2.7.6.8 【国外試験】2型糖尿病又は中等度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 14564（報告書番号 PH-38020）

参照項目：5.3.5.1.6 PH-38020

2.7.6.8.1 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：173施設（オーストラリア、オーストリア、ブルガリア、カナダ、チェコ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、リトアニア、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、南アフリカ、韓国、スペイン、スウェーデン、台湾、トルコ、米国）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅱ相
最初の被験者の組入れ日：2013年6月17日 最後の被験者の完了日： 2014年12月9日	

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9（第90日±2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

- 複合エンドポイント〔来院9（第90日±2日）までに発現したすべての原因による死亡、心血管事象による入院又はWCHFのための緊急来院〕におけるフィネレノンの各用量の効果を評価する。
- 来院5（第30日±2日）、来院7（第60日±2日）及び来院9（第90日±2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5（第30日±2日）及び来院9（第90日±2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。

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、実薬対照、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、地域〔ヨーロッパ、北米、アジア、その他（オーストラリア、イスラエル及び南アフリカ）〕、合併症（2型糖尿病、CKD、2型糖尿病とCKDの両方）及び緊急来院時のミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬の使用状況（MR拮抗薬未使用、MR拮抗薬使用）を層別因子として行った。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。

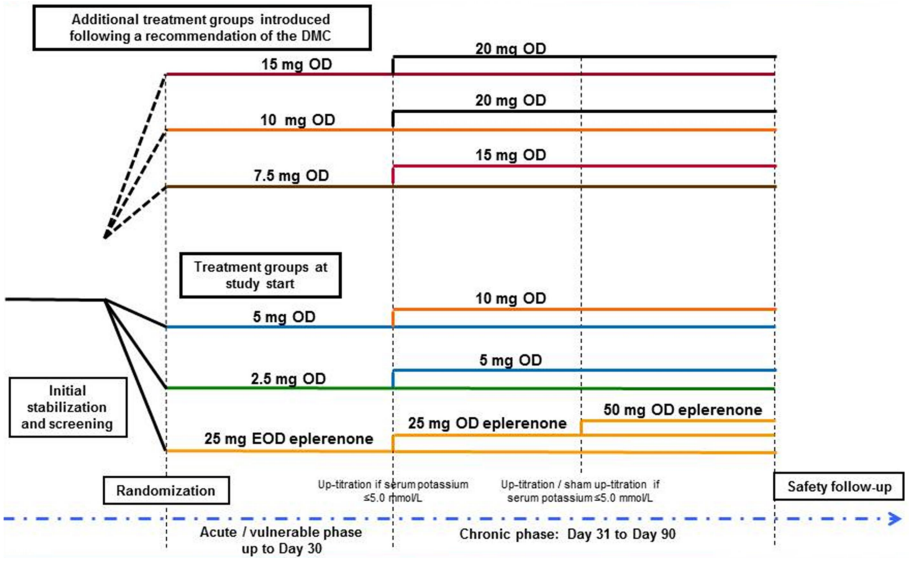
急性又は不安定期（第1日～第30日）：無作為割付けした被験者に対し、心不全の標準的治療に追加してフィネレノンの各用量又はエプレレノン25mg（隔日投与）のいずれかを投与した。フィネレノンは、まず2.5mg 1日1回及び5mg 1日1回投与について検討し、フィネレノンの2用量群

及びエプレレノン群に1：1：1の比で無作為割付けした。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、10mg又は15mgを1日1回投与する3用量群を追加した。新たな用量群追加が決定された後は、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1：1.5となるように無作為割付けを行った。最初に検討した低用量の2群と比較して、後から追加した高用量の3群の被験者数が少なくなることは許容した。

慢性期（第31日～第90日）：来院5（第30日±2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7（第60日±2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

2.5 mg OD, 5 mg OD, 7.5 mg OD, 10 mg OD, 15 mg OD or 20 mg OD = フィネレノンの各用量

治験薬投与期間中の血漿（治験実施計画書改訂1以降）又は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カリウム値が5.6mmol/L以上6.0mmol/L以下で、48時間以内に中央検査機関又は治験実施医療機関で再測定した血中カリウム値が5.6mmol/L以上の場合
- 中央検査機関で測定したカリウム値が6.0mmol/Lを超え、治験実施医療機関で測定した血中カリウム値が5.6mmol/L以上の場合
- 治験実施医療機関で測定したカリウム値が6.0mmol/Lを超えた場合（治験実施計画書改訂1以降）

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 5（第 30 日±2 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 5（第 30 日±2 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 7（第 60 日±2 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 5（第 30 日±2 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 5（第 30 日±2 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。参加した治験実施医療機関の国の法律により必要であれば、最低年齢はより高くすることを可能とした。
- 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 12 ヵ月以内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。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 400pg/mL 超又は NT-proBNP が 1,200pg/mL 超であるもの
- 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）
  - 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

（MDRD）〕[1] 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/1.73m^2 以上 60mL/min/1.73m^2 以下（MDRD）[1] 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）[2] 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）[3]（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[4]

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 9（第 90 日±2 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

- 入院及び死亡率：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頻度及び最初のイベント発現までの時間

  独立イベント判定委員会がすべての入院及び死亡について心血管系疾患に関連したものであるか否か評価した。
- 来院 5（第 30 日±2 日）及び来院 9（第 90 日±2 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
- 来院 5（第 30 日±2 日）、来院 7（第 60 日±2 日）及び来院 9（第 90 日±2 日）における BNP、ガラクチン－3、Ⅲ型プロコラーゲン N 末端ペプチド（PⅢNP）並びに NT-proBNP のベースライン値に対する比

薬物動態の評価項目：

来院 5（第 30 日±2 日）及び来院 9（第 90 日±2 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、体重及び体格指数（BMI）

「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）に含まれ、かつ、来院 9（第 90 日±2 日）までに死亡しない又は心血管系疾患による入院若しくは WCHF による緊急来院後に治験薬の投与を連続して 5 日以上中止していない被験者数として、フィネレノンの各用量群 130 例及びエプレレノン群 195 例

設定根拠：

主要評価項目である、来院 9（第 90 日±2 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（%）に基づいて被験者数を検討した。過去に実施した試験（試験 14563）において、フィネレノン 10mg を 1 日 1 回 1 ヵ月間投与した後の 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 37%であった。フィネレノン 5mg を 1 日 1 回投与、その後 10mg を 1 日 1 回投与に増量して合計 90 日間投与した場合の来院 9（第 90 日±2 日）における 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 37%と想定した。文献調査を行ったが、エプレレノンによる NT-proBNP のベースラインからの相対的変化について直接的な報告はなかった。

フィネレノンの 5 用量群それぞれとエプレレノン群との比較を計画していることから、エプレレノン群はフィネレノンの各用量群よりも被験者数を 50%多くすることとした。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が最も高用量のフィネレノン群で 37%、エプレレノン群では 21.4%の効果があると仮定し、片側 5%の有意水準の下で連続補正を用いた χ^2 検定を適用したとき、フィネレノンの各用量群が 1 群 130 例、エプレレノン群が 195 例のとき、検出力は 90%に達すると推定された。

フィネレノンの高用量の 3 群がすべて追加された場合、フィネレノンの 5 用量群に各 130 例、エプレレノン群に 195 例となり、必要な評価可能な被験者数は合計 845 例であった。スクリーニング時の不適格例を 30%、死亡又は入院後の治験薬投与中止により NT-proBNP のベースラインから相対

的減少が 30%以下（非奏効例）とみなされる被験者数を 20%と仮定した場合、スクリーニングすべき被験者数は 1,510 例となった。

しかし、フィネレノン又はエプレレノンの投与 90 日後における NT-proBNP が相対的に 30%減少する被験者の割合に関する信頼できる情報が利用可能ではなかったことから、本試験は探索的試験として実施し、有効性評価項目又はその他の評価項目について、検証的な検定は実施しなかった。

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連続して 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 7（第 60 日±2 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、有意水準を片側 5%とし連続補正を用いた χ^2 検定並びに地域、有意水準を両側 10%とし合併症及び緊急来院時の MR 拮抗薬の使用状況で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定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。試験の性質が探索的であるため検証的評価は行わなかった。

複合エンドポイント 1（すべての原因による死亡、心血管死又は WCHF のための緊急来院）並びにその他の入院及び死亡率に関する評価項目について、それぞれの生存割合（又はイベントが発現しなかった割合）及び最初のイベント発現までの時間とその両側 95%信頼区間（CI）を Kaplan-Meier 法を用いて推定し、有意水準を両側 5%とし Log-rank 検定を用いて探索的にフィネレノンの各用量群とエプレレノン群を比較した。

