-CV	1 (0.7%)		0	
Renal	0		1 (0.7%)	
Trauma/accident	2 (1.4%)		0	
Undetermined death	**1 (0.7%)**	**0.26**	**9 (6.3%)**	**2.37**

a HR from stratified Cox-proportional hazards model (finerenone/placebo) of 0.61 (95% CI 0.35; 1.06), for the comparison of finerenone with placebo from stratified logrank test (B002803_J/Table 8.2.2.1/15).

Events were adjudicated by an independent adjudication committee and considered from randomization up until the cut-off date.

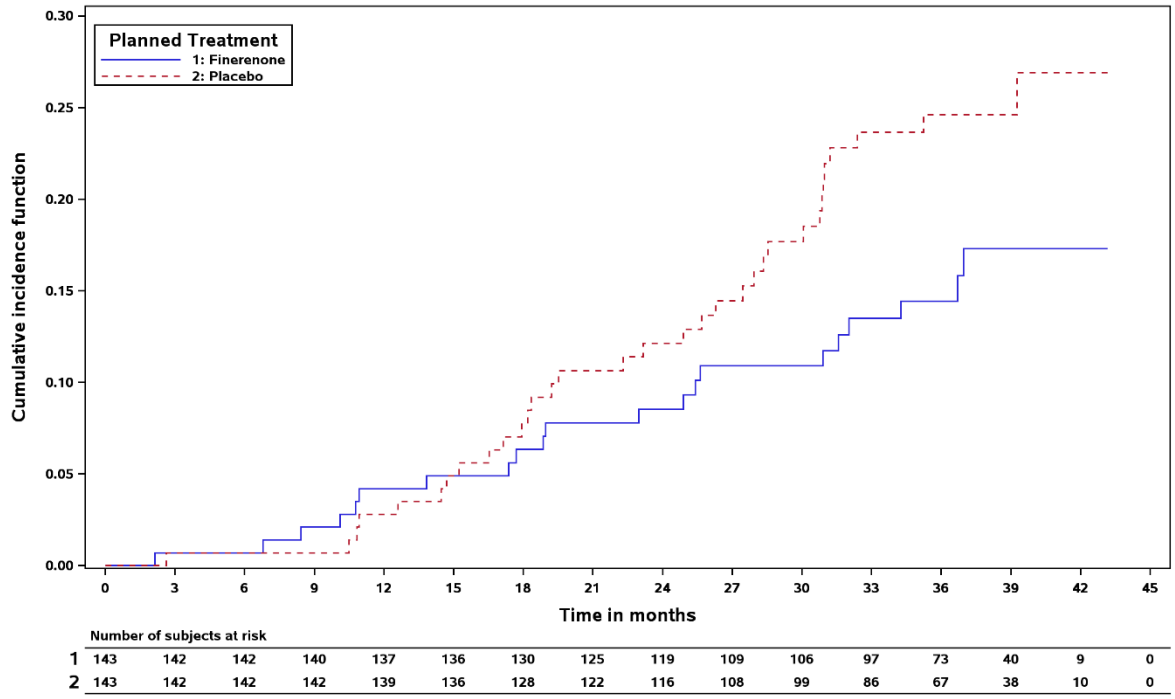
CV = cardiovascular, HF = heart failure, HR = hazard ratio, MI = myocardial infarction, n = number of participants with event, n/100 p-yrs = incidence rate

Source: B002803_J/Table 8.2.2.1/14

日本人集団でのすべての原因による死亡における累積発現関数の Aalen-Johansen 推定値のプロットを図 2.7.3.2-12 に示す。

補足的解析として実施した SAF を対象とした On-treatment 解析において、すべての原因による死亡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ハザード比（両側 95%CI）は 0.32（0.12～0.89）であった（B002803_J/Table 8.2.2.3/23）。

図 2.7.3.2-12　すべての原因による死亡における累積発現関数の Aalen-Johansen 推定値（試験 20103、日本人集団、FAS）



Source: B002803_J/Figure 8.2.2.1/3

2.7.3.2.1.7.4　その他の有効性探索的評価項目

有効性探索的評価項目のイベント発現の評価では、最初のイベント発現までの期間については層別 Cox 比例ハザードモデルによる解析を行い、すべての（初発及び再発）イベントの発現率については層別 Andersen-Gill モデルによる解析を行った。

2.7.3.2.1.7.4.1　心血管疾患による入院、すべての原因による入院、心血管死又は非致死的心血管イベントの複合エンドポイント

<u>最初のイベント発現までの期間</u>

心血管疾患による最初の入院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 0.89（0.81～0.98）であり、フィネレノン群の発現リスクはプラセボ群と比較して低かった（B002803/Table 8.2.3/1）。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 1～18 ヵ月まで乖離し、その後は試験終了時までその差が維持された（B002803/Figure 8.2.3/1、Table 8.2.3/2）。

すべての原因による最初の入院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ハザード比（両側 95%CI）は 0.94（0.88～1.02）、心血管死又は非致死的心血管イベント（非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）の複合エンドポイントの最初の発現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ハザード比（両側 95%CI）は 0.95（0.86～1.05）であり、いずれも 1.0 未満であった。この結果は、主に心不全による入院におけるフィネレノンの効果が寄与していた（B002803/Table 8.2.3/1）。これらの評価項目の累積発現関数の Aalen-Johansen 推定値については、B002803/Figure 8.2.3/2、Figure 8.2.3/3 及び Table 8.2.3/2 を参照のこと。

すべての（初発及び再発）イベントの解析

心血管疾患による入院において、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0.90（0.80～1.00）であり、フィネレノン群で良好な傾向が認められた。すべての原因による入院については、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 0.99（0.92～1.07）であり、群間差は認められなかった。なお、心不全による入院のイベント数はプラセボ群と比較してフィネレノン群で少なかった（フィネレノン群 800 件、プラセボ群 952 件）（B002803/Table 8.2.3/3）。

日本人集団

最初のイベント発現までの期間

日本人集団における心血管疾患による最初の入院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 0.92（0.61～1.39）であった（B002803_J/Table 8.2.3/1）。心血管疾患による入院の累積発現関数の Aalen-Johansen 推定値については B002803_J/Figure 8.2.3/1 及び Table 8.2.3/2 を参照のこと。

すべての原因による最初の入院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ハザード比（両側 95%CI）は 1.15（0.85～1.54）、心血管死又は非致死的心血管イベント（非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、心不全による入院）の複合エンドポイントの最初の発現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ハザード比（両側 95%CI）は 1.07（0.69～1.67）であった（B002803_J/Table 8.2.3/1）。これらの評価項目の累積発現関数の Aalen-Johansen 推定値については、B002803_J/Figure 8.2.3/2、Figure 8.2.3/3 及び Table 8.2.3/2 を参照のこと。

すべての（初発及び再発）イベントの解析

心血管疾患による入院及びすべての原因による入院において、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）はそれぞれ 0.84（0.52～1.36）及び 1.09（0.81～1.46）であった（B002803_J/Table 8.2.3/3）。

2.7.3.2.1.7.4.2 心房細動の新規発現までの期間

心房細動の新規発現までの期間の解析では、心房細動の既往のない被験者のみを対象とした。心房細動を新規に発現した被験者数は全体的に少数であったが、発現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低かった（フィネレノン群 5.6%、プラセボ群 7.2%）。心房細動の新規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ハザード比（両側95%CI）は0.78（0.58～1.05）であった（B002803/Table 8.2.3/1）。

心房細動の新規発現における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6ヵ月以降に乖離を示した（B002803/Figure 8.2.3/4、Table 8.2.3/2）。

日本人集団

日本人集団において心房細動を新規に発現した被験者の割合は、フィネレノン群で11.5%、プラセボ群で13.4%であった。心房細動の新規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ハザード比（両側 95%CI）は 0.85（0.30～2.41）であった（B002803_J/Table 8.2.3/1）。心房細動の新規発現における累積発現関数の Aalen-Johansen 推定値については B002803_J/Figure 8.2.3/4 及び Table 8.2.3/2 を参照のこと。

2.7.3.2.1.7.4.3 eGFR のベースラインからの変化

ベースラインの eGFR の平均値±SD は、フィネレノン群で 61.9±19.4mL/min/1.73m^2、プラセボ群で 62.3±20.0mL/min/1.73m^2 であった（B002803/Table 8.2.3/8）。

ベースライン後の eGFR は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で低下した。eGFR のベースラインからの変化量の群間差（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、第 1 ヵ月で－2.49mL/min/1.73m^2（－3.00～－1.98）、第 3 ヵ月で－3.38mL/min/1.73m^2（－3.93～－2.84）であり、第 6 ヵ月で－3.53mL/min/1.73m^2（－4.12～－2.95）と差が最も大きかった（B002803/Table 8.2.3/9）。

慢性期（第 3 ヵ月から投与終了時）における eGFR スロープの年間換算値の推定値（両側 95% CI）は、フィネレノン群で－0.96mL/min/1.73m^2/年（－1.14～－0.77）、プラセボ群で－1.15mL/min/1.73m^2/年（－1.34～－0.97）であり、群間差（フィネレノン群－プラセボ群）は 0.198mL/min/1.73m^2/年（－0.060～0.455）であった（B002803/Table 8.2.3/11）。

全期間における eGFR スロープでは、プラセボ群と比較してフィネレノン群で数値的に低下が大きかったが、1 年、2 年及び 3 年での年間換算値の推定値の群間差（フィネレノン群－プラセボ群）はそれぞれ－2.852、－1.327 及び－0.815mL/min/1.73m^2/年であり、プラセボ群との差は経時的に小さくなった（B002803/Table 8.2.3/11）。

日本人集団

日本人集団におけるベースラインの eGFR の平均値±SD は、フィネレノン群で 50.7±14.8mL/min/1.73m^2、プラセボ群で 49.5±15.6mL/min/1.73m^2 であった（B002803_J/Table 8.2.3/7）。

ベースライン後の eGFR は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で低下した。eGFR のベースラインからの変化量の群間差（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、第 1 ヵ月で－2.11mL/min/1.73m^2（－3.55～－0.67）、第 3 ヵ月で－4.79mL/min/1.73m^2（－6.44～－3.15）、第 6 ヵ月で－4.02mL/min/1.73m^2（－5.74～－2.29）であった（B002803_J/Table 8.2.3/8）。

慢性期（第 3 ヵ月から投与終了時）における eGFR スロープの年間換算値の推定値（両側 95% CI）は、フィネレノン群で－1.62mL/min/1.73m^2/年（－2.21～－1.03）、プラセボ群で－1.45mL/min/1.73m^2/年（－2.05～－0.84）であり、群間差（フィネレノン群－プラセボ群）は－0.175mL/min/1.73m^2/年（－1.024～0.675）であった（B002803_J/Table 8.2.3/10）。

全期間における eGFR スロープの 1 年、2 年及び 3 年での年間換算値の推定値の群間差（フィネレノン群－プラセボ群）は、それぞれ－4.191、－2.183 及び－1.508mL/min/1.73m^2/年であった（B002803_J/Table 8.2.3/10）。

2.7.3.2.1.7.4.4 UACR のベースラインからの変化

第 24 ヵ月までの各来院時における UACR のベースラインに対する比（最小二乗平均値）を表 2.7.3.2-26 に示す。

UACR は、プラセボ群と比較してフィネレノン群でベースラインから大きく低下した。第 6 ヵ月における UACR のベースラインに対する比の最小二乗平均値（両側 95%CI）は、フィネレノン群で 0.68（0.65～0.72）、プラセボ群で 0.97（0.92～1.02）であった。フィネレノン群のプラセボ群に対する比（フィネレノン群/プラセボ群）（両側 95%CI）は 0.70（0.66～0.75）であり、ベースラインから第 6 ヵ月までにプラセボ群に対しフィネレノン群で 30%の相対的な低下が認められた。この低下は第 24 ヵ月まで持続した。

表 2.7.3.2-26 第 24 ヵ月までの各来院時における UACR のベースラインに対する比（最小二乗平均値）（試験 20103、FAS）

Month	Treatment	N	LS mean ratio from baseline (95% CI)	LS mean ratio finerenone/ placebo (95% CI)	p-value of treatment group comparison
1	Finerenone	2726	0.81 [0.78, 0.85]	0.79 [0.75, 0.84]	<.0001
	Placebo	2733	1.02 [0.98, 1.07]		
3	Finerenone	2605	0.71 [0.68, 0.75]	0.74 [0.69, 0.78]	<.0001
	Placebo	2618	0.97 [0.92, 1.01]		
6	Finerenone	2488	0.68 [0.65, 0.72]	0.70 [0.66, 0.75]	<.0001
	Placebo	2487	0.97 [0.92, 1.02]		
9	Finerenone	2361	0.71 [0.68, 0.75]	0.72 [0.68, 0.77]	<.0001
	Placebo	2353	0.99 [0.94, 1.04]		
12	Finerenone	2254	0.68 [0.65, 0.72]	0.73 [0.68, 0.78]	<.0001
	Placebo	2272	0.94 [0.90, 0.99]		
16	Finerenone	2064	0.68 [0.65, 0.72]	0.69 [0.64, 0.74]	<.0001
	Placebo	2076	0.99 [0.93, 1.04]		
20	Finerenone	1890	0.72 [0.68, 0.76]	0.73 [0.68, 0.79]	<.0001
	Placebo	1879	0.99 [0.93, 1.04]		
24	Finerenone	1677	0.75 [0.70, 0.79]	0.72 [0.67, 0.78]	<.0001
	Placebo	1678	1.03 [0.97, 1.09]		

The analysis was performed using mixed-effects model for repeated measures (MMRM), including treatment, baseline, study visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-visit interaction and stratification factors (pooled region and baseline LVEF [<60%,≥60%]) as covariates.
Separate covariance pattern is estimated for each treatment group based on an unstructured covariance to adjust for within subject variance.
All observed values (irrespective of any permanent treatment discontinuation) are included in the analysis.
LS = least squares, N = number of participants
Source: B002803/Table 8.2.3/13

日本人集団

日本人集団における第 24 ヵ月までの各来院時における UACR のベースラインに対する比（最小二乗平均値）を表 2.7.3.2-27 に示す。

第 6 ヵ月における UACR のベースラインに対する比の最小二乗平均値（両側 95%CI）は、フィネレノン群で 0.67（0.57～0.78）、プラセボ群で 1.21（1.02～1.43）であった。フィネレノン群のプラセボ群に対する比（フィネレノン群/プラセボ群）（両側 95%CI）は 0.55（0.44～0.70）であり、ベースラインから第 6 ヵ月までにプラセボ群に対しフィネレノン群で 45%の相対的な低下が認められた。この低下は第 24 ヵ月まで持続した。

表 2.7.3.2-27 第 24 ヵ月までの各来院時における UACR のベースラインに対する比（最小二乗平均値）（試験 20103、日本人集団、FAS）

Month	Treatment	N	LS mean ratio from baseline (95% CI)	LS mean ratio finerenone/ placebo (95% CI)
1	Finerenone	141	0.86 [0.75, 1.00]	0.80 [0.65, 0.97]
	Placebo	142	1.08 [0.93, 1.26]	
3	Finerenone	136	0.69 [0.58, 0.81]	0.61 [0.49, 0.76]
	Placebo	139	1.13 [0.97, 1.32]	
6	Finerenone	132	0.67 [0.57, 0.78]	0.55 [0.44, 0.70]
	Placebo	136	1.21 [1.02, 1.43]	
9	Finerenone	129	0.71 [0.59, 0.86]	0.55 [0.42, 0.72]
	Placebo	134	1.28 [1.05, 1.56]	
12	Finerenone	125	0.65 [0.55, 0.76]	0.54 [0.42, 0.70]
	Placebo	128	1.19 [0.98, 1.45]	
16	Finerenone	117	0.56 [0.46, 0.69]	0.51 [0.39, 0.67]
	Placebo	121	1.11 [0.91, 1.34]	
20	Finerenone	110	0.61 [0.50, 0.74]	0.50 [0.38, 0.66]
	Placebo	110	1.21 [0.98, 1.49]	
24	Finerenone	99	0.74 [0.60, 0.91]	0.56 [0.42, 0.77]
	Placebo	103	1.31 [1.04, 1.64]	

The analysis was performed using mixed-effects model for repeated measures (MMRM), including treatment, baseline, study visit, baseline-by-visit interaction, treatment-by-visit interaction and stratification factors (baseline LVEF [<60%,≥60%]) as covariates.
Separate covariance pattern is estimated for each treatment group based on an unstructured covariance to adjust for within subject variance.
All observed values (irrespective of any permanent treatment discontinuation) are included in the analysis.
LS = least squares, N = number of participants
Source: B002803_J/Table 8.2.3/12

2.7.3.2.1.7.5 臨床バイオマーカー

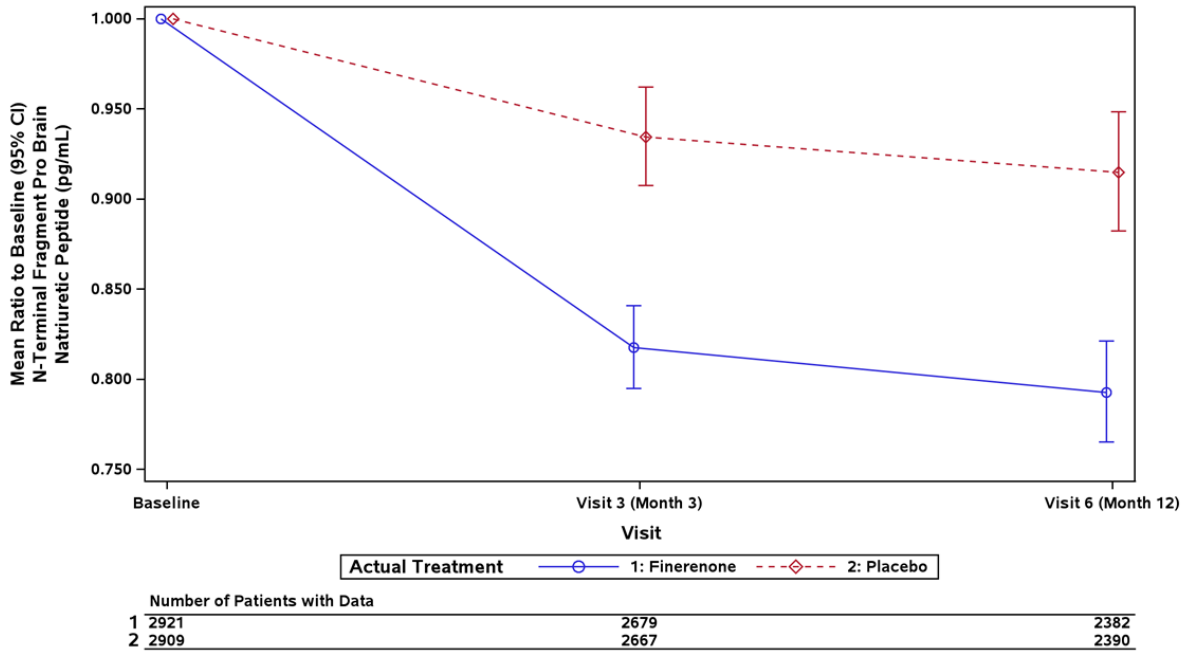
試験 20103 では、ベースライン、第 3 ヵ月及び第 12 ヵ月の定期来院時に、心不全における重要なバイオマーカーとして NT-proBNP 及び心筋梗塞における重要なバイオマーカーとして高感度トロポニン T（hs-TnT）を測定した。本試験ではこれらのバイオマーカーを安全性に関する臨床検査の一部として測定しており（B002803/Section 10.1.1/Section 10.2、2.7.6.5.2.4.7）、本項では SAF における結果を示す。

2.7.3.2.1.7.5.1 NT-proBNP

NT-proBNP（pg/mL）のベースラインに対する比（幾何平均値）及び両側 95％CI を図 2.7.3.2-13 に示す。

第 12 ヵ月における NT-proBNP のベースラインに対する比の幾何平均値（幾何 SD）は、フィネレノン群で 0.793（2.384）、プラセボ群で 0.915（2.437）であり、プラセボ群と比較してフィネレノン群で大きく低下した（B002803/Table 8.3.3/4）。

図 2.7.3.2-13　NT-proBNP（pg/mL）のベースラインに対する比（幾何平均値）及び両側 95%CI（試験 20103、SAF）



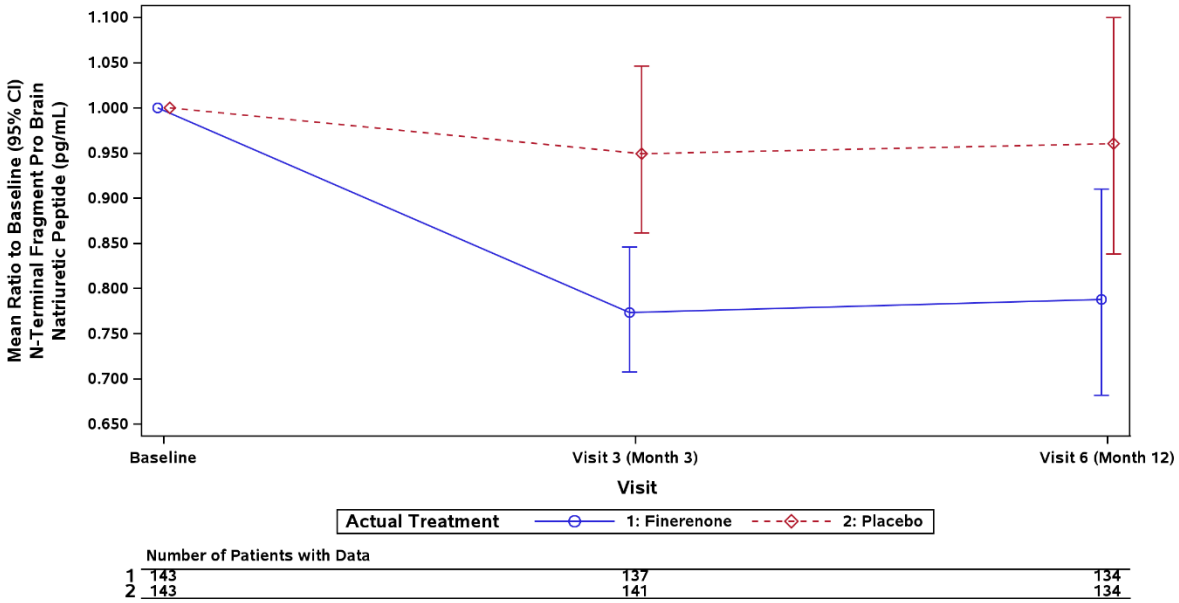
Visits are no longer displayed, if only 5% of participants or fewer remain in the study and have data available.
Mean of ratio to baseline and corresponding CIs were calculated on log-transformed ratio to baseline values and then back-transformed to the original scale by exponentiating them.
NT-proBNP = N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide
Source: B002803/Figure 8.3.3/1

日本人集団

日本人集団における NT-proBNP（pg/mL）のベースラインに対する比（幾何平均値）及び両側 95%CI を図 2.7.3.2-14 に示す。

第 12 ヵ月における NT-proBNP のベースラインに対する比の幾何平均値（幾何 SD）は、フィネレノン群で 0.788（2.324）、プラセボ群で 0.960（2.215）であった（B002803_J/Table 8.3.3/4）。

図 2.7.3.2-14　NT-proBNP（pg/mL）のベースラインに対する比（幾何平均値）及び両側 95%CI（試験 20103、日本人集団、SAF）



Visits are no longer displayed, if only 5% of participants or fewer remain in the study and have data available.
Mean of ratio to baseline and corresponding CIs were calculated on log-transformed ratio to baseline values and then back-transformed to the original scale by exponentiating them.
NT-proBNP = N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide
Source: B002803_J/Figure 8.3.3/1

2.7.3.2.1.7.5.2　高感度トロポニン T（hs-TnT）

第 12 ヵ月における hs-TnT のベースラインからの変化量の平均値±SD は、フィネレノン群で－5.421±166.681ng/L、プラセボ群で－1.870±53.681ng/L であり、プラセボ群と比較してフィネレノン群でより低下していた。ただし、フィネレノン群及びプラセボ群の変化量の CI は幅が大きく、重なりが認められた（B002803/Table 8.3.3/5）。

日本人集団

日本人集団での第 12 ヵ月における hs-TnT のベースラインからの変化量の平均値±SD は、フィネレノン群で 0.437 ± 20.123ng/L、プラセボ群で－0.676 ± 17.072ng/L であった（B002803_J/Table 8.3.3/5）。

2.7.3.2.1.7.6 部分集団解析

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 17 の背景因子における部分集団解析を実施した。部分集団解析方法の詳細は B002803/Section 10.1.9/Section 4.5.6 を参照のこと。

全体的に、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の結果は、概して全体集団の結果と一貫していた。

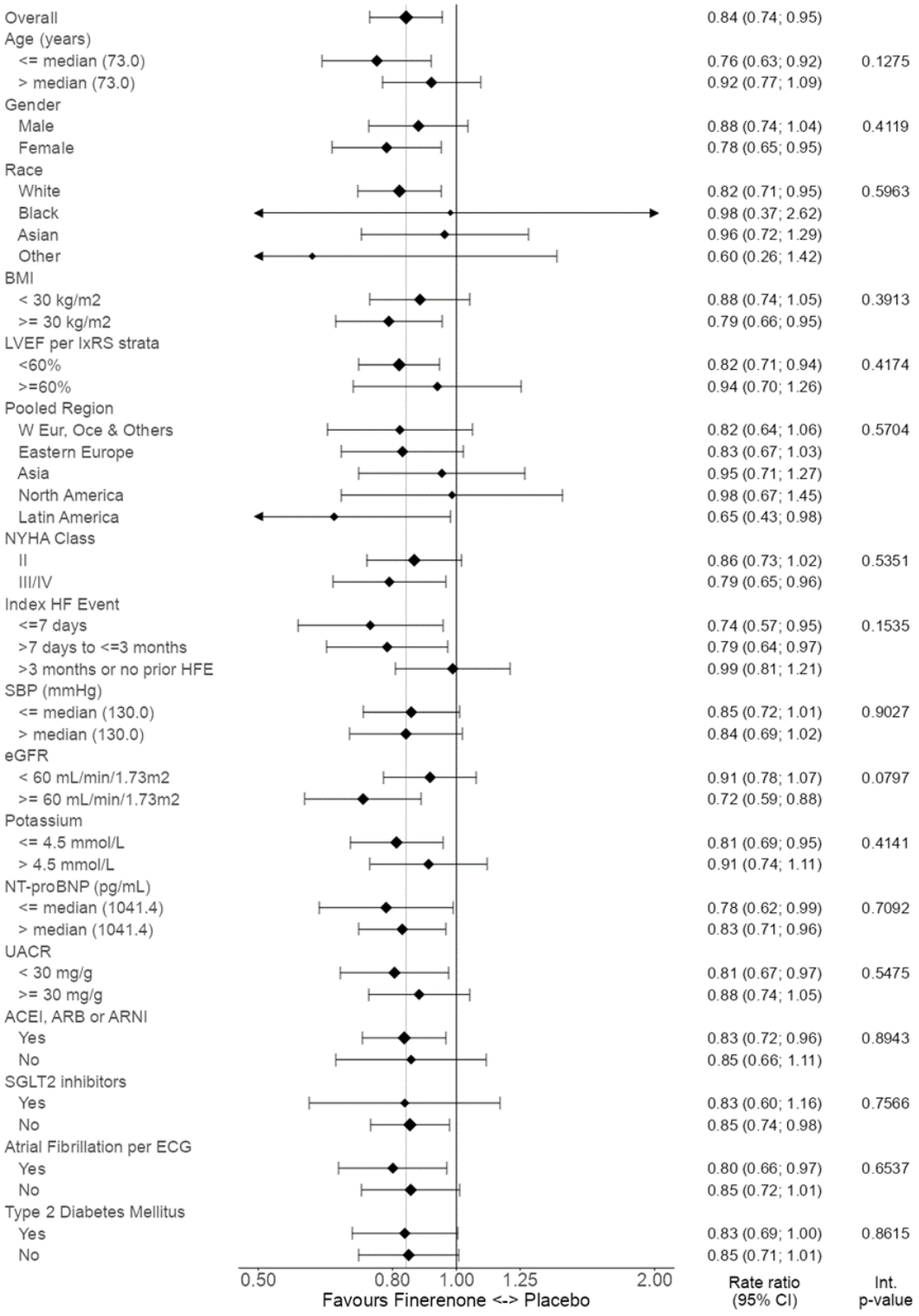
2.7.3.2.1.7.6.1 主要評価項目の部分集団解析

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 2.7.3.2-15 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、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。交互作用の p 値が 0.05 を下回る部分集団はなかった（B002803/Table 8.2.4/120）。なお、LVEF のカテゴリーを 50%未満、50%以上 60%未満、60%以上とした事後解析の結果においても、全体集団と一貫した結果が得られた（5.3.5.1.8 Adhoc subgroup analysis/Table 1.1.1/1）。

日本人集団における主要評価項目の部分集団解析の結果は、B002803_J/Figure 8.2.4/1 及び Table 8.2.4/150 を参照のこと。

図 2.7.3.2-15 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)
Source: adapted from B002803/Figure 8.2.4/1

2.7.3.2.1.7.6.2　副次評価項目の部分集団解析

すべての（初発及び再発）心不全イベント（主要評価項目である心血管複合エンドポイントの構成要素）の部分集団解析の結果は、主要評価項目の部分集団の結果と同様であった。プラセボ群に対するフィネレノン群の発現率比は、2 つの部分集団（地域：北アメリカ、人種：黒人）を除くすべての部分集団で 1.0 未満であった。交互作用の p 値が 0.05 を下回る部分集団はなく、部分集団解析においてフィネレノンの治療効果の不均一性は示唆されなかった（B002803/Figure 8.2.4/2、Table 8.2.4/121）。なお、心不全イベントの被験者 1 例あたりの発現件数に関する部分集団解析の結果、地域別及び人種別の部分集団に明らかな差異は認められなかった（B002803_J/Table 8.2.4/43、8.2.4/44）。

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の部分集団解析の結果は、すべての部分集団でベースラインからの変化量の群間差（フィネレノン群－プラセボ群）（最小二乗平均値）が 0 を超え、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。ベースラインの NT-proBNP において、NT-proBNP が中央値超の部分集団で KCCQ-TSS のベースラインからの変化量の群間差が大きく〔中央値超で 2.60（両側 95%CI：1.41～3.79）、中央値以下で 0.65（－0.38～1.68）〕、交互作用の p 値が 0.05 を下回った（p＝0.0220）（B002803/Figure 8.2.4/4、Table 8.2.4/123）。

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の部分集団解析の結果は、すべての部分集団で一貫した結果が認められ、交互作用の p 値が 0.05 を下回る部分集団はなかった（B002803/Figure 8.2.4/3、Table 8.2.4/122）。

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の部分集団解析の結果は、発現イベントの総数が少なかったものの（イベントを発現した被験者数はフィネレノン群で 75 例、プラセボ群で 55 例）、部分集団のほとんどでハザード比が 1.0 超であり、概して全体集団の結果と一貫していた。ベースラインの LVEF において、LVEF が 60%以上の部分集団でハザード比が低く〔60%以上で 0.37（両側 95%CI：0.15～0.88）、60%未満で 1.84（1.22～2.75）〕、交互作用の p 値が 0.05 を下回った（p＝0.0015）（B002803/Figure 8.2.4/5、Table 8.2.4/124）。

すべての原因による死亡までの期間の部分集団解析の結果は、ほとんどの部分集団におけるハザード比が 1.0 未満であり、全体集団の結果と概して一貫していた。交互作用の p 値が 0.05 を下回る部分集団はなかった（B002803/Figure 8.2.4/6、Table 8.2.4/125）。

日本人集団における副次評価項目の部分集団解析の結果は、B002803_J/Figure 8.2.4/2～6 及び Table 8.2.4/151～155 を参照のこと。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本申請において、LVEF が 40%以上の心不全患者（NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度）に対するフィネレノンの有効性は、主に試験 20103 の結果に基づいて評価した。試験 20103 の有効性の評価方法及び結果については 2.7.3.2.1 を参照のこと。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

試験 20103 では、フィネレノン 10、20 又は 40mg 1 日 1 回の用量範囲で、ベースラインの 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 とする用量漸増法を選択し、腎機能及びカリウム値をモニタリングすることにより用量調節を行った。試験 16244（FIDELIO-DKD）及び試験 17530（FIGARO-DKD）で用いた用量漸増法に基づくこの投与スキームにより、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が可能であった。

試験 20103 におけるフィネレノンの用法・用量は、2 型糖尿病又は中等度の CKD を有する LVEF の低下した心不全患者を対象とした国外第Ⅱ相試験（試験 14564）のデータを用いた解析結果に基づいて設定した。フィネレノンの最小用量を 10mg 1 日 1 回及び eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以下の被験者に対する最大用量を 20mg 1 日 1 回に設定した根拠については B002803/Section 10.1.1/Section 4.3 を参照のこと。

国外及び国内第Ⅱ相試験（試験 14564 及び試験 16815）から構築したモデルに基づく母集団薬物動態-薬力学（PK/PD）解析において、フィネレノン 2.5～20mg の用量範囲で NT-proBNP に対し線形性の用量反応関係が示され、40mg への増量により、心血管疾患に対するより良好な効果が得られる可能性が示唆された（2.7.2.2.5.1）。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、eGFR に応じて被験者個々の開始用量と維持用量を設定し、腎機能及びカリウム値をモニタリングすることにより、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。試験 20103 の実施前に得られたデータに基づき母集団 PK/PD モデルによる解析を行ったところ、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（2.7.2.2.5.1）。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。

なお、試験 14564 及び試験 16815 のデータを用いた母集団 PK/PD 解析の結果から、薬物動態及び PK/PD の関係に非日本人と日本人に明らかな民族差はみられていない〔「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 5.3.3.5.7 R-9695（解析 17023）〕。更に、血清カリウム値の上昇（5.6mmol/L 以上）を示した被験者の割合について、試験 14564 と試験 16815 の間で大きな違いは認められなかった〔試験 14564 ではフィネレノン群で 34 例（4.2%）及びエプレレノン群で 10 例（4.7%）、試験 16815 ではそれぞれ 1 例（1.7%）及び 0 例〕（5.3.5.1.4 PH-37594/Table 14.3.4/106、5.3.5.1.6 PH-38020/Table 14.3.4/107）。これらの結果より、試験 20103 の用法・用量を日本人集団にも適用することは妥当と考えられた。

