2.7.6.1 【国外試験】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：試験21081（報告書番号 PH-42242）

参照項目：5.3.1.1.1 PH-42242

2.7.6.1.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、高脂肪・高カロリー食がフィネレノン錠 40mg を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす影響、フィネレノンを絶食下で単回経口投与したときのフィネレノン錠 20mg 及び 40mg の用量比例性、並びにフィネレノンの安全性及び忍容性を検討する、単施設、無作為化、非盲検、3 群 3 期クロスオーバー試験

実施医療機関：1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 5 月 25 日

最後の被験者の完了日： 20[redacted] 年 7 月 21 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- 高脂肪・高カロリー食が、フィネレノン錠 40mg 1 錠を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす影響を検討する。
- フィネレノン錠 20mg 1 錠及び 40mg 1 錠を単回経口投与したときの用量比例性を検討する。

副次目的

- 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。

試験方法：

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実施した。被験者を以下に示す 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）のいずれかに無作為に割付けた。

- 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）

投与方法 A 及び B では、前夜より 10 時間以上の絶食後、翌朝に治験薬を単回経口投与した。投与方法 C では、前夜より 10 時間以上の絶食後、高脂肪・高カロリー朝食の摂食開始から 30 分後に治験薬を単回経口投与した。

被験者は最初の投与期（第 1 期）の治験薬投与前日（第－1 日）に入院し、各投与期の第 1 日に治験薬の投与を受けた。治験薬投与後に 72 時間の休薬期間を設け、各投与期の第 3 日までを観察期間とした。第 1～3 期を連続して実施し、第 3 期の最後の治験薬投与から 48 時間後に医学的に問題がなければ退院した。フォローアップ検査（電話連絡）は、治験薬の最終投与から 7 日間以上経過後に実施した。

試験スケジュールは、PH-42242/Table 7-3～7-7 を参照。

薬物動態評価用試料中のフィネレノンの定量方法は、PH-42242/Section 9.3.1.1 を参照。

被験薬：

フィネレノン：即放錠 20mg 及び 40mg

用法・用量

フィネレノン錠 20mg 1 錠（絶食下）又は 40mg 1 錠（絶食下又は高脂肪・高カロリー朝食摂食下）を各投与期の第 1 日に単回経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～45 歳で体格指数が 18.0～29.9kg/m^2 の白人健康男性。

その他の選択基準及び除外基準は、PH-42242/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

主要パラメータ：AUC、C_{max}、AUC/D、C_{max}/D

追加パラメータ：AUC(0-t_{last})、AUC(0-t_{last})/D、t_{max}、$t_{1/2}$

AUC(t_{last}-∞)が AUC の 20%超の場合は AUC(0-t_{last})及び AUC(0-t_{last})/D を主要パラメータとした。

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン

被験者数：

目標被験者数

30 例

設定根拠

過去に実施した試験 16536 及び試験 21325 に基づいて検出力を検討した結果、被験者数を 30 例（脱落した場合は、補充により最低 27 例を確保）とすることで、本試験の目的を達成できると判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：比較可能な 2 つ以上（投与方法 A 及び B、又は投与方法 B 及び C）の妥当な薬物動態プロファイルを有するすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

フィネレノン錠 40mg の食事の影響、並びにフィネレノン錠 20mg 及び 40mg の用量比例性を検討するため、薬物動態パラメータ〔AUC、AUC/D、C_{max} 及び C_{max}/D、更に該当する場合は AUC(0-t_{last})及び AUC(0-t_{last})/D〕の対数変換値を用いて、投与順序、投与順序内の被験者、投与期及び投与方法を要因とする分散分析により解析した。更に、これら薬物動態パラメータの投与方法間の幾何平均値の比（「フィネレノン錠 40mg 摂食下/40mg 絶食下」及び「フィネレノン錠 40mg 絶食下/20mg 絶食下」）の点推定値〔最小二乗平均（LS-mean）〕及び両側 90%信頼区間（CI）を算出した。なお、統計解析は探索的に行った。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬投与日から 3 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.24.0 の基本語及び器官別大分類を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.1.2 成績

2.7.6.1.2.1 試験対象集団

2.7.6.1.2.1.1 被験者の内訳

46 例が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治験薬の投与を受けた。そのうち 2 例が第 2 期終了後に試験を中止した。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（PH-42242/Table 14.1/1、Listing 16.2.1.2/1）。

2.7.6.1.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受けた 30 例を SAF とした。そのうち、A-C-B の投与順序に割付けられ、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 PKS とした（PH-42242/Table 14.1/1、Listing 16.2.3/1）。

2.7.6.1.2.1.3 人口統計学的特性

被験者（SAF）の人口統計学的特性を表 2.7.6.1-1 に示す。PKS の人口統計学的特性は、PH-42242/Table 14.1/11 を参照。

表 2.7.6.1-1 人口統計学的特性（SAF）

	A-C-B N=10 (100%)	B-A-C N=10 (100%)	C-B-A N=10 (100%)	Total N=30 (100%)
Sex				
Male	10 (100.0%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)	30 (100.0%)
Race				
White	10 (100.0%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)	30 (100.0%)
Ethnicity				
Not Hispanic or Latino	10 (100.0%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)	30 (100.0%)
Age (years)				
n	10	10	10	30
Mean (SD)	29.6 (5.5)	33.3 (7.0)	31.9 (7.1)	31.6 (6.6)
Median	28.5	33.5	32.5	31.0
Min, Max	24, 42	22, 42	20, 45	20, 45
Weight (kg)				
n	10	10	10	30
Mean (SD)	79.23 (7.61)	80.46 (9.82)	84.63 (9.26)	81.44 (8.95)
Median	80.10	79.10	85.85	81.65
Min, Max	65.5, 91.8	66.8, 99.0	63.3, 100.0	63.3, 100.0
Height (cm)				
n	10	10	10	30
Mean (SD)	178.1 (4.9)	180.4 (6.9)	180.9 (5.3)	179.8 (5.7)
Median	178.0	178.5	181.5	179.5
Min, Max	172, 186	172, 193	174, 188	172, 193
Body Mass Index (kg/m^2)				
n	10	10	10	30
Mean (SD)	24.96 (2.00)	24.68 (2.24)	25.83 (2.21)	25.16 (2.14)
Median	25.65	24.25	26.40	25.45
Min, Max	21.4, 27.6	22.6, 29.9	20.7, 28.6	20.7, 29.9
Smoking History				
Never	8 (80.0%)	4 (40.0%)	7 (70.0%)	19 (63.3%)
Former	0	3 (30.0%)	1 (10.0%)	4 (13.3%)
Current	2 (20.0%)	3 (30.0%)	2 (20.0%)	7 (23.3%)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
Source: PH-42242/Table 14.1/10

2.7.6.1.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.1.2.2.1 血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

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 2.7.6.1-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-2 に示す。

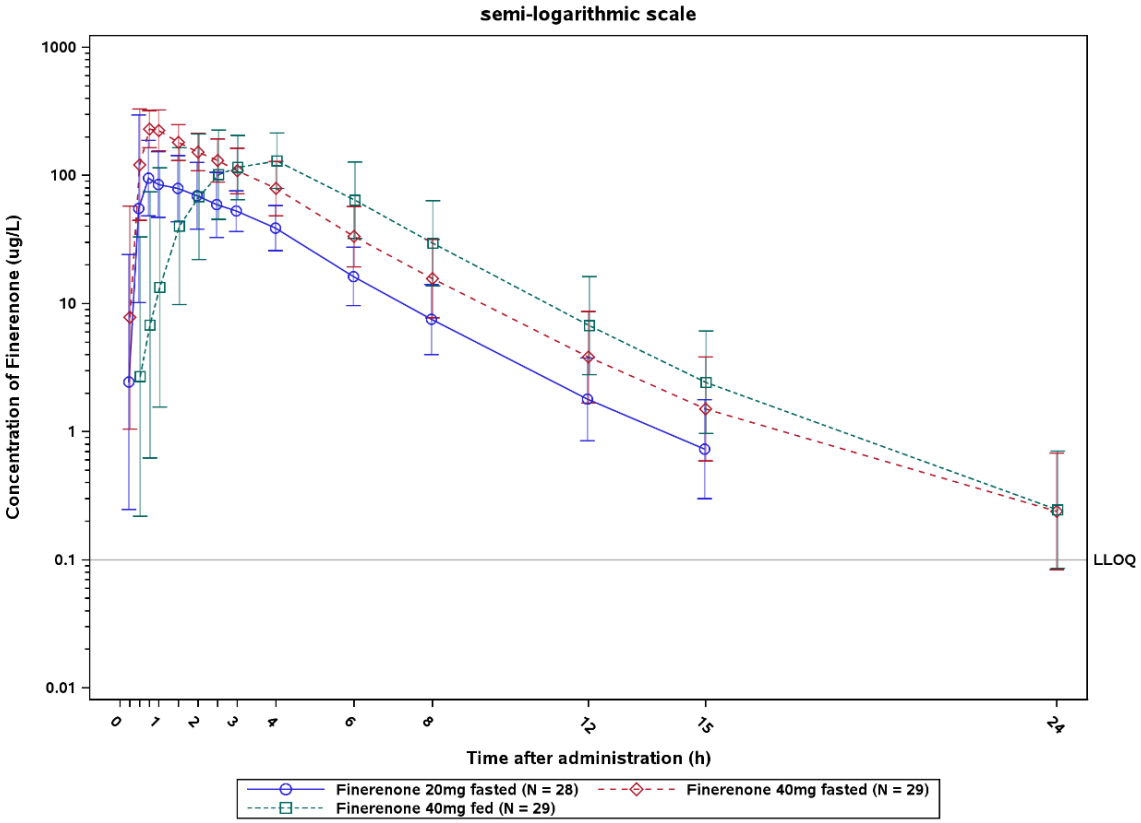
フィネレノン錠 20mg 及び 40mg を絶食下で経口投与したとき、フィネレノンは消化管から速やかに吸収され、t_{max}（中央値）はそれぞれ 0.633 時間及び 0.750 時間であった。一方、フィネレノン錠 40mg を高脂肪・高カロリー食摂食下で単回経口投与したとき、吸収に遅延がみられ、t_{max}（中央値）は 3.00 時間（範囲：0.483～5.98 時間）であった。すべての投与方法で、血漿中フィネレノンは C_{max} に到達後、ほぼ単相性の消失を示した。

フィネレノンの AUC 及び C_{max} は用量に応じて増加した。更に、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 AUC/D（幾何平均値）はそれぞれ 18.4 及び 19.3h/L×10^{-3}、C_{max}/D（幾何平均値）はそれぞれ 6.95 及び 7.13/L×10^{-3} であったことから、用量比例性が示唆された。

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、t_{max}（中央値）は絶食下投与（0.750 時間）に比べ、摂食下投与（3.00 時間）で遅延し、C_{max}（幾何平均値）は絶食下投与（285μg/L）に比べ、摂食下投与（221μg/L）で低下した。一方、AUC（幾何平均値）は絶食下投与（774μg･h/L）に比べ、摂食下投与（787μg･h/L）でわずかに増加した。

AUC 及び C_{max} の個体間変動は中程度であり、投与方法間で同様であった〔幾何変動係数（幾何 CV％）：31.0％～43.0％〕。また、$t_{1/2}$（幾何平均値）も異なる投与方法間で同様であった（2.43～2.79 時間）。

図 2.7.6.1-1 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 SD）（PKS）



LLOQ = lower limit of quantitation, SD = standard deviation
LLOQ = 0.1 µg/L
Source: PH-42242/Figure 14.4/1

表 2.7.6.1-2 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 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	20 mg finerenone fasted		40 mg finerenone fasted		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

2.7.6.1.2.2.2 統計学的評価

<u>食事の影響</u>

フィネレノン錠 40mg を絶食下又は摂食下で単回経口投与したときの AUC、AUC(0-t_{last})及び 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）の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.6.1-3 に示す。

フィネレノン錠 40mg の全体の曝露量に対する食事の影響は小さく、AUC は絶食下に対し摂食下で 1.61%〔AUC(0-t_{last})は 1.70%〕のみ増加した。一方、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）の点推定値は 77.18%であり、C_{max} は摂食下投与により 22.8%低下した。

表 2.7.6.1-3 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）（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

用量比例性

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 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）の点推定値及び両側 90%CI を表 2.7.6.1-4 に示す。

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）の点推定値はそれぞれ 107.62%、107.54%及び 103.25%であり、その両側 90%CI は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 を絶食下で投与したときの AUC 及び C_{max} は用量比例的に増加することが示された。

表 2.7.6.1-4 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 絶食下/20mg 絶食下）の点推定値及び両側 90%CI（用量比例性の検討）（PKS）

Ratio	Parameter	Geometric CV (%)	LS-Means for ratio (%)	90% Confidence Interval (%)
B/A	AUC/D	11.40	107.62	[102.08; 113.46]
B/A	AUC(0-t_{last})/D	11.21	107.54	[102.32; 113.03]
B/A	C_{max}/D	35.35	103.25	[88.66; 120.25]

A = Finerenone 20 mg fasted
B = Finerenone 40 mg fasted
Source: PH-42242/Table 14.4/8, 14.4/9, 14.4/11

2.7.6.1.2.3 安全性の結果

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.1-5 に示す。

死亡及び重篤な TEAE は認められなかった。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（PH-42242/Table 14.3.1/1、14.3.1/2）。

全体として TEAE が 9/30 例（30.0%）に認められた。治験薬と関連のある TEAE が 3 例（10.0%）、治験手順と関連のある TEAE が 5 例（16.7%）に認められた（PH-42242/Table 14.3.1/1）。2 例以上に認められた器官別大分類は、「神経系障害」（4 例、13.3%）、「臨床検査」（2 例、6.7%）及び「血管障害」（2 例、6.7%）であった。

治験薬と関連のある TEAE として、頭痛が 3/30 例（10.0%）（フィネレノン錠 20mg 絶食下投与後の 2 例、40mg 摂食下投与後の 1 例）に認められた（PH-42242/Table 14.3.1/5）。

A-C-B の投与順序に割付けられた 1 例において、感冒に伴うＣ－反応性蛋白増加がフィネレノン錠 40mg 摂食下投与後に認められ、当該被験者は第 2 期終了後に試験を中止した（2.7.6.1.2.1.1）。本事象と治験薬との関連はないと判断された（PH-42242/Section 15）。

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 5 例に認められた。前述のとおりＣ－反応性蛋白増加がフィネレノン錠 40mg 摂食下投与後に 1 例に認められ、第 2 期終了後翌日の検査時に最高値を示した〔4.27×ULN、2.09mg/dL（基準範囲：≦0.49mg/dL、投与前 1.14×ULN）〕。その他の被験者では、クレアチンホスホキナーゼの増加（4.75×ULN、897U/L）がフィネレノン錠 40mg 摂食下投与前の検査で 1 例に認められたが、第 2 日には 1.36×ULN（257U/L）に減少した。また、アラニンアミノトランスフェラーゼの増加〔1.80×ULN、88U/L（投与前 1.08×ULN）〕がフィネレノン錠 20mg 絶食下投与 2 日後に 1 例に認められた。これらを含むすべての臨床検査値異常はいずれも治験薬との関連はないと判断され、試験終了までに回復した（PH-42242/Table 14.3.4/3、14.3.4/8、Section 15）。

バイタルサイン及び心電図パラメータに、フィネレノンの投与前後及び投与方法間で臨床的に意味のある違いは認められなかった（PH-42242/Table 14.3.5/1～24）。

表 2.7.6.1-5 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term MedDRA version 24.0	器官別大分類 基本語	20 mg Finerenone fasted N=29 (100%)	40 mg Finerenone fasted N=29 (100%)	40 mg Finerenone fed N=30 (100%)	Total N=30 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event		4 (13.8%)	1 (3.4%)	6 (20.0%)	9 (30.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (3.4%)	0	0	1 (3.3%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (3.4%)	0	0	1 (3.3%)
Investigations	臨床検査	1 (3.4%)	0	1 (3.3%)	2 (6.7%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.4%)	0	0	1 (3.3%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (6.9%)	1 (3.4%)	2 (6.7%)	4 (13.3%)
Headache	頭痛	2 (6.9%)	1 (3.4%)	2 (6.7%)	4 (13.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Polyuria	多尿	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Vascular disorders	血管障害	1 (3.4%)	0	1 (3.3%)	2 (6.7%)
Haematoma	血腫	1 (3.4%)	0	1 (3.3%)	2 (6.7%)

Note: The column 'Total' counts the participants over all intervention periods; this is not the sum of the other columns.
Source: PH-42242/Table 14.3.1/4

2.7.6.1.3 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、絶食下投与と比べ t_{max}（中央値）は 2.25 時間遅延し、C_{max}（幾何平均値）は 22.8%低下した。一方、AUC 及び AUC($0\text{-}t_{last}$)はおおむね同様であった。

- 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。

- フィネレノン錠 20mg 及び 40mg の絶食下投与、並びに 40mg の高脂肪・高カロリー食摂食下投与の安全性及び忍容性は良好であった。フィネレノンの安全性プロファイルについて、投与方法間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

2.7.6.2 【国外試験】健康被験者を対象とした生物学的同等性試験：試験 22292（報告書番号 B002403）

参照項目：5.3.1.2.1 B002403

2.7.6.2.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象とした、フィネレノン錠 20mg 2 錠とフィネレノン錠 40mg 1 錠の生物学的同等性を評価するための、無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験

実施医療機関：1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 5 月 2 日

最後の被験者の完了日： 20[redacted] 年 7 月 28 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- 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。

副次目的

- 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。

試験方法：

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実施した。被験者を以下に示す 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。

- 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

投与方法 A 及び B のいずれも、前夜より 10 時間以上の絶食後、翌朝に治験薬を単回経口投与した。

被験者は最初の投与期（第 1 期）の治験薬投与前日（第－1 日）に入院し、第 1 期及び第 2 期の第 1 日に治験薬の投与を受けた。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、第 1 期と第 2 期を連続して実施した。第 2 期の第 2 日までを観察期間とし、医学的に問題がなければ退院した。フォローアップ検査（来院）は、治験薬の最終投与から 7 日間以上経過後に実施した。

試験スケジュールは、B002403/Section 10.1.1/Table 1-1～1-4 を参照。

薬物動態評価用試料中のフィネレノンの定量方法は、B002403/Section 5.2.2.1 を参照。

被験薬：

フィネレノン：即放錠 40mg

用法・用量

フィネレノン錠 40mg 1 錠を絶食下で 200mL の水と共に単回経口投与

投与期間

単回投与

対照薬：

フィネレノン：即放錠 20mg

用法・用量

フィネレノン錠 20mg 2 錠を絶食下で 200mL の水と共に単回経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～55 歳で体格指数が 18.0～29.9kg/m^2 の健康男性。

その他の選択基準及び除外基準は、B002403/Section 10.1.1/Section 5.1 及び 5.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

主要パラメータ：AUC(0-t_{last})、C_{max}

追加パラメータ：AUC、$t_{1/2}$、t_{max}、MRT

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン

被験者数：

目標被験者数

60 例

設定根拠

過去に実施した試験 21081 の結果から、C_{max} 及び AUC(0-t_{last})の製剤間の幾何平均値の比を 1.00、個体内の幾何変動係数（幾何 CV%）をそれぞれ 35.35%及び 11.21%と想定した。この想定の下で、少なくとも 54 例が無作為割付けされたとすると、生物学的同等性の検証〔すなわち C_{max} 及び AUC(0-t_{last})それぞれの比の両側 90%信頼区間（CI）が 0.80～1.25 の範囲にある〕に対応する検出力は 90%を上回る。被験者が解析対象から除外される可能性を考慮し、評価可能な試験完了例数として約 54 例を確保できるように、無作為割付け例数を 60 例とした。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：2 つの投与期を完了し、薬物動態の評価に影響を与える所見がなく、妥当な薬物動態プロファイルを有するすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

製剤間の生物学的同等性を検証するため、フィネレノンの薬物動態パラメータの対数変換値を用いて、投与順序、投与期、投与方法及び投与順序内の被験者を要因とする分散分析により解析した。更に、これら薬物動態パラメータ〔AUC(0-t_{last})、C_{max}〕の製剤間の幾何平均値の比（フィネレノン錠 40mg×1 錠/20mg×2 錠）の点推定値〔最小二乗平均（LS-mean）〕及び両側 90%CI を算出した。AUC(0-t_{last})及び C_{max} の製剤間の比の両側 90%CI が 0.80～1.25 の範囲にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬投与日から 3 日後までに発現又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.26.0 の基本語及び器官別大分類を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.2.2 成績

2.7.6.2.2.1 試験対象集団

2.7.6.2.2.1.1 被験者の内訳

60 例を本試験に組入れ、2 つの投与順序（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（B002403/Table 8.1/5）。

2.7.6.2.2.1.2 解析対象集団

試験を完了した 60 例全例を SAF 及び PKS とした（B002403/Table 8.1/4）。

2.7.6.2.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1 人口統計学的特性（SAF）

	Finerenone 1 x 40 mg - Finerenone 2 x 20 mg N=30 (100%)	Finerenone 2 x 20 mg - Finerenone 1 x 40 mg N=30 (100%)	Total N=60 (100%)
Sex			
Male	30 (100.0%)	30 (100.0%)	60 (100.0%)
Race			
White	30 (100.0%)	30 (100.0%)	60 (100.0%)
Ethnicity			
Not Hispanic or Latino	30 (100.0%)	30 (100.0%)	60 (100.0%)
Age (years)			
n	30	30	60
Mean (SD)	32.4 (8.7)	33.3 (7.8)	32.9 (8.2)
Median	31.5	32.5	32.0
Min, Max	18, 51	20, 52	18, 52
Screening Weight (kg)			
n	30	30	60
Mean (SD)	77.58 (12.51)	81.50 (8.18)	79.54 (10.67)
Median	76.20	82.75	80.30
Min, Max	50.0, 101.3	66.5, 96.8	50.0, 101.3
Screening Height (cm)			
n	30	30	60
Mean (SD)	178.0 (6.4)	180.9 (7.2)	179.5 (6.9)
Median	179.0	181.0	180.0
Min, Max	161, 188	167, 195	161, 195
Screening Body Mass Index (kg/m^2)			
n	30	30	60
Mean (SD)	24.39 (3.11)	25.01 (3.12)	24.70 (3.10)
Median	24.45	25.95	24.70
Min, Max	19.3, 29.6	19.0, 29.7	19.0, 29.7
Alcohol consumption as per medical history (g)			
n	30	30	60
Mean (SD)	17.34 (24.48)	3.80 (9.49)	10.57 (19.63)
Median	4.55	0.00	0.00
Min, Max	0.0, 95.9	0.0, 39.9	0.0, 95.9
Tobacco / Nicotine use			
Current	6 (20.0%)	6 (20.0%)	12 (20.0%)
Former	2 (6.7%)	4 (13.3%)	6 (10.0%)
Never	22 (73.3%)	20 (66.7%)	42 (70.0%)

Min = minimum, Max = maximum, SD = standard deviation
Source: B002403/Table 8.1/8

2.7.6.2.2.2 薬物動態の結果

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 2.7.6.2-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-2 に、製剤間の薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び両側 90%CI を表 2.7.6.2-3 に示す。

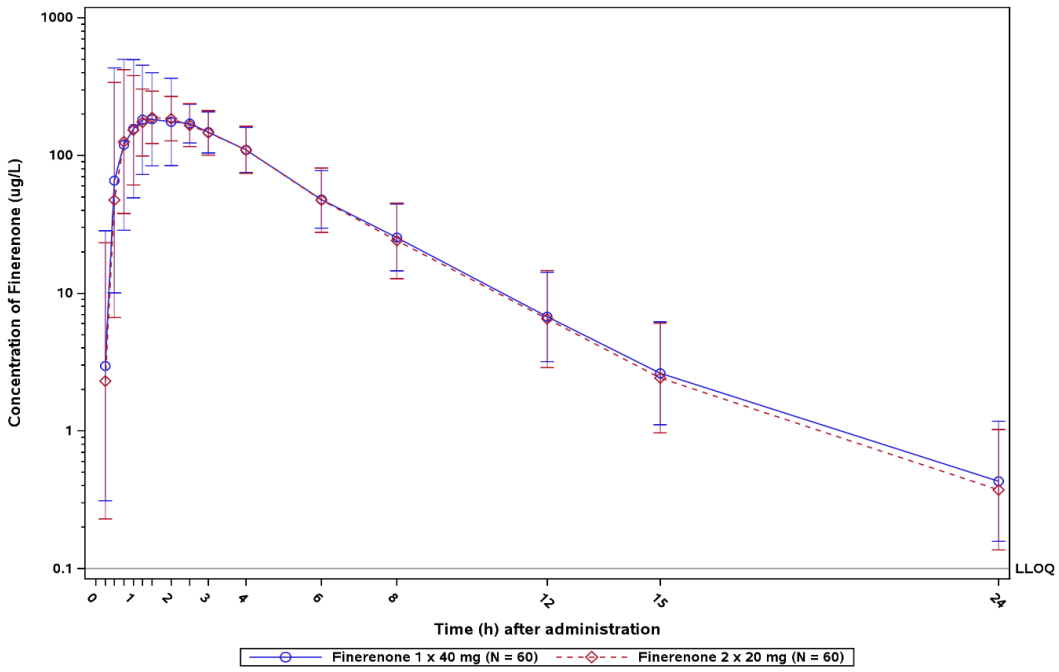
フィネレノン錠 40mg 1 錠及び 20mg 2 錠を単回投与したときの AUC(0-t_{last})（幾何平均値）は、それぞれ 944 μg･h/L 及び 916 μg･h/L であった。AUC(0-t_{last})（幾何平均値）の比（フィネレノン錠 40mg×1 錠/20mg×2 錠）の点推定値は 103.00%、両側 90%CI は 99.43%～106.70%であり、AUC(0-t_{last})の比の両側 90%CI は生物学的同等性の基準（80%～125%）の範囲内であった。

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 C_{max}（幾何平均値）は、それぞれ 293 μg/L 及び 283 μg/L であった。C_{max}（幾何平均値）の比（フィネレノン錠 40mg×1 錠/20mg×2 錠）の点推定値は 103.54%、両側 90%CI は 94.27%～113.73%であり、C_{max} の比の両側 90%CI は生物学的同等性の基準（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。

図 2.7.6.2-1 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濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値/幾何 SD）（PKS）

Semi-logarithmic scale



LLOQ = lower limit of quantitation, SD = standard deviation
LLOQ = 0.1 µg/L
Source: B002403/Figure 8.4/1

表 2.7.6.2-2 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）〕（PKS）

Parameter	Unit	N	Finerenone 1 x 40 mg tablet	N	Finerenone 2 x 20 mg tablets
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 2.7.6.2-3 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（PKS）

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

CI = confidence interval, CV = coefficient of variation, LS = least square
Source: B002403/Table 8.4/6, 8.4/7

2.7.6.2.2.3 安全性の結果

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.2-4 に示す。

死亡、重篤な TEAE 及び中止に至った TEAE は認められなかった。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（B002403/Table 8.3.1/1、8.3.1/2）。

全体として TEAE が 8/60 例（13.3%）に認められた。治験薬と関連のある 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（B002403/Table 8.3.1/2、8.3.1/5）。

臨床検査、バイタルサイン及び心電図パラメータに、治験薬の投与による臨床的に意味のある影響は観察されなかった。臨床検査値の変動は軽度かつ一過性であった（B002403/Section 8.3.4、8.3.5）。

表 2.7.6.2-4 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 26.0	器官別大分類 基本語	Finerenone 1 x 40 mg N=60 (100%)	Finerenone 2 x 20 mg N=60 (100%)	Total N=60 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event		8 (13.3%)	3 (5.0%)	8 (13.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (1.7%)	0	1 (1.7%)
Nausea	悪心	1 (1.7%)	0	1 (1.7%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.7%)	0	1 (1.7%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (1.7%)	0	1 (1.7%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (1.7%)	2 (3.3%)	3 (5.0%)
Gingivitis	歯肉炎	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (1.7%)	1 (1.7%)	2 (3.3%)
Investigations	臨床検査	1 (1.7%)	0	1 (1.7%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.7%)	0	1 (1.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	4 (6.7%)	1 (1.7%)	4 (6.7%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (1.7%)	0	1 (1.7%)
Headache	頭痛	3 (5.0%)	0	3 (5.0%)
Presyncope	失神寸前の状態	0	1 (1.7%)	1 (1.7%)

The column 'Total' counts the participants over all treatment periods. This is not the sum of the other columns.
Source: B002403/Table 8.3.1/4

2.7.6.2.3 結論

- フィネレノンの AUC($0\text{-}t_{last}$)及び C_{max} のフィネレノン錠 20mg 2 錠に対する 40mg 1 錠の比の両側 90%CI はいずれも生物学的同等性の基準の範囲内であり、フィネレノン錠 40mg 1 錠と 20mg 2 錠の生物学的同等性が示された。

- フィネレノン錠 40mg 1 錠及び 20mg 2 錠の単回経口投与は健康男性被験者において安全であり、忍容性は良好であった。

2.7.6.3 【国外試験】健康被験者を対象としたロスバスタチンとの薬物相互作用試験：試験 21429（報告書番号 PH-42032）

参照項目：5.3.3.4.1 PH-42032

2.7.6.3.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性被験者を対象として、フィネレノン 40mg の反復投与が、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に及ぼす影響を検討する、単施設、非無作為化、非盲検、投与順序固定、薬物相互作用試験

実施医療機関：1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年 4 月 12 日

最後の被験者の完了日： 20[redacted]年 5 月 25 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- フィネレノン 40mg の反復経口投与が、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に及ぼす影響を検討する。

副次目的

- フィネレノンの安全性及び忍容性を検討する。

その他の目的

- フィネレノン及びその代謝物〔BAY 1040818（M-1）、BAY 1088089（M-2）及び BAY 1088090（M-3）〕の薬物動態を検討する。
- 有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）の内在性基質であるコプロポルフィリン（CP）I 及び CPⅢの血漿中濃度に対するフィネレノンの反復経口投与の影響を検討する。

試験方法：

本試験は、単施設、非無作為化、非盲検、以下に示す 3 つの投与期の投与順序固定デザインで実施した。

- 第 1 期（ロスバスタチン単独投与）：第 1 日にロスバスタチン 5mg を単回投与
- 第 2 期（ロスバスタチンとフィネレノンを同時投与）：
  第－2 日～第－1 日にフィネレノン 40mg を反復投与、
  第 1 日にロスバスタチン 5mg とフィネレノン 40mg を同時投与、
  第 2 日～第 3 日にフィネレノン 40mg を反復投与
- 第 3 期（ロスバスタチン投与 4.25 時間後にフィネレノンを投与）：
  第－2 日～第－1 日にフィネレノン 40mg を反復投与、
  第 1 日にロスバスタチン 5mg を単回投与、その 4.25 時間後にフィネレノン 40mg を投与、
  第 2 日～第 3 日にフィネレノン 40mg を反復投与

治験薬は、第 3 期の第 1 日のフィネレノン投与（軽食摂取 2.25 時間後に投与）を除き、投与前夜より 10 時間以上の絶食後、翌朝に経口投与した。

各投与期の第 4 日までを観察期間とした。第 1 期の第 4 日と第 2 期の第－2 日、第 2 期の第 4 日と第 3 期の第－2 日を同日とし、各投与期の間に休薬期間は設けなかった（フィネレノンは第 2 期の第－2 日から第 3 期の第 3 日まで計 10 日間反復投与）。

被験者は第 1 期の治験薬投与前日（第－1 日）に入院し、第 3 期の第 4 日に医学的に問題がなければ退院した。フォローアップ検査（来院）は、治験薬の最終投与から 7 日間以上経過後に実施した。 試験スケジュールは、PH-42032/Table 7-4～7-9 を参照。 薬物動態評価用試料中のロスバスタチン、CP Ⅰ、CPⅢ、フィネレノン及びその代謝物（M-1、M-2、M-3）の定量方法は PH-42032/Section 9.3.1.1 を参照。
被験薬： フィネレノン：即放錠 40mg（第 2 期、第 3 期） **用法・用量** フィネレノン錠 40mg 1 錠を第 2 期の第－2 日から第 3 期の第 3 日まで、第 3 期の第 1 日（軽食摂取 2.25 時間後に投与）を除き、絶食下で 1 日 1 回反復経口投与 （第 2 期の第 1 日はロスバスタチンと同時投与、第 3 期の第 1 日はロスバスタチン投与 4.25 時間後に投与） **投与期間** 10 日間
併用薬： ロスバスタチン：ロスバスタチン錠 5mg（第 1～3 期） **用法・用量** ロスバスタチン錠 5mg 1 錠を各投与期の第 1 日に絶食下で単回経口投与 **投与期間** 単回投与
選択・除外基準： 年齢が 18～45 歳で体格指数が 18.0～29.9kg/m^2 の白人健康男性。 その他の選択基準及び除外基準は、PH-42032/Section 7.2.1 及び 7.2.2 を参照。
薬物動態の評価項目： ロスバスタチン（第 1～3 期） 主要パラメータ：AUC、C_{max} 追加パラメータ：AUC(0-t_{last})、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F CP Ⅰ及び CPⅢ（第 1 期、第 2 期） 追加パラメータ：$AUC_{\tau,md}$、$C_{max,md}$、$t_{max,md}$ フィネレノン及び代謝物（M-1、M-2、M-3）（第 3 期） 追加パラメータ：$AUC_{\tau,md}$、$AUC_{\tau,md}/D$、$C_{max,md}$、$C_{max,md}/D$、$t_{max,md}$、$t_{1/2,md}$
安全性の評価項目： 有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン

被験者数：

目標被験者数

15 例

設定根拠

本試験の主要目的を達成するため、第 1 期から第 3 期の各投与期のロスバスタチンの薬物動態の評価に有効な被験者数として少なくとも 12 例を確保するために、目標被験者数を 15 例とした。被験者が脱落した場合は 6 例までを補充することとした。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：薬物動態の評価に影響を与える所見がなく、少なくとも第 1 期とその他の投与期でロスバスタチンの妥当な薬物動態プロファイルを有するすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

主要目的であるロスバスタチンに対するフィネレノンの影響を検討するため、ロスバスタチンの薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）の対数変換値を用いて、投与及び被験者を要因とする分散分析により解析した。更に、これら薬物動態パラメータの幾何平均値の比（「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」及び「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〔最小二乗平均（LS-mean）〕、両側90%信頼区間（CI）及び両側 95%予測区間（PI）を算出した。なお、統計解析は探索的に行った。

その他の目的である CP I 及び CPⅢに対するフィネレノンの影響を検討するため、ロスバスタチン単独投与及びロスバスタチンとフィネレノンを同時投与したときの CP I 及び CPⅢの薬物動態パラメータ（$AUC_{\tau,md}$及び $C_{max,md}$）の対数変換値を用いて、主要目的と同様の解析を行った。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の初回投与後から最終投与 3 日後までに発現、又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.24.0 の基本語及び器官別大分類を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.3.2 成績

2.7.6.3.2.1 試験対象集団

2.7.6.3.2.1.1 被験者の内訳

34 例がスクリーニングを受け、適格と判断された 15 例のうち 1 例が治験薬投与前に試験を中止した。14 例がロスバスタチン及びフィネレノンの投与を受け、いずれの被験者も治験実施計画書に従い第 3 期までの投与期及びフォローアップ検査を完了した（PH-42032/Table 14.1/5、14.1/6）。

2.7.6.3.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を受けた全 14 例を SAF 及び PKS とした。これらの被験者はいずれも治験実施計画書からの重大な逸脱なく試験を終了した（PH-42032/Table 14.1/1、14.1/3）。

2.7.6.3.2.1.3 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1 人口統計学的特性（SAF）

	Total N=14 (100%)
Sex	
Male	14 (100.0%)
Race	
White	14 (100.0%)
Ethnicity	
Not Hispanic or Latino	14 (100.0%)
Age (years)	
n	14
Mean (SD)	29.6 (5.4)
Median	29.0
Min, Max	23, 40
Weight (kg)	
n	14
Mean (SD)	82.36 (7.77)
Median	80.95
Min, Max	71.0, 96.1
Height (cm)	
n	14
Mean (SD)	179.86 (4.85)
Median	179.00
Min, Max	174.0, 193.0
Body Mass Index (kg/m^2)	
n	14
Mean (SD)	25.45 (2.03)
Median	24.80
Min, Max	22.9, 29.7
Smoking History	
Current	1 (7.1%)
Former	6 (42.9%)
Never	7 (50.0%)

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation
Source: PH-42032/Table 14.1/8

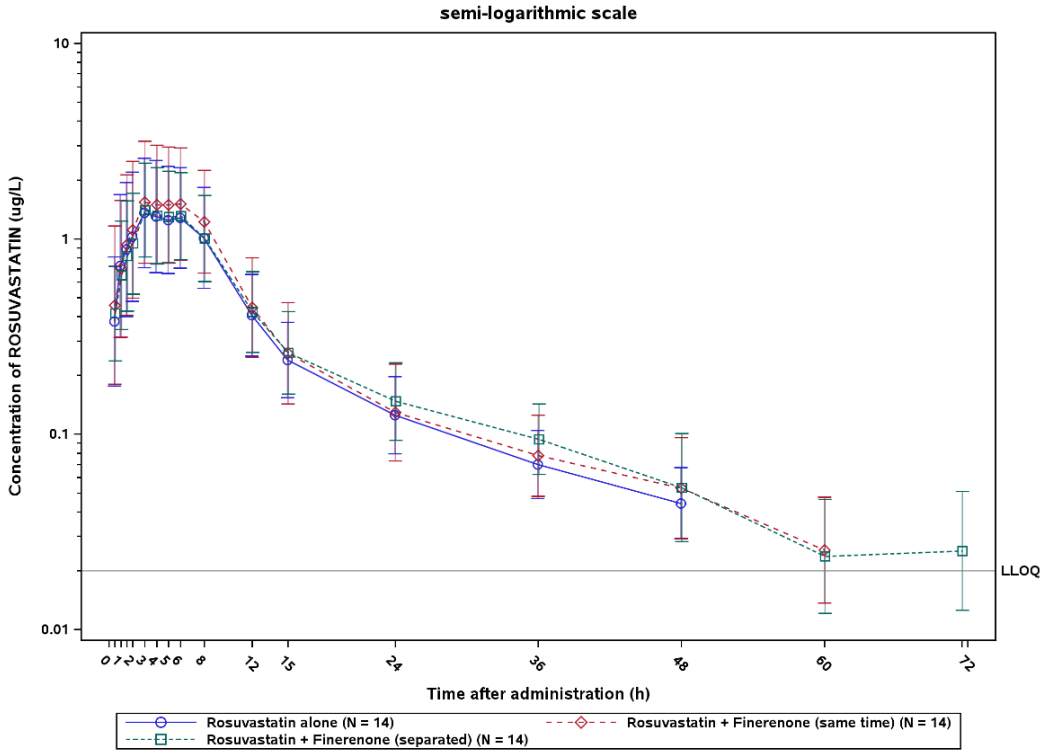
2.7.6.3.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.3.2.2.1 ロスバスタチンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

ロスバスタチン 5mg を単独投与、ロスバスタチン 5mg とフィネレノン 40mg を同時投与及びロスバスタチン 5mg 投与 4.25 時間後にフィネレノン 40mg を投与したときの血漿中ロスバスタチンの濃度推移を図 2.7.6.3-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-2 に示す。

血漿中ロスバスタチンの濃度推移は、ロスバスタチンを単独投与、ロスバスタチンとフィネレノンを同時投与及び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で概して同様であった。血漿中ロスバスタチンの幾何平均濃度は 3.0～4.5 時間でピークに達し、その後の終末相の濃度推移は 3 つの投与方法で同様であった。一方、ロスバスタチンとフィネレノンを同時投与したときの血漿中ロスバスタチンの幾何平均濃度は、ロスバスタチンを単独投与及び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と比べわずかに高かった。

図 2.7.6.3-1 ロスバスタチン 5mg を単独投与、ロスバスタチン 5mg とフィネレノン 40mg を同時投与及びロスバスタチン 5mg 投与 4.25 時間後にフィネレノン 40mg を投与したときの血漿中ロスバスタチンの濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値/幾何 SD）（PKS）



LLOQ = lower limit of quantitation, SD = standard deviation
LLOQ = 0.02 µg/L
Source: PH-42032/Figure 14.4/1

表 2.7.6.3-2 ロスバスタチン 5mg を単独投与、ロスバスタチン 5mg とフィネレノン 40mg を同時投与及びロスバスタチン 5mg 投与 4.25 時間後にフィネレノン 40mg を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%）（PKS）

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

統計学的評価

ロスバスタチン 5mg を単独投与、ロスバスタチン 5mg とフィネレノン 40mg を同時投与及びロスバスタチン 5mg 投与 4.25 時間後にフィネレノン 40mg を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」及び「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、両側 90%CI 及び両側 95%PI を表 2.7.6.3-3 に示す。

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、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）の両側 90%CI の上限値がいずれも 125%をわずかに上回ったものの、点推定値はそれぞれ 114.47%及び 111.24%であり、ロスバスタチンを単独投与したときの AUC 及び C_{max} とおおむね同様であった。

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} にフィネレノンの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。

表 2.7.6.3-3 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%PI（PKS）

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]

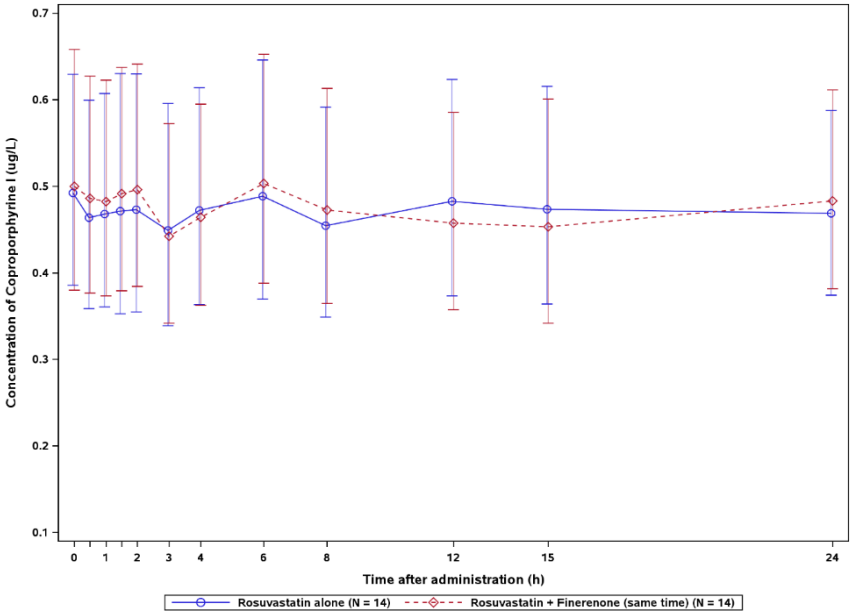
CI = confidence intervals; LS-Means = least squares means point estimates; PI = prediction intervals
Source: PH-42032/Table 14.4/36, 14.4/37

2.7.6.3.2.2.2 CPⅠ/CPⅢの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

ロスバスタチン 5mg を単独投与及びフィネレノン 40mg と同時投与したときの血漿中 CPⅠの濃度推移を図 2.7.6.3-2 に、血漿中 CPⅠ及び CPⅢの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-4 に示す。

CPⅠの血漿中濃度はすべての被験者で観察されたが、CPⅢの血漿中濃度はほとんどの被験者で定量下限未満であった。CPⅠの血漿中濃度推移は、ロスバスタチンを単独投与及びフィネレノンと同時投与したときで同様であった。

図 2.7.6.3-2 ロスバスタチン 5mg を単独投与及びフィネレノン 40mg と同時投与したときの血漿中 CPⅠの濃度推移（幾何平均値/幾何 SD）（PKS）



LLOQ = lower limit of quantitation, SD = standard deviation
LLOQ = 0.1 µg/L
Source: PH-42032/Figure 14.4/6

表 2.7.6.3-4 ロスバスタチン 5mg を単独投与及びフィネレノン 40mg と同時投与したときの血漿中 CPⅠ及び CPⅢの薬物動態パラメータ（幾何平均値/幾何 CV%）（PKS）

		CP I		CP III	
Parameter	Unit	Rosuvastatin alone	Finerenone on the background of rosuvastatin	Rosuvastatin alone	Finerenone on the background of rosuvastatin
$AUC_{\tau,md}$	µg·h/L	11.2 / 26.4 (n=13)	11.3 / 27.7 (n=12)	N.C.	N.C.
$C_{max,md}$	µg/L	0.530 / 25.7 (n=14)	0.536 / 25.8 (n=14)	0.118 / 9.12 (n=9)	0.107 / 7.84 (n=6)

N.C. = not calculated
Source: PH-42032/Table 14.4/20, 14.4/21

<u>統計学的評価</u>

ロスバスタチン 5mg を単独投与及びフィネレノン 40mg と同時投与したときの血漿中 CPⅠ及び CPⅢ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、両側 90%CI 及び両側 95%PI を表 2.7.6.3-5 に示す。

ロスバスタチンとフィネレノンを同時投与したときの CP Ⅰ及び CPⅢについて、CP Ⅰの $AUC_{\tau,md}$ 及び $C_{max,md}$、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 $C_{max,md}$、CPⅢの $C_{max,md}$ 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 1 に近く、両側 90%CI はいずれも 80%～125%の範囲内にあった。

表 2.7.6.3-5 ロスバスタチン 5mg を単独投与及びフィネレノン 40mg と同時投与したときの血漿中 CP Ⅰ及び CPⅢ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%PI（PKS）

	Parameter	Unit	Treatment ratio	Point estimate geom. LS-Means (%)	90% CI (%)	95% PI (%)
CP I	$AUC_{\tau,md}$	µg·h/L	rosuvastatin + finerenone / rosuvastatin alone	99.62	[95.94 ; 103.44]	[84.35 ; 117.65]
	$C_{max,md}$	µg/L		101.22	[96.94 ; 105.69]	[82.51 ; 124.17]
CP III	$AUC_{\tau,md}$	µg·h/L	rosuvastatin + finerenone / rosuvastatin alone	N.C.[a]	N.C.[a]	N.C.[a]
	$C_{max,md}$	µg/L		89.14	[82.73 ; 96.05]	[69.30 ; 114.66]

CI = confidence intervals; LS-Means = least squares means point estimates; N.C. = not calculated; PI = prediction intervals
a = not calculated due to insufficient number of measured samples above LLOQ
Source: PH-42032/Table 14.4/38-40

2.7.6.3.2.2.3 フィネレノン及び代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

第 3 期のフィネレノン 40mg 最終投与（第 2～3 期までフィネレノンを 10 日間反復投与、第 1～3 期の各投与期の第 1 日にロスバスタチンを単回投与）後の血漿中フィネレノンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-6 に、代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-7 に示す。

第 3 期のフィネレノンの最終投与（フィネレノン 10 日間反復投与）後、フィネレノンは消化管から速やかに吸収され、フィネレノンの $t_{max,md}$（中央値）は 1.00 時間であった。

第 3 期のフィネレノンの最終投与（フィネレノン 10 日間反復投与）後、代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の $t_{max,md}$（中央値）はそれぞれ 2.00 時間、4.00 時間及び 5.97 時間であった。

フィネレノン及び代謝物の血漿中濃度推移は、フィネレノン反復投与後の既知の薬物動態プロファイルと一致していた〔「2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病」の承認時（2022 年 3 月）申請資料 5.3.3.1.2 PH-36896 参照〕。

表 2.7.6.3-6 第 3 期のフィネレノン 40mg 最終投与（フィネレノン 10 日間反復投与）後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 CV%）（PKS）

Parameter	Unit	Finerenone 40 mg (N=14)
$AUC_{\tau,md}$	µg·h/L	1090 / 22.0
$AUC_{\tau,md}/D$	$(h/L)\cdot10^{-3}$	27.3 / 22.0
$C_{max,md}$	µg/L	332 / 24.7
$C_{max,md}/D$	$(/L)\cdot10^{-3}$	8.30 / 24.7
$t_{1/2,md}$	h	2.77 / 15.9
$t_{max,md}$[a]	h	1.00 (0.48 – 2.00)

a = median and range
Source: PH-42032/Table 14.4/16, 14.4/23

表 2.7.6.3-7 第 3 期のフィネレノン 40mg 最終投与（フィネレノン 10 日間反復投与）後の血漿中 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータ（幾何平均値/幾何 CV%）（PKS）

Parameter	Unit	M-1 (BAY 1040818) (N=14)	M-2 (BAY 1088089) (N=14)	M-3 (BAY 1088090) (N=14)
$AUC_{\tau,md}$	µg·h/L	4940 / 38.7	2800 / 30.1	1050 / 7.08
$AUC_{\tau,md}/D$	$(h/L)\cdot10^{-3}$	124 / 38.7	67.5 / 30.1	24.3 / 7.08
$C_{max,md}$	µg/L	524 / 22.9	226 / 24.3	73.1 / 14.7
$C_{max,md}/D$	$(/L)\cdot10^{-3}$	13.2 / 22.9	5.44 / 24.3	1.70 / 14.7
$t_{1/2,md}$	h	6.41 / 23.7	7.99 / 27.2	6.82 / 23.1
$t_{max,md}$[a]	h	2.00 (0.73 – 4.00)	4.00 (3.98 – 8.00)	5.97 (3.98 – 8.00)

a = median and range
Source: PH-42032/Table 14.4/17-19, 14.4/24-26

2.7.6.3.2.3 安全性の結果

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.3-8 に示す。

死亡、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE は認められなかった。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（PH-42032/Table 14.3.1/1、14.3.1/2）。

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（PH-42032/Table 14.3.1/2、14.3.1/5、14.3.1/6、Listing 16.2.7/1）。

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）。その他の被験者では、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（PH-42032/Table 14.3.4/6）。

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（PH-42032/Table 14.3.5/1～24）。

表 2.7.6.3-8 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 24.0	器官別大分類 基本語	Rosuvastatin alone N=14 (100%)	Finerenone alone N=14 (100%)	Rosuvastatin + Finerenone (same time) N=14 (100%)	Rosuvastatin + Finerenone (separated) N=14 (100%)	Total N=14 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event		2 (14.3%)	0	3 (21.4%)	0	5 (35.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	1 (7.1%)	0	1 (7.1%)
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	0	0	1 (7.1%)	0	1 (7.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.1%)	0	0	0	1 (7.1%)
Vessel puncture site haematoma	血管穿刺部位血腫	1 (7.1%)	0	0	0	1 (7.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (7.1%)	0	1 (7.1%)	0	2 (14.3%)
Headache	頭痛	1 (7.1%)	0	1 (7.1%)	0	2 (14.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (7.1%)	0	1 (7.1%)
Rash	発疹	0	0	1 (7.1%)	0	1 (7.1%)

The column 'Total' counts the participants over all treatment periods.
Source: PH-42032/Table 14.3.1/4

2.7.6.3.3 結論

- 全体として、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）時の忍容性は良好であった。

- OATP 及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質であるロスバスタチンに対し、フィネレノン 40mg の前投与及び併用投与（同時及びロスバスタチンの 4.25 時間後に投与）は、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の血漿中濃度に対しても、フィネレノン 40mg 投与の影響は認められなかった。

2.7.6.4 【国外試験】健康被験者を対象としたミダゾラム及びレパグリニドとの薬物相互作用試験：試験 22285（報告書番号 B002401）

参照項目：5.3.3.4.2 B002401

2.7.6.4.1 試験計画の概要

試験の標題：

健康男性及び女性被験者を対象として、フィネレノン 40mg の反復投与が、ミダゾラム 1mg 単回経口投与及びレパグリニド 0.5mg 単回経口投与後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する、単施設、非無作為化、非盲検、投与順序固定、薬物相互作用試験

実施医療機関：1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 3 月 24 日

最後の被験者の完了日： 20[redacted] 年 7 月 12 日

開発のフェーズ：第 I 相

目的：

主要目的

- フィネレノン 40mg の反復経口投与が、ミダゾラム 1mg 及びレパグリニド 0.5mg の単回経口投与後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する。

副次目的

- 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。

その他の目的

- ミダゾラムの代謝物である 1'-ヒドロキシミダゾラム（1'OH-MDZ）の薬物動態を検討する。
- フィネレノン及びその代謝物〔BAY 1040818（M-1）、BAY 1088089（M-2）及び BAY 1088090（M-3）〕の薬物動態を検討する。

試験方法：

本試験は、単施設、非無作為化、非盲検、以下に示す 4 つの投与期の投与順序固定デザインで実施した。

- 第 1 期：第 1 日にレパグリニド 0.5mg を単回投与
- 第 2 期：第 1 日にミダゾラム 1mg を単回投与
- 第 3 期：第－8 日～第－1 日にフィネレノン 40mg を 1 日 1 回反復投与、第 1 日にフィネレノン 40mg とレパグリニド 0.5mg を同時投与
- 第 4 期：第 1 日にフィネレノン 40mg とミダゾラム 1mg を同時投与

いずれの投与期においても、前夜より 10 時間以上の絶食後、翌朝に治験薬を経口投与した。

被験者は第 1 期のレパグリニド投与前日（第－1 日）に入院し、連続して第 1～4 期を実施した（フィネレノンは第 3 期の第－8 日から第 4 期の第 1 日まで計 10 日間反復投与）。第 4 期の第 2 日までを観察期間とし、医学的に問題がなければ退院した。フォローアップ検査（来院）は、治験薬の最終投与から 7 日間以上経過後に実施した。

試験スケジュールは、B002401/Section 10.1.1/Table 1-1～1-7 を参照。

薬物動態評価用試料中のレパグリニド、ミダゾラム、1'OH-MDZ、フィネレノン及びその代謝物（M-1、M-2、M-3）の定量方法は B002401/Section 5.2.2.1 を参照。

被験薬：

フィネレノン：即放錠 40mg（第 3 期、第 4 期）

用法・用量

フィネレノン錠 40mg 1 錠を、第 3 期の第－8 日から第 4 期の第 1 日まで絶食下で 1 日 1 回反復経口投与（第 3 期の第 1 日はレパグリニドと同時投与、第 4 期の第 1 日はミダゾラムと同時投与）

投与期間

10 日間

併用薬：

レパグリニド：レパグリニド錠 0.5mg（第 1 期、第 3 期）

用法・用量

レパグリニド錠 0.5mg 1 錠を第 1 期及び第 3 期の第 1 日に絶食下で単回経口投与

投与期間

単回投与

併用薬：

ミダゾラム：経口液剤 2mg/mL（第 2 期、第 4 期）

用法・用量

ミダゾラム 1mg（経口液剤 0.5mL）を第 2 期及び第 4 期の第 1 日に絶食下で単回経口投与

投与期間

単回投与

選択・除外基準：

年齢が 18～55 歳で体格指数が 18.0～29.9kg/m^2 の健康男性及び女性。

その他の選択基準及び除外基準は、B002401/Section 10.1.1/Section 5.1 及び 5.2 を参照。

薬物動態の評価項目：

レパグリニド（第 1 期、第 3 期）

主要パラメータ：AUC、C_{max}

追加パラメータ：AUC($0\text{-}t_{last}$)、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F

ミダゾラム及び 1'OH-MDZ（第 2 期、第 4 期）

主要パラメータ：AUC、C_{max}

追加パラメータ：AUC($0\text{-}t_{last}$)、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F（ミダゾラムのみ）
代謝比〔MR_{AUC}、$MR_{AUC(0\text{-}tlast)}$（1'OH-MDZ/ミダゾラム）〕

フィネレノン及び代謝物（M-1、M-2、M-3）（第 4 期）

追加パラメータ：$AUC_{\tau,md}$、$AUC_{\tau,md}$/D、$AUC_{\tau,md,norm}$、$C_{max,md}$、$C_{max,md}$/D、$C_{max,md,norm}$、$t_{max,md}$、$t_{1/2,md}$

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン

被験者数：

目標被験者数

30 例

設定根拠

本試験は探索的な試験であるため、統計学的な被験者数の設定は行わなかった。被験者数を 30 例とし、脱落した場合は補充により薬物動態の評価に有効な被験者数として少なくとも 26 例を確保することで、本試験の目的を達成できると判断した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：薬物動態の評価に影響を与える所見がなく、ミダゾラム又はレパグリニドの単独投与及びフィネレノンとの併用投与の 2 つの投与方法において、ミダゾラム又はレパグリニドの妥当な薬物動態プロファイルを有するすべての被験者

薬物動態の解析

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

レパグリニド及びミダゾラムに対するフィネレノンの影響を検討するため、レパグリニド及びミダゾラムの薬物動態パラメータ〔AUC、AUC($0\text{-}t_{last}$)及び C_{max}〕の対数変換値を用いて、投与及び被験者を要因とする分散分析により解析した。更に、これら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」及び「ミダゾラム＋フィネレノン/ミダゾラム」）の点推定値〔最小二乗平均（LS-mean）〕、両側 90%信頼区間（CI）及び両側 95%予測区間（PI）を算出した。なお、統計解析は探索的に行った。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の初回投与後から最終投与 3 日後までに発現、又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.26.0 の基本語及び器官別大分類を用いてコード化した。有害事象の重症度は、高度、中等度及び軽度の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.4.2 成績

2.7.6.4.2.1 試験対象集団

2.7.6.4.2.1.1 被験者の内訳

66 例がスクリーニングを受け、適格と判断された 30 例が試験に組入れられた。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 2 期に発現した TEAE により第 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 例は計画されたすべての治験薬の投与を受け、フォローアップ検査を完了した（B002401/Table 8.1/5、8.1/6、Listing 10.2.1.2/1）。

2.7.6.4.2.1.2 解析対象集団

治験薬の投与を 1 回以上受けた 30 例を SAF とした。そのうち第 2 期の TEAE により試験を中止した 1 例を除く 29 例を PKS とした（B002401/Table 8.1/4）。

2.7.6.4.2.1.3 人口統計学的特性

被験者（SAF）の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-1 に示す。PKS の人口統計学的特性は、B002401/Table 8.1/9 を参照。

表 2.7.6.4-1 人口統計学的特性（SAF）

	Total N=30 (100%)
Sex	
Female	4 (13.3%)
Male	26 (86.7%)
Race	
ASIAN	1 (3.3%)
WHITE	29 (96.7%)
Ethnicity	
NOT HISPANIC OR LATINO	30 (100.0%)
Age (YEARS)	
Mean (SD)	35.0 (9.7)
Median	33.5
Min, Max	24, 54
Weight (kg)	
Mean (SD)	78.87 (13.27)
Median	78.75
Min, Max	52.9, 99.2
Height (cm)	
Mean (SD)	179.3 (7.5)
Median	180.0
Min, Max	165, 195
Body Mass Index (kg/m^2)	
Mean (SD)	24.44 (3.33)
Median	25.45
Min, Max	18.7, 28.9
Amount of alcohol consumption per day (g)	
Mean (SD)	1.7 (2.8)
Median	0.0
Min, Max	0, 10
Smoking History	
NEVER	23 (76.7%)
FORMER	1 (3.3%)
CURRENT	6 (20.0%)

Min = minimum, Max = maximum, SD = standard deviation
Source: B002401/Table 8.1/8

2.7.6.4.2.2 薬物動態の結果

2.7.6.4.2.2.1 レパグリニドの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

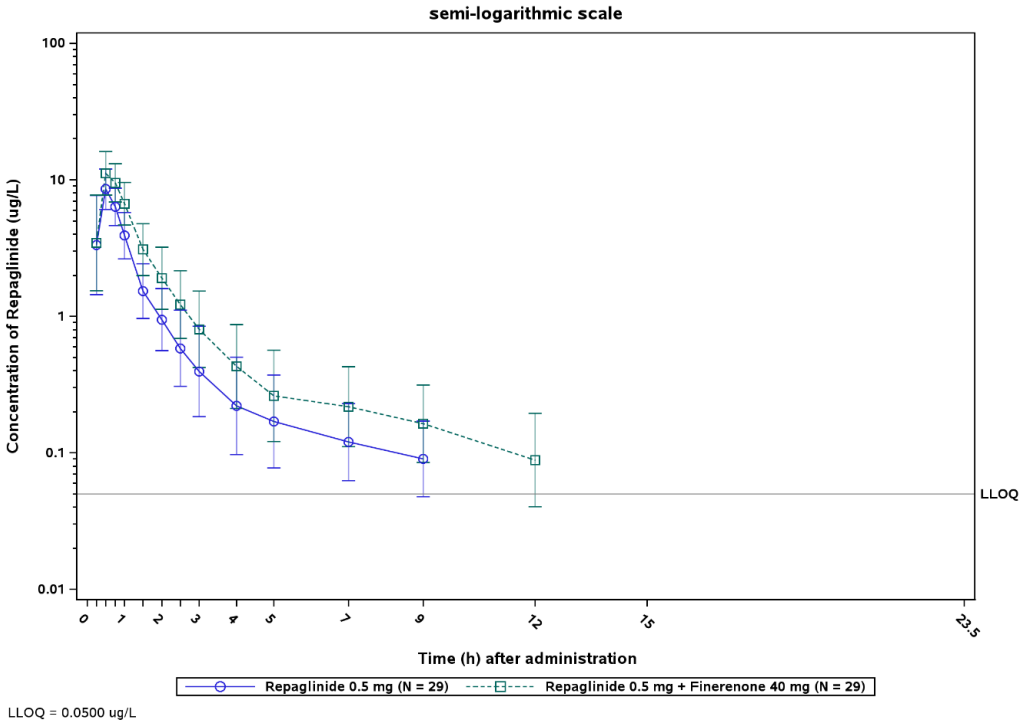
レパグリニド 0.5mg を単独投与及びフィネレノン 40mg と併用投与したときの血漿中レパグリニドの濃度推移を図 2.7.6.4-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-2 に示す。

レパグリニドの AUC（幾何平均値）は、レパグリニドの単独投与で 9.49μg·h/L、フィネレノンとの併用投与で 15.0μg·h/L であり、フィネレノンとの併用投与により増加した。AUC の幾何変動係数（幾何 CV%）はそれぞれ 46.5%及び 43.5%であった。

レパグリニドの C_{max}（幾何平均値）は、レパグリニドの単独投与で 8.86μg/L、フィネレノンとの併用投与で 11.5μg/L であり、フィネレノンとの併用投与で高かった。C_{max} の幾何 CV%はそれぞれ 32.7%及び 33.5%であった。

レパグリニドの t_{max}（中央値）は、レパグリニドの単独投与及びフィネレノンとの併用投与のいずれも 0.5 時間であった。レパグリニドの $t_{1/2}$（幾何平均値）は、レパグリニドの単独投与で 3.88 時間、フィネレノンとの併用投与で 4.48 時間であった。

図 2.7.6.4-1 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（片対数目盛り、幾何平均値/幾何 SD）（PKS）



LLOQ = lower limit of quantitation, SD = standard deviation
Source: B002401/Figure 8.4/1