NT-proBNP について、来院 5（第 30 日±2 日）、来院 7（第 60 日±2 日）及び来院 9（第 90 日±2 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、用量群を主効果、割付けの層別因子（地域、合併症及び緊急来院時の MR 拮抗薬の使用状況）並びに心房細動の有無を固定効果とし、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、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%CI を算出した。BNP、ガラクチン－3 及び PⅢNP についても同様に解析した。また、NT-proBNP は来院 5（第 30 日±2 日）、来院 7（第 60 日±2 日）及び来院 9（第 90 日±2 日）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）について、用量群を主効果、層別因子（地域、合併症及び緊急来院時の MR 拮抗薬の使用状況）、心房細動の有無、時間及び用量×時間の相互作用を因子とし、NT-proBNP のベースラインの対数変換値を共変量とした混合効果反復測定モデル（MMRM）を用いて解析した。探索的に治療効果についての有意水準は両側 5%とした。

KCCQ（総合症状スコア、臨床要約スコア、総合要約スコア及び 7 ドメインの各スコア）及び EQ-5D-3L〔要約スコア及び EQ-5D 視覚的アナログスケール（VAS）スコア〕における来院 5（第 30 日±2 日）、来院 9（第 90 日±2 日）及び追跡調査時それぞれのベースラインからの変化量について、用量群を主効果、割付けの層別因子（地域、合併症及び緊急来院時の MR 拮抗薬の使用状況）

を固定効果とし、それぞれのベースライン値を共変量とした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、ベースラインからの変化量の差（フィネレノンーエプレレノン）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側95%CIを算出した。

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5（第30日±2日）及び来院9（第90日±2日）の血漿中濃度ー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。

また、母集団薬物動態解析法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。すべての安全性の評価項目は記述的に要約した。

血清カリウム値、eGFR並びに尿中アルブミン/クレアチニン比（UACR）及び血清クレアチニンの対数変換値のベースラインからの変化量について来院5（第30日±2日）、来院7（第60日±2日）及び来院9（第90日±2日）のそれぞれで、用量群を主効果、割付けの層別因子（地域、合併症及び緊急来院時のMR拮抗薬の使用状況）を固定効果とし、ベースライン値（UACR及び血清クレアチニン値については対数変換値）を共変量とした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、フィネレノンの各用量群とエプレレノン群の差（フィネレノンーエプレレノン）の点推定値（最小二乗平均値）及び両側95%CIを算出した。対数値（UACR及び血清クレアチニン値）については得られた結果を逆対数変換することでフィネレノンの各用量群とエプレレノン群との比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側95%CIを算出した。

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。

2.7.6.8.2 成績

2.7.6.8.2.1 試験対象集団

2.7.6.8.2.1.1 被験者の内訳

1,286例が試験に組入れられた。そのうち220例はスクリーニングで不適格となり、1,066例が無作為割付けされた。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）173例、フィネレノン5-10mg群165例、フィネレノン7.5-15mg群169例、フィネレノン10-20mg群170例、フィネレノン15-20mg群165例及びエプレレノン群224例であった。9例が治験薬の投与を受けず、1,057例が1回以上治験薬の投与を受けた（PH-38020/Table 14.1/3）。

無作為割付けされた1,066例のうち、750例（70.4%）が試験を完了し、316例（29.6%）が試験を中止した。治験薬投与を完了したのは768例（72.0%）で、298例（28.0%）は治験薬投与を中止した。治験薬投与中止例のうち、有害事象による中止が145例（13.6%）、同意撤回が99例（9.3%）、死亡が29例（2.7%）、治験薬の未投与が9例（0.8%）であった（PH-38020/Table 14.1/3、14.1/5）。

2.7.6.8.2.1.2 解析対象集団

無作為割付けされた 1,066 例のうち、治験薬が投与されなかった 9 例（0.8%）及び治験薬を 1 回以上投与されたが治験薬投与後のデータが収集されなかった 2 例（0.2%）を除いた 1,055 例（99.0%）を SAF とした。このうち 1,002 例（94.0%）を FAS、654 例（61.4%）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 49 例（4.6%）を除き、フィネレノンの投与を受けた 786 例（73.7%）を PKS とした（PH-38020/Table 14.1/2）。

2.7.6.8.2.1.3 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 2.7.6.8-1 に示す。

SAF において、人口統計学的特性は全般的に各群で同様であった。性別は男性が 74.3%（フィネレノン 7.5-15mg 群：124/167 例）～81.0%（フィネレノン 15-20mg 群：132/163 例）であった。人種は白人が 89.5%（フィネレノン 2.5-5mg 群：154/172 例）～93.9%（フィネレノン 5-10mg 群：153/163 例）、次いでアジア人が 3.1%（フィネレノン 5-10mg 群：5/163 例）～5.8%（フィネレノン 2.5-5mg 群：10/172 例）であった。年齢は 33～92 歳の範囲で、各群の中央値は 70（フィネレノン 7.5-15mg 群及び 15-20mg 群）～74.5 歳（フィネレノン 2.5-5mg 群）であった。BMI は SAF の約 3/4 の 763/1,055 例（72.3%）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 の幾何平均値が最も低かったのはフィネレノン 7.5-15mg 群（3676.58pg/mL）、BNP が最も低かったのはフィネレノン 15-20mg 群（549.71pg/mL）で、NT-proBNP、BNP 共に最も高かったのはフィネレノン 2.5-5mg 群（NT-proBNP：4985.40pg/mL、BNP：702.58pg/mL）であった。ベースライン時の血清カリウム値の算術平均値は 4.081（フィネレノン 2.5-5mg 群）～4.211mmol/L（フィネレノン 5-10mg 群）で、各群で同程度であった（PH-38020/Table 14.1/17）。

表 2.7.6.8-1 人口統計学的特性（SAF）

	Eplerenone N=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Age (years)							
Mean (SD)	72.38 (9.92)	72.53 (9.74)	71.81 (10.55)	69.27 (9.83)	71.27 (10.27)	69.20 (10.15)	71.15 (10.14)
Median	73.00	74.50	74.00	70.00	73.00	70.00	73.00
Range	33.0-91.0	46.0-90.0	33.0-89.0	33.0-92.0	41.0-92.0	38.0-91.0	33.0-92.0
Age group, n (%)							
18-≤45 years	1 (0.5)	0	2 (1.2)	3 (1.8)	2 (1.2)	3 (1.8)	11 (1.0)
>45-≤65 years	53 (24.0)	42 (24.4)	40 (24.5)	54 (32.3)	41 (24.3)	48 (29.4)	278 (26.4)
>65-≤75 years	77 (34.8)	53 (30.8)	48 (29.4)	63 (37.7)	61 (36.1)	63 (38.7)	365 (34.6)
>75 years	90 (40.7)	77 (44.8)	73 (44.8)	47 (28.1)	65 (38.5)	49 (30.1)	401 (38.0)
Age group (years), n (%)							
≤ median (SAF) 73 yrs	114 (51.6)	79 (45.9)	77 (47.2)	106 (63.5)	89 (52.7)	100 (61.3)	565 (53.6)
> median (SAF) 73 yrs	107 (48.4)	93 (54.1)	86 (52.8)	61 (36.5)	80 (47.3)	63 (38.7)	490 (46.4)
Sex, n (%)							
Man	170 (76.9)	135 (78.5)	126 (77.3)	124 (74.3)	128 (75.7)	132 (81.0)	815 (77.3)
Woman	51 (23.1)	37 (21.5)	37 (22.7)	43 (25.7)	41 (24.3)	31 (19.0)	240 (22.7)
Race, n (%)							
White	205 (92.8)	154 (89.5)	153 (93.9)	155 (92.8)	152 (89.9)	152 (93.3)	971 (92.0)
Black or African American	7 (3.2)	5 (2.9)	3 (1.8)	4 (2.4)	5 (3.0)	3 (1.8)	27 (2.6)
Asian	8 (3.6)	10 (5.8)	5 (3.1)	6 (3.6)	9 (5.3)	7 (4.3)	45 (4.3)
American Indian or Alaska Native	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (<0.1)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (<0.1)
Not reported	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0	2 (1.2)	1 (0.6)	6 (0.6)
Multiple	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	4 (0.4)