試験 20103 において、フィネレノン群で開始用量が 10mg 及び 20mg であった被験者の割合は、FAS の全体集団で46.3%及び51.4%、日本人集団で65.0%及び35.0%であった。維持用量（20mg 又は 40mg）が投与された被験者の割合は、全体集団では第 3 ヵ月、日本人集団では第 1 ヵ月に 60%を超え、その後は全体集団及び日本人集団のいずれもその割合がおおむね維持された。投与期間のいずれかの時点で維持用量を投与された被験者の割合は、全体集団で約 80%及び日本人集団で約 90%であった（2.7.4.4.2.2.3）。

試験 20103 の有効性（2.7.3.2.1.7）及び安全性（2.7.4.4）の結果、並びに母集団 PK/PD/RTTE（繰り返し発生するイベント発現までの期間）モデルによる解析結果（2.7.2.1.2.4、2.7.2.2.5.2）により、最大 40mg までの用量漸増によるフィネレノンの投与が、LVEF 40%以上の心不全患者において、良好な忍容性及び安全性を維持しながら心血管疾患に対するベネフィットをもたらすことが示された。なお、日本人集団における有効性及び安全性の結果は概して全体集団の結果と同様であり、試験 20103 で設定した用法・用量は、日本人心不全患者においても適用可能であると考えられた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

フィネレノンへの耐薬性及び依存性の可能性については明らかにされていないが、フィネレノンの作用機序に基づくと、フィネレノンは耐薬性を示す可能性は低いと考えられた。

フィネレノンの 3 つの第Ⅲ相試験〔糖尿病性腎臓病（DKD）患者を対象とした試験 16244 及び試験 17530、並びに LVEF 40%以上の心不全患者を対象とした試験 20103〕は、いずれもフィネレノンの有効性をプラセボと比較して検証する長期試験であった。試験 20103 の治験薬の総曝露期間は、フィネレノン群で 6,184 人・年、プラセボ群で 6,227 人・年であった（2.7.3.2.1.5）。

試験 20103 において、心血管複合エンドポイントの平均累積関数の Nelson-Aalen 推定値では、フィネレノンの治療効果がプラセボと比較して試験期間を通じて持続することが示された（図 2.7.3.2-5）。同様に、フィネレノンによる UACR の低下は、混合モデル解析の最終時点である第 24 ヵ月まで認められた（表 2.7.3.2-26）。また、DKD 患者を対象とした試験 16244 及び試験 17530 においても、心血管イベント及び腎イベントに対する治療効果がいずれの試験においても試験期間を通じて持続し、UACR の低下が試験期間を通じて維持された。

これらの結果から、LVEF が 40%以上の心不全患者（NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅳ度）において、心血管疾患に対するフィネレノンの効果が経時的に減弱することを示唆する徴候はみられなかった。

参考文献一覧

1) Hicks KA et al., Circulation 2018:137:961-972
2) Schmidli H et al., Stat Biopharm Res 2023:15:238-248
3) Fritsch A et al., Stat Biopharm Res 2023:15:268-279
4) Wei J et al., Stat Biopharm Res 2023:15:257-267

2.7.4 臨床的安全性の目次

略語一覧 3

用語の定義一覧 5

2.7.4.1 安全性評価に用いた臨床試験の概要 7

2.7.4.2 第Ⅰ相試験の成績 7

2.7.4.2.1 試験 21081：健康被験者を対象とした食事の影響及び用量比例性試験（20mg 及び 40mg） 7

2.7.4.2.2 試験 22285：フィネレノン錠 40mg 1 日 1 回反復投与がレパグリニド及びミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討した試験 8

2.7.4.2.3 試験 22292：健康男性被験者を対象とした生物学的同等性試験（錠剤 20mg 2 錠と 40mg 1 錠の比較） 9

2.7.4.2.4 試験 21429：フィネレノン錠 40mg 1 日 1 回反復投与がロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を検討した試験 9

2.7.4.2.5 第I相試験の併合解析の要約 10

2.7.4.3 第Ⅱ相試験の成績 10

2.7.4.4 第Ⅲ相試験の成績 11

2.7.4.4.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 11

2.7.4.4.1.1 第Ⅲ相試験の記述的説明 11

2.7.4.4.1.1.1 試験 20103（FINEARTS-HF）の記述的説明 14

2.7.4.4.1.2 総括的安全性評価計画 15

2.7.4.4.1.2.1 有害事象：定義及び評価方法 15

2.7.4.4.1.2.2 解析方法 16

2.7.4.4.2 全試験結果の要約：試験 20103 及び FIDELITY 17

2.7.4.4.2.1 安全性データの提示における全体的な取組み 17

2.7.4.4.2.2 全般的な曝露状況 18

2.7.4.4.2.2.1 安全性解析対象集団 18

2.7.4.4.2.2.2 治験薬の投与期間 19

2.7.4.4.2.2.3 投与量及び曝露量 20

2.7.4.4.2.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 24

2.7.4.4.2.4 有害事象 26

2.7.4.4.2.4.1 有害事象の解析 26

2.7.4.4.2.4.2 個別有害事象の文章による説明 72

2.7.4.4.2.5 臨床検査値の評価 72

2.7.4.4.2.5.1 血清カリウム値 73

2.7.4.4.2.5.2 eGFR（Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration） 77

2.7.4.4.2.5.3　クレアチニン 79
2.7.4.4.2.6　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 80
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 81
2.7.4.5.1　内因性要因 81
2.7.4.5.1.1　年齢 81
2.7.4.5.1.2　性別 83
2.7.4.5.1.3　体重 84
2.7.4.5.1.4　人種 84
2.7.4.5.1.5　肝機能障害 86
2.7.4.5.1.6　腎機能障害 87
2.7.4.5.2　外因性要因 90
2.7.4.5.3　薬物相互作用 90
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 90
2.7.4.5.5　過量投与 90
2.7.4.5.6　薬物乱用 91
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 91
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響 91
2.7.4.6　市販後データ 91
2.7.4.6.1　全世界の市販後データ 91
2.7.4.6.2　国内の市販後データ 91
参考文献一覧 93

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
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
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
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	-
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
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DKD	diabetic kidney disease	糖尿病性腎臓病
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
IR	immediate release	即放
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	カンザスシティ心筋症質問票
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes	-
LDL	low density lipoprotein	低比重リポタンパク
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
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
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PBRER	periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PT	preferred term	基本語
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団

略語	英語名称	日本語名称
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
SMQ	standard MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TSS	total symptom score	-
UACR	urinary albumin-to-creatinine ratio	尿中アルブミン／クレアチニン比
ULN	upper limit of normal	基準値上限

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
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（GCP）違反の取扱い	遡及的に特定された GCP 違反及び様々な文書における統合解析からのデータの除外： ・ 試験 17530 及び試験 16244 に影響を及ぼした GCP 違反が 20[redacted] 年に発見されたことから、本臨床的安全性に示した FIDELITY では、34 例のデータを遡及的に除外した。また、本併合解析では、20[redacted] 年の試験 16244 治験総括報告書（CTD-CKD 5.3.5.1.6 PH-39746）最終化後に GCP 違反が明らかになった、試験 16244 の別の 2 例（1 例の被験者が 2 回登録されたもの）のデータも除外した。したがって、計 36 例を遡及的に除外している（5.3.5.3.1 B003523）。 ・ 過去に公表した FIDELITY のデータ（CTD-CKD 5.3.5.3.6 PH-42134）には、上記の 34 例及び試験 16244 の 2 例のデータが含まれていた）。 個々の試験における GCP 違反の取扱いに関する情報（上記の遡及的に検出されたもの以外）は、以下を参照のこと。	

	· 試験 20103：5.3.5.1.1 B002803/Section 3.6.6 · 試験 17530：CTD-CKD 5.3.5.1.7 PH-39747/Section 7.5.4 · 試験 16244：CTD-CKD 5.3.5.1.6 PH-39746/Section 7.5.4

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 安全性評価に用いた臨床試験の概要

この臨床的安全性の要約では、第Ⅲ相試験で収集された安全性データの概要を示す。試験20103（FINEARTS-HF）の安全性の結果を 2.7.4.4.2 に示す。さらに、試験 17530（FIGARO-DKD）と試験 16244（FIDELIO-DKD）の併合解析（以下「FIDELITY」）の安全性パラメータを試験 20103 と並べて表に示す。

2型糖尿病を合併する慢性腎臓病（CKD）の適応での初回申請時に実施した第Ⅰ相試験の安全性の併合解析について、結果の詳細を「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）2.7.4.2 に示す。この併合解析に含まれなかった第Ⅰ相試験 3 試験（試験 14509、試験 14510 及び試験 21325）の安全性の結果は、CTD-CKD 2.7.4.2.7 に示す。

CTD-CKD の提出後に完了した第Ⅰ相試験 4 試験の結果、及び更新した第Ⅰ相試験の安全性の併合解析の要約を 2.7.4.2 に示す。

フィネレノンを用いて実施した第Ⅱ相試験の安全性の結果は CTD-CKD 2.7.4.3 に示す。

2.7.4.2 第Ⅰ相試験の成績

CTD-CKD で提出した第Ⅰ相試験に加えて、フィネレノンの即放（IR）錠（以下、「フィネレノン錠」）の新たな含量 40mg を裏付けるための新たな第Ⅰ相試験 4 試験が完了した。これらの試験の目的は、フィネレノン 40mg の食事の影響及びフィネレノン 20mg と 40mg の用量比例性を検討すること（試験 21081）、レパグリニド及びミダゾラムの曝露量に対するフィネレノン 40mg 投与の影響を評価すること（22285 試験）、フィネレノン錠 20mg 2 錠と 40mg 1 錠の生物学的同等性を評価すること（試験 22292）、並びにロスバスタチンの曝露量に対するフィネレノン 40mg 投与の影響を評価すること（試験 21429）であった。これらの試験の安全性の結果を以下の項に要約する。

第Ⅰ相試験 4 試験のいずれでも、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータに対するフィネレノンの臨床的に意味のある影響は認められなかった。健康被験者におけるフィネレノン錠 20mg 及び 40mg の投与は安全で忍容性は良好であった。

2.7.4.2.1 試験 21081：健康被験者を対象とした食事の影響及び用量比例性試験（20mg 及び 40mg）

参照項目：2.7.6.1
5.3.1.1.1 PH-42242

試験 21081 は、無作為化、非盲検、3 群 3 期クロスオーバー試験であった。健康男性被験者を対象に、高脂肪・高カロリー食がフィネレノン錠 40mg の薬物動態に及ぼす影響、並びにフィネレノン錠 20mg 及び 40mg を絶食下で単回経口投与したときの用量比例性を検討し、安全性及び忍容性を評価した。

スクリーニングを受け適格と判断された 30 例が無作為割付けされ、以下に示す A～C の投与方法で構成される 3 通りの投与順序（A-C-B、B-A-C、C-B-A）のいずれかで投与を受けた。30 例全例が少なくとも 1 回のフィネレノンの投与を受けた。

- 投与方法 A：フィネレノン錠 20mg 1 錠を絶食下で単回経口投与

- 投与方法B：フィネレノン錠40mg 1錠を絶食下で単回経口投与
- 投与方法C：フィネレノン錠40mg 1錠を高脂肪・高カロリー朝食摂食下で単回経口投与（食事開始から30分後に投与）

30例全例が白人男性であった。平均年齢〔±標準偏差（SD）〕は31.6±6.6歳（範囲：20～45歳）、平均体格指数（BMI）（±SD）は25.16±2.14kg/m^2（範囲：20.7～29.9kg/m^2）であった。

全体として、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が9/30例（30.0%）に認められた。フィネレノンと関連のあるTEAEとして、頭痛が3例に認められた。TEAEの重症度はいずれも軽度であり、試験終了までに回復した。死亡及び重篤なTEAEは認められなかった。

2.7.4.2.2　試験22285：フィネレノン錠40mg 1日1回反復投与がレパグリニド及びミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討した試験

参照項目：2.7.6.4
5.3.3.4.2 B002401

試験22285は、投与順序固定デザインで実施した単施設、非盲検試験であった。健康男性及び女性被験者を対象に、フィネレノン 40mg の投与（定常状態）がレパグリニド及びミダゾラムの曝露量に及ぼす影響を検討した。非臨床試験の結果に基づき、本試験ではフィネレノンがチトクローム P450（CYP）2C8及びCYP3A4の阻害薬である可能性を、CYP2C8の指標基質としてレパグリニド、CYP3A4の指標基質としてミダゾラムを用いて検討した。副次目的は、フィネレノンを単独で、又はレパグリニド及びミダゾラムと併用投与したときの安全性及び忍容性を検討することであった。

計画どおり、30例を本試験に組入れた。そのうち1例は、第1期にレパグリニド及び第2期にミダゾラムの単回投与を受け、第3期のフィネレノンの投与開始前に試験を中止した。当該1例を除く29例は以下に示す投与を固定順序で受けた。

- 第1期：レパグリニド錠0.5mg 1錠を絶食下で単回経口投与
- 第2期：ミダゾラム1mg（経口液剤0.5mL）を絶食下で単回経口投与
- 第3期：フィネレノン錠40mg 1錠を絶食下で10日間1日1回反復経口投与開始。フィネレノン投与9日目にはフィネレノン錠40mg 1錠とレパグリニド錠0.5mg 1錠を絶食下で同時経口投与
- 第4期：フィネレノン投与10日目にはフィネレノン40mg 1錠とミダゾラム1mg（経口液剤0.5mL）を絶食下で同時経口投与

被験者は男性が26/30例（86.7%）及び女性が4例（13.3%）であった。人種は白人が29例（96.7%）及びアジア人が1例（3.3%）であった。平均年齢（±SD）は35±9.7歳（範囲：24～54歳）、平均BMI（±SD）は24.44±3.33kg/m^2（範囲：18.7～28.9kg/m^2）であった。

全体としてTEAEが14/30例（46.7%）に認められた。フィネレノン単独と関連のあるTEAEは認められなかった。フィネレノン及びミダゾラムと関連のあるTEAEが試験中1例〔第4期の投与約3時間後に第二度房室ブロック（ウェンケバッハ）が1例に1件〕に認められ、フィネレノン及びレパグリニドと関連のあるTEAEが試験中1例（第3期の投与約5時間後に頭痛が1例）に認められた。TEAEの重症度はいずれも軽度であった。死亡及び重篤なTEAEは認められなかった。

2.7.4.2.3 試験 22292：健康男性被験者を対象とした生物学的同等性試験（錠剤 20mg 2 錠と 40mg 1 錠の比較）

参照項目：2.7.6.2
5.3.1.2.1 B002403

試験 22292 は、無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験であった。健康男性被験者を対象に、フィネレノン錠 20mg 2 錠と 40mg 1 錠の生物学的同等性を評価した。副次目的はフィネレノン錠を投与したときの安全性及び忍容性を検討することであった。

計画どおり、60 例を本試験に組入れ、以下に示す A 及び B の投与方法で構成される 2 通りの投与順序（A-B、B-A）のいずれかに無作為に割付けた（各投与順序 30 例）。無作為割付された 60 例全例が計画どおりに投与を受けた。

- 投与方法 A：フィネレノン錠 40mg 1 錠を単回経口投与
- 投与方法 B：フィネレノン錠 20mg 2 錠を単回経口投与

60 例全例が白人男性であった。平均年齢（±SD）は 32.9±8.2 歳（範囲：18～52 歳）、平均 BMI（±SD）は 24.70±3.10kg/m^2（範囲：19.0～29.7kg/m^2）であった。

全体として TEAE が 8/60 例（13.3%）に認められた。フィネレノンと関連のある TEAE は 3 例（5.0%）に認められ、その内訳は、フィネレノン錠 40mg 1 錠投与後に頭痛及び悪心が各 1 例、並びに同一被験者で 20mg 2 錠投与後に失神寸前の状態及び 40mg 1 錠投与後に浮動性めまいが 1 例であった。TEAE の重症度はいずれも軽度であり、試験終了までに回復した。死亡、重篤な TEAE 及び中止に至った TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.4 試験 21429：フィネレノン錠 40mg 1 日 1 回反復投与がロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を検討した試験

参照項目：2.7.6.3
5.3.3.4.1 PH-42032

試験 21429 は、投与順序固定デザインで実施した単施設、非盲検試験であった。健康男性被験者を対象に、フィネレノン 40mg の投与（本試験のパート 1）がロスバスタチンの曝露量に及ぼす影響を検討した。本試験のパート 2 は、パート 1 でロスバスタチンの曝露量への影響が認められた場合に、フィネレノン 20mg を用いて実施する計画であった。ロスバスタチンの薬物動態データの解析の結果、フィネレノン 40mg の投与によりロスバスタチンの曝露量に臨床的に意味のある増加が認められなかったことから、パート 1 の終了後に試験を終了した。非臨床試験の結果に基づき、本試験ではフィネレノン（40mg 1 日 1 回 10 日間投与）が乳癌耐性タンパク質及び有機アニオン輸送ポリペプチドの阻害薬である可能性を、これらトランスポーターの指標基質としてロスバスタチン（5mg 単回投与）を用いて検討した。副次目的は、フィネレノン 40mg の安全性及び忍容性を検討することであった。

計画どおり、15 例を本試験に組入れた。そのうち 1 例は治験薬投与前に試験を中止した。当該 1 例を除く 14 例は以下に示す投与を固定順序で受けた。

- 第 1 期：ロスバスタチン錠 5mg 1 錠を絶食下で単回経口投与
- 第 2 期：フィネレノン錠 40mg 1 錠を絶食下（8 日目を除く）で 10 日間 1 日 1 回反復経口投与開始。フィネレノン投与 3 日目にはフィネレノン錠 40mg 1 錠とロスバスタチン錠 5mg 1 錠を絶食下で同時経口投与

- 第3期：フィネレノン投与8日目にはロスバスタチン錠5mg 1錠を絶食下で単回経口投与後、4.25時間後（軽食摂取2.25時間後）にフィネレノン錠40mg 1錠を経口投与

治験薬の投与を受けた14例全例が白人男性であった。平均年齢（±SD）は29.6±5.4歳（範囲：23～40歳）、平均BMI（±SD）は25.45±2.03kg/m^2（範囲：22.9～29.7kg/m^2）であった。

全体としてTEAEが5/14例（35.7%）に認められた。頭痛が2例（14.3%）に認められ、そのうち1例はロスバスタチンの単独投与、別の1例はロスバスタチンとフィネレノンの同時投与及び治験手順に関連ありと判断された。更に、治験手順に関連ありと判断されたTEAEとして血管穿刺部位血腫が1例（7.1%）に認められた。その他、発疹及びアフタ性潰瘍が各1例（7.1%）に認められ、いずれもフィネレノン、ロスバスタチン及び治験手順と関連なしと判断された。TEAEの重症度はいずれも軽度であり、試験終了までに回復した。死亡、重篤なTEAE及び治験薬の投与中止に至ったTEAEは認められなかった。

安全性に関する臨床検査では、基準値上限（ULN）の1.5倍超の検査値異常が3例に認められた。低比重リポタンパク（LDL）コレステロールの増加が1例に認められ、当該被験者はスクリーニング時のLDLコレステロールが1.8×ULN（234mg/dL、基準範囲：≦129mg/dL）と最も高値であり、その後試験期間を通じて1.6×ULN～1.8×ULNの範囲であった。更に当該被験者にはフォローアップ検査時にＣ－反応性蛋白増加が認められた（2.1×ULN）。その他の2例では、いずれもフォローアップ検査時に、トリアシルグリセロールリパーゼ増加（1.9×ULN）及びトリグリセリド増加（2.8×ULN）が各1例に認められた。

バイタルサイン及び心電図パラメータに、ロスバスタチンの単独投与時と比べ、ロスバスタチンとフィネレノンの併用投与時に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

以上の結果から、本試験の健康男性被験者において、ロスバスタチン5mgとフィネレノン40mgの併用投与（同時及びロスバスタチンの4.25時間後に投与）は安全で忍容性は良好であった。

2.7.4.2.5 第Ⅰ相試験の併合解析の要約

CTD-CKDの提出後に完了した第Ⅰ相試験4試験、及びCTD-CKDで提出済みであるが安全性の併合解析に含まれなかった第Ⅰ相試験1試験（試験21325）（CTD-CKD 2.7.4.2.7.3）の健康被験者のデータを用いて、第Ⅰ相試験の安全性の併合解析を更新した（5.3.5.3.3 B003129）。これらの試験の結果に基づくと、CTD-CKD 2.7.4.2に示した第Ⅰ相試験の安全性の併合解析から得られた全体的な結論に変更はなかった。安全性の併合解析に含まれた健康被験者を対象としたフィネレノン単回（80mgまで）及び反復投与（40mgまで）全体の解析では、性別及び民族にかかわらず、TEAEの発現割合はフィネレノン投与とプラセボ投与で同程度であった。結論として、併合解析に含まれたすべての被験者において、フィネレノンの投与は安全で忍容性は良好であった。

2.7.4.3 第Ⅱ相試験の成績

対象疾患ごとの併合解析〔2型糖尿病を合併するCKD、慢性心不全の増悪及び安定した慢性心不全〕を含むフィネレノンの第Ⅱ相試験の成績の詳細は、CTD-CKD 2.7.4.3を参照のこと。

2.7.4.4 第Ⅲ相試験の成績

2.7.4.4.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.4.1.1 第Ⅲ相試験の記述的説明

心不全患者を対象に、以下の主要な第Ⅲ相試験 1 試験を実施した。

- 試験 20103（FINEARTS-HF）：うっ血及び併存疾患に対する基礎治療を受けている左室駆出率（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）〕を対象とした試験
  主要目的は、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）〕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であった。

なお、フィネレノンは 2 型糖尿病を合併する CKD 患者を対象とした第Ⅲ相試験 2 試験〔試験 17530（FIGARO-DKD）及び試験 16244（FIDELIO-DKD）〕に基づき、承認されている。これらの試験の詳細及び安全性の結果の要約は、CTD-CKD 2.7.6.30、2.7.6.32 を参照のこと。2.7.4.4 では、FIDELITY の安全性パラメータを試験 20103 の安全性の結果と並べて示す（5.3.5.3.1 B003523）。

日本人集団の成績は、各項の全体集団の成績の後に記載した。また、一部の安全性パラメータについては外国人集団及び日本人集団での追加解析の結果を記載した（5.3.5.1.3 B002803_J_add）。

試験 20103、試験 17530 及び試験 16244 の主な試験特性の概要を表 2.7.4.4-1 に示す。

資料一覧（第 5 部添付資料へのリンク）

表 2.7.4.4-1　安全性評価に用いた第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 日本人追加 Narrative/ B002803_J_narrative 5.3.5.1.3	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	スクリーニング来院時の eGFR： ・25mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満 標準的治療と共にフィネレノン錠 10mg 又はプラセボを 1 日 1 回午前中に経口投与（20mg への増量又は見かけ上の増量を実施） ・60mL/min/1.73m^2 以上 標準的治療と共にフィネレノン錠 20mg 又はプラセボを 1 日 1 回午前中に経口投与 投与期間：最長約 3.5～4 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	スクリーニング来院時の eGFR： ・25mL/min/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 未満 標準的治療と共にフィネレノン錠 10mg 又はプラセボを 1 日 1 回午前中に経口投与（20mg への増量又は見かけ上の増量を実施） ・60mL/min/1.73m^2 以上 標準的治療と共にフィネレノン錠 20mg 又はプラセボを 1 日 1 回午前中に経口投与 投与期間：最長約 3.5 年間（計画時）

a ベースライン来院時の eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以下の場合は 10mg、60mL/min/1.73m^2 超の場合は 20mg で開始し、第 1 ヵ月以後の 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）。

*：One subject was randomized to placebo but received finerenone.

DKD：糖尿病性腎臓病、eGFR：推算糸球体ろ過量

2.7.4.4.1.1.1 試験 20103（FINEARTS-HF）の記述的説明

参照項目：2.7.6.5
5.3.5.1.1 B002803

試験 20103 は、LVEF 40%以上の心不全患者（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。被験者計 6,016 例を、フィネレノン群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比で無作為割付けし、うっ血及び併存疾患に対する基礎治療に上乗せして、盲検下でフィネレノン又はプラセボを 1 日 1 回経口投与した。フィネレノンの用量は、ベースライン（来院 1）来院時の推算糸球体ろ過量（eGFR）が 60mL/min/1.73m^{2}以下の場合は、開始用量を 10mg、維持用量を 20mg とし、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 を超える場合は、開始用量を 20mg、維持用量を 40mg とした。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）〕とした。有効性副次評価項目は、すべての（初発及び再発）心不全イベント、第 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、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、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。安全性評価項目には、有害事象、血清カリウム値のベースラインからの変化、クレアチニン値のベースラインからの変化、「高カリウム血症」（血清カリウム値 5.5mmol/L 超が認められた被験者数、6.0mmol/L 超が認められた被験者数を含む）、「高カリウム血症」により入院した被験者数、「高カリウム血症」により治験薬の投与を中止した被験者数、「腎機能悪化」により入院した被験者数及び「腎機能悪化」により治験薬の投与を中止した被験者数を含めた。治験デザインの詳細は 2.7.3.2.1 及び治験総括報告書（B002803/Section 3.1）を参照のこと。

結論：

有効性主要評価項目とした心血管複合エンドポイ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が示された（p＝0.0072）。有効性評価項目の結果の詳細については 2.7.3.2.1.7 を参照のこと。

TEAE 及び重篤な 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。

「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 倍であり、過去の第Ⅲ相試験の結果と同様であった。入院又は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 の発現割合は両群で低かった。

「腎機能悪化」に関連する 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ものの、臨床的な結果（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、プラセボ群と比較してフィネレノン群で高かった。両群で、低血圧の TEAE のほとんどが非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、転帰は回復であった。

以上の結果から、LVEF 40%以上の心不全患者において、フィネレノンの有効性及び安全性が確認された。

2.7.4.4.1.2 総括的安全性評価計画

試験監督委員会

臨床イベント判定委員会（CEC）は主に心疾患の外部専門家で構成された独立した委員会であった。CEC は、無作為割付け日（来院 1）から試験終了時来院（試験終了通知後に被験者ごとに実施）までに発現した、すべての心不全による入院、その他の心不全に該当するイベント及びすべての死亡を盲検下で判定した。

試験 20103 の実施と管理は、治験運営委員会（心疾患の専門家で構成）及び外部の独立したデータモニタリング委員会によって監督された。

データモニタリング委員会は試験実施中の安全性モニタリングを継続的に実施した。データモニタリング委員会に提供する非盲検化した安全性データの処理は、独立した統計解析センターが実施した。

各委員会の役割及び責務は試験 20103 の治験総括報告書（B002803/Section 3.1）を参照のこと。

安全性の評価スケジュール及び評価項目

すべての主要な安全性評価（有害事象の報告、バイタルサイン及び臨床検査の検体採取など）を定期的に実施した。安全性評価のスケジュールの詳細は治験総括報告書（B002803/Section 3.1）を参照のこと。

有害事象の定義及び評価方法の詳細は 2.7.4.4.1.2.1 を参照のこと。

以下の安全性の評価項目を定義した。

- TEAE 及び重篤な TEAE の 100 人・年あたりの発現率を含む、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別の有害事象
- 「高カリウム血症」及び「腎機能悪化」に関連する事象について、全般的な概要及び以下の項目
    - 「高カリウム血症」で入院した被験者数
    - 「高カリウム血症」により治験薬の投与を中止した被験者数
    - 「腎機能悪化」で入院した被験者数
    - 「腎機能悪化」により治験薬の投与を中止した被験者数
- 臨床検査値の変化
- バイタルサインの変化
- 体重の変化

2.7.4.4.1.2.1 有害事象：定義及び評価方法

すべての第Ⅲ相試験において、すべての被験者は有害事象について注意深く観察され、規定の来院時のみでなく、試験期間中のあらゆる時点で認められた有害事象を報告した。すべての有害

事象について、重篤性、重症度及び治験薬との関連性を評価した。また、有害事象の転帰、治験薬に対する処置及び具体的な有害事象に対するその他の治療を記録しなければならないとした。

試験 20103 及び FIDELITY の TEAE の定義を以下に示す（表 2.7.4.4-2 も参照のこと）。

- 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（試験 17530 及び試験 16244）：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。

TEAE の定義、及び有害事象と有効性の評価イベントの相違の詳細は、各治験総括報告書を参照のこと。

- 試験 20103：B002803/Section 3.7.1.6
- 試験 17530：CTD-CKD 5.3.5.1.7 PH-39747/Section 7.6.5.1、7.4.4.1.2
- 試験 16244：CTD-CKD 5.3.5.1.6 PH-39746/Section 7.6.5.1、7.4.4.1.2

有害事象は、試験 20103 及び FIDELITY のいずれでも、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 27.0 を用いて集計した。

2.7.4.4.1.2.2　解析方法

解析方法：試験 20103 及び FIDELITY

試験 20103 のほとんどの安全性の評価項目について記述的方法を用いて解析した。安全性の解析は、部分集団などに関して試験 17530 及び試験 16244 と同様の方法で実施された。試験 20103 の安全性の統計解析の詳細は治験総括報告書（B002803/Section 3.7.1.6）を参照のこと。

試験 20103 では、ベースラインの eGFR が 60mL/min/1.73m^2 超の被験者でより高用量のフィネレノン 40mg が投与され、FIDELITY との違いがあったため、試験 20103 と FIDELITY の安全性データの併合は行わなかった。その代わりに、試験 20103 及び FIDELITY の安全性の結果を並べて 2.7.4.4.2 に示す（5.3.5.3.1 B003523/SAP）。

安全性解析対象集団（SAF）を用いて安全性の解析を実施した。安全性の併合解析の SAF は、無作為割付けされ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者〔重大な医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）違反のあった被験者を除く〕と定義した。

- 個々の試験の解析（試験 20103、試験 17530 及び試験 16244）については、試験データのレビュー中に解析対象集団への被験者の割付けに関する最終決定を行い、重大な逸脱、割付けに関する妥当性の所見及び解析対象集団への割付けの最終リストに記録した。これらの決定は、併合解析の解析対象集団を定義する際に考慮された。
- 試験 17530 及び試験 16244 に影響を及ぼした GCP 違反が 20[redacted] 年に発見されたことから、本臨床的安全性に示した FIDELITY では、実施医療機関 [redacted] を両試験から除外し、被験者 34 例のデータを遡及的に除外した。また、本併合解析では、試験 16244 の別の 2 例の被験者識別コード（1 例の被験者が 2 回登録されたもの）のデータも除外した。これら GCP 違反は、20[redacted] 年の試験 16244 治験総括報告書（CTD-CKD 5.3.5.1.6 PH-39746）最終化後に明らかになった（CTD-CKD 2.7.3/表 2.7.3.7-1）。したがって、被験者計 36 例を遡及的に除外している。

すべての第Ⅲ相試験の SAF では、すべての被験者を実際に投与された治験薬に従って解析を行った。被験者が治験薬ボトルの処方の誤りのためにフィネレノンとプラセボの両方の投与を受けた場合は、実際の投与期間が長い投与群で投与を受けたとして SAF に含めた。

2.7.4.4.2 全試験結果の要約：試験 20103 及び FIDELITY

参照項目：5.3.5.3.1 B003523
5.3.5.3.2 B003527

2.7.4.4.2.1 安全性データの提示における全体的な取組み

試験 20103 及び FIDELITY の主な特徴と相違点を表 2.7.4.4-2 に示す。

2.7.4.4.2 では、主に試験 20103 の結果に着目した。安全性パラメータは、試験 20103 及び FIDELITY の結果を並べて示した。FIDELITY で測定されていない安全性パラメータについては、試験 20103 の結果のみ提示した。なお、結果を評価する際には、表 2.7.4.4-2 に記載されている試験間の相違（特に、患者集団及び基礎治療）を考慮すること。

表 2.7.4.4-2 試験 20103 及び FIDELITY の主な特徴と相違点

	FINEARTS-HF	FIDELITY
Study population		
Patient population	Patients with HF and LVEF ≥40%	Patients with T2D and the clinical diagnosis of DKD
Inclusion criteria	Heart failure with NYHA class II-IV ≥40 years NT-proBNP ≥300 pre-treated with background therapies for congestion and comorbidities (e.g. diuretics)	T2D ≥18 years UACR ≥30 mg/g pre-treated with renin–angiotensin system (RAS) inhibitors at optimized dose
Design and treatment		
Starting dose	eGFR ≤60: 10 mg eGFR >60: 20 mg	eGFR <60: 10 mg eGFR ≥60: 20 mg
Uptitration	Uptitration to next higher dose level if: • potassium <5.0 mmol/L • eGFR decrease <30% compared to last visit Uptitration based on starting dose: • 10 mg up to 20 mg • 20 mg up to 40 mg	Uptitration to next higher dose level if: • potassium was ≤4.8 mmol/L • eGFR decrease <30% compared to last visit Uptitration based on starting dose: • 10 mg up to 20 mg • No uptitration from 20 mg
Dose adjustment based on potassium	• ≥5.5 to <6.0 mmol/L: Down-titrate to the next lower dose • ≥6.0 mmol/L: Interrupt study intervention	• >5.5 mmol/L: Interrupt study intervention (no option to down-titrate)
Treatment-emergent definition	Adverse events that started or worsened after the first dose of study intervention up to 3 days after permanent discontinuation of study intervention	Adverse events that started or worsened after the first dose of study intervention up to 3 days after any temporary interruption or permanent discontinuation of study intervention.
Study duration	Median approximately 32 months	Median approximately 32 months (FIDELIO-DKD) 41 months (FIGARO-DKD) 36 months (FIDELITY)

2.7.4.4.2.2 全般的な曝露状況

2.7.4.4.2.2.1 安全性解析対象集団

試験 20103 及び FIDELITY における被験者の内訳を表 2.7.4.4-3 に示す。

試験 20103 では、6,016 例の被験者が無作為化され、そのうち 3,011 例がフィネレノン群、3,005 例がプラセボ群であった。重大な GCP 違反のために 15 例をすべての解析から除外し（B002803/Section 3.6.6）、6,001 例を最大の解析対象集団（FAS）とした。FAS のうち、治験薬の投与を受けなかった 15 例を除外し、1 回以上治験薬を投与された 5,986 例を SAF とした（B002803/Figure 4-1）。全体として、SAF から除外された被験者数は少なく（5%未満）、計画された投与と実際の投与が異なる被験者はいなかったため、FAS と SAF に含めた被験者集団に大きな違いはなかったと考えられる。