表 2.7.6.4-2 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 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	n	Repaglinide 0.5 mg alone	n	Repaglinide 0.5 mg with 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)
CL/F	L/h	28	52.7 / 46.5 (16.8 – 142)	29	33.4 / 43.5 (13.0 – 65.2)
V_Z/F	L	28	295 / 51.9 (152 – 749)	29	216 / 55.7 (84.6 – 540)

a Data are presented as median (range)
Source: B002401/Table 8.4/23, 8.4/30

統計学的評価

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 を表 2.7.6.4-3 に示す。

レパグリニドを単独投与及びフィネレノンと併用投与したときのレパグリニドの 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 は 150%～169%であり、レパグリニドの AUC はフィネレノンとの併用投与により増加した。AUC（幾何平均値）の比の点推定値及び両側 90%CI はいずれも生物学的同等性の判定基準である 80%～125%の範囲を上回った。

レパグリニドを単独投与及びフィネレノンと併用投与したときのレパグリニドの 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 は 120%～141%であり、レパグリニドの C_{max} はフィネレノンとの併用投与で高かった。C_{max}（幾何平均値）の比の点推定値及び両側 90%CI の上限値は 80%～125%の範囲を上回っていたが、AUC に比べ顕著な影響は認められなかった。

表 2.7.6.4-3 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（PKS）

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: predication interval
Source: B002401/Table 8.4/38 to 8.4/40

2.7.6.4.2.2.2 ミダゾラム及び代謝物 1'OH-MDZ の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

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及び代謝物 1'OH-MDZ の濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.4-2 及び図 2.7.6.4-3 に、薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.4-4 及び表 2.7.6.4-5 に示す。

ミダゾラムの AUC（幾何平均値）は、ミダゾラムの単独投与で 8.62μg·h/L、フィネレノンとの併用投与で 11.3μg·h/L であり、フィネレノンとの併用投与によりわずかに増加した。AUC の幾何 CV%はそれぞれ 49.3%及び 44.0%であった。

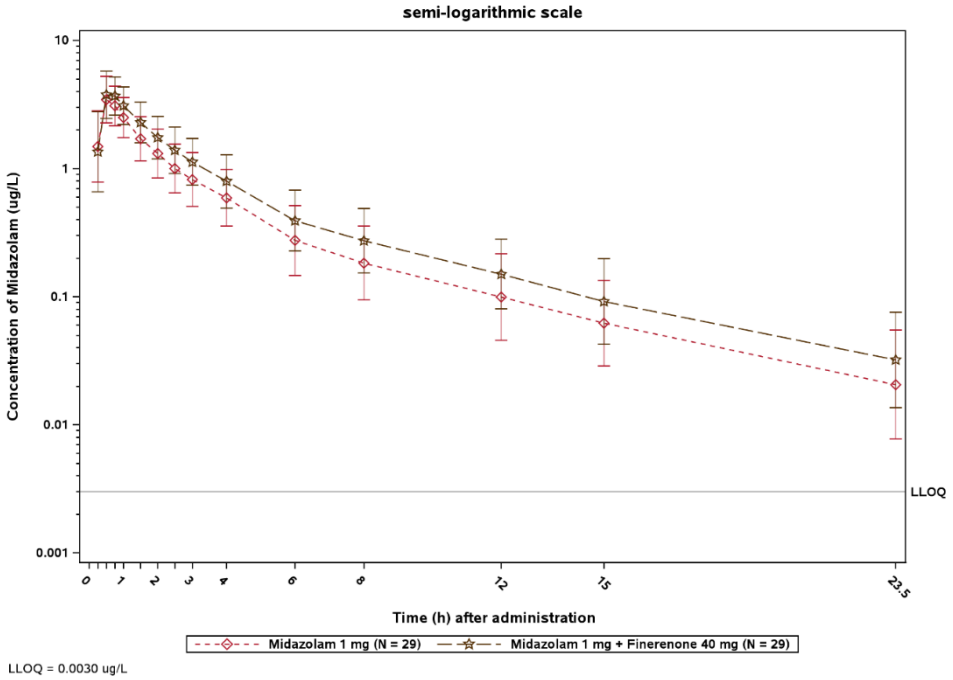
ミダゾラムの C_{max}（幾何平均値）は、ミダゾラムの単独投与で 3.61μg/L、フィネレノンとの併用投与で 4.16μg/L であり、フィネレノンとの併用投与でわずかに高かった。C_{max} の幾何 CV%はそれぞれ 40.0%及び 39.1%であった。

ミダゾラムの t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、いずれもフィネレノンとの併用投与による影響はみられなかった。t_{max}（中央値）はミダゾラムの単独投与及びフィネレノンとの併用投与でいずれも 0.5 時間であり、$t_{1/2}$（幾何平均値）はそれぞれ 5.01 時間及び 5.08 時間であった。

代謝物 1'OH-MDZ の AUC 及び C_{max}（幾何平均値）は、ミダゾラムを単独投与及びフィネレノンと併用投与したときで同様であった。ミダゾラムを単独投与及びフィネレノンと併用投与したときの 1'OH-MDZ の AUC（幾何平均値）はそれぞれ 2.63μg·h/L 及び 2.89μg·h/L、C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 1.18μg/L 及び 1.16μg/L であり、AUC 及び C_{max} の幾何 CV%は 37.9%～44.5%の範囲であった。

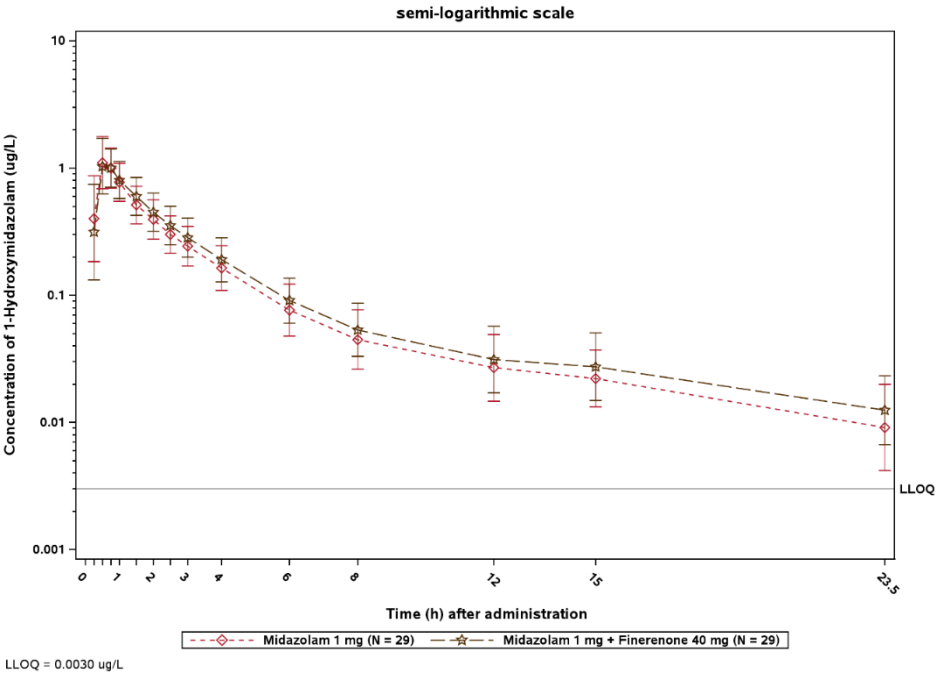
AUC 及び AUC(0-t_{last})に基づいて算出した代謝比〔MR_{AUC} 及び $MR_{AUC(0\text{-}tlast)}$（1'OH-MDZ/ミダゾラム）〕は、ミダゾラムの単独投与と比べフィネレノンとの併用投与でわずかに低く、フィネレノンとの併用投与によるミダゾラムの AUC の増加を反映していた（B002401/Table 8.4/37）。

図 2.7.6.4-2 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（片対数目盛り、幾何平均値/幾何 SD）（PKS）



LLOQ = lower limit of quantitation, SD = standard deviation
Source: B002401/Figure 8.4/2

図 2.7.6.4-3 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代謝物 1'OH-MDZ の濃度推移（片対数目盛り、幾何平均値/幾何 SD）（PKS）



LLOQ = lower limit of quantitation, SD = standard deviation
Source: B002401/Figure 8.4/3

表 2.7.6.4-4 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）〕（PKS）

Parameter	Unit	Midazolam 1 mg alone	Midazolam 1 mg with 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)
CL/F	L/h	116 / 49.3 (50.7 – 439)	88.3 / 44.0 (47.1 – 310)
V_Z/F	L	838 / 49.1 (370 – 2680)	647 / 43.8 (284 – 1560)

a Data are presented as median (range)
Source: B002401/Table 8.4/24, 8.4/31

表 2.7.6.4-5 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代謝物 1'OH-MDZ の薬物動態パラメータ〔幾何平均値/幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Midazolam 1 mg alone	Midazolam 1 mg with Finerenone 40 mg
AUC	µg·h/L	2.63 / 40.8 (1.27 – 5.53)	2.89 / 37.9 (1.49 – 7.04)
AUC(0-t_{last})	µg·h/L	2.51 / 39.0 (1.24 – 5.44)	2.79 / 36.4 (1.45 – 6.91)
C_{max}	µg/L	1.18 / 42.6 (0.638 – 2.92)	1.16 / 44.5 (0.593 – 2.63)
$t_{1/2}$	h	6.90 / 35.3 (4.27 – 15.0)	6.85 / 30.0 (4.56 – 16.2)
t_{max}[a]	h	0.500 (0.500 – 1.00)	0.500 (0.250 – 1.00)

a Data are presented as median (range)
Source: B002401/Table 8.4/25, 8.4/32

統計学的評価

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及び代謝物 1'OH-MDZ の薬物動態パラメータの幾何平均値の比（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 をそれぞれ表 2.7.6.4-6 及び表 2.7.6.4-7 に示す。

ミダゾラムを単独投与及びフィネレノンと併用投与したときのミダゾラムの 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 は 123%～140%であり、ミダゾラムの AUC はフィネレノンとの併用投与により増加した。AUC（幾何平均値）の比の点推定値及び両側 90%CI の上限値は生物学的同等性の判定基準である 80%～125%の範囲を上回った。

ミダゾラムを単独投与及びフィネレノンと併用投与したときのミダゾラムの 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 は 108%～122%であり、C_{max} の比の点推定値及び両側 90%CI は 80%～125%の範囲内にあった。

代謝物 1'OH-MDZ の AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比（ミダゾラム＋フィネレノン/ミダゾラム）の点推定値及び両側 90%CI については、いずれも 80%～125%の範囲内にあった。1'OH-MDZ の AUC 及び C_{max}（幾何平均値）の比の点推定値（両側 90%CI）はそれぞれ 113%（108%～119%）及び 99%（90%～109%）であった。

MR_{AUC} 及び $MR_{AUC(0-tlast)}$ の幾何平均値の比（ミダゾラム＋フィネレノン/ミダゾラム）の点推定値はいずれも 85%であり、両側 90%CI はそれぞれ 79%～92%及び 79%～91%であった。

表 2.7.6.4-6 血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータの幾何平均値の比（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〔幾何平均値/幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

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]

LS: least-squared, CI: confidence interval, CV: coefficient of variation, PI: predication interval
Source: B002401/Table 8.4/41 to 8.4/43

表 2.7.6.4-7 血漿中代謝物 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〔幾何平均値/幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	n	Geo. CV (%)	LS-mean (%)	90% CI (%)	95% PI (%)
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: predication interval
Source: B002401/Table 8.4/44 to 8.4/48

2.7.6.4.2.2.3 フィネレノン及び代謝物（M-1、M-2 及び M-3）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

フィネレノン 40mg を反復投与後にミダゾラム 1mg と併用投与（フィネレノン投与 10 日目にミダゾラム 1mg と同時投与）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 2.7.6.4-8 に、代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-9 に示す。

フィネレノン反復投与後にミダゾラムと併用投与したときのフィネレノンの $t_{max,md}$（中央値）は 0.750 時間（範囲：0.500～3.00 時間）であった。

フィネレノン反復投与後にミダゾラムと併用投与したときの代謝物 M-1、M-2 及び M-3 の $t_{max,md}$（中央値）はそれぞれ 2.50 時間、4.00 時間及び 5.97 時間であった。

表 2.7.6.4-8 フィネレノン 40mg を反復投与後にミダゾラム 1mg と併用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 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Finerenone 40 mg (with Midazolam 1 mg)
$AUC_{\tau,md}$	µg·h/L	1710 / 37.6 (624 – 3060)
$AUC_{\tau,md}/D$	$h/L \cdot 10^{-3}$	42.8 / 37.6 (15.6 - 76.5)
$AUC_{\tau,md,norm}$	kg·h/L	3.33 / 41.7 (1.00 - 5.84)
$C_{max,md}$	µg/L	481 / 35.7 (227 – 826)
$C_{max,md}/D$	$/L \cdot 10^{-3}$	12.0 / 35.7 (5.66 - 20.7)
$C_{max,md,norm}$	kg/L	0.936 / 41.4 (0.364 - 1.99)
$t_{1/2,md}$	h	3.28 / 33.8 (1.64 - 6.12)
$t_{max,md}$[a]	h	0.750 (0.500 - 3.00)

a median and range
Source: B002401/Table 8.4/26, 8.4/33

表 2.7.6.4-9 フィネレノン 40mg を反復投与後にミダゾラム 1mg と併用投与したときの血漿中 M-1、M-2 及び M-3 の薬物動態パラメータ〔幾何平均値/幾何 CV%（範囲）〕（PKS）

Parameter	Unit	Finerenone 40 mg (with Midazolam 1 mg)					
		M-1 (BAY 1040818)		M-2 (BAY 1088089)		M-3 (BAY 1088090)	
		n		n		n	
$AUC_{\tau,md}$	µg·h/L	29	4440 / 47.0 (1360 – 9870)	28	2770 / 35.5 (1120 – 5460)	27	975 / 24.2 (611 – 1600)
$AUC_{\tau,md}/D$	$h/L \cdot 10^{-3}$	29	112 / 47.0 (34.1 - 248)	28	66.8 / 35.5 (27.0 - 132)	27	22.7 / 24.2 (14.2 - 37.1)
$AUC_{\tau,md,norm}$	kg·h/L	29	8.68 / 53.0 (2.19 - 18.0)	28	5.20 / 41.3 (1.74 - 9.87)	27	1.78 / 27.5 (1.18 - 2.96)
$C_{max,md}$	µg/L	29	470 / 31.4 (230 – 796)	29	215 / 28.8 (92.8 – 446)	29	67.1 / 43.0 (30.0 – 151)
$C_{max,md}/D$	$/L \cdot 10^{-3}$	29	11.8 / 31.4 (5.78 - 20.0)	29	5.19 / 28.8 (2.24 - 10.7)	29	1.56 / 43.0 (0.699 - 3.51)
$C_{max,md,norm}$	kg/L	29	0.919 / 33.9 (0.421 - 1.48)	29	0.404 / 29.0 (0.163 - 0.697)	29	0.121 / 40.6 (0.0556 - 0.246)
$t_{max,md}$[a]	h	29	2.50 (0.500 - 4.07)	29	4.00 (1.52 - 12.0)	29	5.97 (2.50 - 12.0)
$t_{1/2,md}$	h	29	6.14 / 29.3 (3.45 - 14.2)	28	7.76 / 45.3 (3.59 - 22.5)	27	7.03 / 40.1 (3.35 - 16.6)

a median and range
Source: B002401/Table 8.4/27 to 8.4/29, Table 8.4/34 to 8.4/36

2.7.6.4.2.3 安全性の結果

本試験で認められたTEAEの発現例数及び発現割合を表 2.7.6.4-10に示す。

死亡及び重篤な TEAE は認められなかった。TEAE の重症度はいずれも軽度であった（B002401/Table 8.3.1/1）。

全体としてTEAEが14/30例（46.7%）に認められた。最も多く認められたTEAEは4例に発現した頭痛であり、次いで、悪心及びリパーゼ増加が各2例であった。

治験薬と関連のある TEAE として、レパグリニドと関連のある TEAE が 2 例（第 1 期の投与約3.5時間後に頭痛が1例、第3期の投与4時間後に低血糖が1例）、フィネレノン及びレパグリニドと関連のあるTEAEが1例（第3期の投与約5時間後に頭痛が1例）、並びにフィネレノン及びミダゾラムと関連のある TEAE が 1 例（第 4 期の投与約 3 時間後に第二度房室ブロックが 1例）に認められた（B002401/Table 8.3.1/3、8.3.1/5～7）。

なお、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た後、第2期に心室性期外収縮を発現した1例が第3期のフィネレノン投与開始前に試験を中止した（2.7.6.4.2.1.1）。本事象と治験薬との関連はないと判断された（B002401/Section 9.1）。

臨床検査、バイタルサイン及び心電図パラメータに、治験薬の投与による臨床的に意味のある影響は観察されなかった。臨床検査値の変動は軽度かつ一過性であった（B002401/Section 8.3.4、8.3.5）。

表 2.7.6.4-10 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC Preferred term MedDRA version 26.0	器官別大分類 基本語	Repaglinide 0.5 mg N=30 (100%)	Midazolam 1 mg N=30 (100%)	Finerenone 40 mg N=29 (100%)	Repaglinide 0.5 mg + Finerenone 40 mg N=29 (100%)	Midazolam 1 mg + Finerenone 40 mg N=29 (100%)	Total N=30 (100%)
Number (%) of participants with at least one such adverse event		2 (6.7%)	2 (6.7%)	6 (20.7%)	4 (13.8%)	4 (13.8%)	14 (46.7%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (3.3%)	0	0	2 (6.9%)	3 (10.0%)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (3.3%)
Atrioventricular block second degree	第二度房室ブロック	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (3.3%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (3.3%)	0	0	0	1 (3.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	2 (6.9%)	1 (3.4%)	0	3 (10.0%)
Nausea	悪心	0	0	1 (3.4%)	1 (3.4%)	0	2 (6.7%)
Tongue ulceration	舌潰瘍	0	0	1 (3.4%)	0	0	1 (3.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (3.4%)	0	0	1 (3.3%)
Catheter site haematoma	カテーテル留置部位血腫	0	0	1 (3.4%)	0	0	1 (3.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (3.3%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (3.3%)
Investigations	臨床検査	0	1 (3.3%)	1 (3.4%)	1 (3.4%)	0	3 (10.0%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (3.3%)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	1 (3.3%)	1 (3.4%)	0	0	2 (6.7%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (3.3%)
Hypoglycaemia	低血糖	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (3.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (3.4%)	0	1 (3.4%)	2 (6.7%)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (3.3%)
Myalgia	筋肉痛	0	0	1 (3.4%)	0	0	1 (3.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (6.7%)	0	2 (6.9%)	1 (3.4%)	0	4 (13.3%)
Headache	頭痛	2 (6.7%)	0	2 (6.9%)	1 (3.4%)	0	4 (13.3%)

Primary SOC Preferred term MedDRA version 26.0	器官別大分類 基本語	Repaglinide 0.5 mg N=30 (100%)	Midazolam 1 mg N=30 (100%)	Finerenone 40 mg N=29 (100%)	Repaglinide 0.5 mg + Finerenone 40 mg N=29 (100%)	Midazolam 1 mg + Finerenone 40 mg N=29 (100%)	Total N=30 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (3.3%)
Tonsillar hypertrophy	扁桃肥大	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (3.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (3.3%)
Erythema	紅斑	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (3.3%)
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (3.3%)

Note: As participants could have had AEs in more than one period and may be counted more than once, the total column is not the sum of the other columns.
SOC: system organ class
Source: B002401/Table 8.3.1/4

2.7.6.4.3 結論

- チトクローム P450（CYP）2C8 の基質であるレパグリニド 0.5mg の単回投与に対して、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、レパグリニドの曝露量（AUC 及び C_{max}）は単独投与と比べ増加した。フィネレノンとの併用投与によるレパグリニドの AUC 及び C_{max}（幾何平均値）の増加はそれぞれ 59%（両側 90%CI：50%～69%）及び 30%（両側 90%CI：20%～41%）であり、AUC に比べ C_{max} に顕著な影響は認められなかった。

- CYP3A4 の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、ミダゾラムの曝露量（AUC 及び C_{max}）は単独投与と比べ増加した。フィネレノンとの併用投与によるミダゾラムの AUC 及び C_{max}（幾何平均値）の増加はそれぞれ 31%（両側 90%CI：23%～40%）及び 15%（両側 90%CI：8%～22%）であり、C_{max} の比の点推定値及び両側 90%CI は 80%～125%の範囲内にあった。

- フィネレノン 40mg の単独での反復投与、並びにレパグリニド 0.5mg 又はミダゾラム 1mg の単回投与との併用投与は、健康男性及び女性被験者において安全であり、忍容性は良好であった。

2.7.6.5 【国際共同試験】左室駆出率 40%以上の心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 20103（報告書番号 B002803）

参照項目：5.3.5.1.1 B002803

2.7.6.5.1 試験計画の概要

試験の標題：

左室駆出率（LVEF）40%以上の心不全患者〔ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類Ⅱ～Ⅳ度）〕における罹患率及び死亡率に関して、フィネレノンの有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

実施医療機関：654 施設（37 ヵ国）

オーストラリア、オーストリア、ドイツ、デンマーク、英国、イスラエル、オランダ、ニュージーランド、スペイン、イタリア、ポルトガル、チェコ、ハンガリー、ポーランド、スロバキア、ブルガリア、ギリシャ、ルーマニア、トルコ、フィンランド、リトアニア、ラトビア、ロシア、ウクライナ、中国、香港、インド、日本、韓国、マレーシア、台湾、カナダ、米国、アルゼンチン、ブラジル、コロンビア、メキシコ

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅲ相
最初の被験者の組入れ日：2020 年 9 月 14 日 最後の被験者の完了日： 2024 年 6 月 14 日	

目的：

主要目的

- 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。

副次目的

- 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比較する。
- フィネレノンの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法：

本試験は、LVEF 40%以上の心不全患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、イベント主導型試験である。

スクリーニング期間：被験者から文書による同意を得た後、無作為割付け前に、被験者の適格性を確認するスクリーニング来院を実施した。スクリーニング期間は最長 2 週間とした。

治験薬投与期間：スクリーニング来院後 2 週間以内に、適格と判断された被験者を国/地域及び LVEF（60%未満、60%以上）を層別因子として、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、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。

無作為割付け後の規定来院として、第 1 ヵ月に来院 2、第 3 ヵ月に来院 3 を設定し、これ以降は第 12 ヵ月の来院 6 まで 3 ヵ月ごとに設定した。第 14 ヵ月から試験終了までは、2 ヵ月ごとに電話連絡と来院を交互に実施した。規定来院以外に、被験者は治験責任（分担）医師の判断で試験期間中いつでも来院できることとした。

（1）有効性主要評価項目のイベントが目標件数に達した後、治験依頼者が終了の決定をした場合、又は（2）独立した立場にあるデータモニタリング委員会の勧告に従って、本試験が早期に中

止された場合、のいずれかに該当するまで、無作為割付されたすべての被験者が本試験への参加を継続することとした。

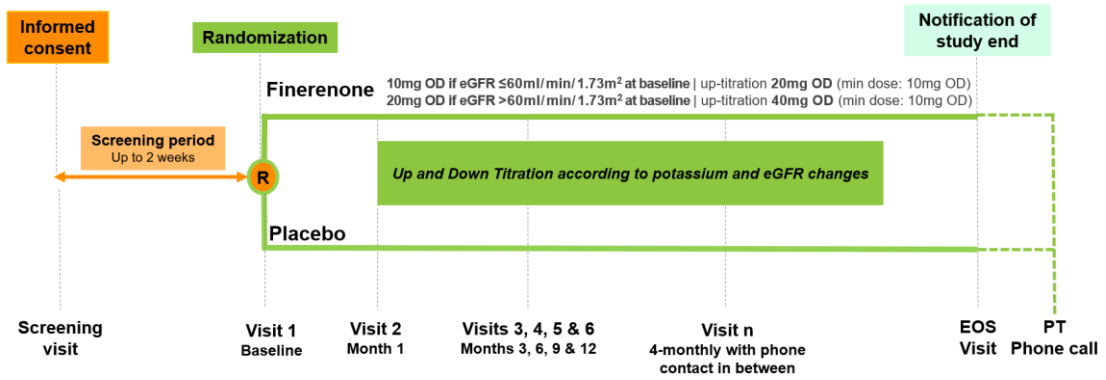
治験薬の投与を中止すべき安全性上の理由が認められる場合を除き、本試験終了まで二重盲検下で治験薬の投与を継続した。

治験薬投与終了後の追跡調査期間：治験薬の最終投与日から最終来院日までの期間を「治験薬投与終了後の追跡調査期間」とした。

治験薬投与を早期に中止した場合は、治験実施計画書に規定されたすべての来院を被験者に実施させ、規定されたすべての評価を実施した。

本試験終了時に治験薬の投与を継続している被験者は、試験終了時来院の日に治験薬の投与を終了し、治験薬最終投与 30＋5 日後に追跡調査来院（電話連絡）を実施した。

試験デザインの概略を以下に示す。



eGFR = estimated glomerular filtration rate, EOS = end of study, OD = once daily, PT = post treatment

被験薬：

フィネレノン即放（IR）錠 10mg、20mg 及び 40mg

用法・用量

フィネレノン IR 錠 10mg、20mg 又は 40mg 1 錠を 1 日 1 回、毎日ほぼ同じ時間（午前中が望ましい）に経口投与した。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）値に基づき決定し、以下のような投与スキームで調整した。

- eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以下の場合は、開始用量を 10mg とし、維持用量を 20mg とした。本被験者群では、10mg を最小用量とし、20mg を最大許容用量とした。
- eGFR が 60mL/min/1.73m^2 を超える場合は、開始用量を 20mg とし、維持用量を 40mg とした。本被験者群では、10mg を最小用量とし、40mg を最大許容用量とした。

来院 2（第 1 ヵ月）以降に、血清/血漿中カリウム値が 5.0mmol/L 未満、かつ eGFR の低下率が前回の規定来院時と比較して 30%未満の場合は、治験薬を一段階上の用量に増量、又は最大許容用量での投与を維持した。治験薬の増量は、規定又は規定外来院日のいずれでも実施可能としたが、治験薬が過去 4 週間±7 日間にわたり一定用量で投与されていたことを条件とした。

安全性上の理由で必要な場合には、治験薬を一段階下の用量に減量し、10mg で投与していた場合は治験薬の投与を中断した。安全性上の理由による治験薬の減量又は投与中断は、治験薬投与開始以降いつでも実施可能とした。7 日間を超えて投与中断した場合、一段階下の用量に減量して投与を再開した。

治験薬の増量時又は 7 日間を超える投与中断後の再開時は、4 週間±7 日後に追加の規定外安全性評価来院を必ず実施し、カリウム値及び腎機能をモニタリングした。

投与期間

約 18～42 ヵ月の予定とし、予定されているイベント数に達するまで投与を行った。

対照薬：

プラセボ錠

用法・用量

プラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回、毎日ほぼ同じ時間（午前中が望ましい）に経口投与。

投与期間

約 18～42 ヵ月の予定とし、予定されているイベント数に達するまで投与を行った。

選択・除外基準：

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）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、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等度の CYP3A4 誘導剤による全身療法が中止できないもの

有効性の評価項目：

主要評価項目

- 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）

副次評価項目

- 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

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、非致死的脳卒中又は心不全による入院）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
- 院外生存日数
- 心房細動の新規発現までの期間
- 57%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 57%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
- eGFR のベースラインからの変化
- 全期間の 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 の平均変化率
- 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
- 以下の健康関連 QoL 質問票で評価した QoL サマリースコアのベースラインからの変化：KCCQ、EuroQol Group 5-dimension, 5-level（EQ-5D-5L）及び EuroQol Group visual analogue scale（EQ-VAS）

薬物動態の評価項目：

来院 3（第 3 ヵ月±3 日）、来院 6（第 12 ヵ月±6 日）及び来院 10（第 20 ヵ月±7 日）以降 4 来院（8 ヵ月）ごと（来院 14、18 など）の血漿中フィネレノン濃度

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）、バイオマーカー〔NT-proBNP及び高感度トロポニンT（hs-TnT）濃度〕、バイタルサイン（心拍数及び血圧）、体重及び体格指数（BMI）

本試験では、事前に特定した疾患関連アウトカムイベント（心不全イベント、心筋梗塞、脳卒中、新規の心房細動及び心房粗動、腎複合エンドポイント）を有害事象として記録せず、有効性評価項目のイベントとして分類した。日本及びインドでは、規制要件に準拠するために、一部の疾患関連アウトカムイベントを有害事象及び該当する場合には重篤な有害事象としても記録した。これらは有効性評価項目のアウトカムイベントの集計に含まれることから、事象の二重集計を避けるため、有害事象の要約表から除外した。

被験者数：

目標被験者数：

約6,000例（中間解析時に主要評価項目イベントの発現率が予想より低かったため、無作為割付けの目標被験者数を当初予定した約5,500例から追加した）

設定根拠：

目標被験者数は、心不全イベントと心血管死の相関を説明するため、また、ベースラインの重症度/ハザードに関する被験者の不均一性をモデル化するため、joint frailtyを仮定したシミュレーション試験に基づいて決定した。すなわち、被験者固有のfrailtyがγ分布に従うとし、心不全イベントは均一なポアソン過程を取り、心血管死までの期間は指数分布に従うと仮定した。更に、frailtyの項は心不全イベントと心血管死で同様であると仮定した。

プラセボ群に対して、心血管死の指数分布における発現率は被験者1例あたり0.005125件/月、心不全による緊急受診も含めた心不全イベントのポアソン過程における発現率は被験者1例あたり0.0182件/月と想定された。この結果、プラセボ群における複合エンドポイントの最初のイベント及び心血管死の年間発現率（件/100患者・年）はそれぞれ12.5件及び4.6件と想定された。複合エンドポイントのイベント全体と最初のイベントの比率を約1.8とするため、frailtyの分散を5.0とした。心血管系以外の原因による死亡は発現率を被験者1例あたり0.0016件/月とする指数分布に従う打ち切りイベントとしてシミュレーションした。

治療効果については、心血管死のハザード比を0.8、心不全イベントの発現率比を0.75と仮定した。約5,500例の被験者を無作為化した場合、約1,310件の初回イベント及び約2,375件の全イベントが観察されると予測され、両側有意水準5%で効果を検出できる検出力は90%となった。これらの仮定に基づくと、フィネレノン群では主要評価項目の発現率が19%低下すると予測された。年間の治験薬投与中止率を5%と仮定し、フィネレノン群の被験者における投与中止後のイベント発現リスクはプラセボ群の被験者と同様であり、プラセボの投与を中止した被験者におけるイベント発現率は変化しないとした。治験薬の投与を中止した被験者も本試験での観察を継続すると予測した。

解析方法：

解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）：無作為割付けされたすべての被験者。無作為割付けされた治験薬に基づいて解析を行った。明らかな無作為化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。

安全性解析対象集団（SAF）：各投与群に無作為割付けされ、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者。実際に投与された治験薬に基づいて解析を行った。

薬物動態解析対象集団（PKS）：フィネレノンが投与されたすべての被験者（重大な GCP 違反を理由に除外された被験者を除く）で、適切な血漿中フィネレノン濃度が 1 ポイント以上あり、薬物動態データの評価の妨げになる妥当な所見がないもの。

有効性の解析

有効性の主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目の解析は FAS を対象として行った。なお、一部の補足的解析のみ SAF を対象として行った。

主要評価項目及び副次評価項目の解析に使用された試験期間中のイベントは、臨床イベント判定委員会が評価した。ただし、副次評価項目の「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」は中央検査機関の測定値に基づいた。

主要評価項目である心血管複合エンドポイント〔心血管死及びすべての（初発及び再発）心不全イベント（心不全による入院又は心不全による緊急受診）〕の主要解析として、投与群を固定効果とし、層別解析のためにプールされた地域及び LVEF（60%未満、60%以上）を層別因子とした Andersen-Gill モデル[1)] を使用し、フィネレノンによるイベント発現率の低減効果がプラセボより優れているか否かを検討した。被験者内でのイベントと時間の相関を説明するため、ロバスト標準誤差を用いた。主要評価項目の発現率の両側 95%信頼区間（CI）はロバスト分散推定量を用いたポアソンモデルに基づき算出し、Andersen-Gill モデルで発現率比（Rate Ratio：フィネレノン群/プラセボ群）の点推定値とその両側 95%CI を求めた。解析時点で心血管複合エンドポイントが発現していなかった被験者は、最後に連絡を取った日又は心血管系以外の原因による死亡日で打ち切った。主要評価項目の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ついては、層別 Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比の点推定値とその両側 95%CI を求めた。更に、主要評価項目の平均累積関数の Nelson-Aalen 推定値、並びに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の累積発現関数の Aalen-Johansen 推定値のプロットを作成した。

主要評価項目の感度分析として、層別因子及び投与群を共変量とし、追跡期間の対数をオフセットとして含む負の二項分布回帰モデルを用いた解析を行った。Ghosh and Lin による競合リスクアプローチ[2)] に基づく心血管複合エンドポイントの平均累積関数のプロット及び要約も示した。

主要評価項目の補足的解析として、主要評価項目の構成要素である心血管死までの期間及び心血管複合エンドポイントの最初の発現までの期間については、層別 Cox 比例ハザード回帰分析を用いてハザード比の点推定値とその両側 95%CI を求め、累積発現関数の Aalen-Johansen 推定値のプロットを作成した。その他、心不全による緊急受診を除外し心血管死及び心不全による入院のみをイベントとみなす解析、心不全イベントによるものに限定した心血管死及び心不全イベントのみをイベントとみなす解析、すべての原因による死亡及びすべての（初発及び再発）心不全イベントをイベントとみなす解析、SAF を対象とした On-treatment 解析、total-time 法及び条件付き gap-time モデルを用いた解析、逐次打ち切りを用いた解析、心血管複合エンドポイントに含まれるイベントが多数発現した被験者の影響の検討、並びにナトリウム-グルコース共輸送体（SGLT）2 阻害薬使用の影響の検討を行った。

副次評価項目及び探索的評価項目について、すべての（初発及び再発）イベントを評価対象としている場合は、主要評価項目の主要解析と同様の解析を行い、イベントの最初の発現までの期間である場合は、補足的解析の心血管複合エンドポイントの最初の発現までの期間と同様の解析、すべての原因による死亡までの期間は、補足的解析の心血管死と同様の解析を行った。

KCCQ-TSS のベースラインからの変化量については、投与群、ベースライン、来院、ベースラインと来院の交互作用及び層別因子を含む mixed-effects model for repeated measures（MMRM）解析を用い、フィネレノン群とプラセボ群の差とその両側 95%CI を算出した。

NYHA 心機能分類のベースラインからの改善については、投与群の因子及び層別化レベルを含むロジスティック回帰モデルで解析し、フィネレノン群/プラセボ群のオッズ比及びその両側 95%CI を算出した。

主要評価項目及び副次評価項目（すべての原因による死亡を除く）には、逐次的検定手順を使用した。有効性の正式な中間解析を考慮し、全体の両側有意水準を 0.05 に維持するために、最終解析の両側有意水準に若干の調整を加えた（α＝0.04967）。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い、統計的推測を行うこととした。副次評価項目の検定手順は、次の通りである。

1. すべての心不全イベントは、主要評価項目と同じ両側有意水準αで検定する。
2. すべての心不全イベントに対する仮説が棄却された場合に限り、Bonferroni-Holm 法を用いて NYHA 心機能分類及び KCCQ の評価項目の検定を行う。すなわち、2 つの評価項目である NYHA 心機能分類及び KCCQ の仮説のうち少なくとも 1 つを両側有意水準α/2 で棄却できる場合には、もう 1 つの評価項目を両側有意水準αで検定する。
3. 上述のすべての副次評価項目に関する仮説が棄却された場合に限り、50%腎複合エンドポイントを両側有意水準αで検定する。

検定の結果が有意でなく、逐次的検定が中止となった場合、残りの有効性副次評価項目の検定は探索的なものとしてのみ実施した。また、主要評価項目及びその他の有効性副次評価項目に関する有意水準を維持する方法とは別に、ハードな評価項目及びベネフィット-リスクの客観的指標として、主要仮説が棄却された場合、すべての原因による死亡までの期間を両側有意水準 5%で検定することとした。主要評価項目のもう 1 つの構成要素である心血管死についても、主要仮説の棄却後に主要評価項目と同じ両側有意水準αで検定した。

更に、主要評価項目及び副次評価項目については、事前に規定した 17 の部分集団を用いた解析を行った。

<u>薬物動態の解析</u>

薬物動態の解析は PKS を対象として行った。各来院時の血漿中濃度－時間データを投与量及び来院ごとに記述的に要約した。個々の血漿中濃度－実際の相対試験時間（治験薬投与後のサンプル採取時間）のプロットを作成した。

また、母集団薬物動態解析法を用いた濃度データの評価及び薬物動態/薬力学解析を実施し、別途報告書を作成した。

<u>安全性の解析</u>

安全性の解析は SAF を対象として行った。

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、治験薬の初回投与から最終投与 3 日後までに発現、又は悪化したすべての事象と定義した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.27.0 の基本語及び器官別大分類を用いてコード化した。有害事象の重症度は、軽度（容易に我慢でき、不快さがわずかであり、日常生活に支障を来さないもの）、中等度（かなり不快であり、日常生活に支障を来すもの）、高度（日常生活を妨げるもの）の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

臨床検査項目のうち、以下の安全性パラメータについては、安全性イベントが認められた患者の数及び割合を投与群、来院並びに各投与時点（規定外の評価も含む）及び治験薬の最終投与 3 日後までの期間中の特定の時点ごとに示した。層別因子別の評価も行った。以下の区分に従って、患者の数及び割合の要約を示した。

- 絶対血清カリウム値：5.0mmol/L 超、5.5mmol/L 超、6.0mmol/L 超及び 7.0mmol/L 超
- eGFR のベースラインからの相対的な低下割合：25%以上、30%以上、40%以上、50%以上及び 57%以上
- eGFR の絶対値：30mL/min/1.73m^2 未満
- 血清クレアチニン値のベースラインからの増加量：0.3mg/dL 超及び 0.5mg/dL 超

連続修正を行った個別の探索的カイ 2 乗検定により、各投与時点（規定外の評価も含む）及び治験薬の最終投与 3 日後までの期間中の特定の時点で各イベント（非層別化）が認められた患者の割合をフィネレノン群とプラセボ群で比較した。2×2 分割表の少なくとも 1 つのセルで被験者数の期待値が 5 未満であった場合、カイ 2 乗検定の代わりに Fisher の正確確率検定を用いることとした。各投与群及び群間差の推定値及び両側 95%CI を算出した。各投与群の CI は Clopper-Pearson 法により算出し、群間差については条件なしの正確信頼限界を算出した。

2.7.6.5.2 成績

2.7.6.5.2.1 試験対象集団

2.7.6.5.2.1.1 被験者の内訳

本試験に 7,463 例が組入れられ、このうち 1,447 例がスクリーニング不適格であった。6,016 例をフィネレノン群（3,011 例）又はプラセボ群（3,005 例）に無作為に割付けた（B002803/Table 8.1.1/15）。

無作為割付けされた被験者から重大な GCP 違反を認めた被験者 15 例を除いた 6,001 例（フィネレノン群 3,003 例、プラセボ群 2,998 例）のうち、5,986 例が少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた。その内訳はフィネレノン群で 2,993 例及びプラセボ群で 2,993 例であった。治験薬の投与を完了した被験者は 4,072 例（67.9%）であり、その内訳はフィネレノン群で 2,051 例（68.3%）及びプラセボ群で 2,021 例（67.4%）であった。治験薬の投与を完了しなかった被験者は 1,929 例（32.1%）であり、その内訳はフィネレノン群で 952 例（31.7%）及びプラセボ群で 977 例（32.6%）であった。治験薬の投与を完了しなかった主な理由は、死亡〔688 例（11.5%）〕、被験者の判断〔429 例（7.1%）〕及び有害事象〔270 例（4.5%）〕であった。治験薬の投与を完了しなかった理由が新型コロナウイルス感染症（COVID-19）であった被験者は 21 例、ロシア/ウクライナ危機であった被験者は 6 例であった（B002803/Table 8.1.1/15、8.1.1/18）。

被験者は、治験薬の投与が中止された場合でも、試験を継続することが推奨された。試験を完了した被験者、すなわち試験終了通知までに死亡した被験者又は試験終了通知後に連絡を取った被験者はフィネレノン群で 2,996 例（99.5%）及びプラセボ群で 2,986 例（99.4%）であった。試験を完了しなかった理由は、同意撤回がフィネレノン群 6 例及びプラセボ群 7 例、追跡不能がフィネレノン群 1 例及びプラセボ群 5 例であった（B002803/Table 8.1.1/15）。

2.7.6.5.2.1.2 解析対象集団

無作為割付けされた 6,016 例のうち、15 例を重大な GCP 違反のためすべての解析から除外し、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。FAS のうち、治験薬の投与を受けなかった 15 例を除外し、5,986 例（フィネレノン群 2,993 例、プラセボ群 2,993 例）を SAF とした。FAS のフィネレノン群のうち、適切な血漿中フィネレノン濃度が 1 ポイント以上あり、薬物動態データの評価の妨げになる妥当な所見がない 2,670 例を PKS とした（B002803/Table 8.1.1/13）。

2.7.6.5.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

FAS における被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.5-1 に示す。

人口統計学的特性は概して両群間で同様であった。

FAS の 6,001 例のうち、2,732 例（45.5%）が女性であった。ほとんどの被験者は白人（4,735 例、78.9%）又はアジア人（996 例、16.6%）であった。

平均年齢±標準偏差（SD）は 71.99±9.65 歳であった。割合の高かった年齢層は、65～74 歳が 2,181 例（36.3%）及び 75～84 歳が 2,090 例（34.8%）であった。平均 BMI±SD は 29.94±6.12kg/m^{2}であった（B002803/Table 8.1.1/23）。

表 2.7.6.5-1 人口統計学的特性（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 (SD)	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 (SD)	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%)

	Finerenone N=3003 (100%)	Placebo N=2998 (100%)
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%)

SD = standard deviation

Source: B002803/Table 8.1.1/23

他のベースライン特性を表 2.7.6.5-2 に示す。

ベースライン特性は概して両群間で同様であった。

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〔2,674 例（44.6%）〕又は LVEF 50%未満〔2,172 例（36.2%）〕であった。LVEF 40%未満となった経験（すなわち、心不全の回復又は LVEF が改善した心不全の経験）のある被験者は 273 例（4.5%）であった。NYHA 心機能分類ではⅡ度が最も多く〔4,146 例（69.1%）〕、次いでⅢ度〔1,813 例（30.2%）〕であった。無作為割付け前の最新の心不全イベントの発現時期では、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最も多く 2,754 例（45.9%）であり、次いで無作為割付けの 7 日より前 3 ヵ月以内で 2,028 例（33.8%）であり、無作為割付け前 7 日以内は 1,219 例（20.3%）であった。ベースラインの心電図（ECG）で心房細動が確認された被験者は 2,293 例（38.2%）であった。

ベースラインの SBP の平均値±SD は 129.39±15.32mmHg であった。ベースラインの SBP が 90mmHg 以上 130mmHg 未満又は 130mmHg 以上 160mmHg 未満であった被験者が同程度であり、それぞれ 2,975 例（49.6%）及び 2,888 例（48.1%）であった。

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 は、60mL/min/1.73m^2 以上が 3,113 例（51.9%）、60mL/min/1.73m^2 未満が 2,888 例（48.1%）であり、45mL/min/1.73m^2 未満は 1,332 例（22.2%）であった。ベースラインの UACR の幾何平均値（幾何 SD）は 24.77±5.53mg/g であった。ベースラインのアルブミン尿カテゴリーは、30mg/g 未満が 3,511 例（58.5%）、30mg/g 以上 300mg/g 未満が 1,712 例（28.5%）、300mg/g 以上が 574 例（9.6%）であった。

ベースラインの血清カリウム値の平均値±SD は 4.37±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は 3,927 例（65.4%）であった。

ベースラインの NT-proBNP の中央値は 1041.40pg/mL であった。

ベースラインで糖尿病に罹患している被験者は 2,439 例（40.6%）であった（B002803/Table 8.1.1/27）。

表 2.7.6.5-2 他のベースライン特性（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%)
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

	Finerenone N=3003 (100%)	Placebo N=2998 (100%)
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
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, SD = standard deviation, GLT-2 = sodium-glucose co-transporter-2, UACR = urinary albumin-to-creatinine ratio
Source: B002803/Table 8.1.1/27

病歴

病歴は FAS の全例に認められた（B002803/Table 8.1.2/3）。

FAS における本試験で事前に特定された注目すべき病歴を有していた被験者数を表 2.7.6.5-3 に示す。

注目すべき病歴は、両群間で同様であった。FAS の全例（6,001 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（5,979 例、99.6%）で持続していた。その他に多かった病歴は、高血圧が 5,325 例（88.7%）、次いで心房細動又は心房粗動が 3,319 例（55.3%）、2

型糖尿病が 2,440 例（40.7%）及び冠動脈疾患が 2,300 例（38.3%）であった（B002803/Table 8.1.2/1）。

表 2.7.6.5-3 注目すべき病歴を有していた被験者数（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

前治療薬及び併用薬

FAS のほぼ全例が、前治療薬（終了日を問わず無作為割付け前に開始した薬剤）を使用していた（B002803/Table 8.1.3/1）。FAS の全例が、試験期間中に併用薬を使用していた（B002803/Table 8.1.3/2）。

前治療薬及び併用薬の使用状況は両群間で同様であった。

本試験で事前に取り決めた注目すべき薬剤について、ベースラインでは、FAS（6,001 例）のほぼ全例が利尿薬を使用しており、その内訳はループ利尿薬が 5,239 例（87.3%）、サイアザイド系利尿薬が 831 例（13.8%）であった。多くの被験者がアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）若しくはアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）〔4,758 例（79.3%）〕又はアンジオテンシン受容体/ネプリライシン阻害薬（ARNI）〔513 例（8.5%）〕を使用していた。また、β遮断薬〔5,095 例（84.9%）〕、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）基質〔4,574 例（76.2%）〕、スタチン〔4,049 例（67.5%）〕についても多く使用されていた。SGLT2 阻害薬は 817 例（13.6%）

が使用していた（B002803/Table 8.1.3/4）。なお、SGLT2 阻害薬を治験薬投与開始後に新たに開始した被験者は 1,252 例（20.9%）であった（B002803/Table 8.1.3/6）。

治験薬投与開始後に新たに開始した併用薬は、両群間でおおむね同様であった。例外として、ベースラインで使用しておらず治験薬投与開始後に新たに開始した被験者の割合が、高カリウム血症治療薬はフィネレノン群（3.4%、102/3,003 例）でプラセボ群（1.4%、41/2,998 例）と比較して高く、カリウム補給剤はフィネレノン群（12.8%、385 例）と比較してプラセボ群（18.6%、557 例）で高かった。カルシウム拮抗薬はフィネレノン群で 523 例（17.4%）及びプラセボ群で 591 例（19.7%）、SGLT2 阻害薬はフィネレノン群で 596 例（19.8%）及びプラセボ群で 656 例（21.9%）であった（B002803/Table 8.1.3/6）。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は B002803/Table 8.1.3/7 を参照のこと。

ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）を治験薬投与開始後に新たに開始した被験者は、フィネレノン群で 410 例（13.7%）及びプラセボ群で 418 例（13.9%）であった。最も多く開始された MRA はスピロノラクトンであり、フィネレノン群で 301 例（10.0%）及びプラセボ群で 303 例（10.1%）であった。ただし、MRA は大半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 108 例（3.6%）及びプラセボ群で 144 例（4.8%）であった（B002803/Table 8.1.3/8）。

2.7.6.5.2.2 有効性の結果

2.7.6.5.2.2.1 治験薬の投与状況

FAS において、服薬遵守率の中央値は 99.54%であり、両群で 99%を超えていた。服薬遵守率が 80%～120%の範囲内であった被験者の割合は、フィネレノン群で 90.2%（2,708/3,003 例）及びプラセボ群で 91.0%（2,727/2,998 例）であった（B002803/Table 8.1.4/1）。

2.7.6.5.2.2.2 主要評価項目

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 2.7.6.5-4 に示す。

心血管複合エンドポイントはフィネレノン群で 624/3,003 例（20.8%）に 1,083 件、プラセボ群で 719/2,998 例（24.0%）に 1,283 件発現した。発現率（100 患者年あたり）はフィネレノン群で 14.88 件及びプラセボ群で 17.70 件であった。プラセボ群に対するフィネレノン群の発現率比（両側 95%CI）は 0.84（0.74～0.95）であり、プラセボ群と比較してフィネレノン群で心血管複合エンドポイントの発現率が低下した。p 値は 0.0072 と事前に規定した本検定に適用される有意水準 0.04967 を下回り、統計学的に有意な差が認められた（B002803/Table 8.2.1/1）。

1 被験者あたりの心血管複合エンドポイントの発現件数は、ほとんどの被験者で 2 件以下であった。発現件数が 1 件であった被験者はフィネレノン群で 393 例（13.1%）及びプラセボ群で 427 例（14.2%）、2 件であった被験者はフィネレノン群で 115 例（3.8%）及びプラセボ群で 161 例（5.4%）であり、5 件以上であった被験者はフィネレノン群で 28 例（0.9%）及びプラセボ群で 32 例（1.1%）とわずかであった（B002803/Table 8.2.1.1/2）。

心血管複合エンドポイントの構成要素である心血管死に関する解析結果は 2.7.6.5.2.2.2.2 に、すべての（初発及び再発）心不全イベントに関する解析結果は 2.7.6.5.2.2.3.1 に示す。

表 2.7.6.5-4 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〔すべての（初発及び再発）イベントの解析、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	-

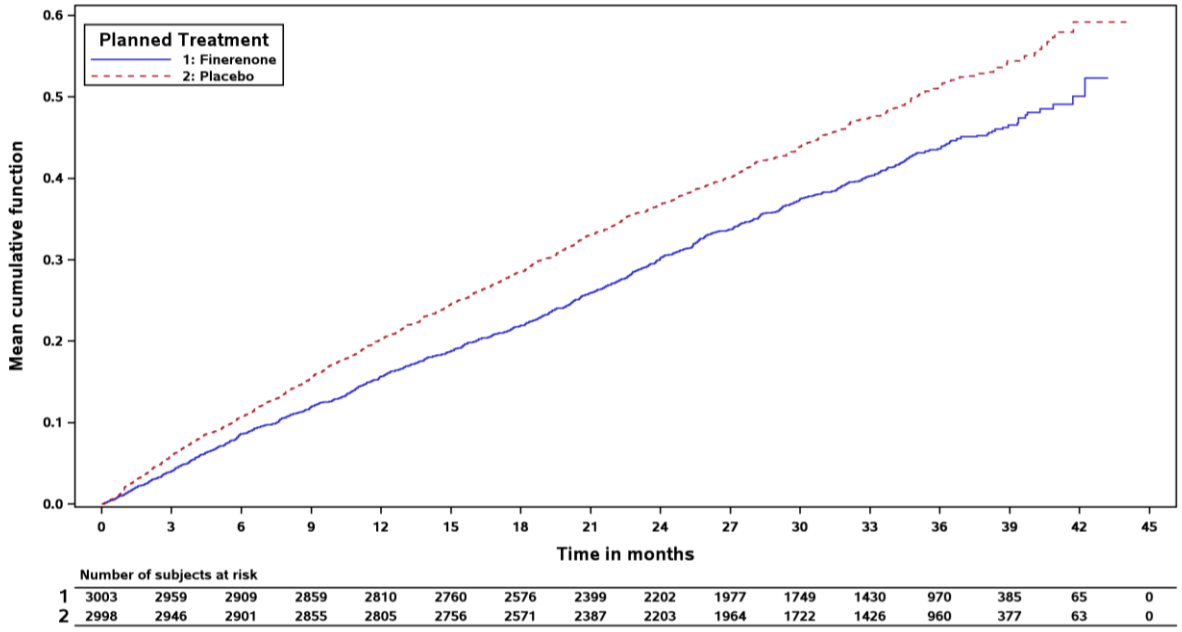
a Rate ratio from stratified Andersen-Gill model (Finerenone/Placebo) [95% CI]
b Cause-specific hazard ratio from stratified Cox proportional hazards model (Finerenone/Placebo) [95% CI]
Events were adjudicated by an independent adjudication committee and considered from randomization up until the cut-off 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 2.7.6.5-1 に示す。平均累積関数は B002803/Table 8.2.1.1/4 を参照のこと。

フィネレノン群とプラセボ群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 推定値は、早期及び継続的な乖離を示した。プラセボ群と比較してフィネレノン群では、1 被験者あたりの心血管複合エンドポイントの発現件数の平均値が、第 12 ヵ月では 0.046 件、第 24 ヵ月では 0.066 件、第 36 ヵ月では 0.079 件少なかった。

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ける累積発現関数の Aalen-Johansen 推定値は B002803/Figure 8.2.1.1/1、累積発現関数は Table 8.2.1.1/4 を参照のこと。

図 2.7.6.5-1 心血管複合エンドポイントにおける平均累積関数の Nelson-Aalen 推定値（FAS）



CV = cardiovascular, HF = heart failure, HHF = hospitalization for heart failure
Source: B002803/Figure 8.2.1.1/1

COVID-19 の影響及びロシア/ウクライナ危機の影響は B002803/Section 5.1.7.1 及び 5.1.7.2 を参照のこと。

2.7.6.5.2.2.2.1 感度分析

主要評価項目の感度分析として、層別因子及び投与群を共変量とし、追跡期間の対数をオフセットとして含む負の二項分布回帰モデルを用いた解析を行った。心血管複合エンドポイントのプラセボ群に対するフィネレノン群の発現率比（両側 95%CI）は 0.84（0.73～0.97）であり、主要解析と同様の結果が得られた（B002803/Table 8.2.1.2/1）。

もう 1 つの感度分析として、Ghosh and Lin による競合リスクアプローチに基づく心血管複合エンドポイントの平均累積関数のプロット及び要約も示した。Ghosh and Lin の推定値では、プラセボ群と比較してフィネレノン群では、1 被験者あたりの心血管複合エンドポイントの発現件数の平均値が、第 12 ヵ月では 0.045 件、第 24 ヵ月では 0.064 件、第 36 ヵ月では 0.076 件少なかった（B002803/Figure 8.2.1.2/1、Table 8.2.1.2/2）。

2.7.6.5.2.2.2.2 補足的解析：心血管死

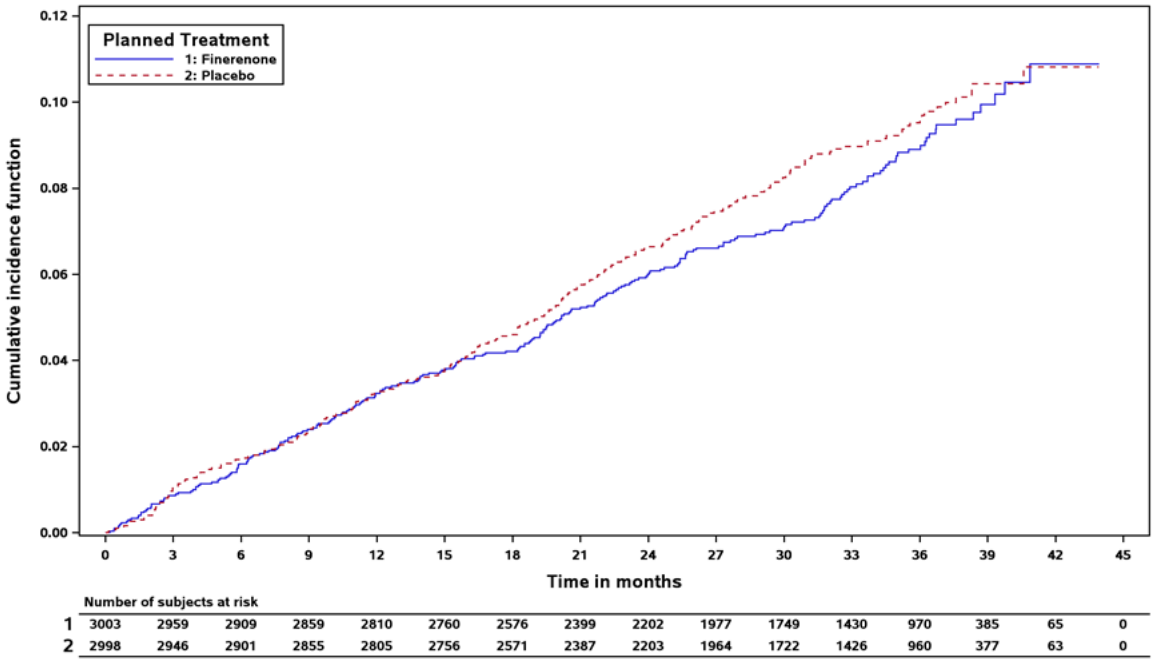
補足的解析の一部として、心血管複合エンドポイントの構成要素の 1 つである心血管死に関して別途解析を行った。

心血管死はフィネレノン群で 242/3,003 例（8.1%）及びプラセボ群で 260/2,998 例（8.7%）に認められた（表 2.7.6.5-4）。イベント発現率（100 患者年あたり）はフィネレノン群で 3.33 例及びプラセボ群で 3.59 例であった。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（B002803/Table 8.2.1.3/1、8.2.1.3/2）。

心血管死の内訳は B002803/Table 8.2.1.3/1 を参照のこと。

心血管死における累積発現関数の Aalen-Johansen 推定値のプロットを図 2.7.6.5-2 に示す。累積発現関数は B002803/Table 8.2.1.3/3 を参照のこと。

図 2.7.6.5-2 心血管死における累積発現関数の Aalen-Johansen 推定値（FAS）



CV = cardiovascular
Source: B002803/Figure 8.2.1.3/1

2.7.6.5.2.2.2.3 補足的解析：心血管複合エンドポイントの最初の発現までの期間

心血管複合エンドポイント及び各構成要素の最初の発現までの期間に関する解析結果の要約を表 2.7.6.5-5 に示す。

心血管複合エンドポイントの最初の発現までの期間に関する解析結果は、主要解析の結果（表 2.7.6.5-4）とおおむね同様であった。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）。

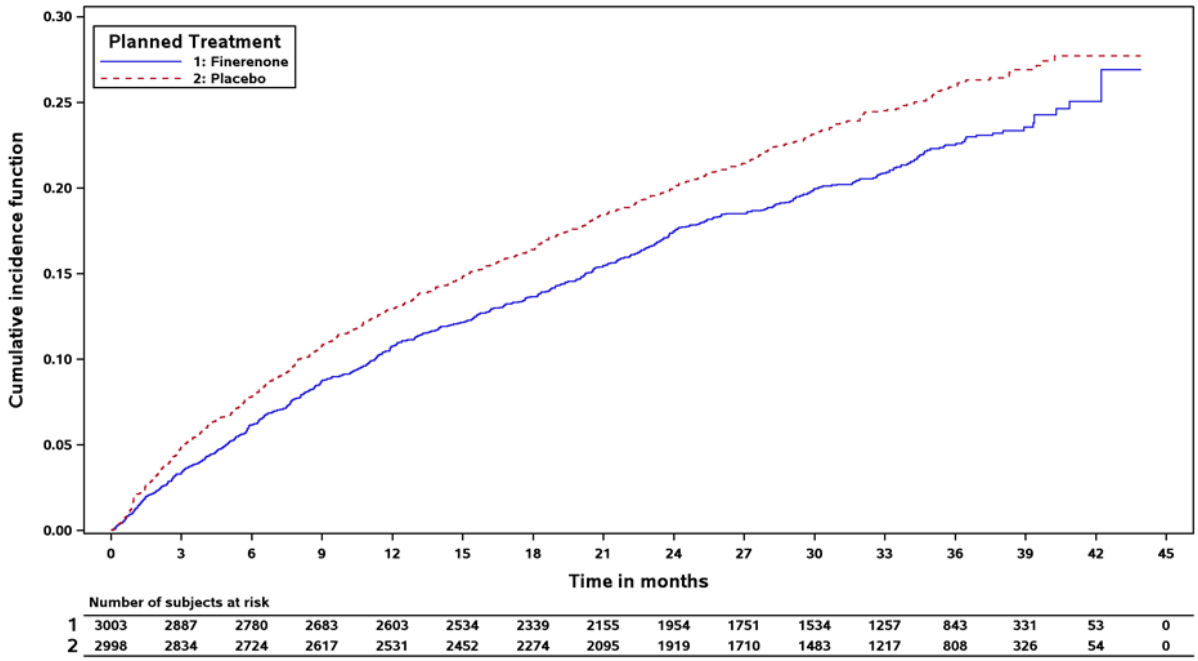
表 2.7.6.5-5 心血管複合エンドポイント及び各構成要素に関する結果の要約（最初の発現までの期間の解析、FAS）

	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: First CV composite endpoint	**624 (20.8%)**	**9.31**	**719 (24.0%)**	**11.01**	**0.84 [0.76; 0.94]**
CV death	242 (8.1%)	3.33	260 (8.7%)	3.59	0.93 [0.78; 1.11]
HF events	479 (16.0%)	7.15	573 (19.1%)	8.77	0.81 [0.72; 0.92]
HHF	450 (15.0%)	6.67	514 (17.1%)	7.75	0.86 [0.76; 0.97]
Urgent HF visit	73 (2.4%)	1.02	113 (3.8%)	1.59	0.63 [0.47; 0.85]
Censoring events: Non-CV death and undetermined death	**182 (6.1%)**	**2.72**	**177 (5.9%)**	**2.71**	**0.99 [0.81; 1.22]**
Non-CV death	131 (4.4%)	1.96	124 (4.1%)	1.90	-
Undetermined death	51 (1.7%)	0.76	53 (1.8%)	0.81	-

a 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.
Non-CV death and undetermined death are considered censoring events for the CV composite endpoint.
The incidence rate is estimated as number of participants with the respective event divided by the cumulative at-risk time in the reference population, where a participant is no longer at risk once the event of interest occurred.
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, CV = cardiovascular, CV composite endpoint = CV death and first HF events (HHF and urgent HF visit), n = number of participants with event, n/100 p-yrs = incidence rate, HF = heart failure, HHF = hospitalization for heart failure, p-yrs = patient-years
Source: B002803/Table 8.2.1.3/1, 8.2.1.3/2, 8.2.1.3/4, 8.2.1.3/5, 8.2.2.3/1 to 8.2.2.3/6

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ける累積発現関数の Aalen-Johansen 推定値のプロットを図 2.7.6.5-3 に示す。累積発現関数は B002803/Table 8.2.1.3/6 を参照のこと。