表 2.7.6.8-1 人口統計学的特性（SAF）

	Eplerenone N=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Ethnicity, n (%)							
Not Hispanic or Latino	220 (99.5)	168 (97.7)	158 (96.9)	166 (99.4)	164 (97.0)	158 (96.9)	1034 (98.0)
Hispanic or Latino	0	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.2)	8 (0.8)
Not reported	1 (0.5)	3 (1.7)	3 (1.8)	0	3 (1.8)	3 (1.8)	13 (1.2)
Region, n (%)							
Europe	169 (76.5)	130 (75.6)	128 (78.5)	131 (78.4)	133 (78.7)	132 (81.0)	823 (78.0)
North America	14 (6.3)	9 (5.2)	8 (4.9)	15 (9.0)	13 (7.7)	10 (6.1)	69 (6.5)
Asia	7 (3.2)	7 (4.1)	4 (2.5)	5 (3.0)	7 (4.1)	7 (4.3)	37 (3.5)
Others (Australia, Israel, South Africa)	31 (14.0)	26 (15.1)	23 (14.1)	16 (9.6)	16 (9.5)	14 (8.6)	126 (11.9)
Baseline weight (kg)							
n	220	172	163	167	169	163	1054
Mean (SD)	81.71 (16.56)	82.68 (19.91)	81.48 (17.57)	82.90 (16.64)	81.38 (19.40)	84.12 (21.51)	82.34 (18.56)
Median	80.00	80.55	79.00	82.00	76.60	82.00	80.00
Range	50.0-141.0	42.0-147.0	40.9-130.0	51.0-132.3	44.2-176.9	34.0-178.0	34.0-178.0
Baseline weight (kg) categories, n (%)							
<60 kg	15 (6.8)	19 (11.0)	12 (7.4)	10 (6.0)	12 (7.1)	15 (9.2)	83 (7.9)
60-<90 kg	139 (62.9)	93 (54.1)	104 (63.8)	102 (61.1)	104 (61.5)	91 (55.8)	633 (60.0)
≥90 kg	66 (29.9)	60 (34.9)	47 (28.8)	55 (32.9)	53 (31.4)	57 (35.0)	338 (32.0)
Missing	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Baseline height (cm)							
n	221	172	163	167	169	162	1054
Mean (SD)	168.88 (9.14)	170.18 (9.21)	169.07 (9.12)	169.82 (8.27)	168.60 (8.82)	170.89 (9.98)	169.53 (9.11)
Median	170.00	170.00	169.00	170.00	169.00	172.00	170.00
Range	141.0-190.0	148.0-196.0	138.0-187.0	150.0-195.0	144.5-195.0	138.0-192.0	138.0-196.0

表 2.7.6.8-1 人口統計学的特性（SAF）

	Eplerenone N=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Baseline BMI (kg/m^2)							
n	220	172	163	167	169	162	1053
Mean (SD)	28.62 (5.19)	28.36 (5.58)	28.46 (5.56)	28.76 (5.52)	28.50 (5.82)	28.77 (6.22)	28.58 (5.62)
Median	27.85	27.15	27.70	28.00	27.60	27.95	27.80
Range	18.4-50.2	17.2-44.9	16.3-46.2	18.3-44.1	16.7-57.6	12.8-53.9	12.8-57.6
Baseline BMI (kg/m^2) categories, n (%)							
≤18.5 kg/m^2	3 (1.4)	4 (2.3)	4 (2.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	16 (1.5)
18.5-<25 kg/m^2	55 (24.9)	48 (27.9)	38 (23.3)	44 (26.3)	49 (29.0)	40 (24.5)	274 (26.0)
≥25 kg/m^2	162 (73.3)	120 (69.8)	121 (74.2)	122 (73.1)	119 (70.4)	119 (73.0)	763 (72.3)
Missing	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)
Smoking history, n (%)							
Never	107 (48.4)	79 (45.9)	76 (46.6)	70 (41.9)	78 (46.2)	60 (36.8)	470 (44.5)
Former	101 (45.7)	87 (50.6)	70 (42.9)	85 (50.9)	77 (45.6)	90 (55.2)	510 (48.3)
Current	13 (5.9)	6 (3.5)	16 (9.8)	11 (6.6)	14 (8.3)	13 (8.0)	73 (6.9)
Missing	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	2 (0.2)
Other tobacco history, n (%)							
Never	212 (95.9)	166 (96.5)	158 (96.9)	162 (97.0)	163 (96.4)	155 (95.1)	1016 (96.3)
Former	6 (2.7)	6 (3.5)	1 (0.6)	4 (2.4)	5 (3.0)	7 (4.3)	29 (2.7)
Current	2 (0.9)	0	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	7 (0.7)
Missing	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	3 (0.3)
Alcohol use, n (%)							
Abstinent	130 (58.8)	109 (63.4)	92 (56.4)	98 (58.7)	106 (62.7)	96 (58.9)	631 (59.8)
Light	82 (37.1)	52 (30.2)	60 (36.8)	56 (33.5)	59 (34.9)	58 (35.6)	367 (34.8)
Moderate	9 (4.1)	10 (5.8)	10 (6.1)	9 (5.4)	4 (2.4)	8 (4.9)	50 (4.7)
Heavy	0	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.4)	0	1 (0.6)	7 (0.7)

Source: PH-38020/Table 14.1/9

病歴

病歴は、全体的に各群間で同様であった。SAF において 1,055 例全例が慢性心不全を有しており、678 例（64.3％）が 2 型糖尿病、768 例（72.8％）が慢性腎不全を有していた（PH-38020/Table 14.1/25）。398 例（37.7％）が糖尿病で CKD を合併しており、280 例（26.5％）が糖尿病のみで CKD は合併していなかった。370 例（35.1％）は CKD のみを合併していた。虚血性心疾患は約半数の 679 例（64.4％）であった。緊急来院前の NYHA 機能分類の分布は平均すると最も重症度が高かったのはフィネレノン 5-10mg 群でⅡ度が 49/163 例（30.1％）、Ⅲ度が 98 例（60.1％）、Ⅳ度が 16 例（9.8％）、最も重症度が低かったのはフィネレノン 10-20mg 群でⅡ度が 79/169 例（46.7％）、Ⅲ度が 80 例（47.3％）、Ⅳ度が 10 例（5.9％）であった。緊急来院前 5 日以内に MR 拮抗薬を使用していた被験者の割合は 41.6％（エプレレノン群：92/221 例）～44.8％（フィネレノン 5-10mg 群：73/163 例）で、各群間で同程度であった。LVEF の算術平均値は 28.5％（フィネレノン 7.5-15mg 群）～29.8％（エプレレノン群）の範囲であった。ベースライン時の ECG で心房細動が認められた被験者の割合はフィネレノンの各用量群いずれも約 40％で、36.5％（フィネレノン 7.5-15mg 群：61/167 例）～42.9％（フィネレノン 5-10mg 群：70/163 例）、エプレレノン群では 48.4％（107/221 例）であった（PH-38020/Table 14.1/17）。

その他の既往歴として、775/1,055 例（73.5％）が高血圧、622 例（59.0％）が心房細動（ベースライン時の ECG 所見ではなく、病歴として記録されたもの）を有していた。SAF の 20％以上が有していた他の既往歴は、冠動脈疾患、心筋梗塞、心筋虚血及び高脂血症であった（PH-38020/Table 14.1/25）。

前治療薬及び併用薬

SAF において、1,017/1,055 例（96.4％）が少なくとも 1 剤の前治療薬（治験薬の投与前に開始し終了した薬剤）を使用していた。前治療薬を使用していた被験者の割合は各群で同程度であった。ほとんどすべての被験者である 1,007 例（95.5％）が心血管系に作用する薬剤を前治療薬として使用していた（PH-38020/Table 14.1/34）。

SAF において、1,055 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使用を開始した薬剤）を使用した。利尿薬は 1,049 例（99.4％）、抗血栓薬は 1,004 例（95.2％）とほとんどすべての被験者が併用していた（PH-38020/Table 14.1/26）。

ACEI、ARB、β遮断薬、利尿薬、カルシウム拮抗薬、カリウム補給剤、CYP3A4 誘導薬、CYP3A4 阻害薬（弱い/中等度/強い）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 2.7.6.8-2 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、1,049/1,055 例（99.4％）が併用していた。次いで、β遮断薬が 967 例（91.7％）、ACEI が 675 例（64.0％）、弱い CYP3A4 阻害薬が 410 例（38.9％）、カリウム補給剤が 367 例（34.8％）、ARB が 255 例（24.2％）であった。新たな併用薬（治験薬の開始後に開始した薬剤）として注目した薬剤を使用した被験者は 941 例（89.2％）であった。最も使用割合が高かったのは利尿薬で 892 例（84.5％）が新たな併用薬として使用した（PH-38020/Table 14.1/33）。注目した併用薬及び新たな併用薬を使用した被験者の割合は各群で同程度であった。