FIDELITY に含まれた被験者数は、試験 20103 の総被験者数の約 2 倍であった。

試験 20103 の主な選択基準及び除外基準の概要を 2.7.3.2.1.1.1 に示す。

表 2.7.4.4-3 被験者の内訳（試験 20103 及び FIDELITY）

	FINEARTS-HF		FIDELITY	
Number of participants	**Finerenone**	**Placebo**	**Finerenone**	**Placebo**
Randomized	3011	3005	6568	6567
Study intervention				
Started (=SAF)	2993 (100.0%)	2993 (100.0%)	6489 (100.0%)	6474 (100.0%)
Completed	2050 (68.5%)	2021 (67.5%)	4671 (72.0%)	4678 (72.3%)
Did not complete	943 (31.5%)	972 (32.5%)	1818 (28.0%)	1796 (27.7%)
Post-study intervention follow-up (a)				
Started	535 (17.9%)	543 (18.1%)	1331 (20.5%)	1255 (19.4%)
Completed	393 (13.1%)	387 (12.9%)	1034 (15.9%)	980 (15.1%)
Did not complete	142 (4.7%)	156 (5.2%)	297 (4.6%)	275 (4.2%)
Post-study intervention follow-up (b)				
Started	2050 (68.5%)	2021 (67.5%)	4671 (72.0%)	4678 (72.3%)
Completed	1987 (66.4%)	1947 (65.1%)	4650 (71.7%)	4653 (71.9%)
Did not complete	63 (2.1%)	74 (2.5%)	21 (0.3%)	25 (0.4%)

FIDELITY: Site [redacted] was excluded from 16244 FIDELIO-DKD and 17530 FIGARO-DKD and 2 participant IDs were excluded from 16244 FIDELIO-DKD due to newly confirmed GCP violations.
Participants entering post-treatment follow-up :
(a) are those that prematurely discontinued study intervention.
(b) are those that completed study intervention.
Source: B003523/Table 1.1/1, 1.1./3

日本人集団

試験 20103 及び FIDELITY の日本人集団における被験者の内訳を表 2.7.4.4-4 に示す。

試験 20103 では、286 例の日本人被験者が無作為化され、そのうち各 143 例がフィネレノン群及びプラセボ群に割付けられた。重大な GCP 違反のために解析から除外された被験者はなく、286 例を FAS とした。FAS の 286 例全例が 1 回以上治験薬を投与され、全例を SAF とした（B002803_J/Table 8.1.1/11）。詳細については、2.7.3.2.1.4 を参照のこと。

FIDELITY に含まれた日本人被験者数は、試験 20103 の日本人被験者数の約 3 倍であった。

表 2.7.4.4-4 被験者の内訳（試験 20103 及び FIDELITY、日本人集団）

	FINEARTS-HF		FIDELITY	
Number of participants	**Finerenone**	**Placebo**	**Finerenone**	**Placebo**
Randomized	143	143	439	445
Study intervention				
Started (=SAF)	143 (100.0%)	143 (100.0%)	440 (100.0%)	442 (100.0%)
Completed	101 (70.6%)	100 (69.9%)	358 (81.4%)	347 (78.5%)
Did not complete	42 (29.4%)	43 (30.1%)	82 (18.6%)	95 (21.5%)
Post-study intervention follow-up (a)				
Started	33 (23.1%)	31 (21.7%)	73 (16.6%)	80 (18.1%)
Completed	21 (14.7%)	12 (8.4%)	49 (11.1%)	48 (10.9%)
Did not complete	12 (8.4%)	19 (13.3%)	24 (5.5%)	32 (7.2%)
Post-study intervention follow-up (b)				
Started	101 (70.6%)	100 (69.9%)	358 (81.4%)	347 (78.5%)
Completed	99 (69.2%)	96 (67.1%)	357 (81.1%)	347 (78.5%)
Did not complete	2 (1.4%)	4 (2.8%)	1 (0.2%)	0

FIDELITY: Site [redacted] was excluded from 16244 FIDELIO-DKD and 17530 FIGARO-DKD and 2 participant IDs were excluded from 16244 FIDELIO-DKD due to newly confirmed GCP violations.
Participants entering post-treatment follow-up :
(a) are those that prematurely discontinued study intervention.
(b) are those that completed study intervention.
Source: B003527/Table 1.1/1, 1.1./2

2.7.4.4.2.2.2 治験薬の投与期間

試験 20103 及び FIDELITY における治験薬の投与期間を表 2.7.4.4-5 に示す。

試験 20103 では、投与期間の中央値はフィネレノン群とプラセボ群（いずれも約 28 ヵ月）で同程度であった。両群共に約 80%の被験者が 12 ヵ月以上治験薬の投与を受けた（5.3.5.3.1 B003523/Table 1.5/1）。

FIDELITY では、投与期間の中央値は試験 20103 と比較して両群共に約 4 ヵ月長く、両群で約 90%の被験者が 12 ヵ月以上治験薬の投与を受けた（5.3.5.3.1 B003523/Table 1.5/1）。

表 2.7.4.4-5 治験薬の投与期間（試験 20103 及び FIDELITY、SAF）

	FINEARTS-HF		FIDELITY	
Duration of study intervention (months)	**Finerenone N=2993 (100%)**	**Placebo N=2993 (100%)**	**Finerenone N=6489 (100%)**	**Placebo N=6474 (100%)**
Mean (SD)	25.15 (12.42)	25.33 (12.35)	32.05 (14.60)	32.27 (14.37)
Median	28.07	28.07	32.13	32.13
Min, Max	0.0, 43.9	0.0, 43.9	0.0, 61.9	0.0, 62.3

Study intervention duration is defined as time from first intake of study intervention until last intake of study intervention.
SD = standard deviation
Source: B003523/Table 1.5/1

日本人集団

試験 20103 及び FIDELITY の日本人集団における治験薬の投与期間を表 2.7.4.4-6 に示す。

試験 20103 の日本人集団では、投与期間の中央値はフィネレノン群（約 34 ヵ月）とプラセボ群（約 35 ヵ月）で同程度であった。フィネレノン群の約 80%、プラセボ群の約 90%の被験者が 12 ヵ月以上治験薬の投与を受けた（5.3.5.3.2 B003527/Table 1.5/1）。

FIDELITY の日本人集団では、投与期間の中央値は試験 20103 と比較してフィネレノン群で約 8 ヵ月、プラセボ群で約 7 ヵ月長く、両群共に約 90%の被験者が 12 ヵ月以上治験薬の投与を受けた（5.3.5.3.2 B003527/Table 1.5/1）。

表 2.7.4.4-6 治験薬の投与期間（試験 20103 及び FIDELITY、日本人集団、SAF）

Duration of study intervention (months)	FINEARTS-HF		FIDELITY	
	Finerenone N=143 (100%)	Placebo N=143 (100%)	Finerenone N=440 (100%)	Placebo N=442 (100%)
Mean (SD)	27.93 (12.84)	29.54 (11.12)	38.39 (14.39)	37.73 (15.09)
Median	33.63	34.60	41.55	42.03
Min, Max	0.1, 43.2	1.1, 43.2	1.0, 59.4	0.6, 59.3

Study intervention duration is defined as time from first intake of study intervention until last intake of study intervention.
SD = standard deviation
Source: B003527/Table 1.5/1

2.7.4.4.2.2.3 投与量及び曝露量

FAS を対象に、試験 20103 の各時点における治験薬の用量について、全体集団及びベースラインの eGFR 別の部分集団の被験者数を表 2.7.4.4-7 に示す。

治験薬の投与可能な最高用量は、試験 20103 が 40mg、FIDELITY が 20mg であった。そのため、平均 1 日投与量は試験 20103（フィネレノン群 24.40mg、プラセボ群 26.11mg）で FIDELITY（フィネレノン群 16.48mg、プラセボ群 17.42mg）と比較して高かった（5.3.5.3.1 B003523/Table 1.5/2）。投与スキームの詳細は表 2.7.4.4-2 を参照。FIDELITY における曝露量の詳細は、CTD-CKD 5.3.5.3.6 PH-42134 を参照のこと。

試験 20103 では、フィネレノン及び対応するプラセボの開始用量及び維持用量を、ベースラインの eGFR が 60mL/min/1.73m^2 超の被験者でより高用量の 20mg 及び 40mg に設定した（投与方法については 2.7.6.5 を参照のこと）。全体集団の被験者の 3 分の 2 以上が試験の初期に維持用量に達した。

予想されたとおり、総曝露量は、ベースラインの eGFR が 60mL/min/1.73m^2 超の集団（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、以下同順）で eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以下の集団（15.63mg 及び 16.70mg）と比較して高かった（2.7.6.5.2.4.1/表 2.7.6.5-11）。eGFR の両集団で約 80%の被験者がベースライン後のいずれかの時点に維持用量（20mg 又は 40mg）を投与された。eGFR の両集団で維持用量が投与された被験者の割合は、第 1 ヵ月に 30%超、第 6 ヵ月では 60%を超え、その後は両集団でその割合がおおむね維持された。

ベースライン後に治験薬の投与を中断した（表 2.7.4.4-7 において用量が 0mg であった）被験者は、フィネレノン群で 19.7%、プラセボ群で 14.6%であった。治験薬の投与を中断した被験者の割合は、両群で、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 超の集団（フィネレノン群 15.8%、プラセボ群 12.2%）よりも 60mL/min/1.73m^2 以下の集団（フィネレノン群 24.0%、プラセボ群 17.4%）で高かった。

用量変更（中断、漸増期、漸減期）及び遵守状況の詳細は、2.7.6.5 を参照のこと。

表 2.7.4.4-7 各時点における治験薬の用量：全体集団及びベースラインの eGFR 別の部分集団の被験者数（試験 20103、FAS）

	Finerenone (N=3003)					Placebo (N=2998)				
Timepoint	**n**	**0 mg**	**10 mg**	**20 mg**	**40 mg**	**n**	**0 mg**	**10 mg**	**20 mg**	**40 mg**
Part A: Overall population										
Any time post-baseline	3003	592 (19.7%)	1646 (54.8%)	2709 (90.2%)	1303 (43.4%)	2998	438 (14.6%)	1518 (50.6%)	2775 (92.6%)	1393 (46.5%)
Day 1	3003	0	1389 (46.3%)	1545 (51.4%)	0	2998	0	1379 (46.0%)	1542 (51.4%)	0
Month 1	2988	43 (1.4%)	896 (30.0%)	1448 (48.5%)	524 (17.5%)	2985	35 (1.2%)	789 (26.4%)	1497 (50.2%)	608 (20.4%)
Month 3	2959	60 (2.0%)	482 (16.3%)	1240 (41.9%)	1012 (34.2%)	2946	35 (1.2%)	342 (11.6%)	1255 (42.6%)	1166 (39.6%)
Month 6	2909	61 (2.1%)	373 (12.8%)	1160 (39.9%)	1070 (36.8%)	2901	40 (1.4%)	237 (8.2%)	1181 (40.7%)	1215 (41.9%)
Month 9	2859	54 (1.9%)	368 (12.9%)	1086 (38.0%)	1035 (36.2%)	2855	42 (1.5%)	222 (7.8%)	1105 (38.7%)	1189 (41.6%)
Month 40	269	1 (0.4%)	29 (10.8%)	82 (30.5%)	96 (35.7%)	269	0	13 (4.8%)	81 (30.1%)	119 (44.2%)
Part B: eGFR subgroups										
eGFR ≤60 mL/min/1.73 m^2 at baseline										
Any time post-baseline	1423	342 (24.0%)	1418 (99.6%)	1135 (79.8%)	3 (0.2%)	1410	245 (17.4%)	1408 (99.9%)	1191 (84.5%)	3 (0.2%)
Day 1	1423	0	1387 (97.5%)	0	0	1410	0	1376 (97.6%)	2 (0.1%)	0
Month 1	1413	28 (2.0%)	865 (61.2%)	473 (33.5%)	1 (0.1%)	1405	23 (1.6%)	773 (55.0%)	581 (41.4%)	1 (0.1%)
Month 3	1395	39 (2.8%)	422 (30.3%)	841 (60.3%)	1 (0.1%)	1384	23 (1.7%)	306 (22.1%)	972 (70.2%)	2 (0.1%)
Month 6	1366	39 (2.9%)	312 (22.8%)	883 (64.6%)	0	1359	20 (1.5%)	214 (15.7%)	997 (73.4%)	1 (0.1%)
Month 9	1339	34 (2.5%)	295 (22.0%)	839 (62.7%)	0	1335	28 (2.1%)	198 (14.8%)	947 (70.9%)	1 (0.1%)
Month 40	119	0	21 (17.6%)	64 (53.8%)	0	107	0	11 (10.3%)	69 (64.5%)	0
eGFR >60 mL/min/1.73 m^2 at baseline										
Any time post-baseline	1580	250 (15.8%)	228 (14.4%)	1574 (99.6%)	1300 (82.3%)	1588	193 (12.2%)	110 (6.9%)	1584 (99.7%)	1390 (87.5%)
Day 1	1580	0	2 (0.1%)	1545 (97.8%)	0	1588	0	3 (0.2%)	1540 (97.0%)	0
Month 1	1575	15 (1.0%)	31 (2.0%)	975 (61.9%)	523 (33.2%)	1580	12 (0.8%)	16 (1.0%)	916 (58.0%)	607 (38.4%)
Month 3	1564	21 (1.3%)	60 (3.8%)	399 (25.5%)	1011 (64.6%)	1562	12 (0.8%)	36 (2.3%)	283 (18.1%)	1164 (74.5%)
Month 6	1543	22 (1.4%)	61 (4.0%)	277 (18.0%)	1070 (69.3%)	1542	20 (1.3%)	23 (1.5%)	184 (11.9%)	1214 (78.7%)
Month 9	1520	20 (1.3%)	73 (4.8%)	247 (16.3%)	1035 (68.1%)	1520	14 (0.9%)	24 (1.6%)	158 (10.4%)	1188 (78.2%)
Month 40	150	1 (0.7%)	8 (5.3%)	18 (12.0%)	96 (64.0%)	162	0	2 (1.2%)	12 (7.4%)	119 (73.5%)

% are based on the number of participants in the study, independent of whether or not study intervention has been permanently discontinued, at each study day. Any time post-baseline includes any time on or after Day 1. Each participant is counted once per prescribed dose at any time post-baseline. Only dose levels allowed by the protocol are displayed for this table. Doses not foreseen by the protocol and erroneously prescribed by the investigator are omitted from this display.
eGFR = estimated glomerular filtration rate, n=number of participants on treatment
Source: B002803/Table 8.1.4/7

日本人集団

FAS を対象に、試験 20103 の日本人集団の各時点における治験薬の用量について、全体集団及びベースラインの eGFR 別の部分集団の被験者数を表 2.7.4.4-8 に示す。

試験 20103 の日本人集団では、総曝露量は、ベースラインの eGFR が 60mL/min/1.73m^2 超の集団（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35.22mg及び38.82mg、以下同順）で eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以下の集団（15.54mg 及び 18.09mg）と比較して高かった（B002803_J/Table 8.1.4/6）。フィネレノン群の eGFR の両集団で約 90%の被験者がベースライン後のいずれかの時点に維持用量（20mg 又は 40mg）を投与された。フィネレノン群の eGFR の各集団で維持用量が投与された被験者の割合は、第 1 ヵ月に 60%を超え、その後は両集団でその割合がおおむね維持された。

ベースライン後に治験薬の投与を中断した（表 2.7.4.4-8 で処方された用量が 0mg であった）被験者は、フィネレノン群で 23.1%、プラセボ群で 14.7%であった。治験薬の投与を中断した被験者の割合は、両群共に、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 超の集団（フィネレノン群 14.0%、プラセボ群 2.3%）よりも 60mL/min/1.73m^2 以下の集団（フィネレノン群 28.0%、プラセボ群 20.0%）で高かった。

表 2.7.4.4-8 各時点における治験薬の用量：全体集団及びベースラインの eGFR 別の部分集団の被験者数（試験 20103、日本人集団、FAS）

	Finerenone (N=143)					Placebo (N=143)				
Timepoint	**n**	**0 mg**	**10 mg**	**20 mg**	**40 mg**	**n**	**0 mg**	**10 mg**	**20 mg**	**40 mg**
Part A: Overall population										
Any time post-baseline	143	33 (23.1%)	97 (67.8%)	130 (90.9%)	46 (32.2%)	143	21 (14.7%)	100 (69.9%)	138 (96.5%)	43 (30.1%)
Day 1	143	0	93 (65.0%)	50 (35.0%)	0	143	0	100 (69.9%)	43 (30.1%)	0
Month 1	143	4 (2.8%)	31 (21.7%)	74 (51.7%)	31 (21.7%)	143	1 (0.7%)	35 (24.5%)	71 (49.7%)	36 (25.2%)
Month 3	142	7 (4.9%)	19 (13.4%)	74 (52.1%)	35 (24.6%)	142	0	13 (9.2%)	86 (60.6%)	41 (28.9%)
Month 6	142	6 (4.2%)	14 (9.9%)	65 (45.8%)	41 (28.9%)	142	0	6 (4.2%)	89 (62.7%)	43 (30.3%)
Month 9	140	6 (4.3%)	20 (14.3%)	58 (41.4%)	38 (27.1%)	142	3 (2.1%)	8 (5.6%)	80 (56.3%)	42 (29.6%)
Month 40	27	0	3 (11.1%)	11 (40.7%)	6 (22.2%)	25	0	1 (4.0%)	13 (52.0%)	7 (28.0%)
Part B: eGFR subgroups										
eGFR ≤60 mL/min/1.73 m^2 at baseline										
Any time post-baseline	93	26 (28.0%)	93 (100.0%)	80 (86.0%)	0	100	20 (20.0%)	100 (100.0%)	95 (95.0%)	0
Day 1	93	0	93 (100.0%)	0	0	100	0	100 (100.0%)	0	0
Month 1	93	3 (3.2%)	31 (33.3%)	56 (60.2%)	0	100	1 (1.0%)	35 (35.0%)	64 (64.0%)	0
Month 3	92	6 (6.5%)	19 (20.7%)	62 (67.4%)	0	99	0	13 (13.1%)	84 (84.8%)	0
Month 6	92	6 (6.5%)	14 (15.2%)	59 (64.1%)	0	99	0	6 (6.1%)	89 (89.9%)	0
Month 9	90	5 (5.6%)	20 (22.2%)	51 (56.7%)	0	99	3 (3.0%)	8 (8.1%)	80 (80.8%)	0
Month 40	16	0	3 (18.8%)	8 (50.0%)	0	17	0	1 (5.9%)	12 (70.6%)	0
eGFR >60 mL/min/1.73 m^2 at baseline										
Any time post-baseline	50	7 (14.0%)	4 (8.0%)	50 (100.0%)	46 (92.0%)	43	1 (2.3%)	0	43 (100.0%)	43 (100.0%)
Day 1	50	0	0	50 (100.0%)	0	43	0	0	43 (100.0%)	0
Month 1	50	1 (2.0%)	0	18 (36.0%)	31 (62.0%)	43	0	0	7 (16.3%)	36 (83.7%)
Month 3	50	1 (2.0%)	0	12 (24.0%)	35 (70.0%)	43	0	0	2 (4.7%)	41 (95.3%)
Month 6	50	0	0	6 (12.0%)	41 (82.0%)	43	0	0	0	43 (100.0%)
Month 9	50	1 (2.0%)	0	7 (14.0%)	38 (76.0%)	43	0	0	0	42 (97.7%)
Month 40	11	0	0	3 (27.3%)	6 (54.5%)	8	0	0	1 (12.5%)	7 (87.5%)

% are based on the number of participants in the study, independent of whether or not study intervention has been permanently discontinued, at each study day. Any time post-baseline includes any time on or after Day 1. Each participant is counted once per prescribed dose at any time post-baseline. Only dose levels allowed by the protocol are displayed for this table. Doses not foreseen by the protocol and erroneously prescribed by the investigator are omitted from this display.
eGFR = estimated glomerular filtration rate, n=number of participants on treatment
Source: B002803_J/Table 8.1.4/7

2.7.4.4.2.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

試験 20103 では、人口統計学的特性及びその他のベースライン特性、病歴並びに前治療及び併用薬は、FAS の両群間で均衡がとれていた（2.7.6.5.2.1.3）。FAS のうち治験薬の投与を受けなかった被験者はわずか 15 例であったことから、FAS と SAF の結果に大きな違いはないと考えられた。

SAF を対象に、試験 20103 及び FIDELITY の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4.4-9 に示す。

FIDELITY と比較して、試験 20103 では女性が多く、被験者集団の年齢が高かった。また、試験 20103 では、ベースラインの eGFR の平均値が高く、ベースラインの eGFR が 60mL/min/1.73m^{2}以上の被験者の割合が高かった。FIDELITY と比較して、試験 20103 ではベースラインの尿中アルブミン／クレアチニン比（UACR）の平均値が低く、ベースラインに正常アルブミン尿（UACR が 30mg/g 未満）であった被験者の割合が高かった（試験 20103 で 58%、FIDELITY で 1.8%）。ベースラインの血清カリウム値及び血清カリウム値区分（4.5mmol/L 以下又は 4.5mmol/L 超）は、両群間及び試験 20103 と FIDELITY の間で同様であった。

試験 20103 と FIDELITY では被験者集団が異なるため、病歴及び併用薬に違いがみられることが予想された：

- 試験 20103 では、すべての被験者が心不全の病歴を有し、約 90%が高血圧、約半数が心房細動及び心房粗動、40.7%が 2 型糖尿病、18.6%が CKD の病歴を有していた（B002803/Table 8.1.2/2）。FIDELITY では、すべての被験者が CKD、ほぼすべての被験者が 2 型糖尿病の病歴を有し、約 8%が心不全、約 96%が高血圧の病歴を有していた。

- 試験 20103 では約 99%が利尿薬を使用していた一方、FIDELITY では約 50%であった。FIDELITY ではほぼすべての被験者がレニンアンジオテンシン系阻害薬を使用していた一方、試験 20103 では約 80%であった。

- カリウム補給剤及びジゴキシンを使用していた被験者は、FIDELITY に比べて試験 20103 で多かった（5.3.5.3.1 B003523/Table 1.3./1、1.4/1、1.4/2）。

表 2.7.4.4-9 人口統計学的特性及びベースライン特性（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%)**
Sex				
Male	1643 (54.9%)	1619 (54.1%)	4458 (68.7%)	4583 (70.8%)
Female	1350 (45.1%)	1374 (45.9%)	2031 (31.3%)	1891 (29.2%)
Age (years)				
Arithm. mean (SD)	71.93 (9.60)	72.04 (9.70)	64.72 (9.37)	64.81 (9.67)
Median	73.00	73.00	66.00	66.00
Q1, Q3	66.00, 79.00	66.00, 79.00	59.00, 71.00	59.00, 72.00
Min, Max	40.0, 96.0	40.0, 97.0	27.0, 90.0	23.0, 97.0
Age group (years)				
<65 years	641 (21.4%)	619 (20.7%)	2942 (45.3%)	2914 (45.0%)
65 – <75 years	1072 (35.8%)	1103 (36.9%)	2623 (40.4%)	2577 (39.8%)
75 – <85 years	1054 (35.2%)	1029 (34.4%)	877 (13.5%)	928 (14.3%)
≥85 years	226 (7.6%)	242 (8.1%)	47 (0.7%)	55 (0.8%)
Race				
White	2357 (78.8%)	2366 (79.1%)	4441 (68.4%)	4410 (68.1%)
Black	49 (1.6%)	39 (1.3%)	250 (3.9%)	269 (4.2%)
Asian	496 (16.6%)	497 (16.6%)	1414 (21.8%)	1442 (22.3%)
Other	91 (3.0%)	91 (3.0%)	384 (5.9%)	353 (5.5%)
Region				
Western Europe, Oceania and Others	618 (20.6%)	631 (21.1%)	1762 (27.2%)	1800 (27.8%)
Eastern Europe	1327 (44.3%)	1319 (44.1%)	1670 (25.7%)	1618 (25.0%)
Asia	492 (16.4%)	488 (16.3%)	1316 (20.3%)	1321 (20.4%)
North America	234 (7.8%)	236 (7.9%)	1023 (15.8%)	1024 (15.8%)
Latin America	322 (10.8%)	319 (10.7%)	718 (11.1%)	711 (11.0%)
Baseline BMI (kg/m^2)				
n	2986	2987	6468	6464
Arithm. Mean (SD)	29.87 (6.10)	30.00 (6.14)	31.33 (6.04)	31.28 (5.96)
Median	29.10	29.30	30.60	30.50
Q1, Q3	25.50, 33.50	25.60, 33.70	27.10, 34.60	27.10, 34.70
Min, Max	15.2, 65.1	13.5, 50.2	15.5, 83.9	14.5, 63.2
Baseline BMI (kg/m^2) category				
missing	7 (0.2%)	6 (0.2%)	21 (0.3%)	10 (0.2%)
<25 kg/m^2	661 (22.1%)	643 (21.5%)	793 (12.2%)	800 (12.4%)
25 – <30 kg/m^2	992 (33.1%)	991 (33.1%)	2138 (32.9%)	2169 (33.5%)
30 – <35 kg/m^2	764 (25.5%)	778 (26.0%)	2020 (31.1%)	1969 (30.4%)
≥35 kg/m^2	569 (19.0%)	575 (19.2%)	1517 (23.4%)	1526 (23.6%)
Baseline eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m^2)				
n	2993	2993	6489	6473
Arithm. Mean (SD)	61.95 (19.42)	62.26 (20.04)	57.52 (21.60)	57.66 (21.75)
Median	60.90	61.00	53.70	53.60
Q1, Q3	46.80, 76.10	46.80, 77.80	40.10, 72.20	40.50, 72.50
Min, Max	19.9, 118.2	4.3, 133.2	15.8, 137.1	15.8, 131.5
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2) (KDIGO) category				
missing	0	0	0	1 (<0.1%)
<30 mL/min/1.73 m^2	98 (3.3%)	123 (4.1%)	437 (6.7%)	447 (6.9%)
30 – <60 mL/min/1.73 m^2	1348 (45.0%)	1313 (43.9%)	3460 (53.3%)	3448 (53.3%)
60 – <90 mL/min/1.73 m^2	1273 (42.5%)	1271 (42.5%)	1934 (29.8%)	1919 (29.6%)
≥90 mL/min/1.73 m^2	274 (9.2%)	286 (9.6%)	658 (10.1%)	659 (10.2%)
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m^2) category				
missing	0	0	0	1 (<0.1%)
<25 mL/min/1.73 m^2	19 (0.6%)	13 (0.4%)	81 (1.2%)	81 (1.3%)
25 – <45 mL/min/1.73 m^2	627 (20.9%)	669 (22.4%)	2107 (32.5%)	2103 (32.5%)
45 – <60 mL/min/1.73 m^2	800 (26.7%)	754 (25.2%)	1709 (26.3%)	1711 (26.4%)
≥60 mL/min/1.73 m^2	1547 (51.7%)	1557 (52.0%)	2592 (39.9%)	2578 (39.8%)

	FINEARTS-HF		FIDELITY	
	Finerenone N=2993 (100%)	**Placebo N=2993 (100%)**	**Finerenone N=6489 (100%)**	**Placebo N=6474 (100%)**
Baseline serum potassium (mmol/L)				
n	2993	2993	6489	6472
Arithm. Mean (SD)	4.38 (0.47)	4.37 (0.47)	4.35 (0.44)	4.35 (0.44)
Median	4.40	4.40	4.30	4.30
Q1, Q3	4.10, 4.70	4.10, 4.70	4.10, 4.60	4.10, 4.60
Min, Max	2.6, 7.3	2.9, 7.3	2.6, 6.3	2.6, 6.9
Baseline serum potassium (mmol/L) category				
missing	0	0	0	2 (<0.1%)
≤4.5 mmol/L	1965 (65.7%)	1954 (65.3%)	4505 (69.4%)	4454 (68.8%)
>4.5 mmol/L	1028 (34.3%)	1039 (34.7%)	1984 (30.6%)	2018 (31.2%)
Baseline UACR (mg/g)				
n	2892	2892	6488	6472
Geom. Mean (Geom SD)	24.72 (5.53)	24.90 (5.53)	445.67 (3.54)	454.91 (3.51)
Median	18.00	19.00	514.81	514.92
Q1, Q3	7.00, 67.00	7.00, 66.50	197.22, 1132.09	199.32, 1163.44
Min, Max	0.8, 10135.0	1.0, 11451.0	1.8, 7692.3	1.8, 8806.2
Baseline albuminuria (mg/g) category				
missing	101 (3.4%)	101 (3.4%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Normal (UACR <30 mg/g)	1757 (58.7%)	1743 (58.2%)	120 (1.8%)	109 (1.7%)
High (30 mg/g – <300 mg/g)	843 (28.2%)	868 (29.0%)	2063 (31.8%)	2009 (31.0%)
Very high (≥300 mg/g)	292 (9.8%)	281 (9.4%)	4305 (66.3%)	4354 (67.3%)

Multiple: Participants who reported that they belong to more than one race.
BMI = body mass index, CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, eGFR = estimated glomerular filtration rate, KDIGO = Kidney Disease Improving Global Outcomes, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio
Source: B003523/Table 1.2/1

日本人集団

試験 20103 の FAS と SAF に含まれる日本人被験者は同一であったことから（2.7.4.4.2.2.1）、日本人集団の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は FAS に基づき記述する。

試験 20103 の日本人集団において、FAS 全体では 34.3%が女性であった。平均年齢（±SD）は 76.20±9.55 歳で、割合の高かった年齢層は 75 歳以上 84 歳未満（49.3%）であった（B002803_J/Table 8.1.1/21）。ベースラインの eGFR の平均値±SD は 50.08±15.16mL/min/1.73m^2 であり、ベースラインの eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満であった被験者は 73.4%であった。ベースラインの UACR の幾何平均値（幾何 SD）は 36.32（5.13）mg/g であり、ベースラインに正常アルブミン尿（UACR が 30mg/g 未満）であった被験者は 50.7%であった。ベースラインの血清カリウム値の平均値±SD は 4.28±0.40mmol/L であり、ベースラインの血清カリウム値が 4.5mmol/L 以下であった被験者は 73.1%であった（B002803_J/Table 8.1.1/25）。

試験 20103 の日本人集団の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性の詳細は、2.7.3.2.1.6.1 を参照のこと。

2.7.4.4.2.4 有害事象

2.7.4.4.2.4.1 有害事象の解析

試験 20103 及び FIDELITY における TEAE の要約を表 2.7.4.4-10 に示す。

試験 20103 では、TEAE の発現割合はフィネレノン群（84.0%）とプラセボ群（82.3%）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。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。治験薬と関連のある TEAE は、フィネレノン群で発現割合が高く、主に治験薬と関連のある「高カリウム血症」の被験

者が多かったことに起因していた（2.7.4.4.2.4.1.5.1 参照）。死亡に至った 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数値的に低かった。

曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率を用いて、試験 20103 と FIDELITY の TEAE の違いを評価した結果、TEAE の発現率は同程度であったが、重篤な TEAE 及び死亡に至った TEAE の発現率はフィネレノン群及びプラセボ群共に試験 20103 で高かった。この結果は、試験間で被験者の基礎疾患が異なっていることに加えて（表 2.7.4.4-2）、心不全の被験者が健康状態の急激な変化に対してより脆弱であることが原因と考えられた。

表 2.7.4.4-10 TEAE の要約（試験 20103 及び FIDELITY、SAF）

	FINEARTS-HF				FIDELITY			
Number (%) of participants with TEAE	**Finerenone N=2993 (100%) n (%)**	**Finerenone N=2993 EAIR per 100 p-yr**	**Placebo N=2993 (100%) n (%)**	**Placebo N=2993 EAIR per 100 p-yr**	**Finerenone N=6489 (100%) n (%)**	**Finerenone N=6489 EAIR per 100 p-yr**	**Placebo N=6474 (100%) n (%)**	**Placebo N=6474 EAIR per 100 p-yr**
Any TEAE	**2515 (84.0%)**	**114.77**	**2464 (82.3%)**	**110.90**	**5582 (86.0%)**	**103.46**	**5592 (86.4%)**	**102.83**
Maximum intensity for any TEAE								
Mild	821 (27.4%)	16.70	716 (23.9%)	14.07	1881 (29.0%)	14.37	1824 (28.2%)	13.58
Moderate	1081 (36.1%)	22.85	1089 (36.4%)	22.89	2563 (39.5%)	20.29	2508 (38.7%)	19.57
Severe	613 (20.5%)	10.67	659 (22.0%)	11.47	1138 (17.5%)	7.40	1260 (19.5%)	8.13
Any treatment-related AE	576 (19.2%)	10.65	324 (10.8%)	5.59	1204 (18.6%)	8.16	859 (13.3%)	5.53
Any AE leading to discontinuation of study intervention	96 (3.2%)	1.55	83 (2.8%)	1.33	414 (6.4%)	2.49	350 (5.4%)	2.08
Any serious TEAE	**1157 (38.7%)**	**22.91**	**1213 (40.5%)**	**24.29**	**2054 (31.7%)**	**14.74**	**2181 (33.7%)**	**15.53**
Any treatment-related SAE	54 (1.8%)	0.88	24 (0.8%)	0.38	83 (1.3%)	0.50	61 (0.9%)	0.36
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	37 (1.2%)	0.60	35 (1.2%)	0.56	145 (2.2%)	0.87	154 (2.4%)	0.91
Life-threatening AE	115 (3.8%)	1.87	114 (3.8%)	1.85	100 (1.5%)	0.60	125 (1.9%)	0.74
AE with outcome death	204 (6.8%)	3.29	239 (8.0%)	3.83	109 (1.7%)	0.65	151 (2.3%)	0.89
Treatment-related AE with outcome death	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2 (<0.1%)	0.01

EAIR = exposure-adjusted incidence rate, p-yr = patient-years, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B003523/Table 2.1/1

部分集団解析

試験 20103 におけるベースラインの eGFR 別の部分集団の TEAE 及び重篤な TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.4-11 に示す。