図 2.7.6.5-3 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ける累積発現関数の Aalen-Johansen 推定値（FAS）



CV = cardiovascular, HF = heart failure, HHF = hospitalization for heart failure
Source: B002803/Figure 8.2.1.3/2

2.7.6.5.2.2.2.4 その他の補足的解析

主要評価項目のその他の補足的解析の結果は、主要評価項目の結果を支持するものであり、結果の頑健性が示された。

その他の補足的解析の結果は、それぞれ以下を参照のこと。

- 心不全による緊急受診を除外し、心血管死及び心不全による入院のみをイベントとみなす解析：B002803/Table 8.2.1.3/7、8.2.1.3/9、8.2.1.3/11、8.2.1.3/13、8.2.1.3/15、8.2.1.3/17、Figure 8.2.1.3/3、8.2.1.3/5
- 心血管死を心不全イベントによるものに限定し、心不全による心血管死及び心不全イベントのみをイベントとみなす解析：B002803/Table 8.2.1.3/8、8.2.1.3/10、8.2.1.3/12、8.2.1.3/14、8.2.1.3/16、8.2.1.3/18、Figure 8.2.1.3/4、8.2.1.3/6
- すべての原因による死亡及びすべての（初発及び再発）心不全イベントをイベントとみなす解析：B002803/Table 8.2.1.3/22、8.2.1.3/23、8.2.1.3/24、Figure 8.2.1.3/8
- On-treatment 解析：B002803/Table 8.2.1.3/25、8.2.1.3/27、8.2.1.3/29、Figure 8.2.1.3/9
- total-time 法及び条件付き gap-time モデルを用いた解析：B002803/Table 8.2.1.3/19、8.2.1.3/20
- 各試験日で被験者を打ち切った場合の解析：B002803/Table 8.2.1.3/21、Figure 8.2.1.3/7
- 心血管複合エンドポイントに含まれるイベントを多く発現した被験者の影響の検討：B002803/Table 8.2.1.3/26、8.2.1.3/28、8.2.1.3/30、Figure 8.2.1.3/10
- SGLT2 阻害薬使用の影響の検討：B002803/Table 8.2.1.3/31、8.2.1.3/32

2.7.6.5.2.2.3 副次評価項目

2.7.6.5.2.2.3.1 すべての（初発及び再発）心不全イベント

すべての（初発及び再発）心不全イベントはフィネレノン群で 479/3,003 例（16.0%）に 842 件、プラセボ群で 573/2,998 例（19.1%）に 1,024 件発現した（表 2.7.6.5-4）。イベント発現率（100 患者年あたり）はフィネレノン群で 11.57 件及びプラセボ群で 14.12 件であった。プラセボ群に対するフィネレノン群の発現率比（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すべての心不全イベントの発現率が低下した。p 値は 0.0062 と事前に規定した本検定に適用される有意水準 0.04967 を下回り、統計学的に有意な差が認められた（B002803/Table 8.2.1.1/1、8.2.2/1）。

心不全イベントの大半は心不全による入院であり、フィネレノン群で 450 例（15.0%）に 744 件、プラセボ群で 514 例（17.1%）に 877 件発現した。心不全による入院のイベント発現率（100 患者年あたり）はフィネレノン群で 10.22 件及びプラセボ群で 12.10 件であった。心不全による緊急受診は、フィネレノン群で 73 例（2.4%）に 98 件、プラセボ群で 113 例（3.8%）に 147 件発現した。心不全による緊急受診のイベント発現率（100 患者年あたり）はフィネレノン群で 1.35 件及びプラセボ群で 2.03 件であった（B002803/Table 8.2.1.1/1、8.2.2.1/1）。

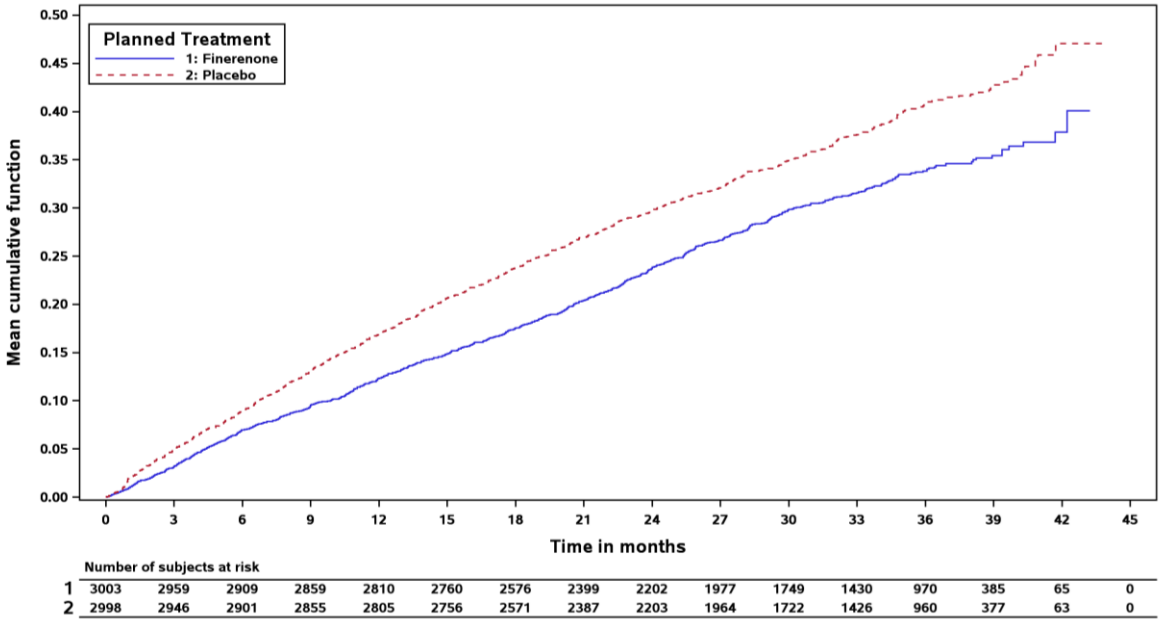
1 被験者あたりの心不全イベントの発現件数は、ほとんどの被験者で 2 件以下であった。発現件数が 1 件であった被験者はフィネレノン群で 298 例（9.9%）及びプラセボ群で 347 例（11.6%）、2 件であった被験者はフィネレノン群で 88 例（2.9%）及びプラセボ群で 120 例（4.0%）であり、5 件以上であった被験者はフィネレノン群で 23 例（0.8%）及びプラセボ群で 28 例（0.9%）とわずかであった（B002803/Table 8.2.2.1/2）。

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 2.7.6.5-4 に示す。平均累積関数は B002803/Table 8.2.2.1/4 を参照のこと。

フィネレノン群とプラセボ群の Nelson-Aalen 推定値は、早期及び継続的な乖離を示した。プラセボ群と比較してフィネレノン群では、1 被験者あたりの心血管複合エンドポイントの発現件数の平均値が、第 36 ヵ月で 0.071 件少なかった。

本評価項目に関する感度分析及び補足的解析は B002803/Section 5.1.3.1 を参照のこと。

図 2.7.6.5-4 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（FAS）



HF = heart failure, HHF = hospitalization for heart failure
Source: B002803/Figure 8.2.2.1/1

2.7.6.5.2.2.3.2 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

KCCQ-TSS のベースラインからの増加は、症状の改善を意味する。第 6、9 及び 12 ヵ月における KCCQ-TSS のベースラインからの変化量の結果を表 2.7.6.5-6 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 であり、両群間で同程度であった（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の最小二乗平均値は、フィネレノン群で 7.99、プラセボ群で 6.43 であり、いずれも増加していた。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、フィネレノン群でより増加量が大きく、症状の改善が認められた。p 値は 0.0001 未満と事前に規定した本検定に適用される有意水準 0.024835 を下回り、統計学的に有意な差が認められた（B002803/Table 8.2.2/1）。

本評価項目に関する補足的解析は B002803/Section 5.1.3.2 を参照のこと。

表 2.7.6.5-6 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 MMRM 解析（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	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 = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, LS = least squares
Source: B002803/Table 8.2.2.1/9

2.7.6.5.2.2.3.3 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結果を表 2.7.6.5-7 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推定値（両側 95%CI）は、フィネレノン群で 17.9%（16.3%～19.5%）、プラセボ群で 17.8%（16.2%～19.4%）であった。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 値は 0.9295 であり、事前に規定した有意水準 0.04967 を満たさず、フィネレノンの優越性は示されなかった（B002803/Table 8.2.2/1）。なお、逐次的検定において、残りの有効性副次評価項目の検定は探索的に実施した。

いずれの投与群でも NYHA 心機能分類の改善例は悪化例より多く、被験者の大半は NYHA 心機能分類に変化がなかった。詳細は、両群におけるベースラインからの推移を来院ごとに示した結果（B002803/Table 8.2.2.1/5）、並びにベースラインからの変化を来院ごとに要約した改善（全体、1 度、2 度及び 3 度）及び悪化（全体、1 度及び 2 度）の結果（B002803/Table 8.2.2.1/6）を参照のこと。

表 2.7.6.5-7 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（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

2.7.6.5.2.2.3.4 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）及び各構成要素に関する解析結果の要約を表 2.7.6.5-8 に示す。

50％腎複合エンドポイントはフィネレノン群で 75/3,003 例（2.5％）及びプラセボ群で 55/2,998 例（1.8％）に発現した。イベント発現率（100 患者年あたり）はフィネレノン群で 1.16 件及びプラセボ群で 0.85 件であった。プラセボ群に対するフィネレノン群の原因別ハザード比（両側 95％CI）は 1.33（0.94～1.89）であった。

50％腎複合エンドポイントの構成要素のうち、最も多くの被験者に最初に発現したイベントは「4 週間以上持続するベースライン値から 50％以上の持続的な eGFR 低下」であり、フィネレノン群で 68 例（2.3％）及びプラセボ群で 51 例（1.7％）であった。また、最初に発現したイベントが「持続的な eGFR の 15mL/min/1.73m^2 未満への低下」であった被験者はフィネレノン群で 5 例（0.2％）及びプラセボ群で 2 例（0.1％未満）、「透析の開始」であった被験者はいずれの群も 2 例（0.1％未満）であり、「腎移植」であった被験者はいなかった（B002803/Table 8.2.2.1/11）。

表 2.7.6.5-8 50%腎複合エンドポイント及び各構成要素の結果の要約（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.

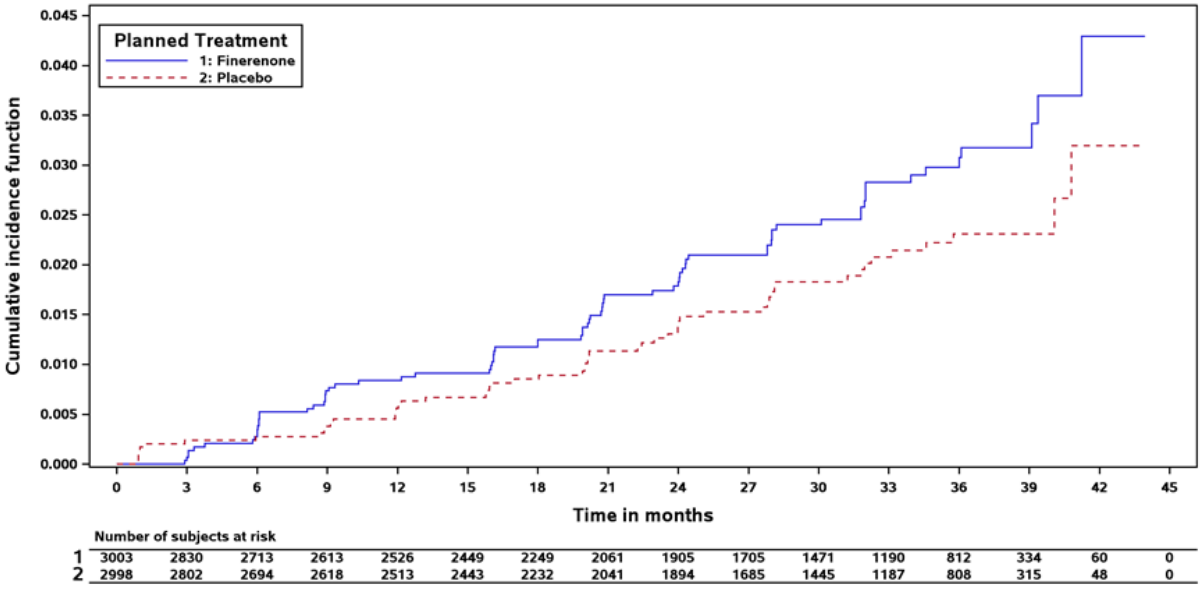
csHR = cause-specific hazard ratio, eGFR = estimated glomerular filtration rate, n = number of participants with event, n/100 p-yrs = incidence rate, renal composite endpoint = sustained decrease of eGFR ≥50% relative to baseline, sustained eGFR decline to <15mL/min/1.73 m^2, initiation of dialysis or 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 2.7.6.5-5 に示す。累積発現関数は B002803/Table 8.2.2.1/13 を参照のこと。

本評価項目に関する補足的解析は B002803/Section 5.1.3.4 を参照のこと。

図 2.7.6.5-5 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 (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 m2 or initiation of dialysis or renal transplantation
Source: B002803/Figure 8.2.2.1/2

2.7.6.5.2.2.3.5 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に関する結果の要約を表 2.7.6.5-9 に示す。

すべての原因による死亡は、フィネレノン群で 491/3,003 例（16.4%）及びプラセボ群で 522/2,998 例（17.4%）に認められた。発現率（100 患者年あたり）はフィネレノン群で 6.71 例及びプラセボ群で 7.17 例であった。プラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比（両側 95%CI）は 0.93（0.83～1.06）であった。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（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り、その多くは心臓突然死、次いで心不全であった。

表 2.7.6.5-9 すべての原因による死亡及び各構成要素の結果の要約（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 (Table 8.2.2.1/15).

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

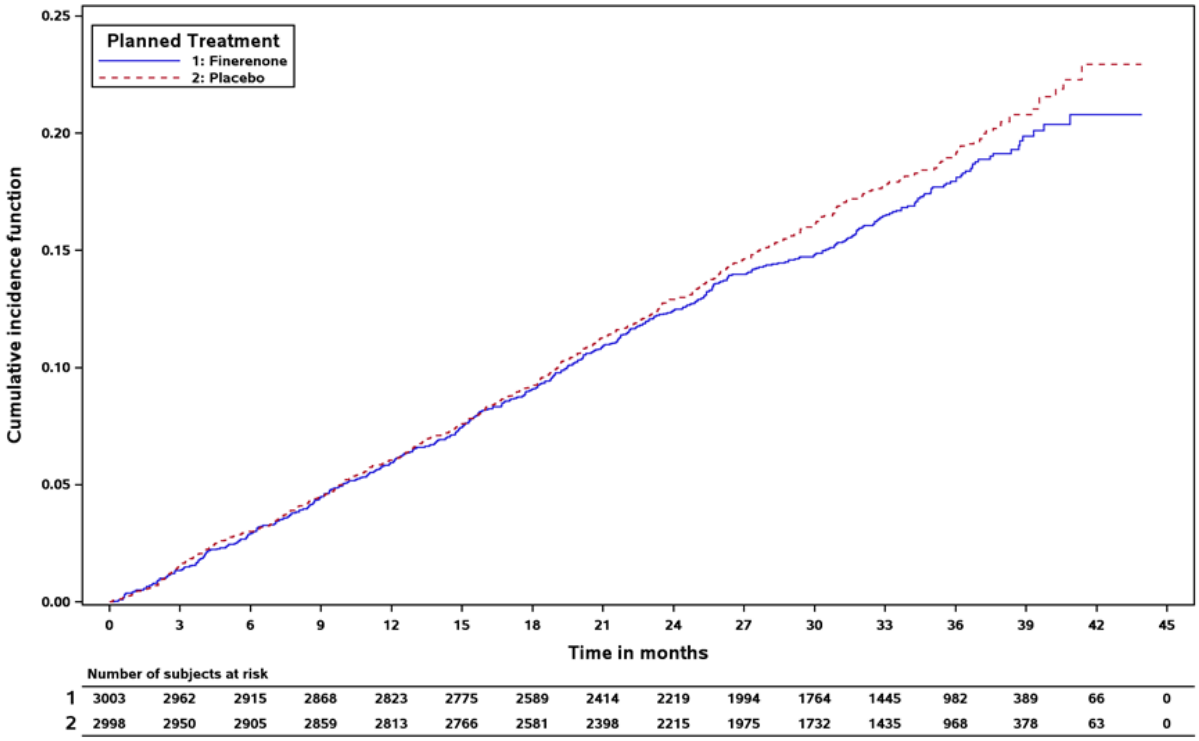
CV = cardiovascular, eGFR = estimated glomerular filtration rate, HF = heart failure, HR = hazard ratio, MI = myocardial infarction, n = number of participants with event, n/100 p-yrs = incidence rate

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 2.7.6.5-6 に示す。累積発現関数は B002803/Table 8.2.2.1/16 を参照のこと。

本評価項目に関する補足的解析は B002803/Section 5.1.3.5 を参照のこと。

図 2.7.6.5-6　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（FAS）



Source: B002803/Figure 8.2.2.1/3

2.7.6.5.2.2.4　探索的評価項目

有効性の主要評価項目及び副次評価項目の解析は、該当する場合には、臨床イベント判定委員会により判定されたアウトカムイベントに基づいて行われたが（中央検査機関の測定値から得られた eGFR の持続的低下/減少を除く）、探索的評価項目（非致死的心筋梗塞や非致死的脳卒中など）の解析は、治験責任（分担）医師の報告に基づいた。

心血管疾患による最初の入院までの期間

心血管疾患による最初の入院までの期間に関する解析では、層別 Cox 比例ハザードモデルで算出したプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比（両側 95%CI）は 0.89（0.81～0.98）であった（B002803/Table 8.2.3/1）。

Aalen-Johansen 推定値は B002803/Figure 8.2.3/1、累積発現関数は B002803/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

すべての原因による最初の入院までの期間に関する解析では、層別 Cox 比例ハザードモデルで算出したプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比（両側 95%CI）は 0.94（0.88～1.02）であった（B002803/Table 8.2.3/1）。

Aalen-Johansen 推定値は B002803/Figure 8.2.3/2、累積発現関数は B002803/Table 8.2.3/2 を参照のこと。

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の最初の発現までの期間

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、非致死的脳卒中又は心不全による入院）の複合エンドポイントの最初の発現までの期間に関する解析では、層別 Cox 比例ハザードモデルで算出したプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比（両側 95%CI）は 0.95（0.86～1.05）であった（B002803/Table 8.2.3/1）。

Aalen-Johansen 推定値は B002803/Figure 8.2.3/3、累積発現関数は B002803/Table 8.2.3/2 を参照のこと。

心血管疾患による入院の総数

心血管疾患による入院の総数の解析では、層別 Andersen-Gill モデルで算出した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）であった（B002803/Table 8.2.3/3）。

すべての原因による入院の総数

すべての原因による入院の総数の解析では、層別 Andersen-Gill モデルで算出した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）であった（B002803/Table 8.2.3/3）。

院外生存日数

院外生存日数について、想定される追跡期間、投与群及び層別因子を固定効果とする共分散分析（ANCOVA）モデルを用い、想定される追跡期間全体を考慮した解析及び追跡開始後 1 年間のみを考慮した解析を各 1 回行った。

想定される追跡期間全体及び追跡開始後 1 年間における、本評価項目に関連する様々な状態〔死亡（心血管死、心血管系以外の原因による死亡及び原因不明の死亡）、入院及び院外生存〕の投与群別の割合は、全体では B002803/Table 8.2.3/4、層別グループ（LVEF 60%未満、60%以上）別には B002803/Table 8.2.3/5、地域別には B002803/Table 8.2.3/6 を参照のこと。

院外生存日数の最小二乗平均値（両側 95%CI）は、想定される追跡期間全体ではフィネレノン群で 877.07 日（867.34～886.80 日）及びプラセボ群で 873.75 日（864.01～883.48 日）、追跡開始後 1 年間ではフィネレノン群で 349.34 日（347.10～351.58 日）及びプラセボ群で 348.63 日（346.39～350.87 日）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、想定される追跡期間全体では 3.32 日（－8.57～15.22 日）、追跡開始後 1 年間では 0.71 日（－2.03～3.45 日）であった（B002803/Table 8.2.3/7）。

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。

心房細動の新規発現はフィネレノン群で 76/1,355 例（5.6%）及びプラセボ群で 99/1,373 例（7.2%）に認められた。層別 Cox 比例ハザードモデルで算出したプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比（両側 95%CI）は 0.78（0.58～1.05）であった（B002803/Table 8.2.3/1、8.2.3/2）。

Aalen-Johansen 推定値は B002803/Figure 8.2.3/4、累積発現関数は B002803/Table 8.2.3/2 を参照のこと。

57%腎複合エンドポイントの最初の発現までの期間

57%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57%以上の持続的なeGFR低下、持続的なeGFRの15mL/min/1.73m²未満への低下、透析の開始又は腎移植）の結果は、50%腎複合エンドポイント（2.7.6.5.2.2.3.4）で認められた結果と同様であった。

57%腎複合エンドポイントはフィネレノン群で41/3,003例（1.4%）及びプラセボ群で31/2,998例（1.0%）に発現した。層別Cox比例ハザードモデルで算出したプラセボ群に対するフィネレノン群のハザード比（両側95%CI）は1.28（0.80～2.05）であった。

57%腎複合エンドポイントの構成要素に関して、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57%以上の持続的なeGFR低下」〔フィネレノン群で22例（0.7%）及びプラセボ群で18例（0.6%）〕及び「持続的なeGFRの15mL/min/1.73m²未満への低下」〔フィネレノン群で17例（0.6%）及びプラセボ群で11例（0.4%）〕であった（B002803/Table 8.2.3/1）。

Aalen-Johansen推定値はB002803/Figure 8.2.3/5、累積発現関数はB002803/Table 8.2.3/2を参照のこと。

eGFRのベースラインからの変化

eGFRのベースラインからの変化には、投与群、ベースラインのeGFR値、来院、治療と来院の交互作用、ベースラインと来院の交互作用及び層別因子を含むMMRM解析を用いた。

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/1.73m²及びプラセボ群で62.3±20.0mL/min/1.73m²であった（B002803/Table 8.2.3/8）。

いずれの投与群でもベースライン後にeGFRの低下が認められ、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/1.73m²（－3.00～－1.98）、第3ヵ月で－3.38mL/min/1.73m²（－3.93～－2.84）、第6ヵ月で－3.53mL/min/1.73m²（－4.12～－2.95）であった（B002803/Table 8.2.3/9）。

eGFRの相対的な低下（25%以上、30%以上、40%以上、50%以上及び57%以上）を示した被験者の割合はB002803/Table 8.2.3/10を参照のこと。

全期間の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の平均変化率

eGFRスロープの解析には、two-slope linear spline混合効果モデルを用いた。

急性期（ベースラインから第3ヵ月）の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－12.33mL/min/1.73m²/年（－13.76～－10.89）及びプラセボ群で－0.32mL/min/1.73m²/年（－1.77～1.12）であり、投与群間差（フィネレノン群－プラセボ群）（両側95%CI）は－12.002mL/min/1.73m²/年（－14.036～－9.968）であった。これは、3ヵ月あたり約－3mL/min/1.73m²に相当する。

慢性期（第3ヵ月から投与終了予定時）の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/1.73m²/年（－1.14～－0.77）及びプラセボ群で－1.15mL/min/1.73m²/年（－1.34～－0.97）であり、投与群間差（フィネレノン群－プラセボ群）（両側95%CI）は0.198mL/min/1.73m²/年（－0.060～0.455）であった（B002803/Table 8.2.3/11）。

全期間の eGFR スロープの 1 年目、2 年目、3 年目の年間換算値については B002803/Table 8.2.3/11 を参照のこと。

UACR のベースラインからの変化

UACR のベースラインからの変化には、eGFR のベースラインからの変化と同様の MMRM 解析を用いた。

ベースラインの UACR の幾何平均値（幾何 SD）は、フィネレノン群で 24.657（5.529）mg/g 及びプラセボ群で 24.893（5.537）mg/g であった（B002803/Table 8.2.3/12）。

第 6 ヵ月における UACR のベースライン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）及びプラセボ群で 0.97（0.92～1.02）、フィネレノン群/プラセボ群比の最小二乗平均値（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する 30%の相対的低下が認められた。この低下は、MMRM 解析に含まれる最後の来院である第 24 ヵ月まで持続した（B002803/Table 8.2.3/13）。

健康関連 QoL 質問票で評価した QoL サマリースコアのベースラインからの変化

KCCQ-TSS（2.7.6.5.2.2.3.2 を参照のこと）と同様に、他の KCCQ スコア〔Physical Limitation Score（PLS）、Clinical Summary Score（CSS）及び Overall Summary Score（OSS）〕についても MMRM 解析を用いて第 6、9 及び 12 ヵ月におけるベースラインからの変化量を評価した。PLS、CSS 及び OSS のいずれも、TSS と同様に、いずれの投与群でもベースラインからのスコアの増加が認められ、群間差（フィネレノン群－プラセボ群）の最小二乗平均値は正の値であった（B002803/Table 8.2.3/20～22）。

KCCQ の各スコア（PLS、CSS 及び OSS）の来院ごとの要約統計量及びベースラインからの変化量については、B002803/Table 8.2.3/14～16 を参照のこと。

EQ-5D スコア（米国版及び英国版）及び EQ-VAS の経時的な結果は B002803/Table 8.2.3/17～19 を参照のこと。

2.7.6.5.2.2.5 部分集団解析

主要評価項目及び副次評価項目については部分集団解析を行った。事前に規定した以下に示す 17 の部分集団を用いた。詳細は B002803/Section 10.1.9 の統計解析計画書 version 3.0 を参照のこと。

層別因子に基づく部分集団

- 地域※（西ヨーロッパ・オセアニア及びその他、東ヨーロッパ、アジア、北米、ラテンアメリカ）
  ※部分集団解析のためにプールされた地域。
- LVEF（60%未満、60%以上）

主要な部分集団

- ベースラインの血清カリウム値（4.5mmol/L 以下、4.5mmol/L 超）
- ベースラインの eGFR カテゴリー（60mL/min/1.73m^2 未満、60mL/min/1.73m^2 以上）
- ベースラインの ECG における心房細動（あり、なし）
- ベースラインの糖尿病（あり、なし）

- 無作為割付け前の最新の心不全イベント〔ごく最近（無作為割付け前 7 日以内）、最近（無作為割付けの 7 日より前 3 ヵ月以内）、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〕

その他の部分集団
- 人種（白人、黒人、アジア人、その他）
- 性別（男性、女性）
- 年齢（中央値以下、中央値超）
- ベースラインの BMI（30kg/m^{2}未満、30kg/m^{2}以上）
- ベースラインの SBP（中央値以下、中央値超）
- ベースラインの ACEI 若しくは ARB 又は ARNI の使用（あり、なし）
- SGLT2 阻害薬の投与（あり、なし）
- ベースラインの NYHA 心機能分類（Ⅱ度、Ⅲ度/Ⅳ度）
- ベースラインの NT-proBNP（中央値以下、中央値超）
- ベースラインの UACR（30mg/g 未満、30mg/g 以上）

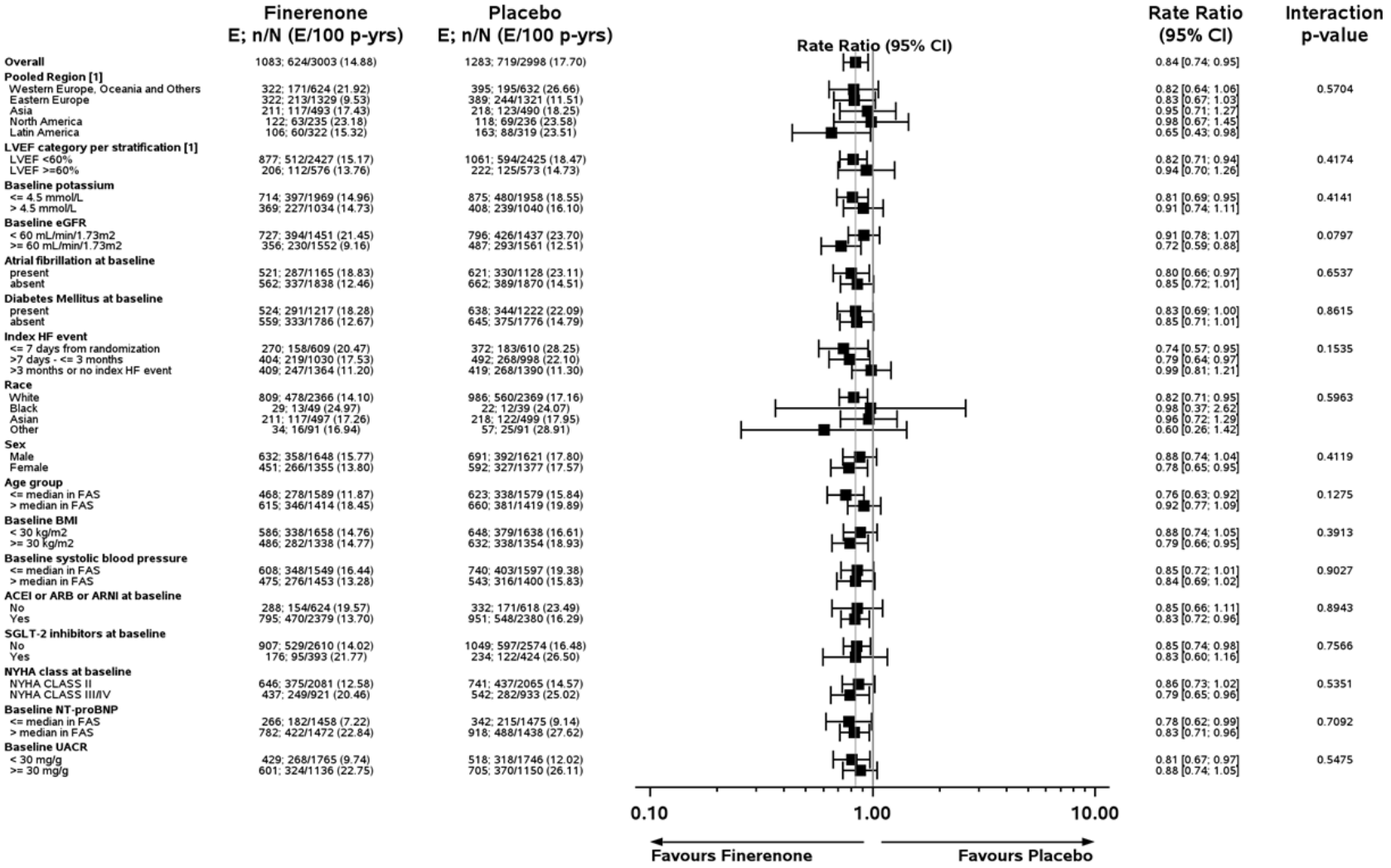
主要評価項目である心血管複合エンドポイント〔心血管死及びすべての（初発及び再発）心不全イベント（心不全による入院又は心不全による緊急受診）〕の部分集団解析の Forest プロットを図 2.7.6.5-7 に示す。統計的比較は B002803/Table 8.2.4/120 を参照のこと。

主要評価項目の部分集団解析では、一貫した結果が得られた。フィネレノン群で有利なベネフィットは、すべての部分集団で観察された。プラセボ群に対するフィネレノン群の発現率比の点推定値はすべての部分集団で 1.0 未満であり、交互作用の p 値が 0.05 未満の部分集団はなかった。従って、均質性の確認のために行った交互作用検定で、フィネレノンの治療効果に、部分集団間で異質性は示唆されなかった。

部分集団別の心血管複合エンドポイントの発現件数及び発現率は B002803/Table 8.2.4/1～17 を参照のこと。

副次評価項目の部分集団解析は B002803/Section 5.1.6.2 を参照のこと。

図 2.7.6.5-7 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（FAS）



Rate ratio from stratified Andersen-Gill model (Finerenone/Placebo) [95% CI]
Source: B002803/Figure 8.2.4/1

2.7.6.5.2.3 薬物動態の結果

別途作成される薬物動態報告書を参照のこと。

2.7.6.5.2.4 安全性の結果

2.7.6.5.2.4.1 治験薬の曝露状況

投与期間

FAS における治験薬の投与期間の要約を表 2.7.6.5-10 に示す。

FAS における投与期間（治験薬の初回投与から最終投与まで）の中央値は、フィネレノン群（28.03 ヵ月）とプラセボ群（28.07 ヵ月）で同程度であった。全体で、投与期間の中央値は 28.07 ヵ月、治験薬の人年法による総曝露期間は 12,410.78 人・年（フィネレノン群 6,183.85 人・年、プラセボ群 6,226.92 人・年）であった（B002803/Table 8.1.4/2）。約 80%（フィネレノン群 80.7%、プラセボ群 81.5%）の被験者が 12 ヵ月以上治験薬の投与を受けた。

表 2.7.6.5-10 治験薬の投与期間（FAS）

	Finerenone N=3003 (100%)	Placebo N=2998 (100%)
Treatment duration (category)		
<1 month	97 (3.2%)	88 (2.9%)
1 – <3 months	131 (4.4%)	132 (4.4%)
3 – <6 months	127 (4.2%)	121 (4.0%)
6 – <12 months	224 (7.5%)	215 (7.2%)
12 – <18 months	295 (9.8%)	292 (9.7%)
18 – <24 months	370 (12.3%)	348 (11.6%)
24 – <30 months	400 (13.3%)	448 (14.9%)
30 – <36 months	626 (20.8%)	599 (20.0%)
36 – <42 months	682 (22.7%)	710 (23.7%)
≥42 months	51 (1.7%)	45 (1.5%)
Treatment duration (months)		
n	3003	2998
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 months	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

投与量及び曝露量

FAS における治験薬の平均 1 日投与量及び総曝露量を表 2.7.6.5-11 に示す。

FAS における治験薬の総曝露量の平均値±SD は、フィネレノン群で 19,600.8±14,076.7mg、プラセボ群で 21,141.5±14,399.5mg 相当であった。

FAS における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は、ベースラインの eGFR が高い被験者で高用量に設定した。

投与スキームに一致して、FAS における治験薬の総曝露量は、ベースラインの eGFR が 60mL/min/1.73m^{2}以下の集団よりも 60mL/min/1.73m^{2}を超える集団で高かった。被験者ごとの平均 1 日投与量の平均値±SD は、フィネレノン群及びプラセボ群でそれぞれ、全体集団で 24.40±

11.04mg 及び 26.11±10.87mg 相当、ベースラインの eGFR が 60mL/min/1.73m²以下の集団で 15.63±4.35mg 及び 16.70±4.03mg 相当、60mL/min/1.73m² を超える集団で 32.29±9.12mg 及び 34.48±7.75mg 相当であり、プラセボ群と比較してフィネレノン群でやや低かった。

表 2.7.6.5-11 治験薬の平均 1 日投与量及び総曝露量（FAS）

Dosages overall	**Finerenone (N= 3003)**	**Placebo (N= 2998)**
Dose per day (mg)		
n	2993	2993
Mean (SD)	24.40 (11.04)	26.11 (10.87)
Median	19.74	20.00
Min, Max	2.5, 44.1	0.3, 46.8
Total exposure to study intervention (mg)		
n	2993	2993
Mean (SD)	19600.8 (14076.7)	21141.5 (14399.5)
Median	17630.0	19300.0
Min, Max	10, 51320	10, 52460
Dosages by baseline eGFR (mL/min/1.73 m²)	**Finerenone (N=1423)**	**Placebo (N=1410)**
≤60 mL/min/1.73 m²		
Dose per day (mg)		
n	1418	1409
Mean (SD)	15.63 (4.35)	16.70 (4.03)
Total exposure to study intervention (mg)		
n	1418	1409
Mean (SD)	11692.1 (7417.0)	12620.1 (7514.6)
>60 mL/min/1.73 m²	**Finerenone (N=1580)**	**Placebo (N=1588)**
Dose per day (mg)		
n	1575	1584
Mean (SD)	32.29 (9.12)	34.48 (7.75)
Total exposure to study intervention (mg)		
n	1575	1584
Mean (SD)	26721.2 (14834.6)	28721.5 (14817.1)

Total exposure to study intervention is a cumulative total of all study intervention received and does not include any assumptions during gaps in treatment.
Participants with unknown local eGFR value prior to randomization are considered according to their actual starting dose, i.e. ≤60 mL/min/1.73 m² for a participant starting on 10 mg and >60 mL/min/1.73 m² for a participant starting on 20 mg.
eGFR = estimated glomerular filtration rate, SD = standard deviation
Source: B002803/Table 8.1.4/5, 8.1.4/6

用量及び増量

治験薬の用量及び増量状況の評価から、規定した投与スキームが良好に機能したことが示された。3 分の 2 を超える被験者が試験の早期に適切な維持用量である 20mg 又は 40mg 投与を達成した。

FAS の全体において、約 90%の被験者がベースライン後のいずれかの時点に 20mg を投与され〔フィネレノン群 2,709/3,003 例（90.2%）、プラセボ群 2,775/2,998 例（92.6%）〕、約 40%の被験者がベースライン後のいずれかの時点に 40mg を投与された〔フィネレノン群 1,303 例（43.4%）、プラセボ群 1,393 例（46.5%）〕。ベースラインの eGFR 値別では、各部分集団で約 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〔60mL/min/1.73m²以下の集団（維持用量 20mg）でフィネレノン群 1,135/1,423 例（79.8%）、プラセボ群 1,191/1,410 例（84.5%）、60mL/min/1.73m² を超える集団（維持用量 40mg）でフィネ

レノン群 1,300/1,580 例（82.3%）、プラセボ群 1,390/1,588 例（87.5%）〕。各部分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%を超え〔60mL/min/1.73m^2 以下の部分集団でフィネレノン群 473 例（33.5%）、プラセボ群 581 例（41.4%）、60mL/min/1.73m^2 を超える集団でフィネレノン群 523 例（33.2%）、プラセボ群 607 例（38.4%）〕、第 6 ヵ月に 60%を超え〔60mL/min/1.73m^2 以下の集団でフィネレノン群 883 例（64.6%）、プラセボ群 997 例（73.4%）、60mL/min/1.73m^2 を超える集団でフィネレノン群 1,070 例（69.3%）、プラセボ群 1,214 例（78.7%）〕、その後は両部分集団でその割合がおおむね維持された（B002803/Table 8.1.4/7）。

FAS において、ベースライン後のいずれかの時点に治験薬の投与を中断した（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 592/3,003 例（19.7%）、プラセボ群で 438/2,998 例（14.6%）であった。ベースラインの eGFR 値別では、治験薬の投与を中断した被験者の割合は、両群共に 60mL/min/1.73m^2 を超える集団〔フィネレノン群 250/1,580 例（15.8%）、プラセボ群 193/1,588 例（12.2%）〕よりも 60mL/min/1.73m^2 以下の集団〔フィネレノン群 342/1,423 例（24.0%）、プラセボ群 245/1,410 例（17.4%）〕で高かった（B002803/Table 8.1.4/7）。

減量

FAS の両群で、よくみられた治験薬の減量（より低用量へ変更）又は投与中断（0mg へ変更）は、10mg 投与から 0mg 投与、20mg 投与から 0mg 投与、及び 20mg 投与から 10mg 投与への減量ステップであった。治験薬を減量又は中断した被験者の割合（FAS を分母として算出）は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で約 10%高かった（フィネレノン群 1,470/3,003 例、プラセボ群 1,191/2,998 例）。このうち、最もよくみられたものは 20mg 投与から 0mg 投与への投与中断であり、その割合（治験薬を減量又は中断した被験者を分母として算出、以下同様）はプラセボ群と比較してフィネレノン群で低かった〔フィネレノン群 512/1,470 例（34.8%）、プラセボ群 472/1,191 例（39.6%）〕。40mg 投与から 0mg 投与へ投与中断した被験者の割合は、フィネレノン群で低かった〔フィネレノン群 245/1,470 例（16.7%）、プラセボ群 276/1,191 例（23.2%）〕（B002803/Table 8.1.4/8）。

FAS において、ベースラインの eGFR が 60mL/min/1.73m^2 以下の集団では、維持用量である 20mg 投与から 0mg 投与へ投与中断した被験者の割合（治験薬を減量又は中断した被験者を分母として算出、以下同様）はプラセボ群で高く〔フィネレノン群 313/764 例（41.0%）、プラセボ群 330/623 例（53.0%）〕、20mg 投与から 10mg 投与へ減量した被験者の割合はフィネレノン群で高かった〔フィネレノン群 286/764 例（37.4%）、プラセボ群 172/623 例（27.6%）〕。ベースラインの eGFR が 60mL/min/1.73m^2 を超える集団でも、維持用量である 40mg 投与から 0mg 投与へ投与中断した被験者の割合はプラセボ群で高く〔フィネレノン群 245/706 例（34.7%）、プラセボ群 276/568 例（48.6%）〕、40mg 投与から 20mg 投与へ減量した被験者の割合はフィネレノン群で高かった〔フィネレノン群 275/706 例（39.0%）、プラセボ群 186/568 例（32.7%）〕。本部分集団では、10mg 投与から 0mg 投与へ投与中断した被験者の割合は 10%未満〔フィネレノン群 69/706 例（9.8%）、プラセボ群 28/568 例（4.9%）〕、40mg 投与から 10mg 投与へ直接減量した被験者の割合は 1%未満〔フィネレノン群 3/706 例（0.4%）、プラセボ群 3/568 例（0.5%）〕であり、両群共に低かった（B002803/Table 8.1.4/8）。

FAS において、治験薬の減量の主な理由は、ほとんどの減量ステップで、有害事象、その他の安全性に関連しない理由及び血中カリウム値であった。全般的に、eGFR 値の変化は主な理由ではなかった（B002803/Table 8.1.4/8）。

2.7.6.5.2.4.2 有害事象の要約

SAF における有害事象の要約を表 2.7.6.5-12 に示す。

有害事象はフィネレノン群で 2,581/2,993 例（86.2%）及びプラセボ群で 2,520/2,993 例（84.2%）（以下同順）、TEAE は 2,515 例（84.0%）及び 2,464 例（82.3%）、治験薬投与終了後の有害事象は 672 例（22.5%）及び 567 例（18.9%）、重篤な有害事象は 1,359 例（45.4%）及び 1,378 例（46.0%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 147 例（4.9%）及び 128 例（4.3%）に認められ、発現割合について両群間で意味のある違いはみられなかった。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%）で高く、この違いは主に、治験薬と関連のある TEAE としての高カリウム血症の発現割合がプラセボ群（1.9%）と比較してフィネレノン群（6.1%）で高かったことによるものであった（B002803/Table 8.3.1/8）。有効性評価項目のイベントを除く死亡に至った TEAE の発現割合は、プラセボ群（8.0%）と比較してフィネレノン群（6.8%）で数値的に低かった。

表 2.7.6.5-12 有害事象の要約（SAF）

Number (%) of participants with	Finerenone N=2993 (100%)	Placebo N=2993 (100%)
Any AE	**2581 (86.2%)**	**2520 (84.2%)**
Any AE related to procedures required by protocol	43 (1.4%)	31 (1.0%)
Any AE leading to discontinuation of study intervention	147 (4.9%)	128 (4.3%)
Any serious AE	1359 (45.4%)	1378 (46.0%)
Any AE with outcome death	382 (12.8%)	403 (13.5%)
Any TEAE	**2515 (84.0%)**	**2464 (82.3%)**
Any treatment-related TEAE	576 (19.2%)	324 (10.8%)
Any TEAE related to procedures required by protocol	34 (1.1%)	29 (1.0%)
Any TEAE leading to discontinuation of study intervention	96 (3.2%)	83 (2.8%)
Any serious TEAE	**1157 (38.7%)**	**1213 (40.5%)**
Any treatment-related SAE	54 (1.8%)	24 (0.8%)
Any serious TEAE related to procedures required by protocol	0	2 (<0.1%)
Any serious TEAE leading to discontinuation of study intervention	37 (1.2%)	35 (1.2%)
Any serious TEAE with outcome death	204 (6.8%)	239 (8.0%)
Any post-treatment AEs	**672 (22.5%)**	**567 (18.9%)**
Any treatment-related AE	31 (1.0%)	26 (0.9%)
Any AE related to procedures required by protocol	11 (0.4%)	2 (<0.1%)
Any serious AE	441 (14.7%)	380 (12.7%)
Any AE with outcome death	180 (6.0%)	165 (5.5%)

TEAEs are those that occurred or worsened after the first dose of study intervention and up to 3 days after the last dose of study intervention. Post-treatment AEs are defined as AEs that start more than 3 days after the stop of study intervention.
TEAE=treatment-emergent adverse event
Source: B002803/Table 8.3.1/1, 8.3.1/3, 8.3.1/4

2.7.6.5.2.4.3 有害事象

SAF において、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 2.7.6.5-13 に示す。

5%以上に発現し、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 TEAE は、高カリウム血症（フィネレノン群 8.8%、プラセボ群 3.8%、以下同順）、低血圧（7.3%、4.5%）、腎機能障害（6.6%、3.9%）、浮動性めまい（5.8%、4.7%）、下痢（5.7%、4.4%）及び糸球体濾過率減少（5.2%、3.6%）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（フィネレノン群 4.3%、プラセボ群 6.1%、以下同順）、高血圧（3.6%、6.2%）及び低カリウム血症（3.0%、6.7%）であった。

発現割合は 5%未満であるが、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 TEAE は、便秘〔フィネレノン群 114/2,993 例（3.8%）、プラセボ群 82/2,993 例（2.7%）、以下同順〕、急性腎障害〔111 例（3.7%）、64 例（2.1%）〕、腎不全〔78 例（2.6%）、47 例（1.6%）〕及び低ナトリウム血症〔54 例（1.8%）、25 例（0.8%）〕であった（B002803/Table 8.3.1/7）。

TEAE の重症度は、大部分が軽度〔フィネレノン群 821/2,993 例（27.4%）、プラセボ群 716/2,993 例（23.9%）、以下同順〕又は中等度〔1,081 例（36.1%）、1,089 例（36.4%）〕であった。発現割合が高かった重症度が高度の TEAE は、肺炎〔フィネレノン群 39 例（1.3%）、プラセボ群 44 例（1.5%）、以下同順〕、急性腎障害〔39 例（1.3%）、21 例（0.7%）〕、死亡〔28 例（0.9%）、52 例（1.7%）〕及び COVID-19〔23 例（0.8%）、26 例（0.9%）〕であった（B002803/Table 8.3.1/11）。

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、プラセボ群〔324/2,993 例（10.8%）〕と比較してフィネレノン群〔576/2,993 例（19.2%）〕で高かった。プラセボ群と比較してフィネレノン群で発現割合が1%以上高かったTEAEは、高カリウム血症〔フィネレノン群182/2,993例（6.1%）、プラセボ群58/2,993例（1.9%）、以下同順〕、腎機能障害〔85例（2.8%）、36例（1.2%）〕、低血圧〔64 例（2.1%）、28 例（0.9%）〕及び糸球体濾過率減少〔62 例（2.1%）、30 例（1.0%）〕であった（B002803/Table 8.3.1/8）。

治験薬と関連のあるTEAEの重症度は、大部分が軽度〔フィネレノン群321/2,993例（10.7%）、プラセボ群 191/2,993 例（6.4%）、以下同順〕又は中等度〔217 例（7.3%）、116 例（3.9%）〕であった。重症度が高度の治験薬と関連のある TEAE は、フィネレノン群で 38 例（1.3%）、プラセボ群で 17 例（0.6%）に認められた（B002803/Table 8.3.1/12）。フィネレノン群で発現割合が高かった重症度が高度の治験薬と関連のある TEAE は、高カリウム血症〔13 例（0.4%）〕、急性腎障害〔8 例（0.3%）〕及び低血圧〔5 例（0.2%）〕であり、その他の発現割合は 0.1%以下（4 例以下）であった。プラセボ群では、重症度が高度の治験薬と関連のあるTEAEの発現割合はいずれも0.1%以下（4例以下）であった（B002803/Table 8.3.1/12）。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（B002803/Table 8.3.1/14）。

TEAEの転帰は、SAFの約30%で未回復であった〔フィネレノン群999/2,993例（33.4%）、プラセボ群992/2,993例（33.1%）〕。発現割合が高かった未回復のTEAEは、器官別大分類が「代謝および栄養障害」、「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に基づいて予測されるものであった。TEAEの転帰に、両群間で意味のある違いはなかった（B002803/Table 8.3.1/13）。

表 2.7.6.5-13 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（SAF）

Preferred term MedDRA version 27.0	基本語	Finerenone N=2993 (100%)		Placebo N=2993 (100%)	
		n(%)	n/100 p-yrs. (95% CI)	n(%)	n/100 p-yrs. (95% CI)
Number (incidence rate) of participants with at least one such adverse event		2515 (84.0%)	114.77 (110.33, 119.30)	2464 (82.3%)	110.90 (106.56, 115.32)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	346 (11.6%)	6.05 (5.43, 6.71)	353 (11.8%)	6.12 (5.50, 6.78)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	264 (8.8%)	4.48 (3.95, 5.03)	113 (3.8%)	1.85 (1.52, 2.20)
Hypotension	低血圧	218 (7.3%)	3.71 (3.23, 4.22)	134 (4.5%)	2.21 (1.85, 2.60)
Renal impairment	腎機能障害	199 (6.6%)	3.35 (2.90, 3.83)	117 (3.9%)	1.92 (1.58, 2.28)
Anaemia	貧血	191 (6.4%)	3.18 (2.75, 3.65)	186 (6.2%)	3.08 (2.65, 3.53)
Dizziness	浮動性めまい	174 (5.8%)	2.92 (2.50, 3.37)	141 (4.7%)	2.33 (1.96, 2.73)
Diarrhoea	下痢	172 (5.7%)	2.87 (2.46, 3.32)	132 (4.4%)	2.17 (1.82, 2.56)
Urinary tract infection	尿路感染	169 (5.6%)	2.81 (2.40, 3.25)	168 (5.6%)	2.76 (2.36, 3.19)
Pneumonia	肺炎	158 (5.3%)	2.60 (2.21, 3.02)	175 (5.8%)	2.86 (2.45, 3.30)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	157 (5.2%)	2.63 (2.24, 3.06)	108 (3.6%)	1.77 (1.45, 2.12)
Cardiac failure	心不全	129 (4.3%)	2.13 (1.78, 2.51)	182 (6.1%)	3.02 (2.60, 3.48)
Hypertension	高血圧	108 (3.6%)	1.78 (1.46, 2.14)	185 (6.2%)	3.11 (2.68, 3.57)
Hypokalaemia	低カリウム血症	89 (3.0%)	1.45 (1.17, 1.77)	200 (6.7%)	3.33 (2.88, 3.80)

Adverse events are sorted in descending order of the MedDRA classification for the finerenone group.
A participant is counted only once within each primary SOC and preferred term.
Treatment-emergent adverse events are those that occurred or worsened after the first dose of study intervention and up to 3 days after the last dose of study intervention.
EAIR = exposure-adjusted incidence rate, p-yrs= patient-years, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B002803/Table 8.3.1/7

COVID-19 感染に関連する TEAE〔MedDRA 標準検索式（SMQ）の COVID-19 に基づく事象〕の発現割合は、いずれの群も約 13%〔フィネレノン群 386/2,993 例（12.9%）、プラセボ群 404/2,993 例（13.5%）〕であり、両群間で偏りはなかった。COVID-19 感染に関連する重篤な TEAE の発現割合は、両群共に 3.3%（フィネレノン群 98 例、プラセボ群 100 例）と低かった。いずれの群でも、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 12 例（0.4%）、プラセボ群 24 例（0.8%）〕（B002803/Table 8.3.1/23）。

治験薬投与終了後の有害事象（治験薬の中断若しくは中止又は完了 4 日以降に発現又は悪化した有害事象）の発現割合は、プラセボ群〔567/2,993 例（18.9%）〕と比較してフィネレノン群〔672/2,993 例（22.5%）〕で数値的に高かった。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、肺炎〔フィネレノン群 91 例（3.0%）、プラセボ群 55 例（1.8%）〕であった（B002803/Table 8.3.1/5）。

すべての 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日本人、外国人別にそれぞれ付表 2.7.6.5.a.1-1、付表 2.7.6.5.a.1-2 に示す。

2.7.6.5.2.4.4 死亡

SAF において、死亡（有害事象又は有効性評価項目のイベント）した被験者は、プラセボ群〔528/2,993 例（17.6%）〕と比較してフィネレノン群〔494/2,993 例（16.5%）〕で数値的に少なかった（B002803/Table 8.3.1.3/1）。フィネレノン群では、本試験全体で 496 例が死亡しており、SAF における死亡例 494 例に加えて、FAS に採用されたものの治験薬が投与されなかっ

た2例がそれぞれ原因不明の死亡及び肺の悪性腫瘍により死亡した（B002803/Listing 10.2.3./1、10.2.5/3、10.2.7/1）。

SAF において、いずれかの投与群で 0.2%以上に発現した死亡に至った TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.5-14 に示す。

死亡に至った TEAE の発現割合は、プラセボ群（8.0%）と比較してフィネレノン群（6.8%）で数値的に低かった。死亡に至った TEAE に、両群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。発現割合が高かった死亡に至った TEAE は、死亡、突然死、肺炎、心突然死、心停止、敗血症、COVID-19 肺炎、肺の悪性新生物及び COVID-19 であった。その他の事象の発現割合は、フィネレノン群で 0.1%以下、プラセボ群で 0.2%以下であった（B002803/Table 8.3.1.3/3）。

表 2.7.6.5-14 いずれかの投与群で 0.2%以上に発現した死亡に至った TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Preferred term MedDRA version 27.0	**基本語**	**Finerenone** **N=2993 (100%)**	**Placebo** **N=2993 (100%)**
Number (%) of participant with at least one such adverse event		**204 (6.8%)**	**239 (8.0%)**
Death	死亡	29 (1.0%)	52 (1.7%)
Sudden death	突然死	16 (0.5%)	17 (0.6%)
Pneumonia	肺炎	15 (0.5%)	13 (0.4%)
Sudden cardiac death	心突然死	14 (0.5%)	16 (0.5%)
Cardiac arrest	心停止	9 (0.3%)	10 (0.3%)
Sepsis	敗血症	9 (0.3%)	3 (0.1%)
COVID-19 pneumonia	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	7 (0.2%)	9 (0.3%)
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	6 (0.2%)	2 (<0.1%)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	4 (0.1%)	6 (0.2%)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	4 (0.1%)	14 (0.5%)
Cardiac failure	心不全	1 (<0.1%)	7 (0.2%)

Adverse events are sorted in descending order for the finerenone group.
A participant is counted only once within each preferred term.
TEAEs are those that occurred or worsened after the first dose of study intervention and up to 3 days after the last dose of study intervention.
TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B002803/Table 8.3.1.3/3

死亡に至った治験薬投与終了後の有害事象の発現割合は、フィネレノン群で 180/2,993 例（6.0%）、プラセボ群で 165/2,993 例（5.5%）であった。発現割合が高かった死亡に至った治験薬投与終了後の有害事象は、両群で、死亡〔フィネレノン群 41 例（1.4%）、プラセボ群 45 例（1.5%）、以下同順〕及び肺炎〔13 例（0.4%）、10 例（0.3%）〕であった（B002803/Table 8.3.1.3/4）。

心血管系以外の原因による死亡及び原因不明の死亡と判定された、すべての原因による死亡の詳細は B002803/Section 9 を参照のこと。

有効性評価項目に該当する日本人被験者の死亡の詳細を B002803_J_narrative に示す。

2.7.6.5.2.4.5 重篤な有害事象

SAF において、いずれかの投与群で 1.0%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 2.7.6.5-15 に示す。すべての重篤な TEAE の発現例数、発現割合及び曝露期間で調整した 100 人・年あたりの発現率は B002803/Table 8.3.1/17 を参照のこと。

重篤な TEAE の発現割合は、フィネレノン群（38.7%）とプラセボ群（40.5%）で同程度であった。発現割合が高かった重篤な TEAE は、肺炎、心房細動及び COVID-19 であり、両群間で意味のある違いはなかった。重篤な TEAE として報告された急性腎障害の発現割合は、プラセボ群（0.9%）と比較してフィネレノン群（1.8%）で高かった。

表 2.7.6.5-15 いずれかの投与群で 1.0%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（SAF）

Preferred term MedDRA version 27.0	基本語	Finerenone n(%) N=2993 (100%)	Finerenone n/100 p-yrs. (95% CI) (N=2993)	Placebo n(%) N=2993 (100%)	Placebo n/100 p-yrs. (95% CI) (N=2993)
Number (incidence rate) of participants with at least 1 such AE		1157 (38.7%)	22.91 (21.61, 24.25)	1213 (40.5%)	24.29 (22.94, 25.67)
Pneumonia	肺炎	87 (2.9%)	1.41 (1.13, 1.73)	110 (3.7%)	1.78 (1.46, 2.13)
Atrial fibrillation	心房細動	77 (2.6%)	1.26 (0.99, 1.56)	73 (2.4%)	1.19 (0.93, 1.48)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	69 (2.3%)	1.13 (0.88, 1.41)	71 (2.4%)	1.15 (0.90, 1.43)
Acute kidney injury	急性腎障害	54 (1.8%)	0.88 (0.66, 1.12)	28 (0.9%)	0.45 (0.30, 0.63)
Angina unstable	不安定狭心症	38 (1.3%)	0.62 (0.44, 0.83)	36 (1.2%)	0.58 (0.41, 0.78)
Anaemia	貧血	34 (1.1%)	0.55 (0.38, 0.75)	31 (1.0%)	0.50 (0.34, 0.69)
Death	死亡	29 (1.0%)	0.47 (0.31, 0.65)	52 (1.7%)	0.83 (0.62, 1.07)
Urinary tract infection	尿路感染	29 (1.0%)	0.47 (0.31, 0.65)	26 (0.9%)	0.42 (0.27, 0.59)
COVID-19 pneumonia	ＣＯＶＩＤ－１９ 肺炎	28 (0.9%)	0.45 (0.30, 0.64)	30 (1.0%)	0.48 (0.33, 0.67)

Adverse events are sorted in descending order for the finerenone group
A subject is counted only once within each preferred term.
TEAEs are those that occurred or worsened after the first dose of study intervention and up to 3 days after the last dose of study intervention.
EAIR = exposure-adjusted incidence rate, p-yrs= patient-years, TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B002803/Table 8.3.1/17

治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は両群共に低く、フィネレノン群で 54/2,993 例（1.8%）、プラセボ群で 24/2,993 例（0.8%）であった。発現割合が高かった治験薬と関連のある重篤な TEAE は、高カリウム血症〔フィネレノン群 15 例（0.5%）、プラセボ群 4 例（0.1%）、以下同順〕、急性腎障害〔15 例（0.5%）、5 例（0.2%）〕、低血圧〔7 例（0.2%）、1 例（0.1%未満）〕及び腎機能障害〔いずれも 5 例（0.2%）〕であり、その他の事象の発現割合は両群で 0.1%以下であった（B002803/Table 8.3.1/19）。

重症度が高度の重篤な TEAE は、フィネレノン群で 541/2,993 例（18.1%）、プラセボ群で 578/2,993 例（19.3%）に認められた。発現割合が高かった高度の重篤な TEAE は、両群で、肺炎〔フィネレノン群 35 例（1.2%）、プラセボ群 42 例（1.4%）、以下同順〕、急性腎障害〔30 例（1.0%）、16 例（0.5%）〕及び死亡〔28 例（0.9%）、52 例（1.7%）〕であり、両群間で意味のある違いはなかった（いずれも 1.7%以下）（B002803/Table 8.3.1/20）。

すべての重篤な TEAE の転帰は大部分が回復〔フィネレノン群 701/2,993 例（23.4%）、プラセボ群 687/2,993 例（23.0%）〕であった。未回復は、フィネレノン群で 92 例（3.1%）、プラセボ群で 90 例（3.0%）であった。死亡は、フィネレノン群で 204 例（6.8%）、プラセボ群で 239 例（8.0%）であった（B002803/Table 8.3.1/21）。

治験責任（分担）医師が治験薬と関連があると判定したすべての重篤な TEAE の詳細は B002803/Section 9 を参照のこと。

有効性評価項目に該当する重篤な有害事象を発現した日本人被験者の詳細をB002803_J_narrativeに示す。

2.7.6.5.2.4.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.5.2.4.6.1 治験薬の投与中止に至った（重篤な）TEAE

SAFにおいて、いずれかの投与群で0.1%以上に発現した治験薬の投与中止に至ったTEAEの発現例数及び発現割合を表 2.7.6.5-16に示す。

治験薬の投与中止に至ったTEAEの発現割合は両群共に低く（フィネレノン群3.2%、プラセボ群2.8%）、両群間で意味のある違いはなかった。

治験薬と関連のある治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合も両群共に低かった〔フィネレノン群 34/2,993 例（1.1%）、プラセボ群 24/2,993 例（0.8%）〕。最も発現割合が高かった事象は高カリウム血症〔フィネレノン群 10 例（0.3%）、プラセボ群 5 例（0.2%）〕であった（B002803/Table 8.3.1/10）。

表 2.7.6.5-16 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の発現例数及び発現割合（SAF）

Preferred term MedDRA version 27.0	**基本語**	**Finerenone** **N=2993 (100%)**	**Placebo** **N=2993 (100%)**
Number (%) of subjects with at least 1 such AE		**96 (3.2%)**	**83 (2.8%)**
Hyperkalaemia	高カリウム血症	12 (0.4%)	5 (0.2%)
Asthenia	無力症	5 (0.2%)	0
Renal impairment	腎機能障害	5 (0.2%)	3 (0.1%)
Diarrhoea	下痢	4 (0.1%)	4 (0.1%)
Nausea	悪心	3 (0.1%)	3 (0.1%)
Dyspnoea	呼吸困難	3 (0.1%)	1 (<0.1%)
Hypotension	低血圧	3 (0.1%)	0
Cardiac failure	心不全	1 (<0.1%)	3 (0.1%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	1 (<0.1%)	3 (0.1%)
Pneumonia	肺炎	0	3 (0.1%)

The most common events for either treatment group ≥0.1%, with the corresponding events in the other treatment group are displayed, in descending order for the finerenone group. A participant is counted only once within each preferred term or any primary SOC
TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: B002803/Table 8.3.1/9

治験薬の投与の中止に至った重篤な TEAE を発現した被験者は両群共に非常に少なく、フィネレノン群で 37/2,993 例（1.2%）、プラセボ群で 35/2,993 例（1.2%）であった。いずれの群でも、基本語別で 4 例以上に発現した事象はなかった（B002803/Table 8.3.1/18）。