表 2.7.6.8-2 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=221 (100%)		2.5-5 mg OD N=172 (100%)		5-10 mg OD N=163 (100%)		7.5-15 mg OD N=167 (100%)		10-20 mg OD N=169 (100%)		15-20 mg OD N=163 (100%)		Total N=1055 (100%)	
At least one concomitant medication of interest	221	(100.0)	172	(100.0)	163	(100.0)	167	(100.0)	169	(100.0)	163	(100.0)	1055	(100.0)
ACEI	135	(61.1)	110	(64.0)	107	(65.6)	113	(67.7)	105	(62.1)	105	(64.4)	675	(64.0)
ARB	55	(24.9)	41	(23.8)	44	(27.0)	35	(21.0)	37	(21.9)	43	(26.4)	255	(24.2)
Beta-blocker	200	(90.5)	156	(90.7)	153	(93.9)	154	(92.2)	154	(91.1)	150	(92.0)	967	(91.7)
Diuretics	221	(100.0)	171	(99.4)	162	(99.4)	166	(99.4)	166	(98.2)	163	(100.0)	1049	(99.4)
Calcium channel blockers	33	(14.9)	29	(16.9)	21	(12.9)	24	(14.4)	26	(15.4)	21	(12.9)	154	(14.6)
Potassium supplements	80	(36.2)	69	(40.1)	61	(37.4)	51	(30.5)	50	(29.6)	56	(34.4)	367	(34.8)
CYP3A4 inducers	6	(2.7)	4	(2.3)	4	(2.5)	1	(0.6)	6	(3.6)	4	(2.5)	25	(2.4)
Strong CYP3A4 inhibitors	2	(0.9)	3	(1.7)	0		4	(2.4)	2	(1.2)	3	(1.8)	14	(1.3)
Moderate CYP3A4 inhibitors	5	(2.3)	5	(2.9)	4	(2.5)	1	(0.6)	6	(3.6)	6	(3.7)	27	(2.6)
Weak CYP3A4 inhibitors	90	(40.7)	67	(39.0)	67	(41.1)	60	(35.9)	64	(37.9)	62	(38.0)	410	(38.9)
CYP2C8 inhibitors	2	(0.9)	1	(0.6)	0		1	(0.6)	2	(1.2)	1	(0.6)	7	(0.7)

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

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

Source: PH-38020/Table 14.1/29

2.7.6.8.2.2 有効性の結果

2.7.6.8.2.2.1 治験薬の投与状況

FASにおいて、服薬遵守率は98.1%であり、各群で同様であった。FASの954/1,002例（95.2%）が服薬遵守率80%～120%の範囲内であった（PH-38020/Table 14.1/45）。

FASにおいて、治験薬の投与期間は810/1,002例（80.8%）が62日間を超えていた。各群の投与期間の中央値はすべて90.0日であった（PH-38020/Table 14.1/39）。

2.7.6.8.2.2.2 主要評価項目

来院9（第90日±2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 2.7.6.8-3に示す。

奏効率は、フィネレノンの各用量群が30.9%（フィネレノン2.5-5mg群）～38.8%（フィネレノン 10-20mg 群）、エプレレノン群が 37.2%であった。奏効率について連続補正を用いたχ^2検定で有意水準を名目上の片側 5%とし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とき、フィネレノンの各用量群はいずれもエプレレノン群よりも統計学的に有意な高い奏効率は示さなかった。この説明として、被験者数設定において仮定した奏効率がフィネレノン群では想定どおりであったのに対して、エプレレノン群では仮定した奏効率（21.4%）よりも高い結果（37.2%）であったことが考えられた。

表 2.7.6.8-3 来院9（第90日±2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）

		Responders at Visit 9 (Day 90±2)			Treatment difference (finerenone – eplerenone)			
Actual treatment	N	n	%	90% CI[a]	Mean	SE	90% CI[b]	p-value[c]
Eplerenone	207	77	37.2	[31.6; 43.1]				
2.5-5 mg OD	162	50	30.9	[24.9; 37.4]	-6.3	0.049	[-14.9; 2.3]	0.8771
5-10 mg OD	157	51	32.5	[26.3; 39.2]	-4.7	0.050	[-13.4; 4.0]	0.7945
7.5-15 mg OD	158	59	37.3	[30.9; 44.1]	0.1	0.051	[-8.5; 8.8]	0.5000
10-20 mg OD	160	62	38.8	[32.3; 45.5]	1.6	0.051	[-7.1; 10.2]	0.4225
15-20 mg OD	158	54	34.2	[27.9; 40.9]	-3.0	0.051	[-11.7; 5.7]	0.6865

For missing Visit 9 (Day 90±2) data, a last observation carried forward approach was used for subjects not considered as non-responders, where the higher NT-proBNP value from the premature discontinuation measurement and the 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 9 (Day 90±2) or experienced permanent (≥5 consecutive days) withdrawal of study drug after a CV hospitalization or emergency presentation due to WCHF were considered as "non-responders" 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 Chi-square test with continuity correction.

Source: PH-38020/Table 14.2/30

PPS を対象として実施した補足的解析の結果では、来院 9（第 90 日±2 日）の奏効率はフィネレノン 10-20mg 群が 45.2%、フィネレノン 15-20mg 群が 44.0%で、エプレレノン群の 38.5%と比較して高かった。しかし、その差（フィネレノンーエプレレノン）の両側 90%CI はフィネレノンの各用量群のいずれも 0 を含んでいた（PH-38020/Table 14.2/609）。

異なる補完方法を用いて実施した感度分析の結果において、欠測値の補完方法の影響は認められなかった（PH-38020/Table 14.2/37、14.2/38、14.2/45、14.2/46、14.2/53、14.2/54、14.2/61、14.2/62）。定義から予測されたように、最悪値による補完を用いたとき来院 9（第 90 日±2 日）の奏効率はフィネレノンのすべての用量群よりもエプレレノン群が高かった（PH-38020/Table 14.2/53、14.2/54）。

部分集団の解析の結果、合併症ごとの部分集団では、エプレレノン群の来院 9（第 90 日±2 日）の奏効率は CKD を合併しない糖尿病の被験者（45.3%）が CKD と糖尿病の両方を合併する被験者（35.9%）又は CKD のみを合併する被験者（32.9%）よりも高かった。CKD を合併しない糖尿病の被験者での来院 9（第 90 日±2 日）の奏効率はフィネレノンのすべての用量群〔26.0%（15-20mg 群）～42.2%（10-20mg 群）〕よりもエプレレノン群（45.3%）が高かった。CKD と糖尿病の両方を合併する被験者では、フィネレノンの高用量の 3 群（7.5-15 群：43.1%、10-20mg 群：39.0%及び 15-20mg 群：41.1%）がエプレレノン群（35.9%）より高く、CKD のみを合併する被験者でも同様にフィネレノンの高用量の 3 群（7.5-15mg 群：35.8%、10-20mg 群：35.7%及び 15-20mg 群：34.0%）がエプレレノン群（32.9%）より高かった。しかし、その差（フィネレノンーエプレレノン）の両側 90%CI はフィネレノンの各用量群のいずれも 0 を含んでいた（PH-38020/Table 14.2/35）。

緊急来院時の MR 拮抗薬の使用状況ごとの部分集団では、エプレレノン群の来院 9（第 90 日±2 日）の奏効率は MR 拮抗薬未使用の被験者（43.4%）が MR 拮抗薬を使用した被験者（28.2%）よりも高かった。MR 拮抗薬未使用の被験者での来院 9（第 90 日±2 日）の奏効率はフィネレノンのすべての用量群（2.5-5mg 群で 30.1%～15-20mg 群で 41.8%）よりもエプレレノン群（43.4%）が高かった。MR 拮抗薬を使用した被験者では、フィネレノン 2.5-5mg 群（31.9%）、7.5-15mg 群（33.3%）及び 10-20mg 群（35.2%）がエプレレノン群（28.2%）より高かった。しかし、その差の両側 90%CI はフィネレノンの各用量群のいずれも 0 を含んでいた（PH-38020/Table 14.2/36）。

2.7.6.8.2.2.3 探索的評価項目

NT-proBNP の変化

NT-proBNP について、来院 5（第 30 日±2 日）、来院 7（第 60 日±2 日）及び来院 9（第 90 日±2 日）それぞれのベースラインに対する比の ANCOVA モデルに基づいた点推定値（最小二乗平均値）及びその両側 95%CI、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ける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 ANCOVA モデルに基づいた点推定値（最小二乗平均値）及び両側 95%CI を表 2.7.6.8-4 に示す。

来院 5（第 30 日±2 日）、来院 7（第 60 日±2 日）及び来院 9（第 90 日±2 日）における NT-proBNP のベースラインからの変化（対数変換値でのベースラインに対する比）において、フィネレノンのいずれの用量群もエプレレノン群と比較してより大きな NT-proBNP の低下は示さなかった。ANCOVA モデルに基づいた NT-proBNP のベースラインとの比の点推定値（最小二乗平均値）は、来院 9（第 90 日±2 日）においてフィネレノンの各用量群では 0.723（5-10mg 群）～0.790（2.5-5mg 群）、エプレレノン群では 0.680 であった。

MMRM を用いた解析の結果は ANCOVA の結果と同様であった（PH-38020/Table 14.2/158）。

表 2.7.6.8-4 ANCOVA モデルに基づいた NT-proBNP の来院 5（第 30 日±2 日）、来院 7（第 60 日±2 日）及び来院 9（第 90 日±2 日）それぞれのベースラインに対する比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 95%CI 並びにフィネレノンの各用量群とエプレレノン群とのベースラインからの変化の比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 95%CI（FAS）