試験 20103 では、いずれの人口統計学的特性の部分集団でも、TEAE の発現割合はおおむね同程度であった（B002803/Table 8.3.1/6）。表 2.7.4.4-11 に示したように、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[a)] で低かった。

表 2.7.4.4-11 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 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/1.73 m^2	1272/1446 (88.0%)	1232/1436 (85.8%)
≥60 mL/min/1.73 m^2	1243/1547 (80.3%)	1232/1557 (79.1%)
Any treatment-emergent serious adverse event		
Overall	1157/2993 (38.7%)	1213/2993 (40.5%)
<60 mL/min/1.73 m^2	659/1446 (45.6%)	661/1436 (46.0%)
≥60 mL/min/1.73 m^2	498/1547 (32.2%)	552/1557 (35.5%)

≥60 mL/min/1.73m^2 = participants with a target dose of 20 mg or 40 mg
<60 mL/min/1.73m^2 = participants with a target dose of 20 mg
eGFR = estimated glomerular filtration rate, N = number of participants in treatment group; n = number of participants with adverse event; Ns = total number of participants for each specific subgroup, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B002803/Table 8.3.1/4, 8.3.1/6, 8.3.1/16

TEAE の発現例数及び発現割合の要約を 5.3.5.3.1 B003523/Section 2.1.1 に示す。ベースラインの年齢、性別、eGFR などの各部分集団に関する詳細は 2.7.4.5.1 に示す。

日本人集団

試験 20103 及び FIDELITY の日本人集団における TEAE の要約を表 2.7.4.4-12 に示す。

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。

日本人集団におけるベースラインの eGFR 別の部分集団での 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）の集団ではフィネレノン群で 97.1%及び 54.4%、プラセボ群で 93.5%及び 55.1%であり、60mL/min/1.73m^2 以上（維持用量

a）ベースラインの eGFR 別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。

20mg 又は 40mg）の集団ではフィネレノン群で 100.0%及び 35.0%、プラセボ群で 94.4%及び 30.6%であった（B002803_J/Table 8.3.5/2）。

表 2.7.4.4-12 TEAE の要約（試験 20103 及び FIDELITY、日本人集団、SAF）

	FINEARTS-HF				FIDELITY			
Number (%) of participants with TEAE	**Finerenone N=143 (100%) n (%)**	**Finerenone N=143 EAIR per 100 p-yr**	**Placebo N=143 (100%) n (%)**	**Placebo N=143 EAIR per 100 p-yr**	**Finerenone N=440 (100%) n (%)**	**Finerenone N=440 EAIR per 100 p-yr**	**Placebo N=442 (100%) n (%)**	**Placebo N=442 EAIR per 100 p-yr**
Any TEAE	**140 (97.9%)**	**188.65**	**134 (93.7%)**	**155.43**	**426 (96.8%)**	**167.49**	**430 (97.3%)**	**151.11**
Maximum intensity for any TEAE								
Mild	51 (35.7%)	21.50	52 (36.4%)	21.14	248 (56.4%)	33.40	230 (52.0%)	28.73
Moderate	63 (44.1%)	24.89	44 (30.8%)	15.53	147 (33.4%)	13.30	160 (36.2%)	14.83
Severe	26 (18.2%)	8.45	38 (26.6%)	11.72	31 (7.0%)	2.32	40 (9.0%)	3.07
Any treatment-related AE	25 (17.5%)	8.58	11 (7.7%)	3.36	53 (12.0%)	4.12	24 (5.4%)	1.80
Any AE leading to discontinuation of study intervention	5 (3.5%)	1.52	6 (4.2%)	1.73	31 (7.0%)	2.29	37 (8.4%)	2.74
Any serious TEAE	**70 (49.0%)**	**27.56**	**70 (49.0%)**	**25.71**	**119 (27.0%)**	**10.03**	**149 (33.7%)**	**12.97**
Any treatment-related SAE	3 (2.1%)	0.92	1 (0.7%)	0.29	2 (0.5%)	0.15	2 (0.5%)	0.15
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	1 (0.7%)	0.30	2 (1.4%)	0.57	10 (2.3%)	0.73	19 (4.3%)	1.40
Life-threatening AE	3 (2.1%)	0.91	0	0.00	2 (0.5%)	0.15	2 (0.5%)	0.15
AE with outcome death	4 (2.8%)	1.22	17 (11.9%)	4.90	4 (0.9%)	0.29	13 (2.9%)	0.96
Treatment-related AE with outcome death	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1 (0.2%)	0.07

EAIR = exposure-adjusted incidence rate, p-yr = patient-years, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B003527/Table 2.1/1

2.7.4.4.2.4.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.4.2.4.1.1.1 TEAE

試験 20103 では、TEAE の発現割合はフィネレノン群（84.0%）とプラセボ群（82.3%）で同程度であった（表 2.7.4.4-10）。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 2.7.4.4-13 に、いずれかの投与群で 5%以上に発現した TEAE の発現例数、発現割合及び曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.7.4.4-14 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。また、便秘、急性腎障害、腎不全及び低ナトリウム血症は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で発現割合が 1%以上高かったが、発現割合は 5%未満であった。5%以上に発現し、フィネレノン群と比較してプラセボ群で発現割合が 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。

「高カリウム血症」に関連する TEAE の詳細は 2.7.4.4.2.4.1.5.1 に、「腎機能悪化」に関連する TEAE の詳細は 2.7.4.4.2.4.1.5.2 に記載した。低血圧の TEAE 及び低血圧に関連する TEAE である失神、浮動性めまい及び転倒の詳細を以下に記述する。低ナトリウム血症に関する結果は 2.7.6.5.2.4.7、下痢及び便秘に関する結果は、試験 20103 の治験総括報告書（B002803/Section 5.2.2.1）を参照のこと。

低血圧の発現割合は、プラセボ群（4.5%）と比較してフィネレノン群（7.3%）で高かった。両群共に、低血圧の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、転帰は回復であった。治験薬と関連ありと判断された低血圧は少数であった（フィネレノン群 2.1%、プラセボ群 0.9%）。重篤な低血圧は、フィネレノン群で 12 例（0.4%）及びプラセボ群で 9 例（0.3%）に認められた。フィネレノン群の 3 例（0.1%）は、低血圧により治験薬の投与を中止した（2.7.6.5.2.4.8）。

浮動性めまいの発現割合は、プラセボ群（4.7%）よりもフィネレノン群（5.8%）で高かった。両群共に、浮動性めまいの TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、転帰は回復又は軽快であった。重篤又は治験薬と関連のある浮動性めまいの発現割合は低く、両群で同程度であった。重篤な浮動性めまいの発現割合は、フィネレノン群で 0.4%、プラセボ群で 0.2%、治験薬と関連のある浮動性めまいの TEAE の発現割合は、フィネレノン群で 1.0%、プラセボ群で 0.7%であった。フィネレノン群で 1 例（0.1%未満）、プラセボ群で 2 例（0.1%未満）が浮動性めまいにより治験薬の投与を中止した（2.7.6.5.2.4.8）。

失神（フィネレノン群 2.4%、プラセボ群 1.5%）又は転倒（フィネレノン群 3.0%、プラセボ群 2.5%）などの低血圧に関連する他の TEAE の発現割合は、プラセボ群よりもフィネレノン群で高かった。両群共に、失神の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、転帰は回復又は軽快であった。治験薬と関連のある失神の発現割合は低く、両群で同程度であった（フィネレノン群 0.2%、プラセボ群 0.1%未満）。重篤な失神の発現割合は、フィネレノン群（0.8%）とプラセボ群（0.7%）で同程度であった。両群共に治験薬の投与中止に至った失神はみられなかった。両群共に、転倒の TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、転帰は回復又は軽快であった。治験薬と関連のある転倒の発現割合は低く、両群で同程度であった（フィネレノン群 0.2%、プラセボ群 0.1%）。フィネレノン群とプラセボ群との間で、重篤な転倒（各 0.5%）について違いは認められなかった。治験薬の投与中止に至った転倒はフィネレノン群の 1 例（0.1%未満）で認められた（2.7.6.5.2.4.8）。

低血圧、浮動性めまい、失神又は転倒に関連する死亡に至った TEAE はフィネレノン群では認められず、プラセボ群では 1 例が失神により死亡した（B002803/Table 8.3.1.3/3）。血圧に関する結果については、2.7.4.4.2.6 を参照のこと。

表 2.7.4.4-13 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

試験 20103 では、TEAE の重症度は大部分が軽度（フィネレノン群 27.4%、プラセボ群 23.9%）又は中等度（フィネレノン群 36.1%、プラセボ群 36.4%）であった（B002803/Table 8.3.1/11）。両群で発現割合が高かった高度の TEAE は、肺炎、急性腎障害、死亡及びＣＯＶＩＤ－１９であった。

TEAE の転帰は、被験者の約 40%で回復又は軽快、約 30%で未回復であった。発現割合が高かった未回復の TEAE は、SOC が「代謝及び栄養障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「腎および尿路障害」及び「心臓障害」の事象であり、慢性疾患又は基礎疾患より予測されるものであった。被験者の 7.4%で TEAE の転帰は死亡であった（詳細は 2.7.4.4.2.4.1.2 を参照のこと）。TEAE の転帰は、両群間で同様であった（B002803/Table 8.3.1/13）。

概して、試験 20103 と FIDELITY で一貫した TEAE の傾向がみられた一方、異なる被験者集団に起因するいくつかの違いがみられた。試験 20103 では、FIDELITY と比較して、両群で低血圧、心不全及び低カリウム血症の発現割合が高かったが、末梢性浮腫と低血糖の発現割合は低かった（表 2.7.4.4-14）。

表 2.7.4.4-14 いずれかの投与群で 5%以上に発現した TEAE の発現例数、発現割合及び曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率（試験 20103 及び FIDELITY、SAF）

		FINEARTS-HF				FIDELITY			
Preferred Term MedDRA Version 27.0	**基本語**	**Finerenone N=2993 (100%) n (%)**	**Finerenone EAIR per 100 p-yr**	**Placebo N=2993 (100%) n (%)**	**Placebo EAIR per 100 p-yr**	**Finerenone N=6489 (100%) n (%)**	**Finerenone EAIR per 100 p-yr**	**Placebo N=6474 (100%) n (%)**	**Placebo EAIR per 100 p-yr**
Number (%) of participants with at least one TEAE		2515 (84.0%)	114.77	2464 (82.3%)	110.90	5582 (86.0%)	103.46	5592 (86.4%)	102.83
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	346 (11.6%)	6.05	353 (11.8%)	6.12	38 (0.6%)	0.23	58 (0.9%)	0.34
Hyperkalaemia	高カリウム血症	264 (8.8%)	4.48	113 (3.8%)	1.85	779 (12.0%)	4.96	382 (5.9%)	2.32
Hypotension	低血圧	218 (7.3%)	3.71	134 (4.5%)	2.21	282 (4.3%)	1.75	177 (2.7%)	1.07
Renal impairment	腎機能障害	199 (6.6%)	3.35	117 (3.9%)	1.92	177 (2.7%)	1.07	159 (2.5%)	0.95
Anaemia	貧血	191 (6.4%)	3.18	186 (6.2%)	3.08	425 (6.5%)	2.62	397 (6.1%)	2.41
Dizziness	浮動性めまい	174 (5.8%)	2.92	141 (4.7%)	2.33	341 (5.3%)	2.12	321 (5.0%)	1.96
Diarrhoea	下痢	172 (5.7%)	2.87	132 (4.4%)	2.17	420 (6.5%)	2.63	408 (6.3%)	2.52
Urinary tract infection	尿路感染	169 (5.6%)	2.81	168 (5.6%)	2.76	430 (6.6%)	2.68	432 (6.7%)	2.66
Pneumonia	肺炎	158 (5.3%)	2.60	175 (5.8%)	2.86	270 (4.2%)	1.65	387 (6.0%)	2.36
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	157 (5.2%)	2.63	108 (3.6%)	1.77	348 (5.4%)	2.14	274 (4.2%)	1.65
Cardiac failure	心不全	129 (4.3%)	2.13	182 (6.1%)	3.02	72 (1.1%)	0.43	123 (1.9%)	0.73
Constipation	便秘	114 (3.8%)	1.88	82 (2.7%)	1.33	316 (4.9%)	1.96	333 (5.1%)	2.04
Back pain	背部痛	110 (3.7%)	1.81	123 (4.1%)	2.02	433 (6.7%)	2.71	427 (6.6%)	2.64
Nasopharyngitis	上咽頭炎	109 (3.6%)	1.80	93 (3.1%)	1.51	547 (8.4%)	3.51	565 (8.7%)	3.59
Hypertension	高血圧	108 (3.6%)	1.78	185 (6.2%)	3.11	418 (6.4%)	2.59	581 (9.0%)	3.63
Arthralgia	関節痛	104 (3.5%)	1.71	126 (4.2%)	2.07	493 (7.6%)	3.11	455 (7.0%)	2.82
Bronchitis	気管支炎	93 (3.1%)	1.52	99 (3.3%)	1.62	322 (5.0%)	2.00	328 (5.1%)	2.01
Oedema peripheral	末梢性浮腫	90 (3.0%)	1.48	104 (3.5%)	1.70	384 (5.9%)	2.38	584 (9.0%)	3.65
Hypokalaemia	低カリウム血症	89 (3.0%)	1.45	200 (6.7%)	3.33	70 (1.1%)	0.42	149 (2.3%)	0.89
Upper respiratory tract infection	上気道感染	84 (2.8%)	1.38	92 (3.1%)	1.49	407 (6.3%)	2.55	394 (6.1%)	2.43
Hypoglycaemia	低血糖	21 (0.7%)	0.34	18 (0.6%)	0.29	340 (5.2%)	2.11	375 (5.8%)	2.30

Adverse events are sorted by descending frequency in the FINEARTS-HF finerenone group.
EAIR = exposure-adjusted incidence rate, p-yr = patient-years, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B003523/Table 2.1/1, 2.2/1

日本人集団

試験 20103 の日本人集団において、両群間で発現割合の差が 3%以上であった TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.4-15 に、いずれかの投与群で 5%以上に発現した TEAE の発現例数、発現割合及び曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.7.4.4-16 に示す。

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。

表 2.7.4.4-15 両群間で発現割合の差が 3%以上であった TEAE の発現例数及び発現割合（試験 20103、日本人集団、SAF）

Preferred Term MedDRA Version 27.0	**基本語**	**Finerenone** **N=143 (100%)**	**Placebo** **N=143 (100%)**
Difference of ≥3% of participants: higher frequency in finerenone			
Nasopharyngitis	上咽頭炎	28 (19.6%)	19 (13.3%)
Constipation	便秘	24 (16.8%)	16 (11.2%)
Dehydration	脱水	20 (14.0%)	10 (7.0%)
Renal impairment	腎機能障害	19 (13.3%)	11 (7.7%)
Diarrhoea	下痢	16 (11.2%)	10 (7.0%)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	8 (5.6%)	1 (0.7%)
Difference of ≥3% of participants: higher frequency in placebo			
Back pain	背部痛	11 (7.7%)	16 (11.2%)
Cardiac failure	心不全	8 (5.6%)	29 (20.3%)
Arthralgia	関節痛	8 (5.6%)	13 (9.1%)
Urinary tract infection	尿路感染	4 (2.8%)	16 (11.2%)
Pruritus	そう痒症	4 (2.8%)	13 (9.1%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	3 (2.1%)	16 (11.2%)
Dizziness	浮動性めまい	2 (1.4%)	8 (5.6%)
Cough	咳嗽	2 (1.4%)	7 (4.9%)
Hypertension	高血圧	2 (1.4%)	7 (4.9%)
Rib fracture	肋骨骨折	0	7 (4.9%)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	0	5 (3.5%)

The events are displayed with descending frequency in the finerenone group.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B002803_J/Table 8.3.1/7

試験 20103 の日本人集団では、TEAE の重症度は大部分が軽度（フィネレノン群 35.7%、プラセボ群 36.4%）又は中等度（フィネレノン群 44.1%、プラセボ群 30.8%）であった（B002803_J/Table 8.3.1/11）。高度の TEAE の発現割合は、フィネレノン群 18.2%、プラセボ群 26.6%であった。

TEAE の転帰は、回復がフィネレノン群 16.1%、プラセボ群 14.7%（以下同順）、軽快が 5.6%及び 2.8%、未回復が 73.4%及び 64.3%、死亡が 2.8%及び 11.9%であった（B002803_J/Table 8.3.1/13）。

表 2.7.4.4-16 いずれかの投与群で 5%以上に発現した TEAE の発現例数、発現割合及び曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率（試験 20103 及び FIDELITY、日本人集団、SAF）

		FINEARTS-HF				FIDELITY			
Preferred Term MedDRA Version 27.0	**基本語**	**Finerenone N=143 (100%) n (%)**	**Finerenone EAIR per 100 p-yr**	**Placebo N=143 (100%) n (%)**	**Placebo EAIR per 100 p-yr**	**Finerenone N=440 (100%) n (%)**	**Finerenone EAIR per 100 p-yr**	**Placebo N=442 (100%) n (%)**	**Placebo EAIR per 100 p-yr**
Number (%) of participants with at least one TEAE		140 (97.9%)	188.65	134 (93.7%)	155.43	426 (96.8%)	167.49	430 (97.3%)	151.11
Nasopharyngitis	上咽頭炎	28 (19.6%)	9.29	19 (13.3%)	5.82	202 (45.9%)	21.79	191 (43.2%)	20.65
Constipation	便秘	24 (16.8%)	8.09	16 (11.2%)	4.89	47 (10.7%)	3.67	49 (11.1%)	3.89
Dehydration	脱水	20 (14.0%)	6.58	10 (7.0%)	2.94	12 (2.7%)	0.89	9 (2.0%)	0.67
Renal impairment	腎機能障害	19 (13.3%)	6.34	11 (7.7%)	3.27	16 (3.6%)	1.19	12 (2.7%)	0.90
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	16 (11.2%)	5.18	13 (9.1%)	3.88	0	0.00	0	0.00
Diarrhoea	下痢	16 (11.2%)	5.11	10 (7.0%)	2.96	40 (9.1%)	3.13	38 (8.6%)	2.95
Hyperuricaemia	高尿酸血症	14 (9.8%)	4.58	12 (8.4%)	3.61	49 (11.1%)	3.90	31 (7.0%)	2.37
Contusion	挫傷	13 (9.1%)	4.16	17 (11.9%)	5.22	34 (7.7%)	2.59	35 (7.9%)	2.69
Cataract	白内障	12 (8.4%)	3.89	12 (8.4%)	3.62	38 (8.6%)	2.91	45 (10.2%)	3.49
Hyperkalaemia	高カリウム血症	12 (8.4%)	3.80	8 (5.6%)	2.35	36 (8.2%)	2.75	29 (6.6%)	2.21
Back pain	背部痛	11 (7.7%)	3.50	16 (11.2%)	4.90	49 (11.1%)	3.81	45 (10.2%)	3.55
Anaemia	貧血	10 (7.0%)	3.11	11 (7.7%)	3.28	11 (2.5%)	0.81	10 (2.3%)	0.74
Hypotension	低血圧	10 (7.0%)	3.17	7 (4.9%)	2.08	13 (3.0%)	0.97	4 (0.9%)	0.30
Insomnia	不眠症	10 (7.0%)	3.15	13 (9.1%)	3.94	27 (6.1%)	2.06	13 (2.9%)	0.98
Pyrexia	発熱	10 (7.0%)	3.17	14 (9.8%)	4.30	14 (3.2%)	1.04	8 (1.8%)	0.60
Arthralgia	関節痛	8 (5.6%)	2.50	13 (9.1%)	3.93	45 (10.2%)	3.48	34 (7.7%)	2.63
Cardiac failure	心不全	8 (5.6%)	2.50	29 (20.3%)	9.26	2 (0.5%)	0.15	3 (0.7%)	0.22
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	8 (5.6%)	2.48	1 (0.7%)	0.29	7 (1.6%)	0.52	9 (2.0%)	0.67
Dental caries	齲歯	8 (5.6%)	2.54	4 (2.8%)	1.16	18 (4.1%)	1.35	17 (3.8%)	1.29
Pain in extremity	四肢痛	8 (5.6%)	2.52	4 (2.8%)	1.17	16 (3.6%)	1.20	10 (2.3%)	0.75
Large intestine polyp	大腸ポリープ	7 (4.9%)	2.20	4 (2.8%)	1.16	23 (5.2%)	1.74	30 (6.8%)	2.29
Herpes zoster	帯状疱疹	6 (4.2%)	1.87	10 (7.0%)	2.94	14 (3.2%)	1.04	14 (3.2%)	1.05
Eczema	湿疹	5 (3.5%)	1.55	8 (5.6%)	2.40	29 (6.6%)	2.20	28 (6.3%)	2.15
Diabetes mellitus	糖尿病	4 (2.8%)	1.23	6 (4.2%)	1.77	34 (7.7%)	2.61	23 (5.2%)	1.75
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	4 (2.8%)	1.22	8 (5.6%)	2.36	9 (2.0%)	0.67	14 (3.2%)	1.05
Pruritus	そう痒症	4 (2.8%)	1.24	13 (9.1%)	3.92	16 (3.6%)	1.19	10 (2.3%)	0.75
Urinary tract infection	尿路感染	4 (2.8%)	1.23	16 (11.2%)	4.81	7 (1.6%)	0.52	10 (2.3%)	0.75

Preferred Term MedDRA Version 27.0	基本語	FINEARTS-HF Finerenone N=143 (100%) n (%)	FINEARTS-HF Finerenone EAIR per 100 p-yr	FINEARTS-HF Placebo N=143 (100%) n (%)	FINEARTS-HF Placebo EAIR per 100 p-yr	FIDELITY Finerenone N=440 (100%) n (%)	FIDELITY Finerenone EAIR per 100 p-yr	FIDELITY Placebo N=442 (100%) n (%)	FIDELITY Placebo EAIR per 100 p-yr
Bronchitis	気管支炎	3 (2.1%)	0.92	5 (3.5%)	1.47	29 (6.6%)	2.23	29 (6.6%)	2.25
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	3 (2.1%)	0.92	1 (0.7%)	0.29	32 (7.3%)	2.45	20 (4.5%)	1.51
Hypokalaemia	低カリウム血症	3 (2.1%)	0.92	16 (11.2%)	4.82	1 (0.2%)	0.07	4 (0.9%)	0.30
Influenza	インフルエンザ	3 (2.1%)	0.92	1 (0.7%)	0.29	47 (10.7%)	3.70	53 (12.0%)	4.24
Muscle spasms	筋痙縮	3 (2.1%)	0.92	2 (1.4%)	0.58	33 (7.5%)	2.52	31 (7.0%)	2.37
Blood potassium increased	血中カリウム増加	2 (1.4%)	0.62	0	0.00	31 (7.0%)	2.33	10 (2.3%)	0.75
Dizziness	浮動性めまい	2 (1.4%)	0.61	8 (5.6%)	2.37	17 (3.9%)	1.27	25 (5.7%)	1.91
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.7%)	0.31	1 (0.7%)	0.29	20 (4.5%)	1.52	29 (6.6%)	2.23
Hypoglycaemia	低血糖	1 (0.7%)	0.30	2 (1.4%)	0.58	32 (7.3%)	2.44	25 (5.7%)	1.90

Adverse events are sorted by descending frequency in the FINEARTS-HF finerenone group.
EAIR = exposure-adjusted incidence rate, p-yr = patient-years, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B003527/Table 2.1/1, 2.2/1

治験薬と関連のある TEAE

試験 20103 及び FIDELITY において、いずれかの投与群で 1%以上に発現した治験薬と関連のある TEAE の発現例数、発現割合及び曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.7.4.4-17 に示す。

試験 20103 では、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、プラセボ群（10.8%）と比較してフィネレノン群（19.2%）で高かった。フィネレノン群で発現割合が高かった治験薬と関係のある TEAE は、高カリウム血症、腎機能障害、低血圧及び糸球体濾過率減少であった。試験期間中に治験薬と関連のある死亡に至った TEAE は認められなかった（表 2.7.4.4-10）。低血圧に関連する TEAE の詳細は 2.7.4.4.2.4.1.1.1 を参照のこと。「高カリウム血症」に関連する TEAE は 2.7.4.4.2.4.1.5.1 を参照のこと。「腎機能悪化」に関連する TEAE は 2.7.4.4.2.4.1.5.2 を参照のこと。

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、試験 20103 と FIDELITY でおおむね同程度であった。

試験 20103 及び FIDELITY において、いずれかの投与群で発現割合が 0.5%以上であった PT 別の治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合は 5.3.5.3.1 B003523/Table 2.2/6 を参照のこと。

表 2.7.4.4-17 いずれかの投与群で 1%以上に発現した治験薬と関連のある TEAE の発現例数、発現割合及び曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率（試験 20103 及び FIDELITY、SAF）

		FINEARTS-HF				FIDELITY			
Preferred Term MedDRA Version 27.0	**基本語**	**Finerenone N=2993 (100%) n (%)**	**Finerenone EAIR per 100 p-yr**	**Placebo N=2993 (100%) n (%)**	**Placebo EAIR per 100 p-yr**	**Finerenone N=6489 (100%) n (%)**	**Finerenone EAIR per 100 p-yr**	**Placebo N=6474 (100%) n (%)**	**Placebo EAIR per 100 p-yr**
Any treatment-related TEAE		576 (19.2%)	10.65	324 (10.8%)	5.59	1204 (18.6%)	8.16	859 (13.3%)	5.53
Hyperkalaemia	高カリウム血症	182 (6.1%)	3.04	58 (1.9%)	0.94	496 (7.6%)	3.09	214 (3.3%)	1.29
Renal impairment	腎機能障害	85 (2.8%)	1.40	36 (1.2%)	0.58	45 (0.7%)	0.27	38 (0.6%)	0.23
Hypotension	低血圧	64 (2.1%)	1.05	28 (0.9%)	0.45	92 (1.4%)	0.56	33 (0.5%)	0.20
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	62 (2.1%)	1.01	30 (1.0%)	0.48	67 (1.0%)	0.40	33 (0.5%)	0.20
Renal failure	腎不全	30 (1.0%)	0.49	13 (0.4%)	0.21	7 (0.1%)	0.04	9 (0.1%)	0.05
Blood potassium increased	血中カリウム増加	19 (0.6%)	0.31	6 (0.2%)	0.10	83 (1.3%)	0.50	39 (0.6%)	0.23
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	14 (0.5%)	0.23	9 (0.3%)	0.14	68 (1.0%)	0.41	57 (0.9%)	0.34

Adverse events are sorted by descending frequency in the FINEARTS-HF finerenone arm.
EAIR = exposure-adjusted incidence rate, p-yr = patient-years, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B003523/Table 2.1/1, 2.2/5

日本人集団

試験 20103 及び FIDELITY の日本人集団において、いずれかの投与群で 1%以上に発現した治験薬と関連のある TEAE の発現例数、発現割合及び曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.7.4.4-18 に示す。

試験 20103 の日本人集団では、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。

表 2.7.4.4-18 いずれかの投与群で 1%以上に発現した治験薬と関連のある TEAE の発現例数、発現割合及び曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率（試験 20103 及び FIDELITY、日本人集団、SAF）

		FINEARTS-HF				FIDELITY			
Preferred Term MedDRA Version 27.0	**基本語**	**Finerenone N=143 (100%) n (%)**	**Finerenone EAIR per 100 p-yr**	**Placebo N=143 (100%) n (%)**	**Placebo EAIR per 100 p-yr**	**Finerenone N=440 (100%) n (%)**	**Finerenone EAIR per 100 p-yr**	**Placebo N=442 (100%) n (%)**	**Placebo EAIR per 100 p-yr**
Any treatment-related TEAE		25 (17.5%)	8.58	11 (7.7%)	3.36	53 (12.0%)	4.12	24 (5.4%)	1.80
Hyperkalaemia	高カリウム血症	9 (6.3%)	2.84	1 (0.7%)	0.29	16 (3.6%)	1.19	6 (1.4%)	0.45
Renal impairment	腎機能障害	6 (4.2%)	1.89	3 (2.1%)	0.88	2 (0.5%)	0.15	1 (0.2%)	0.07
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	3 (2.1%)	0.91	0	0.00	0	0.00	1 (0.2%)	0.07
Dehydration	脱水	3 (2.1%)	0.93	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Blood potassium increased	血中カリウム増加	2 (1.4%)	0.62	0	0.00	13 (3.0%)	0.96	2 (0.5%)	0.15
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	2 (1.4%)	0.62	0	0.00	2 (0.5%)	0.15	0	0.00
Hyperuricaemia	高尿酸血症	2 (1.4%)	0.61	1 (0.7%)	0.29	1 (0.2%)	0.07	2 (0.5%)	0.15
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2 (1.4%)	0.62	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Hypotension	低血圧	1 (0.7%)	0.31	2 (1.4%)	0.58	0	0.00	1 (0.2%)	0.07
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	0.00	2 (1.4%)	0.58	1 (0.2%)	0.07	0	0.00

Adverse events are sorted by descending frequency in the FINEARTS-HF finerenone arm.
EAIR = exposure-adjusted incidence rate, p-yr = patient-years, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B003527/Table 2.1/1, 2.2/5

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）：有害事象解析

試験 20103 では 2020 年 9 月に組入れを開始しており、COVID-19 のパンデミックの影響を受けた（世界保健機関による宣言日：2020 年 3 月 11 日～2023 年 5 月 5 日）。この影響は、安全性解析の計画で考慮された〔統計解析計画書 version 3.0 Section 6.5（B002803/Section 10.1.9）を参照〕。

COVID-19 のパンデミックは、試験 20103 の被験者の安全性に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。試験期間中に COVID-19 感染に関連する TEAE を発現した被験者の割合は、フィネレノン群とプラセボ群で同様であり、両群共に約 13%であった。両群で、COVID-19 感染に関連する TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、COVID-19 感染に関連する TEAE により死亡した被験者の割合は非常に低かった（フィネレノン群 0.4%、プラセボ群 0.8%）（B002803/Table 8.3.1/23、Section 4.2.2、5.2.2.2）。

なお、FIDELITY では COVID-19 のパンデミックの影響は少なかった（CTD-CKD 2.5.4.2.1 及び 2.5.4.2.2）。

表 2.7.4.4-14 に示したとおり、ＣＯＶＩＤ－１９（PT）の TEAE を発現した被験者の割合は、試験の実施時期により試験 20103 よりも FIDELITY で低かった。

日本人集団

試験 20103 の日本人集団では、COVID-19 感染に関連する TEAE を発現した被験者の割合は、フィネレノン群で 12.6%、プラセボ群で 11.9%であった。COVID-19 感染に関連する TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、COVID-19 感染に関連する TEAE により死亡した被験者はいなかった（B002803_J/Table 8.3.1/23）。

期間別 TEAE

試験 20103 の外国人集団における治験薬投与開始から 4 ヵ月ごとの TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.4-19 に示す。

試験 20103 の外国人集団では、TEAE の発現割合は両群共に治験薬投与開始から 4 ヵ月が最も高く、44 ヵ月後まで徐々に下がっていき、両群で同様の推移をたどった（フィネレノン群 6.4%～47.9%、プラセボ群 7.9%～47.2%）。44～48 ヵ月ではいずれの群（被験者数はそれぞれ 7 例及び 8 例）でも TEAE は認められなかった（表 2.7.4.7-6）。

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、両群共に治験薬投与開始から 4 ヵ月が最も高くフィネレノン群 11.6%、プラセボ群 6.1%であったが、その後経時的に減少する傾向が認められ、12～16 ヵ月ではそれぞれ 2.2%及び 0.9%、24～28 ヵ月では 0.9%及び 0.7%であった。試験期間を通した集計において発現割合の高かった（いずれかの投与群で 5%以上）治験薬と関連のある TEAE（高カリウム血症）でも同様に経時的に発現が減少する傾向がフィネレノン群で認められ、治験薬投与開始から 4 ヵ月では高カリウム血症が 81 例（2.8%）であったが、12～16 ヵ月では 26 例（1.0%）、24～28 ヵ月では 7 例（0.3%）であった。プラセボ群では、治験薬と関連のある高カリウム血症は 48 ヵ月まで 0%～0.9%に発現していた。いずれの群でも 44 ヵ月以降の発現はなかった（B002803_J_add/Table 1/12）（表 2.7.4.7-8）。

表 2.7.4.4-19 4ヵ月ごとの TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（試験 20103、外国人集団、SAF）

TIME WINDOW	Finerenone N=2850			Placebo N=2850		
		Any TEAE	Any treatment-related TEAE		Any TEAE	Any treatment-related TEAE
	N	n (%)	n (%)	N	n (%)	n (%)
Up to Month 4	2850	1366 (47.9%)	331 (11.6%)	2850	1345 (47.2%)	175 (6.1%)
Month 4 - Month 8	2793	892 (31.9%)	95 (3.4%)	2787	841 (30.2%)	52 (1.9%)
Month 8 - Month 12	2738	875 (32.0%)	89 (3.3%)	2729	880 (32.2%)	37 (1.4%)
Month 12 - Month 16	2679	700 (26.1%)	58 (2.2%)	2669	733 (27.5%)	25 (0.9%)
Month 16 - Month 20	2601	609 (23.4%)	37 (1.4%)	2603	657 (25.2%)	27 (1.0%)
Month 20 - Month 24	2372	575 (24.2%)	40 (1.7%)	2368	584 (24.7%)	28 (1.2%)
Month 24 - Month 28	2139	425 (19.9%)	19 (0.9%)	2137	452 (21.2%)	14 (0.7%)
Month 28 - Month 32	1857	339 (18.3%)	14 (0.8%)	1852	323 (17.4%)	6 (0.3%)
Month 32 - Month 36	1515	237 (15.6%)	15 (1.0%)	1506	270 (17.9%)	10 (0.7%)
Month 36 - Month 40	1021	100 (9.8%)	3 (0.3%)	1022	96 (9.4%)	1 (<0.1%)
Month 40 - Month 44	329	21 (6.4%)	2 (0.6%)	318	25 (7.9%)	0
Month 44 - Month 48	7	0	0	8	0	0

Start of study medication day as day 1.

Number of subjects evaluated is the number of subject who was in the study at the first day of each period.

A patient is counted only first event.

Period is time interval for AE onset date.

TEAE: Treatment-emergent adverse events

Last vital status date is used as the last day of subject. It is applied the latest date of the following collected date.