治験責任（分担）医師が治験薬と関連があると判定した治験薬の投与の中止に至ったTEAE、及び治験薬の投与の中止に至った重篤なTEAEの詳細はB002803/Section 9を参照のこと。

2.7.6.5.2.4.6.2 高カリウム血症に関連する事象

高カリウム血症は、フィネレノンの既知の重篤な副作用であることから、試験期間中に注意深く観察した。高カリウム血症に関連する事象には、MedDRA基本語の血中カリウム増加及び高カリウム血症〔MedDRA ラベリング分類（MLG）の高カリウム血症〕を含めた。なお、基本語の高カリ

ウム血症は、基本語の血中カリウム増加より発現割合が高かった（表 2.7.6.5-17）。血清カリウム値の詳細については2.7.6.5.2.4.7.1を参照のこと。

高カリウム血症に関連するTEAEの内訳を表 2.7.6.5-17に示す。

高カリウム血症に関連するTEAEは、フィネレノン群で9.7%、プラセボ群で4.2%に認められ、発現割合はフィネレノン群でプラセボ群の約2倍であった。治験薬と関連のある高カリウム血症に関連するTEAEはフィネレノン群で6.6%、プラセボ群で2.1%に認められ、発現割合はフィネレノン群でプラセボ群の約3倍であった。重篤な高カリウム血症に関連するTEAEはフィネレノン群で0.7%及びプラセボ群で0.2%（以下同順）、治験薬の投与中止に至った高カリウム血症に関連するTEAEは0.4%及び0.2%、入院に至った高カリウム血症に関連するTEAEは0.5%及び0.2%に認められ、発現割合は両群共に低かったが、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。一時中断した期間を除いた場合の高カリウム血症に関連するTEAEでもほぼ同様の結果が認められた（B002803/Table 8.3.1.1/3）。

高カリウム血症に関連する治験薬投与終了後の有害事象の発現割合〔基本語の高カリウム血症がフィネレノン群36/2,993例（1.2%）及びプラセボ群16/2,993例（0.5%）（以下同順）、血中カリウム増加が4例（0.1%）及び1例（0.1%未満）〕も、両群共に低かったが、プラセボ群と比較してフィネレノン群で高かった（B002803/Table 8.3.1/5）。

死亡に至った高カリウム血症に関連するTEAEは認められなかった。死亡に至った高カリウム血症に関連する治験薬投与終了後の有害事象も認められなかった（B002803/Table 8.3.1.3/4）。

高カリウム血症に関連するTEAEの大部分が、重症度は軽度又は中等度であり（B002803/Table 8.3.1/11）、回復した（B002803/Table 8.3.1/13）。

表 2.7.6.5-17 高カリウム血症に関連する TEAE の内訳（SAF）

	Finerenone N=2993 (100%)	Placebo N=2993 (100%)
Any treatment-emergent hyperkalemia	289 (9.7%)	125 (4.2%)
Treatment-related	197 (6.6%)	63 (2.1%)
Leading to hospitalization	16 (0.5%)	6 (0.2%)
Leading to permanent discontinuation of study intervention	13 (0.4%)	5 (0.2%)
SAE	20 (0.7%)	6 (0.2%)
Leading to death	0	0
PT hyperkalaemia／高カリウム血症	**264 (8.8%)**	**113 (3.8%)**
Treatment-related	182 (6.1%)	58 (1.9%)
Leading to hospitalization	15 (0.5%)	6 (0.2%)
Leading to permanent discontinuation of study intervention	12 (0.4%)	5 (0.2%)
SAE	19 (0.6%)	6 (0.2%)
Leading to death	0	0
PT blood potassium increased／血中カリウム増加	**30 (1.0%)**	**14 (0.5%)**
Treatment-related	19 (0.6%)	6 (0.2%)
Leading to hospitalization	1 (<0.1%)	0
Leading to permanent discontinuation of study intervention	1 (<0.1%)	0
SAE	1 (<0.1%)	0
Leading to death	0	0
Serum potassium [a]	**n=2898**	**n=2889**
	n* (%)	**n* (%)**
>5.0 mmol/L	1426 (49.2%)	869 (30.1%)
>5.5 mmol/L	413 (14.3%)	199 (6.9%)
>6.0 mmol/L	86 (3.0%)	41 (1.4%)
>7.0 mmol/L	16 (0.6%)	6 (0.2%)

The term hyperkalemia refers to the combined MedDRA PTs blood potassium increased and hyperkalaemia (MLG hyperkalemia).
Treatment-emergent adverse events are those that occurred or worsened after the first dose of study intervention and up to 3 days after the last dose of study intervention.

a n = number of participants with treatment-emergent assessment; n* = number of participants with treatment-emergent safety event; % = n*/n

Source: B002803/Tables 8.3.1/7, 8.3.1/8, 8.3.1/17, 8.3.1.1/2, 8.3.1.1/4, 8.3.1.1/5, 8.3.1.3/3, 8.3.3/90

2.7.6.5.2.4.6.3 腎機能悪化に関連する事象

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

なお、腎機能悪化に関連する事象として、SMQ の急性腎不全の広域検索及び狭域検索を用いて評価した結果（B002803/Section 8.3.1.2）は、上述の基本語リストに基づいた結果と全体的に同様であった。

腎機能悪化に関連する TEAE の内訳を表 2.7.6.5-18 に示す。

腎機能悪化に関連する TEAE の発現割合は、プラセボ群（10.9%）と比較してフィネレノン群（17.7%）で高かった。腎機能障害はフィネレノン群で 6.6%及びプラセボ群で 3.9%（以下同順）、糸球体濾過率減少は 5.2%及び 3.6%、急性腎障害は 3.7%及び 2.1%、腎不全は 2.6%及び 1.6%、血中クレアチニン増加は 1.2%及び 0.8%に認められた。

腎機能悪化に関連する TEAE の大部分が、重症度は軽度又は中等度であり（B002803/Table 8.3.1/11）、回復又は軽快した（B002803/Table 8.3.1/13）。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 10.2.7/7、当該被験者の詳細は B002803/Section 9 を参照のこと）。

治験薬と関連のある腎機能悪化に関連する TEAE の発現割合は、腎機能悪化に関連する TEAE の発現割合と比較して低かったが、プラセボ群（3.0%）と比較してフィネレノン群（7.1%）で高かった。

重篤な腎機能悪化に関連する TEAE の発現割合は、フィネレノン群で 2.4%、プラセボ群で 1.5%と低かった。最も発現割合が高かった重篤な事象は急性腎障害（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に関連する TEAE の発現割合は両群共に低かった（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事象は両群で急性腎障害であり、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。

治験薬の投与中止に至った腎機能悪化に関連する TEAE の発現割合は低く（フィネレノン群 0.3%、プラセボ群 0.3%）、両群間で同程度であった。

表 2.7.6.5-18 腎機能悪化に関連する TEAE の内訳（SAF）

	Finerenone N=2993 (100%)	Placebo N=2993 (100%)
Any treatment-emergent worsening of renal function	**530 (17.7%)**	**327 (10.9%)**
Treatment-related	212 (7.1%)	91 (3.0%)
Leading to hospitalization	59 (2.0%)	40 (1.3%)
Leading to permanent discontinuation of study intervention	9 (0.3%)	10 (0.3%)
SAE	71 (2.4%)	44 (1.5%)
Leading to death	1 (<0.1%)	0
Relevant PTs		
Renal impairment／腎機能障害	**199 (6.6%)**	**117 (3.9%)**
Treatment-related	85 (2.8%)	36 (1.2%)
Leading to hospitalization	7 (0.2%)	10 (0.3%)
Leading to permanent discontinuation of study intervention	5 (0.2%)	3 (0.1%)
SAE	10 (0.3%)	11 (0.4%)
Leading to death	0	0
Glomerular filtration rate decreased／糸球体濾過率減少	**157 (5.2%)**	**108 (3.6%)**
Treatment-related	62 (2.1%)	30 (1.0%)
Leading to hospitalization	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Leading to permanent discontinuation of study intervention	1 (<0.1%)	3 (0.1%)
SAE	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Leading to death	0	0
Acute kidney injury／急性腎障害	**111 (3.7%)**	**64 (2.1%)**
Treatment-related	29 (1.0%)	7 (0.2%)
Leading to hospitalization	48 (1.6%)	25 (0.8%)
Leading to permanent discontinuation of study intervention	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
SAE	54 (1.8%)	28 (0.9%)
Leading to death	1 (<0.1%)	0
Renal failure／腎不全	**78 (2.6%)**	**47 (1.6%)**
Treatment-related	30 (1.0%)	13 (0.4%)
Leading to hospitalization	5 (0.2%)	4 (0.1%)
Leading to permanent discontinuation of study intervention	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
SAE	8 (0.3%)	5 (0.2%)
Leading to death	0	0
Blood creatinine increased／血中クレアチニン増加	**36 (1.2%)**	**25 (0.8%)**
Treatment-related	14 (0.5%)	9 (0.3%)
Leading to hospitalization	0	0
Leading to permanent discontinuation of study intervention	0	0
SAE	0	0
Leading to death	0	0
Relative decrease in eGFR [a] at any time treatment-emergent	**n=2897 n* (%)**	**n=2888 n* (%)**
≥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%)

The term worsening of renal function refers to the list of PTs: 'Acute kidney injury', 'Blood creatinine increased', 'Glomerular filtration rate decreased', 'Postrenal failure', 'Prerenal failure', 'Renal failure' and 'Renal impairment'.
Treatment-emergent adverse events are those that occurred or worsened after the first dose of study intervention and up to 3 days after the last dose of study intervention.

a n = number of participants with treatment-emergent assessment; n* = number of participants with treatment-emergent safety event; % = n*/n

Source: B002803/Tables 8.3.1/7, 8.3.1/8, 8.3.1/17, 8.3.1.2/4, 8.3.1.2/7, 8.3.1.2/10, 8.3.1.3/3, 8.3.3/91

2.7.6.5.2.4.7 臨床検査

血液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全体的な変化を示さず、本試験の対象患者集団で発生する可能性がある範囲内に収まっていた（B002803/Section 8.3.3 を参照のこと）。

ヘマトクリット値のベースラインからの変化量の平均値は、来院 3（第 3 ヵ月）以降にフィネレノン群でプラセボ群と比較して大きく、来院5（第9ヵ月）以降の両群間の差は約0.4%であった。フィネレノン群では、ヘマトクリット値の平均値は来院8（第16ヵ月）までベースライン値よりも低く、その後はベースライン値に近づくか、ベースライン値を上回って増加した。プラセボ群では、ヘマトクリット値の平均値は来院 4（第 6 ヵ月）以降にベースライン値を上回って増加した（B002803/Table 8.3.3/6、Figure 8.3.3/3）。TEAE として報告されたヘマトクリット減少の発現割合に両群間で違いはなかった〔フィネレノン群 1/2,993 例（0.1%未満）、プラセボ群 1/2,993 例（0.1%未満）〕（B002803/Table 8.3.1/7）。

ヘモグロビン値のベースラインからの変化量の平均値は、両群で同程度であり、来院 5（第 9 ヵ月）以降の両群間の差は約 0.1g/dL であった。ベースラインからの変化量の平均値は、両群でほとんどの来院時にベースラインからの低下を示した（B002803/Table 8.3.3/7、Figure 8.3.3/4）。TEAE として報告されたヘモグロビン減少の発現割合に両群間で違いはなかった〔フィネレノン群 6/2,993 例（0.2%）、プラセボ群 14/2,993 例（0.5%）〕（B002803/Table 8.3.1/7）。

赤血球数のベースラインからの変化量の平均値は、両群で同程度であり、来院 3（第 3 ヵ月）以降の両群間の差は約 0.06T/L であった。赤血球数の平均値は、プラセボ群ではベースライン値付近で推移し、フィネレノン群ではベースラインから低下した（B002803/Table 8.3.3/8、Figure 8.3.3/5）。TEAE として報告された赤血球数減少は、フィネレノン群で 1 例に認められた（B002803/Table 8.3.1/7）。

TEAE として報告された貧血の発現割合に両群間で重要な違いはなかった〔フィネレノン群 191/2,993 例（6.4%）、プラセボ群 186/2,993 例（6.2%）〕（表 2.7.6.5-13）。

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全体的な変化を示さず、本試験の対象患者集団で発生する可能性がある範囲内に収まっていた（B002803/Section 8.3.3 を参照のこと）。

血清ナトリウム値の平均値は、フィネレノン群で第 1 ヵ月に約 0.8mmol/L 低下し、その後も低いままであった（B002803/Table 8.3.3/16、Figure 8.3.3/13）。TEAE として報告された低ナトリウム血症は、フィネレノン群で 54/2,993 例（1.8%）、プラセボ群で 25/2,993 例（0.8%）に認められた。治験薬と関連のある低ナトリウム血症の発現割合は低く〔フィネレノン群 13 例（0.4%）、プラセボ群 1 例（0.1%未満）〕、ほとんどが重症度は軽度又は中等度であり、回復した。重篤な低ナトリウム血症はフィネレノン群で10例（0.3%）、プラセボ群で3例（0.1%）に認められた。フィネレノン群の 1 例は、低ナトリウム血症により治験薬の投与を中止した。TEAE として報告された血中ナトリウム減少は、フィネレノン群で3例、プラセボ群で2例に認められた(B002803/Table 8.3.1/7、8.3.1/8、8.3.1/9、8.3.1/11、8.3.1/13、8.3.1/17)。

アルカリホスファターゼ値及びビリルビン値（総、直接、間接）のベースラインからの減少量の平均値は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で大きかったが、その変化量は小さく、臨床的に意味はないと考えられた(B002803/Table 8.3.3/23～26、Figure 8.3.3/20～23)。器官別大分類が「肝胆道系障害」の TEAE の発現割合は、フィネレノン群〔108/2,993 例（3.6%）〕とプラセボ群〔123/2,993 例（4.1%）〕で同程度であった(B002803/Table 8.3.1/7)。

2.7.6.5.2.4.7.1 血清カリウム値

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（B002803/Figure 8.3.3/14）。血清カリウム値の平均値±SD は第 1 ヵ月の時点でフィネレノン群で高く〔フィネレノン群 4.587±0.477mmol/L、プラセボ群 4.393±0.468mmol/L〕、その後は投与終了までおおむね一定であった（B002803/Table 8.3.3/17）。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 ヵ月に 0.212±0.499mmol/L、第 6 ヵ月に 0.246±0.530mmol/L であり、その後はおおむね一定であった。

治験薬投与下（規定外の測定も含む）のいずれかの時点で血清カリウム値が 5.5mmol/L 超及び 6.0mmol/L 超であった被験者の割合は、プラセボ群と比較してフィネレノン群で 2 倍高かった（表 2.7.6.5-17）。これらの結果は、高カリウム血症に関連する TEAE の発現割合と一貫していた（2.7.6.5.2.4.6.2）。

2.7.6.5.2.4.7.2 eGFR

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/1.73m^2）と比較してフィネレノン群（－2.716mL/min/1.73m^2）で大きかった。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－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（B002803/Figure 8.3.3/16）。

治験薬投与下のいずれかの時点で eGFR が 25%、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。このうち、被験者の割合が高かった eGFR の相対的低下のカテゴリーは、25%以上〔フィネレノン群 1,273/2,897 例（43.9%）、プラセボ群 825/2,888 例（28.6%）（以下同順）〕及び 30%以上〔971 例（33.5%）、590 例（20.4%）〕であった（表 2.7.6.5-18）。

2.7.6.5.2.4.7.3 クレアチニン（血清又は血漿）

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 0.061～0.113mg/dL（SD：0.266～0.437）、プラセボ群で 0.002～0.045mg/dL（SD：0.257～0.335）であった(B002803/Table 8.3.3/18)。

治験薬投与下のいずれかの時点で血清クレアチニン値がベースラインから 0.3mg/dL 超又は 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（B002803/Table 8.3.3/54、8.3.3/55）。

2.7.6.5.2.4.7.4 NT-proBNP

NT-proBNP のベースラインからの減少は、第 12 ヵ月まで期間でプラセボ群と比較してフィネレノン群で大きかった。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）であった（B002803/Table 8.3.3/4、Figure 8.3.3/1）。

2.7.6.5.2.4.7.5 hs-TnT

hs-TnT のベースラインからの変化量の平均値±SD について、第 12 ヵ月までに、プラセボ群（－1.870±53.681ng/L）と比較してフィネレノン群（－5.421±166.681ng/L）で大きな変化が認められた（B002803/Table 8.3.3/5）。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/Figure 8.3.3/2）。

2.7.6.5.2.4.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

SBP のベースラインからの変化量の平均値について、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/Table 8.3.4/3、Figure 8.3.4/3）。

拡張期血圧（DBP）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/Table 8.3.4/4、Figure 8.3.4/4）。

TEAE として報告された低血圧の発現割合は、プラセボ群〔134/2,993 例（4.5%）〕と比較してフィネレノン群〔218/2,993 例（7.3%）〕で高かった。両群で、低血圧のほとんどが重症度は軽度又は中等度であり、回復した。治験薬と関連のある低血圧の発現割合は低かった〔フィネレノン群 64 例（2.1%）、プラセボ群 28 例（0.9%）〕。重篤な低血圧は、フィネレノン群で 12 例（0.4%）、プラセボ群で 9 例（0.3%）に認められた。治験薬の投与中止に至った低血圧は、フィネレノン群で 3 例（0.1%）に認められた（表 2.7.6.5-13、B002803/Table 8.3.1/8、8.3.1/9、8.3.1/11、8.3.1/13、8.3.1/17）。

低血圧に関連する TEAE では、浮動性めまいの発現割合がプラセボ群〔141/2,993 例（4.7%）〕と比較してフィネレノン群〔174/2,993 例（5.8%）〕で高かった。両群で、多くの浮動性めまいの重症度は軽度又は中等度であり、回復又は軽快した。治験薬と関連のある浮動性めまいはフィネレノン群で 29 例（1.0%）及びプラセボ群で 22 例（0.7%）（以下同順）、重篤な浮動性めまいは 12 例（0.4%）及び 7 例（0.2%）に認められており、その発現割合は低く、両群間で同程度であった。治験薬の投与中止に至った浮動性めまいは、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）に認められた（表 2.7.6.5-13、B002803/Table 8.3.1/8、8.3.1/9、8.3.1/11、8.3.1/13、8.3.1/17）。

低血圧に関連するその他の TEAE については、失神〔フィネレノン群 71/2,993 例（2.4%）、プラセボ群 44/2,993 例（1.5%）、以下同順〕及び転倒〔89 例（3.0%）、74 例（2.5%）〕の発現割合が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、ほとんどの失神の重症度は軽度又は中等度であり、回復又は軽快した。治験薬と関連のある失神の発現割合は低く、両群間で同程度であった〔フィネレノン群 5 例（0.2%）、プラセボ群 1 例（0.1%未満）〕。重篤な失神の発現割合は、フィネレノン群〔25 例（0.8%）〕とプラセボ群〔22 例（0.7%）〕で同程度であった。治験薬の投与中止に至った失神は、いずれの群でも認められなかった。両群で、ほとんどの転倒の重症度は軽度又は中等度であり、回復又は軽快した。治験薬と関連のある転倒の発現割合は低く、両群間で同程度であった〔フィネレノン群 5 例（0.2%）、プラセボ群 3 例（0.1%）〕。重篤な転倒の発現割合は、両群間で違いは認められなかった〔フィネレノン群 15 例（0.5%）、プラセボ群 14 例（0.5%）〕。治験薬の投与中止に至った転倒は、フィネレノン群で 1 例（0.1%未満）に認められた（B002803/Table 8.3.1/7、8.3.1/8、8.3.1/9、8.3.1/11、8.3.1/13、8.3.1/17）。

TEAE として報告された死亡に至った低血圧、浮動性めまい、失神及び転倒は、フィネレノン群では認められなかった。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）。

治験薬投与下の心拍数の変化については、ベースラインからの変化量の平均値及び中央値はいずれの群においてもほぼ 0 で推移し、意味のある変動は認められなかった(B002803/Table 8.3.4/5)。

治験薬投与下の体重及び BMI の変化については、ベースラインからの変化量の平均値及び中央値に意味のある変動は認められなかった(B002803/Table 8.3.4/1、8.3.4/2、Figure 8.3.4/1、8.3.4/2)。

2.7.6.5.3 結論

本試験は、LVEF40%以上の心不全患者を対象に、40mg までの投与スキームを用いてフィネレノンの有効性及び安全性をプラセボと比較する頑健な試験デザインの第Ⅲ相試験であった。本試験の結果、以下の結論が得られた。

- 有効性主要評価項目の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が示された（p＝0.0072）。また、有効性副次評価項目であるすべての（初発及び再発）心不全イベント、並びに第 6、9 及び 12 ヵ月における KCCQ-TSS のベースラインからの変化量についても、プラセボに対するフィネレノンの優越性が示された。
- 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相試験の結果と一致していた。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 の発現割合は両群共に低かった。
- 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、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。両群において、低血圧の TEAE の大半は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、回復した。

以上の結果から、LVEF40%以上の心不全患者において、プラセボと比較してフィネレノンにより心血管複合エンドポイントの発現率の低下が示され、フィネレノンの有効性及び安全性が確認された。

参考文献一覧

1) Andersen PK et al., Ann Stat 1982:10:1100-1120
2) Ghosh D et al., Biometrics 2000:56:554–562

2.7.6.5.a 付録

2.7.6.5.a.1 付表..... 2

付表 2.7.6.5.a.1-1 すべての TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（日本人集団、SAF）..... 2

付表 2.7.6.5.a.1-2 すべての TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（外国人集団、SAF）..... 20

2.7.6.5.a.2 死亡及び重篤な有害事象を発現した被験者の詳細..... 86

2.7.6.5.a.1 付表

付表 2.7.6.5.a.1-1 すべての TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（日本人集団、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=143 (100%)	Adverse event Placebo N=143 (100%)	Study drug-related Finerenone N=143 (100%)	Study drug-related Placebo N=143 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event	Number (%) of subjects with at least one such adverse event	140 (97.9%)	134 (93.7%)	26 (18.2%)	11 (7.7%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	19 (13.3%)	23 (16.1%)	1 (0.7%)	0
Anaemia	貧血	10 (7.0%)	11 (7.7%)	1 (0.7%)	0
Anaemia of chronic disease	慢性疾患の貧血	1 (0.7%)	0	0	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	1 (0.7%)	0	0
Hypergammaglobulinaemia	高γグロブリン血症	0	1 (0.7%)	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	4 (2.8%)	8 (5.6%)	0	0
Microcytic anaemia	小球性貧血	1 (0.7%)	0	0	0
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	4 (2.8%)	1 (0.7%)	0	0
Normochromic anaemia	正色素性貧血	1 (0.7%)	0	0	0
Pernicious anaemia	悪性貧血	0	1 (0.7%)	0	0
Polycythaemia	赤血球増加症	0	1 (0.7%)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	29 (20.3%)	46 (32.2%)	0	1 (0.7%)
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	1 (0.7%)	0	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1 (0.7%)	0	0
Angina pectoris	狭心症	3 (2.1%)	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	10 (7.0%)	10 (7.0%)	0	0
Atrial flutter	心房粗動	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0
Atrial tachycardia	心房頻脈	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Atrial thrombosis	心房血栓症	2 (1.4%)	0	0	0
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	0	1 (0.7%)	0	0
Atrioventricular block second degree	第二度房室ブロック	0	1 (0.7%)	0	0
Bradycardia	徐脈	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
Cardiac amyloidosis	心アミロイドーシス	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0
Cardiac failure	心不全	8 (5.6%)	29 (20.3%)	0	1 (0.7%)
Cardiac failure acute	急性心不全	0	1 (0.7%)	0	0
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1 (0.7%)	0	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	1 (0.7%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=143 (100%)	Adverse event Placebo N=143 (100%)	Study drug-related Finerenone N=143 (100%)	Study drug-related Placebo N=143 (100%)
Cardiac valve disease	心臓弁膜疾患	0	1 (0.7%)	0	0
Cardiac ventricular thrombosis	心室血栓症	0	1 (0.7%)	0	0
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	2 (1.4%)	0	0	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	0	3 (2.1%)	0	0
Palpitations	動悸	0	1 (0.7%)	0	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	0	1 (0.7%)	0	0
Pericarditis	心膜炎	0	1 (0.7%)	0	0
Sinus node dysfunction	洞結節機能不全	0	1 (0.7%)	0	0
Stress cardiomyopathy	ストレス心筋症	2 (1.4%)	0	0	0
Tachycardia	頻脈	1 (0.7%)	0	0	0
Tricuspid valve incompetence	三尖弁閉鎖不全症	1 (0.7%)	0	0	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1 (0.7%)	0	0	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
Dermoid cyst	皮様嚢腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Hypertrophic cardiomyopathy	肥大型心筋症	1 (0.7%)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	7 (4.9%)	7 (4.9%)	0	0
Cerumen impaction	耳垢栓塞	1 (0.7%)	0	0	0
Ear haemorrhage	耳出血	1 (0.7%)	0	0	0
Ear pain	耳痛	0	1 (0.7%)	0	0
Excessive cerumen production	耳垢分泌過多	0	1 (0.7%)	0	0
Hypoacusis	聴力低下	0	1 (0.7%)	0	0
Meniere's disease	メニエール病	1 (0.7%)	0	0	0
Sudden hearing loss	突発性難聴	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Tinnitus	耳鳴	2 (1.4%)	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	1 (0.7%)	3 (2.1%)	0	0
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	6 (4.2%)	3 (2.1%)	0	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	1 (0.7%)	0	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	4 (2.8%)	3 (2.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=143 (100%)	Adverse event Placebo N=143 (100%)	Study drug-related Finerenone N=143 (100%)	Study drug-related Placebo N=143 (100%)
Thyroiditis	甲状腺炎	2 (1.4%)	0	0	0
Eye disorders	眼障害	24 (16.8%)	32 (22.4%)	0	0
Accommodation disorder	調節障害	1 (0.7%)	0	0	0
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Astigmatism	乱視	0	1 (0.7%)	0	0
Blepharitis	眼瞼炎	0	2 (1.4%)	0	0
Blepharospasm	眼瞼痙攣	0	1 (0.7%)	0	0
Cataract	白内障	12 (8.4%)	12 (8.4%)	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Corneal erosion	角膜びらん	1 (0.7%)	0	0	0
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄	1 (0.7%)	0	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	3 (2.1%)	1 (0.7%)	0	0
Dry eye	ドライアイ	3 (2.1%)	5 (3.5%)	0	0
Glaucoma	緑内障	5 (3.5%)	3 (2.1%)	0	0
Keratitis	角膜炎	0	1 (0.7%)	0	0
Macular oedema	黄斑浮腫	0	1 (0.7%)	0	0
Meibomianitis	瞼板腺炎	0	1 (0.7%)	0	0
Normal tension glaucoma	正常眼圧緑内障	1 (0.7%)	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	0	2 (1.4%)	0	0
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	2 (1.4%)	0	0	0
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	0	1 (0.7%)	0	0
Retinal degeneration	網膜変性	0	1 (0.7%)	0	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	2 (1.4%)	0	0
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	0	1 (0.7%)	0	0
Trichiasis	睫毛乱生	0	1 (0.7%)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	65 (45.5%)	61 (42.7%)	0	1 (0.7%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (2.1%)	0	0	0
Abdominal incarcerated hernia	嵌頓腹部ヘルニア	1 (0.7%)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	2 (1.4%)	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	4 (2.8%)	5 (3.5%)	0	0
Anal erythema	肛門紅斑	0	1 (0.7%)	0	0
Ascites	腹水	0	2 (1.4%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=143 (100%)	Adverse event Placebo N=143 (100%)	Study drug-related Finerenone N=143 (100%)	Study drug-related Placebo N=143 (100%)
Barrett's oesophagus	バレット食道	1 (0.7%)	0	0	0
Cheilitis	口唇炎	1 (0.7%)	0	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	5 (3.5%)	1 (0.7%)	0	0
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	1 (0.7%)	0	0	0
Constipation	便秘	24 (16.8%)	16 (11.2%)	0	0
Dental caries	齲歯	8 (5.6%)	4 (2.8%)	0	0
Diarrhoea	下痢	16 (11.2%)	10 (7.0%)	0	0
Diverticulum	憩室	0	2 (1.4%)	0	0
Diverticulum intestinal	腸憩室	3 (2.1%)	0	0	0
Diverticulum intestinal haemorrhagic	出血性腸憩室	1 (0.7%)	0	0	0
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Duodenitis	十二指腸炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Dyspepsia	消化不良	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)
Enteritis	小腸炎	1 (0.7%)	0	0	0
Enterocolitis	腸炎	0	1 (0.7%)	0	0
Erosive duodenitis	びらん性十二指腸炎	1 (0.7%)	0	0	0
Faeces soft	軟便	1 (0.7%)	0	0	0
Gastric polyps	胃ポリープ	0	1 (0.7%)	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	2 (1.4%)	0	0	0
Gastritis	胃炎	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0	0
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Gastritis haemorrhagic	出血性胃炎	1 (0.7%)	0	0	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	1 (0.7%)	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (0.7%)	0	0	0
Gastrointestinal oedema	消化管浮腫	0	1 (0.7%)	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Gingival disorder	歯肉障害	1 (0.7%)	0	0	0
Haematochezia	血便排泄	2 (1.4%)	0	0	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	2 (1.4%)	0	0
Haemorrhoids	痔核	4 (2.8%)	2 (1.4%)	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	1 (0.7%)	0	0	0
Ileus	イレウス	1 (0.7%)	0	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	3 (2.1%)	3 (2.1%)	0	0
Large intestine perforation	大腸穿孔	1 (0.7%)	0	0	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	7 (4.9%)	4 (2.8%)	0	0
Loose tooth	弛緩歯	0	1 (0.7%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=143 (100%)	Adverse event Placebo N=143 (100%)	Study drug-related Finerenone N=143 (100%)	Study drug-related Placebo N=143 (100%)
Mouth haemorrhage	口腔内出血	0	1 (0.7%)	0	0
Nausea	悪心	2 (1.4%)	6 (4.2%)	0	0
Oral mucosal roughening	口腔粘膜のあれ	1 (0.7%)	0	0	0
Pancreatitis acute	急性膵炎	1 (0.7%)	0	0	0
Pancreatitis chronic	慢性膵炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Periodontal disease	歯周病	4 (2.8%)	4 (2.8%)	0	0
Rectal ulcer haemorrhage	出血性直腸潰瘍	0	1 (0.7%)	0	0
Small intestinal perforation	小腸穿孔	1 (0.7%)	0	0	0
Stomatitis	口内炎	2 (1.4%)	3 (2.1%)	0	0
Tooth impacted	埋伏歯	0	1 (0.7%)	0	0
Toothache	歯痛	0	3 (2.1%)	0	0
Vomiting	嘔吐	2 (1.4%)	3 (2.1%)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	24 (16.8%)	32 (22.4%)	0	0
Asthenia	無力症	0	1 (0.7%)	0	0
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.7%)	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	1 (0.7%)	3 (2.1%)	0	0
Chest pain	胸痛	1 (0.7%)	0	0	0
Chills	悪寒	1 (0.7%)	0	0	0
Death	死亡	0	1 (0.7%)	0	0
Fatigue	疲労	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0	0
Gait disturbance	歩行障害	0	1 (0.7%)	0	0
Generalised oedema	全身性浮腫	0	1 (0.7%)	0	0
Hypothermia	低体温	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Inflammation	炎症	1 (0.7%)	0	0	0
Infusion site swelling	注入部位腫脹	1 (0.7%)	0	0	0
Injection site erythema	注射部位紅斑	0	1 (0.7%)	0	0
Injection site pain	注射部位疼痛	0	1 (0.7%)	0	0
Malaise	倦怠感	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0
Multiple organ dysfunction syndrome	多臓器機能不全症候群	0	1 (0.7%)	0	0
Oedema	浮腫	1 (0.7%)	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (1.4%)	6 (4.2%)	0	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	1 (0.7%)	0	0
Puncture site haematoma	穿刺部位血腫	0	1 (0.7%)	0	0
Pyrexia	発熱	10 (7.0%)	14 (9.8%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=143 (100%)	Adverse event Placebo N=143 (100%)	Study drug-related Finerenone N=143 (100%)	Study drug-related Placebo N=143 (100%)
Sudden cardiac death	心突然死	1 (0.7%)	0	0	0
Thirst	口渇	1 (0.7%)	0	0	0
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Vaccination site reaction	ワクチン接種部位反応	1 (0.7%)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	10 (7.0%)	7 (4.9%)	1 (0.7%)	0
Alcoholic liver disease	アルコール性肝疾患	1 (0.7%)	0	0	0
Bile duct stone	胆管結石	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0	0
Cholangitis	胆管炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Cholangitis acute	急性胆管炎	2 (1.4%)	0	0	0
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	1 (0.7%)	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	3 (2.1%)	4 (2.8%)	1 (0.7%)	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	1 (0.7%)	0	0
Hyperplastic cholecystopathy	過形成性胆嚢症	0	2 (1.4%)	0	0
Liver disorder	肝障害	1 (0.7%)	0	0	0
Portal vein thrombosis	門脈血栓症	1 (0.7%)	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	3 (2.1%)	4 (2.8%)	0	0
Allergy to arthropod sting	節足動物刺傷アレルギー	0	1 (0.7%)	0	0
Amyloidosis	アミロイドーシス	1 (0.7%)	0	0	0
Anaphylactic shock	アナフィラキシーショック	1 (0.7%)	0	0	0
Food allergy	食物アレルギー	1 (0.7%)	0	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (0.7%)	3 (2.1%)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	77 (53.8%)	81 (56.6%)	0	0
Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	0	1 (0.7%)	0	0
Appendicitis	虫垂炎	0	1 (0.7%)	0	0
Bacteraemia	菌血症	0	2 (1.4%)	0	0
Bacterial infection	細菌感染	0	2 (1.4%)	0	0
Bacteriuria	細菌尿	0	1 (0.7%)	0	0
Body tinea	体部白癬	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Bronchitis	気管支炎	3 (2.1%)	5 (3.5%)	0	0
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	16 (11.2%)	13 (9.1%)	0	0
COVID-19 pneumonia	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	1 (0.7%)	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	2 (1.4%)	4 (2.8%)	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	2 (1.4%)	4 (2.8%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=143 (100%)	Adverse event Placebo N=143 (100%)	Study drug-related Finerenone N=143 (100%)	Study drug-related Placebo N=143 (100%)
Conjunctivitis viral	ウイルス性結膜炎	1 (0.7%)	0	0	0
Coronavirus infection	コロナウイルス感染	2 (1.4%)	3 (2.1%)	0	0
Cystitis	膀胱炎	2 (1.4%)	4 (2.8%)	0	0
Denture stomatitis	義歯性口内炎	1 (0.7%)	0	0	0
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	1 (0.7%)	0	0	0
Eczema impetiginous	膿痂疹性湿疹	1 (0.7%)	0	0	0
Enterocolitis bacterial	細菌性腸炎	0	1 (0.7%)	0	0
Erysipelas	丹毒	1 (0.7%)	0	0	0
Erythrasma	紅色陰癬	0	1 (0.7%)	0	0
Furuncle	せつ	1 (0.7%)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	4 (2.8%)	1 (0.7%)	0	0
Genital herpes simplex	陰部単純ヘルペス	0	1 (0.7%)	0	0
Gingivitis	歯肉炎	4 (2.8%)	2 (1.4%)	0	0
Helicobacter gastritis	ヘリコバクター性胃炎	1 (0.7%)	0	0	0
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	3 (2.1%)	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	6 (4.2%)	10 (7.0%)	0	0
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (0.7%)	0	0
Impetigo	膿痂疹	1 (0.7%)	0	0	0
Infection	感染	0	1 (0.7%)	0	0
Infective spondylitis	感染性脊椎炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Influenza	インフルエンザ	3 (2.1%)	1 (0.7%)	0	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	1 (0.7%)	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	28 (19.6%)	19 (13.3%)	0	0
Norovirus infection	ノロウイルス感染	1 (0.7%)	0	0	0
Oesophageal candidiasis	食道カンジダ症	0	1 (0.7%)	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (0.7%)	0	0
Osteomyelitis	骨髄炎	0	1 (0.7%)	0	0
Otitis externa	外耳炎	2 (1.4%)	0	0	0
Otitis media	中耳炎	0	2 (1.4%)	0	0
Otitis media chronic	慢性中耳炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Paronychia	爪囲炎	1 (0.7%)	0	0	0
Parotitis	耳下腺炎	0	1 (0.7%)	0	0
Periodontitis	歯周炎	5 (3.5%)	6 (4.2%)	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Pneumonia	肺炎	6 (4.2%)	6 (4.2%)	0	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (0.7%)	4 (2.8%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=143 (100%)	Adverse event Placebo N=143 (100%)	Study drug-related Finerenone N=143 (100%)	Study drug-related Placebo N=143 (100%)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Pseudomembranous colitis	偽膜性大腸炎	0	1 (0.7%)	0	0
Puncture site abscess	穿刺部位膿瘍	0	1 (0.7%)	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	1 (0.7%)	0	0	0
Retinitis	網膜炎	0	1 (0.7%)	0	0
Rhinitis	鼻炎	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0
Sepsis	敗血症	0	2 (1.4%)	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	1 (0.7%)	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (0.7%)	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	1 (0.7%)	0	0	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	2 (1.4%)	0	0	0
Tinea infection	白癬感染	1 (0.7%)	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	3 (2.1%)	3 (2.1%)	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	0	1 (0.7%)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (1.4%)	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	4 (2.8%)	16 (11.2%)	0	0
Vascular device infection	血管デバイス感染	1 (0.7%)	0	0	0
Vestibular neuronitis	前庭神経炎	1 (0.7%)	0	0	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	1 (0.7%)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	47 (32.9%)	50 (35.0%)	0	0
Adjacent segment degeneration	隣接椎間変性	1 (0.7%)	0	0	0
Alcohol poisoning	アルコール中毒	1 (0.7%)	0	0	0
Ankle fracture	足関節部骨折	1 (0.7%)	0	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	2 (1.4%)	0	0	0
Bite	咬刺傷	0	1 (0.7%)	0	0
Bone fissure	骨亀裂	1 (0.7%)	0	0	0
Burns second degree	第２度熱傷	1 (0.7%)	0	0	0
Chillblains	凍瘡	2 (1.4%)	3 (2.1%)	0	0
Compression fracture	圧迫骨折	1 (0.7%)	0	0	0
Contusion	挫傷	13 (9.1%)	17 (11.9%)	0	0
Ear injury	耳部損傷	1 (0.7%)	0	0	0
Eye contusion	眼挫傷	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=143 (100%)	Adverse event Placebo N=143 (100%)	Study drug-related Finerenone N=143 (100%)	Study drug-related Placebo N=143 (100%)
Fall	転倒	7 (4.9%)	3 (2.1%)	0	0
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	1 (0.7%)	0	0	0
Femur fracture	大腿骨骨折	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
Foot fracture	足骨折	0	1 (0.7%)	0	0
Fractured coccyx	尾骨骨折	0	1 (0.7%)	0	0
Hand fracture	手骨折	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Head injury	頭部損傷	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0	0
Heat illness	熱中症	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0
Heat stroke	熱射病	1 (0.7%)	0	0	0
High-energy trauma	高エネルギー外傷	1 (0.7%)	0	0	0
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	2 (1.4%)	0	0
Immunisation reaction	免疫反応	1 (0.7%)	0	0	0
Incision site pain	切開部位痛	0	1 (0.7%)	0	0
Injury	損傷	0	1 (0.7%)	0	0
Jaw fracture	顎の骨折	1 (0.7%)	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	2 (1.4%)	3 (2.1%)	0	0
Limb injury	四肢損傷	4 (2.8%)	1 (0.7%)	0	0
Lip injury	口唇損傷	0	1 (0.7%)	0	0
Lower limb fracture	下肢骨折	0	1 (0.7%)	0	0
Muscle rupture	筋断裂	0	1 (0.7%)	0	0
Muscle strain	肉離れ	1 (0.7%)	0	0	0
Nail injury	爪損傷	0	1 (0.7%)	0	0
Oral contusion	口腔挫傷	1 (0.7%)	0	0	0
Pelvic fracture	骨盤骨折	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
Periorbital haematoma	眼窩周囲血腫	1 (0.7%)	0	0	0
Post procedural haematoma	処置後血腫	0	1 (0.7%)	0	0
Post procedural haemorrhage	処置後出血	0	1 (0.7%)	0	0
Post procedural hypotension	処置後低血圧	1 (0.7%)	0	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	0	7 (4.9%)	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	3 (2.1%)	6 (4.2%)	0	0
Skin laceration	皮膚裂傷	0	2 (1.4%)	0	0
Skull fracture	頭蓋骨骨折	0	1 (0.7%)	0	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	3 (2.1%)	5 (3.5%)	0	0
Spinal cord injury cervical	頚椎部脊髄損傷	0	1 (0.7%)	0	0
Stab wound	刺創	0	1 (0.7%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=143 (100%)	Adverse event Placebo N=143 (100%)	Study drug-related Finerenone N=143 (100%)	Study drug-related Placebo N=143 (100%)
Stoma site hypergranulation	ストーマ部過剰肉芽	1 (0.7%)	0	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Subdural haematoma	硬膜下血腫	0	5 (3.5%)	0	0
Thermal burn	熱傷	4 (2.8%)	4 (2.8%)	0	0
Thoracic vertebral fracture	胸椎骨折	1 (0.7%)	0	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	4 (2.8%)	1 (0.7%)	0	0
Upper limb fracture	上肢骨折	1 (0.7%)	0	0	0
Wound complication	創合併症	0	1 (0.7%)	0	0
Investigations	臨床検査	21 (14.7%)	18 (12.6%)	4 (2.8%)	2 (1.4%)
Albumin urine present	尿中アルブミン陽性	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.7%)	0	0
Blood albumin increased	血中アルブミン増加	0	1 (0.7%)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (1.4%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.7%)	0	0
Blood magnesium increased	血中マグネシウム増加	1 (0.7%)	0	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0	2 (1.4%)	0	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	2 (1.4%)	0	2 (1.4%)	0
Blood pressure decreased	血圧低下	4 (2.8%)	1 (0.7%)	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	3 (2.1%)	0	0
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	1 (0.7%)	0	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (0.7%)	0	0	0
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	1 (0.7%)	0	0	0
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	2 (1.4%)	0	0	0
Carcinoembryonic antigen increased	癌胎児性抗原増加	1 (0.7%)	0	0	0
Creatinine urine increased	尿中クレアチニン増加	1 (0.7%)	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (0.7%)	0	0	0
Electrocardiogram ST segment depression	心電図ＳＴ部分下降	1 (0.7%)	0	0	0
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	2 (1.4%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	1 (0.7%)	0	0
Helicobacter test positive	ヘリコバクター検査陽性	2 (1.4%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=143 (100%)	Adverse event Placebo N=143 (100%)	Study drug-related Finerenone N=143 (100%)	Study drug-related Placebo N=143 (100%)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	1 (0.7%)	0	0
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	1 (0.7%)	0	0	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	1 (0.7%)	0	0
N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	0	1 (0.7%)	0	0
Occult blood	便潜血	0	1 (0.7%)	0	0
Occult blood positive	便潜血陽性	2 (1.4%)	0	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Protein urine present	尿中蛋白陽性	1 (0.7%)	0	0	0
Renal function test abnormal	腎機能検査異常	1 (0.7%)	0	0	0
Weight decreased	体重減少	0	3 (2.1%)	0	0
Weight increased	体重増加	0	1 (0.7%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	55 (38.5%)	59 (41.3%)	16 (11.2%)	3 (2.1%)
Cachexia	悪液質	0	1 (0.7%)	0	0
Decreased appetite	食欲減退	5 (3.5%)	7 (4.9%)	0	0
Dehydration	脱水	20 (14.0%)	10 (7.0%)	3 (2.1%)	0
Diabetes mellitus	糖尿病	4 (2.8%)	6 (4.2%)	0	1 (0.7%)
Dyslipidaemia	脂質異常症	3 (2.1%)	1 (0.7%)	0	0
Fluid retention	体液貯留	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Gout	痛風	5 (3.5%)	3 (2.1%)	0	0
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0	1 (0.7%)	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	0	1 (0.7%)	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	12 (8.4%)	8 (5.6%)	9 (6.3%)	1 (0.7%)
Hyperlipidaemia	高脂血症	1 (0.7%)	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	14 (9.8%)	12 (8.4%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (0.7%)	4 (2.8%)	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	3 (2.1%)	16 (11.2%)	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2 (1.4%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0
Hypophagia	過小食	0	1 (0.7%)	0	0
Hypovitaminosis	ビタミン欠乏症	0	2 (1.4%)	0	0
Malnutrition	栄養障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Marasmus	マラスムス	0	1 (0.7%)	0	0
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	0	1 (0.7%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=143 (100%)	Adverse event Placebo N=143 (100%)	Study drug-related Finerenone N=143 (100%)	Study drug-related Placebo N=143 (100%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	4 (2.8%)	6 (4.2%)	0	0
Vitamin K deficiency	ビタミンK欠乏	0	1 (0.7%)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	55 (38.5%)	53 (37.1%)	1 (0.7%)	0
Arthralgia	関節痛	8 (5.6%)	13 (9.1%)	0	0
Arthritis	関節炎	3 (2.1%)	3 (2.1%)	0	0
Back pain	背部痛	11 (7.7%)	16 (11.2%)	0	0
Bursitis	滑液包炎	1 (0.7%)	0	0	0
Chondrocalcinosis	軟骨石灰化症	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0
Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis	びまん性特発性骨増殖症	1 (0.7%)	0	0	0
Dupuytren's contracture	デュプイトラン拘縮	0	1 (0.7%)	0	0
Gouty arthritis	痛風性関節炎	2 (1.4%)	0	0	0
Haematoma muscle	筋肉内血腫	1 (0.7%)	0	0	0
Immobilisation syndrome	不動症候群	1 (0.7%)	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	1 (0.7%)	0	0
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	4 (2.8%)	3 (2.1%)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	3 (2.1%)	2 (1.4%)	0	0
Muscular weakness	筋力低下	3 (2.1%)	1 (0.7%)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (0.7%)	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	3 (2.1%)	4 (2.8%)	1 (0.7%)	0
Myalgia	筋肉痛	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0
Neck pain	頚部痛	1 (0.7%)	4 (2.8%)	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	2 (1.4%)	5 (3.5%)	0	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	2 (1.4%)	4 (2.8%)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	8 (5.6%)	4 (2.8%)	0	0
Periarthritis	関節周囲炎	3 (2.1%)	4 (2.8%)	0	0
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	0	3 (2.1%)	0	0
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	0	2 (1.4%)	0	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1 (0.7%)	0	0	0
Scleroderma	強皮症	0	1 (0.7%)	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	5 (3.5%)	3 (2.1%)	0	0
Spinal stenosis	脊柱管狭窄症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Temporomandibular pain and dysfunction syndrome	顎関節症	0	1 (0.7%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=143 (100%)	Adverse event Placebo N=143 (100%)	Study drug-related Finerenone N=143 (100%)	Study drug-related Placebo N=143 (100%)
Tendonitis	腱炎	1 (0.7%)	0	0	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Trigger finger	弾発指	2 (1.4%)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	15 (10.5%)	17 (11.9%)	0	0
Acute myeloid leukaemia	急性骨髄性白血病	0	1 (0.7%)	0	0
Adenocarcinoma of colon	結腸腺癌	0	1 (0.7%)	0	0
Adenoma benign	良性腺腫	0	1 (0.7%)	0	0
Bladder cancer	膀胱癌	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Carcinoid tumour of the small bowel	小腸のカルチノイド腫瘍	1 (0.7%)	0	0	0
Cholesteatoma	真珠腫	1 (0.7%)	0	0	0
Colon cancer	結腸癌	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
Colorectal adenoma	結腸直腸腺腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Gastric adenoma	胃腺腫	0	1 (0.7%)	0	0
Gastric cancer	胃癌	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0
Haemangioma	血管腫	1 (0.7%)	0	0	0
Intraductal papillary-mucinous carcinoma of pancreas	膵管内乳頭粘液性癌	1 (0.7%)	0	0	0
Invasive ductal breast carcinoma	浸潤性乳管癌	0	1 (0.7%)	0	0
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	2 (1.4%)	3 (2.1%)	0	0
Melanocytic naevus	メラノサイト性母斑	1 (0.7%)	0	0	0
Myeloproliferative neoplasm	骨髄増殖性新生物	0	1 (0.7%)	0	0
Neoplasm skin	皮膚の新生物	1 (0.7%)	0	0	0
Neurofibroma	神経線維腫	1 (0.7%)	0	0	0
Oesophageal neoplasm	食道新生物	1 (0.7%)	0	0	0
Prostate cancer	前立腺癌	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
Rectal cancer	直腸癌	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Thyroid cancer	甲状腺癌	1 (0.7%)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	34 (23.8%)	28 (19.6%)	0	0
Amnesia	健忘	0	1 (0.7%)	0	0
Autonomic neuropathy	自律神経ニューロパチー	1 (0.7%)	0	0	0
Brain oedema	脳浮腫	1 (0.7%)	0	0	0
Brain stem infarction	脳幹梗塞	1 (0.7%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=143 (100%)	Adverse event Placebo N=143 (100%)	Study drug-related Finerenone N=143 (100%)	Study drug-related Placebo N=143 (100%)
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	1 (0.7%)	0	0	0
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	2 (1.4%)	0	0
Cerebral artery embolism	大脳動脈塞栓症	0	1 (0.7%)	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	4 (2.8%)	4 (2.8%)	0	0
Cervical radiculopathy	頚髄神経根障害	0	3 (2.1%)	0	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	2 (1.4%)	0	0	0
Cognitive disorder	認知障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Dementia	認知症	5 (3.5%)	2 (1.4%)	0	0
Dementia Alzheimer's type	アルツハイマー型認知症	0	1 (0.7%)	0	0
Dizziness	浮動性めまい	2 (1.4%)	8 (5.6%)	0	0
Embolic cerebral infarction	塞栓性脳梗塞	0	1 (0.7%)	0	0
Embolic stroke	塞栓性脳卒中	0	1 (0.7%)	0	0
Headache	頭痛	6 (4.2%)	2 (1.4%)	0	0
Hypertonia	筋緊張亢進	0	1 (0.7%)	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	3 (2.1%)	0	0	0
Intercostal neuralgia	肋間神経痛	1 (0.7%)	0	0	0
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	1 (0.7%)	0	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	2 (1.4%)	0	0	0
Loss of consciousness	意識消失	2 (1.4%)	0	0	0
Migraine	片頭痛	1 (0.7%)	0	0	0
Monoplegia	単麻痺	1 (0.7%)	0	0	0
Myelopathy	脊髄症	0	1 (0.7%)	0	0
Myoclonus	ミオクローヌス	1 (0.7%)	0	0	0
Neuralgia	神経痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	1 (0.7%)	0	0
Optic neuritis	視神経炎	0	1 (0.7%)	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	1 (0.7%)	0	0	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	0	1 (0.7%)	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Spondylitic myelopathy	脊椎炎性脊髄症	0	1 (0.7%)	0	0
Syncope	失神	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
Taste disorder	味覚障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Thrombotic stroke	血栓性脳卒中	0	1 (0.7%)	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (0.7%)	0	0	0
Product issues	製品の問題	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=143 (100%)	Adverse event Placebo N=143 (100%)	Study drug-related Finerenone N=143 (100%)	Study drug-related Placebo N=143 (100%)
Device dislocation	医療機器位置異常	1 (0.7%)	0	0	0
Device loosening	医療機器のゆるみ	0	1 (0.7%)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	15 (10.5%)	21 (14.7%)	0	0
Alcoholism	アルコール症	0	1 (0.7%)	0	0
Anxiety	不安	2 (1.4%)	0	0	0
Anxiety disorder	不安障害	0	3 (2.1%)	0	0
Delirium	譫妄	4 (2.8%)	5 (3.5%)	0	0
Depressed mood	抑うつ気分	1 (0.7%)	0	0	0
Depression	うつ病	0	2 (1.4%)	0	0
Eating disorder	摂食障害	1 (0.7%)	0	0	0
Initial insomnia	初期不眠症	0	1 (0.7%)	0	0
Insomnia	不眠症	10 (7.0%)	13 (9.1%)	0	0
Neurosis	神経症	0	1 (0.7%)	0	0
Restlessness	落ち着きのなさ	0	1 (0.7%)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	35 (24.5%)	28 (19.6%)	11 (7.7%)	3 (2.1%)
Acute kidney injury	急性腎障害	2 (1.4%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0
Albuminuria	アルブミン尿	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Calculus urinary	尿路結石	0	1 (0.7%)	0	0
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	8 (5.6%)	1 (0.7%)	3 (2.1%)	0
Dysuria	排尿困難	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0
Haematuria	血尿	0	3 (2.1%)	0	0
Hydronephrosis	水腎症	1 (0.7%)	0	0	0
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0
Microalbuminuria	微量アルブミン尿	0	1 (0.7%)	0	0
Neurogenic bladder	神経因性膀胱	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Nocturia	夜間頻尿	0	1 (0.7%)	0	0
Pollakiuria	頻尿	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Postrenal failure	腎後性腎不全	0	1 (0.7%)	0	0
Proteinuria	蛋白尿	0	1 (0.7%)	0	0
Renal cyst	腎嚢胞	0	1 (0.7%)	0	0
Renal failure	腎不全	0	1 (0.7%)	0	0
Renal impairment	腎機能障害	21 (14.7%)	12 (8.4%)	7 (4.9%)	3 (2.1%)
Renal infarct	腎梗塞	1 (0.7%)	0	0	0
Urethral stenosis	尿道狭窄	1 (0.7%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=143 (100%)	Adverse event Placebo N=143 (100%)	Study drug-related Finerenone N=143 (100%)	Study drug-related Placebo N=143 (100%)
Urinary retention	尿閉	0	3 (2.1%)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	7 (4.9%)	6 (4.2%)	0	0
Atrophic vulvovaginitis	萎縮性外陰腟炎	1 (0.7%)	0	0	0
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	5 (3.5%)	4 (2.8%)	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	1 (0.7%)	0	0	0
Menopausal symptoms	閉経期症状	0	1 (0.7%)	0	0
Scrotal exfoliation	陰嚢皮膚剥脱	0	1 (0.7%)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (13.3%)	32 (22.4%)	0	0
Atelectasis	無気肺	1 (0.7%)	0	0	0
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.7%)	0	0	0
Cough	咳嗽	2 (1.4%)	7 (4.9%)	0	0
Dysphonia	発声障害	1 (0.7%)	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (0.7%)	0	0
Emphysema	肺気腫	0	1 (0.7%)	0	0
Epistaxis	鼻出血	4 (2.8%)	5 (3.5%)	0	0
Haemoptysis	喀血	0	1 (0.7%)	0	0
Hyperventilation	過換気	1 (0.7%)	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	1 (0.7%)	0	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	4 (2.8%)	0	0
Lung opacity	肺陰影	1 (0.7%)	0	0	0
Malignant pleural effusion	悪性胸水	0	1 (0.7%)	0	0
Nasal mucosal disorder	鼻粘膜障害	0	1 (0.7%)	0	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0	1 (0.7%)	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (0.7%)	3 (2.1%)	0	0
Pleural effusion	胸水	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
Pneumothorax	気胸	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Pulmonary alveolar haemorrhage	肺胞出血	0	1 (0.7%)	0	0
Pulmonary capillary haemangiomatosis	肺毛細血管腫症	0	1 (0.7%)	0	0
Restrictive pulmonary disease	拘束性肺疾患	0	1 (0.7%)	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	3 (2.1%)	0	0	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0
Sputum retention	痰貯留	0	1 (0.7%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=143 (100%)	Adverse event Placebo N=143 (100%)	Study drug-related Finerenone N=143 (100%)	Study drug-related Placebo N=143 (100%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	1 (0.7%)	0	0
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	0	1 (0.7%)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	45 (31.5%)	52 (36.4%)	0	0
Acne	ざ瘡	2 (1.4%)	0	0	0
Asteatosis	皮脂欠乏症	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
Blister	水疱	3 (2.1%)	3 (2.1%)	0	0
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	3 (2.1%)	5 (3.5%)	0	0
Dermal cyst	皮膚嚢腫	2 (1.4%)	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	4 (2.8%)	2 (1.4%)	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0	0
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	0	1 (0.7%)	0	0
Drug eruption	薬疹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	4 (2.8%)	2 (1.4%)	0	0
Eczema	湿疹	5 (3.5%)	8 (5.6%)	0	0
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	4 (2.8%)	1 (0.7%)	0	0
Epidermolysis	表皮融解	1 (0.7%)	0	0	0
Erythema	紅斑	1 (0.7%)	0	0	0
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Hand dermatitis	手皮膚炎	4 (2.8%)	0	0	0
Hyperkeratosis	過角化	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0	0
Hypertrophic scar	肥厚性瘢痕	0	1 (0.7%)	0	0
Ingrowing nail	陥入爪	1 (0.7%)	0	0	0
Keloid scar	ケロイド瘢痕	1 (0.7%)	0	0	0
Miliaria	汗疹	0	1 (0.7%)	0	0
Nail deformation	爪変形	1 (0.7%)	0	0	0
Palmoplantar keratoderma	掌蹠角皮症	0	1 (0.7%)	0	0
Panniculitis	脂肪織炎	1 (0.7%)	0	0	0
Papule	丘疹	1 (0.7%)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	4 (2.8%)	13 (9.1%)	0	0
Psoriasis	乾癬	0	1 (0.7%)	0	0
Rash	発疹	4 (2.8%)	3 (2.1%)	0	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	0	1 (0.7%)	0	0
Rash papular	丘疹性皮疹	1 (0.7%)	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	1 (0.7%)	0	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=143 (100%)	Adverse event Placebo N=143 (100%)	Study drug-related Finerenone N=143 (100%)	Study drug-related Placebo N=143 (100%)
Senile xerosis	老人性乾皮症	0	1 (0.7%)	0	0
Skin erosion	皮膚びらん	0	1 (0.7%)	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Skin fissures	皮膚亀裂	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	4 (2.8%)	0	0
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	0	1 (0.7%)	0	0
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	0	1 (0.7%)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0	0
Xeroderma	乾皮症	1 (0.7%)	0	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0
Tooth extraction	抜歯	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0	0
Vascular disorders	血管障害	18 (12.6%)	18 (12.6%)	1 (0.7%)	4 (2.8%)
Aortic aneurysm	大動脈瘤	2 (1.4%)	0	0	0
Aortic stenosis	大動脈狭窄	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0	0
Haematoma	血腫	1 (0.7%)	0	0	0
Hypertension	高血圧	2 (1.4%)	7 (4.9%)	0	0
Hypotension	低血圧	10 (7.0%)	7 (4.9%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)
Internal haemorrhage	内出血	1 (0.7%)	0	0	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	2 (1.4%)	0	2 (1.4%)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	3 (2.1%)	1 (0.7%)	0	0
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	0	1 (0.7%)	0	0
Peripheral artery thrombosis	末梢動脈血栓症	1 (0.7%)	0	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	1 (0.7%)	0	0	0
Peripheral venous disease	末梢静脈疾患	1 (0.7%)	0	0	0

All AE events including AEs that are also assessed as efficacy endpoints will be used for only Japanese.