Visit	p-value for main factors[a]	Actual treatment	N	LS mean ratio to baseline	95% CI of ratio to baseline	LS mean ratio finerenone/ eplerenone	95% CI of ratio finerenone/ eplerenone	p-value for treatment ratio[b]
Visit 5	0.3238; 0.0139; <.0001; 0.0472; 0.2469	Eplerenone	177	0.887	[0.775, 1.014]			
		2.5-5 mg OD	136	0.968	[0.835; 1.122]	1.092	[0.926; 1.287]	0.2960
		5-10 mg OD	138	0.825	[0.713; 0.954]	0.930	[0.789; 1.096]	0.3865
		7.5-15 mg OD	144	0.829	[0.719; 0.956]	0.935	[0.795; 1.101]	0.4204
		10-20 mg OD	141	0.806	[0.698; 0.930]	0.909	[0.772; 1.070]	0.2505
		15-20 mg OD	135	0.882	[0.761; 1.022]	0.995	[0.843; 1.174]	0.9487
Visit 7	0.8919; 0.0011; <.0001; 0.0223; 0.0110	Eplerenone	153	0.785	[0.669; 0.922]			
		2.5-5 mg OD	130	0.857	[0.723; 1.017]	1.092	[0.901; 1.323]	0.3699
		5-10 mg OD	126	0.814	[0.687; 0.964]	1.036	[0.854; 1.258]	0.7174
		7.5-15 mg OD	125	0.791	[0.668; 0.936]	1.007	[0.829; 1.224]	0.9432
		10-20 mg OD	137	0.782	[0.665; 0.921]	0.996	[0.824; 1.204]	0.9663
		15-20 mg OD	129	0.851	[0.719; 1.008]	1.084	[0.894; 1.315]	0.4120
Visit 9	0.8191; 0.0024; 0.0011; 0.0496; 0.0020	Eplerenone	142	0.680	[0.571; 0.810]			
		2.5-5 mg OD	118	0.790	[0.655; 0.953]	1.162	[0.941; 1.436]	0.1629
		5-10 mg OD	119	0.723	[0.601; 0.871]	1.064	[0.862; 1.313]	0.5641
		7.5-15 mg OD	117	0.737	[0.612; 0.888]	1.084	[0.877; 1.340]	0.4562
		10-20 mg OD	129	0.739	[0.619; 0.883]	1.087	[0.884; 1.335]	0.4288
		15-20 mg OD	120	0.760	[0.633; 0.913]	1.118	[0.906; 1.380]	0.2983

ANCOVA with factors treatment group, comorbidities, MRA use at emergency presentation, region, and atrial fibrillation, and with log-transformed baseline value as covariate.

[a] F-test of equal means between the factor levels: treatment, comorbidities, MRA use at emergency presentation, region, atrial fibrillation (in that order).

[b] Two-sided t-test of ratio finerenone/eplerenone equals 1.

Source: PH-38020/Table 14.2/157

入院及び死亡率

入院及び死亡率に関する評価項目（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）のすべてで、FAS におけるフィネレノン 2.5-5mg 群から 10-20mg 群の間で用量と相関する発現割合の低下がみられた。各イベントが発現した被験者の割合（%）はフィネレノン 5-10mg 群及び 7.5-15mg 群ではエプレレノン群と比較して同程度又はより低かったが、各カテゴリーでの最も低い発現割合はフィネレノン 10-20mg 群でみられた。この傾向は既に治療薬の投与期間の初期、すなわち第 30 日に既にみられ、追跡調査終了時まで維持された（PH-38020/Table 14.2/181）。

入院及び死亡率に関する各評価項目の初回発現までの時間のハザード比（フィネレノン/エプレレノン）はフィネレノン 5-10mg 群、7.5-15mg 群及び 10-20mg 群で一貫して 1 を下回っており、フィネレノン 10-20mg 群が最も低かった。FAS におけるフィネレノン 10-20mg 群のエプレレノン群に対するハザード比（両側 95%CI、Log-rank 検定による名目上の p 値）は、心血管系疾患による最初の入院までの時間のハザード比 0.56（0.34～0.93、p＝0.0229）、WCHF のための最初の緊急来院までの時間のハザード比 0.58（0.33～1.02、p＝0.0538）、すべての原因による死亡までの時間のハザード比 0.14（0.02～1.07、p＝0.0262）、心血管死までの時間のハザード比 0.00（フィネレノン 10-20mg 群では心血管死は発現しなかった、p＝0.0108）、複合エンドポイント 1 に含まれる最初のイベント発現までの時間のハザード比 0.56（0.35～0.90、p＝0.0157）及び複合エンドポイント 2 に含まれる最初のイベント発現までの時間のハザード比 0.54（0.33～0.87、p＝0.0108）であった（PH-38020/Table 14.2/210、14.2/212、14.2/214、14.2/216、14.2/218、14.2/220）。

なお、FAS の 1 例で誤って WCHF による入院事象がデータベースから削除された。当該被験者が含まれるフィネレノン 7.5-15mg 群の追跡調査終了時までの心血管系疾患による入院は 36/158 例（22.8%）であり（PH-38020/Table 14.2/181）、この 1 例を追加した場合の結果への影響は無視し得るものと考えられ、データベースの修正は実施しなかった。更に、治験薬投与終了 3 日後までに発現した TEAE により死亡した 1 例が誤って FAS から除外された。この被験者はフィネレノン 5-10mg 群であった。FAS において、フィネレノン 5-10mg 群では第 60 日までに 3/157 例（1.9%）、第 90 日までに 4 例（2.5%）が死亡した（PH-38020/Table 14.2/181）。第 60 日までに死亡し、治験薬投与開始後の NT-proBNP 値が得られていないこの 1 例を追加した場合の結果への影響は無視し得るものと考えられ、試験結果の全体的な解釈に重大な影響はないと考えられたことから、データベースの修正は実施しなかった。当該被験者の死亡に至った TEAE は安全性の結果に含まれ、症例の詳細（経過）は PH-38020/Section 15 に記載した。

HRQoL

被験者の自己評価による QOL 評価の結果は、入院及び死亡率に関する評価項目の結果を裏付けた。KCCQ のドメインスコア及び EQ-5D-3L のインデックススコアにおいて最も大きな改善はフィネレノン 7.5-15mg 群及び 10-20mg 群でみられた。KCCQ の来院 9（第 90 日±2 日）における全体症状スコアのベースラインからの変化量の平均値はフィネレノン 7.5-15mg 群（29.3）及び 10-20mg 群（28.3）がエプレレノン群（24.3）と比較して大きかった（PH-38020/Table 14.2/548）。来院 9（第 90 日±2 日）における全体症状スコアの ANCOVA に基づくフィネレノン群とエプレレノン群の差の点推定値（両側 95%CI）はフィネレノン 7.5-15mg 群で 4.85（－0.74～10.44）及び 10-20mg 群で 2.21（－3.24～7.66）であった（PH-38020/Table 14.2/558）。来院 9（第 90 日±2 日）において KCCQ の全体症状スコアがベースラインから 10 ポイント以上増加した被験者の割合はフィネレノン 7.5-15mg 群が 77.1%（91/118 例）及び 10-20mg 群が 79.8%（103/129 例）、エプレレノン群が 66.7%（94/141 例）であった（PH-38020/Table 14.2/567）。KCCQ の臨床要約スコア及び総合要約スコアの結果も全体症状スコアと同様であった（PH-38020/Table 14.2/568、14.2/569）。

EQ-5D-3L の要約スコアでも、来院 9（第 90 日±2 日）におけるベースラインからの変化量の平均値でフィネレノン 10-20mg 群（0.10）がエプレレノン群（0.08）と比較してより大きな改善がみられた（PH-38020/Table 14.2/574）。

有効性のバイオマーカー（BNP、ガラクチン−3 及び PⅢNP）

PⅢNP は、来院 9（第 90 日±2 日）におけるベースラインとの比において、ANCOVA モデルに基づいたエプレレノン群に対するフィネレノン群の比の点推定値（最小二乗平均値）がフィネレノン 2.5-5mg 群で 1.113（両側 95％CI：1.015～1.221）と最も大きかったことを除き（PH-38020/Table 14.2/173）、BNP 及び PⅢNP への効果に各群間に差はみられなかった（PH-38020/Table 14.2/171）。

ガラクチン−3 は、来院 9（第 90 日±2 日）におけるベースラインとの比において、ANCOVA モデルに基づいたエプレレノン群に対するフィネレノン群の比の点推定値（最小二乗平均値）がフィネレノン 10-20mg 群及び 15-20mg 群で 1 を下回った。エプレレノン群に対するフィネレノン 15-20mg 群の比の点推定値（最小二乗平均値）は 0.896（両側 95%CI：0.813～0.988）で、名目上の p 値（両側 t 検定）は 0.0285 であった（PH-38020/Table 14.2/172）。