Last visit date, Last available date for subject status, Last hospitalization date, Last clinical event date and Death date.

Source: B002803_J_add/Table 1/10, 1/12

日本人集団

試験 20103 の日本人集団における治験薬投与開始から 4 ヵ月ごとの TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.4-20 に示す。

試験 20103 の日本人集団では、TEAE の発現割合は両群共に治験薬投与開始から 4 ヵ月が最も高く、44 ヵ月後まで徐々に下がっていった（フィネレノン群 11.1%～54.5%、プラセボ群 11.8%～53.1%）。44～48 ヵ月ではいずれの群（被験者数はそれぞれ 1 例及び 2 例）でも TEAE は認められなかった（表 2.7.4.7-5）。

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、両群共に治験薬投与開始から 4 ヵ月が最も高くフィネレノン群 12.6%、プラセボ群 4.2%であったが、その後経時的に減少する傾向が認められ、12～16 ヵ月ではそれぞれ 1.5%及び 0.7%、24～28 ヵ月ではいずれも 0%であった。

試験期間を通した集計において発現割合の高かった（いずれかの投与群で 5%以上）治験薬と関連のある TEAE（高カリウム血症）でも同様に経時的に発現が減少する傾向がフィネレノン群で認められ、治験薬投与開始から 4 ヵ月では高カリウム血症が 6 例（4.2%）であったが、12～16 ヵ月では 1 例（0.7%）、24～28 ヵ月では 0 例であった。プラセボ群では、治験薬と関連のある高カリウム血症は 16～20 ヵ月に 1 例（0.7%）認められた。いずれの群でも 24 ヵ月以降の発現はなかった（B002803_J_add/Table 1/11）（表 2.7.4.7-7）。

表 2.7.4.4-20 4ヵ月ごとの TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（試験 20103、日本人集団、SAF）

TIME WINDOW	Finerenone N=143			Placebo N=143		
		Any TEAE	Any treatment-related TEAE		Any TEAE	Any treatment-related TEAE
	N	n (%)	n (%)	N	n (%)	n (%)
Up to Month 4	143	78 (54.5%)	18 (12.6%)	143	76 (53.1%)	6 (4.2%)
Month 4 - Month 8	142	65 (45.8%)	4 (2.8%)	142	61 (43.0%)	2 (1.4%)
Month 8 - Month 12	141	55 (39.0%)	4 (2.8%)	142	72 (50.7%)	1 (0.7%)
Month 12 - Month 16	137	66 (48.2%)	2 (1.5%)	139	64 (46.0%)	1 (0.7%)
Month 16 - Month 20	136	58 (42.6%)	6 (4.4%)	135	62 (45.9%)	1 (0.7%)
Month 20 - Month 24	128	42 (32.8%)	2 (1.6%)	124	54 (43.5%)	0
Month 24 - Month 28	121	43 (35.5%)	0	117	51 (43.6%)	0
Month 28 - Month 32	109	35 (32.1%)	0	106	39 (36.8%)	0
Month 32 - Month 36	103	34 (33.0%)	0	89	35 (39.3%)	0
Month 36 - Month 40	86	15 (17.4%)	0	77	16 (20.8%)	0
Month 40 - Month 44	36	4 (11.1%)	0	34	4 (11.8%)	1 (2.9%)
Month 44 - Month 48	1	0	0	2	0	0

Start of study medication day as day 1.

Number of subjects evaluated is the number of subject who was in the study at the first day of each period.

A patient is counted only first event.

Period is time interval for AE onset date.

TEAE: Treatment-emergent adverse events

Last vital status date is used as the last day of subject. It is applied the latest date of the following collected date.

Last visit date, Last available date for subject status, Last hospitalization date, Last clinical event date and Death date.

All AE events including AEs that are also assessed as efficacy endpoints are used for only Japanese.

Source: B002803_J_add/Table 1/9, 1/11

2.7.4.4.2.4.1.1.2 治験薬投与終了後の有害事象

試験 20103 では、治験薬投与終了後の有害事象は、治験薬の最終投与後 3 日以降に発現した有害事象とした。治験薬投与終了後に発現した有害事象の割合は、プラセボ群（18.9%）と比較してフィネレノン群（22.5%）で数値的に高かった。なお、治験薬投与後に発現した有害事象の一部は、治験薬の最終投与から数年後に発現したものであった（B002803/Listing 10.2.5/3、10.2.7/1）。両群で、最も発現割合が高かった治験薬投与終了後の有害事象は肺炎であった（B002803/Section 5.2.2.3）。

FIDELITY における治験薬投与終了後の有害事象の詳細は、CTD-CKD 5.3.5.3.6 PH-42134 を参照のこと。

日本人集団

試験 20103 の日本人集団では、治験薬投与終了後に有害事象が発現した被験者の割合は、フィネレノン群で 42.0%、プラセボ群で 28.7%であった。最も発現割合が高かった治験薬投与終了後の有害事象は、フィネレノン群で心不全、プラセボ群で心不全及び便秘であった（B002803_J/Table 8.3.1/5）。

2.7.4.4.2.4.1.2 死亡

試験 20103 及び FIDELITY における死亡の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.4-21 に示す。

無作為割付け後から試験終了時来院までに発現したすべての死亡は、試験 20103 の CEC により、FIDELITY と同様の方法で判定された（2.7.4.4.1.2 も参照のこと）。

試験 20103 の SAF 全体では、死亡例はフィネレノン群（494 例、16.5%）でプラセボ群（528 例、17.6%）よりも数値的に少なかった。更に、FAS に採用されたものの治験薬が投与されなかったフィネレノン群の 2 例が原因不明の死亡及び肺の悪性腫瘍（PT はそれぞれ死亡及び肺の悪性新生物）により死亡した（B002803/Listing 10.2.3./1、10.2.5/3、10.2.7/1）。治験薬投与終了後の有害事象により死亡に至った被験者数は、フィネレノン群とプラセボ群で同程度であった。

試験 20103 で有効性の評価項目として解析された死亡（心血管死及びすべての原因による死亡）の結果は FAS を対象に 2.7.3.2.1.7.3.5 に示す。

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 及び FIDELITY のいずれでも、死亡した被験者数はフィネレノン群でプラセボ群よりも数値的に少なかった。

表 2.7.4.4-21 死亡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%)
Total number of deaths	**494 (16.5%)**	**528 (17.6%)**	**557 (8.6%)**	**631 (9.7%)**
TEAE with fatal outcome	204 (6.8%)	239(8.0%)	109 (1.7%)	151 (2.3%)
Post-intervention fatal AE	178 (5.9%)	164 (5.5%)	136 (2.1%)	140 (2.2%)
Deaths not attributed to an AE	112 (3.7%)	125 (4.2%)	312 (4.8%)	340 (5.3%)

All investigator-reported deaths are included in this table.
Death not attributed to an AE could be an event cardiovascular death collected separately as efficacy event or death outside the AE collection period.
Post-treatment AEs: FINEARTS-HF: AEs occurring more than 3 days after permanent stop of study intervention. FIDELITY: AEs occurring more than 3 days after any temporary stop of study intervention are included.
If a participant experienced both a TEAE and a post-treatment AE with fatal outcome, event is only counted as a TEAE with fatal outcome in this table.
AE = adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B003523/Table 2.3/1

組入れられたすべての被験者における死亡一覧は、各治験総括報告書を参照のこと。

- 試験 20103：B002803/Listing 10.2.7/7 及び 10.2.7/8
- 試験 17530：CTD-CKD 5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.3.2/1
- 試験 16244：CTD-CKD 5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.2/1

日本人集団

試験 20103 及び FIDELITY の日本人集団における死亡の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.4-22 に示す。

試験 20103 の日本人集団では、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。

日本人集団における死亡が認められた被験者の一覧は表 2.7.4.7-3 を参照のこと。

表 2.7.4.4-22 死亡の発現例数及び発現割合（試験 20103 及び FIDELITY、日本人集団、SAF）

	FINEARTS-HF		FIDELITY	
	Finerenone N=143 (100%)	**Placebo N=143 (100%)**	**Finerenone N=440 (100%)**	**Placebo N=442 (100%)**
Total number of deaths	**21 (14.7%)**	**33 (23.1%)**	**9 (2.0%)**	**27 (6.1%)**
TEAE with fatal outcome	4 (2.8%)	17 (11.9%)	4 (0.9%)	13 (2.9%)
Post-intervention fatal AE	15 (10.5%)	11 (7.7%)	2 (0.5%)	5 (1.1%)
Deaths not attributed to an AE	2 (1.4%)	5 (3.5%)	3 (0.7%)	9 (2.0%)

All investigator-reported deaths are included in this table.
Death not attributed to an AE could be an event cardiovascular death collected separately as efficacy event or death outside the AE collection period.
Post-treatment AEs: FINEARTS-HF: AEs occurring more than 3 days after permanent stop of study intervention. FIDELITY: AEs occurring more than 3 days after any temporary stop of study intervention are included.
If a participant experienced both a TEAE and a post-treatment AE with fatal outcome, event is only counted as a TEAE with fatal outcome in this table.
AE = adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B003527/Table 2.3/1

2.7.4.4.2.4.1.3 重篤な有害事象

試験 20103 及び FIDELITY において、いずれかの投与群で 1%以上に発現した重篤な TEAE の発現例数、発現割合及び曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.7.4.4-23 に示す。

試験 20103 では、重篤な 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。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%）（表 2.7.4.4-10）。重症度が高度の重篤な TEAE の発現割合は、両群で同程度であった（フィネレノン群 18.1%、プラセボ群 19.3%）（B002803/Table 8.3.1/20）。重篤な TEAE を発現した被験者の約 60%が回復し、その内訳はフィネレノン群で 1,157 例中 701 例、プラセボ群で 1,213 例中 687 例であった（B002803/Table 8.3.1/21）。

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、重篤な TEAE の発現割合は試験 20103 で FIDELITY より高かった。被験者集団の違いから予想されたとおり、試験 20103 では重篤な心イベントが多く認められた。

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表を各治験総括報告書に添付する。

- 試験 20103：B002803/Listing 10.2.7/6
- 試験 17530：CTD-CKD 5.3.5.1.7 PH-39747/Table 14.3.2/2
- 試験 16244：CTD-CKD 5.3.5.1.6 PH-39746/Table 14.3.2/2

表 2.7.4.4-23 いずれかの投与群で 1%以上に発現した重篤な TEAE の発現例数、発現割合及び曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率（試験 20103 及び FIDELITY、SAF）

Preferred Term MedDRA Version 27.0	基本語	FINEARTS-HF Finerenone N=2993 (100%) n (%)	FINEARTS-HF Finerenone EAIR per 100 p-yr	FINEARTS-HF Placebo N=2993 (100%) n (%)	FINEARTS-HF Placebo EAIR per 100 p-yr	FIDELITY Finerenone N=6489 (100%) n (%)	FIDELITY Finerenone EAIR per 100 p-yr	FIDELITY Placebo N=6474 (100%) n (%)	FIDELITY Placebo EAIR per 100 p-yr
Number (%) of participants with at least one serious TEAE		1157 (38.7%)	22.91	1213 (40.5%)	24.29	2054 (31.7%)	14.74	2181 (33.7%)	15.53
Pneumonia	肺炎	87 (2.9%)	1.41	110 (3.7%)	1.78	142 (2.2%)	0.86	216 (3.3%)	1.30
Atrial fibrillation	心房細動	77 (2.6%)	1.26	73 (2.4%)	1.19	3 (<0.1%)	0.02	4 (<0.1%)	0.02
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	69 (2.3%)	1.13	71 (2.4%)	1.15	17 (0.3%)	0.10	22 (0.3%)	0.13
Acute kidney injury	急性腎障害	54 (1.8%)	0.88	28 (0.9%)	0.45	94 (1.4%)	0.57	97 (1.5%)	0.58
Angina unstable	不安定狭心症	38 (1.3%)	0.62	36 (1.2%)	0.58	4 (<0.1%)	0.02	6 (<0.1%)	0.04
Anaemia	貧血	34 (1.1%)	0.55	31 (1.0%)	0.50	32 (0.5%)	0.19	34 (0.5%)	0.20
Death	死亡	29 (1.0%)	0.47	52 (1.7%)	0.83	10 (0.2%)	0.06	10 (0.2%)	0.06
COVID-19 pneumonia	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	28 (0.9%)	0.45	30 (1.0%)	0.48	8 (0.1%)	0.05	11 (0.2%)	0.07
Hyperkalaemia	高カリウム血症	19 (0.6%)	0.31	6 (0.2%)	0.10	65 (1.0%)	0.39	16 (0.2%)	0.09
Cellulitis	蜂巣炎	17 (0.6%)	0.27	24 (0.8%)	0.38	66 (1.0%)	0.40	50 (0.8%)	0.30

Adverse events are sorted by descending frequency in the FINEARTs-HF finerenone group.
EAIR = exposure-adjusted incidence rate, p-yr = patient-years, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B003523/Table 2.1/1, 2.2/4

日本人集団

試験 20103 及び FIDELITY の日本人集団において、いずれかの投与群で 1%以上に発現した重篤な TEAE の発現例数、発現割合及び曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.7.4.4-24 に示す。

試験 20103 の日本人集団では、重篤な TEAE の発現割合は両群共に 49.0%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（表 2.7.4.4-12）。重症度が高度の重篤な TEAE の発現割合は、フィネレノン群で 17.5%、プラセボ群で 25.2%であった（B002803_J/Table 8.3.1/20）。重篤な TEAE を発現した被験者の約 40%が回復し、その内訳はフィネレノン群が 70 例中 33 例、プラセボ群が 70 例中 25 例であった（B002803_J/Table 8.3.1/21）。

日本人集団における重篤な有害事象が認められた被験者の一覧は表 2.7.4.7-1 を参照のこと。

表 2.7.4.4-24 いずれかの投与群で 1%以上に発現した重篤な TEAE の発現例数、発現割合及び曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率（試験 20103 及び FIDELITY、日本人集団、SAF）

		FINEARTS-HF				FIDELITY			
Preferred Term MedDRA Version 27.0	**基本語**	**Finerenone N=143 (100%) n (%)**	**Finerenone EAIR per 100 p-yr**	**Placebo N=143 (100%) n (%)**	**Placebo EAIR per 100 p-yr**	**Finerenone N=440 (100%) n (%)**	**Finerenone EAIR per 100 p-yr**	**Placebo N=442 (100%) n (%)**	**Placebo EAIR per 100 p-yr**
Number (%) of participants with at least one serious TEAE		70 (49.0%)	27.56	70 (49.0%)	25.71	119 (27.0%)	10.03	149 (33.7%)	12.97
Atrial fibrillation	心房細動	4 (2.8%)	1.24	5 (3.5%)	1.47	0	0.00	0	0.00
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	4 (2.8%)	1.24	2 (1.4%)	0.58	0	0.00	0	0.00
Cataract	白内障	4 (2.8%)	1.23	1 (0.7%)	0.29	10 (2.3%)	0.74	11 (2.5%)	0.82
Pneumonia	肺炎	4 (2.8%)	1.22	4 (2.8%)	1.15	1 (0.2%)	0.07	8 (1.8%)	0.59
Angina pectoris	狭心症	3 (2.1%)	0.93	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	3 (2.1%)	0.92	2 (1.4%)	0.58	0	0.00	3 (0.7%)	0.22
Large intestine polyp	大腸ポリープ	3 (2.1%)	0.92	0	0.00	12 (2.7%)	0.90	12 (2.7%)	0.90
Aortic aneurysm	大動脈瘤	2 (1.4%)	0.61	0	0.00	1 (0.2%)	0.07	0	0.00
Cholangitis acute	急性胆管炎	2 (1.4%)	0.62	0	0.00	1 (0.2%)	0.07	0	0.00
Colon cancer	結腸癌	2 (1.4%)	0.61	1 (0.7%)	0.29	5 (1.1%)	0.37	5 (1.1%)	0.37
Contusion	挫傷	2 (1.4%)	0.61	0	0.00	1 (0.2%)	0.07	0	0.00
Dehydration	脱水	2 (1.4%)	0.61	1 (0.7%)	0.29	0	0.00	0	0.00
Femur fracture	大腿骨骨折	2 (1.4%)	0.61	1 (0.7%)	0.29	4 (0.9%)	0.29	1 (0.2%)	0.07
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (1.4%)	0.61	0	0.00	0	0.00	3 (0.7%)	0.22
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	2 (1.4%)	0.61	1 (0.7%)	0.29	2 (0.5%)	0.15	2 (0.5%)	0.15
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	2 (1.4%)	0.61	3 (2.1%)	0.87	5 (1.1%)	0.37	4 (0.9%)	0.30
Prostate cancer	前立腺癌	2 (1.4%)	0.61	1 (0.7%)	0.29	2 (0.5%)	0.15	3 (0.7%)	0.22
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	2 (1.4%)	0.61	1 (0.7%)	0.29	0	0.00	0	0.00
Arthritis	関節炎	1 (0.7%)	0.30	2 (1.4%)	0.58	0	0.00	0	0.00
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.7%)	0.30	0	0.00	7 (1.6%)	0.52	4 (0.9%)	0.30
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.7%)	0.30	0	0.00	5 (1.1%)	0.37	6 (1.4%)	0.44
Gastric cancer	胃癌	1 (0.7%)	0.30	2 (1.4%)	0.58	1 (0.2%)	0.07	2 (0.5%)	0.15
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1 (0.7%)	0.30	2 (1.4%)	0.58	0	0.00	0	0.00
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	1 (0.7%)	0.30	2 (1.4%)	0.58	3 (0.7%)	0.22	4 (0.9%)	0.30
Cardiac failure	心不全	0	0.00	7 (4.9%)	2.02	0	0.00	1 (0.2%)	0.07

Preferred Term MedDRA Version 27.0	基本語	FINEARTS-HF Finerenone N=143 (100%) n (%)	FINEARTS-HF Finerenone EAIR per 100 p-yr	FINEARTS-HF Placebo N=143 (100%) n (%)	FINEARTS-HF Placebo EAIR per 100 p-yr	FIDELITY Finerenone N=440 (100%) n (%)	FIDELITY Finerenone EAIR per 100 p-yr	FIDELITY Placebo N=442 (100%) n (%)	FIDELITY Placebo EAIR per 100 p-yr
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	0.00	3 (2.1%)	0.86	1 (0.2%)	0.07	1 (0.2%)	0.07
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0	0.00	2 (1.4%)	0.58	1 (0.2%)	0.07	0	0.00
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0.00	2 (1.4%)	0.58	2 (0.5%)	0.15	1 (0.2%)	0.07
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	0.00	2 (1.4%)	0.58	0	0.00	1 (0.2%)	0.07
Sepsis	敗血症	0	0.00	2 (1.4%)	0.58	1 (0.2%)	0.07	4 (0.9%)	0.30
Subdural haematoma	硬膜下血腫	0	0.00	4 (2.8%)	1.17	0	0.00	2 (0.5%)	0.15
Urinary tract infection	尿路感染	0	0.00	2 (1.4%)	0.58	2 (0.5%)	0.15	1 (0.2%)	0.07

Adverse events are sorted by descending frequency in the FINEARTs-HF finerenone group.
EAIR = exposure-adjusted incidence rate, p-yr = patient-years, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B003527/Table 2.1/1, 2.2/4

2.7.4.4.2.4.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.4.2.4.1.4.1 投与中止に至った TEAE 及び投与中止に至った重篤な TEAE

試験 20103 及び FIDELITY において、いずれかの投与群で 0.1%以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数、発現割合及び曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.7.4.4-25 に示す。

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。いずれかの投与群で 0.1%以上に発現した PT は両群間で同様であった。治験薬の投与中止に至った高カリウム血症の詳細な解析は治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」による治験薬の投与中止を参照のこと。

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、両群共に少なく、フィネレノン群で 37 例（1.2%）、プラセボ群で 35 例（1.2%）であった（5.3.5.3.1 B003523/Table 2.1/1）。

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（5.3.5.3.1 B003523/Table 2.1/1）。

表 2.7.4.4-25 いずれかの投与群で 0.1%以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数、発現割合及び曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率（試験 20103 及び FIDELITY、SAF）

		FINEARTS-HF				FIDELITY			
Preferred Term MedDRA Version 27.0	**基本語**	**Finerenone N=2993 (100%) n (%)**	**Finerenone EAIR per 100 p-yr**	**Placebo N=2993 (100%) n (%)**	**Placebo EAIR per 100 p-yr**	**Finerenone N=6489 (100%) n (%)**	**Finerenone EAIR per 100 p-yr**	**Placebo N=6474 (100%) n (%)**	**Placebo EAIR per 100 p-yr**
Number (%) of participants with at least 1 such TEAE		96 (3.2%)	1.55	83 (2.8%)	1.33	414 (6.4%)	2.49	350 (5.4%)	2.08
Hyperkalaemia	高カリウム血症	12 (0.4%)	0.19	5 (0.2%)	0.08	87 (1.3%)	0.52	31 (0.5%)	0.18
Asthenia	無力症	5 (0.2%)	0.08	0	0.00	2 (<0.1%)	0.01	2 (<0.1%)	0.01
Renal impairment	腎機能障害	5 (0.2%)	0.08	3 (0.1%)	0.05	10 (0.2%)	0.06	10 (0.2%)	0.06
Diarrhoea	下痢	4 (0.1%)	0.06	4 (0.1%)	0.06	14 (0.2%)	0.08	13 (0.2%)	0.08
Dyspnoea	呼吸困難	3 (0.1%)	0.05	1 (<0.1%)	0.02	2 (<0.1%)	0.01	3 (<0.1%)	0.02
Hypotension	低血圧	3 (0.1%)	0.05	0	0.00	3 (<0.1%)	0.02	0	0.00
Nausea	悪心	3 (0.1%)	0.05	3 (0.1%)	0.05	5 (<0.1%)	0.03	14 (0.2%)	0.08
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (<0.1%)	0.02	2 (<0.1%)	0.03	14 (0.2%)	0.08	10 (0.2%)	0.06
Blood potassium increased	血中カリウム増加	1 (<0.1%)	0.02	0	0.00	23 (0.4%)	0.14	7 (0.1%)	0.04
Cardiac failure	心不全	1 (<0.1%)	0.02	3 (0.1%)	0.05	1 (<0.1%)	0.01	4 (<0.1%)	0.02
Dementia	認知症	1 (<0.1%)	0.02	2 (<0.1%)	0.03	4 (<0.1%)	0.02	7 (0.1%)	0.04
Dizziness	浮動性めまい	1 (<0.1%)	0.02	2 (<0.1%)	0.03	6 (<0.1%)	0.04	7 (0.1%)	0.04
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	1 (<0.1%)	0.02	3 (0.1%)	0.05	16 (0.2%)	0.10	12 (0.2%)	0.07
Rash	発疹	1 (<0.1%)	0.02	1 (<0.1%)	0.02	8 (0.1%)	0.05	4 (<0.1%)	0.02
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0.00	0	0.00	7 (0.1%)	0.04	6 (<0.1%)	0.04
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	0	0.00	1 (<0.1%)	0.02	2 (<0.1%)	0.01	8 (0.1%)	0.05
Pneumonia	肺炎	0	0.00	3 (0.1%)	0.05	2 (<0.1%)	0.01	6 (<0.1%)	0.04

Adverse events are sorted by descending frequency in the FINEARTs-HF finerenone group.
EAIR = exposure-adjusted incidence rate, p-yr = patient-years, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B003523/Table 2.1/1, 2.2/10

日本人集団

試験 20103 及び FIDELITY の日本人集団において、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数、発現割合及び曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率を表 2.7.4.4-26 に示す。

試験 20103 の日本人集団では、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。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE はフィネレノン群では認められず、プラセボ群では心不全〔2 例（1.4%）〕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（5.3.5.3.2 B003527/Table 2.1/1）。

表 2.7.4.4-26 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数、発現割合及び曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率（試験 20103 及び FIDELITY、日本人集団、SAF）

		FINEARTS-HF				FIDELITY			
Preferred Term MedDRA Version 27.0	**基本語**	**Finerenone N=143 (100%) n (%)**	**Finerenone EAIR per 100 p-yr**	**Placebo N=143 (100%) n (%)**	**Placebo EAIR per 100 p-yr**	**Finerenone N=440 (100%) n (%)**	**Finerenone EAIR per 100 p-yr**	**Placebo N=442 (100%) n (%)**	**Placebo EAIR per 100 p-yr**
Number (%) of participants with at least 1 such TEAE		5 (3.5%)	1.52	6 (4.2%)	1.73	31 (7.0%)	2.29	37 (8.4%)	2.74
Renal impairment	腎機能障害	1 (0.7%)	0.30	0	0.00	2 (0.5%)	0.15	2 (0.5%)	0.15
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0.00	0	0.00	4 (0.9%)	0.29	0	0.00
Cardiac failure	心不全	0	0.00	2 (1.4%)	0.57	0	0.00	1 (0.2%)	0.07
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2 (0.5%)	0.15
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0.00	0	0.00	2 (0.5%)	0.15	0	0.00
Liver disorder	肝障害	0	0.00	0	0.00	2 (0.5%)	0.15	0	0.00
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	0	0.00	0	0.00	2 (0.5%)	0.15	1 (0.2%)	0.07
Metastases to lymph nodes	リンパ節転移	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2 (0.5%)	0.15
Pancreatic carcinoma	膵癌	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2 (0.5%)	0.15
Pneumonia	肺炎	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2 (0.5%)	0.15
Rash papular	丘疹性皮疹	0	0.00	0	0.00	2 (0.5%)	0.15	0	0.00
Small cell lung cancer	小細胞肺癌	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2 (0.5%)	0.15

Adverse events are sorted by descending frequency in the FINEARTs-HF finerenone group.
EAIR = exposure-adjusted incidence rate, p-yr = patient-years, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B003527/Table 2.1/1, 2.2/10

2.7.4.4.2.4.1.5 高カリウム血症及び腎機能悪化に関連する事象

2.7.4.4.2.4.1.5.1 高カリウム血症

高カリウム血症はフィネレノンの投与により予測される重篤な有害事象である。すべての第Ⅲ相試験において、規定来院時及び規定外来院時の、中央検査機関又は治験実施医療機関で測定されたいずれの血清カリウム値も注意深く観察した。治験責任（分担）医師は、腎機能及び治験実施医療機関で測定された血清カリウム値に基づいて治験薬の投与量を増減した（詳細はB002803/Section 3.4.1 を参照）。臨床検査で血清カリウム値の上昇が認められた場合には、治験責任（分担）医師の判断により有害事象として報告された。

次項では、MedDRA PT 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」として記述した。

「高カリウム血症」の要約

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」〔MedDRA ラベリング分類（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を表 2.7.4.4-27 に示す。

試験 20103 では、「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 倍高く、治験薬と関連のある「高カリウム血症」の TEAE は約 3 倍高かった。なお、血中カリウム増加よりも高カリウム血症が多く報告された。治験責任（分担）医師により重篤と判断された TEAE を発現した被験者は、両群共に少数であったが、フィネレノン群でプラセボ群より数値的に高かった。

「高カリウム血症」（MedDRA PT の血中カリウム増加及び高カリウム血症）の TEAE の重症度は、大部分が軽度又は中等度であった（B002803/Table 8.3.1/11）。

入院に至った「高カリウム血症」の TEAE の発現割合は両群で低かったが、プラセボ群〔6 例（0.2%）〕と比較してフィネレノン群〔16 例（0.5%）〕で数値的に高かった。転帰は、プラセボ群の 1 例（回復したが後遺症あり）を除き、すべての被験者で回復と報告された（5.3.5.3.1 B003523/Table 2.4.1/12）。

治験薬の投与中止に至った「高カリウム血症」の TEAE の発現割合は両群で低かったが、プラセボ群〔5 例（0.2%）〕と比較してフィネレノン群〔13 例（0.4%）〕で数値的に高かった。これらの被験者の半数以上で転帰は回復と報告された（5.3.5.3.1 B003523/Table 2.4.1/10）。

血清カリウム値については、5.5mmol/L 又は 6.0mmol/L のカットオフ値を上回る増加がプラセボ群と比較してフィネレノン群で多く報告された。血清カリウム値の詳細は 2.7.4.4.2.5.1 に記載する。

これらの結果は、FIDELITY で認められた臨床検査値の変化と同様であったが、「高カリウム血症」の TEAE 又は血清カリウム値の増加が認められた被験者の割合は、2 型糖尿病を合併する CKD の基礎疾患により、試験 20103 よりも FIDELITY で高かった。

表 2.7.4.4-27 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%)**
Treatment-related	197 (6.6%)	63 (2.1%)	571 (8.8%)	249 (3.8%)
Leading to permanent discontinuation	**13 (0.4%)**	**5 (0.2%)**	**110 (1.7%)**	**38 (0.6%)**
Serious	20 (0.7%)	6 (0.2%)	69 (1.1%)	16 (0.2%)
Treatment-related	16 (0.5%)	4 (0.1%)	43 (0.7%)	8 (0.1%)
Leading to permanent discontinuation	0	0	10 (0.2%)	2 (<0.1%)
Leading to hospitalization	**16 (0.5%)**	**6 (0.2%)**	**61 (0.9%)**	**10 (0.2%)**
Life-threatening	3 (0.1%)	0	4 (<0.1%)	5 (<0.1%)
Fatal	0	0	0	0
PT Hyperkalaemia／高カリウム血症	**264 (8.8%)**	**113 (3.8%)**	**779 (12.0%)**	**382 (5.9%)**
Treatment-related	182 (6.1%)	58 (1.9%)	496 (7.6%)	214 (3.3%)
Serious	19 (0.6%)	6 (0.2%)	65 (1.0%)	16 (0.2%)
Life-threatening	3 (0.1%)	0	3 (<0.1%)	5 (<0.1%)
PT Blood potassium increased／血中カリウム増加	**30 (1.0%)**	**14 (0.5%)**	**149 (2.3%)**	**75 (1.2%)**
Treatment-related	19 (0.6%)	6 (0.2%)	83 (1.3%)	39 (0.6%)
Serious [b]	<1%	<1%	<1%	<1%
Life-threatening [b]	<0.1%	<0.1%	<0.1%	<0.1%
Serum potassium [a]	**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%)

a) 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.
b) The source tables for these data have a cut-off of at least 1% or at least 0.1%. PT blood potassium increased did either not occur or occurred in a lower frequency than the cut-off for the source table.
MLG = MedDRA labeling group, PT = preferred term
Source: B003523/Table 2.2/3～5, 2.2/8, 2.4.1/1, 2.4.2/1

治験薬の処置別の「高カリウム血症」

試験 20103 及び FIDELITY における、最も影響の大きな治験薬の処置別の治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」（MLG）の発現割合を表 2.7.4.4-28 に示す。

試験 20103 では血清カリウム値に応じて治験薬を減量又は投与中断することとした。一方、FIDELITY では治験薬の投与を中断し、減量の選択肢は設けなかった（表 2.7.4.4-2）。

治験薬の処置は、最も影響の大きいものを治験薬の投与中止とし、以降投与中断、減量、変更なし、該当なし、不明の順とした。

試験 20103 で最も多く報告された治験薬の処置は、「投与中断」であり、次いで「変更なし」であった。FIDELITY でも同様の結果がみられており、投与中断に至った被験者の割合が全般的に高かった。

表 2.7.4.4-28 最も影響の大きな治験薬の処置別の治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」（MLG）の発現割合（試験 20103 及び FIDELITY、SAF）

	FINEARTS-HF		FIDELITY	
Action taken	Finerenone N=2993 (100%)	Placebo N=2993 (100%)	Finerenone N=6489 (100%)	Placebo N=6474 (100%)
Intervention withdrawn	13 (0.4%)	5 (0.2%)	110 (1.7%)	38 (0.6%)
Intervention interrupted	143 (4.8%)	50 (1.7%)	530 (8.2%)	247 (3.8%)
Dose reduced	58 (1.9%)	28 (0.9%)	14 (0.2%)	9 (0.1%)
Dose not changed	70 (2.3%)	40 (1.3%)	246 (3.8%)	147 (2.3%)
Not applicable	5 (0.2%)	1 (<0.1%)	7 (0.1%)	7 (0.1%)
Unknown	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0

Per participant only the action taken with highest impact is considered in the following descending order: intervention withdrawn, intervention interrupted, dose reduced, dose not changed, not applicable, unknown.
MLG = MedDRA labeling group
Source: B003523/Table 2.4.1/13