[redacted]

End of table

Source: B002803_J_add/Table 1/3

付表 2.7.6.5.a.1-2 すべての TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（外国人集団、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event	Number (%) of subjects with at least one such adverse event	2375 (83.3%)	2330 (81.8%)	551 (19.3%)	313 (11.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	262 (9.2%)	278 (9.8%)	3 (0.1%)	4 (0.1%)
Abdominal lymphadenopathy	腹部リンパ節腫脹	1 (<0.1%)	0	0	0
Anaemia	貧血	181 (6.4%)	175 (6.1%)	2 (<0.1%)	0
Anaemia folate deficiency	葉酸欠乏性貧血	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Anaemia macrocytic	大球性貧血	2 (<0.1%)	0	0	0
Anaemia of chronic disease	慢性疾患の貧血	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Anaemia vitamin B12 deficiency	ビタミンＢ１２欠乏性貧血	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Anisochromia	赤血球染色不同症	0	1 (<0.1%)	0	0
Bicytopenia	二血球減少症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Blood loss anaemia	失血性貧血	6 (0.2%)	4 (0.1%)	0	0
Bone marrow disorder	骨髄障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Bone marrow failure	骨髄機能不全	1 (<0.1%)	0	0	0
Coagulopathy	凝血異常	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Cytopenia	血球減少症	0	1 (<0.1%)	0	0
Deficiency anaemia	欠乏性貧血	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	2 (<0.1%)	0	0	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	1 (<0.1%)	0	0
Haemolytic anaemia	溶血性貧血	0	1 (<0.1%)	0	0
Haemorrhagic diathesis	出血性素因	2 (<0.1%)	0	0	0
Hilar lymphadenopathy	肺門リンパ節腫脹	0	1 (<0.1%)	0	0
Hyperchromic anaemia	高色素性貧血	1 (<0.1%)	0	0	0
Hypochromic anaemia	低色素性貧血	4 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Hypocoagulable state	凝固低下状態	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症	0	2 (<0.1%)	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	26 (0.9%)	51 (1.8%)	0	1 (<0.1%)
Leukocytosis	白血球増加症	3 (0.1%)	6 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
Leukopenia	白血球減少症	4 (0.1%)	3 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
Lymph node pain	リンパ節痛	0	1 (<0.1%)	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	5 (0.2%)	3 (0.1%)	0	0
Lymphadenopathy mediastinal	縦隔リンパ節腫脹	5 (0.2%)	1 (<0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	1 (<0.1%)	0	0
Macrocytosis	大赤血球症	0	1 (<0.1%)	0	0
Microcytic anaemia	小球性貧血	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Microcytosis	小赤血球症	2 (<0.1%)	0	0	0
Nephrogenic anaemia	腎性貧血	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Neutropenia	好中球減少症	1 (<0.1%)	0	0	0
Normochromic normocytic anaemia	正色素性正球性貧血	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Normocytic anaemia	正球性貧血	4 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Pancytopenia	汎血球減少症	0	3 (0.1%)	0	0
Paratracheal lymphadenopathy	傍気管リンパ節腫脹	1 (<0.1%)	0	0	0
Polycythaemia	赤血球増加症	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Purpura non-thrombocytopenic	血小板非減少性紫斑病	0	1 (<0.1%)	0	0
Retroperitoneal lymphadenopathy	後腹膜リンパ節腫脹	0	1 (<0.1%)	0	0
Splenic cyst	脾嚢胞	0	1 (<0.1%)	0	0
Splenic haematoma	脾血腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Splenomegaly	脾腫	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Spontaneous haematoma	特発性血腫	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	18 (0.6%)	20 (0.7%)	0	2 (<0.1%)
Thrombocytosis	血小板増加症	5 (0.2%)	2 (<0.1%)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	594 (20.8%)	622 (21.8%)	7 (0.2%)	6 (0.2%)
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	3 (0.1%)	6 (0.2%)	0	0
Acute left ventricular failure	急性左室不全	1 (<0.1%)	0	0	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Angina pectoris	狭心症	44 (1.5%)	59 (2.1%)	1 (<0.1%)	0
Angina unstable	不安定狭心症	44 (1.5%)	37 (1.3%)	0	0
Anginal equivalent	狭心症相当症状	0	2 (<0.1%)	0	0
Aortic valve disease	大動脈弁疾患	0	2 (<0.1%)	0	0
Aortic valve disease mixed	混合性大動脈弁疾患	0	1 (<0.1%)	0	0
Aortic valve incompetence	大動脈弁閉鎖不全症	3 (0.1%)	7 (0.2%)	0	0
Aortic valve stenosis	大動脈弁狭窄	4 (0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Arrhythmia	不整脈	9 (0.3%)	5 (0.2%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Arrhythmia supraventricular	上室性不整脈	2 (<0.1%)	0	0	0
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	10 (0.4%)	7 (0.2%)	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	125 (4.4%)	138 (4.8%)	1 (<0.1%)	0
Atrial flutter	心房粗動	22 (0.8%)	24 (0.8%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Atrial tachycardia	心房頻脈	2 (<0.1%)	10 (0.4%)	0	0
Atrial thrombosis	心房血栓症	4 (0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Atrioventricular block	房室ブロック	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	7 (0.2%)	4 (0.1%)	0	0
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	7 (0.2%)	5 (0.2%)	0	0
Atrioventricular block second degree	第二度房室ブロック	8 (0.3%)	5 (0.2%)	0	0
Bradyarrhythmia	徐脈性不整脈	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Bradycardia	徐脈	48 (1.7%)	44 (1.5%)	0	0
Bundle branch block	脚ブロック	0	1 (<0.1%)	0	0
Bundle branch block left	左脚ブロック	6 (0.2%)	4 (0.1%)	0	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	2 (<0.1%)	0	0
Cardiac amyloidosis	心アミロイドーシス	2 (<0.1%)	7 (0.2%)	0	0
Cardiac aneurysm	心臓瘤	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Cardiac arrest	心停止	12 (0.4%)	12 (0.4%)	0	0
Cardiac asthma	心臓性喘息	1 (<0.1%)	0	0	0
Cardiac disorder	心障害	0	2 (<0.1%)	0	0
Cardiac dysfunction	心機能障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Cardiac failure	心不全	121 (4.2%)	153 (5.4%)	1 (<0.1%)	3 (0.1%)
Cardiac failure acute	急性心不全	6 (0.2%)	2 (<0.1%)	0	0
Cardiac failure chronic	慢性心不全	11 (0.4%)	12 (0.4%)	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	4 (0.1%)	12 (0.4%)	0	0
Cardiac pseudoaneurysm	心偽動脈瘤	0	1 (<0.1%)	0	0
Cardiac tamponade	心タンポナーデ	0	1 (<0.1%)	0	0
Cardiac valve disease	心臓弁膜疾患	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Cardiac ventricular thrombosis	心室血栓症	2 (<0.1%)	0	0	0
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	4 (0.1%)	6 (0.2%)	0	0
Cardiogenic shock	心原性ショック	4 (0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Cardiomegaly	心拡大	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Cardiomyopathy	心筋症	0	1 (<0.1%)	0	0
Cardiopulmonary failure	心肺不全	0	3 (0.1%)	0	0
Cardiorenal syndrome	心腎症候群	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Cardiovascular deconditioning	心血管系デコンディショニング	1 (<0.1%)	0	0	0
Cardiovascular disorder	心血管障害	0	2 (<0.1%)	0	0
Chronic coronary syndrome	慢性冠症候群	1 (<0.1%)	0	0	0
Chronotropic incompetence	変時性応答不全	1 (<0.1%)	0	0	0
Conduction disorder	伝導障害	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Cor pulmonale	肺性心	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Cor pulmonale chronic	慢性肺性心	0	1 (<0.1%)	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	30 (1.1%)	29 (1.0%)	0	0
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Degenerative aortic valve disease	変性大動脈弁疾患	1 (<0.1%)	0	0	0
Diabetic cardiomyopathy	糖尿病性心筋症	1 (<0.1%)	0	0	0
Diastolic dysfunction	拡張機能障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Dilated cardiomyopathy	拡張型心筋症	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Extrasystoles	期外収縮	2 (<0.1%)	5 (0.2%)	0	0
Heart failure with reduced ejection fraction	駆出率低下を伴う心不全	0	2 (<0.1%)	0	0
Hypertensive heart disease	高血圧性心疾患	1 (<0.1%)	0	0	0
Ischaemic cardiomyopathy	虚血性心筋症	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	3 (0.1%)	0	0	0
Left ventricular failure	左室不全	0	1 (<0.1%)	0	0
Left ventricular hypertrophy	左室肥大	2 (<0.1%)	0	0	0
Low cardiac output syndrome	低心拍出量症候群	0	1 (<0.1%)	0	0
Microvascular coronary artery disease	微小血管性冠動脈疾患	0	2 (<0.1%)	0	0
Mitral valve disease	僧帽弁疾患	0	2 (<0.1%)	0	0
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	17 (0.6%)	25 (0.9%)	0	0
Mitral valve stenosis	僧帽弁狭窄症	3 (0.1%)	0	0	0
Myocardial fibrosis	心筋線維症	0	1 (<0.1%)	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Myocardial injury	心筋損傷	2 (<0.1%)	0	0	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	11 (0.4%)	12 (0.4%)	0	0
Nodal arrhythmia	結節性不整脈	1 (<0.1%)	0	0	0
Nodal rhythm	結節性調律	0	1 (<0.1%)	0	0
Palpitations	動悸	27 (0.9%)	40 (1.4%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	3 (0.1%)	6 (0.2%)	0	0
Pericarditis	心膜炎	4 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Pericarditis constrictive	収縮性心膜炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Restrictive cardiomyopathy	拘束性心筋症	0	1 (<0.1%)	0	0
Rheumatic heart disease	リウマチ性心疾患	0	1 (<0.1%)	0	0
Silent myocardial infarction	無症候性心筋梗塞	1 (<0.1%)	0	0	0
Sinoatrial block	洞房ブロック	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	18 (0.6%)	10 (0.4%)	0	0
Sinus node dysfunction	洞結節機能不全	16 (0.6%)	13 (0.5%)	1 (<0.1%)	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	4 (0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	3 (0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Supraventricular tachyarrhythmia	上室性頻脈性不整脈	1 (<0.1%)	0	0	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	7 (0.2%)	6 (0.2%)	0	0
Tachyarrhythmia	頻脈性不整脈	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0
Tachycardia	頻脈	23 (0.8%)	15 (0.5%)	0	0
Tachycardia paroxysmal	発作性頻脈	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Tricuspid valve disease	三尖弁疾患	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Tricuspid valve incompetence	三尖弁閉鎖不全症	10 (0.4%)	18 (0.6%)	0	0
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	3 (0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	28 (1.0%)	23 (0.8%)	0	0
Ventricular fibrillation	心室細動	5 (0.2%)	3 (0.1%)	0	0
Ventricular hypokinesia	心室壁運動低下	1 (<0.1%)	0	0	0
Ventricular tachyarrhythmia	心室性頻脈性不整脈	0	1 (<0.1%)	0	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	18 (0.6%)	23 (0.8%)	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	16 (0.6%)	16 (0.6%)	0	0
Accessory spleen	副脾	0	1 (<0.1%)	0	0
Adenomatous polyposis coli	大腸腺腫性ポリポーシス	1 (<0.1%)	0	0	0
Atrial septal defect	心房中隔欠損症	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Carbohydrate metabolism disorder	炭水化物代謝障害	1 (<0.1%)	0	0	0
Corneal dystrophy	角膜ジストロフィー	1 (<0.1%)	0	0	0
Dolichocolon	過長結腸	1 (<0.1%)	0	0	0
Familial amyloidosis	家族性アミロイドーシス	0	1 (<0.1%)	0	0
Hydrocele	陰嚢水瘤	5 (0.2%)	2 (<0.1%)	0	0
Hyperglycinaemia	高グリシン血症	1 (<0.1%)	0	0	0
Janus kinase 2 mutation	ヤーヌスキナーゼ２変異	1 (<0.1%)	0	0	0
Left-to-right cardiac shunt	左右心短絡	0	1 (<0.1%)	0	0
Phimosis	包茎	0	2 (<0.1%)	0	0
Porencephaly	孔脳症	1 (<0.1%)	0	0	0
Porokeratosis	汗孔角化症	1 (<0.1%)	0	0	0
Tooth agenesis	永久歯欠損症	0	1 (<0.1%)	0	0
Type IIa hyperlipidaemia	２ａ型高脂血症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Type V hyperlipidaemia	５型高脂血症	0	2 (<0.1%)	0	0
Vertebral artery hypoplasia	椎骨動脈形成不全	0	2 (<0.1%)	0	0
Vestibulocerebellar syndrome	前庭小脳性運動失調症候群	1 (<0.1%)	0	0	0
Vitello-intestinal duct remnant	卵黄腸管遺残	0	1 (<0.1%)	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	75 (2.6%)	67 (2.4%)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Cerumen impaction	耳垢栓塞	0	3 (0.1%)	0	0
Deafness	難聴	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Deafness bilateral	両耳難聴	1 (<0.1%)	0	0	0
Deafness neurosensory	感音性難聴	4 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Deafness unilateral	片耳難聴	0	1 (<0.1%)	0	0
Ear discomfort	耳不快感	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Ear disorder	耳の障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Ear pain	耳痛	4 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Eustachian tube dysfunction	耳管機能障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Excessive cerumen production	耳垢分泌過多	0	1 (<0.1%)	0	0
Exostosis of external ear canal	外耳道の外骨腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Haematotympanum	鼓室内出血	0	1 (<0.1%)	0	0
Hypoacusis	聴力低下	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Otolithiasis	耳石症	1 (<0.1%)	0	0	0
Otorrhoea	耳漏	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Presbyacusis	老人性難聴	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Sudden hearing loss	突発性難聴	2 (<0.1%)	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	14 (0.5%)	8 (0.3%)	0	0
Tympanic membrane atrophic	鼓膜萎縮	0	1 (<0.1%)	0	0
Vertigo	回転性めまい	35 (1.2%)	41 (1.4%)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	6 (0.2%)	2 (<0.1%)	0	0
Vestibular disorder	前庭障害	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	53 (1.9%)	67 (2.4%)	2 (<0.1%)	0
Adrenal disorder	副腎障害	2 (<0.1%)	0	0	0
Adrenal mass	副腎腫瘤	2 (<0.1%)	0	0	0
Adrenomegaly	副腎肥大	0	1 (<0.1%)	0	0
Central hypothyroidism	中枢性甲状腺機能低下症	0	1 (<0.1%)	0	0
Cushing's syndrome	クッシング症候群	0	1 (<0.1%)	0	0
Goitre	甲状腺腫	4 (0.1%)	9 (0.3%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	0	3 (0.1%)	0	0
Hyperparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能亢進症	2 (<0.1%)	0	0	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	11 (0.4%)	15 (0.5%)	0	0
Hypogonadism male	男性性腺機能低下	1 (<0.1%)	0	0	0
Hypoparathyroidism secondary	続発性副甲状腺機能低下症	0	1 (<0.1%)	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	24 (0.8%)	35 (1.2%)	2 (<0.1%)	0
Myxoedema	粘液水腫	1 (<0.1%)	0	0	0
Secondary hyperthyroidism	二次性甲状腺機能亢進症	1 (<0.1%)	0	0	0
Thyroid calcification	甲状腺石灰化	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Thyroid cyst	甲状腺嚢腫	1 (<0.1%)	0	0	0
Thyroid disorder	甲状腺障害	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	7 (0.2%)	3 (0.1%)	0	0
Thyroiditis chronic	慢性甲状腺炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Eye disorders	眼障害	121 (4.2%)	115 (4.0%)	3 (0.1%)	2 (<0.1%)
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	3 (0.1%)	0	0	0
Arteriosclerotic retinopathy	動脈硬化性網膜症	1 (<0.1%)	0	0	0
Blepharitis	眼瞼炎	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Blepharochalasis	眼瞼弛緩症	1 (<0.1%)	0	0	0
Blindness	失明	1 (<0.1%)	0	0	0
Blindness unilateral	片側失明	0	2 (<0.1%)	0	0
Borderline glaucoma	境界域緑内障	0	2 (<0.1%)	0	0
Cataract	白内障	40 (1.4%)	45 (1.6%)	1 (<0.1%)	0
Cataract nuclear	核性白内障	1 (<0.1%)	0	0	0
Cataract subcapsular	嚢下白内障	1 (<0.1%)	0	0	0
Chalazion	霰粒腫	1 (<0.1%)	0	0	0
Conjunctival disorder	結膜障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	4 (0.1%)	8 (0.3%)	0	0
Conjunctival oedema	結膜浮腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Corneal neovascularisation	角膜血管新生	1 (<0.1%)	0	0	0
Cystoid macular oedema	嚢胞様黄斑浮腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Diabetic eye disease	糖尿病性眼病変	1 (<0.1%)	0	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	7 (0.2%)	6 (0.2%)	0	0
Diplopia	複視	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Dry age-related macular degeneration	乾性加齢黄斑変性	1 (<0.1%)	0	0	0
Dry eye	ドライアイ	10 (0.4%)	1 (<0.1%)	0	0
Ectropion	眼瞼外反	0	1 (<0.1%)	0	0
Entropion	眼瞼内反	1 (<0.1%)	0	0	0
Epiretinal membrane	網膜上膜	0	2 (<0.1%)	0	0
Eye discharge	眼脂	1 (<0.1%)	0	0	0
Eye haematoma	眼血腫	1 (<0.1%)	0	0	0
Eye haemorrhage	眼出血	0	3 (0.1%)	0	0
Eye irritation	眼刺激	1 (<0.1%)	0	0	0
Eye oedema	眼球浮腫	1 (<0.1%)	0	0	0
Eye pain	眼痛	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Eye swelling	眼部腫脹	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Eyelid bleeding	眼瞼出血	1 (<0.1%)	0	0	0
Eyelid cyst	眼瞼嚢胞	0	1 (<0.1%)	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (<0.1%)	0	0	0
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	0	1 (<0.1%)	0	0
Eyelid rash	眼瞼発疹	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Glaucoma	緑内障	5 (0.2%)	6 (0.2%)	0	0
Glaucomatous optic neuropathy	緑内障性視神経症	0	1 (<0.1%)	0	0
Hypermetropia	遠視	1 (<0.1%)	0	0	0
Keratitis	角膜炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Keratopathy	角膜症	3 (0.1%)	0	0	0
Lacrimal disorder	涙器障害	1 (<0.1%)	0	0	0
Lacrimation decreased	涙液分泌低下	0	1 (<0.1%)	0	0
Lacrimation increased	流涙増加	1 (<0.1%)	0	0	0
Lens dislocation	水晶体脱臼	1 (<0.1%)	0	0	0
Macular degeneration	黄斑変性	4 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Meibomian gland dysfunction	マイボーム腺機能不全	0	1 (<0.1%)	0	0
Metamorphopsia	変視症	0	1 (<0.1%)	0	0
Myopia	近視	0	1 (<0.1%)	0	0
Neovascular age-related macular degeneration	新生血管加齢黄斑変性	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Ocular discomfort	眼部不快感	1 (<0.1%)	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Open angle glaucoma	開放隅角緑内障	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Ophthalmoplegia	眼筋麻痺	1 (<0.1%)	0	0	0
Optic atrophy	視神経萎縮	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Photophobia	羞明	2 (<0.1%)	0	0	0
Posterior capsule opacification	後嚢部混濁	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Presbyopia	老視	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Pseudophakia	眼内レンズ挿入眼	1 (<0.1%)	0	0	0
Pterygium	翼状片	0	1 (<0.1%)	0	0
Refraction disorder	屈折障害	1 (<0.1%)	0	0	0
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	0	1 (<0.1%)	0	0
Retinal detachment	網膜剥離	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Retinal disorder	網膜障害	0	2 (<0.1%)	0	0
Retinal drusen	網膜ドルーゼン	0	2 (<0.1%)	0	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Retinal tear	網膜裂孔	0	1 (<0.1%)	0	0
Retinal vascular disorder	網膜血管障害	2 (<0.1%)	0	0	0
Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Retinopathy hypertensive	高血圧性網膜症	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Staphyloma	ブドウ腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	2 (<0.1%)	0	0	0
Ulcerative keratitis	潰瘍性角膜炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Vision blurred	霧視	6 (0.2%)	8 (0.3%)	2 (<0.1%)	0
Visual acuity reduced	視力低下	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Visual field defect	視野欠損	3 (0.1%)	0	0	0
Visual impairment	視力障害	5 (0.2%)	4 (0.1%)	0	0
Vitreous degeneration	硝子体変性	0	1 (<0.1%)	0	0
Vitreous detachment	硝子体剥離	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Vitreous disorder	硝子体障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	4 (0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Xerophthalmia	眼球乾燥症	1 (<0.1%)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	601 (21.1%)	556 (19.5%)	57 (2.0%)	36 (1.3%)
Abdominal adhesions	腹部癒着	1 (<0.1%)	0	0	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	7 (0.2%)	10 (0.4%)	0	3 (0.1%)
Abdominal distension	腹部膨満	8 (0.3%)	11 (0.4%)	0	2 (<0.1%)
Abdominal hernia	腹部ヘルニア	4 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Abdominal hernia obstructive	閉塞を伴う腹部ヘルニア	0	1 (<0.1%)	0	0
Abdominal mass	腹部腫瘤	0	2 (<0.1%)	0	0
Abdominal pain	腹痛	33 (1.2%)	41 (1.4%)	2 (<0.1%)	3 (0.1%)
Abdominal pain lower	下腹部痛	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	31 (1.1%)	27 (0.9%)	3 (0.1%)	2 (<0.1%)
Abdominal rigidity	腹部硬直	0	1 (<0.1%)	0	0
Abdominal symptom	腹部症状	1 (<0.1%)	0	0	0
Abdominal tenderness	腹部圧痛	1 (<0.1%)	0	0	0
Abdominal wall haematoma	腹壁血腫	1 (<0.1%)	0	0	0
Abnormal faeces	異常便	0	1 (<0.1%)	0	0
Acid peptic disease	酸消化性障害	0	2 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Acquired oesophageal web	後天性食道ウエッブ	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Acute abdomen	急性腹症	1 (<0.1%)	0	0	0
Anal fissure	裂肛	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Anal fistula	痔瘻	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Anal haemorrhage	肛門出血	1 (<0.1%)	0	0	0
Anal incontinence	肛門失禁	4 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Anal inflammation	肛門の炎症	0	1 (<0.1%)	0	0
Anal pruritus	肛門そう痒症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Anorectal discomfort	肛門直腸不快感	1 (<0.1%)	0	0	0
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Ascites	腹水	4 (0.1%)	6 (0.2%)	0	0
Barrett's oesophagus	バレット食道	1 (<0.1%)	0	0	0
Bile acid malabsorption	胆汁酸吸収不良	1 (<0.1%)	0	0	0
Change of bowel habit	便習慣変化	1 (<0.1%)	0	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	12 (0.4%)	22 (0.8%)	0	0
Colitis	大腸炎	8 (0.3%)	6 (0.2%)	0	0
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	2 (<0.1%)	0	0	0
Colitis microscopic	顕微鏡的大腸炎	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Colitis ulcerative	潰瘍性大腸炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Colonic angioectasia	大腸血管拡張症	1 (<0.1%)	0	0	0
Constipation	便秘	90 (3.2%)	66 (2.3%)	12 (0.4%)	2 (<0.1%)
Crohn's disease	クローン病	0	1 (<0.1%)	0	0
Defaecation disorder	排便障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Dental caries	齲歯	2 (<0.1%)	5 (0.2%)	0	0
Dental discomfort	歯不快感	1 (<0.1%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Diaphragmatic hernia	横隔膜ヘルニア	1 (<0.1%)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	156 (5.5%)	122 (4.3%)	26 (0.9%)	13 (0.5%)
Diarrhoea haemorrhagic	血性下痢	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Diverticulum	憩室	6 (0.2%)	9 (0.3%)	0	0
Diverticulum intestinal	腸憩室	14 (0.5%)	15 (0.5%)	0	0
Dry mouth	口内乾燥	6 (0.2%)	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Duodenal polyp	十二指腸ポリープ	0	1 (<0.1%)	0	0
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	6 (0.2%)	4 (0.1%)	0	0
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	2 (<0.1%)	0	0	0
Duodenitis	十二指腸炎	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Duodenogastric reflux	十二指腸胃逆流	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Dysbiosis	細菌叢異常	4 (0.1%)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	27 (0.9%)	32 (1.1%)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Dysphagia	嚥下障害	13 (0.5%)	6 (0.2%)	0	0
Enteritis	小腸炎	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Enterocolitis	腸炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Enterocutaneous fistula	腸管皮膚瘻	0	2 (<0.1%)	0	0
Epigastric discomfort	心窩部不快感	6 (0.2%)	4 (0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Erosive duodenitis	びらん性十二指腸炎	2 (<0.1%)	0	0	0
Erosive oesophagitis	びらん性食道炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Faecaloma	糞塊	0	2 (<0.1%)	0	0
Faeces discoloured	変色便	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Flatulence	鼓腸	12 (0.4%)	7 (0.2%)	0	0
Food poisoning	食中毒	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Functional gastrointestinal disorder	機能性胃腸障害	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Gastric dilatation	胃拡張	1 (<0.1%)	0	0	0
Gastric haemorrhage	胃出血	1 (<0.1%)	0	0	0
Gastric mucosa erythema	胃粘膜紅斑	1 (<0.1%)	0	0	0
Gastric polyps	胃ポリープ	3 (0.1%)	6 (0.2%)	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	7 (0.2%)	7 (0.2%)	0	0
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Gastric ulcer perforation	穿孔性胃潰瘍	1 (<0.1%)	0	0	0
Gastritis	胃炎	25 (0.9%)	20 (0.7%)	0	1 (<0.1%)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	7 (0.2%)	8 (0.3%)	0	0
Gastritis haemorrhagic	出血性胃炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Gastrointestinal angiodysplasia	胃腸管血管異形成	0	3 (0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	6 (0.2%)	5 (0.2%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Gastrointestinal fistula	胃腸管瘻	0	1 (<0.1%)	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	18 (0.6%)	10 (0.4%)	0	0
Gastrointestinal inflammation	胃腸の炎症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Gastrointestinal motility disorder	消化管運動障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Gastrointestinal necrosis	消化管壊死	1 (<0.1%)	0	0	0
Gastrointestinal pain	消化器痛	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Gastrointestinal polyp	胃腸ポリープ	0	1 (<0.1%)	0	0
Gastrointestinal polyp haemorrhage	胃腸ポリープ出血	1 (<0.1%)	0	0	0
Gastrointestinal toxicity	胃腸毒性	0	1 (<0.1%)	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	35 (1.2%)	29 (1.0%)	0	0
Gastrooesophageal sphincter insufficiency	胃食道括約筋機能不全	3 (0.1%)	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	2 (<0.1%)	5 (0.2%)	0	0
Gingival erythema	歯肉紅斑	0	2 (<0.1%)	0	0
Gingival swelling	歯肉腫脹	0	2 (<0.1%)	0	0
Glossitis	舌炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Glossodynia	舌痛	1 (<0.1%)	0	0	0
Haematemesis	吐血	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Haematochezia	血便排泄	10 (0.4%)	10 (0.4%)	0	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	11 (0.4%)	5 (0.2%)	0	0
Haemorrhoids	痔核	27 (0.9%)	25 (0.9%)	0	0
Haemorrhoids thrombosed	血栓性痔核	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Hernial eventration	内臓ヘルニア	0	1 (<0.1%)	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	11 (0.4%)	8 (0.3%)	0	0
Hyperchlorhydria	胃酸過多	0	1 (<0.1%)	0	0
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0
Ileus	イレウス	3 (0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Ileus paralytic	麻痺性イレウス	1 (<0.1%)	0	0	0
Incarcerated inguinal hernia	嵌頓鼠径ヘルニア	1 (<0.1%)	0	0	0
Incarcerated umbilical hernia	嵌頓臍ヘルニア	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	14 (0.5%)	19 (0.7%)	0	0
Inguinal hernia, obstructive	閉塞性鼠径ヘルニア	1 (<0.1%)	0	0	0
Intestinal haemorrhage	腸出血	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Intestinal ischaemia	腸管虚血	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Intestinal obstruction	腸閉塞	2 (<0.1%)	5 (0.2%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Intestinal perforation	腸管穿孔	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Intra-abdominal haematoma	腹腔内血腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Intra-abdominal haemorrhage	腹腔内出血	0	1 (<0.1%)	0	0
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	6 (0.2%)	3 (0.1%)	0	0
Large intestinal haemorrhage	大腸出血	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Large intestinal stenosis	大腸狭窄	1 (<0.1%)	0	0	0
Large intestine perforation	大腸穿孔	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	18 (0.6%)	16 (0.6%)	0	0
Lip disorder	口唇障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Lip pain	口唇痛	1 (<0.1%)	0	0	0
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血	8 (0.3%)	5 (0.2%)	0	0
Lumbar hernia	腰ヘルニア	1 (<0.1%)	0	0	0
Malabsorption	吸収不良	0	1 (<0.1%)	0	0
Mallory-Weiss syndrome	マロリー・ワイス症候群	0	1 (<0.1%)	0	0
Melaena	メレナ	13 (0.5%)	4 (0.1%)	0	0
Mesenteric panniculitis	腸間膜脂肪織炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Mouth haemorrhage	口腔内出血	1 (<0.1%)	0	0	0
Mouth swelling	口腔腫脹	0	1 (<0.1%)	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Nausea	悪心	69 (2.4%)	55 (1.9%)	13 (0.5%)	6 (0.2%)
Noninfective gingivitis	非感染性歯肉炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Obstruction gastric	胃閉塞	0	1 (<0.1%)	0	0
Obstructive pancreatitis	閉塞性膵炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Obturator hernia	閉鎖孔ヘルニア	1 (<0.1%)	0	0	0
Odynophagia	嚥下痛	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Oedema mouth	口腔浮腫	1 (<0.1%)	0	0	0
Oesophageal achalasia	食道アカラシア	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Oesophageal obstruction	食道閉塞症	0	1 (<0.1%)	0	0
Oesophageal pain	食道痛	1 (<0.1%)	0	0	0
Oesophageal ulcer	食道潰瘍	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Oesophageal varices haemorrhage	食道静脈瘤出血	0	1 (<0.1%)	0	0
Oesophagitis	食道炎	3 (0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Oral discomfort	口腔内不快感	0	1 (<0.1%)	0	0
Oral pain	口腔内痛	1 (<0.1%)	0	0	0
Pancreatic cyst	膵嚢胞	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Pancreatic haemorrhage	膵臓出血	1 (<0.1%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Pancreatic mass	膵腫瘤	0	2 (<0.1%)	0	0
Pancreatic pseudocyst	膵仮性嚢胞	1 (<0.1%)	0	0	0
Pancreatic steatosis	膵脂肪変性	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Pancreatitis	膵炎	2 (<0.1%)	0	0	0
Pancreatitis acute	急性膵炎	1 (<0.1%)	7 (0.2%)	0	0
Pancreatitis chronic	慢性膵炎	4 (0.1%)	5 (0.2%)	0	0
Paraesthesia oral	口の錯感覚	1 (<0.1%)	0	0	0
Portal hypertensive gastropathy	門脈圧亢進性胃障害	0	3 (0.1%)	0	0
Proctalgia	肛門周囲痛	1 (<0.1%)	0	0	0
Proctitis	直腸炎	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Proctitis ulcerative	潰瘍性直腸炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Protrusion tongue	舌突出	1 (<0.1%)	0	0	0
Pulpless tooth	無髄歯	1 (<0.1%)	0	0	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	12 (0.4%)	10 (0.4%)	0	0
Rectal polyp	直腸ポリープ	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Rectal prolapse	直腸脱	0	1 (<0.1%)	0	0
Reflux gastritis	逆流性胃炎	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Retching	レッチング	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0
Retroperitoneal haematoma	後腹膜血腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Salivary gland mass	唾液腺腫瘤	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Segmental diverticular colitis	区域性憩室性大腸炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	0	4 (0.1%)	0	0
Stomatitis	口内炎	5 (0.2%)	6 (0.2%)	0	0
Strangulated umbilical hernia	絞扼性臍ヘルニア	0	1 (<0.1%)	0	0
Subileus	亜イレウス	0	1 (<0.1%)	0	0
Swollen tongue	舌腫脹	0	1 (<0.1%)	0	0
Thrombosis mesenteric vessel	腸間膜血栓症	0	1 (<0.1%)	0	0
Tongue discomfort	舌不快感	1 (<0.1%)	0	0	0
Tongue haematoma	舌血腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Tooth disorder	歯の障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Toothache	歯痛	13 (0.5%)	14 (0.5%)	0	0
Umbilical hernia	臍ヘルニア	6 (0.2%)	2 (<0.1%)	0	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	8 (0.3%)	4 (0.1%)	0	0
Varices oesophageal	食道静脈瘤	0	3 (0.1%)	0	0
Vomiting	嘔吐	42 (1.5%)	34 (1.2%)	3 (0.1%)	1 (<0.1%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	458 (16.1%)	503 (17.6%)	34 (1.2%)	18 (0.6%)
Accidental death	偶発的死亡	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Adverse drug reaction	医薬品副作用	3 (0.1%)	0	0	0
Asthenia	無力症	56 (2.0%)	42 (1.5%)	9 (0.3%)	3 (0.1%)
Breakthrough pain	突出痛	0	1 (<0.1%)	0	0
Catheter site phlebitis	カテーテル留置部位静脈炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Catheter site related reaction	カテーテル留置部位関連反応	1 (<0.1%)	0	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	24 (0.8%)	22 (0.8%)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Chest pain	胸痛	87 (3.1%)	97 (3.4%)	0	0
Chills	悪寒	2 (<0.1%)	4 (0.1%)	1 (<0.1%)	0
Chronic fatigue syndrome	慢性疲労症候群	0	1 (<0.1%)	0	0
Condition aggravated	状態悪化	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Cyst	嚢胞	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Death	死亡	29 (1.0%)	51 (1.8%)	0	0
Discomfort	不快感	4 (0.1%)	4 (0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Disease susceptibility	疾患感受性	1 (<0.1%)	0	0	0
Drug intolerance	薬物不耐性	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Early satiety	早期満腹	0	1 (<0.1%)	0	0
Exercise tolerance decreased	運動耐性低下	7 (0.2%)	3 (0.1%)	4 (0.1%)	0
Face oedema	顔面浮腫	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Facial pain	顔面痛	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Fatigue	疲労	68 (2.4%)	48 (1.7%)	13 (0.5%)	5 (0.2%)
Feeling abnormal	異常感	1 (<0.1%)	0	0	0
Feeling cold	冷感	0	1 (<0.1%)	0	0
Fibrosis	線維症	0	1 (<0.1%)	0	0
Gait disturbance	歩行障害	4 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Generalised oedema	全身性浮腫	2 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Gravitational oedema	重力性浮腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Hernia	ヘルニア	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Hernia pain	ヘルニア痛	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Hyperpyrexia	異常高熱	0	1 (<0.1%)	0	0
Impaired healing	治癒不良	0	3 (0.1%)	0	0
Incarcerated hernia	嵌頓ヘルニア	1 (<0.1%)	0	0	0
Inflammation	炎症	1 (<0.1%)	6 (0.2%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	5 (0.2%)	3 (0.1%)	0	0
Injection site pain	注射部位疼痛	1 (<0.1%)	0	0	0
Lithiasis	結石症	0	1 (<0.1%)	0	0
Localised oedema	限局性浮腫	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Malaise	倦怠感	9 (0.3%)	11 (0.4%)	0	4 (0.1%)
Mass	腫瘤	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Medical device site haematoma	医療機器使用部位血腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Multiple organ dysfunction syndrome	多臓器機能不全症候群	4 (0.1%)	5 (0.2%)	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	6 (0.2%)	10 (0.4%)	0	0
Oedema	浮腫	9 (0.3%)	11 (0.4%)	0	1 (<0.1%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	88 (3.1%)	98 (3.4%)	7 (0.2%)	1 (<0.1%)
Pacemaker generated arrhythmia	ペースメーカー原性不整脈	0	1 (<0.1%)	0	0
Pain	疼痛	9 (0.3%)	15 (0.5%)	0	0
Perforation	穿孔	1 (<0.1%)	0	0	0
Performance status decreased	活動状態低下	0	1 (<0.1%)	0	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	27 (0.9%)	29 (1.0%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Physical deconditioning	体調不良	2 (<0.1%)	0	0	0
Polyp	ポリープ	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Prosthetic cardiac valve regurgitation	人工心臓弁逆流	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Prosthetic cardiac valve stenosis	人工心臓弁狭窄	2 (<0.1%)	0	0	0
Prosthetic cardiac valve thrombosis	人工心臓弁血栓症	2 (<0.1%)	0	0	0
Pyrexia	発熱	34 (1.2%)	47 (1.6%)	0	1 (<0.1%)
Secretion discharge	分泌物分泌	0	1 (<0.1%)	0	0
Sudden cardiac death	心突然死	13 (0.5%)	16 (0.6%)	0	0
Sudden death	突然死	16 (0.6%)	17 (0.6%)	0	0
Suprapubic pain	恥骨上痛	0	1 (<0.1%)	0	0
Swelling	腫脹	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Swelling face	顔面腫脹	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	0
Thirst	口渇	2 (<0.1%)	0	0	0
Tissue infiltration	組織浸潤	0	1 (<0.1%)	0	0
Unevaluable event	評価不能の事象	0	1 (<0.1%)	0	0
Vaccination site discomfort	ワクチン接種部位不快感	0	1 (<0.1%)	0	0
Vascular stent stenosis	血管ステント狭窄	2 (<0.1%)	0	0	0
Vessel puncture site erythema	血管穿刺部位紅斑	0	1 (<0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Vessel puncture site haemorrhage	血管穿刺部位出血	0	1 (<0.1%)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	98 (3.4%)	116 (4.1%)	0	0
Acute hepatic failure	急性肝不全	2 (<0.1%)	0	0	0
Alcoholic liver disease	アルコール性肝疾患	0	1 (<0.1%)	0	0
Autoimmune hepatitis	自己免疫性肝炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Bile duct stone	胆管結石	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Biliary colic	胆道仙痛	0	1 (<0.1%)	0	0
Biliary dyskinesia	胆道ジスキネジア	1 (<0.1%)	0	0	0
Cardiac cirrhosis	心臓性肝硬変	0	1 (<0.1%)	0	0
Cholangitis	胆管炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Cholangitis acute	急性胆管炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Cholecystitis	胆嚢炎	8 (0.3%)	11 (0.4%)	0	0
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	7 (0.2%)	11 (0.4%)	0	0
Cholecystitis chronic	慢性胆嚢炎	5 (0.2%)	3 (0.1%)	0	0
Cholelithiasis	胆石症	24 (0.8%)	24 (0.8%)	0	0
Cirrhosis alcoholic	アルコール性肝硬変	0	1 (<0.1%)	0	0
Congestive hepatopathy	うっ血性肝障害	1 (<0.1%)	5 (0.2%)	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Gallbladder polyp	胆嚢ポリープ	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Granulomatous liver disease	肉芽腫性肝疾患	1 (<0.1%)	0	0	0
Hepatic cirrhosis	肝硬変	4 (0.1%)	8 (0.3%)	0	0
Hepatic cyst	肝嚢胞	4 (0.1%)	11 (0.4%)	0	0
Hepatic cytolysis	肝細胞融解	0	2 (<0.1%)	0	0
Hepatic failure	肝不全	5 (0.2%)	1 (<0.1%)	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	14 (0.5%)	13 (0.5%)	0	0
Hepatic lesion	肝病変	2 (<0.1%)	0	0	0
Hepatic mass	肝腫瘤	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	15 (0.5%)	15 (0.5%)	0	0
Hepatitis	肝炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Hepatitis alcoholic	アルコール性肝炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Hepatomegaly	肝腫大	0	2 (<0.1%)	0	0
Hepatosplenomegaly	肝脾腫大	0	1 (<0.1%)	0	0
Hydrocholecystis	水腫性胆嚢炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	6 (0.2%)	4 (0.1%)	0	0
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	4 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Jaundice	黄疸	0	1 (<0.1%)	0	0
Jaundice cholestatic	胆汁うっ滞性黄疸	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Liver disorder	肝障害	4 (0.1%)	7 (0.2%)	0	0
Liver injury	肝損傷	0	2 (<0.1%)	0	0
Non-alcoholic fatty liver	非アルコール性脂肪肝	0	1 (<0.1%)	0	0
Non-alcoholic steatohepatitis	非アルコール性脂肪性肝炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Portal hypertension	門脈圧亢進症	0	1 (<0.1%)	0	0
Post cholecystectomy syndrome	胆嚢摘出術後症候群	0	1 (<0.1%)	0	0
Steatohepatitis	脂肪性肝炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	21 (0.7%)	10 (0.4%)	1 (<0.1%)	0
Amyloidosis	アミロイドーシス	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	1 (<0.1%)	0	0	0
Cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群	0	1 (<0.1%)	0	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Food allergy	食物アレルギー	0	1 (<0.1%)	0	0
Hypersensitivity	過敏症	7 (0.2%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0
Multiple allergies	複合アレルギー	1 (<0.1%)	0	0	0
Primary amyloidosis	原発性アミロイドーシス	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Sarcoidosis	サルコイドーシス	0	1 (<0.1%)	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	5 (0.2%)	3 (0.1%)	0	0
Type I hypersensitivity	１型過敏症	1 (<0.1%)	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1100 (38.6%)	1126 (39.5%)	4 (0.1%)	5 (0.2%)
Abdominal abscess	腹部膿瘍	1 (<0.1%)	0	0	0
Abdominal sepsis	腹部敗血症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Abdominal wall abscess	腹壁膿瘍	1 (<0.1%)	0	0	0
Abscess	膿瘍	2 (<0.1%)	0	0	0
Abscess limb	四肢膿瘍	5 (0.2%)	5 (0.2%)	0	0
Abscess rupture	膿瘍破裂	0	1 (<0.1%)	0	0
Abscess soft tissue	軟部組織膿瘍	1 (<0.1%)	0	0	0
Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	3 (0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Anal abscess	肛門膿瘍	4 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Appendicitis	虫垂炎	7 (0.2%)	4 (0.1%)	0	0
Appendicitis perforated	穿孔性虫垂炎	1 (<0.1%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Arthritis infective	感染性関節炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Asymptomatic bacteriuria	無症候性細菌尿	5 (0.2%)	3 (0.1%)	0	0
Atypical pneumonia	異型肺炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Bacteraemia	菌血症	6 (0.2%)	3 (0.1%)	0	0
Bacterial disease carrier	細菌性疾患キャリアー	2 (<0.1%)	0	0	0
Bacterial infection	細菌感染	0	2 (<0.1%)	0	0
Bacterial pyelonephritis	細菌性腎盂腎炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Bacteriuria	細菌尿	0	2 (<0.1%)	0	0
Balanitis candida	カンジダ性亀頭炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Beta haemolytic streptococcal infection	β溶血性レンサ球菌感染	1 (<0.1%)	0	0	0
Biliary sepsis	胆道性敗血症	0	1 (<0.1%)	0	0
Biliary tract infection	胆道感染	0	1 (<0.1%)	0	0
Bone abscess	骨膿瘍	0	1 (<0.1%)	0	0
Borrelia infection	ボレリア感染	4 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Bronchiolitis	細気管支炎	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Bronchitis	気管支炎	90 (3.2%)	94 (3.3%)	0	0
Bronchitis bacterial	細菌性気管支炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Bronchitis viral	ウイルス性気管支炎	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Bronchopulmonary aspergillosis allergic	アレルギー性気管支肺アスペルギルス症	0	1 (<0.1%)	0	0
Brucellosis	ブルセラ症	1 (<0.1%)	0	0	0
Burn infection	熱傷部感染	0	1 (<0.1%)	0	0
Bursitis infective staphylococcal	ブドウ球菌感染性滑液包炎	0	1 (<0.1%)	0	0
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	330 (11.6%)	340 (11.9%)	0	1 (<0.1%)
COVID-19 pneumonia	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	30 (1.1%)	36 (1.3%)	0	0
Candida infection	カンジダ感染	7 (0.2%)	4 (0.1%)	0	0
Candida pneumonia	カンジダ性肺炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	45 (1.6%)	52 (1.8%)	0	0
Cervicitis	子宮頚管炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Cholecystitis infective	感染性胆嚢炎	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Chronic hepatitis B	慢性Ｂ型肝炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	2 (<0.1%)	0	0	0
Citrobacter sepsis	シトロバクター性敗血症	1 (<0.1%)	0	0	0
Clonorchiasis	肝吸虫症	1 (<0.1%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Clostridial infection	クロストリジウム感染	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Clostridium colitis	クロストリジウム性大腸炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Clostridium difficile infection	クロストリジウム・ディフィシレ感染	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	13 (0.5%)	9 (0.3%)	0	0
Conjunctivitis viral	ウイルス性結膜炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Coronavirus infection	コロナウイルス感染	8 (0.3%)	16 (0.6%)	0	0
Coronavirus pneumonia	コロナウイルス性肺炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Cystitis	膀胱炎	19 (0.7%)	23 (0.8%)	0	0
Dacryocystitis	涙嚢炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Dengue fever	デング熱	10 (0.4%)	4 (0.1%)	0	0
Dermatophytosis	皮膚糸状菌症	1 (<0.1%)	0	0	0
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	1 (<0.1%)	0	0	0
Diabetic foot infection	糖尿病性足感染	3 (0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Diarrhoea infectious	感染性下痢	1 (<0.1%)	0	0	0
Diverticulitis	憩室炎	6 (0.2%)	10 (0.4%)	0	0
Diverticulitis intestinal haemorrhagic	出血性腸憩室炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Diverticulitis intestinal perforated	穿孔性腸憩室炎	0	2 (<0.1%)	0	0
Dysentery	赤痢	1 (<0.1%)	0	0	0
Ear infection	耳感染	6 (0.2%)	6 (0.2%)	0	0
Eczema infected	感染性湿疹	2 (<0.1%)	0	0	0
Emphysematous cystitis	気腫性膀胱炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Empyema	蓄膿	0	1 (<0.1%)	0	0
Encephalomyelitis	脳脊髄炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Endocarditis	心内膜炎	2 (<0.1%)	0	0	0
Endocarditis staphylococcal	ブドウ球菌性心内膜炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Enterobiasis	蟯虫症	1 (<0.1%)	0	0	0
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	2 (<0.1%)	0	0	0
Enterovirus infection	エンテロウイルス感染	1 (<0.1%)	0	0	0
Epididymitis	精巣上体炎	2 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Erysipelas	丹毒	13 (0.5%)	13 (0.5%)	0	0
Erythema migrans	遊走性紅斑	0	1 (<0.1%)	0	0
Escherichia infection	大腸菌感染	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Escherichia sepsis	大腸菌性敗血症	3 (0.1%)	0	0	0
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	5 (0.2%)	6 (0.2%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
External ear cellulitis	外耳蜂巣炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Eye infection	眼感染	0	2 (<0.1%)	0	0
Febrile infection	熱性感染症	0	1 (<0.1%)	0	0
Folliculitis	毛包炎	0	2 (<0.1%)	0	0
Fournier's gangrene	フルニエー壊疽	2 (<0.1%)	0	0	0
Fungal foot infection	真菌性足感染	3 (0.1%)	0	0	0
Fungal infection	真菌感染	1 (<0.1%)	0	0	0
Fungal oesophagitis	真菌性食道炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	4 (0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Furuncle	せつ	0	3 (0.1%)	0	0
Gangrene	壊疽	2 (<0.1%)	6 (0.2%)	0	0
Gas gangrene	ガス壊疽	0	1 (<0.1%)	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	21 (0.7%)	14 (0.5%)	0	0
Gastroenteritis bacterial	細菌性胃腸炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Gastroenteritis salmonella	サルモネラ菌性胃腸炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	3 (0.1%)	5 (0.2%)	0	0
Gastrointestinal infection	消化管感染	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Gastrointestinal viral infection	ウイルス性消化管感染	2 (<0.1%)	0	0	0
Genital candidiasis	性器カンジダ症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Genital infection	性器感染	0	1 (<0.1%)	0	0
Genital infection fungal	真菌性性器感染	0	1 (<0.1%)	0	0
Genitourinary tract infection	泌尿生殖器感染	2 (<0.1%)	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	4 (0.1%)	7 (0.2%)	0	0
Groin infection	鼠径部感染	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
H1N1 influenza	Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0	2 (<0.1%)	0	0
H3N2 influenza	Ｈ３Ｎ２インフルエンザ	1 (<0.1%)	0	0	0
Helicobacter gastritis	ヘリコバクター性胃炎	2 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	5 (0.2%)	4 (0.1%)	0	0
Hepatitis B	Ｂ型肝炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Hepatitis viral	ウイルス性肝炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Herpes ophthalmic	ヘルペス眼感染	0	1 (<0.1%)	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Herpes virus infection	ヘルペスウイルス感染	0	1 (<0.1%)	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	22 (0.8%)	29 (1.0%)	0	0
Hordeolum	麦粒腫	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Infected bite	咬傷感染	1 (<0.1%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	2 (<0.1%)	0	0	0
Infected gouty tophus	感染性痛風結節	0	1 (<0.1%)	0	0
Infected skin ulcer	感染性皮膚潰瘍	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Infection	感染	3 (0.1%)	5 (0.2%)	0	0
Infectious pleural effusion	感染性胸水	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Infective exacerbation of asthma	感染による喘息増悪	1 (<0.1%)	0	0	0
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0	5 (0.2%)	0	0
Infective tenosynovitis	感染性腱鞘炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	65 (2.3%)	72 (2.5%)	0	2 (<0.1%)
Intervertebral discitis	椎間板炎	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Kidney infection	腎感染	0	1 (<0.1%)	0	0
Klebsiella sepsis	クレブシエラ性敗血症	1 (<0.1%)	0	0	0
Klebsiella urinary tract infection	クレブシエラ尿路感染	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Large intestine infection	大腸感染	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Laryngitis	喉頭炎	3 (0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Laryngitis viral	ウイルス性喉頭炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Latent tuberculosis	潜伏結核	1 (<0.1%)	0	0	0
Liver abscess	肝膿瘍	0	1 (<0.1%)	0	0
Localised infection	限局性感染	6 (0.2%)	11 (0.4%)	0	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	21 (0.7%)	20 (0.7%)	0	0
Lower respiratory tract infection viral	ウイルス性下気道感染	1 (<0.1%)	0	0	0
Lung abscess	肺膿瘍	0	1 (<0.1%)	0	0
Lymphangitis	リンパ管炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Mastitis	乳腺炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Medical device site infection	医療機器使用部位感染	1 (<0.1%)	0	0	0
Medical device site joint infection	医療機器使用部位関節感染	0	1 (<0.1%)	0	0
Meningoencephalitis viral	ウイルス性髄膜脳炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Mucocutaneous candidiasis	粘膜皮膚カンジダ症	1 (<0.1%)	0	0	0
Mycoplasma infection	マイコプラズマ感染	1 (<0.1%)	0	0	0
Nail infection	爪感染	0	1 (<0.1%)	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	81 (2.8%)	74 (2.6%)	0	0
Neutropenic sepsis	好中球減少性敗血症	0	1 (<0.1%)	0	0
Norovirus infection	ノロウイルス感染	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Oesophageal candidiasis	食道カンジダ症	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Onychomycosis	爪真菌症	4 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Ophthalmic herpes simplex	眼部単純ヘルペス	0	1 (<0.1%)	0	0
Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹	1 (<0.1%)	0	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	5 (0.2%)	6 (0.2%)	0	0
Oral fungal infection	口腔真菌感染	1 (<0.1%)	0	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Oral infection	口腔感染	0	1 (<0.1%)	0	0
Oropharyngeal candidiasis	中咽頭カンジダ症	0	1 (<0.1%)	0	0
Osteomyelitis	骨髄炎	7 (0.2%)	5 (0.2%)	0	0
Osteomyelitis acute	急性骨髄炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Osteomyelitis chronic	慢性骨髄炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Otitis externa	外耳炎	3 (0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Otitis externa fungal	真菌性外耳炎	2 (<0.1%)	0	0	0
Otitis media	中耳炎	6 (0.2%)	4 (0.1%)	0	0
Parainfluenzae virus infection	パラインフルエンザウイルス感染	1 (<0.1%)	0	0	0
Parotitis	耳下腺炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Pelvic inflammatory disease	骨盤内炎症性疾患	0	1 (<0.1%)	0	0
Pericarditis tuberculous	結核性心膜炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Perineal infection	会陰感染	1 (<0.1%)	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	6 (0.2%)	8 (0.3%)	0	0
Peritonitis	腹膜炎	3 (0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Peritonsillar abscess	扁桃周囲膿瘍	0	1 (<0.1%)	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	8 (0.3%)	6 (0.2%)	0	0
Pharyngotonsillitis	咽頭扁桃炎	2 (<0.1%)	0	0	0
Pilonidal disease	毛巣病	0	1 (<0.1%)	0	0
Pneumococcal infection	肺炎球菌感染	0	1 (<0.1%)	0	0
Pneumonia	肺炎	152 (5.3%)	169 (5.9%)	0	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	3 (0.1%)	5 (0.2%)	0	0
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	11 (0.4%)	8 (0.3%)	0	0
Pneumonia fungal	真菌性肺炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Pneumonia influenzal	インフルエンザ性肺炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Pneumonia legionella	レジオネラ菌性肺炎	0	2 (<0.1%)	0	0
Pneumonia moraxella	モラクセラ菌性肺炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Pneumonia pneumococcal	肺炎球菌性肺炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Pneumonia pseudomonal	シュードモナス性肺炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Pneumonia respiratory syncytial viral	ＲＳウイルス肺炎	1 (<0.1%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Pneumonia viral	ウイルス性肺炎	6 (0.2%)	6 (0.2%)	0	0
Post procedural cellulitis	処置後蜂巣炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Post procedural infection	処置後感染	0	2 (<0.1%)	0	0
Post procedural pneumonia	処置後肺炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Post-acute COVID-19 syndrome	急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Postoperative wound infection	術後創感染	4 (0.1%)	5 (0.2%)	0	0
Prostatic abscess	前立腺膿瘍	1 (<0.1%)	0	0	0
Pseudomonas infection	シュードモナス感染	0	1 (<0.1%)	0	0
Psoas abscess	腰筋膿瘍	0	1 (<0.1%)	0	0
Pulmonary paracoccidioidomycosis	肺パラコクシジオイデス症	0	1 (<0.1%)	0	0
Pulmonary sepsis	肺敗血症	0	7 (0.2%)	0	0
Pulmonary tuberculosis	肺結核	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Pulpitis dental	歯髄炎	2 (<0.1%)	6 (0.2%)	0	0
Pustule	膿疱	1 (<0.1%)	0	0	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	3 (0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Pyelonephritis acute	急性腎盂腎炎	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Pyelonephritis chronic	慢性腎盂腎炎	4 (0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Pyoderma	膿皮症	1 (<0.1%)	0	0	0
Pyoderma streptococcal	レンサ球菌性膿皮症	0	1 (<0.1%)	0	0
Pyonephrosis	膿腎症	1 (<0.1%)	0	0	0
Q fever	Ｑ熱	0	1 (<0.1%)	0	0
Renal abscess	腎膿瘍	1 (<0.1%)	0	0	0
Renal cyst infection	腎嚢胞感染	1 (<0.1%)	0	0	0
Respiratory syncytial virus infection	ＲＳウイルス感染	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	61 (2.1%)	61 (2.1%)	2 (<0.1%)	0
Respiratory tract infection fungal	真菌性気道感染	1 (<0.1%)	0	0	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	28 (1.0%)	22 (0.8%)	0	0
Rhinitis	鼻炎	19 (0.7%)	18 (0.6%)	0	0
Rhinovirus infection	ライノウイルス感染	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0
Rotavirus infection	ロタウイルス感染	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
SARS-CoV-2 sepsis	ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２性敗血症	0	1 (<0.1%)	0	0
Salmonellosis	サルモネラ症	0	1 (<0.1%)	0	0
Salpingo-oophoritis	卵管卵巣炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Scrotal abscess	陰嚢膿瘍	0	1 (<0.1%)	0	0
Scrotal cellulitis	陰嚢蜂巣炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Sepsis	敗血症	25 (0.9%)	15 (0.5%)	0	1 (<0.1%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Septic arthritis staphylococcal	ブドウ球菌性化膿性関節炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	6 (0.2%)	9 (0.3%)	0	0
Sialoadenitis	唾液腺炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	15 (0.5%)	10 (0.4%)	0	0
Skin candida	皮膚カンジダ	2 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Skin infection	皮膚感染	5 (0.2%)	7 (0.2%)	0	0
Soft tissue infection	軟部組織感染	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Staphylococcal abscess	ブドウ球菌性膿瘍	0	1 (<0.1%)	0	0
Staphylococcal bacteraemia	ブドウ球菌性菌血症	1 (<0.1%)	0	0	0
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	0	2 (<0.1%)	0	0
Staphylococcal sepsis	ブドウ球菌性敗血症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Streptococcal endocarditis	レンサ球菌性心内膜炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Streptococcal sepsis	レンサ球菌性敗血症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Subacute endocarditis	亜急性心内膜炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	6 (0.2%)	1 (<0.1%)	0	0
Subdiaphragmatic abscess	横隔膜下膿瘍	0	1 (<0.1%)	0	0
Suspected COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	4 (0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Systemic infection	全身性感染	0	1 (<0.1%)	0	0
Tinea cruris	股部白癬	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Tinea infection	白癬感染	1 (<0.1%)	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	5 (0.2%)	0	0	0
Tongue abscess	舌膿瘍	1 (<0.1%)	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Tooth infection	歯感染	3 (0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Tracheitis	気管炎	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Tracheobronchitis	気管気管支炎	4 (0.1%)	6 (0.2%)	0	0
Tracheobronchitis bacterial	細菌性気管気管支炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Tracheobronchitis viral	ウイルス性気管気管支炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Tuberculosis of intrathoracic lymph nodes	胸腔内リンパ節結核	0	1 (<0.1%)	0	0
Tuberculous pleurisy	結核性胸膜炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	82 (2.9%)	92 (3.2%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Urethritis	尿道炎	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Urinary tract candidiasis	尿路カンジダ症	1 (<0.1%)	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	165 (5.8%)	152 (5.3%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Urinary tract infection bacterial	細菌性尿路感染	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Urinary tract infection enterococcal	腸球菌性尿路感染	2 (<0.1%)	0	0	0
Urosepsis	尿路性敗血症	6 (0.2%)	5 (0.2%)	0	0
Vaginal infection	腟感染	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Varicella zoster virus infection	水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (<0.1%)	0	0	0
Vestibular neuronitis	前庭神経炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Viral infection	ウイルス感染	13 (0.5%)	16 (0.6%)	0	0
Viral pharyngitis	ウイルス性咽頭炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Vulval abscess	外陰部膿瘍	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Vulvitis	外陰部炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	0	4 (0.1%)	0	0
Vulvovaginitis streptococcal	レンサ球菌性外陰腟炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Wound abscess	創部膿瘍	0	1 (<0.1%)	0	0
Wound infection	創傷感染	8 (0.3%)	6 (0.2%)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	356 (12.5%)	386 (13.5%)	6 (0.2%)	5 (0.2%)
Abdominal wall wound	腹壁損傷	0	1 (<0.1%)	0	0
Accident	事故	20 (0.7%)	18 (0.6%)	0	0
Accident at home	家庭内事故	1 (<0.1%)	0	0	0
Accidental overdose	偶発的過量投与	0	1 (<0.1%)	0	0
Acetabulum fracture	寛骨臼骨折	0	1 (<0.1%)	0	0
Alcohol poisoning	アルコール中毒	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Anaemia postoperative	術後貧血	0	1 (<0.1%)	0	0
Animal bite	動物咬傷	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Ankle fracture	足関節部骨折	6 (0.2%)	6 (0.2%)	0	0
Aortic pseudoaneurysm	偽性大動脈瘤	1 (<0.1%)	0	0	0
Arteriovenous fistula aneurysm	動静脈瘻瘤	0	1 (<0.1%)	0	0
Arteriovenous fistula site complication	動静脈瘻部位合併症	0	1 (<0.1%)	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	4 (0.1%)	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (<0.1%)	0	0	0
Back injury	背部損傷	3 (0.1%)	3 (0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Bone contusion	骨挫傷	5 (0.2%)	4 (0.1%)	0	0
Brain contusion	脳挫傷	2 (<0.1%)	0	0	0
Burns first degree	第１度熱傷	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Burns second degree	第２度熱傷	1 (<0.1%)	0	0	0
Buttock injury	殿部損傷	2 (<0.1%)	0	0	0
Carbon monoxide poisoning	一酸化炭素中毒	1 (<0.1%)	0	0	0
Cervical vertebral fracture	頚椎骨折	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Chest injury	胸部損傷	3 (0.1%)	6 (0.2%)	0	0
Clavicle fracture	鎖骨骨折	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Compression fracture	圧迫骨折	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Concussion	脳振盪	2 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Contusion	挫傷	26 (0.9%)	37 (1.3%)	0	0
Corneal abrasion	角膜擦過傷	0	1 (<0.1%)	0	0
Corneal laceration	角膜裂傷	1 (<0.1%)	0	0	0
Craniocerebral injury	頭蓋脳損傷	7 (0.2%)	5 (0.2%)	0	0
Craniofacial fracture	頭蓋顔面骨折	6 (0.2%)	3 (0.1%)	0	0
Ear canal injury	外耳道損傷	0	1 (<0.1%)	0	0
Epicondylitis	上顆炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Extradural haematoma	硬膜外血腫	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Eye contusion	眼挫傷	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Eye injury	眼外傷	1 (<0.1%)	0	0	0
Eyelid injury	眼瞼損傷	0	1 (<0.1%)	0	0
Face injury	顔面損傷	1 (<0.1%)	6 (0.2%)	0	0
Fall	転倒	82 (2.9%)	71 (2.5%)	5 (0.2%)	3 (0.1%)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	3 (0.1%)	9 (0.3%)	0	0
Femur fracture	大腿骨骨折	13 (0.5%)	20 (0.7%)	0	0
Fibula fracture	腓骨骨折	1 (<0.1%)	0	0	0
Foot fracture	足骨折	6 (0.2%)	6 (0.2%)	0	0
Forearm fracture	前腕骨折	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Foreign body in gastrointestinal tract	消化管内異物	1 (<0.1%)	0	0	0
Fracture	骨折	0	1 (<0.1%)	0	0
Fractured coccyx	尾骨骨折	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Fractured sacrum	仙骨骨折	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Hand fracture	手骨折	5 (0.2%)	9 (0.3%)	0	0
Head injury	頭部損傷	16 (0.6%)	16 (0.6%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Heat stroke	熱射病	0	2 (<0.1%)	0	0
Hip fracture	股関節部骨折	12 (0.4%)	7 (0.2%)	0	0
Humerus fracture	上腕骨骨折	7 (0.2%)	17 (0.6%)	0	0
Hyphaema	前房出血	1 (<0.1%)	0	0	0
Immunisation reaction	免疫反応	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Incision site dermatitis	切開部位皮膚炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Incision site haematoma	切開部位血腫	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Incision site haemorrhage	切開部位出血	0	1 (<0.1%)	0	0
Incisional hernia	瘢痕ヘルニア	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Inflammation of wound	創部炎症	0	1 (<0.1%)	0	0
Injury	損傷	4 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Injury of conjunctiva	結膜損傷	0	1 (<0.1%)	0	0
Jaw fracture	顎の骨折	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Joint dislocation	関節脱臼	2 (<0.1%)	5 (0.2%)	0	0
Joint injury	関節損傷	9 (0.3%)	11 (0.4%)	0	0
Ligament injury	靭帯損傷	0	1 (<0.1%)	0	0
Ligament rupture	靭帯断裂	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	7 (0.2%)	11 (0.4%)	0	0
Limb crushing injury	四肢圧挫損傷	0	2 (<0.1%)	0	0
Limb injury	四肢損傷	21 (0.7%)	22 (0.8%)	0	1 (<0.1%)
Lip injury	口唇損傷	1 (<0.1%)	0	0	0
Lower limb fracture	下肢骨折	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Lumbar vertebral fracture	腰椎骨折	11 (0.4%)	4 (0.1%)	0	0
Meniscus injury	半月板損傷	4 (0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Multiple fractures	多発骨折	0	1 (<0.1%)	0	0
Multiple injuries	多発性外傷	0	7 (0.2%)	0	0
Muscle contusion	筋挫傷	1 (<0.1%)	0	0	0
Muscle injury	筋損傷	2 (<0.1%)	0	0	0
Muscle rupture	筋断裂	0	1 (<0.1%)	0	0
Muscle strain	肉離れ	2 (<0.1%)	6 (0.2%)	0	0
Musculoskeletal injury	筋骨格系損傷	0	1 (<0.1%)	0	0
Nasal injury	鼻部損傷	0	2 (<0.1%)	0	0
Nerve root injury lumbar	腰椎神経根損傷	0	1 (<0.1%)	0	0
Overdose	過量投与	4 (0.1%)	7 (0.2%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Patella fracture	膝蓋骨骨折	2 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Pelvic fracture	骨盤骨折	8 (0.3%)	9 (0.3%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Periorbital haematoma	眼窩周囲血腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Poisoning	中毒	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Post procedural complication	処置後合併症	1 (<0.1%)	0	0	0
Post procedural contusion	処置後挫傷	0	1 (<0.1%)	0	0
Post procedural discharge	処置後分泌物	1 (<0.1%)	0	0	0
Post procedural haematoma	処置後血腫	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Post procedural haemorrhage	処置後出血	6 (0.2%)	2 (<0.1%)	0	0
Post procedural hypotension	処置後低血圧	1 (<0.1%)	0	0	0
Post procedural hypothyroidism	処置後甲状腺機能低下症	0	1 (<0.1%)	0	0
Post procedural pruritus	処置後そう痒感	0	1 (<0.1%)	0	0
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	8 (0.3%)	4 (0.1%)	0	0
Postoperative delirium	術後譫妄	0	1 (<0.1%)	0	0
Postpericardiotomy syndrome	心膜切開後症候群	0	1 (<0.1%)	0	0
Procedural intestinal perforation	処置による腸管穿孔	0	1 (<0.1%)	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	0	8 (0.3%)	0	0
Pulmonary contusion	肺挫傷	1 (<0.1%)	0	0	0
Radiation proctitis	放射線性直腸炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Radius fracture	橈骨骨折	5 (0.2%)	11 (0.4%)	0	0
Retinal injury	網膜損傷	1 (<0.1%)	0	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	14 (0.5%)	19 (0.7%)	0	0
Road traffic accident	交通事故	1 (<0.1%)	0	0	0
Scapula fracture	肩甲骨骨折	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Scratch	引っかき傷	1 (<0.1%)	0	0	0
Shoulder fracture	肩骨折	1 (<0.1%)	5 (0.2%)	0	0
Shunt aneurysm	シャント瘤	1 (<0.1%)	0	0	0
Shunt blood flow excessive	シャント血流過剰	1 (<0.1%)	0	0	0
Shunt stenosis	シャント狭窄	1 (<0.1%)	0	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	6 (0.2%)	8 (0.3%)	0	0
Skin injury	皮膚損傷	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Skin laceration	皮膚裂傷	10 (0.4%)	12 (0.4%)	0	0
Skin wound	皮膚創傷	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Skull fracture	頭蓋骨骨折	1 (<0.1%)	0	0	0
Snake bite	蛇咬傷	0	1 (<0.1%)	0	0
Soft tissue injury	軟部組織損傷	5 (0.2%)	4 (0.1%)	0	0
Spinal column injury	脊柱損傷	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	10 (0.4%)	7 (0.2%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Spinal fracture	脊椎骨折	7 (0.2%)	5 (0.2%)	0	0
Spondylolysis	脊椎分離	0	2 (<0.1%)	0	0
Sports injury	スポーツ損傷	0	1 (<0.1%)	0	0
Stab wound	刺創	0	1 (<0.1%)	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Subdural haematoma	硬膜下血腫	9 (0.3%)	5 (0.2%)	0	0
Sunburn	サンバーン	0	1 (<0.1%)	0	0
Synovial rupture	滑膜断裂	1 (<0.1%)	0	0	0
Tendon rupture	腱断裂	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Thermal burn	熱傷	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Thoracic vertebral fracture	胸椎骨折	4 (0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Tibia fracture	脛骨骨折	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Toxicity to various agents	各種物質毒性	4 (0.1%)	6 (0.2%)	0	0
Traumatic haematoma	外傷性血腫	2 (<0.1%)	0	0	0
Traumatic haemorrhage	外傷性出血	0	2 (<0.1%)	0	0
Traumatic haemothorax	外傷性血胸	2 (<0.1%)	0	0	0
Traumatic intracranial haemorrhage	外傷性頭蓋内出血	0	1 (<0.1%)	0	0
Traumatic ulcer	外傷性潰瘍	1 (<0.1%)	0	0	0
Ulna fracture	尺骨骨折	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Upper limb fracture	上肢骨折	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Vascular access site haematoma	血管確保部位血腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Vascular anastomosis aneurysm	血管吻合部動脈瘤	1 (<0.1%)	0	0	0
Vascular pseudoaneurysm	血管偽動脈瘤	0	3 (0.1%)	0	0
Wound	創傷	1 (<0.1%)	0	0	0
Wound complication	創合併症	0	1 (<0.1%)	0	0
Wound dehiscence	創離開	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Wound haematoma	創傷血腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Wound necrosis	創壊死	1 (<0.1%)	0	0	0
Wrist fracture	手首関節骨折	5 (0.2%)	6 (0.2%)	0	0
Investigations	臨床検査	451 (15.8%)	431 (15.1%)	106 (3.7%)	59 (2.1%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (0.4%)	8 (0.3%)	1 (<0.1%)	0
Albumin urine present	尿中アルブミン陽性	11 (0.4%)	22 (0.8%)	3 (0.1%)	3 (0.1%)
Angiocardiogram	心血管造影	4 (0.1%)	3 (0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Anticoagulation drug level above therapeutic	抗凝固薬濃度治療量以上	2 (<0.1%)	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.2%)	8 (0.3%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Aspiration bone marrow	骨髄穿刺	0	1 (<0.1%)	0	0
Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加	0	1 (<0.1%)	0	0
Biopsy prostate	前立腺生検	0	1 (<0.1%)	0	0
Blood 25-hydroxycholecalciferol decreased	血中２５－ヒドロキシコレカルシフェロール減少	0	1 (<0.1%)	0	0
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	4 (0.1%)	7 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Blood bilirubin abnormal	血中ビリルビン異常	0	1 (<0.1%)	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	6 (0.2%)	4 (0.1%)	0	0
Blood bilirubin unconjugated increased	血中非抱合ビリルビン増加	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Blood calcium increased	血中カルシウム増加	1 (<0.1%)	0	0	0
Blood chloride decreased	血中クロール減少	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Blood chloride increased	血中クロール増加	1 (<0.1%)	0	0	0
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1 (<0.1%)	0	0	0
Blood creatine increased	血中クレアチン増加	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0
Blood creatine phosphokinase	血中クレアチンホスホキナーゼ	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Blood creatine phosphokinase MB increased	血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1 (<0.1%)	0	0	0
Blood creatine phosphokinase decreased	血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0	1 (<0.1%)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	18 (0.6%)	14 (0.5%)	0	0
Blood creatinine decreased	血中クレアチニン減少	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	34 (1.2%)	23 (0.8%)	13 (0.5%)	8 (0.3%)
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	0	1 (<0.1%)	0	0
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	6 (0.2%)	8 (0.3%)	0	1 (<0.1%)
Blood iron decreased	血中鉄減少	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	0	1 (<0.1%)	0	0
Blood parathyroid hormone increased	血中副甲状腺ホルモン増加	0	3 (0.1%)	0	0
Blood potassium abnormal	血中カリウム異常	1 (<0.1%)	0	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	5 (0.2%)	17 (0.6%)	0	2 (<0.1%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	28 (1.0%)	14 (0.5%)	17 (0.6%)	6 (0.2%)
Blood pressure abnormal	血圧異常	0	1 (<0.1%)	0	0
Blood pressure decreased	血圧低下	5 (0.2%)	4 (0.1%)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Blood pressure diastolic decreased	拡張期血圧低下	0	1 (<0.1%)	0	0
Blood pressure diastolic increased	拡張期血圧上昇	1 (<0.1%)	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	22 (0.8%)	37 (1.3%)	0	0
Blood pressure systolic decreased	収縮期血圧低下	0	1 (<0.1%)	0	0
Blood pressure systolic increased	収縮期血圧上昇	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Blood selenium decreased	血中セレニウム減少	1 (<0.1%)	0	0	0
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Blood sodium increased	血中ナトリウム増加	1 (<0.1%)	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Blood urea abnormal	血中尿素異常	1 (<0.1%)	0	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	12 (0.4%)	11 (0.4%)	4 (0.1%)	2 (<0.1%)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	6 (0.2%)	8 (0.3%)	1 (<0.1%)	0
Blood urine present	尿中血陽性	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Blood zinc decreased	血中亜鉛減少	1 (<0.1%)	0	0	0
Body temperature increased	体温上昇	0	1 (<0.1%)	0	0
Bone density decreased	骨密度減少	1 (<0.1%)	0	0	0
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	6 (0.2%)	4 (0.1%)	0	0
Carbohydrate tolerance decreased	炭水化物耐性低下	1 (<0.1%)	0	0	0
Carcinoembryonic antigen increased	癌胎児性抗原増加	1 (<0.1%)	0	0	0
Cardiac murmur	心雑音	0	1 (<0.1%)	0	0
Cardiovascular evaluation	心血管評価	0	1 (<0.1%)	0	0
Catheterisation cardiac	心カテーテル検査	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Clostridium test positive	クロストリジウム検査陽性	2 (<0.1%)	0	0	0
Coagulation test abnormal	凝固検査異常	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Computerised tomogram heart abnormal	心臓コンピュータ断層撮影異常	1 (<0.1%)	0	0	0
Creatinine renal clearance decreased	腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (<0.1%)	0	0	0
Diagnostic aspiration	診断的吸引	1 (<0.1%)	0	0	0
ECG signs of myocardial ischaemia	心筋虚血の心電図所見	0	1 (<0.1%)	0	0