2.7.6.8.2.3 薬物動態の結果

来院 5（第 30 日±2 日）及び来院 9（第 90 日±2 日）における各カテゴリー（投与後時間）で観察された血漿中フィネレノン濃度（中央値）の最高値及びそれが認められた投与後時間を表 2.7.6.8-5 に示す。

各カテゴリー（投与後時間）で観察された血漿中フィネレノン濃度（中央値）の最高値はほとんどが投与（＞）60～75 分後に認められ、用量の増加に伴い上昇することが示唆された。来院 9（第 90 日±2 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 2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg 及び 20mg を 1 日 1 回経口投与したとき、それぞれ 0.370μg/L（n＝6）、0.242μg/L（n＝92）、0.422μg/L（n＝9）、0.672μg/L（n＝103）、0.639μg/L（n＝98）及び 0.854μg/L（n＝177）であった。フィネレノンの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-38020/Table 14.4/1）。

表 2.7.6.8-5 来院 5（第 30 日±2 日）及び来院 9（第 90 日±2 日）における血漿中フィネレノン濃度（中央値）の最高値及びその投与後時間（PKS）

Dose [mg]	n		Highest median finerenone concentration across time intervals (µg/L)		Time interval it was observed in (min)	
	Visit 5	Visit 9	Visit 5	Visit 9	Visit 5	Visit 9
2.5	49	4	18.6	27.4	60-75	30-45
5.0	26	30	39.5	48.7	>75-90	>45-60
7.5	44	4	60.75	77.75	60-75	30-45
10	47	17	74.9	85.9	60-75	>60-75
15	43	21	134	112	60-75	>60-75
20	NA	8	NA	186.5	NA	>75-90

NA: not available

Source: PH-38020/Table 14.4/1

2.7.6.8.2.4 安全性の結果

2.7.6.8.2.4.1 治験薬の曝露状況

治験薬曝露量の要約を表 2.7.6.8-6 に示す。

SAF におけるフィネレノンの総曝露量はフィネレノン 2.5-5mg 群の 5mg からフィネレノン 15-20mg 群の 1,800mg 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、来院 5（第 30 日±2 日）において試験に参加していた被験者数を母数として算出した増量した被験者の割合は、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 92.4%（133/144 例）、92.1%（129/140 例）、91.9%（136/148 例）、89.7%（131/146 例）及び 86.3%（120/139 例）であり、用量増加に伴い低下した。エプレレノン群で、来院 5（第 30 日±2 日）及び来院 7（第 60 日±2 日）に増量した被験者の割合（それぞれの時点で試験に参加していた被験者数を母数として算出した）は 96.2%（175/182 例）及び 91.8%（145/158 例）であった（PH-38020/Table 14.1/56）。

表 2.7.6.8-6 治験薬曝露量（SAF）

		Eplerenone N=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)
Extent of exposure (mg)	N	209	167	160	163	162	157
	n missing	12	5	3	4	7	6
	Mean	1914.29	288.88	601.06	914.54	1220.25	1338.57
	SD	1000.49	131.33	257.20	368.85	500.89	519.05
	Min	12.5	5.0	10.0	7.5	10.0	15.0
	Median	2512.50	367.50	737.50	1102.50	1470.00	1610.00
	Max	3062.5	395.0	835.0	1215.0	1720.0	1800.0

As Eplerenone was initially dosed at 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-38020/Table 14.1/53

2.7.6.8.2.4.2 有害事象の要約

TEAE の要約を表 2.7.6.8-7 に示す。

SAF において、779/1,055 例（73.8%）に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。フィネレノンの各用量群及びエプレレノン群で TEAE の発現割合は同程度で、フィネレノンの各用量群のうち最も発現割合が低かったのは 7.5-15mg 群 105/167 例（62.9%）、最も高かったのは 15-20mg 群 128/163 例（78.5%）で、エプレレノン群では 170/221 例（76.9%）であった。フィネレノンの各用量群で用量と相関する TEAE の発現割合の上昇はみられなかった。

急性又は不安定期〔来院1（第1日）～来院5（第30日±2日）〕では、SAFにおいて587/1,055例（55.6%）に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。フィネレノンの各用量群及びエプレレノン群 TEAE の発現割合は同程度であり、フィネレノンの各用量群で用量と相関する発現割合の上昇はみられなかった（PH-38020/Table 14.3.1/3）。

SAF において、189/1,055 例（17.9%）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及びエプレレノン群で治験薬と関連のある TEAE を発現した被験者の割合は同程度で、フィネレノンの各用量群のうち最も発現割合が低かったのは 10-20mg 群 27/169 例（16.0%）、最も高かったのは 2.5-5mg 群 34/172 例（19.8%）で、エプレレノン群では 39/221 例（17.6%）であった。

SAF において、死亡は 67/1,055 例（6.4%）に認められ（PH-38020/14.3.1/1）、このうち死亡に至った TEAE は 44 例（4.2%）に認められた。各群の死亡に至った TEAE の発現割合は、フィネレノンの各用量群のうち最も発現割合が低かったのは10-20mg群1/169例（0.6%）、最も高かったのは2.5-5mg群13/172例（7.6%）で、エプレレノン群では11/221例（5.0%）であった。

重篤な TEAE は、SAF において 351/1,055 例（33.3%）に認められた。各群の重篤な TEAE を発現した被験者の割合は、フィネレノンの各用量群のうち最も発現割合が低かったのは 10-20mg 群 46/169 例（27.2%）、最も高かったのは 2.5-5mg 群 72/172 例（41.9%）で、エプレレノン群では 77/221 例（34.8%）であった。治験薬と関連のある重篤な TEAE は SAF において 54/1,055 例（5.1%）に認められた。治験薬と関連のある重篤な TEAE は広く各群に認められ、発現割合は同程度であった。

治験薬の投与中止に至ったTEAEは、SAFにおいて141/1,055例（13.4%）に認められた。各群の治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者の割合は、フィネレノンの各用量群のうち最も発現割合が低かったのは10-20mg群で17/169例（10.1%）、最も高かったのは5-10mg群で25/163 例（15.3%）、エプレレノン群では 32/221 例（14.5%）であった。フィネレノンの各用量群で用量と相関する治験薬の投与中止に至ったTEAEの発現割合の上昇はみられなかった。

特に注目すべき有害事象は、SAF において 204/1,055 例（19.3%）に認められた。各群の特に注目すべき有害事象を発現した被験者の割合は、フィネレノンの各用量群のうち最も発現割合が低かったのは 10-20mg 群で 25/169 例（14.8%）、最も高かったのは 2.5-5mg 群で 38/172 例（22.1%）、エプレレノン群では44/221例（19.9%）であった。

表 2.7.6.8-7 TEAE の要約（SAF）

	Eplerenone N=221 (100%)		2.5-5 mg OD N=172 (100%)		5-10 mg OD N=163 (100%)		7.5-15 mg OD N=167 (100%)		10-20 mg OD N=169 (100%)		15-20 mg OD N=163 (100%)		Total N=1055 (100%)	
Number (%) of subjects with TEAEs														
Any AE	170	(76.9)	132	(76.7)	124	(76.1)	105	(62.9)	120	(71.0)	128	(78.5)	779	(73.8)
Any study drug-related AE	39	(17.6)	34	(19.8)	28	(17.2)	32	(19.2)	27	(16.0)	29	(17.8)	189	(17.9)
Any AE related to procedures required by the protocol	0		0		1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	2	(0.2)
Maximum intensity for any AE														
MILD	64	(29.0)	46	(26.7)	52	(31.9)	35	(21.0)	55	(32.5)	47	(28.8)	299	(28.3)
MODERATE	70	(31.7)	49	(28.5)	47	(28.8)	44	(26.3)	40	(23.7)	59	(36.2)	309	(29.3)
SEVERE	36	(16.3)	37	(21.5)	25	(15.3)	26	(15.6)	25	(14.8)	22	(13.5)	171	(16.2)
Maximum intensity for study drug-related AE														
MILD	18	(8.1)	16	(9.3)	14	(8.6)	11	(6.6)	17	(10.1)	12	(7.4)	88	(8.3)
MODERATE	20	(9.0)	12	(7.0)	13	(8.0)	15	(9.0)	9	(5.3)	11	(6.7)	80	(7.6)
SEVERE	1	(0.5)	6	(3.5)	1	(0.6)	6	(3.6)	1	(0.6)	6	(3.7)	21	(2.0)
AE with outcome death	11	(5.0)	13	(7.6)	5	(3.1)	8	(4.8)	1	(0.6)	6	(3.7)	44	(4.2)
Any SAE	77	(34.8)	72	(41.9)	47	(28.8)	52	(31.1)	46	(27.2)	57	(35.0)	351	(33.3)
Any study drug-related SAE	9	(4.1)	10	(5.8)	7	(4.3)	11	(6.6)	6	(3.6)	11	(6.7)	54	(5.1)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0		0		0		0		0		0		0	
Any AE of special interest	44	(19.9)	38	(22.1)	28	(17.2)	34	(20.4)	25	(14.8)	35	(21.5)	204	(19.3)
Hyperkalemia	4	(1.8)	7	(4.1)	6	(3.7)	8	(4.8)	6	(3.6)	7	(4.3)	38	(3.6)
Emergency presentations for WCHF	40	(18.1)	33	(19.2)	23	(14.1)	26	(15.6)	19	(11.2)	30	(18.4)	171	(16.2)
Emergency presentations for WCHF leading to hospitalization	35	(15.8)	28	(16.3)	23	(14.1)	25	(15.0)	18	(10.7)	23	(14.1)	152	(14.4)
Any AE of special interest leading to discontinuation	9	(4.1)	10	(5.8)	9	(5.5)	13	(7.8)	7	(4.1)	7	(4.3)	55	(5.2)
Discontinuation of study drug due to AE	32	(14.5)	21	(12.2)	25	(15.3)	25	(15.0)	17	(10.1)	21	(12.9)	141	(13.4)
Discontinuation of study drug due to SAE	19	(8.6)	13	(7.6)	13	(8.0)	17	(10.2)	11	(6.5)	13	(8.0)	86	(8.2)