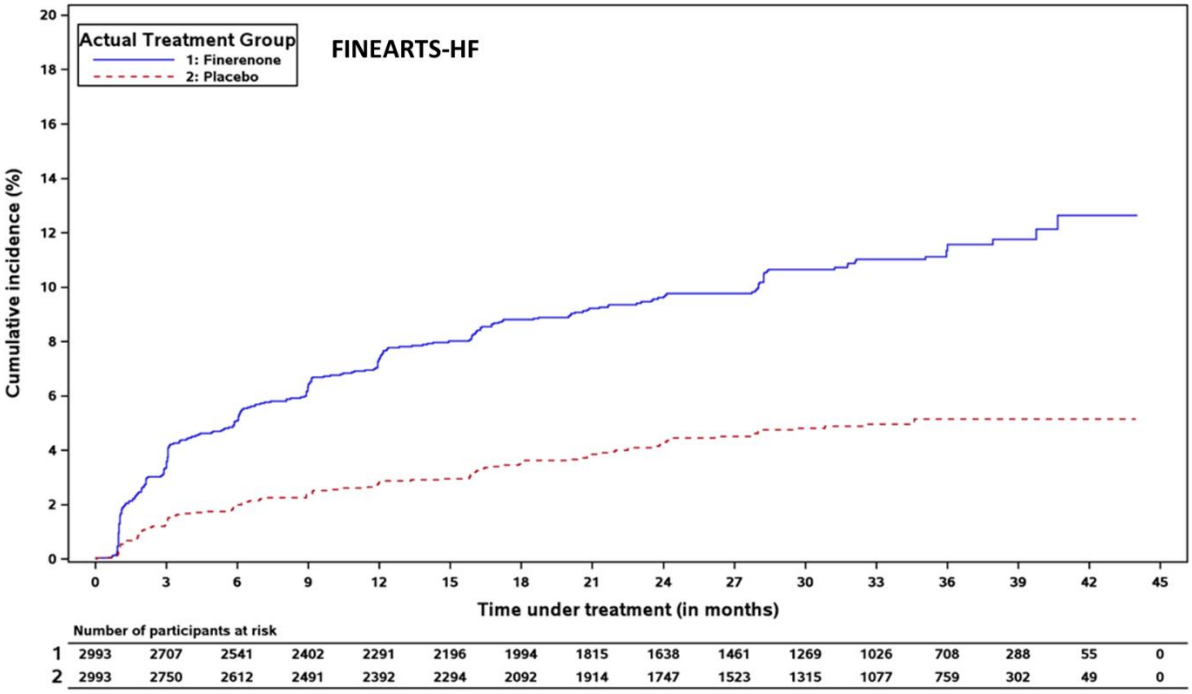
累積発現率

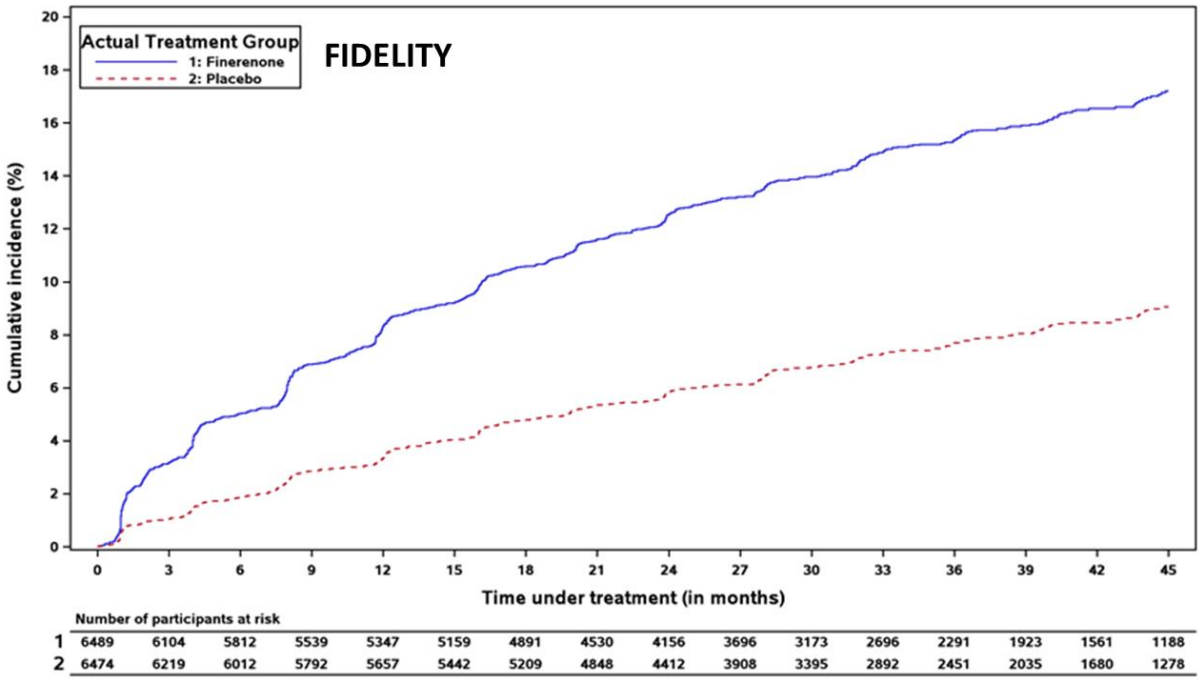
試験 20103 及び FIDELITY における治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」の最初の発現までの期間の Aalen-Johansen 推定値に基づく累積発現率を図 2.7.4.4-1 に示す。

試験 20103 では、「高カリウム血症」の発現率は両群共に概して低かった（累積発現率の最高値はフィネレノン群で 12.6%、プラセボ群で 5.1%、5.3.5.3.1 B003523/Table 2.4.1/2）。累積発現率の曲線が早期に乖離した後、プラセボ群に比べてフィネレノン群では、最初の「高カリウム血症」が発現した被験者の割合が徐々にかつ一貫して経時的に上昇した。この結果は、「高カリウム血症」の TEAE の発現割合がプラセボ群と比較してフィネレノン群で約 2 倍高かったことと一貫していた（表 2.7.4.4-27）。同様の結果が FIDELITY でも認められており、「高カリウム血症」の TEAE の累積発現率は全体的に高かった（最高値はフィネレノン群で 18.7%、プラセボ群で 9.5%）（5.3.5.3.1 B003523/Table 2.4.1/3）。

重篤な「高カリウム血症」の TEAE の累積発現率は、5.3.5.3.1 B003523/Figure 2.4.1/7、2.4.1/8 を参照のこと。

図 2.7.4.4-1 治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」の最初の発現までの期間の Aalen-Johansen 推定値に基づく累積発現率（試験 20103 及び FIDELITY、SAF）





At-risk participant counts were calculated at start of time point. Cumulative incidence calculated by Aalen-Johansen estimator using all-cause death as a competing risk.
The x-axis is restricted to the period in which at least 10% of the analysis set participants are at risk.
Source: B003523/Figure 2.4.1/1, 2.4.1/2

部分集団解析

試験 20103 の部分集団における治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」の相対リスク及び発現割合の概要を 5.3.5.3.1 B003523/Figure 2.4.1.1/1、4.1/1（事後解析）に示す。FIDELITY の部分集団別、試験別に層別化した相対リスク及び治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」の発現割合の概要を 5.3.5.3.1 B003523/Figure 2.4.1.1/2 に示す。試験 20103 及び FIDELITY の部分集団別に、治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」が認められた被験者数の概要を 5.3.5.3.1 B003523/Table 2.4.1.1/1、4.1/1（事後解析）に示す。

多くの部分集団で「高カリウム血症」の TEAE の結果は全体集団と同様であった。しかし、ベースラインの eGFR、高カリウム血症の病歴及びベースラインの血清カリウム値別の部分集団では、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「高カリウム血症」の TEAE の発現割合が高かった〔5.3.5.3.1 B003523/Table 2.4.1.1/1、4.1/1（事後解析）〕。これらの部分集団において、フィネレノンとプラセボを比較した場合、「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。この結果は FIDELITY と同様であった。

日本人集団

試験 20103 及び FIDELITY の日本人集団における、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を表 2.7.4.4-29 に示す。

試験 20103 の日本人集団では、「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。治験薬と関連のある「高カリウム血症」の TEAE の発現割合はフィネレノン群で 7.7%、プラセボ群で 0.7%であった。死亡に至った事象、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。「高カリウム血症」（MedDRA PT の血中カリウム増加及び高カリウム血症）の TEAE の重症度は、いずれも軽度又は中等度であった（B002803_J/Table 8.3.1/11）。

日本人集団におけるベースラインの eGFR 別の部分集団での「高カリウム血症」の TEAE の発現割合は、ベースラインの eGFR が低い集団ではフィネレノン群で 13.6%、プラセボ群で 7.5%であり、ベースラインの eGFR が高い集団ではみられなかった（B002803_J/Table 8.3.5/74）。

表 2.7.4.4-29 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、日本人集団、SAF）

	FINEARTS-HF		FIDELITY	
	Finerenone N=143 (100%)	**Placebo N=143 (100%)**	**Finerenone N=440 (100%)**	**Placebo N=442 (100%)**
Any treatment-emergent event	**14 (9.8%)**	**8 (5.6%)**	**63 (14.3%)**	**38 (8.6%)**
Treatment-related	11 (7.7%)	1 (0.7%)	27 (6.1%)	8 (1.8%)
Leading to permanent discontinuation	**0**	**0**	**6 (1.4%)**	**0**
Serious	0	0	1 (0.2%)	0
Treatment-related	0	0	1 (0.2%)	0
Leading to permanent discontinuation	0	0	0	0
Leading to hospitalization	**0**	**0**	**1 (0.2%)**	**0**
Life-threatening	0	0	0	0
Fatal	0	0	0	0
PT Hyperkalaemia／高カリウム血症	**12 (8.4%)**	**8 (5.6%)**	**36 (8.2%)**	**29 (6.6%)**
Treatment-related	9 (6.3%)	1 (0.7%)	16 (3.6%)	6 (1.4%)
Serious	0	0	1 (0.2%)	0
PT Blood potassium increased／血中カリウム増加	**2 (1.4%)**	**0**	**31 (7.0%)**	**10 (2.3%)**
Treatment-related	2 (1.4%)	0	13 (3.0%)	2 (0.5%)
Serious	0	0	0	0
Serum potassium [a]	**Num/Den (%)**	**Num/Den (%)**	**Num/Den (%)**	**Num/Den (%)**
>5.5 mmol/L	4/141 (2.8%)	6/143 (4.2%)	50/440 (11.4%)	17/441 (3.9%)
>6.0 mmol/L	2/141 (1.4%)	1/143 (0.7%)	13/440 (3.0%)	2/441 (0.5%)

a) 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, PT = preferred term
Source: B003527/Table 2.2/3, 2.2/5, 2.4.1/1, 2.4.1/12, 2.4.2/1

治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」による入院

試験 20103 では、「高カリウム血症」の TEAE により入院した被験者は少なかったが、発現割合はプラセボ群〔6 例（0.2%）〕と比較してフィネレノン群〔16 例（0.5%）〕で高かった（表 2.7.4.4-27）。

同様の結果が FIDELITY でも認められており、入院に至った「高カリウム血症」の TEAE の発現割合はフィネレノン群でわずかに高かった（表 2.7.4.4-27）。

累積発現率

入院に至った「高カリウム血症」の TEAE の発現率は、試験 20103 及び FIDELITY のいずれでも概して低かった。第 45 ヵ月の累積発現率は、試験 20103 及び FIDELITY のフィネレノン群でそれぞれ 1.0%及び 1.2%であった（5.3.5.3.1 B003523/Table 2.4.1/4、2.4.1/5、Figure 2.4.1/3、2.4.1/4）。

部分集団解析

試験 20103 及び FIDELITY のいずれでも、入院に至った「高カリウム血症」の TEAE の発現割合はフィネレノン群で高かったが、全体として「高カリウム血症」の TEAE を発現した被験者の入院の割合は比較的低かった。特に試験 20103 では、ほとんどの部分集団で被験者数が少なかった

ため、相対リスクの両側95%信頼区間（CI）が広く、重なっていたことから、部分集団解析の結果の解釈には注意を要する〔5.3.5.3.1 B003523/Table 2.4.1.1/2、4.1/2（事後解析）、Figure 2.4.1.1/3、2.4.1.1/4、4.1/2、4.1/5（事後解析）及び2.7.4.4.2.4.1.5.1〕。

日本人集団

試験 20103 の日本人集団では、入院に至った「高カリウム血症」の TEAE は認められなかった（表 2.7.4.4-29）。

治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」による治験薬の投与中止

試験 20103 では治験薬の投与中止に至った「高カリウム血症」の TEAE の発現割合は低く、プラセボ群〔5 例（0.2%）〕と比較してフィネレノン群〔13 例（0.4%）〕で高かった（表 2.7.4.4-27）。

FIDELITY でも同様の結果がみられ、治験薬の投与中止に至った「高カリウム血症」の TEAE の発現割合はフィネレノン群でわずかに高かった（表 2.7.4.4-27）。

累積発現率

治験薬の投与中止に至った「高カリウム血症」の TEAE の発現率は、試験 20103 及び FIDELITY のいずれでも概して低かった。第 45 ヵ月の累積発現率は、試験 20103 及び FIDELITY のフィネレノン群でそれぞれ 0.5%及び 2.1%であった（5.3.5.3.1 B003523/Table 2.4.1/6、2.4.1/7、Figure 2.4.1/5、2.4.1/6）。

部分集団解析

試験20103及びFIDELITYのいずれでも、治験薬の投与中止に至った「高カリウム血症」のTEAEの発現割合はフィネレノン群で高かったが、「高カリウム血症」の TEAE を発現した被験者のうち治験薬の投与中止に至った割合は比較的低かった。特に試験 20103 では、ほとんどの部分集団で被験者数が少なかったため、相対リスクの両側 95%CI が広く、重なっていたことから、部分集団解析の結果の解釈には注意を要する〔5.3.5.3.1 B003523/Table 2.4.1.1/3、4.1./3（事後解析）、Figure 2.4.1.1/5、2.4.1.1/6、4.1/3、4.1/6（事後解析）及び2.7.4.4.2.4.1.5.1〕。

日本人集団

試験 20103 の日本人集団では、治験薬の投与中止に至った「高カリウム血症」の TEAE は認められなかった（表 2.7.4.4-29）。

2.7.4.4.2.4.1.5.2 腎機能悪化

本項及び以下の項では、MedDRA PT 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。また、腎機能悪化について MedDRA 標準検索式（SMQ）の急性腎不全（狭域及び広域検索）を用いて解析した（SMQ 急性腎不全：狭域及び広域検索）。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。

治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」の要約

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」並びに eGFR 低下が認められた被験者数及び割合を表 2.7.4.4-30 に示す。

試験 20103 では、「腎機能悪化」の TEAE の発現割合は、プラセボ群〔327/2,993 例（10.9%）〕と比較してフィネレノン群〔530/2,993 例（17.7%）〕で高かった。関連する PT の発現割合は以下のとおりであった。

- 腎機能障害：フィネレノン群 199 例（6.6%）、プラセボ群 117 例（3.9%）
- 糸球体濾過率減少：フィネレノン群 157 例（5.2%）、プラセボ群 108 例（3.6%）
- 急性腎障害：フィネレノン群 111 例（3.7%）、プラセボ群 64 例（2.1%）
- 腎不全：フィネレノン群 78 例（2.6%）、プラセボ群 47 例（1.6%）
- 血中クレアチニン増加：フィネレノン群 36 例（1.2%）、プラセボ群 25 例（0.8%）

フィネレノン群では、「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、フィネレノンの投与継続下で回復又は軽快した〔5.3.5.3.1 B003523/Table 3.1/11、3.1/10（事後解析）〕。治験薬の投与中止に至った「腎機能悪化」の TEAE を発現した被験者は少なく、両群間で同程度であった（フィネレノン群 9 例、プラセボ群 11 例）〔5.3.5.3.1 B003523/Table 3.1/25（事後解析）〕。また、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たが、1 例でフィネレノンの投与が中止された〔5.3.5.3.1 B003523/Table 3.1/26（事後解析）〕。フィネレノン群の 1 例で、死亡に至った TEAE として急性腎障害が報告され、重症度は高度で、治験薬と関連がないと評価された（B002803/Listing 10.2.7/6、10.2.7/7）。

重篤な「腎機能悪化」の TEAE の発現割合は、フィネレノン群で 2.4%、プラセボ群で 1.5%と低かった。重篤な「腎機能悪化」の TEAE のうち、最も発現割合が高かった事象は急性腎障害（フィネレノン群 1.8%、プラセボ群 0.9%）であった。

入院に至った「腎機能悪化」の TEAE の発現割合（フィネレノン群 2.0%、プラセボ群 1.3%）及び治験薬の投与中止に至った「腎機能悪化」の TEAE の発現割合（両群共に 0.3%）は低かった。これらの TEAE の詳細は、治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」による入院及び治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」による治験薬の投与中止を参照のこと。

治験薬投与下で eGFR が 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。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（表 2.7.4.4-36）。eGFR の解析の詳細は 2.7.4.4.2.5.2 を参照のこと。

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（それぞれ 26.3%及び 12.9%）と比較してフィネレノン群（それぞれ 41.7%及び 21.3%）で高かった（2.7.4.4.2.5.3 も参照のこと）。

FIDELITY では、「腎機能悪化」の TEAE の発現割合は、両群で同程度であった（表 2.7.4.4-30）。FIDELITY の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%）及びその他の「腎機能悪化」の TEAE の発現割合は、両群間で同程度であった。FIDELITY の糸球体濾過率減少の発現割合〔フィネレノン群 5.4%、プラセボ群 4.2%（以下同順）〕は、試験 20103（5.2%、3.6%）と同程度であった。

試験 20103 では、治験薬投与下で eGFR が 30%、40%、50%及び 57%以上相対的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（表 2.7.4.4-30）。

一方、FIDELITY では、eGFR の相対的低下が最も大きいカテゴリー（57%以上）の被験者の割合はプラセボ群で高く、最も小さいカテゴリー（30%以上）の被験者の割合はフィネレノン群で高かった。eGFR の相対的低下のその他のカテゴリーでは、被験者の割合は両群で同程度であった。

FIDELITY における「腎機能悪化」の TEAE の詳細は、CTD-CKD 5.3.5.3.6 PH-42134 を参照のこと。

表 2.7.4.4-30 治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」並びに eGFR 低下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	**530 (17.7%)**	**327 (10.9%)**	**885 (13.6%)**	**790 (12.2%)**
Treatment-related	212 (7.1%)	91 (3.0%)	225 (3.5%)	155 (2.4%)
Leading to permanent discontinuation	**9 (0.3%)**	**10 (0.3%)**	**52 (0.8%)**	**42 (0.6%)**
Serious	71 (2.4%)	44 (1.5%)	125 (1.9%)	128 (2.0%)
Treatment-related	24 (0.8%)	9 (0.3%)	23 (0.4%)	15 (0.2%)
Leading to permanent discontinuation	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	15 (0.2%)	10 (0.2%)
Leading to hospitalization	**59 (2.0%)**	**40 (1.3%)**	**110 (1.7%)**	**112 (1.7%)**
Life-threatening	8 (0.3%)	3 (0.1%)	0	4 (<0.1%)
Fatal	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Relevant PTs				
Renal impairment／腎機能障害	**199 (6.6%)**	**117 (3.9%)**	**177 (2.7%)**	**159 (2.5%)**
Treatment-related	85 (2.8%)	36 (1.2%)	45 (0.7%)	38 (0.6%)
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%)
SAE	10 (0.3%)	11 (0.4%)	10 (0.2%)	12 (0.2%)
Leading to death	0	0	0	0
Glomerular filtration rate decreased／糸球体濾過率減少	**157 (5.2%)**	**108 (3.6%)**	**348 (5.4%)**	**274 (4.2%)**
Treatment-related	62 (2.1%)	30 (1.0%)	67 (1.0%)	33 (0.5%)
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%)
SAE	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	9 (0.1%)	5 (<0.1%)
Leading to death	0	0	0	0
Acute kidney injury／急性腎障害	**111 (3.7%)**	**64 (2.1%)**	**220 (3.4%)**	**234 (3.6%)**
Treatment-related	29 (1.0%)	7 (0.2%)	53 (0.8%)	26 (0.4%)
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%)
SAE	54 (1.8%)	28 (0.9%)	94 (1.4%)	97 (1.5%)
Leading to death	1 (<0.1%)	0	0	1 (<0.1%)
Renal failure／腎不全	**78 (2.6%)**	**47 (1.6%)**	**42 (0.6%)**	**36 (0.6%)**
Treatment-related	30 (1.0%)	13 (0.4%)	7 (0.1%)	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%)
SAE	8 (0.3%)	5 (0.2%)	11 (0.2%)	9 (0.1%)
Leading to death	0	0	0	0
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%)**
Treatment-related	14 (0.5%)	9 (0.3%)	68 (1.0%)	57 (0.9%)
Leading to hospitalization	0	0	2 (<0.1%)	5 (<0.1%)
Leading to permanent discontinuation	0	0	7 (0.1%)	6 (<0.1%)
SAE	0	0	3 (<0.1%)	7 (0.1%)
Leading to death	0	0	0	0
Treatment-emergent relative eGFR decrease [a]	**n=2897 n* (%)**	**n=2888 n* (%)**	**n=6422 n* (%)**	**n=6402 n* (%)**
≥30%	971 (33.5%)	590 (20.4%)	2728 (42.5%)	2365 (36.9%)
≥40%	472 (16.3%)	273 (9.5%)	1395 (21.7%)	1302 (20.3%)
≥50%	201 (6.9%)	116 (4.0%)	632 (9.8%)	683 (10.7%)
≥57%	98 (3.4%)	62 (2.1%)	316 (4.9%)	404 (6.3%)

The following PTs were searched: acute kidney injury, blood creatinine increased, glomerular filtration rate decreased, postrenal failure, prerenal failure, renal failure, renal impairment.

a n = participants at risk for a treatment-emergent laboratory abnormality (participants must have both a baseline and post-baseline treatment-emergent value); n* = number of participants with treatment-emergent safety event; % = n*/n

eGFR = estimated glomerular filtration rate, PT = preferred term

Source: B003523/Table 2.2/4, 2.2/6, 2.5.1/2, 2.5.2/1, 3.1/1～3, 3.1/6, 3.1/7, 3.1/9 (post-hoc)

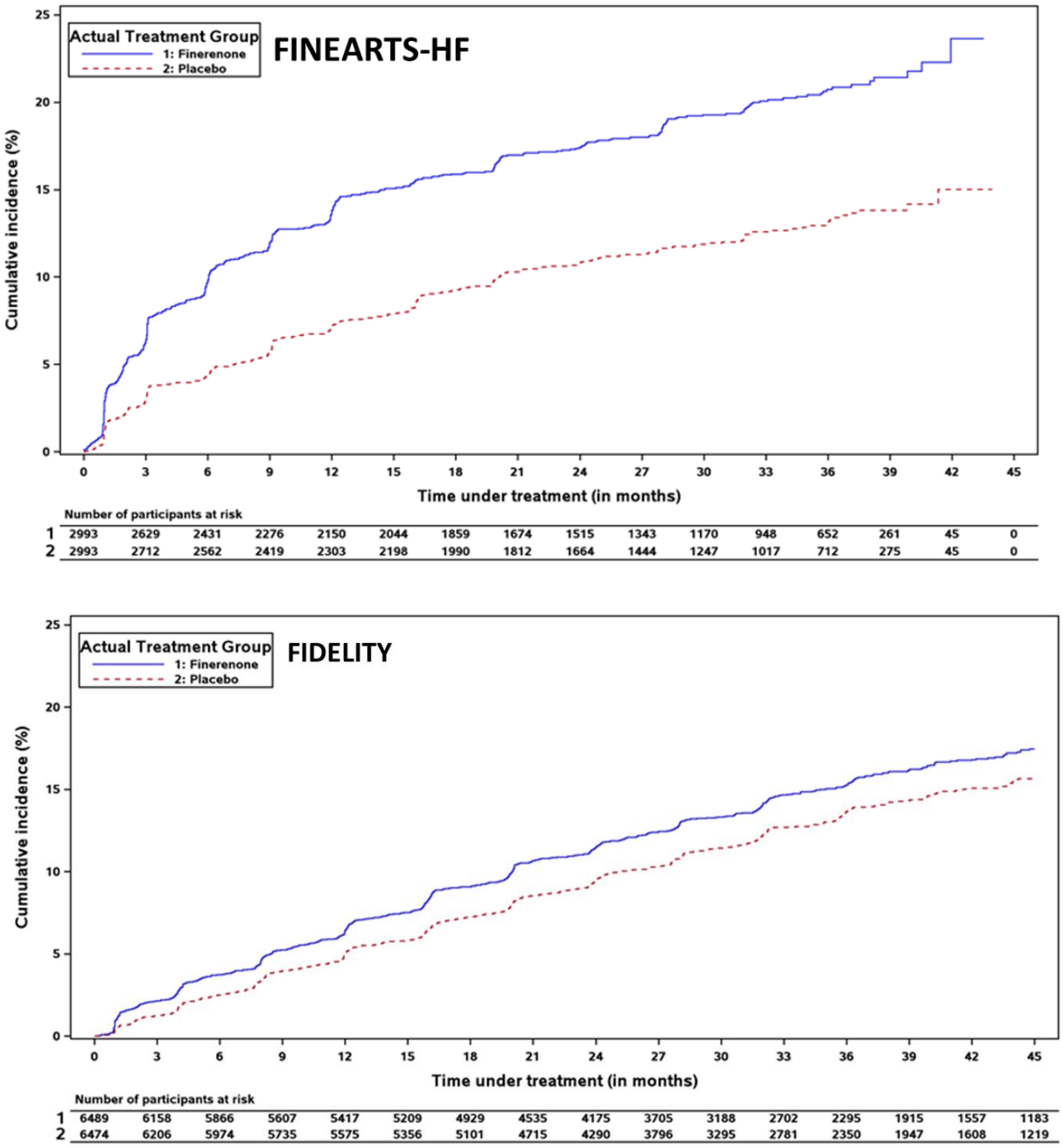
累積発現率

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」の最初の発現までの期間の Aalen-Johansen 推定値に基づく累積発現率を図 2.7.4.4-2 に示す。

試験 20103 では、累積発現率はフィネレノン群で 23.7%、プラセボ群で 15.0%であった〔5.3.5.3.1 B003523/Table 3.1/19（事後解析）〕。累積発現率の曲線は早期に乖離し、フィネレノン群では第 6 ヵ月までに最大の上昇が認められた。その後は、最初の「腎機能悪化」の TEAE の発現率は、フィネレノン群及びプラセボ群のいずれでも、徐々にかつ一貫して経時的に上昇した。この結果から、フィネレノン投与でみられる投与初期の eGFR 低下（2.7.4.4.2.5.2）及び eGFR 低下に関連する事象が、腎臓の構造的障害ではなく、血行動態の変化（ナトリウム利尿作用及びわずかな血圧低下作用など）に関連していることが示唆された。

FIDELITY では、「腎機能悪化」の TEAE の累積発現率の曲線は早期（第 1 ヵ月）に乖離したが、両群でより緩徐にかつ経時的に上昇し、両群間の違いはより小さかった（第 45 ヵ月でフィネレノン群 17.5%、プラセボ群 15.7%）〔5.3.5.3.1 B003523/Table 3.1/20（事後解析）〕。

図 2.7.4.4-2　治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」の最初の発現までの期間の Aalen-Johansen 推定値に基づく累積発現率（試験 20103 及び FIDELITY、SAF）



At-risk participant counts were calculated at start of time point.
Cumulative incidence is calculated by Aalen-Johansen estimator using all-cause death as a competing risk.
Source: B003523/Figure 3.1/5, 3.1/6 (post-hoc)

部分集団解析

試験 20103 における部分集団ごとの治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」の相対リスク及び発現割合の概要を 5.3.5.3.1 B003523/Figure 2.5.1.1/5、3.2/7（事後解析）に示す。FIDELITY

における部分集団ごとの治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」の相対リスク（試験ごとに層別）及び発現割合の概要を 5.3.5.3.1 B003523/Figure 2.5.1.1/6、3.2/17（事後解析）に示す。試験 20103 及び FIDELITY における部分集団ごとの治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」が認められた被験者数を 5.3.5.3.1 B003523/Table 2.5.1.1/3、3.2/7（事後解析）に示す。FIDELITY の部分集団解析の詳細は CTD-CKD 5.3.5.3.6 PH-42134 を参照のこと。

ほとんどの部分集団で「腎機能悪化」の TEAE の結果は全体集団と一貫していた（相対リスク 1.6）。ただし、年齢及びベースラインの eGFR 別の部分集団では、「腎機能悪化」の TEAE の発現割合は、年齢の低い被験者と比較して高い被験者で高く、ベースラインの eGFR が高い被験者と比較して低い被験者で高かった〔5.3.5.3.1 B003523/Table 2.5.1.1/3、3.2/7（事後解析）〕。フィネレノン群とプラセボ群を比較した場合、これらの部分集団における「腎機能悪化」の TEAE の発現割合の相対リスクは 1.6 付近で変動した〔5.3.5.3.1 B003523/Figure 2.5.1.1/5、3.2/7（事後解析）〕。

急性腎障害（PT）の TEAE についての部分集団解析の結果は 5.3.5.3.1 B003523/Table 3.2/10、Figure 3.2/10（事後解析）を参照のこと。

日本人集団

試験 20103 及び FIDELITY の日本人集団における、治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」並びに eGFR 低下が認められた被験者数及び割合を表 2.7.4.4-31 に示す。

試験 20103 の日本人集団では、「腎機能悪化」の TEAE の発現割合はフィネレノン群で 25/143 例（17.5%）、プラセボ群で 16/143 例（11.2%）であった。関連する PT の発現割合は以下のとおりであった。

- 腎機能障害：フィネレノン群 19 例（13.3%）、プラセボ群 11 例（7.7%）
- 糸球体濾過率減少：フィネレノン群 2 例（1.4%）、プラセボ群 0 例
- 急性腎障害：フィネレノン群 2 例（1.4%）、プラセボ群 1 例（0.7%）
- 腎不全：フィネレノン群 0 例、プラセボ群 1 例（0.7%）
- 血中クレアチニン増加：フィネレノン群 2 例（1.4%）、プラセボ群 2 例（1.4%）

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〔5.3.5.3.2 B003527/Table 3.1/10、3.1/11（事後解析）〕。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、両群共にすべての腎機能障害が軽度又は中等度であった。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。重篤な「腎機能悪化」の 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。入院に至った「腎機能悪化」の 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。

日本人集団におけるベースラインの eGFR 別の部分集団での「腎機能悪化」の TEAE の発現割合は、ベースラインの eGFR が低い集団ではフィネレノン群で 21.4%、プラセボ群で 13.1%であり、ベースラインの eGFR が高い集団ではフィネレノン群で 7.5%、プラセボ群で 5.6%であった（B002803_J/Table 8.3.5/119）。

表 2.7.4.4-31 治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」並びに eGFR 低下が認められた被験者数及び割合（試験 20103 及び FIDELITY、日本人集団、SAF）

	FINEARTS-HF		FIDELITY	
	Finerenone N=143 (100%)	**Placebo N=143 (100%)**	**Finerenone N=440 (100%)**	**Placebo N=442 (100%)**
Any treatment-emergent event	**25 (17.5%)**	**16 (11.2%)**	**37 (8.4%)**	**25 (5.7%)**
Treatment-related	10 (7.0%)	4 (2.8%)	5 (1.1%)	2 (0.5%)
Leading to permanent discontinuation	**1 (0.7%)**	**0**	**2 (0.5%)**	**3 (0.7%)**
Serious	2 (1.4%)	4 (2.8%)	0	2 (0.5%)
Treatment-related	2 (1.4%)	0	0	0
Leading to permanent discontinuation	0	0	0	0
Leading to hospitalization	**2 (1.4%)**	**3 (2.1%)**	**0**	**2 (0.5%)**
Life-threatening	0	0	0	0
Fatal	0	0	0	0
Relevant PTs				
Renal impairment／腎機能障害	19 (13.3%)	11 (7.7%)	16 (3.6%)	12 (2.7%)
Treatment-related	6 (4.2%)	3 (2.1%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)
Leading to hospitalization	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Leading to permanent discontinuation	1 (0.7%)	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)
SAE	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Glomerular filtration rate decreased ／糸球体濾過率減少	2 (1.4%)	0	10 (2.3%)	7 (1.6%)
Treatment-related	2 (1.4%)	0	2 (0.5%)	0
Leading to hospitalization	0	0	0	0
Leading to permanent discontinuation	0	0	0	0
SAE	0	0	0	0
Acute kidney injury／急性腎障害	2 (1.4%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)	3 (0.7%)
Treatment-related	1 (0.7%)	0	0	0
Leading to hospitalization	1 (0.7%)	0	0	2 (0.5%)
Leading to permanent discontinuation	0	0	0	0
SAE	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	2 (0.5%)
Renal failure／腎不全	0	1 (0.7%)	1 (0.2%)	0
Treatment-related	0	0	0	0
Leading to hospitalization	0	1 (0.7%)	0	0
Leading to permanent discontinuation	0	0	0	0
SAE	0	1 (0.7%)	0	0
Blood creatinine increased／血中クレアチニン増加	2 (1.4%)	2 (1.4%)	9 (2.0%)	4 (0.9%)
Treatment-related	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Leading to hospitalization	0	0	0	0
Leading to permanent discontinuation	0	0	0	1 (0.2%)
SAE	0	0	0	0
Treatment-emergent relative eGFR decrease [a]	**n=141 n* (%)**	**n=143 n* (%)**	**n=440 n* (%)**	**n=441 n* (%)**
≥30%	49 (34.8%)	29 (20.3%)	182 (41.4%)	141 (32.0%)
≥40%	23 (16.3%)	15 (10.5%)	84 (19.1%)	73 (16.6%)
≥50%	12 (8.5%)	7 (4.9%)	41 (9.3%)	33 (7.5%)
≥57%	9 (6.4%)	3 (2.1%)	24 (5.5%)	20 (4.5%)

The following PTs were searched: acute kidney injury, blood creatinine increased, glomerular filtration rate decreased, postrenal failure, prerenal failure, renal failure, renal impairment.

a n = participants at risk for a treatment-emergent laboratory abnormality (participants must have both a baseline and post-baseline treatment-emergent value); n* = number of participants with treatment-emergent safety event; % = n*/n

eGFR = estimated glomerular filtration rate, PT = preferred term

Source: B003527/Table 2.5.1/2, 2.5.2/1, 3.1/1～3, 3.1/7, 3.1/9 (post-hoc)

治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」による入院

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」により入院した被験者数及び割合を表 2.7.4.4-32 に示す。

入院に至った「腎機能悪化」の TEAE の発現割合は、両群で低かった（フィネレノン群 2.0%、プラセボ群 1.3%）。最も発現割合が高かった入院に至った「腎機能悪化」の TEAE は両群共に急性腎障害であり、その発現割合はプラセボ群（0.8%）と比較してフィネレノン群（1.6%）で高かった。FIDELITY でも同様の傾向が認められたが、両群で同程度であった。

表 2.7.4.4-32 治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」により入院した被験者数及び割合（試験 20103 及び FIDELITY、SAF）

Primary system organ class Preferred Term MedDRA Version 27.0	器官別大分類 基本語	FINEARTS-HF		FIDELITY	
		Finerenone N=2993 (100%)	Placebo N=2993 (100%)	Finerenone N=6489 (100%)	Placebo N=6474 (100%)
Number (%) of participants with at least 1 TEAE		**59 (2.0%)**	**40 (1.3%)**	**110 (1.7%)**	**112 (1.7%)**
Investigations	臨床検査	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	8 (0.1%)	9 (0.1%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	2 (<0.1%)	5 (<0.1%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	6 (<0.1%)	4 (<0.1%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	58 (1.9%)	39 (1.3%)	102 (1.6%)	105 (1.6%)
Acute kidney injury	急性腎障害	48 (1.6%)	25 (0.8%)	85 (1.3%)	86 (1.3%)
Postrenal failure	腎後性腎不全	0	1 (<0.1%)	0	0
Prerenal failure	腎前性腎不全	0	1 (<0.1%)	0	0
Renal failure	腎不全	5 (0.2%)	4 (0.1%)	10 (0.2%)	9 (0.1%)
Renal impairment	腎機能障害	7 (0.2%)	10 (0.3%)	9 (0.1%)	10 (0.2%)

TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B003523/Table 3.1/13 (post-hoc)

部分集団解析

全体として、試験 20103 及び FIDELITY のいずれでも、入院に至った「腎機能悪化」の TEAE の発現割合は比較的低かった。ほとんどの部分集団で被験者数が少なかったため、相対リスクの両側 95%CI が広く、重なっていたことから、部分集団解析の結果の解釈には注意を要する〔5.3.5.3.1 B003523/Table 2.5.1.1/6、3.2/8（事後解析）、Figure 2.5.1.1/11、2.5.1.1/12、3.2/8、3.2/15（事後解析）及び治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」の要約〕。

日本人集団

試験 20103 及び FIDELITY の日本人集団における治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」により入院した被験者数及び割合を表 2.7.4.4-33 に示す。

試験 20103 の日本人集団では、入院に至った「腎機能悪化」の 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。

表 2.7.4.4-33 治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」により入院した被験者数及び割合（試験 20103 及び FIDELITY、日本人集団、SAF）

Primary system organ class Preferred Term MedDRA Version 27.0	器官別大分類 基本語	FINEARTS-HF Finerenone N=143 (100%)	FINEARTS-HF Placebo N=143 (100%)	FIDELITY Finerenone N=440 (100%)	FIDELITY Placebo N=442 (100%)
Number (%) of participants with at least 1 TEAE		**2 (1.4%)**	**3 (2.1%)**	**0**	**2 (0.5%)**
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (1.4%)	3 (2.1%)	0	2 (0.5%)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (0.7%)	0	0	2 (0.5%)
Postrenal failure	腎後性腎不全	0	1 (0.7%)	0	0
Renal failure	腎不全	0	1 (0.7%)	0	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0

TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B003527/Table 3.1/13 (post-hoc)

治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」による治験薬の投与中止

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」により治験薬の投与を中止した被験者数及び割合を表 2.7.4.4-34 に示す。

治験薬の投与中止に至った「腎機能悪化」の TEAE の発現割合は低く、両群で同程度であった。FIDELITY でも同様の結果が認められた。

表 2.7.4.4-34 治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」により治験薬の投与を中止した被験者数及び割合（試験 20103 及び FIDELITY、SAF）

Primary system organ class Preferred Term MedDRA Version 27.0	器官別大分類 基本語	FINEARTS-HF Finerenone N=2993 (100%)	FINEARTS-HF Placebo N=2993 (100%)	FIDELITY Finerenone N=6489 (100%)	FIDELITY Placebo N=6474 (100%)
Number (%) of participants with at least 1 TEAE		**9 (0.3%)**	**10 (0.3%)**	**52 (0.8%)**	**42 (0.6%)**
Investigations	臨床検査	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	23 (0.4%)	18 (0.3%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	7 (0.1%)	6 (<0.1%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	16 (0.2%)	12 (0.2%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	8 (0.3%)	7 (0.2%)	29 (0.4%)	24 (0.4%)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	14 (0.2%)	10 (0.2%)
Renal failure	腎不全	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	5 (<0.1%)	5 (<0.1%)
Renal impairment	腎機能障害	5 (0.2%)	3 (0.1%)	10 (0.2%)	10 (0.2%)

Source: B003523/Table 3.1/14 (post-hoc)

部分集団解析

試験 20103 及び FIDELITY のいずれでも、治験薬の投与中止に至った「腎機能悪化」の TEAE の発現割合は低く、その結果は両群で同程度であった。ほとんどの部分集団で被験者数が少なかったため、相対リスクの両側 95%CI が広く、重なっていたことから、部分集団解析の結果の解釈

には注意を要する〔5.3.5.3.1 B003523/Table 2.5.1.1/9、3.2/9（事後解析）、Figure 2.5.1.1/17、2.5.1.1/18、3.2/9、3.2/13（事後解析）及び治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」の要約〕。

日本人集団

試験 20103 及び FIDELITY の日本人集団における、治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」により治験薬の投与を中止した被験者数及び割合を表 2.7.4.4-35 に示す。

試験 20103 の日本人集団では、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。

表 2.7.4.4-35 治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」により治験薬の投与を中止した被験者数及び割合（試験 20103 及び FIDELITY、日本人集団、SAF）

Primary system organ class Preferred Term MedDRA Version 27.0	器官別大分類 基本語	FINEARTS-HF Finerenone N=143 (100%)	FINEARTS-HF Placebo N=143 (100%)	FIDELITY Finerenone N=440 (100%)	FIDELITY Placebo N=442 (100%)
Number (%) of participants with at least 1 TEAE		**1 (0.7%)**	**0**	**2 (0.5%)**	**3 (0.7%)**
Investigations	臨床検査	0	0	0	1 (0.2%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (0.2%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.7%)	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)
Renal impairment	腎機能障害	1 (0.7%)	0	2 (0.5%)	2 (0.5%)

Source: B003527/Table 3.1/14 (post-hoc)

SMQ 急性腎不全：狭域及び広域検索

全体として、SMQ 急性腎不全の狭域及び広域検索を用いた腎機能悪化の解析では、上述の PT リストに基づく解析と比較して新たな知見は認められなかった。

SMQ 急性腎不全による腎機能悪化の解析結果（部分集団解析を含む）は、5.3.5.3.1 B003523/Section 2.5 を参照のこと。日本人集団における SMQ 急性腎不全による腎機能悪化の解析結果（部分集団解析を含む）は、5.3.5.3.2 B003527/Section 2.5 を参照のこと。

2.7.4.4.2.4.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

第Ⅲ相試験の治験実施計画書では、特に注目すべき有害事象を定義しなかった。しかし、「高カリウム血症」及び腎機能に関連した注目すべき事象について特に解析を行った。

- 治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」（MedDRA PT の血中カリウム増加及び高カリウム血症）
    - 治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」が認められた被験者数
    - 治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」により入院した被験者数
    - 治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」により治験薬の投与を中止した被験者数

- 治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」（MedDRA PT 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）
    - 治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」により入院した被験者数
    - 治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」により治験薬の投与を中止した被験者数
- SMQ 急性腎不全：狭域及び広域検索

これらの解析（事後解析を含む）の結果は、2.7.4.4.2.4.1.5 を参照のこと。

その他の注目すべき有害事象は、低ナトリウム血症及び低血圧、並びにそれに関連する TEAE である。これらの事象の詳細を 2.7.4.4.2.4.1.1.1 に示す。

SOC 別の全 TEAE の提示については、各治験総括報告書を参照のこと。

- 試験 20103：B002803/Section 8.3
- 試験 17530：CTD-CKD 5.3.5.1.7 PH-39747/Section 14.3
- 試験 16244：CTD-CKD 5.3.5.1.6 PH-39746/Section 14.3

試験 20103 及び FIDELITY（同一表内に並べて表示）の PT 別の TEAE は 5.3.5.3.1 B003523/Section 2.2 を参照のこと。日本人集団における試験 20103 及び FIDELITY の PT 別の TEAE は 5.3.5.3.2 B003527/Section 2.2 を参照のこと。

2.7.4.4.2.4.2 個別有害事象の文章による説明

被験者ごとの叙述は各治験総括報告書を参照のこと。

- 試験 20103：B002803/Section 9
- 試験 17530：CTD-CKD 5.3.5.1.7 PH-39747/Section 15
- 試験 16244：CTD-CKD 5.3.5.1.6 PH-39746/Section 15

試験 20103 において有効性評価項目に該当する死亡及び重篤な有害事象を発現した日本人被験者の詳細は B002803_J_narrative を参照のこと。

2.7.4.4.2.5 臨床検査値の評価

試験 20103 では、血液学的検査及び血液生化学検査を中央検査機関で実施した。治験薬の投与及び増量のために、血清カリウム値、クレアチニン及び eGFR を治験実施施設で評価した。概して、解析には中央検査機関から提供されたデータのみを使用した〔例外は統計解析計画書（B002803/Section 10.1.9）Section 6.4.2 を参照〕。

血液学的検査値及び血液生化学的検査値のほとんどについて、ベースラインからの変化量の平均値及び中央値は両群で臨床的に意味のある変化を示さず、心不全の患者集団で発生しうる範囲に収まっていた。これらのパラメータの詳細な分析は、治験総括報告書（B002803/Section 5.2.4）を参照のこと。

試験 20103 で認められた、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。FIDELITY における臨床検査値の評価の詳細は、CTD-CKD 5.3.5.3.6 PH-42134 を参照のこと。

日本人集団

試験 20103 の日本人集団では、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（B002803_J/Section 8.3.3）。

2.7.4.4.2.5.1　血清カリウム値

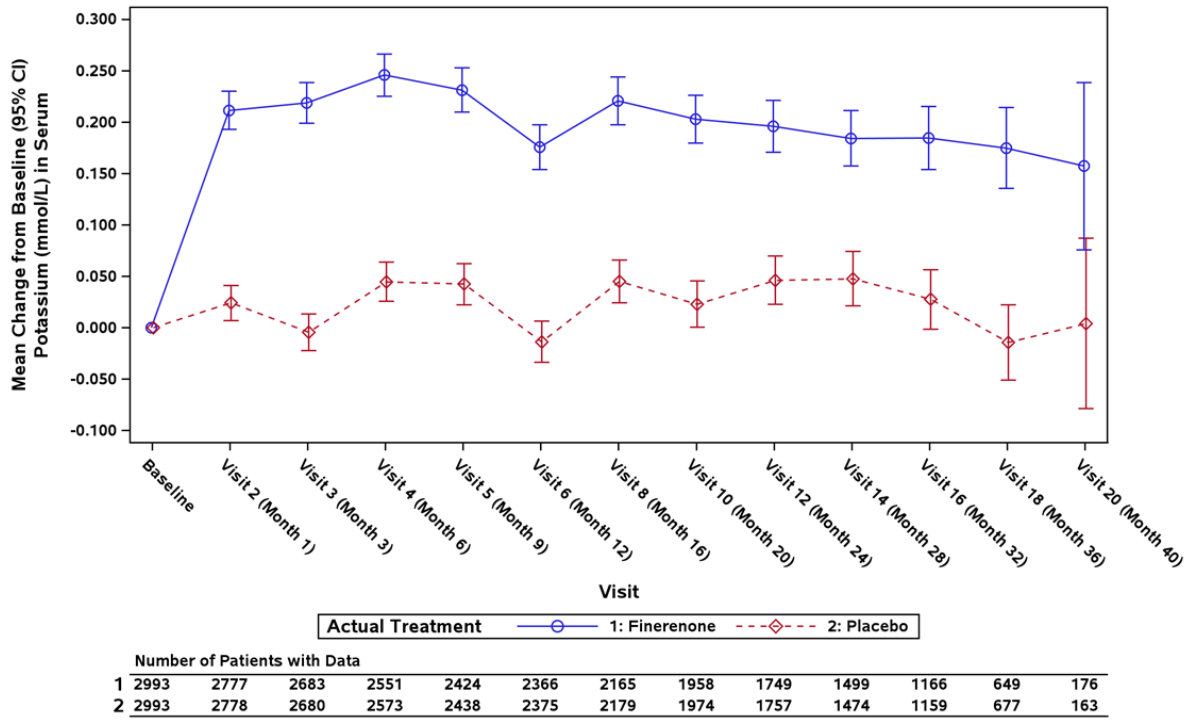
試験 20103 を用いた血清カリウム値に関するフィネレノンの投与量-曝露-反応関係のモデリング&シミュレーション解析については、2.7.2.2.5.2.1 を参照のこと。

血清カリウム値の経時的変化

試験 20103 における血清カリウム値の来院ごとのベースラインからの変化量の平均値及び両側 95%CI を図 2.7.4.4-3 に示す。

試験 20103 では、血清カリウム値は試験期間を通してプラセボ群と比較してフィネレノン群で高かった。フィネレノン群では、ベースラインからの増加量の平均値±SD は、第 1 ヵ月で 0.212±0.499mmol/L、第 6 ヵ月で 0.246±0.530mmol/L であり、その後はおおむね一定であった（B002803/Table 8.3.3/17）。同様の結果が FIDELITY でも認められた（第 1 ヵ月から第 20 ヵ月で、プラセボ群と比較した平均増加が約 0.18mmol/L）（CTD-CKD 5.3.5.3.6 PH-42134）。

図 2.7.4.4-3　血清カリウム値（mmol/L）の来院ごとのベースラインからの変化量の平均値及び両側 95%CI（試験 20103、SAF）



Visits are no longer displayed, if only 5% of participants or fewer remain in the study and have data available.
Source: B002803/Figure 8.3.3/14

血清カリウム値 5.5mmol/L 超又は 6.0mmol/L 超

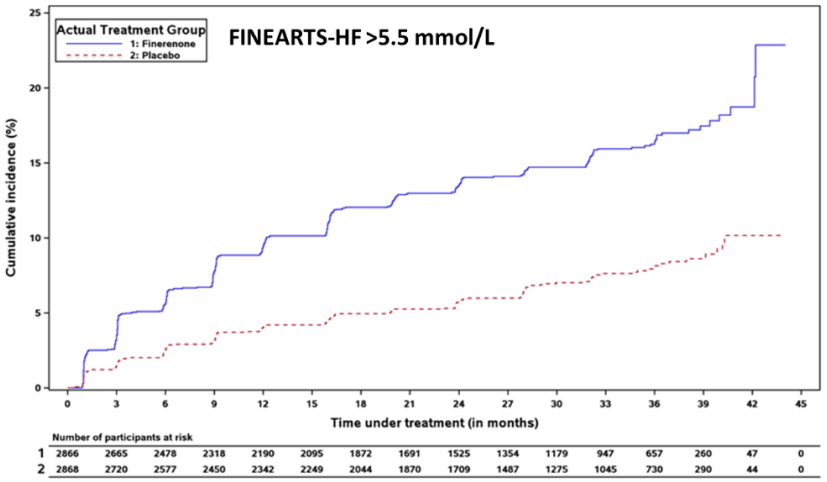
試験 20103 では、治験薬投与下（規定外の測定も含む）で血清カリウム値が 5.5mmol/L 超及び 6.0mmol/L 超に至った被験者の割合は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で高かった（表 2.7.4.4-27）。これらの結果は TEAE として治験責任（分担）医師により報告された高カリウム血症の結果（「高カリウム血症」の要約を参照のこと）と一貫しており、FIDELITY の結果と同様であった。

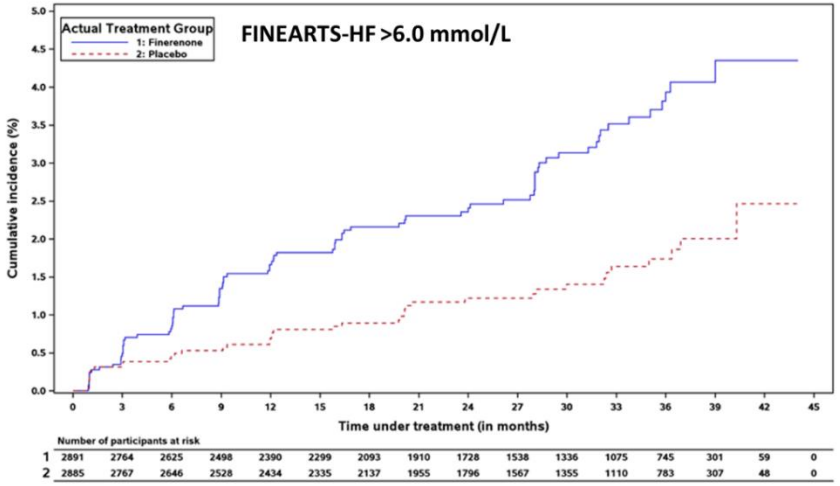
累積発現率

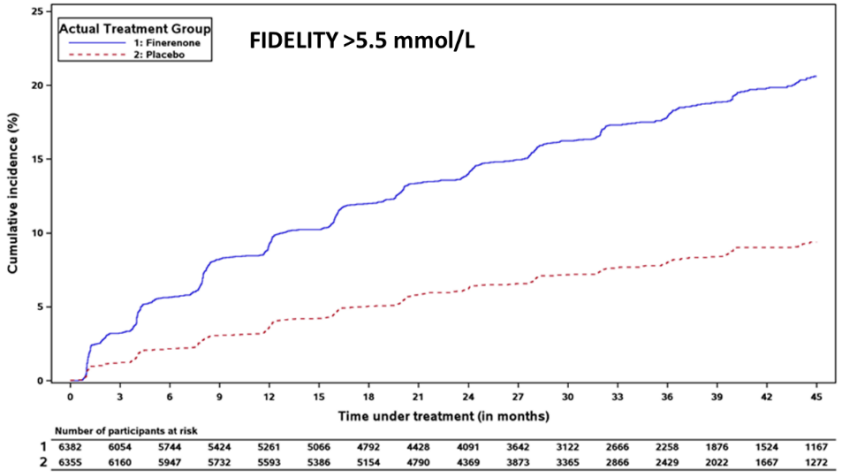
試験 20103 及び FIDELITY における、治験薬投与下で血清カリウム値が最初に 5.5mmol/L 及び 6.0mmol/L を超えるまでの期間の Aalen-Johansen 推定値に基づく累積発現率を図 2.7.4.4-4 に示す。

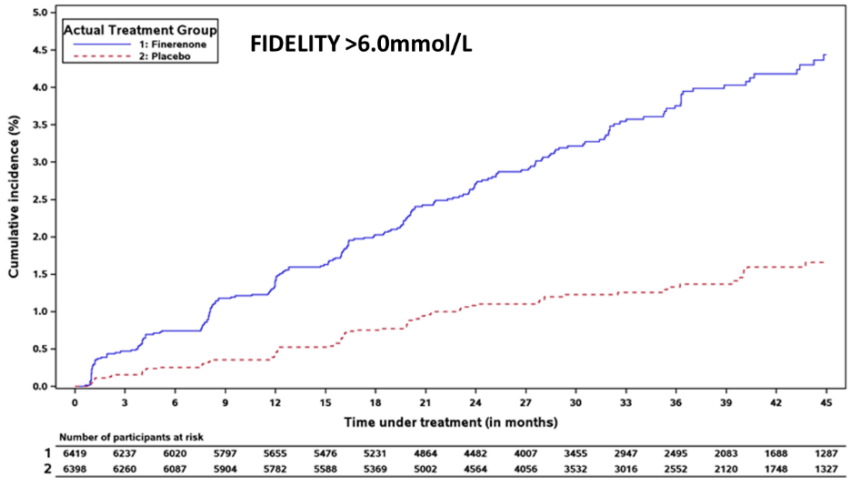
治験薬投与下での血清カリウム値が 5.5mmol/L 超の第 45 ヵ月における累積発現率は、試験 20103 ではフィネレノン群で 22.9%及びプラセボ群で 10.2%、FIDELITY ではフィネレノン群で 20.6%及びプラセボ群で 9.4%であった（5.3.5.3.1 B003523/Table 2.4.2/2、2.4.2/3）。治験薬投与下での血清カリウム値が 6.0mmol/L 超の第 45 ヵ月における累積発現率は、試験 20103 ではフィネレノン群で 4.4%及びプラセボ群で 2.5%、FIDELITY ではフィネレノン群で 4.4%及びプラセボ群で 1.7%であった（5.3.5.3.1 B003523/Table 2.4.2/4、2.4.2/5）。試験 20103 及び FIDELITY はいずれも、フィネレノン群とプラセボ群の曲線は早期の乖離を示した後、経時的に漸増し、治験薬投与下での血清カリウム値が 5.5mmol/L 超及び 6.0mmol/L 超の累積発現率はフィネレノン群で高かった。

図 2.7.4.4-4　治験薬投与下で血清カリウム値が最初に 5.5mmol/L 及び 6.0mmol/L を超えるまでの期間の Aalen-Johansen 推定値に基づく累積発現率（試験 20103 及び FIDELITY、SAF）









At-risk participant counts were calculated at start of time point. Cumulative incidence calculated by Aalen-Johansen estimator using all-cause death as a competing risk.
The x-axis is restricted to the period in which at least 10% of the analysis set participants are at risk.

Source: B002803/Figure 2.4.2/1～4

部分集団解析

試験 20103 では、性別、年齢、ベースラインの BMI、ナトリウム-グルコース共輸送体（SGLT）2 阻害薬の投与の有無、ループ利尿薬の投与の有無及びサイアザイド系利尿薬の投与の有無別の部分集団解析の結果は、全体集団の結果と一貫しており、血清カリウム値が 5.5mmol/L 超及び 6.0mmol/L 超であった被験者の割合はいずれも、部分集団間で同程度であった〔5.3.5.3.1 B003523/Table 2.4.2.1/1～4、2.4.2.1/6、2.4.2.1/8～10、2.4.2.1/15、2.4.2.1/16、4.2/1（事後解析）を参照のこと〕。

ベースラインの血清カリウム値が 4.5mmol/L 超の部分集団では、ベースラインの血清カリウム値が 4.5mmol/L 以下の部分集団と比較して、両群共に治験薬投与下で血清カリウム値が 5.5mmol/L 超及び 6.0mmol/L 超に至った被験者の割合が高かった。

ベースラインの eGFR が 60mL/min/1.73m²以上の部分集団では、ベースラインの eGFR が 60mL/min/1.73m²未満の部分集団と比較して、治験薬投与下で血清カリウム値が 5.5mmol/L 超及び 6.0mmol/L 超に至った被験者の割合が低かった。両方の部分集団で、血清カリウム値が 5.5mmol/L 超及び 6.0mmol/L 超の相対リスクは約 2 であった〔5.3.5.3.1 B003523/Figure 4.2./1、4.2/2（事後解析）〕。

治験薬投与下で血清カリウム値の絶対値が 5.5mmol/L 超及び 6.0mmol/L 超に至った被験者の相対リスク、試験別のリスク及び割合について、試験 20103 及び FIDELITY の部分集団別の結果は 5.3.5.3.1 B003523/Figure 2.4.2.1/1～4 を参照のこと。FIDELITY の部分集団解析の詳細は CTD-CKD 5.3.5.3.6 PH-42134 を参照のこと。

日本人集団

試験 20103 の日本人集団では、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（B002803_J/Table 8.3.3/17）。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（5.3.5.3.2 B003527/Table 2.4.2/1）。

2.7.4.4.2.5.2 eGFR (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

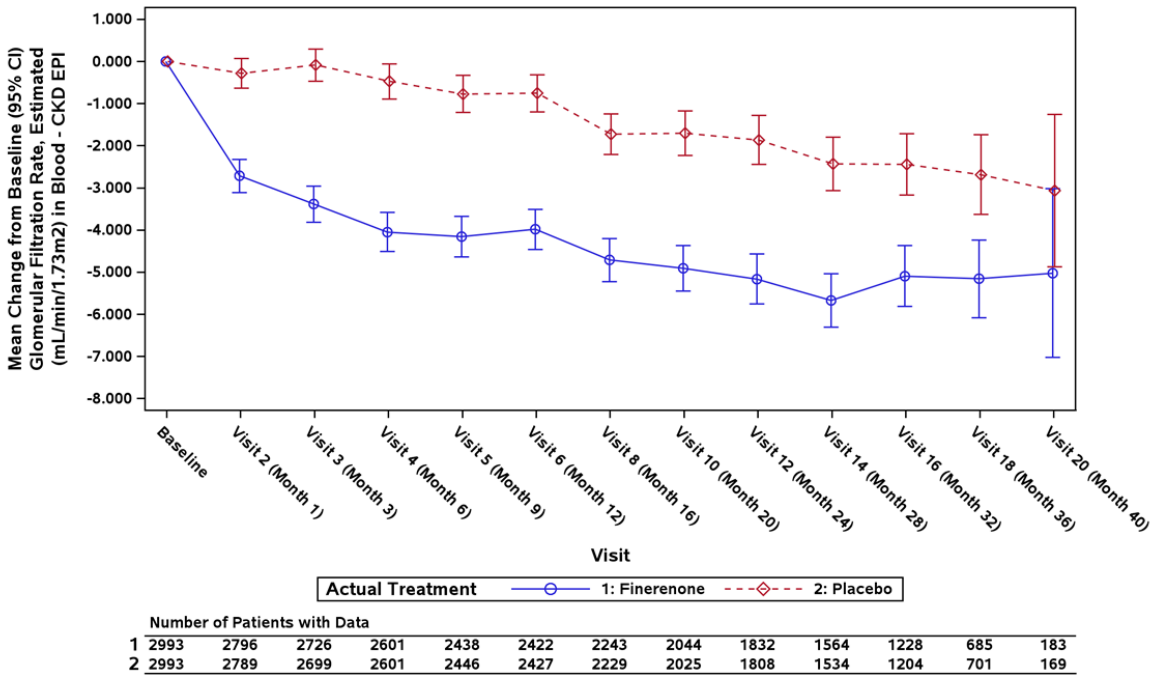
有効性の探索的評価項目としての eGFR の解析結果は 2.7.3.2.1.7.4.3 を参照のこと。

eGFR の経時的変化

試験 20103 における Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI）による eGFR の来院ごとのベースラインからの変化量の平均値及び両側 95%CI を図 2.7.4.4-5 に示す。

試験 20103 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（－0.282mL/min/1.73m²）と比較してフィネレノン群（－2.716mL/min/1.73m²）で大きく、この傾向は FIDELITY と同様であった。試験 20103 では、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－3.283%、プラセボ群で 1.232%であった（B002803/Table 8.3.3/19）。第 1 ヵ月以降は、試験終了まで両群で同様の低下が認められた。詳細は CTD-CKD 5.3.5.3.6 PH-42134 を参照のこと。

図 2.7.4.4-5　CKD-EPI による eGFR（mL/min/1.73m^2、血中）の来院ごとのベースラインからの変化量の平均値及び両側 95%CI（試験 20103、SAF）



Visits are no longer displayed, if only 5% of participants or fewer remain in the study and have data available.
CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, eGFR = estimated glomerular filtration rate
Source: B002803/Figure 8.3.3/16

eGFR の 30%、40%、50%及び 57%以上の相対的及び持続的な低下

治験薬投与下で eGFR が 25%、30%、40%、50%及び 57%以上相対的及び持続的に低下した被験者の割合を表 2.7.4.4-36 に示す。

試験 20103 では、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、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。詳細は治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」の要約を参照のこと。

表 2.7.4.4-36 治験薬投与下で eGFR が 25%、30%、40%、50%及び 57%以上相対的及び持続的に低下した被験者の割合（試験 20103、SAF）

Decrease in eGFR (unit) - Any time treatment-emergent	Finerenone (N=2993)	Placebo (N=2993)
	n=2897 n* (%)	n=2888 n* (%)
Relative eGFR decrease		
≥25%	1273 (43.9%)	825 (28.6%)
≥30%	971 (33.5%)	590 (20.4%)
≥40%	472 (16.3%)	273 (9.5%)
≥50%	201 (6.9%)	116 (4.0%)
≥57%	98 (3.4%)	62 (2.1%)
Sustained eGFR decrease (i.e., for at least 4 weeks)		
≥25%	641 (22.1%)	359 (12.4%)
≥30%	426 (14.7%)	236 (8.2%)
≥40%	154 (5.3%)	96 (3.3%)
≥50%	45 (1.6%)	38 (1.3%)
≥57%	18 (0.6%)	14 (0.5%)

Any time treatment-emergent includes scheduled and unscheduled assessments from first study intervention administration up to 3 days after last study intervention administration.
eGFR = estimated glomerular filtration rate, n = number of participants with assessment at that visit; n* = number of participants with safety event at that visit; % = n*/n
Source: B002803/Table 8.3.3/43～52

eGFR の相対的な低下のカテゴリーの部分集団解析

概して、試験 20103 で治験薬投与下における eGFR の 30%、40%、50%及び 57%以上の相対的な低下について解析したほとんどの部分集団解析の結果は、全体集団の結果とよく一貫しており、相対リスクは 1.6 又は 1.7 付近で変動していた。eGFR の相対的な低下の特定のカテゴリーに該当する被験者の割合は、年齢の低い被験者と比較して、年齢の高い被験者で高く、ベースラインの eGFR が高い被験者と比較して、eGFR が低い被験者で高かった。また、フィネレノン群とプラセボ群を比較した場合、治験薬投与下の eGFR の相対的な低下のカテゴリー間で、相対リスクは同程度であった〔5.3.5.3.1 B003523/Table 2.5.2.1/1～8、2.5.2.1/11、2.5.2.1/12、3.3/1 （事後解析）、Figure 2.5.2.1/1、2.5.2.1/3、2.5.2.1/5、2.5.2.1/7、3.3/1～4（事後解析）〕。

FIDELITY の部分集団解析の詳細は CTD-CKD 5.3.5.3.6 PH-42134/Table 14.3.5/2 を参照のこと。

日本人集団

試験 20103 の日本人集団では、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（B002803_J/Table 8.3.3/19）。試験期間を通しての eGFR の推移は B002803_J/Figure 8.3.3/16 を参照のこと。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（B002803_J/ Table 8.3.3/43～52）。

2.7.4.4.2.5.3 クレアチニン

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、ベースラインからの変化量の平均値の範囲は、フィネレノン群で約 0.06～0.1mg/dL（SD：0.2～0.4）、プラセボ群で約 0.002～0.06mg/dL（SD：0.2～0.3）であった。

クレアチニンの詳細はB002803/Section 5.2.4.2.3を参照のこと。

試験17530及び試験16244では、基礎疾患のCKDで知られている進行過程から予想されたとおり、血清クレアチニンの平均値のわずかな増加傾向が経時的に認められた（CTD-CKD 5.3.5.1.7 PH-39747/Section 10.5.2.2.3、CTD-CKD 5.3.5.1.6 PH-39746/Section 10.5.2.2.3）。

日本人集団

試験20103の日本人集団では、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（B002803_J/Table 8.3.3/18、Figure 8.3.3/15）。

2.7.4.4.2.6　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

標準12誘導心電図は、各治験責任（分担）医師が所定の時期に評価した。試験20103では、試験の選択基準への該当性を評価するため、ベースラインでのみ心電図を測定した。試験16244及び試験17530では、血清カリウム値が6.5mmol/Lを超えた場合に心電図を測定した。臨床的に意味のある異常は、有害事象、有効性評価項目のイベント（心房細動の新規発現など）又は病歴として報告した。QT延長に関連する有害事象の発現割合は低く、フィネレノン群とプラセボ群で同程度であった（各0.1%）（B002803/Table 8.3.1/7）。

すべての第Ⅲ相試験でバイタルサイン、体重及びBMIを解析した。試験20103でのバイタルサイン、体重及びBMIの結果を以下に示す。

収縮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約2～3mmHgの低下が認められたが、その後は比較的一定に推移した（B002803/Section 5.2.5.1.1）。低血圧に関連するTEAEは2.7.4.4.2.4.1.1.1を参照のこと。

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（B002803/Section 5.2.5.1.2）。

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（2.7.6.5.2.4.6）。

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）。

日本人集団

試験20103の日本人集団における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（B002803_J/Table 8.3.4/3、8.3.4/4、Figure 8.3.4/3、8.3.4/4）。

試験20103の日本人集団の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（B002803_J/Table 8.3.4/1、8.3.4/2、8.3.4/5）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

参照項目：5.3.5.3.1 B003523
5.3.5.3.2 B003527

以下の項では、試験 20103 のデータに基づき、特別な患者集団及び状況下におけるフィネレノンの安全性の成績を示す。

FIDELITY の特別な患者集団及び状況下における安全性の成績については CTD-CKD 5.3.5.3.6 PH-42134 を参照のこと。

2.7.4.5.1 内因性要因

第Ⅰ相臨床薬理試験並びに第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の被験者での母集団薬物動態解析において、年齢、性別、体重、中等度又は重度の腎機能障害及び中等度の肝機能障害が、フィネレノン曝露量に与える影響を評価した。フィネレノンの曝露量に共変量として特定された民族の影響は、概して、限定的であり、フィネレノンの曝露におおむね意味ある影響は与えなかった（2.7.2.3.3）。

2.7.4.5.1.1 年齢

フィネレノンへの曝露に対する影響

臨床薬理試験において、年齢のフィネレノンへの曝露に対する影響はごくわずかであった。年齢が 65 歳以上の被験者と 45 歳以下の被験者を比較したとき、フィネレノン群で年齢に関連した投与 0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC）（＋34%）及び最高濃度（C_{max}）（＋51%）の増加が認められた（CTD-CKD 2.7.2.2.2.1）。母集団薬物動態解析において、第Ⅲ相試験 3 試験のいずれでも、年齢は共変量として特定されず（2.7.2.3.3.1）、年齢の高い部分集団における曝露の限定的な増加は、主に、排泄器官の機能低下などの関連する共変量（内因性要因）に起因していた。

TEAE の部分集団解析

試験 20103 における年齢別 TEAE の要約を表 2.7.4.5-1 に示す。

試験 20103 では、TEAE を発現した被験者の割合は、概して両群共に年齢の高い部分集団で高かい傾向であった。重篤な TEAE の発現割合は、65 歳未満及び 65 歳以上 75 歳未満の被験者ではフィネレノン群でプラセボ群よりも低かったが、75 歳以上 85 歳未満の被験者では同程度であり、85 歳以上の被験者ではフィネレノン群でプラセボ群よりも高かった。しかしながら、これらの部分集団の被験者数は少なく、結果の解釈には注意が必要である。死亡に至った TEAE の発現割合は、いずれの年齢別の部分集団でもフィネレノン群でプラセボ群よりも数値的に少なかった。

治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」の発現割合及び血清カリウム値が 5.5mmol/L 超及び 6.0mmol/L 超であった被験者の割合は、年齢別の部分集団間で同程度であった（「高カリウム血症」の要約及び 2.7.4.4.2.5.1）。

FIDELITY では、治験薬と関連のある TEAE 及び重篤な TEAE を含む TEAE の発現割合は、65 歳未満の被験者と比較して 65 歳以上の被験者でわずかに高かった（5.3.5.3.1 B003523/Table 2.1.1/1）。