Echocardiogram abnormal	心エコー図異常	1 (<0.1%)	0	0	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	6 (0.2%)	12 (0.4%)	1 (<0.1%)	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	2 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Electrocardiogram ST segment elevation	心電図ＳＴ部分上昇	0	1 (<0.1%)	0	0
Electrocardiogram ST-T segment abnormal	心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	1 (<0.1%)	0	0	0
Electrocardiogram T wave inversion	心電図Ｔ波逆転	0	1 (<0.1%)	0	0
Escherichia test positive	大腸菌検査陽性	1 (<0.1%)	0	0	0
Faecal calprotectin increased	便中カルプロテクチン増加	1 (<0.1%)	0	0	0
Fibrin D dimer increased	フィブリンＤダイマー増加	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Fluid balance negative	体液平衡陰性	0	1 (<0.1%)	0	0
Full blood count abnormal	全血球数異常	1 (<0.1%)	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Gastric pH	胃内ｐＨ	0	1 (<0.1%)	0	0
Glomerular filtration rate abnormal	糸球体濾過率異常	2 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	155 (5.4%)	108 (3.8%)	60 (2.1%)	30 (1.1%)
Glucose urine present	尿中ブドウ糖陽性	0	1 (<0.1%)	0	0
Glycosylated haemoglobin decreased	グリコヘモグロビン減少	0	1 (<0.1%)	0	0
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	15 (0.5%)	17 (0.6%)	0	0
Granulocyte count decreased	顆粒球数減少	0	1 (<0.1%)	0	0
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Haematocrit increased	ヘマトクリット増加	0	1 (<0.1%)	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	6 (0.2%)	13 (0.5%)	0	0
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Heart rate abnormal	心拍数異常	0	1 (<0.1%)	0	0
Heart rate decreased	心拍数減少	4 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Heart rate increased	心拍数増加	5 (0.2%)	6 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Heart rate irregular	心拍数不整	1 (<0.1%)	0	0	0
Helicobacter test positive	ヘリコバクター検査陽性	1 (<0.1%)	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	4 (0.1%)	14 (0.5%)	0	2 (<0.1%)
High density lipoprotein decreased	高比重リポ蛋白減少	1 (<0.1%)	0	0	0
Inflammatory marker increased	炎症マーカー上昇	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Influenza A virus test positive	Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	1 (<0.1%)	0	0
International normalised ratio abnormal	国際標準比異常	2 (<0.1%)	0	0	0
International normalised ratio decreased	国際標準比減少	1 (<0.1%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	5 (0.2%)	6 (0.2%)	0	0
Intraocular pressure decreased	眼圧低下	0	1 (<0.1%)	0	0
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	1 (<0.1%)	0	0	0
Light chain analysis increased	軽鎖分析値増加	1 (<0.1%)	0	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	2 (<0.1%)	0	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	5 (0.2%)	1 (<0.1%)	0	0
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Lymphocyte count increased	リンパ球数増加	0	1 (<0.1%)	0	0
Monoclonal immunoglobulin	モノクローナル免疫グロブリン	0	1 (<0.1%)	0	0
N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	6 (0.2%)	5 (0.2%)	0	0
Neutrophil count increased	好中球数増加	1 (<0.1%)	0	0	0
Occult blood	便潜血	3 (0.1%)	0	0	0
Occult blood positive	便潜血陽性	1 (<0.1%)	5 (0.2%)	0	0
Oxygen consumption increased	酸素消費量増加	1 (<0.1%)	0	0	0
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	0	4 (0.1%)	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	9 (0.3%)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0
Platelet count increased	血小板数増加	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Prostatic specific antigen increased	前立腺特異性抗原増加	1 (<0.1%)	6 (0.2%)	0	0
Protein urine present	尿中蛋白陽性	8 (0.3%)	5 (0.2%)	3 (0.1%)	1 (<0.1%)
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Prothrombin time ratio increased	プロトロンビン時間比増加	2 (<0.1%)	0	0	0
Pulmonary arterial pressure increased	肺動脈圧上昇	1 (<0.1%)	0	0	0
Pulmonary imaging procedure abnormal	肺画像検査異常	0	1 (<0.1%)	0	0
Red blood cell count decreased	赤血球数減少	1 (<0.1%)	0	0	0
Red blood cell count increased	赤血球数増加	0	1 (<0.1%)	0	0
Red blood cell sedimentation rate increased	血沈亢進	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Renal function test abnormal	腎機能検査異常	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Renal scan abnormal	腎スキャン異常	1 (<0.1%)	0	0	0
Respiratory rate increased	呼吸数増加	0	1 (<0.1%)	0	0
Rheumatoid factor increased	リウマチ因子増加	0	1 (<0.1%)	0	0
Right ventricular systolic pressure increased	右室収縮期圧上昇	0	1 (<0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
SARS-CoV-2 antibody test positive	ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗体検査陽性	1 (<0.1%)	0	0	0
SARS-CoV-2 test positive	ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	19 (0.7%)	18 (0.6%)	0	0
Scan myocardial perfusion abnormal	心筋血流スキャン異常	1 (<0.1%)	0	0	0
Sinus rhythm	洞調律	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Thyroglobulin decreased	サイログロブリン減少	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Thyroxine free increased	遊離サイロキシン増加	1 (<0.1%)	0	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	4 (0.1%)	6 (0.2%)	0	0
Transferrin saturation decreased	トランスフェリン飽和度低下	1 (<0.1%)	0	0	0
Troponin increased	トロポニン増加	2 (<0.1%)	5 (0.2%)	0	0
Ultrasound breast abnormal	乳房超音波検査異常	0	1 (<0.1%)	0	0
Ureteroscopy	尿管鏡検査	1 (<0.1%)	0	0	0
Urine albumin/creatinine ratio abnormal	尿中アルブミン／クレアチニン比異常	0	1 (<0.1%)	0	0
Urine albumin/creatinine ratio increased	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
Urine output increased	尿量増加	0	1 (<0.1%)	0	0
Urobilinogen urine increased	尿中ウロビリノーゲン増加	1 (<0.1%)	0	0	0
Venous pressure jugular increased	頚静脈圧上昇	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Vitamin B12 decreased	ビタミンＢ１２減少	3 (0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Vitamin D decreased	ビタミンＤ減少	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Weight decreased	体重減少	26 (0.9%)	26 (0.9%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Weight increased	体重増加	26 (0.9%)	21 (0.7%)	1 (<0.1%)	0
White blood cell count increased	白血球数増加	4 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	721 (25.3%)	644 (22.6%)	201 (7.1%)	79 (2.8%)
Abnormal loss of weight	異常体重減少	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Abnormal weight gain	異常体重増加	0	1 (<0.1%)	0	0
Adult failure to thrive	成人ＦＴＴ	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0
Alkalosis hypochloraemic	低クロール血性アルカローシス	1 (<0.1%)	0	0	0
Cachexia	悪液質	5 (0.2%)	2 (<0.1%)	0	0
Calcium deficiency	カルシウム欠乏	0	1 (<0.1%)	0	0
Decreased appetite	食欲減退	20 (0.7%)	15 (0.5%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Dehydration	脱水	38 (1.3%)	24 (0.8%)	3 (0.1%)	0
Diabetes mellitus	糖尿病	34 (1.2%)	41 (1.4%)	0	0
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	16 (0.6%)	23 (0.8%)	0	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Diabetic metabolic decompensation	糖尿病性代謝代償不全	8 (0.3%)	6 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	14 (0.5%)	24 (0.8%)	0	0
Electrolyte imbalance	電解質失調	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
Failure to thrive	発育不全	1 (<0.1%)	0	0	0
Fluid intake reduced	水分摂取量減少	0	1 (<0.1%)	0	0
Fluid retention	体液貯留	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Folate deficiency	葉酸欠乏	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Food aversion	食物嫌悪	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	11 (0.4%)	12 (0.4%)	1 (<0.1%)	0
Gout	痛風	55 (1.9%)	68 (2.4%)	6 (0.2%)	3 (0.1%)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	2 (<0.1%)	0	0
Hyperchloraemia	高クロール血症	1 (<0.1%)	0	0	0
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	8 (0.3%)	0	0	0
Hyperferritinaemia	高フェリチン血症	0	1 (<0.1%)	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	22 (0.8%)	17 (0.6%)	0	0
Hyperglycaemic crisis	高血糖クリーゼ	0	1 (<0.1%)	0	0
Hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome	高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	1 (<0.1%)	0	0	0
Hyperhomocysteinaemia	高ホモシステイン血症	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	252 (8.8%)	105 (3.7%)	173 (6.1%)	57 (2.0%)
Hyperlactacidaemia	高乳酸血症	0	3 (0.1%)	0	0
Hyperlipidaemia	高脂血症	9 (0.3%)	13 (0.5%)	1 (<0.1%)	0
Hypermagnesaemia	高マグネシウム血症	0	1 (<0.1%)	0	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	6 (0.2%)	1 (<0.1%)	0	0
Hyperphosphataemia	高リン血症	0	2 (<0.1%)	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	7 (0.2%)	7 (0.2%)	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	59 (2.1%)	51 (1.8%)	7 (0.2%)	2 (<0.1%)
Hypervolaemia	血液量増加症	5 (0.2%)	9 (0.3%)	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	4 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	9 (0.3%)	4 (0.1%)	0	0
Hypochloraemia	低クロール血症	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	20 (0.7%)	16 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	86 (3.0%)	184 (6.5%)	3 (0.1%)	11 (0.4%)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	12 (0.4%)	14 (0.5%)	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	52 (1.8%)	24 (0.8%)	11 (0.4%)	1 (<0.1%)
Hypophosphataemia	低リン血症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	7 (0.2%)	11 (0.4%)	0	0
Hypovolaemia	血液量減少症	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Increased appetite	食欲亢進	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Iron deficiency	鉄欠乏	37 (1.3%)	37 (1.3%)	0	0
Lactic acidosis	乳酸アシドーシス	1 (<0.1%)	0	0	0
Magnesium deficiency	マグネシウム欠乏	2 (<0.1%)	0	0	0
Malnutrition	栄養障害	2 (<0.1%)	0	0	0
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	6 (0.2%)	3 (0.1%)	0	0
Metabolic alkalosis	代謝性アルカローシス	0	1 (<0.1%)	0	0
Metabolic disorder	代謝障害	1 (<0.1%)	0	0	0
Mineral metabolism disorder	無機質代謝障害	1 (<0.1%)	0	0	0
Obesity	肥満	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Overweight	過体重	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Protein deficiency	蛋白欠乏症	1 (<0.1%)	0	0	0
Pseudohyponatraemia	偽性低ナトリウム血症	1 (<0.1%)	0	0	0
Shock hypoglycaemic	低血糖ショック	0	1 (<0.1%)	0	0
Steroid diabetes	ステロイド糖尿病	1 (<0.1%)	0	0	0
Type 1 diabetes mellitus	１型糖尿病	1 (<0.1%)	0	0	0
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	71 (2.5%)	75 (2.6%)	2 (<0.1%)	0
Underweight	過少体重	0	1 (<0.1%)	0	0
Vitamin B complex deficiency	ビタミンＢ群欠乏	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Vitamin B12 deficiency	ビタミンＢ１２欠乏	8 (0.3%)	10 (0.4%)	0	0
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	30 (1.1%)	23 (0.8%)	0	0
Vitamin K deficiency	ビタミンＫ欠乏	0	1 (<0.1%)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	478 (16.8%)	505 (17.7%)	9 (0.3%)	5 (0.2%)
Aneurysmal bone cyst	動脈瘤様骨嚢腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Arthralgia	関節痛	96 (3.4%)	113 (4.0%)	1 (<0.1%)	0
Arthritis	関節炎	12 (0.4%)	9 (0.3%)	0	0
Arthritis allergic	アレルギー性関節炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Arthritis reactive	反応性関節炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Arthropathy	関節障害	1 (<0.1%)	0	0	0
Articular calcification	関節石灰化	1 (<0.1%)	0	0	0
Back disorder	背部障害	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Back pain	背部痛	99 (3.5%)	107 (3.8%)	0	2 (<0.1%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Bone atrophy	骨萎縮	1 (<0.1%)	0	0	0
Bone deformity	骨変形	0	1 (<0.1%)	0	0
Bone formation increased	骨形成亢進	0	1 (<0.1%)	0	0
Bone pain	骨痛	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Bursitis	滑液包炎	9 (0.3%)	11 (0.4%)	0	0
Cervical spinal stenosis	頚部脊柱管狭窄症	4 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Chondrocalcinosis	軟骨石灰化症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Connective tissue disorder	結合組織障害	1 (<0.1%)	0	0	0
Connective tissue inflammation	結合組織の炎症	1 (<0.1%)	0	0	0
Costochondritis	肋軟骨炎	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Crystal arthropathy	結晶性関節障害	1 (<0.1%)	0	0	0
Diastasis recti abdominis	腹直筋離開	0	1 (<0.1%)	0	0
Dupuytren's contracture	デュプイトラン拘縮	0	1 (<0.1%)	0	0
Enthesopathy	腱付着部症	1 (<0.1%)	0	0	0
Exostosis	外骨腫	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Facial asymmetry	顔面非対称	0	1 (<0.1%)	0	0
Fasciitis	筋膜炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Fibromyalgia	線維筋痛	3 (0.1%)	0	0	0
Flank pain	側腹部痛	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Foot deformity	足変形	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Gouty arthritis	痛風性関節炎	12 (0.4%)	15 (0.5%)	0	0
Gouty tophus	痛風結節	0	1 (<0.1%)	0	0
Greater trochanteric pain syndrome	大転子疼痛症候群	1 (<0.1%)	0	0	0
Groin pain	鼠径部痛	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Haemarthrosis	出血性関節症	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Haematoma muscle	筋肉内血腫	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Hypercreatinaemia	高クレアチン血症	0	2 (<0.1%)	0	0
Immobilisation syndrome	不動症候群	0	1 (<0.1%)	0	0
Intervertebral disc compression	椎間板圧迫	1 (<0.1%)	0	0	0
Intervertebral disc degeneration	椎間板変性症	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Intervertebral disc disorder	椎間板障害	3 (0.1%)	7 (0.2%)	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	13 (0.5%)	16 (0.6%)	0	0
Joint effusion	関節滲出液	1 (<0.1%)	0	0	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	0	1 (<0.1%)	0	0
Joint stiffness	関節硬直	1 (<0.1%)	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	8 (0.3%)	10 (0.4%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Kyphosis	脊柱後弯症	0	1 (<0.1%)	0	0
Limb asymmetry	四肢非対称	0	1 (<0.1%)	0	0
Limb discomfort	四肢不快感	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Limb mass	四肢腫瘤	0	3 (0.1%)	0	0
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	4 (0.1%)	7 (0.2%)	0	0
Meniscal degeneration	半月板変性	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Mobility decreased	運動性低下	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Morphoea	モルフェア	0	1 (<0.1%)	0	0
Muscle contracture	筋拘縮	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Muscle fatigue	筋肉疲労	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	0	1 (<0.1%)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	32 (1.1%)	24 (0.8%)	4 (0.1%)	0
Muscle tightness	筋緊張	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Muscle twitching	筋攣縮	0	1 (<0.1%)	0	0
Muscular weakness	筋力低下	11 (0.4%)	10 (0.4%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	15 (0.5%)	9 (0.3%)	0	0
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Musculoskeletal disorder	筋骨格障害	1 (<0.1%)	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	6 (0.2%)	5 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Myalgia	筋肉痛	29 (1.0%)	14 (0.5%)	0	0
Myopathy	ミオパチー	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Neck mass	頚部腫瘤	0	1 (<0.1%)	0	0
Neck pain	頚部痛	19 (0.7%)	13 (0.5%)	0	0
Osteitis	骨炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	56 (2.0%)	64 (2.2%)	0	0
Osteochondrosis	骨端症	11 (0.4%)	12 (0.4%)	0	0
Osteolysis	骨溶解	0	1 (<0.1%)	0	0
Osteonecrosis	骨壊死	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Osteopenia	骨減少症	2 (<0.1%)	5 (0.2%)	0	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	9 (0.3%)	11 (0.4%)	0	0
Osteoporosis postmenopausal	閉経後骨粗鬆症	0	1 (<0.1%)	0	0
Osteoporotic fracture	骨粗鬆症性骨折	0	1 (<0.1%)	0	0
Osteorrhagia	骨出血	0	1 (<0.1%)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	59 (2.1%)	59 (2.1%)	0	0
Pain in jaw	顎痛	0	1 (<0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Patellofemoral pain syndrome	膝蓋大腿関節痛症候群	0	2 (<0.1%)	0	0
Pathological fracture	病的骨折	1 (<0.1%)	0	0	0
Periarthritis	関節周囲炎	5 (0.2%)	3 (0.1%)	0	0
Periostitis	骨膜炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	5 (0.2%)	3 (0.1%)	0	0
Polyarthritis	多発性関節炎	0	4 (0.1%)	0	0
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Rheumatic disorder	リウマチ性障害	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	2 (<0.1%)	5 (0.2%)	0	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	5 (0.2%)	8 (0.3%)	0	0
Scoliosis	側弯症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Sinus tarsi syndrome	足根洞症候群	1 (<0.1%)	0	0	0
Soft tissue haemorrhage	軟部組織出血	1 (<0.1%)	0	0	0
Spinal deformity	脊柱変形	0	1 (<0.1%)	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	12 (0.4%)	26 (0.9%)	0	0
Spinal pain	脊椎痛	17 (0.6%)	11 (0.4%)	0	0
Spinal stenosis	脊柱管狭窄症	2 (<0.1%)	5 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
Spinal synovial cyst	脊椎滑液嚢腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Spondyloarthropathy	脊椎関節障害	2 (<0.1%)	0	0	0
Spondylolisthesis	脊椎すべり症	1 (<0.1%)	5 (0.2%)	0	0
Sympathetic posterior cervical syndrome	交感神経性後頚部症候群	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Symphysiolysis	恥骨結合開離症	1 (<0.1%)	0	0	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	5 (0.2%)	5 (0.2%)	0	0
Synovitis	滑膜炎	0	3 (0.1%)	0	0
Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス	1 (<0.1%)	0	0	0
Temporomandibular pain and dysfunction syndrome	顎関節症	0	1 (<0.1%)	0	0
Tendon necrosis	腱壊死	1 (<0.1%)	0	0	0
Tendon pain	腱痛	0	1 (<0.1%)	0	0
Tendonitis	腱炎	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Trigger finger	弾発指	1 (<0.1%)	0	0	0
Vertebral foraminal stenosis	椎間孔狭窄	0	1 (<0.1%)	0	0
Vertebral lateral recess stenosis	椎骨外側陥凹狭窄	0	1 (<0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Vertebral osteophyte	脊椎骨棘	0	1 (<0.1%)	0	0
Vertebral wedging	楔状椎	0	1 (<0.1%)	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	152 (5.3%)	159 (5.6%)	0	0
Acoustic neuroma	聴神経腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Adenocarcinoma	腺癌	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Adenocarcinoma gastric	胃腺癌	0	3 (0.1%)	0	0
Adenocarcinoma of colon	結腸腺癌	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Adenocarcinoma pancreas	膵腺癌	1 (<0.1%)	0	0	0
Adenoma benign	良性腺腫	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Adrenal adenoma	副腎腺腫	5 (0.2%)	2 (<0.1%)	0	0
Adrenal neoplasm	副腎新生物	0	1 (<0.1%)	0	0
Anal squamous cell carcinoma	肛門扁平上皮癌	0	1 (<0.1%)	0	0
Angiolipoma	血管脂肪腫	0	1 (<0.1%)	0	0
B-cell small lymphocytic lymphoma	Ｂ細胞性小リンパ球性リンパ腫	1 (<0.1%)	0	0	0
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	16 (0.6%)	16 (0.6%)	0	0
Benign lung neoplasm	肺の良性新生物	0	1 (<0.1%)	0	0
Benign neoplasm of adrenal gland	副腎の良性新生物	0	1 (<0.1%)	0	0
Benign neoplasm of eyelid	眼瞼の良性新生物	1 (<0.1%)	0	0	0
Benign neoplasm of skin	皮膚良性新生物	0	1 (<0.1%)	0	0
Benign neoplasm of thyroid gland	甲状腺の良性新生物	1 (<0.1%)	0	0	0
Bile duct cancer	胆管癌	1 (<0.1%)	0	0	0
Bladder cancer	膀胱癌	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Bladder neoplasm	膀胱新生物	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Bladder papilloma	膀胱乳頭腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Blepharal papilloma	眼瞼乳頭腫	1 (<0.1%)	0	0	0
Bone cancer metastatic	遠隔転移を伴う骨癌	0	1 (<0.1%)	0	0
Bone neoplasm	骨新生物	0	1 (<0.1%)	0	0
Bowen's disease	ボーエン病	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Bowenoid papulosis	ボーエン病様丘疹症	1 (<0.1%)	0	0	0
Brain neoplasm	脳新生物	1 (<0.1%)	0	0	0
Breast cancer	乳癌	7 (0.2%)	7 (0.2%)	0	0
Breast cancer metastatic	遠隔転移を伴う乳癌	1 (<0.1%)	0	0	0
Breast cancer recurrent	再発乳癌	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Breast cancer stage II	乳癌第２期	1 (<0.1%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Breast neoplasm	乳房新生物	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Carcinoma in situ of penis	陰茎上皮内癌	1 (<0.1%)	0	0	0
Cardiac neoplasm unspecified	詳細不明の心臓新生物	1 (<0.1%)	0	0	0
Cholangiocarcinoma	胆管細胞癌	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Chronic lymphocytic leukaemia	慢性リンパ性白血病	3 (0.1%)	0	0	0
Chronic myelomonocytic leukaemia	慢性骨髄単球性白血病	1 (<0.1%)	0	0	0
Colon cancer	結腸癌	4 (0.1%)	7 (0.2%)	0	0
Colon cancer metastatic	遠隔転移を伴う結腸癌	1 (<0.1%)	0	0	0
Colon cancer stage 0	結腸癌第０期	0	1 (<0.1%)	0	0
Colon neoplasm	結腸新生物	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Colorectal adenoma	結腸直腸腺腫	6 (0.2%)	2 (<0.1%)	0	0
Colorectal cancer	結腸直腸癌	0	1 (<0.1%)	0	0
Conjunctival melanoma	結膜黒色腫	1 (<0.1%)	0	0	0
Diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫	0	2 (<0.1%)	0	0
Elastofibroma	弾性線維腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Endometrial cancer	子宮内膜癌	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Fibroadenoma of breast	乳腺線維腺腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Fibrous histiocytoma	線維性組織球腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Follicular lymphoma stage II	濾胞性リンパ腫第２期	0	1 (<0.1%)	0	0
Gammopathy	免疫グロブリン血症	0	1 (<0.1%)	0	0
Gastric adenoma	胃腺腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Gastric cancer	胃癌	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Gastrointestinal carcinoma	消化器癌	0	2 (<0.1%)	0	0
Haemangioma	血管腫	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Haemangioma of bone	骨血管腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Haemangioma of skin	皮膚血管腫	1 (<0.1%)	0	0	0
Haemangioma of spleen	脾血管腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Hepatic cancer	肝癌	0	2 (<0.1%)	0	0
Hepatic neoplasm	肝新生物	1 (<0.1%)	0	0	0
Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌	0	2 (<0.1%)	0	0
Hodgkin's disease	ホジキン病	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal	良性単クローン性高γグロブリン血症	0	1 (<0.1%)	0	0
Intraductal papillary mucinous neoplasm	膵管内乳頭粘液性腫瘍	1 (<0.1%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Invasive ductal breast carcinoma	浸潤性乳管癌	0	2 (<0.1%)	0	0
Large intestine benign neoplasm	大腸の良性新生物	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Laryngeal cancer metastatic	遠隔転移を伴う喉頭癌	0	1 (<0.1%)	0	0
Laryngeal neoplasm	喉頭新生物	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Leukaemia	白血病	1 (<0.1%)	0	0	0
Lip neoplasm	口唇新生物	1 (<0.1%)	0	0	0
Lipoma	脂肪腫	3 (0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Lung adenocarcinoma	肺腺癌	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Lung adenocarcinoma stage IV	肺腺癌第４期	0	1 (<0.1%)	0	0
Lung infiltration malignant	悪性肺浸潤	1 (<0.1%)	0	0	0
Lung neoplasm	肺新生物	3 (0.1%)	0	0	0
Lung neoplasm malignant	肺の悪性新生物	9 (0.3%)	8 (0.3%)	0	0
Lymphoma	リンパ腫	2 (<0.1%)	0	0	0
Lymphoproliferative disorder	リンパ増殖性障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Malignant gastric ulcer	悪性胃潰瘍	0	1 (<0.1%)	0	0
Malignant mediastinal neoplasm	縦隔の悪性新生物	1 (<0.1%)	0	0	0
Malignant melanoma	悪性黒色腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Mediastinum neoplasm	縦隔新生物	0	1 (<0.1%)	0	0
Melanocytic naevus	メラノサイト性母斑	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Meningioma	髄膜腫	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Mesothelioma	中皮腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Metastases to bone	骨転移	2 (<0.1%)	0	0	0
Metastases to central nervous system	中枢神経系転移	0	1 (<0.1%)	0	0
Metastases to liver	肝転移	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Metastases to lung	肺転移	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Metastases to lymph nodes	リンパ節転移	0	1 (<0.1%)	0	0
Metastases to peritoneum	腹膜転移	1 (<0.1%)	0	0	0
Metastases to salivary gland	唾液腺転移	1 (<0.1%)	0	0	0
Metastases to spine	脊椎転移	0	1 (<0.1%)	0	0
Metastatic squamous cell carcinoma	遠隔転移を伴う扁平上皮癌	1 (<0.1%)	0	0	0
Monoclonal gammopathy	単クローン性免疫グロブリン血症	0	1 (<0.1%)	0	0
Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Myeloproliferative neoplasm	骨髄増殖性新生物	1 (<0.1%)	0	0	0
Neoplasm	新生物	0	1 (<0.1%)	0	0
Neoplasm skin	皮膚の新生物	0	2 (<0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Neuroendocrine carcinoma of the skin	皮膚神経内分泌癌	0	1 (<0.1%)	0	0
Neuroendocrine tumour of the lung	肺神経内分泌腫瘍	1 (<0.1%)	0	0	0
Non-Hodgkin's lymphoma	非ホジキンリンパ腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Oesophageal adenocarcinoma	食道腺癌	0	4 (0.1%)	0	0
Oesophageal squamous cell carcinoma	食道扁平上皮癌	1 (<0.1%)	0	0	0
Oral papilloma	口腔乳頭腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Ovarian cancer	卵巣癌	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Ovarian cancer recurrent	再発卵巣癌	1 (<0.1%)	0	0	0
Ovarian granulosa cell tumour	卵巣顆粒膜細胞腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Ovarian neoplasm	卵巣新生物	1 (<0.1%)	0	0	0
Pancreatic carcinoma	膵癌	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Pancreatic neoplasm	膵新生物	0	1 (<0.1%)	0	0
Pancreatic neuroendocrine tumour metastatic	遠隔転移を伴う膵神経内分泌腫瘍	0	1 (<0.1%)	0	0
Papillary serous endometrial carcinoma	乳頭状漿液性子宮内膜癌	1 (<0.1%)	0	0	0
Papillary thyroid cancer	甲状腺乳頭癌	1 (<0.1%)	0	0	0
Paraganglion neoplasm	傍神経節新生物	1 (<0.1%)	0	0	0
Pituitary tumour benign	下垂体の良性腫瘍	0	1 (<0.1%)	0	0
Plasma cell myeloma	形質細胞性骨髄腫	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Prostate cancer	前立腺癌	11 (0.4%)	8 (0.3%)	0	0
Prostate cancer metastatic	遠隔転移を伴う前立腺癌	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Prostate cancer recurrent	再発前立腺癌	2 (<0.1%)	0	0	0
Prostate cancer stage I	前立腺癌第１期	0	1 (<0.1%)	0	0
Prostatic adenoma	前立腺腺腫	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Rectal cancer	直腸癌	0	3 (0.1%)	0	0
Rectal cancer stage 0	直腸癌第０期	0	1 (<0.1%)	0	0
Renal cancer	腎癌	0	1 (<0.1%)	0	0
Renal neoplasm	腎新生物	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Retroperitoneal neoplasm	後腹膜新生物	0	1 (<0.1%)	0	0
Rosai-Dorfman syndrome	ローサイ・ドーフマン症候群	0	1 (<0.1%)	0	0
Salivary gland cancer	唾液腺癌	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Sarcoma uterus	子宮肉腫	1 (<0.1%)	0	0	0
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	5 (0.2%)	2 (<0.1%)	0	0
Skin cancer	皮膚癌	3 (0.1%)	0	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	2 (<0.1%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Small cell lung cancer	小細胞肺癌	1 (<0.1%)	0	0	0
Small intestine adenocarcinoma	小腸腺癌	0	1 (<0.1%)	0	0
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	6 (0.2%)	6 (0.2%)	0	0
Squamous cell carcinoma of the oral cavity	口腔内扁平上皮癌	0	1 (<0.1%)	0	0
Squamous cell carcinoma of the tongue	舌扁平上皮癌	1 (<0.1%)	0	0	0
Thyroid cancer	甲状腺癌	1 (<0.1%)	0	0	0
Tongue neoplasm malignant stage unspecified	舌の悪性新生物、病期不明	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Tonsil cancer	扁桃癌	0	1 (<0.1%)	0	0
Transitional cell carcinoma	移行上皮癌	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Tumour ulceration	腫瘍の潰瘍形成	0	1 (<0.1%)	0	0
Ureteric cancer	尿管癌	1 (<0.1%)	0	0	0
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Waldenstrom's macroglobulinaemia	ワルデンストローム・マクログロブリン血症	1 (<0.1%)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	545 (19.1%)	522 (18.3%)	53 (1.9%)	32 (1.1%)
Ageusia	味覚消失	1 (<0.1%)	0	0	0
Alcoholic encephalopathy	アルコール性脳症	1 (<0.1%)	0	0	0
Amnesia	健忘	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Amnestic disorder	健忘障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Anosmia	無嗅覚	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Aphasia	失語症	0	2 (<0.1%)	0	0
Ataxia	運動失調	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Auditory nerve disorder	聴神経障害	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0
Axonal neuropathy	軸索型ニューロパチー	1 (<0.1%)	0	0	0
Balance disorder	平衡障害	6 (0.2%)	5 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
Bell's palsy	ベル麻痺	0	2 (<0.1%)	0	0
Benign enlargement of the subarachnoid spaces	良性くも膜下腔拡大	1 (<0.1%)	0	0	0
Brain compression	脳圧迫	0	1 (<0.1%)	0	0
Brain injury	脳損傷	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Brain oedema	脳浮腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Burning sensation	灼熱感	0	2 (<0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	12 (0.4%)	10 (0.4%)	0	0
Carotid artery aneurysm	頚動脈瘤	1 (<0.1%)	0	0	0
Carotid artery disease	頚動脈疾患	0	1 (<0.1%)	0	0
Carotid artery dissection	頚動脈解離	0	1 (<0.1%)	0	0
Carotid artery occlusion	頚動脈閉塞	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Carotid artery stenosis	頚動脈狭窄	10 (0.4%)	12 (0.4%)	0	0
Carotid artery thrombosis	頚動脈血栓症	1 (<0.1%)	0	0	0
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	8 (0.3%)	11 (0.4%)	0	0
Cerebral arteriosclerosis	脳動脈硬化症	9 (0.3%)	1 (<0.1%)	0	0
Cerebral artery embolism	大脳動脈塞栓症	0	1 (<0.1%)	0	0
Cerebral artery occlusion	大脳動脈閉塞	1 (<0.1%)	0	0	0
Cerebral artery stenosis	大脳動脈狭窄	0	1 (<0.1%)	0	0
Cerebral atrophy	大脳萎縮	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Cerebral circulatory failure	脳循環不全	0	1 (<0.1%)	0	0
Cerebral haemorrhage	脳出血	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	6 (0.2%)	4 (0.1%)	0	0
Cerebral small vessel ischaemic disease	虚血性脳小血管疾患	0	2 (<0.1%)	0	0
Cerebrovascular disorder	脳血管障害	5 (0.2%)	4 (0.1%)	0	0
Cerebrovascular insufficiency	脳血管不全	0	1 (<0.1%)	0	0
Cervical radiculopathy	頚髄神経根障害	2 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Cervicogenic headache	頚原性頭痛	1 (<0.1%)	0	0	0
Clonus	間代	0	1 (<0.1%)	0	0
Cognitive disorder	認知障害	14 (0.5%)	13 (0.5%)	0	1 (<0.1%)
Dementia	認知症	9 (0.3%)	9 (0.3%)	0	0
Dementia Alzheimer's type	アルツハイマー型認知症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Diabetic neuropathy	糖尿病性ニューロパチー	16 (0.6%)	15 (0.5%)	0	0
Dizziness	浮動性めまい	172 (6.0%)	133 (4.7%)	29 (1.0%)	22 (0.8%)
Dizziness postural	体位性めまい	11 (0.4%)	9 (0.3%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Drooling	よだれ	1 (<0.1%)	0	0	0
Drop attacks	転倒発作	0	1 (<0.1%)	0	0
Dysarthria	構語障害	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Dysgeusia	味覚不全	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Dyslexia	失読症	0	1 (<0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Dysstasia	起立障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Encephalopathy	脳症	6 (0.2%)	8 (0.3%)	0	0
Epilepsy	てんかん	3 (0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Essential tremor	本態性振戦	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Extrapyramidal disorder	錐体外路障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Facial paralysis	顔面麻痺	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Generalised tonic-clonic seizure	全身性強直性間代性発作	1 (<0.1%)	0	0	0
Guillain-Barre syndrome	ギラン・バレー症候群	0	1 (<0.1%)	0	0
Head titubation	頭部動揺	1 (<0.1%)	0	0	0
Headache	頭痛	92 (3.2%)	95 (3.3%)	3 (0.1%)	4 (0.1%)
Hemiparesis	不全片麻痺	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Hepatic encephalopathy	肝性脳症	1 (<0.1%)	0	0	0
Hydrocephalus	水頭症	1 (<0.1%)	0	0	0
Hyperaesthesia	知覚過敏	0	1 (<0.1%)	0	0
Hypertensive encephalopathy	高血圧性脳症	0	1 (<0.1%)	0	0
Hypertonia	筋緊張亢進	0	1 (<0.1%)	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	13 (0.5%)	11 (0.4%)	2 (<0.1%)	0
Hypoglycaemic unconsciousness	低血糖性意識消失	0	1 (<0.1%)	0	0
Hypotonia	筋緊張低下	4 (0.1%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0
Hypoxic-ischaemic encephalopathy	低酸素性虚血性脳症	0	1 (<0.1%)	0	0
Intention tremor	企図振戦	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Intraventricular haemorrhage	脳室内出血	1 (<0.1%)	0	0	0
Ischaemic cerebral infarction	虚血性脳梗塞	0	1 (<0.1%)	0	0
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	2 (<0.1%)	5 (0.2%)	0	0
Lethargy	嗜眠	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Leukoencephalopathy	白質脳症	2 (<0.1%)	0	0	0
Loss of consciousness	意識消失	4 (0.1%)	11 (0.4%)	0	0
Lumbar radiculopathy	腰髄神経根障害	7 (0.2%)	5 (0.2%)	0	0
Lumbosacral radiculopathy	腰仙部神経根障害	2 (<0.1%)	7 (0.2%)	0	0
Memory impairment	記憶障害	7 (0.2%)	6 (0.2%)	0	0
Mental impairment	精神的機能障害	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Metabolic encephalopathy	代謝性脳症	0	2 (<0.1%)	0	0
Migraine	片頭痛	1 (<0.1%)	6 (0.2%)	0	0
Mixed dementia	混合型認知症	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Monoparesis	不全単麻痺	0	1 (<0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Motor dysfunction	運動機能障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Movement disorder	運動障害	1 (<0.1%)	0	0	0
Myelopathy	脊髄症	0	2 (<0.1%)	0	0
Myoclonus	ミオクローヌス	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Neuralgia	神経痛	5 (0.2%)	7 (0.2%)	0	0
Neuritis cranial	脳神経炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Neurodegenerative disorder	神経変性障害	1 (<0.1%)	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	5 (0.2%)	10 (0.4%)	0	0
Orthostatic intolerance	起立不耐性	4 (0.1%)	0	3 (0.1%)	0
Paraesthesia	錯感覚	17 (0.6%)	12 (0.4%)	3 (0.1%)	2 (<0.1%)
Paralysis	麻痺	1 (<0.1%)	0	0	0
Parkinson's disease	パーキンソン病	5 (0.2%)	8 (0.3%)	0	0
Parkinsonism	パーキンソニズム	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	1 (<0.1%)	0	0	0
Peripheral nerve lesion	末梢神経病変	0	1 (<0.1%)	0	0
Peripheral sensorimotor neuropathy	末梢性感覚運動ニューロパチー	0	1 (<0.1%)	0	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	1 (<0.1%)	0	0	0
Phantom limb syndrome	幻肢症候群	1 (<0.1%)	0	0	0
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	2 (<0.1%)	5 (0.2%)	0	0
Post cardiac arrest syndrome	心停止後症候群	1 (<0.1%)	0	0	0
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Post-traumatic headache	外傷後頭痛	1 (<0.1%)	0	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	9 (0.3%)	21 (0.7%)	3 (0.1%)	0
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	1 (<0.1%)	0	0	0
Pyramidal tract syndrome	錐体路症候群	1 (<0.1%)	0	0	0
Quadriparesis	四肢不全麻痺	0	1 (<0.1%)	0	0
Quadriplegia	四肢麻痺	1 (<0.1%)	0	0	0
Radicular pain	神経根痛	1 (<0.1%)	0	0	0
Radiculopathy	神経根障害	1 (<0.1%)	7 (0.2%)	0	0
Restless arm syndrome	上肢静止不能症候群	0	1 (<0.1%)	0	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	2 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	15 (0.5%)	25 (0.9%)	0	0
Seizure	痙攣発作	6 (0.2%)	2 (<0.1%)	0	0
Senile dementia	老年認知症	0	1 (<0.1%)	0	0
Sensory loss	感覚消失	1 (<0.1%)	0	0	0
Somnolence	傾眠	15 (0.5%)	7 (0.2%)	2 (<0.1%)	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Speech disorder	会話障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Spinal cord compression	脊髄圧迫	1 (<0.1%)	0	0	0
Spinal epidural haematoma	脊髄硬膜外血腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	2 (<0.1%)	6 (0.2%)	0	0
Subdural effusion	硬膜下滲出液	1 (<0.1%)	0	0	0
Syncope	失神	69 (2.4%)	43 (1.5%)	5 (0.2%)	1 (<0.1%)
Tension headache	緊張性頭痛	1 (<0.1%)	0	0	0
Thoracic radiculopathy	胸髄神経根障害	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Tongue biting	咬舌	1 (<0.1%)	0	0	0
Toxic encephalopathy	中毒性脳症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	11 (0.4%)	10 (0.4%)	0	0
Tremor	振戦	14 (0.5%)	8 (0.3%)	0	1 (<0.1%)
Trigeminal neuralgia	三叉神経痛	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Ulnar nerve palsy	尺骨神経麻痺	0	1 (<0.1%)	0	0
Vascular cognitive impairment	血管性認知障害	1 (<0.1%)	0	0	0
Vascular dementia	血管性認知症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Vascular encephalopathy	血管性脳症	5 (0.2%)	4 (0.1%)	0	0
Vertebral artery stenosis	椎骨動脈狭窄	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Vertebrobasilar insufficiency	椎骨脳底動脈不全	0	3 (0.1%)	0	0
Vocal cord paralysis	声帯麻痺	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Wernicke's encephalopathy	ウェルニッケ脳症	0	1 (<0.1%)	0	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (<0.1%)	0	0
Pregnancy	妊娠	0	1 (<0.1%)	0	0
Product issues	製品の問題	10 (0.4%)	5 (0.2%)	0	0
Device dislocation	医療機器位置異常	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Device failure	医療機器不具合	1 (<0.1%)	0	0	0
Device fastener issue	医療機器留め具の問題	0	1 (<0.1%)	0	0
Device inappropriate shock delivery	医療機器による不適切なショック伝達	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Device malfunction	医療機器機能不良	3 (0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Device stimulation issue	医療機器による刺激問題	1 (<0.1%)	0	0	0
Thrombosis in device	医療機器内血栓	1 (<0.1%)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	174 (6.1%)	173 (6.1%)	6 (0.2%)	3 (0.1%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Abnormal dreams	異常な夢	0	2 (<0.1%)	0	0
Acute stress disorder	急性ストレス反応	0	1 (<0.1%)	0	0
Adjustment disorder with depressed mood	抑うつ気分を伴う適応障害	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Affect lability	感情不安定	0	1 (<0.1%)	0	0
Affective disorder	感情障害	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Agitation	激越	5 (0.2%)	3 (0.1%)	0	0
Anorexia nervosa	神経性無食欲症	0	1 (<0.1%)	0	0
Anxiety	不安	22 (0.8%)	27 (0.9%)	0	0
Anxiety disorder	不安障害	6 (0.2%)	5 (0.2%)	0	0
Behaviour disorder	行動障害	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Completed suicide	自殺既遂	0	1 (<0.1%)	0	0
Confusional state	錯乱状態	10 (0.4%)	8 (0.3%)	0	0
Conversion disorder	転換性障害	1 (<0.1%)	0	0	0
Delirium	譫妄	8 (0.3%)	5 (0.2%)	0	0
Delusion	妄想	1 (<0.1%)	0	0	0
Depressed mood	抑うつ気分	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Depression	うつ病	29 (1.0%)	32 (1.1%)	2 (<0.1%)	0
Depressive symptom	抑うつ症状	1 (<0.1%)	0	0	0
Disorientation	失見当識	5 (0.2%)	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Fear	恐怖	0	1 (<0.1%)	0	0
Generalised anxiety disorder	全般性不安障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Hallucination	幻覚	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Hallucination, visual	幻視	1 (<0.1%)	0	0	0
Hallucinations, mixed	混合性幻覚	1 (<0.1%)	0	0	0
Illness anxiety disorder	病気不安症	0	1 (<0.1%)	0	0
Initial insomnia	初期不眠症	0	4 (0.1%)	0	0
Insomnia	不眠症	60 (2.1%)	56 (2.0%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Irritability	易刺激性	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Libido decreased	リビドー減退	1 (<0.1%)	0	0	0
Mania	躁病	1 (<0.1%)	0	0	0
Mental disorder	精神障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Mental status changes	精神状態変化	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Mixed anxiety and depressive disorder	混合性不安抑うつ障害	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Mood altered	気分変化	1 (<0.1%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Mood disorder due to a general medical condition	身体疾患による気分障害	1 (<0.1%)	0	0	0
Nightmare	悪夢	0	1 (<0.1%)	0	0
Organic brain syndrome	器質性脳症候群	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Panic attack	パニック発作	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Panic disorder	パニック障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Panic reaction	パニック反応	1 (<0.1%)	0	0	0
Persistent complex bereavement disorder	持続性複雑死別障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Persistent depressive disorder	持続性抑うつ障害	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Personality change	人格変化	0	1 (<0.1%)	0	0
Poor quality sleep	睡眠の質低下	4 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Psychotic disorder	精神病性障害	1 (<0.1%)	0	0	0
Rapid eye movement sleep behaviour disorder	レム睡眠行動障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Schizophrenia	統合失調症	1 (<0.1%)	0	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	15 (0.5%)	9 (0.3%)	0	0
Sleep terror	睡眠時驚愕	0	1 (<0.1%)	0	0
Somatic symptom disorder	身体症状症	0	1 (<0.1%)	0	0
Somnambulism	夢遊症	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0
Stress	ストレス	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Suicidal behaviour	自殺行為	0	1 (<0.1%)	0	0
Suicidal ideation	自殺念慮	0	1 (<0.1%)	0	0
Suicide attempt	自殺企図	0	1 (<0.1%)	0	0
Tension	緊張	0	1 (<0.1%)	0	0
Terminal insomnia	早朝覚醒型不眠症	0	1 (<0.1%)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	560 (19.6%)	457 (16.0%)	152 (5.3%)	69 (2.4%)
Acute kidney injury	急性腎障害	109 (3.8%)	63 (2.2%)	28 (1.0%)	7 (0.2%)
Albuminuria	アルブミン尿	5 (0.2%)	12 (0.4%)	1 (<0.1%)	0
Anuria	無尿	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Azotaemia	高窒素血症	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0
Bladder disorder	膀胱障害	2 (<0.1%)	0	0	0
Bladder diverticulum	膀胱憩室	1 (<0.1%)	0	0	0
Bladder dysfunction	膀胱機能障害	1 (<0.1%)	0	0	0
Bladder hyperaemia	膀胱充血	1 (<0.1%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Bladder spasm	膀胱痙縮	0	1 (<0.1%)	0	0
Calculus bladder	膀胱結石	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Calculus urinary	尿路結石	4 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	45 (1.6%)	59 (2.1%)	7 (0.2%)	3 (0.1%)
Cystitis haemorrhagic	出血性膀胱炎	0	2 (<0.1%)	0	0
Cystitis noninfective	非感染性膀胱炎	0	2 (<0.1%)	0	0
Diabetic nephropathy	糖尿病性腎症	13 (0.5%)	10 (0.4%)	2 (<0.1%)	0
Dysuria	排尿困難	14 (0.5%)	9 (0.3%)	0	1 (<0.1%)
Glycosuria	糖尿	1 (<0.1%)	0	0	0
Haematuria	血尿	34 (1.2%)	23 (0.8%)	0	0
Haemorrhage urinary tract	尿路出血	0	1 (<0.1%)	0	0
Hydronephrosis	水腎症	4 (0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Hypertensive nephropathy	高血圧性腎症	3 (0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
IgA nephropathy	ＩｇＡ腎症	0	1 (<0.1%)	0	0
Incontinence	失禁	0	1 (<0.1%)	0	0
Intercapillary glomerulosclerosis	毛細血管間糸球体硬化症	0	1 (<0.1%)	0	0
Kidney fibrosis	腎線維症	0	1 (<0.1%)	0	0
Leukocyturia	白血球尿	1 (<0.1%)	0	0	0
Lower urinary tract symptoms	下部尿路症状	0	2 (<0.1%)	0	0
Microalbuminuria	微量アルブミン尿	38 (1.3%)	57 (2.0%)	4 (0.1%)	1 (<0.1%)
Nephrolithiasis	腎結石症	16 (0.6%)	15 (0.5%)	0	0
Nephropathy	腎症	10 (0.4%)	6 (0.2%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Nephropathy toxic	中毒性腎症	0	2 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Nephroptosis	腎下垂症	1 (<0.1%)	0	0	0
Nephrosclerosis	腎硬化症	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Nephrotic syndrome	ネフローゼ症候群	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Neurogenic bladder	神経因性膀胱	0	2 (<0.1%)	0	0
Nocturia	夜間頻尿	9 (0.3%)	12 (0.4%)	0	2 (<0.1%)
Oliguria	乏尿	0	2 (<0.1%)	0	0
Pollakiuria	頻尿	6 (0.2%)	8 (0.3%)	3 (0.1%)	2 (<0.1%)
Polyuria	多尿	0	5 (0.2%)	0	2 (<0.1%)
Prerenal failure	腎前性腎不全	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Proteinuria	蛋白尿	8 (0.3%)	8 (0.3%)	0	1 (<0.1%)
Renal artery stenosis	腎動脈狭窄症	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Renal atrophy	腎萎縮	0	1 (<0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Renal colic	腎仙痛	4 (0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Renal cyst	腎嚢胞	19 (0.7%)	34 (1.2%)	0	0
Renal disorder	腎障害	4 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Renal failure	腎不全	78 (2.7%)	46 (1.6%)	30 (1.1%)	13 (0.5%)
Renal hypertension	腎性高血圧	0	1 (<0.1%)	0	0
Renal impairment	腎機能障害	180 (6.3%)	106 (3.7%)	79 (2.8%)	33 (1.2%)
Renal injury	腎損傷	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0
Renal mass	腎腫瘤	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Renal pain	腎臓痛	0	2 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Stress urinary incontinence	腹圧性尿失禁	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Subcapsular renal haematoma	腎被膜下血腫	1 (<0.1%)	0	0	0
Tubulointerstitial nephritis	尿細管間質性腎炎	0	3 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
Ureteric stenosis	尿管狭窄	1 (<0.1%)	0	0	0
Ureterolithiasis	尿管結石症	7 (0.2%)	1 (<0.1%)	0	0
Urethral stenosis	尿道狭窄	0	1 (<0.1%)	0	0
Urethral syndrome	尿道症候群	0	1 (<0.1%)	0	0
Urge incontinence	切迫性尿失禁	0	1 (<0.1%)	0	0
Urinary bladder polyp	膀胱ポリープ	0	2 (<0.1%)	0	0
Urinary incontinence	尿失禁	13 (0.5%)	7 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
Urinary retention	尿閉	18 (0.6%)	14 (0.5%)	0	0
Urinary tract disorder	尿路障害	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Urinary tract inflammation	尿路の炎症	1 (<0.1%)	0	0	0
Urinary tract obstruction	尿路閉塞	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	77 (2.7%)	83 (2.9%)	8 (0.3%)	3 (0.1%)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	0	1 (<0.1%)	0	0
Adenomyosis	腺筋症	1 (<0.1%)	0	0	0
Atrophic vulvovaginitis	萎縮性外陰腟炎	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	0	2 (<0.1%)	0	0
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	35 (1.2%)	26 (0.9%)	0	0
Breast discharge	乳房分泌	0	1 (<0.1%)	0	0
Breast mass	乳房腫瘤	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Breast pain	乳房痛	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Breast swelling	乳房腫脹	0	2 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Cervical polyp	子宮頚管ポリープ	0	1 (<0.1%)	0	0
Cystocele	膀胱瘤	0	1 (<0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Endometrial atrophy	子宮内膜萎縮	1 (<0.1%)	0	0	0
Endometrial hyperplasia	子宮内膜増殖症	0	1 (<0.1%)	0	0
Erectile dysfunction	勃起不全	6 (0.2%)	10 (0.4%)	0	0
Genital tract inflammation	生殖器の炎症	0	1 (<0.1%)	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	7 (0.2%)	3 (0.1%)	5 (0.2%)	0
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	0	3 (0.1%)	0	0
Nipple pain	乳頭痛	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Orchitis noninfective	非感染性精巣炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Ovarian haemorrhage	卵巣出血	0	1 (<0.1%)	0	0
Pelvic pain	骨盤痛	1 (<0.1%)	0	0	0
Penile pain	陰茎痛	0	1 (<0.1%)	0	0
Penile swelling	陰茎腫脹	1 (<0.1%)	0	0	0
Postmenopausal haemorrhage	閉経後出血	2 (<0.1%)	0	0	0
Prostatic disorder	前立腺障害	2 (<0.1%)	0	0	0
Prostatic mass	前立腺腫瘤	0	3 (0.1%)	0	0
Prostatitis	前立腺炎	4 (0.1%)	7 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
Prostatomegaly	前立腺腫大	5 (0.2%)	3 (0.1%)	0	0
Pruritus genital	陰部そう痒症	0	2 (<0.1%)	0	0
Scrotal mass	陰嚢腫瘤	0	1 (<0.1%)	0	0
Scrotal swelling	陰嚢腫脹	0	1 (<0.1%)	0	0
Sexual dysfunction	性機能不全	0	1 (<0.1%)	0	0
Spermatocele	精液瘤	1 (<0.1%)	0	0	0
Testicular cyst	精巣嚢胞	1 (<0.1%)	0	0	0
Testicular haemorrhage	精巣出血	1 (<0.1%)	0	0	0
Testicular pain	精巣痛	0	1 (<0.1%)	0	0
Testicular swelling	精巣腫脹	0	1 (<0.1%)	0	0
Uterine cervical metaplasia	子宮頚部化生	1 (<0.1%)	0	0	0
Uterine haemorrhage	子宮出血	1 (<0.1%)	0	0	0
Uterine polyp	子宮ポリープ	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Vaginal haemorrhage	腟出血	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Vaginal prolapse	腟脱	1 (<0.1%)	0	0	0
Varicocele	精索静脈瘤	0	1 (<0.1%)	0	0
Vulval ulceration	女性外陰部潰瘍	1 (<0.1%)	0	0	0
Vulvovaginal inflammation	外陰腟の炎症	1 (<0.1%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	471 (16.5%)	476 (16.7%)	11 (0.4%)	9 (0.3%)
Acquired diaphragmatic eventration	後天性横隔膜性内臓転位	1 (<0.1%)	0	0	0
Acute pulmonary oedema	急性肺水腫	5 (0.2%)	5 (0.2%)	0	0
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	11 (0.4%)	19 (0.7%)	0	0
Allergic cough	アレルギー性咳嗽	0	1 (<0.1%)	0	0
Allergic pharyngitis	アレルギー性咽頭炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Asphyxia	窒息	1 (<0.1%)	0	0	0
Aspiration	誤嚥	0	1 (<0.1%)	0	0
Asthma	喘息	22 (0.8%)	18 (0.6%)	0	0
Atelectasis	無気肺	0	5 (0.2%)	0	0
Bendopnoea	前屈呼吸困難	0	1 (<0.1%)	0	0
Bronchial hyperreactivity	気管支反応性亢進	0	1 (<0.1%)	0	0
Bronchial wall thickening	気管支壁肥厚	0	1 (<0.1%)	0	0
Bronchiectasis	気管支拡張症	3 (0.1%)	0	0	0
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	9 (0.3%)	6 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
Bronchospasm	気管支痙攣	3 (0.1%)	5 (0.2%)	0	0
Bronchostenosis	気管支狭窄	0	1 (<0.1%)	0	0
Catarrh	カタル	9 (0.3%)	3 (0.1%)	0	0
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	57 (2.0%)	61 (2.1%)	0	0
Chronic respiratory disease	慢性呼吸疾患	0	2 (<0.1%)	0	0
Chronic respiratory failure	慢性呼吸不全	2 (<0.1%)	0	0	0
Cough	咳嗽	80 (2.8%)	79 (2.8%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Cough variant asthma	咳喘息	0	1 (<0.1%)	0	0
Cystic lung disease	嚢胞性肺疾患	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Dysphonia	発声障害	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	139 (4.9%)	125 (4.4%)	8 (0.3%)	5 (0.2%)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	21 (0.7%)	13 (0.5%)	0	1 (<0.1%)
Dyspnoea paroxysmal nocturnal	発作性夜間呼吸困難	1 (<0.1%)	0	0	0
Emphysema	肺気腫	10 (0.4%)	7 (0.2%)	0	0
Epistaxis	鼻出血	31 (1.1%)	51 (1.8%)	0	0
Granulomatous pneumonitis	肉芽腫性肺臓炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Haemoptysis	喀血	11 (0.4%)	10 (0.4%)	0	0
Haemothorax	血胸	2 (<0.1%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Hiccups	しゃっくり	4 (0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Hydrothorax	胸水症	3 (0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Hypercapnia	高炭酸ガス血症	0	1 (<0.1%)	0	0
Hypersensitivity pneumonitis	過敏性肺臓炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Hyperventilation	過換気	1 (<0.1%)	0	0	0
Hypoventilation	低換気	1 (<0.1%)	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	7 (0.2%)	7 (0.2%)	0	0
Idiopathic interstitial pneumonia	特発性間質性肺炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Increased bronchial secretion	気管支分泌増加	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Increased upper airway secretion	上気道分泌増加	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Increased viscosity of bronchial secretion	高粘稠性気管支分泌物	0	1 (<0.1%)	0	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	6 (0.2%)	8 (0.3%)	0	0
Laryngeal stenosis	喉頭狭窄	0	2 (<0.1%)	0	0
Lung consolidation	肺硬化	1 (<0.1%)	0	0	0
Lung disorder	肺障害	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Lung infiltration	肺浸潤	1 (<0.1%)	0	0	0
Mediastinal disorder	縦隔障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Nasal congestion	鼻閉	4 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Nasal crusting	鼻痂皮	0	1 (<0.1%)	0	0
Nasal dryness	鼻乾燥	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Nasal inflammation	鼻の炎症	1 (<0.1%)	0	0	0
Nasal obstruction	鼻閉塞	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Nasal polyps	鼻茸	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Nasal septum deviation	鼻中隔弯曲	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Nocturnal dyspnoea	夜間呼吸困難	0	1 (<0.1%)	0	0
Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害	4 (0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Obstructive sleep apnoea syndrome	閉塞性睡眠時無呼吸症候群	6 (0.2%)	4 (0.1%)	0	0
Organising pneumonia	器質化肺炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Oropharyngeal discomfort	口腔咽頭不快感	0	1 (<0.1%)	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	10 (0.4%)	9 (0.3%)	0	0
Orthopnoea	起坐呼吸	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Paranasal cyst	副鼻腔嚢胞	1 (<0.1%)	0	0	0
Pickwickian syndrome	ピックウィック症候群	2 (<0.1%)	0	0	0
Pleural effusion	胸水	16 (0.6%)	25 (0.9%)	0	0
Pleural thickening	胸膜肥厚	1 (<0.1%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Pleurisy	胸膜炎	0	3 (0.1%)	0	0
Pleuritic pain	胸膜痛	1 (<0.1%)	0	0	0
Pneumonitis	肺臓炎	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Pneumonitis aspiration	誤嚥性肺臓炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Pneumothorax	気胸	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Pneumothorax spontaneous	自然気胸	0	1 (<0.1%)	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	9 (0.3%)	11 (0.4%)	0	0
Pulmonary alveolar haemorrhage	肺胞出血	1 (<0.1%)	0	0	0
Pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症	0	2 (<0.1%)	0	0
Pulmonary calcification	肺石灰化	0	1 (<0.1%)	0	0
Pulmonary congestion	肺うっ血	4 (0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	14 (0.5%)	9 (0.3%)	0	0
Pulmonary fibrosis	肺線維症	7 (0.2%)	3 (0.1%)	0	0
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	11 (0.4%)	15 (0.5%)	0	0
Pulmonary mass	肺腫瘤	9 (0.3%)	8 (0.3%)	0	0
Pulmonary oedema	肺水腫	9 (0.3%)	7 (0.2%)	0	0
Pulmonary sarcoidosis	肺サルコイドーシス	0	1 (<0.1%)	0	0
Rales	ラ音	0	4 (0.1%)	0	0
Reflux laryngitis	逆流性喉頭炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Respiratory acidosis	呼吸性アシドーシス	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Respiratory alkalosis	呼吸性アルカローシス	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Respiratory arrest	呼吸停止	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Respiratory disorder	呼吸障害	6 (0.2%)	8 (0.3%)	0	0
Respiratory distress	呼吸窮迫	2 (<0.1%)	0	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	16 (0.6%)	12 (0.4%)	0	0
Respiratory tract congestion	気道うっ血	0	2 (<0.1%)	0	0
Restrictive pulmonary disease	拘束性肺疾患	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	5 (0.2%)	4 (0.1%)	0	0
Rhinitis atrophic	萎縮性鼻炎	2 (<0.1%)	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	6 (0.2%)	5 (0.2%)	0	0
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	10 (0.4%)	6 (0.2%)	0	0
Sneezing	くしゃみ	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0
Snoring	いびき	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Sputum discoloured	変色痰	0	1 (<0.1%)	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Tonsillar hypertrophy	扁桃肥大	0	1 (<0.1%)	0	0
Tracheal stenosis	気管狭窄	0	1 (<0.1%)	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	2 (<0.1%)	0	0	0
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	0	1 (<0.1%)	0	0
Vasomotor rhinitis	血管運動性鼻炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Wheezing	喘鳴	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	213 (7.5%)	198 (6.9%)	18 (0.6%)	19 (0.7%)
Actinic keratosis	光線角化症	4 (0.1%)	6 (0.2%)	0	0
Alopecia	脱毛症	7 (0.2%)	4 (0.1%)	0	0
Alopecia areata	円形脱毛症	0	1 (<0.1%)	0	0
Androgenetic alopecia	アンドロゲン性脱毛症	1 (<0.1%)	0	0	0
Angioedema	血管浮腫	1 (<0.1%)	0	0	0
Blister	水疱	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Bullous haemorrhagic dermatosis	水疱性出血性皮膚症	0	1 (<0.1%)	0	0
Cellulite	セルライト	1 (<0.1%)	0	0	0
Chronic spontaneous urticaria	慢性特発性蕁麻疹	0	1 (<0.1%)	0	0
Cold sweat	冷汗	1 (<0.1%)	0	0	0
Cutaneous lupus erythematosus	皮膚エリテマトーデス	1 (<0.1%)	0	0	0
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	6 (0.2%)	8 (0.3%)	0	0
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Dermatitis	皮膚炎	9 (0.3%)	12 (0.4%)	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	8 (0.3%)	5 (0.2%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Dermatitis exfoliative generalised	全身性剥脱性皮膚炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Diabetic foot	糖尿病性足病変	7 (0.2%)	9 (0.3%)	0	0
Drug eruption	薬疹	5 (0.2%)	1 (<0.1%)	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Ecchymosis	斑状出血	3 (0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Eczema	湿疹	8 (0.3%)	11 (0.4%)	0	1 (<0.1%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	2 (<0.1%)	0	0	0
Erythema	紅斑	4 (0.1%)	10 (0.4%)	0	1 (<0.1%)
Erythema nodosum	結節性紅斑	0	1 (<0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	1 (<0.1%)	0	0
Hair growth abnormal	毛髪成長異常	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0
Hair texture abnormal	毛質異常	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)	0
Hand dermatitis	手皮膚炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Henoch-Schonlein purpura	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	1 (<0.1%)	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	2 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Hyperkeratosis	過角化	1 (<0.1%)	0	0	0
Hypersensitivity vasculitis	過敏性血管炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Ingrowing nail	陥入爪	1 (<0.1%)	0	0	0
Intertrigo	間擦疹	0	2 (<0.1%)	0	0
Lichen planus	扁平苔癬	1 (<0.1%)	0	0	0
Lichen sclerosus	硬化性苔癬	0	2 (<0.1%)	0	0
Miliaria	汗疹	0	1 (<0.1%)	0	0
Nail bed bleeding	爪床出血	1 (<0.1%)	0	0	0
Nail discolouration	爪変色	0	2 (<0.1%)	0	0
Nail disorder	爪の障害	1 (<0.1%)	0	0	0
Nail dystrophy	爪ジストロフィー	1 (<0.1%)	0	0	0
Neurodermatitis	神経皮膚炎	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Neuropathic ulcer	神経障害性潰瘍	1 (<0.1%)	0	0	0
Night sweats	寝汗	2 (<0.1%)	0	0	0
Onychoclasis	爪破損	0	1 (<0.1%)	0	0
Pain of skin	皮膚疼痛	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Panniculitis	脂肪織炎	0	1 (<0.1%)	0	0
Parakeratosis	不全角化	0	1 (<0.1%)	0	0
Parapsoriasis	類乾癬	1 (<0.1%)	0	0	0
Petechiae	点状出血	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	0	1 (<0.1%)	0	0
Pigmentation disorder	色素沈着障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Pruritus	そう痒症	34 (1.2%)	27 (0.9%)	6 (0.2%)	3 (0.1%)
Pruritus allergic	アレルギー性そう痒症	0	1 (<0.1%)	0	0
Psoriasis	乾癬	4 (0.1%)	5 (0.2%)	0	0
Purpura	紫斑	1 (<0.1%)	0	0	0
Rash	発疹	30 (1.1%)	26 (0.9%)	5 (0.2%)	8 (0.3%)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	0	1 (<0.1%)	0	0
Rash follicular	毛孔性皮疹	0	1 (<0.1%)	0	0
Rash macular	斑状皮疹	3 (0.1%)	3 (0.1%)	0	1 (<0.1%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (<0.1%)	0	0	0
Rash papular	丘疹性皮疹	2 (<0.1%)	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	5 (0.2%)	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0
Rash vesicular	小水疱性皮疹	0	1 (<0.1%)	0	0
Rosacea	酒さ	1 (<0.1%)	0	0	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	2 (<0.1%)	5 (0.2%)	0	0
Senile pruritus	老人性そう痒症	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Sensitive skin	敏感肌	1 (<0.1%)	0	0	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	2 (<0.1%)	0	0	0
Skin discharge	皮膚分泌物	0	1 (<0.1%)	0	0
Skin discolouration	皮膚変色	0	1 (<0.1%)	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (<0.1%)	0	0	0
Skin fibrosis	皮膚線維症	1 (<0.1%)	0	0	0
Skin fissures	皮膚亀裂	1 (<0.1%)	0	0	0
Skin hypertrophy	皮膚肥厚	0	1 (<0.1%)	0	0
Skin irritation	皮膚刺激	1 (<0.1%)	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	6 (0.2%)	7 (0.2%)	2 (<0.1%)	0
Skin maceration	皮膚軟化	0	1 (<0.1%)	0	0
Skin mass	皮膚腫瘤	0	1 (<0.1%)	0	0
Skin necrosis	皮膚壊死	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	32 (1.1%)	32 (1.1%)	0	0
Skin weeping	皮膚滲出液	0	1 (<0.1%)	0	0
Solar dermatitis	日光皮膚炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Superficial inflammatory dermatosis	表在性炎症性皮膚症	0	1 (<0.1%)	0	0
Telangiectasia	毛細血管拡張症	0	1 (<0.1%)	0	0
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	7 (0.2%)	8 (0.3%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
Xeroderma	乾皮症	0	1 (<0.1%)	0	0
Social circumstances	社会環境	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Body modification	身体改造	1 (<0.1%)	0	0	0
Immobile	運動不能	0	1 (<0.1%)	0	0
Menopause	閉経	0	1 (<0.1%)	0	0
Physical disability	身体障害者	0	1 (<0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	124 (4.4%)	94 (3.3%)	0	0
Adhesiolysis	癒着剥離	0	1 (<0.1%)	0	0
Angioplasty	血管形成	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Aortic valve replacement	大動脈弁置換	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Appendicectomy	虫垂切除	1 (<0.1%)	0	0	0
Arterial revascularisation	動脈血行再建	1 (<0.1%)	0	0	0
Arteriovenous fistula operation	動静脈瘻手術	0	1 (<0.1%)	0	0
Arthrodesis	関節固定術	0	1 (<0.1%)	0	0
Atrial appendage closure	心耳閉鎖	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Bladder calculus removal	膀胱結石除去	0	1 (<0.1%)	0	0
Bladder catheterisation	膀胱カテーテル留置	0	1 (<0.1%)	0	0
Bladder polypectomy	膀胱ポリープ切除	0	1 (<0.1%)	0	0
Blepharoplasty	眼瞼形成術	0	1 (<0.1%)	0	0
Cardiac ablation	心臓アブレーション	3 (0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Cardiac device reprogramming	心臓機器リプログラミング	1 (<0.1%)	0	0	0
Cardiac operation	心臓手術	0	1 (<0.1%)	0	0
Cardiac pacemaker insertion	心臓ペースメーカー挿入	12 (0.4%)	8 (0.3%)	0	0
Cardiac pacemaker removal	心臓ペースメーカー除去	0	1 (<0.1%)	0	0
Cardiac pacemaker replacement	心臓ペースメーカー置換	4 (0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Cardiac resynchronisation therapy	心臓再同調療法	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Cardioversion	心臓除細動	9 (0.3%)	9 (0.3%)	0	0
Carotid endarterectomy	頚動脈内膜剥離術	0	1 (<0.1%)	0	0
Carpal tunnel decompression	手根管除圧	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Cataract operation	白内障手術	22 (0.8%)	9 (0.3%)	0	0
Catheter placement	カテーテル留置	0	1 (<0.1%)	0	0
Central venous catheterisation	中心静脈カテーテル留置	1 (<0.1%)	0	0	0
Cerumen removal	耳垢除去	1 (<0.1%)	0	0	0
Cholecystectomy	胆嚢切除	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Cholelithotomy	胆石摘出	1 (<0.1%)	0	0	0
Circumcision	環状切除	1 (<0.1%)	0	0	0
Colectomy	結腸切除	2 (<0.1%)	0	0	0
Coronary angioplasty	冠動脈形成	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Coronary arterial stent insertion	冠動脈ステント挿入	0	1 (<0.1%)	0	0
Cryotherapy	凍結療法	1 (<0.1%)	0	0	0
Drug titration	薬剤漸増漸減	1 (<0.1%)	0	0	0
Endodontic procedure	歯内療法	1 (<0.1%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Endovenous ablation	静脈腔内アブレーション	0	1 (<0.1%)	0	0
Eventration repair	脱出臓器還納	1 (<0.1%)	0	0	0
External nose lesion excision	鼻外部病変部切除	1 (<0.1%)	0	0	0
Eye laser surgery	眼レーザー手術	1 (<0.1%)	0	0	0
Facet joint block	椎間関節ブロック	0	1 (<0.1%)	0	0
Foot amputation	足切断	1 (<0.1%)	0	0	0
Gastrectomy	胃切除	0	2 (<0.1%)	0	0
Glossectomy	舌切除	0	1 (<0.1%)	0	0
Haematoma evacuation	血腫除去	1 (<0.1%)	0	0	0
Haemorrhoid operation	痔核手術	1 (<0.1%)	0	0	0
Hearing aid therapy	補聴器による聴力補正	0	1 (<0.1%)	0	0
Hernia repair	ヘルニア修復	0	1 (<0.1%)	0	0
Hip arthroplasty	股関節形成	5 (0.2%)	3 (0.1%)	0	0
Hip surgery	股関節手術	0	1 (<0.1%)	0	0
Implantable defibrillator insertion	植込み型除細動器挿入	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Inguinal hernia repair	鼠径部ヘルニア修復	6 (0.2%)	0	0	0
Intestinal polypectomy	腸ポリープ切除	1 (<0.1%)	0	0	0
Intraocular lens implant	眼内レンズ挿入	3 (0.1%)	0	0	0
Joint injection	関節注入	1 (<0.1%)	0	0	0
Knee arthroplasty	膝関節形成	3 (0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Knee operation	膝手術	0	1 (<0.1%)	0	0
Large intestinal polypectomy	大腸ポリープ切除	1 (<0.1%)	0	0	0
Leg amputation	下肢切断	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Mass excision	腫瘤切除	0	1 (<0.1%)	0	0
Metabolic surgery	メタボリック手術	0	1 (<0.1%)	0	0
Mitral valve repair	僧帽弁修復	1 (<0.1%)	0	0	0
Pelvic floor repair	骨盤底修復	0	1 (<0.1%)	0	0
Percutaneous coronary intervention	経皮的冠インターベンション	4 (0.1%)	0	0	0
Peripheral artery angioplasty	末梢動脈形成	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Peripheral nerve decompression	末梢神経除圧	1 (<0.1%)	0	0	0
Polypectomy	ポリープ切除	2 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Posterior lens capsulotomy	水晶体後嚢切開	1 (<0.1%)	0	0	0
Prostatectomy	前立腺摘除	1 (<0.1%)	0	0	0
Radioactive iodine therapy	放射性ヨウ素療法	0	1 (<0.1%)	0	0
Radiotherapy	放射線療法	1 (<0.1%)	0	0	0
Rehabilitation therapy	リハビリテーション療法	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Renal artery angioplasty	腎動脈形成	0	1 (<0.1%)	0	0
Renal stone removal	腎結石除去	1 (<0.1%)	0	0	0
Retinal operation	網膜手術	0	1 (<0.1%)	0	0
Routine health maintenance	日常的健康維持	1 (<0.1%)	0	0	0
Shoulder arthroplasty	肩関節形成	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Shoulder operation	肩関節手術	0	1 (<0.1%)	0	0
Skin cryotherapy	皮膚凍結療法	0	1 (<0.1%)	0	0
Skin graft	植皮	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Skin lesion removal	皮膚病変切除	3 (0.1%)	0	0	0
Skin neoplasm excision	皮膚新生物切除	2 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Skin operation	皮膚手術	1 (<0.1%)	0	0	0
Spinal fracture treatment	脊椎骨折治療	0	1 (<0.1%)	0	0
Spinal fusion surgery	外科的脊椎固定	0	1 (<0.1%)	0	0
Spinal laminectomy	脊椎椎弓切除	0	1 (<0.1%)	0	0
Stent placement	ステント留置	1 (<0.1%)	0	0	0
Toe amputation	足指切断	4 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Tooth extraction	抜歯	3 (0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Transcatheter aortic valve implantation	経カテーテル大動脈弁植込み	0	3 (0.1%)	0	0
Transurethral bladder resection	経尿道的膀胱切除	0	1 (<0.1%)	0	0
Transurethral prostatectomy	経尿道的前立腺摘除	0	2 (<0.1%)	0	0
Umbilical hernia repair	臍ヘルニア修復	1 (<0.1%)	0	0	0
Ureteric calculus removal	尿管結石除去	2 (<0.1%)	0	0	0
Urethrotomy	尿道切開	1 (<0.1%)	0	0	0
Urinary incontinence surgery	尿失禁手術	0	1 (<0.1%)	0	0
Venous stent insertion	静脈ステント挿入	1 (<0.1%)	0	0	0
Vitrectomy	硝子体切除	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Wound treatment	創傷治療	0	1 (<0.1%)	0	0
Vascular disorders	血管障害	466 (16.4%)	458 (16.1%)	70 (2.5%)	29 (1.0%)
Accelerated hypertension	進行性高血圧	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Aortic aneurysm	大動脈瘤	5 (0.2%)	6 (0.2%)	0	0
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	12 (0.4%)	3 (0.1%)	0	0
Aortic dilatation	大動脈拡張	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Aortic disorder	大動脈障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Aortic dissection	大動脈解離	2 (<0.1%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Aortic dissection rupture	大動脈解離破裂	0	1 (<0.1%)	0	0
Aortic stenosis	大動脈狭窄	13 (0.5%)	16 (0.6%)	0	0
Arterial haemorrhage	動脈出血	1 (<0.1%)	0	0	0
Arterial insufficiency	動脈不全	0	1 (<0.1%)	0	0
Arterial occlusive disease	動脈閉塞性疾患	0	1 (<0.1%)	0	0
Arterial thrombosis	動脈血栓症	0	1 (<0.1%)	0	0
Arteriosclerosis	動脈硬化症	3 (0.1%)	6 (0.2%)	0	0
Bleeding varicose vein	出血性静脈瘤	0	1 (<0.1%)	0	0
Blood pressure fluctuation	血圧変動	1 (<0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Blood pressure inadequately controlled	コントロール不良の血圧	4 (0.1%)	8 (0.3%)	0	0
Brachiocephalic arteriosclerosis	腕頭動脈硬化症	7 (0.2%)	5 (0.2%)	0	0
Brachiocephalic artery stenosis	腕頭動脈狭窄	0	1 (<0.1%)	0	0
Capillary fragility	毛細血管脆弱	0	1 (<0.1%)	0	0
Circulatory collapse	循環虚脱	9 (0.3%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	6 (0.2%)	3 (0.1%)	0	0
Diabetic vascular disorder	糖尿病性血管障害	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Diastolic hypertension	拡張期高血圧	1 (<0.1%)	0	0	0
Dry gangrene	乾性壊疽	1 (<0.1%)	0	0	0
Embolism	塞栓症	1 (<0.1%)	0	0	0
Embolism arterial	動脈塞栓症	0	1 (<0.1%)	0	0
Essential hypertension	本態性高血圧症	2 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Extremity necrosis	四肢壊死	0	2 (<0.1%)	0	0
Femoral artery aneurysm	大腿動脈瘤	0	1 (<0.1%)	0	0
Flushing	潮紅	0	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Haematoma	血腫	9 (0.3%)	9 (0.3%)	0	0
Haemodynamic instability	血行動態不安定	0	2 (<0.1%)	0	0
Haemorrhage	出血	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Hypertension	高血圧	106 (3.7%)	178 (6.2%)	0	0
Hypertensive angiopathy	高血圧性血管障害	0	1 (<0.1%)	0	0
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	14 (0.5%)	23 (0.8%)	0	0
Hypertensive emergency	高血圧緊急症	4 (0.1%)	5 (0.2%)	0	0
Hypertensive urgency	高血圧切迫症	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Hypotension	低血圧	208 (7.3%)	127 (4.5%)	63 (2.2%)	26 (0.9%)
Hypovolaemic shock	血液量減少性ショック	3 (0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Iliac artery arteriosclerosis	腸骨動脈硬化症	1 (<0.1%)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
Intermittent claudication	間欠性跛行	7 (0.2%)	3 (0.1%)	0	0
Labile hypertension	不安定高血圧	0	2 (<0.1%)	0	0
Lymphoedema	リンパ浮腫	6 (0.2%)	5 (0.2%)	0	0
Lymphostasis	リンパうっ滞	1 (<0.1%)	0	0	0
Macroangiopathy	大血管障害	1 (<0.1%)	0	0	0
Obstructive shock	閉塞性ショック	0	1 (<0.1%)	0	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	26 (0.9%)	16 (0.6%)	9 (0.3%)	3 (0.1%)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	28 (1.0%)	23 (0.8%)	0	0
Peripheral artery occlusion	末梢動脈閉塞	4 (0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Peripheral artery stenosis	末梢動脈狭窄	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Peripheral artery thrombosis	末梢動脈血栓症	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Peripheral coldness	末梢冷感	2 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	0
Peripheral embolism	末梢血管塞栓症	1 (<0.1%)	0	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	4 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	2 (<0.1%)	5 (0.2%)	0	0
Peripheral venous disease	末梢静脈疾患	11 (0.4%)	13 (0.5%)	0	0
Phlebitis	静脈炎	3 (0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Phlebitis superficial	表在性静脈炎	1 (<0.1%)	0	0	0
Poor peripheral circulation	末梢循環不良	1 (<0.1%)	0	0	0
Raynaud's phenomenon	レイノー現象	1 (<0.1%)	0	0	0
Shock	ショック	1 (<0.1%)	0	0	0
Shock haemorrhagic	出血性ショック	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	0	0
Subclavian arteriosclerosis	鎖骨下動脈硬化症	3 (0.1%)	3 (0.1%)	0	0
Subclavian artery stenosis	鎖骨下動脈狭窄	1 (<0.1%)	0	0	0
Subclavian steal syndrome	鎖骨下動脈スチール症候群	1 (<0.1%)	0	0	0
Subgaleal haematoma	帽状腱膜下血腫	0	1 (<0.1%)	0	0
Superficial vein thrombosis	表在性静脈血栓症	1 (<0.1%)	5 (0.2%)	0	0
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	6 (0.2%)	1 (<0.1%)	0	0
Thrombosis	血栓症	4 (0.1%)	0	0	0
Varicose ulceration	静脈瘤性潰瘍	0	2 (<0.1%)	0	0
Varicose vein	静脈瘤	7 (0.2%)	11 (0.4%)	0	0
Vasculitis	血管炎	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Vasoconstriction	血管収縮	2 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0	0
Vasodilatation	血管拡張	0	1 (<0.1%)	0	0
Vein disorder	静脈障害	1 (<0.1%)	0	0	0
Venous thrombosis limb	四肢静脈血栓症	0	1 (<0.1%)	0	0