Source: PH-38020/Table 14.3.1/2

2.7.6.8.2.4.3 有害事象

すべての TEAE の発現例数及び発現割合を付表 2.7.6.8.a.1-1 に、SAF で 1%（11 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 2.7.6.8-8 に示す。

SAF において、TEAE の発現割合が最も高かった SOC は「心臓障害」が 320/1,055 例（30.3%）であり、次いで「代謝および栄養障害」が 253 例（24.0%）、「腎および尿路障害」が 180 例（17.1%）、「感染症および寄生虫症」が 165 例（15.6%）並びに「胃腸障害」及び「臨床検査」が各 160 例（15.2%）であった。エプレレノン群と比較してフィネレノンの各用量群のいずれかで特に発現割合が高い SOC は認められず、用量増加に伴い発現割合が上昇した SOC も認められなかった。

SAF において、いずれかの群で 5%以上に発現した TEAE は心不全が 138/1,055 例（13.1%）、低カリウム血症が 123 例（11.7%）、高カリウム血症が 73 例（6.9%）、慢性心不全が 68 例（6.4%）、低血圧が 57 例（5.4%）、呼吸困難が 50 例（4.7%）、浮動性めまい及び腎機能障害が各 46 例（4.4%）、下痢が 43 例（4.1%）、血中クレアチニン増加が 40 例（3.8%）及び悪心が 31 例（2.9%）であった。これらの 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意味のある差は認められなかった。腎機能障害がフィネレノン 2.5-5mg 群で 6/172 例（3.5%）、フィネレノン 15-20mg 群で 9/163 例（5.5%）に発現し、フィネレノンの用量増加に伴い発現割合のわずかな上昇が認められたことを除き、フィネレノンの用量増加に伴い発現割合が上昇した TEAE はなかった。

急性又は不安定期〔来院 1（第 1 日）～来院 5（第 30 日±2 日）〕で、SAF で 2%以上に発現した TEAE は低カリウム血症が 86/1,055 例（8.2%）、心不全が 72 例（6.8%）、慢性心不全が 40 例（3.8%）、高カリウム血症が 39 例（3.7%）、低血圧が 36 例（3.4%）、腎機能障害及び下痢が各 30 例（2.8%）、呼吸困難が 27 例（2.6%）、浮動性めまいが 26 例（2.5%）、頭痛が 25 例（2.4%）並びに血中クレアチニン増加及び便秘が各 21 例（2.0%）であった。これらの 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程度であり、フィネレノンの用量と相関する発現割合の上昇は認められなかった（PH-38020/Table 14.3.1/8）。

ほとんどの TEAE の重症度は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 299/1,055 例（28.3%）、中等度の TEAE は 309 例（29.3%）、高度の TEAE は 171 例（16.2%）に認められた（表 2.7.6.8-7）。

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 2.7.6.8.a.1-2 に示す。

SAF で 1%（11 例）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 53/1,055 例（5.0%）、腎機能障害が 24 例（2.3%）、血中クレアチニン増加が 19 例（1.8%）、低血圧が 12 例（1.1%）及び血中カリウム増加が 11 例（1.0%）のみであった。低血圧を除き、これらの治験薬と関連のある TEAE の発現割合はフィネレノン 15-20mg 群が最も高かった。エプレレノン群と比較してフィネレノンの各用量群のいずれにおいても特に発現割合が高い治験薬と関連のある TEAE は認められなかった（付表 2.7.6.8.a.1-2）。

表 2.7.6.8-8 SAF で 1%（11 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（SAF）

Primary SOC PT MedDRA Version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=221 (100%)		2.5-5 mg OD N=172 (100%)		5-10 mg OD N=163 (100%)		7.5-15 mg OD N=167 (100%)		10-20 mg OD N=169 (100%)		15-20 mg OD N=163 (100%)		Total N=1055 (100%)	
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		170	(76.9)	132	(76.7)	124	(76.1)	105	(62.9)	120	(71.0)	128	(78.5)	779	(73.8)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	9	(4.1)	6	(3.5)	3	(1.8)	3	(1.8)	6	(3.6)	2	(1.2)	29	(2.7)
Anaemia	貧血	7	(3.2)	5	(2.9)	2	(1.2)	1	(0.6)	4	(2.4)	1	(0.6)	20	(1.9)
Cardiac disorders	心臓障害	71	(32.1)	62	(36.0)	45	(27.6)	41	(24.6)	46	(27.2)	55	(33.7)	320	(30.3)
Atrial fibrillation	心房細動	3	(1.4)	5	(2.9)	2	(1.2)	2	(1.2)	8	(4.7)	7	(4.3)	27	(2.6)
Cardiac failure	心不全	27	(12.2)	27	(15.7)	23	(14.1)	24	(14.4)	14	(8.3)	23	(14.1)	138	(13.1)
Cardiac failure acute	急性心不全	6	(2.7)	6	(3.5)	3	(1.8)	1	(0.6)	3	(1.8)	5	(3.1)	24	(2.3)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	17	(7.7)	9	(5.2)	10	(6.1)	9	(5.4)	11	(6.5)	12	(7.4)	68	(6.4)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	4	(1.8)	5	(2.9)	2	(1.2)	3	(1.8)	0		4	(2.5)	18	(1.7)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	9	(4.1)	6	(3.5)	5	(3.1)	3	(1.8)	4	(2.4)	4	(2.5)	31	(2.9)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1	(0.5)	5	(2.9)	0		2	(1.2)	1	(0.6)	2	(1.2)	11	(1.0)
Eye disorders	眼障害	4	(1.8)	5	(2.9)	3	(1.8)	1	(0.6)	1	(0.6)	4	(2.5)	18	(1.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	35	(15.8)	29	(16.9)	23	(14.1)	23	(13.8)	24	(14.2)	26	(16.0)	160	(15.2)
Constipation	便秘	11	(5.0)	5	(2.9)	3	(1.8)	3	(1.8)	6	(3.6)	5	(3.1)	33	(3.1)
Diarrhoea	下痢	8	(3.6)	6	(3.5)	6	(3.7)	10	(6.0)	6	(3.6)	7	(4.3)	43	(4.1)
Nausea	悪心	7	(3.2)	9	(5.2)	2	(1.2)	5	(3.0)	2	(1.2)	6	(3.7)	31	(2.9)
Vomiting	嘔吐	2	(0.9)	6	(3.5)	3	(1.8)	3	(1.8)	2	(1.2)	4	(2.5)	20	(1.9)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	27	(12.2)	26	(15.1)	19	(11.7)	17	(10.2)	17	(10.1)	19	(11.7)	125	(11.8)
Asthenia	無力症	2	(0.9)	1	(0.6)	2	(1.2)	3	(1.8)	2	(1.2)	2	(1.2)	12	(1.1)
Chest pain	胸痛	3	(1.4)	2	(1.2)	1	(0.6)	2	(1.2)	2	(1.2)	5	(3.1)	15	(1.4)
Fatigue	疲労	5	(2.3)	2	(1.2)	5	(3.1)	1	(0.6)	3	(1.8)	1	(0.6)	17	(1.6)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	10	(4.5)	5	(2.9)	5	(3.1)	6	(3.6)	2	(1.2)	3	(1.8)	31	(2.9)
Pyrexia	発熱	4	(1.8)	3	(1.7)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.2)	2	(1.2)	13	(1.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3	(1.4)	2	(1.2)	4	(2.5)	0		1	(0.6)	4	(2.5)	14	(1.3)