これらのデータから、高齢患者では用量調節は必要ないことが示唆された。

表 2.7.4.5-1 年齢（歳）別 TEAE の要約（試験 20103、SAF）

	<65 years		65 – <75 years		75 – <85 years		≥85 years	
Number (%) of participants with TEAE	**Finerenone N=641**	**Placebo N=619**	**Finerenone N=1072**	**Placebo N=1103**	**Finerenone N=1054**	**Placebo N=1029**	**Finerenone N=226**	**Placebo N=242**
Any AE	505 (78.8%)	474 (76.6%)	878 (81.9%)	902 (81.8%)	926 (87.9%)	887 (86.2%)	206 (91.2%)	201 (83.1%)
Maximum intensity for any AE								
Mild	212 (33.1%)	156 (25.2%)	275 (25.7%)	283 (25.7%)	283 (26.9%)	235 (22.8%)	51 (22.6%)	42 (17.4%)
Moderate	192 (30.0%)	205 (33.1%)	402 (37.5%)	385 (34.9%)	399 (37.9%)	408 (39.7%)	88 (38.9%)	91 (37.6%)
Severe	101 (15.8%)	113 (18.3%)	201 (18.8%)	234 (21.2%)	244 (23.1%)	244 (23.7%)	67 (29.6%)	68 (28.1%)
Any treatment-related AE	85 (13.3%)	45 (7.3%)	191 (17.8%)	126 (11.4%)	252 (23.9%)	128 (12.4%)	48 (21.2%)	25 (10.3%)
Maximum intensity for treatment-related AE								
Mild	42 (6.6%)	24 (3.9%)	117 (10.9%)	81 (7.3%)	136 (12.9%)	72 (7.0%)	26 (11.5%)	14 (5.8%)
Moderate	38 (5.9%)	19 (3.1%)	65 (6.1%)	39 (3.5%)	99 (9.4%)	49 (4.8%)	15 (6.6%)	9 (3.7%)
Severe	5 (0.8%)	2 (0.3%)	9 (0.8%)	6 (0.5%)	17 (1.6%)	7 (0.7%)	7 (3.1%)	2 (0.8%)
Any AE related to procedures required by the protocol	8 (1.2%)	3 (0.5%)	11 (1.0%)	13 (1.2%)	11 (1.0%)	11 (1.1%)	4 (1.8%)	2 (0.8%)
Any AE leading to discontinuation of study intervention	10 (1.6%)	10 (1.6%)	28 (2.6%)	28 (2.5%)	45 (4.3%)	33 (3.2%)	13 (5.8%)	12 (5.0%)
Any SAE	175 (27.3%)	205 (33.1%)	393 (36.7%)	451 (40.9%)	465 (44.1%)	440 (42.8%)	124 (54.9%)	117 (48.3%)
Results in death	27 (4.2%)	29 (4.7%)	78 (7.3%)	80 (7.3%)	78 (7.4%)	97 (9.4%)	21 (9.3%)	33 (13.6%)
Requires or prolongs hospitalization	157 (24.5%)	185 (29.9%)	350 (32.6%)	391 (35.4%)	422 (40.0%)	389 (37.8%)	116 (51.3%)	106 (43.8%)
Life-threatening	13 (2.0%)	18 (2.9%)	49 (4.6%)	40 (3.6%)	39 (3.7%)	47 (4.6%)	14 (6.2%)	9 (3.7%)
Any treatment-related SAE	5 (0.8%)	6 (1.0%)	12 (1.1%)	5 (0.5%)	28 (2.7%)	9 (0.9%)	9 (4.0%)	4 (1.7%)
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	5 (0.8%)	2 (0.3%)	12 (1.1%)	15 (1.4%)	16 (1.5%)	16 (1.6%)	4 (1.8%)	2 (0.8%)
Treatment-related SAE with outcome death	0	0	0	0	0	0	0	0

TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B003523/Table 2.1.1/1

2.7.4.5.1.2 性別

フィネレノンへの曝露に対する影響

フィネレノンの薬物動態に対する性別の影響はなかった。曝露パラメータの男性に対する女性の比は AUC 及び C_{max} 共に 80%～125%の範囲に含まれており、性別の影響は臨床的に意味のあるものではなかった（CTD-CKD 2.7.2）。この結果と一貫して、母集団薬物動態解析において、第Ⅲ相試験の 3 試験のいずれでもフィネレノンへの曝露に対して性別は共変量として特定されなかった（2.7.2.3.3.2）。

TEAE の部分集団解析

試験 2010 における性別ごとの TEAE の要約を表 2.7.4.5-2 に示す。

試験 20103 では、女性と男性の被験者数と割合は均衡がとれていた。性別ごとの部分集団解析の結果、いずれの TEAE 区分も両群間で顕著な違いは認められなかった。性別ごとの部分集団での結果は全体集団で認められた傾向と一貫していた（表 2.7.4.4-10）。

FIDELITY では、女性は全体の約 3 分の 1 であった。この違いにもかかわらず、FIDELITY について性別ごとの部分集団解析を行ったところ、いずれの TEAE 区分も両群間で顕著な差はないと考えられ、この結果は試験 20103 の結果と同様であった（5.3.5.3.1 B003523/Table 2.1.1/2）。

これらのデータから、性別に基づく用量調節は必要ないことが示唆された。

表 2.7.4.5-2 性別ごとの TEAE の要約（試験 20103、SAF）

	Male		Female	
Number (%) of participants with TEAEs	**Finerenone N=1643**	**Placebo N=1619**	**Finerenone N=1350**	**Placebo N=1374**
Any AE	1378 (83.9%)	1333 (82.3%)	1137 (84.2%)	1131 (82.3%)
Maximum intensity for any AE				
Mild	452 (27.5%)	408 (25.2%)	369 (27.3%)	308 (22.4%)
Moderate	568 (34.6%)	540 (33.4%)	513 (38.0%)	549 (40.0%)
Severe	358 (21.8%)	385 (23.8%)	255 (18.9%)	274 (19.9%)
Any treatment-related AE	323 (19.7%)	173 (10.7%)	253 (18.7%)	151 (11.0%)
Maximum intensity for treatment-related AE				
Mild	183 (11.1%)	105 (6.5%)	138 (10.2%)	86 (6.3%)
Moderate	124 (7.5%)	57 (3.5%)	93 (6.9%)	59 (4.3%)
Severe	16 (1.0%)	11 (0.7%)	22 (1.6%)	6 (0.4%)
Any AE related to procedures required by the protocol	20 (1.2%)	17 (1.1%)	14 (1.0%)	12 (0.9%)
Any AE leading to discontinuation of study intervention	55 (3.3%)	52 (3.2%)	41 (3.0%)	31 (2.3%)
Any SAE	660 (40.2%)	654 (40.4%)	497 (36.8%)	559 (40.7%)
Results in death	126 (7.7%)	139 (8.6%)	78 (5.8%)	100 (7.3%)
Requires or prolongs hospitalization	592 (36.0%)	567 (35.0%)	453 (33.6%)	504 (36.7%)
Life-threatening	65 (4.0%)	74 (4.6%)	50 (3.7%)	40 (2.9%)
Any treatment-related SAE	33 (2.0%)	10 (0.6%)	21 (1.6%)	14 (1.0%)
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	23 (1.4%)	25 (1.5%)	14 (1.0%)	10 (0.7%)
Treatment-related SAE with outcome death	0	0	0	0

The treatment-emergent period is defined as the time from study intervention start until the end of study intervention + 3 days.
TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B003523/Table 2.1.1/2

2.7.4.5.1.3　体重

試験 20103 の母集団薬物動態解析では、体重がフィネレノンの分布容積、見かけのクリアランス及びバイオアベイラビリティに影響する共変量として特定され、低体重の被験者では曝露量がより高くなった。体重の影響は、第Ⅲ相試験 3 試験で同様であった。3 試験併合解析では、C_{max}及び AUC は、体重が 57kg 未満の被験者では、57kg 以上 122kg 未満の被験者と比較して、それぞれ平均 52%及び 30%増加し、同様に 122kg 超の被験者では、それぞれ平均 32%及び 20%減少すると推定された（2.7.2.3.3.2）。

以上より、体重に基づく用量調節は必要ないことが示唆された。

2.7.4.5.1.4　人種

フィネレノンへの曝露に対する影響

第Ⅱ相試験及び試験 20103 を含む第Ⅲ相試験の被験者における母集団薬物動態-薬力学解析に基づくと、フィネレノンの薬物動態に民族による意味のある影響は認められなかった。第 I 相試験のアジア人健康被験者で認められたフィネレノン曝露量のわずかな違いは体重の違いによって大部分が説明可能であった（2.7.2.3.3.5）。

TEAE の部分集団解析

試験 20103 における人種別 TEAE の要約を表 2.7.4.5-3 に示す。

試験 20103 では、黒人を除くすべての人種の部分集団において、TEAE を発現した被験者の割合が両群で同程度であった。ただし、試験 20103 では黒人の被験者の割合が低いため（FAS の 1.5%、B002803/Table8.1.1/23）、これらの結果の解釈には注意が必要である。黒人での TEAE の発現割合は、フィネレノン群でプラセボ群よりも高かった。他の人種及び全体集団と比較してアジア人では様々な TEAE 区分の発現割合が高い傾向であったが、フィネレノン群とプラセボ群の間ではおおむね同程度であった。この差は、主にアジア人で軽度の TEAE を発現した被験者数が多かったことによるものであった（表 2.7.4.4-10、5.3.5.3.1 B003523/Table 2.1/1、2.1.1/1～4、2.1.1/6～9）。

治験薬投与下で発現した「高カリウム血症」は、両群共にアジア人で最も多く報告された〔5.3.5.3.1 B003523/Table 2.4.1.1/1、4.1/1（事後解析）〕。しかしながら、アジア人部分集団で血清カリウム値が 5.5mmol/L 超又は 6.0mmol/L 超に至った被験者の割合は、全体集団及び他の部分集団と同程度であった〔表 2.7.4.4-10、5.3.5.3.1 B003523/Table 2.4.2.1/1～4、2.4.2.1/6、2.4.2.1/8～10、2.4.2.1/15、2.4.2.1/16、4.2/1（事後解析）〕。したがって、この差は、アジアでは概して高カリウム血症及び有害事象の報告が多い傾向にあったことを反映している可能性がある。

試験 20103 の結果は、FIDELITY（5.3.5.3.1 B003523/Table 2.1.1/3、2.4.1.1/1、2.4.2/1）でみられた結果と同様であった。

これらのデータから人種による用量調節は必要ないことが示唆された。日本人集団の TEAE の結果は 2.7.4.4.2.4 に示す。

表 2.7.4.5-3 人種別 TEAE の要約（試験 20103、SAF）

	White		Black		Asian		Other	
Number (%) of participants with TEAE	**Finerenone N=2357**	**Placebo N=2366**	**Finerenone N=49**	**Placebo N=39**	**Finerenone N=496**	**Placebo N=497**	**Finerenone N=91**	**Placebo N=91**
Any AE	1940 (82.3%)	1913 (80.9%)	42 (85.7%)	28 (71.8%)	452 (91.1%)	450 (90.5%)	81 (89.0%)	73 (80.2%)
Maximum intensity for any AE								
Mild	608 (25.8%)	532 (22.5%)	7 (14.3%)	3 (7.7%)	179 (36.1%)	168 (33.8%)	27 (29.7%)	13 (14.3%)
Moderate	842 (35.7%)	876 (37.0%)	25 (51.0%)	9 (23.1%)	177 (35.7%)	164 (33.0%)	37 (40.7%)	40 (44.0%)
Severe	490 (20.8%)	505 (21.3%)	10 (20.4%)	16 (41.0%)	96 (19.4%)	118 (23.7%)	17 (18.7%)	20 (22.0%)
Any treatment-related AE	425 (18.0%)	241 (10.2%)	9 (18.4%)	4 (10.3%)	127 (25.6%)	71 (14.3%)	15 (16.5%)	8 (8.8%)
Maximum intensity for treatment-related AE								
Mild	220 (9.3%)	138 (5.8%)	3 (6.1%)	3 (7.7%)	88 (17.7%)	44 (8.9%)	10 (11.0%)	6 (6.6%)
Moderate	172 (7.3%)	93 (3.9%)	6 (12.2%)	1 (2.6%)	35 (7.1%)	20 (4.0%)	4 (4.4%)	2 (2.2%)
Severe	33 (1.4%)	10 (0.4%)	0	0	4 (0.8%)	7 (1.4%)	1 (1.1%)	0
Any AE related to procedures required by the protocol	20 (0.8%)	20 (0.8%)	1 (2.0%)	0	12 (2.4%)	8 (1.6%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Any AE leading to discontinuation of study intervention	79 (3.4%)	67 (2.8%)	2 (4.1%)	1 (2.6%)	14 (2.8%)	12 (2.4%)	1 (1.1%)	3 (3.3%)
Any SAE	910 (38.6%)	939 (39.7%)	16 (32.7%)	22 (56.4%)	202 (40.7%)	220 (44.3%)	29 (31.9%)	32 (35.2%)
Results in death	175 (7.4%)	192 (8.1%)	2 (4.1%)	3 (7.7%)	25 (5.0%)	39 (7.8%)	2 (2.2%)	5 (5.5%)
Requires or prolongs hospitalization	814 (34.5%)	825 (34.9%)	15 (30.6%)	20 (51.3%)	187 (37.7%)	197 (39.6%)	29 (31.9%)	29 (31.9%)
Life-threatening	102 (4.3%)	101 (4.3%)	0	1 (2.6%)	9 (1.8%)	11 (2.2%)	4 (4.4%)	1 (1.1%)
Any treatment-related SAE	45 (1.9%)	19 (0.8%)	0	0	8 (1.6%)	5 (1.0%)	1 (1.1%)	0
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	32 (1.4%)	28 (1.2%)	0	1 (2.6%)	4 (0.8%)	5 (1.0%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Treatment-related SAE with outcome death	0	0	0	0	0	0	0	0

The treatment-emergent period is defined as the time from study intervention start until the end of study intervention + 3 days.
TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B003523/Table 2.1.1/3

2.7.4.5.1.5 肝機能障害

フィネレノンへの曝露に対する影響

中等度の肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 B）ではフィネレノンの AUC が 38%高かったが、C_{max} への影響はみられなかった。軽度の肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 A）でのフィネレノンの曝露量への影響は明らかになっていない（CTD-CKD 2.7.2.3.3.4）。試験 16244 及び試験 17530 の解析結果と同様に、試験 20103 の肝機能マーカーについて確認された共変量の影響はわずかであった（2.7.2.3.3.4）。

TEAE の部分集団解析

肝機能障害被験者は、「肝臓関連臨床検査、徴候および症候」及び「肝臓に関連する凝固および出血障害」を除いた SMQ「肝障害」を用いた病歴に基づいて特定された。この定義に基づくと、両群の被験者の約 10％が試験 20103 の肝機能障害の病歴を有していた（5.3.5.3.1 B003523/Table 2.1.1/7）。

試験 20103 における肝機能障害の既往歴別 TEAE の要約を表 2.7.4.5-4 に示す。

試験 20103 では、TEAE の発現割合は肝機能障害の有無にかかわらず、プラセボ群と比較してフィネレノン群で高かった。重篤な TEAE の発現割合は、肝機能障害を有する被験者ではプラセボ群と比較してフィネレノン群で高く、肝機能障害のない被験者ではプラセボ群で高かった。

FIDELITY では、約 17%の被験者が肝機能障害の病歴を有していた（5.3.5.3.1 B003523/Table 2.1.1/7）。TEAE の発現割合は、肝機能障害の病歴の有無にかかわらず、フィネレノン群とプラセボ群で同程度であった。概して、TEAE の発現割合は、両群共に肝機能障害を有する被験者で高かった。また、試験 20103 と比較して FIDELITY で高い傾向であった（5.3.5.3.1 B003523/Table 2.1.1/7）。試験 16244 及び試験 17530 の Child-Pugh スコアによる TEAE の結果は CTD-CKD 2.7.4.5.1.5 及び CTD-CKD 5.3.5.3.6 PH-42134/Table 14.3.7.1.1/1 を参照のこと。試験 20103 では Child-Pugh スコアを評価しなかった。

曝露量データ及び第Ⅲ相試験 3 試験で得られたデータから、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類 A 又は B）では開始用量の用量調節は必要ないことが示唆された。重度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類 C）では試験を実施していないため、これらの患者へのフィネレノンの投与は避けるべきである。

表 2.7.4.5-4 肝機能障害の既往歴別 TEAE の要約（試験 20103、SAF）

	NO		YES	
Number (%) of participants with TEAEs	Finerenone N=2689	Placebo N=2683	Finerenone N=304	Placebo N=310
Any AE	2244 (83.5%)	2198 (81.9%)	271 (89.1%)	266 (85.8%)
Maximum intensity for any AE				
Mild	739 (27.5%)	639 (23.8%)	82 (27.0%)	77 (24.8%)
Moderate	963 (35.8%)	967 (36.0%)	118 (38.8%)	122 (39.4%)
Severe	542 (20.2%)	592 (22.1%)	71 (23.4%)	67 (21.6%)
Any treatment-related AE	520 (19.3%)	289 (10.8%)	56 (18.4%)	35 (11.3%)
Maximum intensity for treatment-related AE				
Mild	287 (10.7%)	167 (6.2%)	34 (11.2%)	24 (7.7%)
Moderate	199 (7.4%)	107 (4.0%)	18 (5.9%)	9 (2.9%)
Severe	34 (1.3%)	15 (0.6%)	4 (1.3%)	2 (0.6%)
Any AE related to procedures required by the protocol	31 (1.2%)	28 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)
Any AE leading to discontinuation of study intervention	89 (3.3%)	75 (2.8%)	7 (2.3%)	8 (2.6%)
Any SAE	1018 (37.9%)	1087 (40.5%)	139 (45.7%)	126 (40.6%)
Results in death	180 (6.7%)	212 (7.9%)	24 (7.9%)	27 (8.7%)
Requires or prolongs hospitalization	922 (34.3%)	961 (35.8%)	123 (40.5%)	110 (35.5%)
Life-threatening	108 (4.0%)	107 (4.0%)	7 (2.3%)	7 (2.3%)
Any treatment-related SAE	49 (1.8%)	22 (0.8%)	5 (1.6%)	2 (0.6%)
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	34 (1.3%)	32 (1.2%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)
Treatment-related SAE with outcome death	0	0	0	0

The treatment-emergent period is defined as the time from study intervention start until the end of study intervention + 3 days.
Hepatic impairment is defined using the SMQ hepatic disorders excl. sub-SMQs Liver-related investigations, signs and symptoms and liver-related coagulation and bleeding disturbances.
SMQ = standard MedDRA query, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B003523/Table 2.1.1/7

2.7.4.5.1.6 腎機能障害

フィネレノンへの曝露に対する影響

第Ⅰ相試験において、中等度又は重度の腎機能障害被験者では、腎機能正常被験者と比較して AUC がフィネレノン群で上昇し〔中等度の腎機能障害被験者で＋34%（外れ値を除外した場合）又は＋51%（外れ値を含めた場合）、重度の腎機能障害被験者で＋36%〕、C_{max} への影響は認められなかった。軽度の腎機能障害被験者ではフィネレノンへの曝露量に影響は認められなかった（CTD-CKD 2.7.2.3.3.3）。第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の母集団薬物動態解析の結果、腎機能障害がフィネレノン薬物動態に及ぼす影響についても同様の推定値が得られた（2.7.2.3.3.3）。

TEAE の部分集団解析

試験 20103 では、ベースラインの eGFR に基づいて治験薬の開始用量を決定した。eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以下の被験者に対しては 10mg 1 日 1 回投与、eGFR が 60mL/min/1.73m^2 超の被験者に対しては 20mg 1 日 1 回投与で治験薬の投与が開始された。血清カリウム値が 5.0mmol/L 未満、eGFR 減少が 30%未満（前回の規定来院時から）の場合は、次の用量への増量が可能であった。ベースラインの eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以下の被験者の維持用量は 20mg、60mL/min/1.73m^2 超の被験者の維持用量は 40mg であった（表 2.7.4.4-2）。

試験 20103 におけるベースラインの eGFR カテゴリー〔Kidney Disease Improving Global Outcomes（KDIGO）〕別 TEAE の要約を表 2.7.4.5-5 に示す。

試験 20103 では、KDIGO による eGFR カテゴリー（表 2.7.4.5-5）、並びにベースラインの eGFR が 60mL/min/1.73m^2 未満及び 60mL/min/1.73m^2 以上の部分集団（表 2.7.4.4-11）[a)] を含むベースラインの eGFR の様々なカテゴリー区分について安全性の解析を実施した。予想されたとおり、TEAE の発現割合は、両群共にベースラインの eGFR が高い集団と比較して、eGFR が低い集団で高い傾向であった。同様の結果が、重篤な TEAE（表 2.7.4.5-5、表 2.7.4.4-11）、「高カリウム血症」の TEAE〔5.3.5.3.1 B003523/Table 2.4.1.1/1、4.1/1（事後解析）〕及び「腎機能悪化」の TEAE でも認められた。TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合は、両群で同程度であった。「高カリウム血症」の TEAE 及び「腎機能悪化」の TEAE の発現割合は、いずれのベースラインの eGFR 別の部分集団でも、プラセボ群と比較してフィネレノン群で高かった〔5.3.5.3.1 B003523/Table 2.5.1.1/3、3.2/7（事後解析）、並びに「高カリウム血症」の要約及び治験薬投与下で発現した「腎機能悪化」の要約〕。

これらの結果は、FIDELITY の結果と同様であった。FIDELITY では、TEAE の発現割合は、両群共にベースラインの eGFR が高い集団と比較して、eGFR が低い集団で高かった（5.3.5.3.1 B003523/Table 2.1.1/8）。「高カリウム血症」の TEAE 及び「腎機能悪化」の TEAE の発現割合でも同様の結果であった〔5.3.5.3.1 B003523/Table 2.4.1.1/1、4.1/1（事後解析）、2.5.1.1/3、3.2/7（事後解析）〕。

上述の eGFR に基づく投与スキームにより、ベースラインの eGFR 値に応じたフィネレノンの開始用量及び維持用量を用いることで、eGFR の低い患者集団における有害事象のリスク上昇が適切に管理されると考えられた。

表 2.7.4.5-5 ベースラインの eGFR カテゴリー（KDIGO）別 TEAE の要約（試験 20103、SAF）

	<30 mL/min/1.73 m^2		30 – <60 mL/min/1.73 m^2		60 – <90 mL/min/1.73 m^2		≥90 mL/min/1.73 m^2	
Number (%) of participants with TEAEs	**Finerenone N=98**	**Placebo N=123**	**Finerenone N=1348**	**Placebo N=1313**	**Finerenone N=1273**	**Placebo N=1271**	**Finerenone N=274**	**Placebo N=286**
Any AE	86 (87.8%)	112 (91.1%)	1186 (88.0%)	1120 (85.3%)	1029 (80.8%)	1019 (80.2%)	214 (78.1%)	213 (74.5%)
Maximum intensity for any AE								
Mild	22 (22.4%)	29 (23.6%)	343 (25.4%)	279 (21.2%)	362 (28.4%)	333 (26.2%)	94 (34.3%)	75 (26.2%)
Moderate	44 (44.9%)	39 (31.7%)	515 (38.2%)	505 (38.5%)	444 (34.9%)	454 (35.7%)	78 (28.5%)	91 (31.8%)
Severe	20 (20.4%)	44 (35.8%)	328 (24.3%)	336 (25.6%)	223 (17.5%)	232 (18.3%)	42 (15.3%)	47 (16.4%)
Any treatment-related AE	28 (28.6%)	19 (15.4%)	305 (22.6%)	170 (12.9%)	216 (17.0%)	115 (9.0%)	27 (9.9%)	20 (7.0%)
Maximum intensity for treatment-related AE								
Mild	13 (13.3%)	13 (10.6%)	169 (12.5%)	93 (7.1%)	127 (10.0%)	69 (5.4%)	12 (4.4%)	16 (5.6%)
Moderate	10 (10.2%)	5 (4.1%)	117 (8.7%)	69 (5.3%)	77 (6.0%)	38 (3.0%)	13 (4.7%)	4 (1.4%)
Severe	5 (5.1%)	1 (0.8%)	19 (1.4%)	8 (0.6%)	12 (0.9%)	8 (0.6%)	2 (0.7%)	0
Any AE related to procedures required by the protocol	2 (2.0%)	1 (0.8%)	18 (1.3%)	15 (1.1%)	14 (1.1%)	11 (0.9%)	0	2 (0.7%)
Any AE leading to discontinuation of study intervention	6 (6.1%)	6 (4.9%)	50 (3.7%)	48 (3.7%)	35 (2.7%)	27 (2.1%)	5 (1.8%)	2 (0.7%)
Any SAE	43 (43.9%)	67 (54.5%)	616 (45.7%)	594 (45.2%)	426 (33.5%)	459 (36.1%)	72 (26.3%)	93 (32.5%)
Results in death	9 (9.2%)	18 (14.6%)	104 (7.7%)	125 (9.5%)	75 (5.9%)	89 (7.0%)	16 (5.8%)	7 (2.4%)
Requires or prolongs hospitalization	36 (36.7%)	59 (48.0%)	566 (42.0%)	530 (40.4%)	380 (29.9%)	395 (31.1%)	63 (23.0%)	87 (30.4%)
Life-threatening	6 (6.1%)	7 (5.7%)	70 (5.2%)	52 (4.0%)	29 (2.3%)	46 (3.6%)	10 (3.6%)	9 (3.1%)
Any treatment-related SAE	5 (5.1%)	2 (1.6%)	31 (2.3%)	14 (1.1%)	17 (1.3%)	8 (0.6%)	1 (0.4%)	0
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	1 (1.0%)	4 (3.3%)	18 (1.3%)	13 (1.0%)	15 (1.2%)	18 (1.4%)	3 (1.1%)	0
Treatment-related SAE with outcome death	0	0	0	0	0	0	0	0

eGFR = estimated glomerular filtration rate, KDIGO = Kidney Disease Improving Global Outcomes, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B003523/Table 2.1.1/8

2.7.4.5.2 外因性要因

試験 20103 で被験者に投与したフィネレノン錠 40mg を用いて食事の影響を検討した。絶食下投与に比べて、高脂肪・高カロリー食摂食下で投与したときのフィネレノンの AUC は変化しなかったが（1.6%増加）、C_{max} は 22.8%減少した（2.7.1.2.1）。これらの結果はこれまで実施した食事の影響の試験と同様であった（CTD-CKD 2.7.2.3.4.1）。フィネレノン錠は食事摂取の有無にかかわらず服用できる。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

フィネレノンが CYP 及びトランスポーターに及ぼす影響の要約を 2.7.2.1.2.7 に示す。その他の薬物相互作用の検討は CTD-CKD 2.7.2.1.2.6、2.7.2.1.2.7 を参照のこと。

カリウム排泄を障害する薬剤及び血清カリウム値を増加させる薬剤とフィネレノンとの併用は高カリウム血症のリスクを上昇させる可能性がある。以下の薬剤との併用は、すべての第Ⅲ相試験で禁止された。

- カリウム保持性利尿薬（amiloride、トリアムテレンなど）
- 他のミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（エプレレノン、スピロノラクトンなど）

以下の薬剤は、いずれの第Ⅲ相試験でも併用する場合は慎重に使用することとした。

- 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配合剤
- カリウム補助食品

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

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た。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、被験者の妊娠は報告されなかった（CTD-CKD 2.7.4.5.4、B002083/Section 5.2.5.3）。

妊娠中又は授乳中のフィネレノン使用に関して利用可能なデータはない。

2.7.4.5.5 過量投与

フィネレノンを投与された被験者における過量投与について利用可能なデータは限定的である。過量投与で認められる可能性が最も高い症状は、高カリウム血症と予想される。高カリウム血症が発現した場合は標準的治療を開始し、投与スキームに従って用量調節を行うべきである。

試験 20103 では、フィネレノン群で 80mg までの過量投与が数例で認められている。しかしながら、過量投与と関連のある有害事象又は重篤な有害事象は報告されていない。過量投与は、主に予定された投与量の 2 倍量であった。

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、血液透析による除去が効果的である可能性はほとんどない。

試験 16244 及び試験 17530 におけるフィネレノン投与の過量投与症例に関する記述は、CTD-CKD 2.7.4.5.5 及び CTD-CKD 5.3.5.1.7 PH-39747 を参照のこと。

2.7.4.5.6 薬物乱用

フィネレノンにおける薬物乱用又は薬物依存の可能性は特徴づけられていない。しかし、フィネレノンの作用機序及び中枢神経系への浸透の可能性が低いことから、フィネレノンが薬物乱用を示す可能性はほとんどない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

臨床開発プログラムでの累積データに基づくと、フィネレノンの投与中止後の離脱症状又は反跳現象の可能性を示唆する安全性の懸念はなかった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車運転及び機械操作に対する影響は認められなかった。

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 全世界の市販後データ

フィネレノンは、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病を適応症として承認され、ケレンディアの商品名で販売されている。一部の国ではFirialta及びLyvelsaの商品名が使用されている。フィネレノンを 10mg 又は 20mg 含有するフィルムコーテイング錠として提供されており、フィネレノンとして 10mg 又は 20mg を 1 日 1 回、経口投与する。

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。承認されたすべてのフィネレノン用量（10mg 及び 20mg）における使用患者数を推定するため、投与スケジュール及び最大耐用量は考慮せずに患者年数を算出した。使用患者数は、すべての患者が 1 日 1 錠を 365 日/年、遵守率 100%で服用すると仮定し（服用する錠剤の力価は、治療スケジュールの服用する時期によって異なる）、それぞれの力価（10mg 又は 20mg）において推定した。

2024 年 7 月 8 日〔フィネレノン定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）/定期的安全性最新報告（PSUR）5.0 のデータロック日〕までの市販後累積使用患者数は 549,550 患者・年であった（5.3.6.1 PBRER/PSUR 5.0）。フィネレノン錠 10mg は、現在 90 ヵ国で販売が承認されており、76 ヵ国で販売されている。フィネレノン錠 20mg は、現在 89 ヵ国で販売が承認されており、75 ヵ国で販売されている。2024 年 7 月 8 日時点で、市販後に集積された安全性のデータの解析からは、承認された適応でフィネレノンを使用した場合のベネフィット・リスクの総合評価を変更するような新たな情報はなく、市販後安全性のデータ解析の結果、添付文書記載事項の改訂は行われていない。承認された適応症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な状態を維持している。

2.7.4.6.2 国内の市販後データ

フィネレノンの承認後、これまでに計 5 回の安全性定期報告を提出した。国内における市販後使用経験に関する報告書として、第 5 回安全性定期報告書（調査単位期間：2024 年 1 月 9 日～2024 年 7 月 8 日）を添付する（5.3.6.2 第 5 回安全性定期報告書）。

フィネレノンの医薬品リスク管理計画書における安全性検討事項は、重要な特定されたリスクの「高カリウム血症」と重要な潜在的リスクの「腎機能低下」である。これまでに「高カリウム血症」に関連する重篤な副作用として 89 例 89 件を集積した。ほとんどが投与中止で回復しており、転帰死亡と報告された症例はなかった。「腎機能低下」に関連する重篤な副作用は 29 例 32

件を集積した。多くがフィネレノン以外の要因が考えられた症例、あるいは詳細情報が得られずフィネレノンとの因果関係を評価することが困難な症例であり、フィネレノンとの関連が強く疑われる症例はなかった。「高カリウム血症」については電子化された添付文書（電子添文）や患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行っている他、「医療従事者向け資材（適正使用ガイド）」及び「患者向け資材（ケレンディア錠を服用される患者さんへ）」を配布して情報提供を行っている。「腎機能低下」については、電子添文による注意喚起、並びに「医療従事者向け資材（適正使用ガイド）」による情報提供を行っている。これまでの集積において安全性の新たな懸念事項は認められておらず、新たな安全確保措置は不要とした。

参考文献一覧

該当なし

2.7.4.7　付録

2.7.4.7　付録の目次

表 2.7.4.7-1　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（試験 20103、日本人被験者、SAF）..... 2

表 2.7.4.7-2　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（試験 20103、外国人被験者、SAF）..... 2

表 2.7.4.7-3　死亡例一覧（試験 20103、日本人被験者、SAF）..... 2

表 2.7.4.7-4　死亡例一覧（試験 20103、外国人被験者、SAF）..... 2

表 2.7.4.7-5　期間別のいずれかの群で合計で 2%以上に認められた TEAE（試験 20103、日本人被験者、SAF）..... 2

表 2.7.4.7-6　期間別のいずれかの群で合計で 2%以上に認められた TEAE（試験 20103、外国人被験者、SAF）..... 2

表 2.7.4.7-7　期間別の治験薬と関連のある TEAE（試験 20103、日本人被験者、SAF）..... 2

表 2.7.4.7-8　期間別の治験薬と関連のある TEAE（試験 20103、外国人被験者、SAF）..... 2

表 2.7.4.7-1　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（試験 20103、日本人被験者、SAF）

5.3.5.1.3 B002803_J_add/Listing 1/1 参照

表 2.7.4.7-2　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（試験 20103、外国人被験者、SAF）

5.3.5.1.3 B002803_J_add/Listing 1/2 参照

表 2.7.4.7-3　死亡例一覧（試験 20103、日本人被験者、SAF）

5.3.5.1.3 B002803_J_add/Listing 1/3 参照

表 2.7.4.7-4　死亡例一覧（試験 20103、外国人被験者、SAF）

5.3.5.1.3 B002803_J_add/Listing 1/4 参照

表 2.7.4.7-5　期間別のいずれかの群で合計で 2%以上に認められた TEAE（試験 20103、日本人被験者、SAF）

5.3.5.1.3 B002803_J_add/Table 1/9 参照

表 2.7.4.7-6　期間別のいずれかの群で合計で 2%以上に認められた TEAE（試験 20103、外国人被験者、SAF）

5.3.5.1.3 B002803_J_add/Table 1/10 参照

表 2.7.4.7-7　期間別の治験薬と関連のある TEAE（試験 20103、日本人被験者、SAF）

5.3.5.1.3 B002803_J_add/Table 1/11 参照

表 2.7.4.7-8　期間別の治験薬と関連のある TEAE（試験 20103、外国人被験者、SAF）

5.3.5.1.3 B002803_J_add/Table 1/12 参照

2.7.5　参考文献

2.7 臨床概要における参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法；「参考文献一覧」の項

2.7.2 臨床薬理試験；「参考文献一覧」の項

2.7.3 臨床的有効性；「参考文献一覧」の項

2.7.4 臨床的安全性；「参考文献一覧」の項