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 27.0	Adverse event Finerenone N=2850 (100%)	Adverse event Placebo N=2850 (100%)	Study drug-related Finerenone N=2850 (100%)	Study drug-related Placebo N=2850 (100%)
White coat hypertension	白衣性高血圧	0	1 (<0.1%)	0	0

[redacted]

End of table

Source: B002803_J_add/Table 1/4

2.7.6.5.a.2 死亡及び重篤な有害事象を発現した被験者の詳細

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を5.3.5.1.3 B002803_J_narrativeに示す。

その他の死亡及び重篤な有害事象を発現した被験者の詳細については、5.3.5.1.1 B002803/Listing 10.2.7/6、10.2.7/7及びSection 9、並びに5.3.5.1.3 B002803_J_add/Listing 1/2、1/4を参照のこと。

2.7.6.6 【国内試験】2型糖尿病又は慢性腎臓病を有する慢性心不全患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験16815（報告書番号 PH-37594）

参照項目：5.3.5.1.4 PH-37594

2.7.6.6.1 試験計画の概要

試験の標題：

2型糖尿病又は中等度の慢性腎臓病（CKD）を有し、左室収縮機能低下を伴う慢性心不全の増悪（WCHF）のため緊急来院した日本人患者における、フィネレノンの安全性及び有効性をエプレレノンと比較検討する多施設共同、無作為化、ダブルダミー法による二重盲検比較試験

実施医療機関：31施設（日本）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2013年11月11日

最後の被験者の完了日： 2015年2月20日

開発のフェーズ：第Ⅱ相

目的：

主要目的

- フィネレノンを異なる用量で1日1回経口投与したときの有効性〔来院10（第90日±3日）のヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント（NT-proBNP）がベースラインから30%を超える相対的減少を示した被験者の割合〕及び安全性を検討する。

探索的目的

- 来院6（第30日±3日）、来院8（第60日±3日）及び来院10（第90日±3日）におけるフィネレノンの各用量の脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）並びにNT-proBNPに対する効果を評価する。
- 来院6（第30日±3日）及び来院10（第90日±3日）におけるKansas City Cardiomyopathy Questionnaire（KCCQ）及びEuroQol Group 5-dimension, 3-level（EQ-5D-3L）質問票で評価した健康関連生活の質（HRQoL）のベースラインからの変化を評価する。
- 薬物動態を評価する。

試験方法：

本試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検（ダブルダミー法）、アダプティブデザイン、並行群間比較試験である。

スクリーニング期：スクリーニング来院後、心不全の標準的治療に追加して90日間の治験薬の投与を行うため、緊急来院から7日以内に適格な被験者をフィネレノンの各用量群又はエプレレノン群のいずれかに無作為割付けした。無作為割付けは入院中、被験者退院後、あるいは被験者が入院しなかった場合には外来のいずれで行ってもよいこととした。

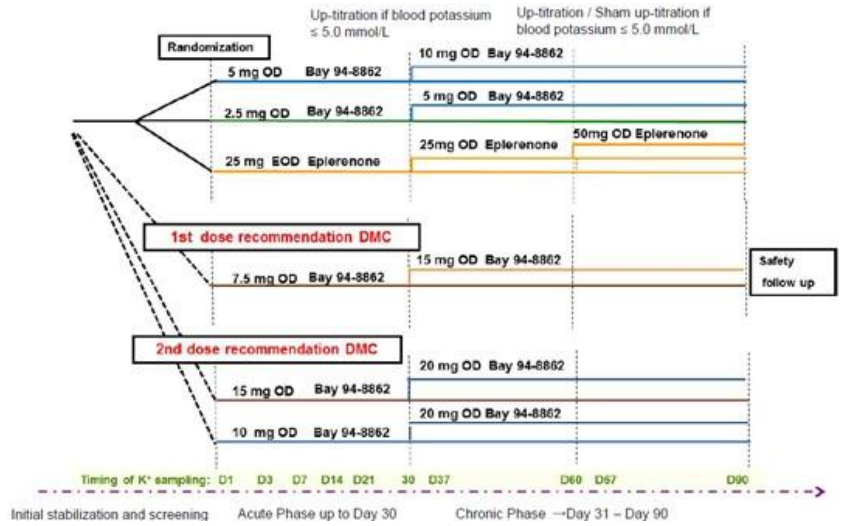
急性又は不安定期（第1日～第30日）：無作為割付けした被験者に対し、心不全の標準的治療に追加してフィネレノンの各用量又はエプレレノン25mg（隔日投与）のいずれかを投与した。フィネレノンは、まず2.5mg 1日1回及び5mg 1日1回の2用量について検討した。データモニタリング委員会（DMC）が安全性及び忍容性の評価を行った上で、フィネレノンのこれら2用量群に加えて、フィネレノン7.5mgを1日1回投与する用量群を追加した。更にDMCが追加したフィネレノン7.5mg群を含めたすべての用量群の安全性及び忍容性の評価を行った上で、10mg、15mgそれぞれ1日1回投与の2用量群を追加した。DMCにおける検討の結果、新たな用量群追加が決定された後は新しい割付け表を用い、試験終了時にフィネレノンの各用量群に割付けた被験者数がほぼ同数、か

つフィネレノンの各用量群とエプレレノン群の割付け比が最終的に1：1となるように無作為割付けを行った。

慢性期（第31日～第90日）：来院6（第30日±3日）時に、血清カリウム値を測定し、治験実施医療機関で測定した血清カリウム値が5.0mmol/L以下であったすべての被験者に増量を行った。来院8（第60日±3日）時に、血清カリウム値を再度測定し、治験実施医療機関で測定した血清カリウム値が5.0mmol/L以下であったすべての被験者に、エプレレノン群は増量、フィネレノンの各用量群は見せかけの増量を行った。

追跡調査：少なくとも1回治験薬の投与を受けたすべての被験者に対し、治験薬の最終投与後30日±5日に追跡調査を実施した。

試験デザインの概略を以下に示す。



DMC = Data Monitoring Committee; EOD = every other day; OD = once daily; D = Day

BAY94-8862 = フィネレノン

治験薬投与期間中、治験実施医療機関で測定した血清カリウム値が6.0mmol/Lを超えた場合は、当該被験者の治験薬の投与を中止した。血清カリウム値が5.6～6.0mmol/Lの場合は、48時間以内に再測定した血清カリウム値が再び5.6mmol/L以上の場合には治験薬の投与を中止した。

被験薬：

フィネレノン即放（IR）錠2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg及び20mg

用法・用量

フィネレノンIR錠2.5mg、5mg、7.5mg、10mg又は15mg 1錠及びプラセボカプセル1カプセルを1日1回午前中に投与

来院6（第30日±3日）時に血清カリウム値が5.0mmol/L以下の場合、以降それぞれフィネレノンIR錠5mg、10mg、15mg又は20mg 1錠及びプラセボカプセル1カプセルを1日1回午前中に投与

投与期間

90日間

対照薬：

エプレレノンカプセル25mg及び50mg

用法・用量

エプレレノン 25mg を隔日投与〔すなわち、エプレレノンカプセル 25mg 1 カプセルを第 1 日、第 3 日、第 5 日（以降同様）、プラセボカプセル 1 カプセルを第 2 日、第 4 日、第 6 日（以降同様）〕及びプラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回午前中に投与

来院 6（第 30 日±3 日）時に血清カリウム値が 5.0mmol/L 以下の場合、以降エプレレノンカプセル 25mg 1 カプセル及びプラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回午前中に投与

来院 8（第 60 日±3 日）時に血清カリウム値が 5.0mmol/L 以下の場合、以降エプレレノンカプセル 25mg 1 カプセル及びプラセボ錠 1 錠〔来院 6（第 30 日±3 日）に 25mg 1 日 1 回に増量されなかった場合〕又はエプレレノンカプセル 50mg 1 カプセル及びプラセボ錠 1 錠〔来院 6（第 30 日±3 日）に 25mg 1 日 1 回に増量された場合〕を 1 日 1 回午前中に投与

投与期間

90 日間

選択・除外基準：

主な選択基準

- 18 歳以上の男性及び女性
- 妊娠可能な女性については、妊娠検査で陰性を示し、適切な避妊法を使用することに同意する場合にのみ組入れ可能であった。「適切な避妊」は、少なくとも二つの効果的な避妊法の組合せと定義し、二つのうち一つは物理的なバリアとする〔例：コンドーム及びホルモン避妊法（避妊用インプラント又は複合経口避妊薬等）、コンドーム及び子宮内避妊器具〕
- 慢性心不全の急性増悪により緊急来院し、利尿薬の静脈内投与による治療を受けたもの若しくは治療を必要とするもの
- 急性増悪により緊急来院するより前（ただし、過去 12 ヵ月以内。緊急来院時の測定結果は利用不可）に測定した左室駆出率（LVEF）が 40%以下（測定方法は不問）であることが病歴として記録されており、血行再建術又は心臓手術の治療歴がないもの。過去 12 ヵ月以内に血行再建術又は心臓手術による治療歴のあるものは、LVEF を再評価し、血行再建術又は心臓手術による治療後 LVEF が 40%以下であることが再確認されたもの
- 緊急来院中、遅くともスクリーニング来院時に BNP が 255pg/mL 超又は NT-proBNP が 1,200pg/mL 超であるもの
  注：シオノリア BNP による測定方法は日本だけで使用されている。日本独自のカットオフ値（255pg/mL 超）をこの試験で使用する。トリアージ BNP=1.579×（シオノリア BNP）－2.947[1)]
- ニューヨーク心臓協会（NYHA）機能分類でⅡ～Ⅳ度の虚血性又は非虚血性慢性心不全と臨床診断され、標準的治療として、以下の薬剤による治療を 1 種類以上、緊急来院前に 3 ヵ月間以上受けているもの
  - β遮断薬
  - アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）あるいはアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）
  - ミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬
  - 利尿薬
- 以下の基準を一つ以上満たす 2 型糖尿病を合併し、スクリーニング時の推算糸球体ろ過量（eGFR）が 30mL/min/1.73m^{2}以上〔Modification of Diet in Renal Disease Study Group[2)]（MDRD）〕であるもの
  a）経口糖尿病治療薬又はインスリンによる治療を受けているもの
  b）空腹時血糖が 7.0mmol/L（126mg/dL）以上の記録があるもの
  c）経口的ブドウ糖負荷試験で 2 時間血漿血糖値が 11.1mmol/L（200mg/dL）以上の既往があるもの
  d）糖化ヘモグロビン（HbA_{1c}）が 6.5%以上（National Glycohemoglobin Standardization Program/Diabetes Control and Complications Trial）の病歴があるもの

又は2型糖尿病を合併しておらず、スクリーニング時にeGFRが30mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²以下（MDRD）[2]の中等度のCKDを有するもの
- スクリーニング来院時の血清カリウム値が5.0mmol/L以下のもの
- スクリーニング来院時に収縮期血圧（SBP）が90mmHg以上で低血圧の症状・徴候がないもの

主な除外基準

病歴及び手術歴に関する除外基準
- 新規の急性心不全又は急性の炎症性心疾患（急性心筋炎など）を有するもの
- スクリーニング来院前30日以内に、欧州心臓病学会（ESC）[3]及び米国心臓病学会（ACC）/米国心臓協会（AHA）の現行のガイドラインで定義された急性冠症候群（ACS）[4]（ACSに起因しない心臓トロポニンの上昇は除く）を発症したもの
- 心原性ショックを有するもの
- 試験期間中に外科的治療を必要とする心臓弁膜症疾患を有するもの
- 左室補助装置を装着しているもの又は心臓移植待機リストに登録されているもの
- スクリーニング来院前3ヵ月以内に脳卒中又は一過性脳虚血発作を発症したもの
- 被験薬（有効成分又は添加剤）又はエプレレノンに対する既知の過敏症を有するもの
- アジソン病を合併するもの
- 無作為割付け前24時間以内に抗生物質の静脈内投与を必要とする急性感染症を合併するもの
- 緊急来院前3ヵ月以内に急性腎不全を来し透析を受けたもの
- Child-Pugh分類B又はCに分類される肝機能障害を有するもの[5]

薬剤に関する除外基準
- 無作為割付け前24時間以内に、血管拡張薬（硝酸塩、ニトロプルシドなど）の静脈内投与、ナトリウム利尿ペプチド〔nesiritide（本邦未承認）、カルペリチドなど〕の静脈内投与、又は治験薬投与前14日以内に陽性変力薬（ホスホジエステラーゼ3阻害薬を含む強心薬）の静脈内投与を必要とするもの
- 無作為割付け前48時間以内にスピロノラクトンを、又は無作為割付け前24時間以内にエプレレノンを中止できないもの、及び治験薬投与期間中にこれらを中止できないもの
- 無作為割付け前24時間以内にレニン阻害薬又はカリウム保持性利尿薬を中止できないもの、及び治験薬投与期間中にこれらを中止できないもの
- 高用量のアセチルサリチル酸（500mg/日超）による治療を治験薬投与期間中に予定しているもの、及び治験薬投与期間中にその他の非ステロイド性消炎鎮痛薬を継続して服用することを予定しているもの
- 治験薬投与期間中に、強いチトクロームP450（CYP）3A4阻害薬又は誘導薬（遅くとも無作為割付け7日前に中止する）、又はgemfibrozil（本邦未承認）などの強いCYP2C8阻害薬（遅くとも無作為割付け7日前に中止する）の併用投与を受ける予定のもの

有効性の評価項目：

主要評価項目
- 来院10（第90日±3日）のNT-proBNPがベースラインから30%を超える相対的減少を示した被験者の割合（%）

探索的評価項目
- 来院6（第30日±3日）、来院8（第60日±3日）及び来院10（第90日±3日）におけるフィネレノンの各用量のBNP及びNT-proBNPに対する効果
- 心血管系疾患による入院、WCHFのための緊急来院、すべての原因による死亡、心血管死、複合エンドポイント1（すべての原因による死亡、心血管系疾患による入院又はWCHFのための緊急来院）並びに複合エンドポイント2（心血管死、心血管系疾患による入院又はWCHFのための緊急来院）のそれぞれのイベント発現数及び発現割合

- 来院6（第30日±3日）及び来院10（第90日±3日）の、KCCQ及びEQ-5D-3Lで評価したHRQoLにおけるベースラインからの変化

その他の評価項目

- 有効性のバイオマーカー〔BNP、NT-proBNP、ガレクチン－3及びⅢ型プロコラーゲンN末端ペプチド（PⅢNP）〕

薬物動態の評価項目：

来院6（第30日±3日）及び来院10（第90日±3日）の血漿中フィネレノン濃度

安全性の評価項目：

有害事象、血清カリウム値、腎機能パラメータ及びその他の臨床検査値、安全性バイオマーカー（トロポニンT及びシスタチンC）、バイタルサイン、体重、体格指数（BMI）及び12誘導心電図（ECG）パラメータ

「血清カリウム値が5.6mmol/L以上に上昇し、治験薬投与が中止された場合」及び「治験薬投与開始後〔来院1（第1日）以降〕に、WCHFに伴う症状・徴候が新たに発現し、別途緊急来院し、利尿薬又は陽性変力薬の静脈内投与が必要となった場合」を特に注目すべき有害事象として取り扱った。

被験者数：

目標被験者数：

最大の解析対象集団（FAS）に適合し、来院10（第90日±3日）前に死亡しない被験者若しくは心血管系疾患による入院後又はWCHFによる緊急来院後に治験薬を恒久的に（連続5日以上）中止しないことが見込まれる被験者数として、フィネレノンの各用量群及びエプレレノン群の各群で約9例

設定根拠：

試験が探索的な性質であるため、被験者数の設定に正式な統計学的な検討は行わなかった。割付けする被験者数は実施可能性に基づき決定した。

スクリーニング時の不適格例を30%と仮定するとともに、入院後、死亡あるいは治験薬投与の中止により非奏効例（すなわちNT-proBNPのベースラインからの相対的減少が30%以下）となることを考慮して、被験者の組入れを20%上乗せすると、約47～94例の被験者をスクリーニングする必要があった。割付けされた被験者のうち、約20%が来院10（第90日±3日）までに死亡する、又はWCHFによる緊急来院後に治験薬を恒久的に（連続5日以上）中止すると仮定した場合、全体で27例（第1回目の用量群追加がない場合）から54例（第2回目の用量群追加がある場合）が最大の解析集団に適合し、来院10（第90日±3日）までに死亡しない、又はWCHFによる緊急来院後に治験薬を恒久的に（連続5日以上）中止しない被験者はフィネレノンの各用量群で9例、エプレレノン群で9例となった。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：無作為割付けされ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者で、治験薬投与後のデータが収集されている被験者

FAS：SAF の被験者で、NT-proBNP のベースライン値と投与開始後の一つ以上の値が得られている被験者、死亡した被験者若しくは心血管系疾患による入院後又は WCHF による緊急来院後に治験薬を恒久的に（連続 5 日以上）中止した被験者のいずれかであるすべての被験者

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：FAS の被験者で、来院 8（第 60 日±3 日）又はそれ以降に適切な NT-proBNP 値が得られており、治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者

薬物動態解析対象集団（PKS）：フィネレノンの投与を受け、適切な血漿中フィネレノン濃度が一つ以上得られており、薬物動態データの評価の妨げになる治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者

有効性の解析

有効性の主要評価項目の解析は FAS（主要解析）及び PPS（補足的解析）を対象として行った。有効性の探索的評価項目の解析は FAS 及び PPS を対象として行った。有効性の評価項目は記述的に要約した。

主要評価項目について、Fisher の直接確率検定（片側有意水準 5%）を用いてフィネレノンの各用量群とエプレレノン群を比較した。主要解析では、来院 10（第 90 日±3 日）の前に死亡又は入院（あるいは WCHF による緊急来院）後、治験薬を恒久的に（連続 5 日以上）中止した被験者は相対的減少が 30%以下として取り扱った。試験の性質が探索的であるため検証的評価は行わず、また多重性（α過誤）の調整は行わなかった。

NT-proBNP について、来院 6（第 30 日±3 日）、来院 8（第 60 日±3 日）及び来院 10（第 90 日±3 日）のそれぞれのベースラインからの変化（ベースラインに対する比の対数変換値）を、投与群を主効果とし、併存疾患、緊急来院時の MR 拮抗薬使用、心房細動及び NT-proBNP のベースラインの対数変換値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。フィネレノンの各用量群とエプレレノン群との対比較において、NT-proBNP のベースラインからの変化の比（フィネレノン/エプレレノン）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 95%信頼区間（CI）を探索的に算出した。

薬物動態の解析

薬物動態の解析は PKS を対象として行った。来院 6（第 30 日±3 日）及び来院 10（第 90 日±3 日）の血漿中濃度―時間データを投与後時間のカテゴリーごとに層別し、記述的に要約した。

安全性の解析

安全性の解析は SAF を対象として行った。すべての安全性の評価項目は記述的に要約した。
治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は治験薬投与開始から治験薬投与終了 3 日後までに発現した有害事象と定義した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.17.1 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、軽度（通常、一過性であり、一般的に日常生活に支障を来さないもの）、中等度（かなり不快であり、日常生活に支障を来すもの）、高度（日常生活を妨げるもの）の 3 段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.6.2 成績

2.7.6.6.2.1 試験対象集団

2.7.6.6.2.1.1 被験者の内訳

本試験に 81 例を組入れ、スクリーニングで適格であった 72 例を無作為割付けした。フィネレノンの各用量群及びエプレレノン群にそれぞれ無作為割付けした被験者数は、フィネレノン 2.5mg から 5mg に増量する群（以下、フィネレノン 2.5-5mg 群、他の用量群も同様に"急性又は不安定期の用量“-”慢性期に血清カリウム値により増量する用量“で示す）13 例、フィネレノン 5-10mg 群 13 例、フィネレノン 7.5-15mg 群 11 例、フィネレノン 10-20mg 群 11 例、フィネレノン 15-20mg 群 11 例及びエプレレノン群 13 例であった（PH-37594/Table 14.1/3）。

無作為割付けした 72 例全例が少なくとも 1 回治験薬の投与を受け、そのうち 52/72 例（72.2%）が治験薬の投与を完了し、20 例（27.8%）が治験薬の投与を中止した。中止理由は、有害事象が 9 例（12.5%）、同意撤回が 6 例（8.3%）、死亡及び治験実施計画書からの重大な逸脱がそれぞれ 2 例（2.8%）、予測できない重篤な副作用の疑いによる盲検解除が 1 例（1.4%）であった（PH-37594/Table 14.1/5）。無作為割付けした被験者のうち、50 例（69.4%）が試験を完了し、22 例（30.6%）が試験を中止した。

2.7.6.6.2.1.2 解析対象集団

治験薬を 1 回以上投与された 72 例を SAF 及び FAS とし、55 例を PPS とした。適切な血漿中フィネレノン濃度が得られなかった 4 例を除き、フィネレノンの投与を受けた 55 例を PKS とした（PH-37594/Table 14.1/1）。

2.7.6.6.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

SAF における人口統計学的特性を表 2.7.6.6-1 に示す。

SAF において、53/72 例（73.6%）が男性で、年齢の平均値（範囲）は 73.1（46～93）歳であった。BMI は 22 例（30.6%）が 25kg/m^2 以上であった。

SAF において、ベースライン時の NT-proBNP の幾何平均値は 2309.67（フィネレノン 2.5-5mg 群）～4904.59pg/mL（フィネレノン 15-20mg 群）、BNP の幾何平均値は 589.86（フィネレノン 2.5-5mg 群）～877.92pg/mL（フィネレノン 10-20mg 群）であった。ベースライン時の血清カリウム値の幾何平均値は 3.824（エプレレノン群）～4.089mmol/L（フィネレノン 2.5-5mg 群）で、各群で同程度であった（PH-37594/Table 14.1/15）。

病歴

SAF において、72 例全例が慢性心不全を有しており、42 例（58.3%）が 2 型糖尿病、60 例（83.3%）が慢性腎不全を有していた（PH-37594/Table 14.1/21）。30 例（41.7%）が糖尿病と CKD を合併しており、12 例（16.7%）が糖尿病のみで CKD は合併しておらず、30 例（41.7%）は CKD のみを合併していた。虚血性心疾患が約半数 33 例（45.8%）で、緊急来院前の NYHA 機能分類は大部分がⅡ度又はⅢ度であり、Ⅱ度が 57 例（79.2%）、Ⅲ度が 12 例（16.7%）、Ⅳ度は 3 例（4.2%）であった。31 例（43.1%）が緊急来院前 5 日以内に MR 拮抗薬を使用していた（PH-37594/Table 14.1/15）。

その他の既往歴として、51/72 例（70.8%）が高血圧、43 例（59.7%）が高尿酸血症、37 例（51.4%）が心房細動を有していた。SAF の 20%以上が有していた他の既往歴は、うっ血性心筋

症、心筋梗塞、心室性頻脈、便秘、脂質異常症、高脂血症、背部痛、不眠症及び閉経であった（PH-37594/Table 14.1/21）。

前治療薬及び併用薬

SAF において、72 例全例が少なくとも 1 剤の併用薬（治験薬の投与開始時に使用中であった薬剤、治験薬の投与開始後に開始した薬剤及び治験薬の投与終了後に開始した薬剤）を使用していた。ACEI、ARB、β遮断薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬（経口）、カリウム補給剤、CYP3A4 阻害薬（弱い/中等度/強い）、CYP3A4 誘導薬及び CYP2C8 阻害薬に注目し、これらの薬剤を 1 剤以上併用した被験者数及び割合を表 2.7.6.6-2 に示す。注目した薬剤のうち、最も使用割合の高かった併用薬は利尿薬で、71 例（98.6%）が併用していた。次いで、β遮断薬が 66 例（91.7%）、弱い CYP3A4 阻害薬が 41 例（56.9%）、ARB が 30 例（41.7%）、ACEI 及びカルシウム拮抗薬が各 20 例（27.8%）並びにカリウム補給剤が 16 例（22.2%）であった。その他の注目した併用薬は SAF の 10%未満で使用されていた。注目した薬剤の併用は、全般的にフィネレノンの各用量群及びエプレレノン群間で同程度であった。

SAF において、68/72 例（94.2%）が前治療薬（治験薬の投与前に開始し終了した薬剤）を使用していた（PH-37594/Table 14.1/26）。そのうち、55 例（76.4%）が注目した薬剤を前治療薬として使用していた。注目した薬剤のうち、最も使用割合の高かった前治療薬は利尿薬が 49 例（68.1%）、次いで、β遮断薬が 15 例（20.8%）及びカリウム補給剤が 11 例（15.3%）であった（PH-37594/Table 14.1/27）。

1 群あたりの被験者数が少数であったことからばらつきがみられたが、全般的に人口統計学的特性及びその他のベースライン特性にフィネレノンの各用量群及びエプレレノン群間で顕著な相違はなかった。

表 2.7.6.6-1 人口統計学的特性（SAF）

	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Age (years)							
n	13	13	13	11	11	11	72
Mean	76.46	73.15	71.15	78.18	65.91	73.45	73.10
SD	7.18	11.22	9.42	4.77	10.26	7.58	9.27
Min	62.0	58.0	56.0	71.0	46.0	64.0	46.0
Median	76.00	70.00	72.00	76.00	66.00	71.00	74.50
Max	88.0	93.0	87.0	86.0	79.0	88.0	93.0
Age Group							
> 45 - <= 65 years	1 (7.7%)	4 (30.8%)	3 (23.1%)	0	5 (45.5%)	1 (9.1%)	14 (19.4%)
> 65 - <= 75 years	4 (30.8%)	3 (23.1%)	6 (46.2%)	3 (27.3%)	3 (27.3%)	6 (54.5%)	25 (34.7%)
> 75 years	8 (61.5%)	6 (46.2%)	4 (30.8%)	8 (72.7%)	3 (27.3%)	4 (36.4%)	33 (45.8%)
Age Group (years)							
<= median (74.5 years) (SAF)	5 (38.5%)	7 (53.8%)	7 (53.8%)	2 (18.2%)	8 (72.7%)	7 (63.6%)	36 (50.0%)
> median (74.5 years) (SAF)	8 (61.5%)	6 (46.2%)	6 (46.2%)	9 (81.8%)	3 (27.3%)	4 (36.4%)	36 (50.0%)
Gender							
Man	12 (92.3%)	11 (84.6%)	9 (69.2%)	6 (54.5%)	8 (72.7%)	7 (63.6%)	53 (73.6%)
Woman	1 (7.7%)	2 (15.4%)	4 (30.8%)	5 (45.5%)	3 (27.3%)	4 (36.4%)	19 (26.4%)
Baseline Weight (kg)							
n	13	13	13	11	11	11	72
Mean	60.61	62.53	57.89	53.73	67.46	55.68	59.71
SD	12.98	14.30	11.79	7.74	17.49	12.33	13.38
Min	40.0	33.8	33.0	40.6	52.8	42.2	33.0
Median	59.20	66.20	59.40	56.40	63.60	50.20	59.05
Max	82.5	85.8	74.2	64.1	114.0	82.7	114.0
Baseline Weight (kg) categories							
< 50 kg	3 (23.1%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	4 (36.4%)	0	4 (36.4%)	17 (23.6%)
50 - < 90 kg	10 (76.9%)	10 (76.9%)	10 (76.9%)	7 (63.6%)	10 (90.9%)	7 (63.6%)	54 (75.0%)
>= 90 kg	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (1.4%)
Baseline Weight (kg) categories							
< 60 kg	7 (53.8%)	4 (30.8%)	7 (53.8%)	9 (81.8%)	4 (36.4%)	8 (72.7%)	39 (54.2%)
60 - < 90 kg	6 (46.2%)	9 (69.2%)	6 (46.2%)	2 (18.2%)	6 (54.5%)	3 (27.3%)	32 (44.4%)
>= 90 kg	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (1.4%)

表 2.7.6.6-1 人口統計学的特性（SAF）

	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Baseline Height (cm)							
n	13	13	13	11	11	11	72
Mean	160.14	162.69	161.54	151.47	163.58	157.60	159.67
SD	9.99	11.13	7.87	8.86	9.14	8.81	9.89
Min	135.0	139.5	147.1	134.0	147.6	140.5	134.0
Median	160.00	164.00	163.60	154.20	165.30	157.50	160.00
Max	177.0	175.0	168.6	160.0	173.4	170.1	177.0
Baseline BMI (kg/m^2)							
n	13	13	13	11	11	11	72
Mean	23.48	23.44	22.08	23.46	25.04	22.26	23.27
SD	3.67	4.26	3.66	3.08	5.03	3.35	3.87
Min	15.9	15.9	13.5	16.9	21.3	17.5	13.5
Median	23.50	23.10	22.00	23.90	23.40	21.90	23.20
Max	28.9	31.9	27.8	27.7	38.5	29.7	38.5
Baseline BMI (kg/m^2) categories							
Underweight: < 18.5 kg/m^2	2 (15.4%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1 (9.1%)	0	1 (9.1%)	6 (8.3%)
Healthy Weight: 18.5 kg/m^2 - < 25 kg/m^2	7 (53.8%)	7 (53.8%)	8 (61.5%)	7 (63.6%)	6 (54.5%)	9 (81.8%)	44 (61.1%)
Overweight: >= 25 kg/m^2	4 (30.8%)	5 (38.5%)	4 (30.8%)	3 (27.3%)	5 (45.5%)	1 (9.1%)	22 (30.6%)
Smoking History							
NEVER	4 (30.8%)	3 (23.1%)	4 (30.8%)	5 (45.5%)	5 (45.5%)	5 (45.5%)	26 (36.1%)
FORMER	9 (69.2%)	8 (61.5%)	7 (53.8%)	5 (45.5%)	6 (54.5%)	3 (27.3%)	38 (52.8%)
CURRENT	0	2 (15.4%)	2 (15.4%)	1 (9.1%)	0	3 (27.3%)	8 (11.1%)
Other Tobacco History							
NEVER	13 (100.0%)	13 (100.0%)	13 (100.0%)	11 (100.0%)	11 (100.0%)	11 (100.0%)	72 (100.0%)
Alcohol Use							
ABSTINENT	9 (69.2%)	2 (15.4%)	8 (61.5%)	10 (90.9%)	8 (72.7%)	7 (63.6%)	44 (61.1%)
LIGHT	2 (15.4%)	10 (76.9%)	3 (23.1%)	1 (9.1%)	2 (18.2%)	4 (36.4%)	22 (30.6%)
MODERATE	2 (15.4%)	1 (7.7%)	2 (15.4%)	0	1 (9.1%)	0	6 (8.3%)

OD = once daily; SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; BMI = body mass index

Source: PH-37594/Table 14.1/9

表 2.7.6.6-2 注目した薬剤を少なくとも 1 剤併用した被験者数及び割合（SAF）

Bayer drug grouping	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Number (%) of subjects with at least one concomitant medication of interest	13 (100.0%)	13 (100.0%)	13 (100.0%)	11 (100.0%)	11 (100.0%)	11 (100.0%)	72 (100.0%)
ACEI	4 (30.8%)	4 (30.8%)	3 (23.1%)	3 (27.3%)	4 (36.4%)	2 (18.2%)	20 (27.8%)
ARB	8 (61.5%)	5 (38.5%)	5 (38.5%)	7 (63.6%)	2 (18.2%)	3 (27.3%)	30 (41.7%)
Beta-blocker	12 (92.3%)	12 (92.3%)	13 (100.0%)	8 (72.7%)	11 (100.0%)	10 (90.9%)	66 (91.7%)
Calcium channel blockers	5 (38.5%)	3 (23.1%)	2 (15.4%)	4 (36.4%)	3 (27.3%)	3 (27.3%)	20 (27.8%)
Oral Diuretics	13 (100.0%)	12 (92.3%)	13 (100.0%)	11 (100.0%)	11 (100.0%)	11 (100.0%)	71 (98.6%)
Potassium supplements	3 (23.1%)	4 (30.8%)	2 (15.4%)	2 (18.2%)	3 (27.3%)	2 (18.2%)	16 (22.2%)
Weak CYP3A4 inhibitors	7 (53.8%)	7 (53.8%)	7 (53.8%)	6 (54.5%)	8 (72.7%)	6 (54.5%)	41 (56.9%)
Moderate CYP3A4 inhibitors	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	3 (27.3%)	6 (8.3%)
Strong CYP3A4 inhibitors	0	1 (7.7%)	0	1 (9.1%)	0	0	2 (2.8%)
CYP3A4 inducers	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	2 (2.8%)
CYP2C8 inhibitors	0	1 (7.7%)	0	1 (9.1%)	0	0	2 (2.8%)

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; CYP3A4 = cytochrome P450 isoenzyme 3A4
CYP2C8 = cytochrome P450 isoenzyme 2C8; OD = once daily

Medications that were ongoing at or began after the start of study drug, and medications that were started after the end of study drug are included in this table.

Multiple drug groups per drug are possible. Therefore, the same drug might be counted in more than one category for the same subject.

Source: PH-37594/Table 14.1/23

2.7.6.6.2.2 有効性の結果

2.7.6.6.2.2.1 治験薬の投与状況

SAF 及び FAS において、服薬遵守率は 99.0%であり、各群で同程度であった。SAF 及び FAS の 72 例全例、PPS の 55 例全例が服薬遵守率 80%～120%の範囲であった（PH-37594/Table 14.1/32、14.1/33）。

SAF 及び FAS において、治験薬の投与期間は 56/72 例（77.8%）が 62 日間を超えていた。各群の投与期間の中央値は 87.0～91.0 日であり、同程度であった（PH-37594/Table 14.1/28）。

2.7.6.6.2.2.2 主要評価項目

来院 10（第 90 日±3 日）の NT-proBNP がベースラインから 30%を超える相対的減少を示した被験者の割合（以下、奏効率）及びそのフィネレノンの各用量群とエプレレノン群との比較結果を表 2.7.6.6-3 に示す。奏効率は、フィネレノン 2.5-5mg、5-10mg、7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群でそれぞれ 15.4%、23.1%、45.5%、27.3%及び 45.5%並びにエプレレノン群では 23.1%であった。フィネレノンの高用量の 3 群（7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群）ではエプレレノン群と比較して奏効率が高かったが、その差（フィネレノンーエプレレノン）の両側 90% CI はいずれも 0 を含んでいた。Fisher の直接確率検定を用いたフィネレノンの各用量群とエプレレノン群の比較結果は、いずれも統計学的に有意（名目上の片側有意水準 5%）ではなかった。

表 2.7.6.6-3 来院 10（第 90 日±3 日）の NT-proBNP がベースラインから 30%を超える相対的減少を示した被験者の割合及びそのフィネレノンの各用量群とエプレレノン群との比較結果（FAS）

Actual Treatment	N	Subjects with event			Treatment difference (Finerenone - Eplerenone)			
		n	%	90% CI (a)	Mean	SE	90% CI (b)	p-value (c)
Eplerenone	13	3	23.1%	[6.6; 49.5%]				
2.5-5 mg OD	13	2	15.4%	[2.8; 41.0%]	-7.7%	0.154	[-41.6; 27.6%]	0.8391
5-10 mg OD	13	3	23.1%	[6.6; 49.5%]	0.0%	0.165	[-34.7; 34.7%]	0.6776
7.5-15 mg OD	11	5	45.5%	[20.0; 72.9%]	22.4%	0.190	[-12.9; 53.2%]	0.2347
10-20 mg OD	11	3	27.3%	[7.9; 56.4%]	4.2%	0.178	[-29.3; 36.7%]	0.5899
15-20 mg OD	11	5	45.5%	[20.0; 72.9%]	22.4%	0.190	[-12.9; 53.2%]	0.2347

CI = confidence interval; CV = cardiovascular; OD = once daily;
LOCF = last-observation-carried-forward; SE = standard error; WCHF = worsening chronic heart failure

For missing Visit 10 data a LOCF approach was used for subjects not considered as non-responders, where the higher NT-proBNP value from the premature discontinuation measurement and follow-up measurement was used for subjects who prematurely terminated the study (worst case imputation on subject level).

Relative decrease = 100 * [(baseline value - post baseline value) / baseline value].

Subjects who died prior to Visit 10 or experienced permanent (≥5 consecutive days) withdrawal of study drug after a CV hospitalization or emergency presentation due to WCHF were considered as "non-responder" and counted for "No".

(a): Clopper Pearson confidence intervals are presented for the treatment groups.

(b): Exact unconditional confidence intervals are presented for the treatment group differences.

(c): p-value is based on a one-sided Fisher test.

Source: PH-37594/Table 14.2/31

主要評価項目について、PPS を用いて実施した補足的解析の結果及び異なる補完方法を用いて実施した感度分析の結果は主要解析の結果と同様であった。

2.7.6.6.2.2.3 探索的評価項目

来院 6（第 30 日±3 日）、来院 8（第 60 日±3 日）及び来院 10（第 90 日±3 日）における各用量の BNP 及び NT-proBNP に対する効果

FAS において、NT-proBNP のベースラインに対する比の幾何平均値は、来院 10（第 90 日±3 日）においてフィネレノン 2.5-5mg、5-10mg、7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群ではそれぞれ 0.966、0.994、0.597、0.815 及び 0.513、エプレレノン群では 0.948 で、すべての群で 1 を下回った。来院 6（第 30 日±3 日）及び来院 8（第 60 日±3 日）ではフィネレノンの高用量の 3 群（7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群）及びエプレレノン群でベースラインに対する比の幾何平均値は 1 を下回った。来院 6（第 30 日±3 日）から来院 10（第 90 日±3 日）までの NT-proBNP の経時的推移はおおむね安定していた（PH-37594/Table 14.2/1）。

FAS において、ANCOVA モデルに基づいて算出した NT-proBNP のベースラインとの比の最小二乗平均値は、来院 10（第 90 日±3 日）においてフィネレノンの各用量群では 0.580（フィネレノン 15-20mg 群）～1.118（フィネレノン 5-10mg 群）の範囲で、エプレレノン群では 1.118 であった。ANCOVA モデルに基づいて算出したフィネレノンの各用量群とエプレレノン群の NT-proBNP のベースラインからの変化の比（フィネレノン/エプレレノン）の最小二乗平均値は、来院 10（第 90 日±3 日）においてフィネレノンのすべての用量群が 1 以下であった（PH-37594/Table 14.2/52）。

FAS において、BNP のベースラインに対する比の幾何平均値は、来院 10（第 90 日±3 日）においてフィネレノン 2.5-5mg、5-10mg、7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群ではそれぞれ 0.938、0.982、0.532、0.690 及び 0.581、エプレレノン群では 0.811 で、すべての群で 1 を下回った。来院 6（第 30 日±3 日）及び来院 8（第 60 日±3 日）においてフィネレノンの高用量の 3 群（7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群）及びエプレレノン群ではベースラインに対する比の幾何平均値が 1 を下回った（PH-37594/Table 14.2/53）。

心血管系疾患による入院、WCHF のための緊急来院、すべての原因による死亡、心血管死、複合エンドポイント 1 及び複合エンドポイント 2 のイベント発現数及び発現割合

入院及び死亡イベントの発現割合は、フィネレノンの各用量群間で明らかな傾向は認められなかった。心血管系疾患による入院、複合エンドポイント 1 及び複合エンドポイント 2 の発現割合はフィネレノンの各用量群よりエプレレノン群が低かった。FAS において、第 90 日における心血管系疾患による入院の発現割合は、フィネレノンの各用量群では 18.2%（2/11 例、フィネレノン 7.5-15mg 及び 10-20mg 群）～30.8%（4/13 例、フィネレノン 2.5-5mg 群）、エプレレノン群では 7.7%（1/13 例）であった。複合エンドポイント 1 及び複合エンドポイント 2 の発現割合はいずれも、フィネレノンの各用量群では 18.2%（2/11 例、フィネレノン 7.5-15mg 群）～45.5%（5/11 例、フィネレノン 10-20mg 群）、エプレレノン群では 15.4%（2/13 例）であった（PH-37594/Table 14.2/57）。各群における被験者数及びイベントの発現数が少ないことから、確定的な結論を導くことはできなかった。

来院 6（第 30 日±3 日）及び来院 10（第 90 日±3 日）の、KCCQ 及び EQ-5D-3L で評価した HRQoL におけるベースラインからの変化

FAS における KCCQ の総合要約スコアは、来院 10（第 90 日±3 日）においてすべての群で増加（改善）が認められ、ベースラインからの変化の平均値〔標準偏差（SD）〕はフィネレノン 2.5-5mg、5-10mg、7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群ではそれぞれ 24.3（38.4）、13.1（15.4）、24.3（21.5）、21.7（26.6）及び 22.3（27.7）、エプレレノン群では 31.1（23.1）であった

（PH-37594/Table 14.2/69）。同様の傾向が来院6（第30日±3日）のベースラインからの変化でも認められた。

FASにおけるEQ-5Dの要約スコアは、来院10（第90日±3日）においてフィネレノン15-20mg群及びエプレレノン群で最も大きな改善が認められ、ベースラインからの変化の平均値（SD）はフィネレノン15-20mg群では0.15（0.14）、エプレレノン群では0.15（0.33）であった（PH-37594/Table 14.2/85）。同様の傾向が来院6（第30日±3日）のベースラインからの変化でも認められた。

FASにおけるEQ-5D視覚的アナログスケール（VAS）スコアは、来院10（第90日±3日）においてフィネレノン10-20mg群で減少（改善）が認められ、ベースラインからの変化の平均値（SD）はフィネレノン2.5-5mg、5-10mg、7.5-15mg、10-20mg及び15-20mg群ではそれぞれ1.56（15.83）、3.18（10.55）、16.50（22.66）、－5.71（24.23）及び11.13（19.64）、エプレレノン群では4.89（18.70）であった（PH-37594/Table 14.2/86）。

有効性バイオマーカー

FASにおいて、ガラクチン－3のベースラインに対する比の幾何平均値は、来院10（第90日±3日）においてフィネレノン5-10mg、7.5-15mg及び15-20mg群並びにエプレレノン群で1を下回り、フィネレノン2.5-5mg及び10-20mg群では1を上回った（PH-37594/Table 14.2/54）。

FASにおいて、PⅢNPのベースラインに対する比の幾何平均値は、来院10（第90日±3日）においてフィネレノン7.5-15mg及び15-20mg群並びにエプレレノン群で1を下回り、フィネレノン2.5-5mg、5-10mg及び10-20mg群では1を上回った（PH-37594/Table 14.2/55）。

2.7.6.6.2.3 薬物動態の結果

来院6（第30日±3日）及び来院10（第90日±3日）における血漿中フィネレノン濃度の幾何平均値を投与後時間で層別して表 2.7.6.6-4に示す。

血漿中フィネレノン濃度は用量2.5～20mgの範囲で、用量の増加に伴い上昇することが示唆された。来院10（第90日±3日）のフィネレノン投与前の血漿中フィネレノン濃度（トラフ濃度）の中央値はフィネレノン5mg、10mg、15mg及び20mgを1日1回経口投与したとき、それぞれ0.519μg/L、0.446μg/L、0.908μg/L及び1.130μg/Lであった。各用量間で濃度範囲に重なりは認められたが、トラフ濃度は用量の増加に伴い上昇することが示唆された（PH-37594/Table 14.4/1）。

表 2.7.6.6-4 投与後時間で層別した来院 6（第 30 日±3 日）及び来院 10（第 90 日±3 日）における血漿中フィネレノン濃度（μg/L）の幾何平均値（PKS）

Visit	time-interval (min.)	sorted categories (min.)	2.5 mg		5 mg		7.5 mg		10 mg		15 mg		20 mg	
			Geom. mean	n	Geom. mean	n	Geom. mean	n	Geom. mean	n	Geom. mean	n	Geom. mean	n
Visit 6	60-120	60-75	13.1	8	37.0	4	48.6	4	62.6	4	--	--	--	--
		>75-90	10.2	3	10.8	5	--	--	--	--	--	--	--	--
		>90-105	--	--	--	--	15.0	3	--	--	56.0	4	--	--
	240-300	240-255	18.2	7	30.2	4	21.8	6	60.8	6	132	5	--	--
		>255-270	--	--	26.2	5	59.7	3	--	--	--	--	--	--
		>270-300	--	--	21.3	3	--	--	--	--	--	--	--	--
Visit 10	30-90	30-45	--	--	46.5	4	--	--	27.5	8	51.0	5	87.9	6
		>45-60	--	--	--	--	--	--	97.6	4	--	--	81.5	5
	180-240	>180-195	--	--	29.3	6	--	--	66.6	10	120	5	154	8
		>195-210	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	98.4	4

min = minute; Geom. = Geometric

If the number of subjects was equal to or less than two, the geometric means in the columns were not listed.

Source: PH-37594/Table 14.4/1

2.7.6.6.2.4 安全性の結果

2.7.6.6.2.4.1 治験薬の曝露状況

治験薬曝露量の要約を表 2.7.6.6-5 に示す。

SAF におけるフィネレノンの総曝露量は 160（フィネレノン 5-10mg 群）～1,710mg（フィネレノン 15-20mg 群）の範囲であった。曝露量の平均値及び中央値は投与の遵守状況と投与期間を反映していた。

SAF において、フィネレノン 2.5-5mg 群の 10/11 例（90.9%）、5-10mg 群の 12/12 例（100.0%）、7.5-15mg 群の 9/9 例（100.0%）、10-20mg 群の 6/8 例（75.0%）、及び 15-20mg 群の 9/9 例（100.0%）が、来院 6（第 30 日±3 日）にそれぞれ 5mg、10mg、15mg 及び 20mg 1 日 1 回投与に増量した。エプレレノン群は、来院 6（第 30 日±3 日）に 11/12 例（91.7%）、来院 8（第 60 日±3 日）に 11/11 例（100.0%）が増量した（PH-37594/Table 14.1/40）。

表 2.7.6.6-5 治験薬曝露量（SAF）

		Eplerenone (N=13)	2.5-5 mg OD (N=13)	5-10 mg OD (N=13)	7.5-15 mg OD (N=11)	10-20 mg OD (N=11)	15-20 mg OD (N=11)
Extent of exposure (mg)	N	12	11	12	9	9	9
	Nmiss	1	2	1	2	2	2
	Mean	2406.25	334.32	693.33	865.00	1163.33	1542.78
	SD	633.25	68.76	169.99	400.30	479.27	214.81
	Min	825.0	215.0	160.0	217.5	200.0	1005.0
	Median	2600.00	357.50	730.00	1102.50	1440.00	1585.00
	Max	2850.0	390.0	780.0	1162.5	1550.0	1710.0

OD = once daily; Nmiss = number of missing values; SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum

As eplerenone was initially dosed with 25 mg EOD, the average daily dose of 12.5 mg per capsule was used to calculate total exposure until the first up-titration of a subject.

Source: PH-37594/Table 14.1/38

2.7.6.6.2.4.2 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.6-6 に示す。

SAF において、58/72 例（80.6%）に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。フィネレノン 2.5-5mg、5-10mg、7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群、並びにエプレレノン群での TEAE の発現割合はそれぞれ 9/13 例（69.2%）、11/13 例（84.6%）、8/11 例（72.7%）、8/11 例（72.7%）、9/11 例（81.8%）及び 13/13 例（100.0%）で同程度であった。

急性又は不安定期〔第 1 日～来院 6（第 30 日±3 日）〕では、SAF において 44/72 例（61.1%）に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。フィネレノン 2.5-5mg、5-10mg、7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群の発現割合は同程度であった（PH-37594/Table 14.3.1/3）。

SAF において、15/72 例（20.8%）に少なくとも 1 件の治験薬と関連のある TEAE が発現した。フィネレノン 2.5-5mg、5-10mg、7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群、並びにエプレレノン群の TEAE の発現割合はそれぞれ 3/13 例（23.1%）、3/13 例（23.1%）、4/11 例（36.4%）、1/11 例（9.1%）、3/11 例（27.3%）及び 1/13 例（7.7%）であった。

TEAE の転帰は、SAF において 18/72 例（25.0%）が回復、11 例（15.3%）が軽快、1 例（1.4%）が回復したが後遺症ありで、25 例（34.7%）は未回復であった（PH-37594/Table 14.3.1/23）。

死亡に至った TEAE は、SAF において 3/72 例（4.2%）に認められ、その内訳はフィネレノン 10-20mg 群で 1/11 例（9.1%）、及びエプレレノン群で 2/13 例（15.4%）であった。

重篤な TEAE は、SAF において 20/72 例（27.8%）に認められた。フィネレノン 2.5-5mg、5-10mg、7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群、並びにエプレレノン群での重篤な TEAE の発現割合はそれぞれ 5/13 例（38.5%）、3/13 例（23.1%）、3/11 例（27.3%）、3/11 例（27.3%）、3/11 例（27.3%）及び 3/13 例（23.1%）であり、各群で同程度であった。そのうち、治験薬と関連のある重篤な TEAE はフィネレノン 2.5 群の 1/13 例（7.7%）に認められた。

治験薬の投与中止に至った TEAE は、SAF において 9/72 例（12.5%）に認められた。その内訳はフィネレノン 2.5-5mg 群で 1/13 例（7.7%）、フィネレノン 7.5-15mg 群で 4/11 例（36.4%）、フィネレノン 10-20mg 及び 15-20mg 群でそれぞれ 2/11 例（18.2%）であった。フィネレノン 5-10mg 群及びエプレレノン群では治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

特に注目すべき有害事象は、SAF において 20/72 例（27.8%）に認められた。フィネレノン 2.5-5mg、5-10mg、7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群、並びにエプレレノン群での特に注目すべき有害事象の発現割合はそれぞれ 4/13 例（30.8%）、3/13 例（23.1%）、3/11 例（27.3%）、4/11 例（36.4%）、4/11 例（36.4%）及び 2/13 例（15.4%）であった。

表 2.7.6.6-6 TEAE の要約（SAF）

	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Number (%) of subjects with adverse events							
Any AE	13 (100.0)	9 (69.2)	11 (84.6)	8 (72.7)	8 (72.7)	9 (81.8)	58 (80.6)
Any study drug-related AE	1 (7.7)	3 (23.1)	3 (23.1)	4 (36.4)	1 (9.1)	3 (27.3)	15 (20.8)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	1 (7.7)	0	0	0	1 (1.4)
Maximum intensity for any AE							
MILD	10 (76.9)	3 (23.1)	8 (61.5)	4 (36.4)	3 (27.3)	6 (54.5)	34 (47.2)
MODERATE	1 (7.7)	5 (38.5)	2 (15.4)	2 (18.2)	3 (27.3)	2 (18.2)	15 (20.8)
SEVERE	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (18.2)	2 (18.2)	1 (9.1)	9 (12.5)
Maximum intensity for study drug-related AE							
MILD	1 (7.7)	2 (15.4)	3 (23.1)	2 (18.2)	1 (9.1)	3 (27.3)	12 (16.7)
MODERATE	0	1 (7.7)	0	2 (18.2)	0	0	3 (4.2)
AE with outcome death	2 (15.4)	0	0	0	1 (9.1)	0	3 (4.2)
Any SAE	3 (23.1)	5 (38.5)	3 (23.1)	3 (27.3)	3 (27.3)	3 (27.3)	20 (27.8)
Any study drug-related SAE	0	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (1.4)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	0	0	0
Any AE of special interest	2 (15.4)	4 (30.8)	3 (23.1)	3 (27.3)	4 (36.4)	4 (36.4)	20 (27.8)
Hyperkalemia [a]	0	0	0	2 (18.2)	0	0	2 (2.8)
Blood potassium increased [a]	0	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (1.4)
Emergency presentations for WCHF	2 (15.4)	4 (30.8)	3 (23.1)	1 (9.1)	4 (36.4)	3 (27.3)	17 (23.6)
Emergency presentations for WCHF leading to hospitalization	1 (7.7)	3 (23.1)	1 (7.7)	1 (9.1)	1 (9.1)	3 (27.3)	10 (13.9)
Any AE of special interest lead to discontinuation	0	1 (7.7)	0	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (9.1)	5 (6.9)
Discontinuation of study drug due to AE	0	1 (7.7)	0	4 (36.4)	2 (18.2)	2 (18.2)	9 (12.5)
Discontinuation of study drug due to SAE	0	1 (7.7)	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	3 (4.2)

OD = once daily; AE = adverse event; SAE = serious adverse event; WCHF = worsening chronic heart failure

a: PTs Hyperkalemia and blood potassium increased of which blood potassium increased to ≥5.6 mmol/L with subsequent discontinuation of study drug were reported as AEs of special interest.

Source: PH-37594/Table 14.3.1/2

2.7.6.6.2.4.3 有害事象

すべての TEAE の発現例数及び発現割合を付表 2.7.6.6.a.1-1 に、発現割合が SAF において 2 例（2.8%）以上であった TEAE を表 2.7.6.6-7 に示す。

SAF において最も発現割合の高かった TEAE は慢性心不全が 19/72 例（26.4%）、次いで便秘が 7 例（9.7%）、鼻咽頭炎及び血圧低下が各 6 例（8.3%）であった。

TEAE の大部分は重症度が軽度又は中等度であった。SAF において重症度が軽度の TEAE は 34/72 例（47.2%）、中等度の TEAE は 15 例（20.8%）及び高度の TEAE は 9 例（12.5%）に認められた（表 2.7.6.6-6）。

TEAE として報告された高カリウム血症は SAF において 5/72 例（6.9%）に認められ、その内訳はフィネレノン 2.5-5mg 群 1/13 例（7.7%）、フィネレノン 7.5-15mg 群 2/11 例（18.2%）、フィネレノン 15-20mg 群 1/11 例（9.1%）及びエプレレノン群 1/13 例（7.7%）であった。高カリウム血症の重症度は軽度が 3/72 例（4.2%）、中等度が 2/72 例（2.8%）であり、高度は認められなかった（PH-37594/Table 14.3.1/20）。TEAE として報告された血中カリウム増加は SAF において 3/72 例（4.2%）に認められ、その内訳はフィネレノン 10-20mg 群 1/11 例（9.1%）及びフィネレノン 15-20mg 群 2/11 例（18.2%）であった。血中カリウム増加の重症度は 3 例全例が軽度であった。TEAE として報告された高カリウム血症及び血中カリウム増加は未回復であったフィネレノン 7.5-15mg 群の高カリウム血症 1 例及びフィネレノン 10-20mg 群の血中カリウム増加 1 例を除き、すべて回復又は軽快した（PH-37594/Table 14.3.1/23）。

すべての治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を付表 2.7.6.6.a.1-2 に示す。

SAF において 2 例（2.8%）以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は、高カリウム血症が 4/72 例（5.6%）、血中カリウム増加、血圧低下及び脱水が各 2 例（2.8%）であった。

表 2.7.6.6-7 SAF において 2 例（2.8%）以上に認められた TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		13 (100.0)	9 (69.2)	11 (84.6)	8 (72.7)	8 (72.7)	9 (81.8)	58 (80.6)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (23.1)	0	1 (7.7)	0	0	0	4 (5.6)
Anaemia	貧血	2 (15.4)	0	0	0	0	0	2 (2.8)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (15.4)	6 (46.2)	7 (53.8)	2 (18.2)	5 (45.5)	4 (36.4)	26 (36.1)
Bradycardia	徐脈	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	0	0	2 (2.8)
Cardiac failure	心不全	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (2.8)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	2 (15.4)	6 (46.2)	4 (30.8)	1 (9.1)	3 (27.3)	3 (27.3)	19 (26.4)
Ventricular fibrillation	心室細動	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	2 (2.8)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0	2 (15.4)	0	1 (9.1)	0	0	3 (4.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (38.5)	3 (23.1)	6 (46.2)	0	2 (18.2)	2 (18.2)	18 (25.0)
Constipation	便秘	2 (15.4)	3 (23.1)	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)	7 (9.7)
Diarrhoea	下痢	3 (23.1)	0	1 (7.7)	0	0	0	4 (5.6)
Nausea	悪心	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	0	1 (9.1)	0	4 (5.6)
Vomiting	嘔吐	0	2 (15.4)	1 (7.7)	0	0	0	3 (4.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (38.5)	3 (23.1)	1 (7.7)	1 (9.1)	0	2 (18.2)	12 (16.7)
Chest discomfort	胸部不快感	2 (15.4)	0	0	1 (9.1)	0	0	3 (4.2)
Pyrexia	発熱	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (9.1)	2 (2.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (30.8)	2 (15.4)	4 (30.8)	2 (18.2)	3 (27.3)	5 (45.5)	20 (27.8)
Bronchitis	気管支炎	0	0	2 (15.4)	0	0	0	2 (2.8)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (15.4)	0	1 (7.7)	0	0	3 (27.3)	6 (8.3)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	3 (4.2)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	0	0	2 (2.8)
Investigations	臨床検査	2 (15.4)	4 (30.8)	4 (30.8)	5 (45.5)	2 (18.2)	3 (27.3)	20 (27.8)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)	3 (4.2)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)	3 (4.2)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	2 (2.8)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	0	0	2 (2.8)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	3 (4.2)

表 2.7.6.6-7 SAF において 2 例（2.8%）以上に認められた TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	0	0	1 (9.1)	2 (18.2)	3 (4.2)
Blood pressure decreased	血圧低下	0	2 (15.4)	3 (23.1)	1 (9.1)	0	0	6 (8.3)
Blood urea increased	血中尿素増加	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	2 (2.8)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (18.2)	0	0	4 (5.6)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	2 (15.4)	0	0	0	0	2 (2.8)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	0	2 (2.8)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6 (46.2)	4 (30.8)	1 (7.7)	3 (27.3)	0	2 (18.2)	16 (22.2)
Decreased appetite	食欲減退	2 (15.4)	1 (7.7)	0	0	0	0	3 (4.2)
Dehydration	脱水	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	3 (4.2)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (7.7)	1 (7.7)	0	2 (18.2)	0	1 (9.1)	5 (6.9)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	2 (15.4)	0	0	1 (9.1)	0	0	3 (4.2)
Hypoglycaemia	低血糖症	2 (15.4)	0	0	0	0	0	2 (2.8)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (7.7)	0	0	0	4 (5.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	5 (6.9)
Back pain	背部痛	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0	1 (9.1)	0	3 (4.2)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (7.7)	2 (15.4)	4 (30.8)	1 (9.1)	1 (9.1)	0	9 (12.5)
Headache	頭痛	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	0	2 (2.8)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (7.7)	3 (23.1)	1 (7.7)	0	0	0	5 (6.9)
Restlessness	落ち着きのなさ	0	2 (15.4)	0	0	0	0	2 (2.8)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	3 (23.1)	2 (15.4)	1 (7.7)	2 (18.2)	0	0	8 (11.1)
Haematuria	血尿	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	0	3 (4.2)
Renal impairment	腎機能障害	2 (15.4)	0	0	2 (18.2)	0	0	4 (5.6)
Urinary retention	尿閉	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	0	0	2 (2.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (15.4)	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (9.1)	0	2 (18.2)	8 (11.1)
Epistaxis	鼻出血	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)	3 (4.2)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	2 (15.4)	1 (7.7)	0	0	0	0	3 (4.2)

表 2.7.6.6-7 SAF において 2 例（2.8%）以上に認められた TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (30.8)	3 (23.1)	2 (15.4)	2 (18.2)	0	1 (9.1)	12 (16.7)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	2 (15.4)	0	0	0	0	0	2 (2.8)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)	0	0	2 (2.8)
Rash	発疹	0	0	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)	2 (2.8)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OD = once daily

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary system organ class and preferred term.

A subject was counted only once within each preferred term or any primary system organ class.

Source: PH-37594/Table 14.3.1/6

2.7.6.6.2.4.4 死亡

死亡に至った有害事象は 6/72 例（8.3%）に認められた。最も多かった死亡の原因は慢性心不全であった。死亡に至った有害事象はいずれも治験薬と関連がないと判断された。

死亡に至った有害事象のうち、TEAE は 3 例（4.2%）に認められ、他の 3 例（4.2%）は治験薬投与終了 3 日後より後に発現した有害事象により死亡したものであった。死亡に至った TEAE の内訳は、フィネレノン 10-20mg 群で心室細動が 1/11 例（9.1%）、及びエプレレノン群で慢性心不全が 2/13 例（15.4%）であった。

死亡例の一覧を表 2.7.6.6-8 に示す。

表 2.7.6.6-8 死亡例の一覧（組入れられたすべての被験者）

Actual Treatment	Unique subject identifier /age/sex	MedDRA preferred term with fatal outcome	Relative to start day /relative to stop day (Death)	Date of AE (start day /stop day)	Date of death	Relationship to study drug	Study drug start date/stop date	Last dose [mg]	Treatment emergent
Eplerenone	[redacted] /7[redacted]/M	Cardiac failure chronic /慢性心不全	49 / 0	02JUL2014 / 02JUL2014	[redacted]20[redacted]	NO	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]	25.0	YES
	[redacted] /7[redacted]/M	Cardiac failure chronic /慢性心不全	70 / 45	07MAY2014 / 01JUN2014	[redacted]20[redacted]	NO	[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]	25.0	NO
	[redacted] /8[redacted]/M	Cardiac failure chronic /慢性心不全	98 / 6	02SEP2014 / 11SEP2014	[redacted]20[redacted]	NO	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]	50.0	YES
2.5-5 mg OD	[redacted] /7[redacted]/M	Cardiac failure chronic /慢性心不全	55 / 28	13MAR2014 / 16MAR2014	[redacted]20[redacted]	NO	[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]	2.5	NO
		Renal failure chronic /慢性腎不全	55 / 28	14MAR2014 / 16MAR2014	[redacted]20[redacted]	NO	[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]	2.5	NO
	[redacted] /8[redacted]/M	Subdural haematoma /硬膜下血腫	33 / 31	02MAR2014 / 11MAR2014	[redacted]20[redacted]	NO	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]	2.5	NO
		Subarachnoid haemorrhage /くも膜下出血	33 / 31	02MAR2014 / 11MAR2014	[redacted]20[redacted]	NO	[redacted]20[redacted] / [redacted]20[redacted]	2.5	NO
10-20 mg OD	[redacted] /6[redacted]/M	Ventricular fibrillation /心室細動	20 / 0	20OCT2014 / 20OCT2014	[redacted]20[redacted]	NO	[redacted]20[redacted]/ [redacted]20[redacted]	10.0	YES

OD = once daily

Sex is identified as: M = Male, F = Female. The unit for "Age" is years.

Relative to start day, in case death took place on or after the day of the first study drug administration = the day of death minus the day of the first study drug administration plus 1 day.

Relative to stop day = the day of death minus the day of the last study drug administration.

Source: PH-37594/Table 14.3.2/1, 14.3.2/2

2.7.6.6.2.4.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.6-9 に示す。

最も発現割合の高かった重篤な TEAE は慢性心不全であり、SAF において 12/72 例（16.7%）に認められ、すべての群で認められた。治験薬と関連のある重篤な TEAE は 1 例（1.4%）にのみ認められ、フィネレノン 2.5-5mg 群の慢性心不全であった（PH-37594/Table 14.3.1/15）。重篤な TEAE として報告された高カリウム血症又は血中カリウム増加はなかった。

表 2.7.6.6-9 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		3 (23.1)	5 (38.5)	3 (23.1)	3 (27.3)	3 (27.3)	3 (27.3)	20 (27.8)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (15.4)	4 (30.8)	2 (15.4)	2 (18.2)	3 (27.3)	3 (27.3)	16 (22.2)
Angina pectoris	狭心症	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (1.4)
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	1 (7.7)	0	0	0	1 (1.4)
Cardiac failure	心不全	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (1.4)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	2 (15.4)	4 (30.8)	1 (7.7)	1 (9.1)	1 (9.1)	3 (27.3)	12 (16.7)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.4)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (1.4)
Ventricular fibrillation	心室細動	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	2 (2.8)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (1.4)
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	0	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (1.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)	0	0	2 (2.8)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (7.7)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.4)
Investigations	臨床検査	0	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (1.4)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (1.4)
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	1 (7.7)	0	0	0	1 (1.4)
Embolic stroke	塞栓性脳卒中	0	0	1 (7.7)	0	0	0	1 (1.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.7)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (7.7)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (7.7)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	1 (7.7)	0	0	0	0	0	1 (1.4)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (1.4)
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞	0	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (1.4)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OD = once daily

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary system organ class and preferred term.

A subject was counted only once within each preferred term or any primary system organ class.

Source: PH-37594/Table 14.3.1/9

2.7.6.6.2.4.6 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.6-10 に示す。

SAF において 9/72 例（12.5%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が認められ、いずれもフィネレノン 5-10mg 群を除くすべてのフィネレノン群でのみ認められた。最も発現割合の高かった治験薬の投与中止に至った TEAE は高カリウム血症が 3 例（4.2%）であった。

表 2.7.6.6-10 治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		0	1 (7.7)	0	4 (36.4)	2 (18.2)	2 (18.2)	9 (12.5)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (7.7)	0	1 (9.1)	2 (18.2)	0	4 (5.6)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)	0	2 (2.8)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.4)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (1.4)
Ventricular fibrillation	心室細動	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.4)
Investigations	臨床検査	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	2 (2.8)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.4)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (1.4)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	2 (18.2)	0	1 (9.1)	3 (4.2)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	2 (18.2)	0	1 (9.1)	3 (4.2)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OD = once daily

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary system organ class and preferred term.

A subject was counted only once within each preferred term or any primary system organ class.

Source: PH-37594/Table 14.3.1/17

SAF において 20/72 例（27.8%）に少なくとも 1 件の特に注目すべき有害事象が認められた。

特に注目すべき有害事象として定義した「血清カリウムが 5.6mmol/L 以上に上昇し、治験薬投与が中止された場合」は、事象名（MedDRA PT）として高カリウム血症がフィネレノン 7.5-15mg 群で 2/11 例（18.2%）及び血中カリウム増加がフィネレノン 15-20mg 群で 1/11 例（9.1%）に認められた（PH-37594/Table 14.3.1/16）。

特に注目すべき有害事象として定義した「治験薬投与開始後〔来院 1（第 1 日）以降〕に、WCHF に伴う症状・徴候が新たに発現し、別途緊急来院し、利尿薬又は陽性変力薬の静脈内投与が必要となった場合」は、SAF において 17/72 例（23.6%）に認められ、そのうち 10 例（13.9%）が入院に至った WCHF による緊急来院であった（表 2.7.6.6-6）。事象名（MedDRA PT）としては、慢性心不全が 16 例（22.2%）で、フィネレノン 2.5-5mg、5-10mg、7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群並びにエプレレノン群でそれぞれ 4/13 例（30.8%）、3/13 例（23.1%）、1/11 例（9.1%）、3/11 例（27.3%）、3/11 例（27.3%）及び 2/13 例（15.4%）に認められた。ほかに心不全がフィネレノン 10-20mg 群で 1/11 例（9.1%）に認められた。

2.7.6.6.2.4.7 臨床検査

血清カリウム値の来院 10（第 90 日±3 日）におけるベースラインからの変化量の平均値（SD）はフィネレノン 2.5-5mg、5-10mg、7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群並びにエプレレノン群でそれぞれ＋0.256（0.364）mmol/L、＋0.082（0.460）mmol/L、＋0.217（0.402）mmol/L、

＋0.514（0.615）mmol/L、＋0.325（0.462）mmol/L 及び＋0.336（0.589）mmol/L であった（PH-37594/Table 14.3.4/67）。

eGFR の来院 10（第 90 日±3 日）におけるベースラインからの減少はフィネレノンの高用量の 3 群及びエプレレノン群で認められた。eGFR の来院 10（第 90 日±3 日）におけるベースラインからの変化量（相対変化）の平均値は、フィネレノン 2.5-5mg、5-10mg、7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群並びにエプレレノン群でそれぞれ＋1.422mL/min/1.73m^2（＋4.606％）、＋ 0.400mL/min/1.73m^2（＋2.135 ％）、－ 2.283mL/min/1.73m^2（－ 6.111 ％）、－ 7.171mL/min/1.73m^2（－ 19.055 ％）、－4.175 mL/min/1.73m^2（－ 8.973 ％）及び－6.055mL/min/1.73m^2（－10.629%）であった（PH-37594/Table 14.3.4/71、14.3.4/72）。治験薬投与後のいずれかの時点で eGFR の 30%以上の相対的減少がフィネレノン 5-10mg 群で 1/12 例（8.3%）、フィネレノン 7.5-15mg 群で 3/11 例（27.3%）、フィネレノン 10-20mg 群で 2/11 例（18.2%）、フィネレノン 15-20mg 群で 2/11 例（18.2%）及びエプレレノン群で 2/13 例（15.4%）に認められた。治験薬投与後のいずれかの時点での eGFR の 40%以上の相対的減少はフィネレノン 7.5-15mg 群で 1/11 例（9.1%）及びエプレレノン群で 2/13 例（15.4%）に認められた（PH-37594/Table 14.3.4/108）。腎機能に関連する TEAE は、慢性腎不全がフィネレノン 2.5-5mg 群で 1/13 例（7.7%）、腎機能障害がフィネレノン 7.5-15mg 群で 2/11 例（18.2%）及びエプレレノン群で 2/13 例（15.4%）、尿閉がフィネレノン 2.5-5mg 群及びエプレレノン群で各 1/13 例（7.7%）、血中クレアチニン増加がフィネレノン 7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群で各 1/11 例（9.1%）に認められた。腎機能に関連する TEAE の発現割合はフィネレノンの各用量群及びエプレレノン群で同様であった（付表 2.7.6.6.a.1-1）。

治験薬によって生じた可能性が考えられる臨床的に意味のある臨床検査値の異常はなかった。安全性バイオマーカー（トロポニン T 及びシスタチン C）に臨床的に意味のある変化はなかった（PH-37594/Table 14.3.5/1～5）。

2.7.6.6.2.4.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン、体重、BMI 及び ECG を含むその他の安全性評価項目に臨床的に問題となる異常は示されなかった。

SBP の低下が来院 10（第 90 日±3 日）においてフィネレノン 10-20mg 及び 15-20mg 群並びにエプレレノン群で認められた。フィネレノン 10-20mg 及び 15-20mg 群、並びにエプレレノン群では SBP がベースラインの平均値それぞれ 109.303mmHg、124.152mmHg 及び 110.872mmHg から、来院 10（第 90 日±3 日）におけるベースラインからの変化量の平均値－10.619mmHg、－9.208mmHg 及び－5.061mmHgの変化が認められた（PH-37594/Table 14.3.5/6）。血圧の低下と関連する TEAE は血圧低下がフィネレノン 2.5-5mg 群で 2/13 例（15.4%）、フィネレノン 5-10mg 群で 3/13 例（23.1%）及びフィネレノン 7.5-15mg 群で 1/11 例（9.1%）並びに低血圧がフィネレノン 5-10mg 群で 1/13 例（7.7%）であった（付表 2.7.6.6.a.1-1）。これらの TEAE はいずれも軽度で、消失又は軽快した（PH-37594/Table 14.3.1/23）。

2.7.6.6.3 結論

主要評価項目である来院 10（第 90 日±3 日）の NT-proBNP がベースラインから 30%を超える相対的減少を示した被験者の割合は、フィネレノンの高用量の 3 群（7.5-15mg、10-20mg 及び 15-20mg 群）においてエプレレノン群と比較して数値的に高かった。イベント発現による複合エンドポイントではフィネレノンの各用量群で明らかな傾向は認められなかった。各群の被験者数が少ないこと、及び NT-porBNP の値はばらつきが大きいことから、確定的な結論を導くことはできなかった。

日本人被験者において、フィネレノンのすべての用量の忍容性は良好であった。全体として、治験薬によって生じた可能性が考えられる安全性に関する懸念はなかった。

参考文献一覧

1) Fisher Y et al., Clin Chem 2001:47:591-594

2) Matsuo S et al., Am J Kidney Dis 2009:53:982-992

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

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

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

2.7.6.6.a 付録

2.7.6.6.a.1 付表 2

付表 2.7.6.6.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 2

付表 2.7.6.6.a.1-2 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 7

2.7.6.6.a.2 死亡した被験者の詳細 9

2.7.6.6.a.3 死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者の詳細 9

2.7.6.6.a.1 付表

付表 2.7.6.6.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		13 (100.0%)	9 (69.2%)	11 (84.6%)	8 (72.7%)	8 (72.7%)	9 (81.8%)	58 (80.6%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (23.1%)	0	1 (7.7%)	0	0	0	4 (5.6%)
Anaemia	貧血	2 (15.4%)	0	0	0	0	0	2 (2.8%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (15.4%)	6 (46.2%)	7 (53.8%)	2 (18.2%)	5 (45.5%)	4 (36.4%)	26 (36.1%)
Angina pectoris	狭心症	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (1.4%)
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Bradycardia	徐脈	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0	2 (2.8%)
Cardiac failure	心不全	0	0	0	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)	2 (2.8%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	2 (15.4%)	6 (46.2%)	4 (30.8%)	1 (9.1%)	3 (27.3%)	3 (27.3%)	19 (26.4%)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (1.4%)
Mitral valve prolapse	僧帽弁逸脱	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Ventricular fibrillation	心室細動	0	0	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)	0	2 (2.8%)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0	2 (15.4%)	0	1 (9.1%)	0	0	3 (4.2%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Vertigo	回転性めまい	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (38.5%)	3 (23.1%)	6 (46.2%)	0	2 (18.2%)	2 (18.2%)	18 (25.0%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1 (1.4%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (1.4%)
Constipation	便秘	2 (15.4%)	3 (23.1%)	1 (7.7%)	0	0	1 (9.1%)	7 (9.7%)
Diarrhoea	下痢	3 (23.1%)	0	1 (7.7%)	0	0	0	4 (5.6%)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)

付表 2.7.6.6.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Faeces hard	硬便	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Gastric polyps	胃ポリープ	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (1.4%)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Nausea	悪心	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	1 (9.1%)	0	4 (5.6%)
Toothache	歯痛	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Vomiting	嘔吐	0	2 (15.4%)	1 (7.7%)	0	0	0	3 (4.2%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (38.5%)	3 (23.1%)	1 (7.7%)	1 (9.1%)	0	2 (18.2%)	12 (16.7%)
Catheter site phlebitis	カテーテル留置部位静脈炎	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Chest discomfort	胸部不快感	2 (15.4%)	0	0	1 (9.1%)	0	0	3 (4.2%)
Impaired healing	治癒不良	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Injection site dermatitis	注射部位皮膚炎	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Malaise	倦怠感	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1 (1.4%)
Pyrexia	発熱	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (9.1%)	2 (2.8%)
Xerosis	乾燥症	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	2 (15.4%)	1 (7.7%)	0	0	1 (9.1%)	4 (5.6%)
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Cholelithiasis	胆石症	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1 (1.4%)
Hepatic congestion	肝臓うっ血	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (30.8%)	2 (15.4%)	4 (30.8%)	2 (18.2%)	3 (27.3%)	5 (45.5%)	20 (27.8%)
Adenoviral conjunctivitis	アデノウイルス結膜炎	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (1.4%)
Bacterial infection	細菌感染	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1 (1.4%)
Bronchitis	気管支炎	0	0	2 (15.4%)	0	0	0	2 (2.8%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Genital candidiasis	性器カンジダ症	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (15.4%)	0	1 (7.7%)	0	0	3 (27.3%)	6 (8.3%)
Oesophageal candidiasis	食道カンジダ症	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Onychomycosis	爪真菌症	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Periodontitis	歯周炎	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (1.4%)

付表 2.7.6.6.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Pneumonia	肺炎	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Septic shock	敗血症性ショック	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Skin infection	皮膚感染	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (1.4%)
Tinea pedis	足部白癬	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (7.7%)	0	0	1 (9.1%)	0	1 (9.1%)	3 (4.2%)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	2 (2.8%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (7.7%)	3 (23.1%)	0	1 (9.1%)	0	5 (6.9%)
Bite	咬刺傷	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Postoperative fever	術後発熱	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Wound complication	創合併症	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (1.4%)
Investigations	臨床検査	2 (15.4%)	4 (30.8%)	4 (30.8%)	5 (45.5%)	2 (18.2%)	3 (27.3%)	20 (27.8%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	1 (9.1%)	3 (4.2%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	1 (9.1%)	3 (4.2%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (9.1%)	2 (2.8%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0	2 (2.8%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)	3 (4.2%)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	0	0	1 (9.1%)	2 (18.2%)	3 (4.2%)
Blood pressure decreased	血圧低下	0	2 (15.4%)	3 (23.1%)	1 (9.1%)	0	0	6 (8.3%)
Blood urea increased	血中尿素増加	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (9.1%)	2 (2.8%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)	2 (18.2%)	0	0	4 (5.6%)
Fibrin D dimer increased	フィブリンＤダイマー増加	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	2 (15.4%)	0	0	0	0	2 (2.8%)
Occult blood positive	便潜血陽性	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)

付表 2.7.6.6.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	2 (2.8%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6 (46.2%)	4 (30.8%)	1 (7.7%)	3 (27.3%)	0	2 (18.2%)	16 (22.2%)
Decreased appetite	食欲減退	2 (15.4%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	3 (4.2%)
Dehydration	脱水	1 (7.7%)	0	0	1 (9.1%)	0	1 (9.1%)	3 (4.2%)
Gout	痛風	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	2 (18.2%)	0	1 (9.1%)	5 (6.9%)
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	2 (15.4%)	0	0	1 (9.1%)	0	0	3 (4.2%)
Hypoglycaemia	低血糖症	2 (15.4%)	0	0	0	0	0	2 (2.8%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (7.7%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	0	0	0	4 (5.6%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)	5 (6.9%)
Back pain	背部痛	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	1 (9.1%)	0	3 (4.2%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1 (1.4%)
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (7.7%)	2 (15.4%)	4 (30.8%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)	0	9 (12.5%)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Dysgeusia	味覚異常	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Dyskinesia	ジスキネジア	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Embolic stroke	塞栓性脳卒中	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Headache	頭痛	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	2 (2.8%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (1.4%)
Sensory disturbance	感覚障害	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Somnolence	傾眠	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (7.7%)	3 (23.1%)	1 (7.7%)	0	0	0	5 (6.9%)
Anxiety	不安	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Delirium	譫妄	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Insomnia	不眠症	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Restlessness	落ち着きのなさ	0	2 (15.4%)	0	0	0	0	2 (2.8%)

付表 2.7.6.6.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	3 (23.1%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	2 (18.2%)	0	0	8 (11.1%)
Haematuria	血尿	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	3 (4.2%)
Renal failure chronic	慢性腎不全	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Renal impairment	腎機能障害	2 (15.4%)	0	0	2 (18.2%)	0	0	4 (5.6%)
Urinary retention	尿閉	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	2 (2.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (15.4%)	1 (7.7%)	2 (15.4%)	1 (9.1%)	0	2 (18.2%)	8 (11.1%)
Cough	咳嗽	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Epistaxis	鼻出血	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	1 (9.1%)	3 (4.2%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	2 (15.4%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	3 (4.2%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1 (1.4%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (30.8%)	3 (23.1%)	2 (15.4%)	2 (18.2%)	0	1 (9.1%)	12 (16.7%)
Blister	水疱	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	2 (15.4%)	0	0	0	0	0	2 (2.8%)
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Eczema	湿疹	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Erythema	紅斑	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (7.7%)	0	0	1 (9.1%)	0	0	2 (2.8%)
Hand dermatitis	手皮膚炎	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)
Pruritus	そう痒症	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Rash	発疹	0	0	1 (7.7%)	0	0	1 (9.1%)	2 (2.8%)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	1 (9.1%)	3 (4.2%)
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Haematoma	血腫	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1 (1.4%)
Hypotension	低血圧	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)

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

Source: PH-37594/Table 14.3.1/6

付表 2.7.6.6.a.1-2 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		1 (7.7%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	4 (36.4%)	1 (9.1%)	3 (27.3%)	15 (20.8%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Vomiting	嘔吐	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.4%)
Investigations	臨床検査	0	0	2 (15.4%)	3 (27.3%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)	7 (9.7%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1 (1.4%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (9.1%)	1 (1.4%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	0	0	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)	2 (2.8%)
Blood pressure decreased	血圧低下	0	0	2 (15.4%)	0	0	0	2 (2.8%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (7.7%)	0	0	2 (18.2%)	0	2 (18.2%)	5 (6.9%)
Dehydration	脱水	0	0	0	1 (9.1%)	0	1 (9.1%)	2 (2.8%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (7.7%)	0	0	2 (18.2%)	0	1 (9.1%)	4 (5.6%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)
Delirium	譫妄	0	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (1.4%)

付表 2.7.6.6.a.1-2 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=13 (100%)	2.5-5 mg OD N=13 (100%)	5-10 mg OD N=13 (100%)	7.5-15 mg OD N=11 (100%)	10-20 mg OD N=11 (100%)	15-20 mg OD N=11 (100%)	Total N=72 (100%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (1.4%)

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

Source: PH-37594/Table 14.3.1/12

2.7.6.6.a.2 死亡した被験者の詳細

死亡した被験者の詳細については、PH-37594/Section 15 を参照のこと。

2.7.6.6.a.3 死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者の詳細

死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者の詳細については、PH-37594/Table 14.3.2/2 及び Section 15 を参照のこと。

2.7.6.7 【国外試験】慢性腎臓病を有する慢性心不全患者を対象とした第Ⅱ相試験：試験 14563（報告書番号 A52945）

参照項目：5.3.5.1.5 A52945

2.7.6.7.1 試験計画の概要

試験の標題：

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

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

試験期間：

パート A

最初の被験者の組入れ日：2011 年 5 月 9 日

最後の被験者の完了日： 2011 年 7 月 18 日

パート B

最初の被験者の組入れ日：2011 年 9 月 5 日

最後の被験者の完了日： 2012 年 6 月 12 日

開発のフェーズ：第Ⅱ相

目的：

パート A

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

パート B

主要目的

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

副次目的

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

試験方法：

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

パートA

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

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

パートB

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

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

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

- 中央検査機関又は治験実施医療機関で測定した血清カリウム値が5.5mmol/Lを超え、遅くとも翌日に中央検査機関又は治験実施医療機関で再測定した血清カリウム値がいずれかでも5.5mmol/Lを超えた場合
- 中央検査機関又は治験実施医療機関で測定した血清カリウム値が6.0mmol/Lを超えた場合

被験薬：

フィネレノン即放（IR）錠1.25mg及び10mg

用法・用量

パートA

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

パートB

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

投与期間

4週間

対照薬：

パートA

プラセボ錠

パートB

プラセボ錠、スピロノラクトン錠25mg

用法・用量

パートA

プラセボ錠4錠を1日1回午前中投与

パートB

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

投与期間

4週間

選択・除外基準：

主な選択基準

- 18歳以上の男性、55歳以上の閉経後の女性若しくは18歳以上で両側卵管結紮、両側卵巣切除又は子宮摘出などの外科的処置により妊娠の可能性のない女性
- ニューヨーク心臓協会（NYHA）機能分類でⅡ度又はⅢ度の虚血性又は非虚血性慢性心不全と臨床診断され少なくとも3ヵ月経過したもの
- 禁忌である又は忍容性がない場合を除き、LVSDを伴う慢性心不全に対する標準的治療（β遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシン受容体拮抗薬、利尿薬など）を受けているもの
- アルドステロン拮抗薬による治療を受けていない安定した慢性心不全（NYHA機能分類がⅡ度又はⅢ度）を有するもの、アルドステロン拮抗薬による治療を受けている場合は、治験責任（分担）医師により試験期間中（最大10週間）安全に休薬できると判断された安定した低リスクの慢性心不全（NYHA機能分類がⅡ度）を有するもの
- 左室駆出率（LVEF）が40%以下（測定方法は不問）であることが病歴として記録されており、血行再建術、心臓手術、両室へのペースメーカー埋め込みの治療歴のないもの。血行再建術、心臓手術、両室へのペースメーカー埋め込みの治療歴があるものは、LVEFを再評価し、これらによる治療後にLVEFが40%以下であることが再確認されたもの
- 腎臓の構造的又は機能的異常により定義される腎障害の既往が3ヵ月以上であるもの、かつスクリーニング来院時のeGFR（MDRD）が以下であるもの
    - パートA：60mL/min/1.73m^{2}以上90mL/min/1.73m^{2}未満
    - パートB：30mL/min/1.73m^{2}以上60mL/min/1.73m^{2}以下
- スクリーニング来院時の血清カリウム値が4.8mmol/L以下であるもの
- スクリーニング来院時に収縮期血圧（SBP）が90mmHg以上で低血圧の症状・徴候がないもの

主な除外基準

病歴及び手術歴に関する除外基準

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

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

薬剤に関する除外基準
- 無作為割付け前30日以内にレニン阻害薬又はアルドステロン拮抗薬を使用したもの
- 治験薬投与期間中にカリウム保持性利尿薬、高用量のアセチルサリチル酸（1日500mg/日超）による治療を受ける予定もの、又は治験薬投与期間中に非ステロイド性消炎鎮痛薬を継続して投与することが予定されるもの
- 治験薬投与期間中に、強いチトクロームP450（CYP）3A4阻害薬又は誘導薬（遅くとも無作為割付け7日前に中止する）、又はgemfibrozil（本邦未承認）などの強いCYP2C8阻害薬（遅くとも無作為割付け48時間前に中止する）の投与を受ける予定のもの
- 薬物依存又はアルコール依存であるもの
- リコリスを常習的に摂食しているもの

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

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

有効性の評価項目：

有効性は評価しなかった。

薬物動態の評価項目：

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

安全性の評価項目：

パートA

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

[i)] 治験実施計画書改訂1：除外基準の明確化

副次評価項目

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

パート B

主要評価項目

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

副次評価項目

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

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

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

被験者数：

目標被験者数：

パート A

各群約 15 例（合計約 60 例）

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

パート B

各群約 60 例（合計約 360 例）

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

設定根拠：

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

[i)] 治験実施計画書改訂 1：パート B の予定被験者数変更

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

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：各群に無作為割付けされ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者で、治験薬投与後のデータが収集されている被験者

最大の解析対象集団（FAS）：SAF の被験者で、血清カリウム値がベースラインとベースライン後に一つ以上の値が得られているすべての被験者（パート B のみ）

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：FAS の被験者で、来院 6（第 22 日±2 日）又は来院 7（第 29 日±5 日）に適切な血清カリウム値が得られており、治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者(パート B のみ)

薬物動態解析対象集団（PKS）：治験実施計画書からの重大な逸脱がなく試験を完了し、薬物動態データが得られたすべての被験者

バイオマーカーの解析

パート A

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

パート B

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

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

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

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

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

薬物動態の解析

薬物動態の解析はPKSを対象として行った。少数点採血により得られた来院1（第1日）、来院3（第8日±1日）及び来院4（第15日±1日）のフィネレノン及びその代謝物（M1、M2及びM3）の血漿中濃度－時間データを、用量、分析対象物及び来院ごとに記述的に要約した。

薬物動態データ及びフィネレノンの曝露量（C_{max}及びAUC）と効果の関係について、非線形混合効果モデルを用いた解析を実施し、別途報告書を作成した。

安全性の解析

安全性の解析はSAFを対象として行った。安全性の評価項目は記述的に要約した。
治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は治験薬の初回投与から最終投与の3日後までに発現した有害事象と定義した。有害事象はICH国際医薬用語集（MedDRA）Ver.15.0の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いてコーディングした。有害事象の重症度は、軽度（通常、一過性であり、一般的に日常生活に支障を来さないもの）、中等度（かなり不快であり、日常生活に支障を来すもの）、高度（日常生活を妨げるもの）の3段階で評価した。治験薬との関連性は、治験責任（分担）医師の判断により、「関連あり」又は「関連なし」とした。

2.7.6.7.2 成績

2.7.6.7.2.1 試験対象集団

2.7.6.7.2.1.1 被験者の内訳

パートA

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

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

パートB

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

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

2.7.6.7.2.1.2 解析対象集団

パートA

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

パートB

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

2.7.6.7.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

パートA

パートAのSAFにおける人口統計学的特性を表 2.7.6.7-1に示す。

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

表 2.7.6.7-1 人口統計学的特性（パート A）（SAF）

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

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

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

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

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

パート B

パート B の SAF における人口統計学的特性を表 2.7.6.7-2 に示す。

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

表 2.7.6.7-2 人口統計学的特性（パート B）（SAF）

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

表 2.7.6.7-2 人口統計学的特性（パート B）（SAF）

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

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

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

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

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

2.7.6.7.2.2 バイオマーカーの結果

2.7.6.7.2.2.1 治験薬の投与状況

パート A

2.7.6.7.2.4.1 に示す。

パート B

2.7.6.7.2.4.1 に示す。

2.7.6.7.2.2.2 主要評価項目

パート A

フィネレノンの安全性及び忍容性（有害事象、重篤な有害事象、ECG 及び臨床検査値）は 2.7.6.7.2.4 に示す。フィネレノンの 3 用量群において、安全性及び忍容性は良好であった。したがって、パート B を開始した。

パート B

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

血清カリウム値の来院 6（第 22 日±2 日）と来院 7（第 29 日±2 日）との平均値におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値を表 2.7.6.7-3 に示す。FAS において、変化量の調整済み平均値はそれぞれプラセボ群で 0.08mmol/L、フィネレノン 2.5mg 1 日 1 回投与群で 0.04mmol/L、5mg 1 日 1 回投与群で 0.16mmol/L 及び 10mg 1 日 1 回投与群で 0.21mmol/L、フィネレノン 5mg 1 日 2 回投与群で 0.30mmol/L 並びにスピロノラクトン群で 0.45mmol/L であった。フィネレノンの各用量間では低用量群においては血清カリウム値の変化量が小さく、高用量群では変化量が大きかった。また、フィネレノンの各用量群とプラセボ群又はスピロノラクトン群との比較では、スピロノラクトン群で最も変化量が大きかった。

表 2.7.6.7-3 血清カリウム値の来院 6（第 22 日±2 日）と来院 7（第 29 日±2 日）との平均値におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値（mmol/L）（ANCOVA、補完なし）（パート B）（FAS）

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

Source: A52945/Table 14.3.4/89

血清カリウム値の来院 6（第 22 日±2 日）と来院 7（第 29 日±2 日）との平均値におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値をフィネレノンの各用量群とプラセボ群又はスピロノラクトン群と比較した ANCOVA の結果を表 2.7.6.7-4 に示す。

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

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

表 2.7.6.7-4 血清カリウム値の来院 6（第 22 日±2 日）と来院 7（第 29 日±2 日）との平均値における血清カリウム値のベースラインからの変化量の比較（ANCOVA、補完なし）（パート B）（FAS）

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

Source: A52945/Table 14.3.4/90

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

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

2.7.6.7.2.2.3 副次評価項目

パートA

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

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

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

血清カリウム値のベースラインからの変化量、血清カリウム値が5.5mmol/L超えた被験者の割合、重度の高カリウム血症（血清カリウム値6.0mmol/L以上）の発現割合を2.7.6.7.2.4.7に、血圧及び心拍数の変化を2.7.6.7.2.4.8に示す。血清マグネシウム値のベースラインからの変化量についてはA52945/Table 14.3.4/27を参照のこと。

パートB

副次評価項目（eGFR、血清アルドステロン、血清マグネシウム、SBP、DBP、心拍数及びアルブミン尿（UACR）の来院7（第29日±2日）におけるベースラインからの変化量の ANCOVA モデルに基づいた調整済み平均値及び両側95%CIを表 2.7.6.7-5に示す。

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

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

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

表 2.7.6.7-5 eGFR、血清アルドステロン、血清マグネシウム、SBP、DBP、心拍数及びアルブミン尿（UACR）の来院 7（第 29 日±2 日）におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値及び両側 95%CI（ANCOVA）（パート B）（FAS）

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

bpm beats per minute

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

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

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

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

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

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

心機能及び腎機能のバイオマーカー（BNP、NT-proBNP、ADMA、オステオポンチン、ガレクチン-3、シスタチン C、KIM-1、NGAL）の来院 7（第 29 日±2 日）におけるベースラインからの変化量の ANCOVA モデルに基づいた調整済み平均値及び両側 95%CI を表に表 2.7.6.7-6 に示す。

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

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

表 2.7.6.7-6 心機能及び腎機能のバイオマーカーの来院 7（第 29 日±2 日）におけるベースラインからの変化量の調整済み平均値及び両側 95%CI（ANCOVA）（パート B）（FAS）

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

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

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

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

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

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

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

安全性及び忍容性（有害事象、重篤な有害事象、ECG、臨床検査値）については 2.7.6.7.2.4.2〜2.7.6.7.2.4.8 に示す。血清カリウム値のベースラインからの変化量、血清マグネシウム値のベースラインからの変化量、血清カリウム値が 5.5mmol/L を超えた被験者の割合、重度の高カリウム血症（血清カリウム値が 6.0mmol/L 以上）の発現割合を 2.7.6.7.2.4.7 に示す。血圧及び心拍数の変化を 2.7.6.7.2.4.8 に示す。

2.7.6.7.2.3 薬物動態の結果

パート A

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

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

パート B

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

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

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

2.7.6.7.2.4 安全性の結果

2.7.6.7.2.4.1 治験薬の曝露状況

パート A

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

パート B

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

2.7.6.7.2.4.2 有害事象の要約

パート A

TEAE の要約を表 2.7.6.7-7 に示す。

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

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

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

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

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

表 2.7.6.7-7 TEAE の要約（パート A）（SAF）

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

TEAE treatment-emergent adverse event

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

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

パート B

TEAE の要約を表 2.7.6.7-8 に示す。

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

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

死亡は認められなかった。

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

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

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

表 2.7.6.7-8 TEAE の要約（パート B）（SAF）

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

Source: A52945/Table 14.3.1/2

2.7.6.7.2.4.3 有害事象

パートA

すべてのTEAEの発現例数及び発現割合を付表 2.7.6.7.a.1-1に示す。

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

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

すべての治験薬と関連のあるTEAEの発現例数及び発現割合を付表 2.7.6.7.a.1-3に示す。

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

治験薬と関連のあるTEAEは軽度が5/65例（7.7%）、中等度が2/65例（3.1%）であり、高度はなかった（表 2.7.6.7-7）。

パートB

すべてのTEAEの発現例数及び発現割合を付表 2.7.6.7.a.1-2に、SAFで1%（4例）以上にTEAEが発現したSOC並びにTEAEの発現例数及び発現割合を表 2.7.6.7-9に示す。

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

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

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

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

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

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

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

重症度が高度の TEAE が 6/392 例（1.5%）に認められ、軽度が 137 例（34.9%）、中等度が 75 例（19.1%）であった（表 2.7.6.7-8）。

すべての治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合を付表 2.7.6.7.a.1-4 に示す。

治験薬と関連のある TEAE の発現割合はスピロノラクトン群が 26/63 例（41.3%）で最も高かった。スピロノラクトン群は非盲検下で実施したことがこの結果の一因と考えられることに留意する必要がある（非盲検バイアス）。治験薬と関連のある TEAE の発現割合はプラセボ群で 7/65 例（10.8%）、フィネレノン 2.5mg 1 日 1 回投与群で 10/66 例（15.2%）、5mg 1 日 1 回投与群で 13/67 例（19.4%）、10mg 1 日 1 回投与群で 13/67 例（19.4%）及び 5mg 1 日 2 回投与群で 14/64 例（21.9%）であった（表 2.7.6.7-8）。

治験薬と関連のある TEAE において、発現割合が高かった SOC は「腎および尿路障害」が 29/392 例（7.4%）、次いで「臨床検査」が 23 例（5.9%）、「代謝および栄養障害」が 15 例（3.8%）、「胃腸障害」が 13 例（3.3%）、「神経系障害」が 9 例（2.3%）であった。「腎および尿路障害」の発現割合はプラセボ群が 2/65 例（3.1%）、フィネレノン 2.5mg 1 日 1 回投与群が 1/66 例（1.5%）、5mg 1 日 1 回投与群が 2/67 例（3.0%）、10mg 1 日 1 回投与群が 6/67 例（9.0%）、5mg 1 日 2 回投与群が 2/64 例（3.1%）及びスピロノラクトン群が 16/63 例（25.4%）で、スピロノラクトン群が高かった（付表 2.7.6.7.a.1-4）。

SAF で 4 例（1.0%）以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は、腎機能障害が 20/392 例（5.1%）、高カリウム血症が 12 例（3.1%）、血中クレアチニン増加が 10 例（2.6%）、下痢が 7 例（1.8%）、糸球体濾過率減少が 7 例（1.8%）、浮動性めまいが 5 例（1.3%）、悪心が 4 例（1.0%）、血中尿素増加が 4 例（1.0%）、腎不全が 4 例（1.0%）及び低血圧が 4 例（1.0%）であった（付表 2.7.6.7.a.1-4）。

重症度が高度の治験薬と関連のある TEAE は SAF で 4/392 例（1.0%）に発現し、軽度が 52 例（13.3%）、中等度が 27 例（6.9%）であった（表 2.7.6.7-8）。

表 2.7.6.7-9 SAF で 1%（4 例）以上に TEAE が発現した SOC 並びに TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

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

表 2.7.6.7-9 SAF で 1%（4 例）以上に TEAE が発現した SOC 並びに TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

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

Source: A52945/Table 14.3.1/6

2.7.6.7.2.4.4 死亡

パート A

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

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

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

パート B

パート B で死亡は認められなかった。

2.7.6.7.2.4.5 重篤な有害事象

パート A

重篤な TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.7-10 に示す。

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

表 2.7.6.7-10 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（パート A）（SAF）

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

Source: A52945/Table 14.3.1/7

パートB

重篤なTEAEの発現例数及び発現割合を表 2.7.6.7-11に示す。

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

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

治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現例数及び発現割合を付表 2.7.6.7.a.1-5 に示す。治験薬と関連のある重篤なTEAEはSAFで8/392例（2.0%）に認められた。各群の発現割合は、フィネレノン2.5mg 1日1回投与群で2/66例（3.0%）、5mg 1日2回投与群で1/64例（1.6%）、スピロノラクトン群で5/63例（7.9%）であった。プラセボ群、フィネレノン5mg 1日1回投与群及び 10mg 1 日 1 回投与群では治験薬と関連のある重篤な TEAE は認められなかった（表2.7.6.7-8）。フィネレノンの各用量群で治験薬と関連のある重篤なTEAEの発現割合に大きな違いはなかった。

表 2.7.6.7-11 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

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

表 2.7.6.7-11 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

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

Source: A52945/Table 14.3.1/8

2.7.6.7.2.4.6 その他の重要な有害事象

パート A

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.7-12 に示す。

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

表 2.7.6.7-12 治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数及び発現割合（パート A）（SAF）

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

Source: A52945/Table 14.3.1/13

パート B

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.7-13 に示す。

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

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

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

スピロノラクトン群で 3/63 例（4.8%）以上に認められた特に注目すべき TEAE は腎機能障害が 18 例（28.6%）、高カリウム血症が 7 例（11.1%）、疲労が 3 例（4.8%）、血中クレアチニン増加が 3 例（4.8%）であった（表 2.7.6.7-9）。

表 2.7.6.7-13 治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

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

表 2.7.6.7-13 治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

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

Source: A52945/Table 14.3.1/14

2.7.6.7.2.4.7 臨床検査

パートA

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

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

パートB

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

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

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

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

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

2.7.6.7.2.4.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

パートA

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

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

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

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

パートB

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

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

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

2.7.6.7.3 結論

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

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

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

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

参考文献一覧

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

2.7.6.7.a 付録

2.7.6.7.a.1 付表 2

付表 2.7.6.7.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（パート A）（SAF） 2

付表 2.7.6.7.a.1-2 TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF） 4

付表 2.7.6.7.a.1-3 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（パート A）（SAF） 11

付表 2.7.6.7.a.1-4 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF） 12

付表 2.7.6.7.a.1-5 治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF） 15

2.7.6.7.a.2 死亡した被験者の詳細 16

2.7.6.7.a.3 死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者の詳細 16

2.7.6.7.a.1 付表

付表 2.7.6.7.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（パート A）（SAF）

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

付表 2.7.6.7.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（パート A）（SAF）

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

Source: A52945/Table 14.3.1/5

付表 2.7.6.7.a.1-2 TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

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

付表 2.7.6.7.a.1-2 TEAEの発現例数及び発現割合（パートB）（SAF）

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

付表 2.7.6.7.a.1-2 TEAEの発現例数及び発現割合（パートB）（SAF）

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

付表 2.7.6.7.a.1-2 TEAEの発現例数及び発現割合（パートB）（SAF）

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

付表 2.7.6.7.a.1-2 TEAEの発現例数及び発現割合（パートB）（SAF）

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

付表 2.7.6.7.a.1-2 TEAEの発現例数及び発現割合（パートB）（SAF）

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

付表 2.7.6.7.a.1-2 TEAEの発現例数及び発現割合（パートB）（SAF）

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

Source: A52945/Table 14.3.1/6

付表 2.7.6.7.a.1-3 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（パート A）（SAF）

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

Source: A52945/Table 14.3.1/9

付表 2.7.6.7.a.1-4 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

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

付表 2.7.6.7.a.1-4 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

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

付表 2.7.6.7.a.1-4 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

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

Source: A52945/Table 14.3.1/10

付表 2.7.6.7.a.1-5 治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（パート B）（SAF）

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

Source: A52945/Table 14.3.1/12

2.7.6.7.a.2 死亡した被験者の詳細

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

パート B で死亡は認められなかった。

2.7.6.7.a.3 死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者の詳細

パート A における死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者の詳細については、A52945/Table 14.3.2/3 及び Section 15 を参照のこと。

パート B における死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者の詳細については、A52945/Table 14.3.2/4 及び Section 15 を参照のこと。