表 2.7.6.8-8 SAF で 1%（11 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（SAF）

Primary SOC PT MedDRA Version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=221 (100%)		2.5-5 mg OD N=172 (100%)		5-10 mg OD N=163 (100%)		7.5-15 mg OD N=167 (100%)		10-20 mg OD N=169 (100%)		15-20 mg OD N=163 (100%)		Total N=1055 (100%)	
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	35	(15.8)	31	(18.0)	26	(16.0)	24	(14.4)	27	(16.0)	22	(13.5)	165	(15.6)
Bronchitis	気管支炎	8	(3.6)	4	(2.3)	5	(3.1)	3	(1.8)	3	(1.8)	1	(0.6)	24	(2.3)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4	(1.8)	3	(1.7)	3	(1.8)	4	(2.4)	2	(1.2)	2	(1.2)	18	(1.7)
Pneumonia	肺炎	2	(0.9)	4	(2.3)	4	(2.5)	1	(0.6)	3	(1.8)	4	(2.5)	18	(1.7)
Respiratory tract infection	気道感染	2	(0.9)	0		2	(1.2)	2	(1.2)	2	(1.2)	3	(1.8)	11	(1.0)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1	(0.5)	5	(2.9)	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	11	(1.0)
Urinary tract infection	尿路感染	6	(2.7)	4	(2.3)	3	(1.8)	2	(1.2)	4	(2.4)	3	(1.8)	22	(2.1)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	10	(4.5)	14	(8.1)	6	(3.7)	7	(4.2)	9	(5.3)	5	(3.1)	51	(4.8)
Investigations	臨床検査	36	(16.3)	28	(16.3)	28	(17.2)	16	(9.6)	24	(14.2)	28	(17.2)	160	(15.2)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	13	(5.9)	5	(2.9)	7	(4.3)	3	(1.8)	4	(2.4)	8	(4.9)	40	(3.8)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	3	(1.4)	3	(1.7)	3	(1.8)	1	(0.6)	1	(0.6)	4	(2.5)	15	(1.4)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	2	(0.9)	0		3	(1.8)	2	(1.2)	3	(1.8)	5	(3.1)	15	(1.4)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(1.4)	4	(2.3)	0		3	(1.8)	5	(3.0)	3	(1.8)	18	(1.7)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	1	(0.5)	2	(1.2)	3	(1.8)	1	(0.6)	2	(1.2)	2	(1.2)	11	(1.0)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	2	(0.9)	5	(2.9)	2	(1.2)	2	(1.2)	1	(0.6)	2	(1.2)	14	(1.3)
Weight increased	体重増加	3	(1.4)	3	(1.7)	1	(0.6)	0		2	(1.2)	3	(1.8)	12	(1.1)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	59	(26.7)	46	(26.7)	38	(23.3)	38	(22.8)	33	(19.5)	39	(23.9)	253	(24.0)
Decreased appetite	食欲減退	1	(0.5)	5	(2.9)	2	(1.2)	0		3	(1.8)	0		11	(1.0)
Gout	痛風	4	(1.8)	5	(2.9)	0		4	(2.4)	1	(0.6)	2	(1.2)	16	(1.5)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	13	(5.9)	11	(6.4)	11	(6.7)	13	(7.8)	11	(6.5)	14	(8.6)	73	(6.9)
Hypoglycaemia	低血糖症	2	(0.9)	2	(1.2)	1	(0.6)	4	(2.4)	1	(0.6)	2	(1.2)	12	(1.1)

表 2.7.6.8-8 SAF で 1%（11 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（SAF）

Primary SOC PT MedDRA Version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=221 (100%)		2.5-5 mg OD N=172 (100%)		5-10 mg OD N=163 (100%)		7.5-15 mg OD N=167 (100%)		10-20 mg OD N=169 (100%)		15-20 mg OD N=163 (100%)		Total N=1055 (100%)	
Hypokalaemia	低カリウム血症	34	(15.4)	20	(11.6)	21	(12.9)	16	(9.6)	15	(8.9)	17	(10.4)	123	(11.7)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	5	(2.3)	3	(1.7)	6	(3.7)	4	(2.4)	3	(1.8)	6	(3.7)	27	(2.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	17	(7.7)	17	(9.9)	14	(8.6)	9	(5.4)	11	(6.5)	7	(4.3)	75	(7.1)
Back pain	背部痛	1	(0.5)	4	(2.3)	3	(1.8)	2	(1.2)	2	(1.2)	2	(1.2)	14	(1.3)
Muscle spasms	筋痙縮	5	(2.3)	1	(0.6)	1	(0.6)	0		4	(2.4)	0		11	(1.0)
Pain in extremity	四肢痛	4	(1.8)	2	(1.2)	2	(1.2)	3	(1.8)	2	(1.2)	2	(1.2)	15	(1.4)
Nervous system disorders	神経系障害	30	(13.6)	20	(11.6)	13	(8.0)	24	(14.4)	16	(9.5)	17	(10.4)	120	(11.4)
Dizziness	浮動性めまい	13	(5.9)	8	(4.7)	6	(3.7)	6	(3.6)	7	(4.1)	6	(3.7)	46	(4.4)
Headache	頭痛	6	(2.7)	1	(0.6)	4	(2.5)	6	(3.6)	5	(3.0)	6	(3.7)	28	(2.7)
Syncope	失神	4	(1.8)	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(1.8)	0		1	(0.6)	11	(1.0)
Psychiatric disorders	精神障害	12	(5.4)	10	(5.8)	11	(6.7)	12	(7.2)	8	(4.7)	9	(5.5)	62	(5.9)
Anxiety	不安	3	(1.4)	1	(0.6)	2	(1.2)	3	(1.8)	1	(0.6)	3	(1.8)	13	(1.2)
Insomnia	不眠症	3	(1.4)	6	(3.5)	6	(3.7)	3	(1.8)	3	(1.8)	3	(1.8)	24	(2.3)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	34	(15.4)	30	(17.4)	27	(16.6)	24	(14.4)	36	(21.3)	29	(17.8)	180	(17.1)
Microalbuminuria	ミクロアルブミン尿	6	(2.7)	6	(3.5)	3	(1.8)	3	(1.8)	4	(2.4)	6	(3.7)	28	(2.7)
Renal failure	腎不全	6	(2.7)	5	(2.9)	5	(3.1)	5	(3.0)	4	(2.4)	3	(1.8)	28	(2.7)
Renal failure acute	急性腎不全	1	(0.5)	7	(4.1)	2	(1.2)	5	(3.0)	3	(1.8)	1	(0.6)	19	(1.8)
Renal failure chronic	慢性腎不全	5	(2.3)	3	(1.7)	3	(1.8)	5	(3.0)	5	(3.0)	6	(3.7)	27	(2.6)
Renal impairment	腎機能障害	8	(3.6)	6	(3.5)	7	(4.3)	7	(4.2)	9	(5.3)	9	(5.5)	46	(4.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	35	(15.8)	32	(18.6)	20	(12.3)	22	(13.2)	16	(9.5)	25	(15.3)	150	(14.2)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	3	(1.4)	3	(1.7)	2	(1.2)	0		1	(0.6)	3	(1.8)	12	(1.1)
Cough	咳嗽	5	(2.3)	6	(3.5)	3	(1.8)	6	(3.6)	3	(1.8)	6	(3.7)	29	(2.7)
Dyspnoea	呼吸困難	12	(5.4)	12	(7.0)	7	(4.3)	6	(3.6)	3	(1.8)	10	(6.1)	50	(4.7)
Epistaxis	鼻出血	5	(2.3)	4	(2.3)	0		2	(1.2)	1	(0.6)	0		12	(1.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	18	(8.1)	14	(8.1)	11	(6.7)	14	(8.4)	8	(4.7)	13	(8.0)	78	(7.4)

表 2.7.6.8-8 SAF で 1%（11 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（SAF）

Primary SOC PT MedDRA Version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=221 (100%)		2.5-5 mg OD N=172 (100%)		5-10 mg OD N=163 (100%)		7.5-15 mg OD N=167 (100%)		10-20 mg OD N=169 (100%)		15-20 mg OD N=163 (100%)		Total N=1055 (100%)	
Pruritus	そう痒症	4	(1.8)	2	(1.2)	1	(0.6)	2	(1.2)	0		3	(1.8)	12	(1.1)
Rash	発疹	2	(0.9)	4	(2.3)	3	(1.8)	5	(3.0)	1	(0.6)	3	(1.8)	18	(1.7)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	5	(2.3)	6	(3.5)	2	(1.2)	3	(1.8)	4	(2.4)	4	(2.5)	24	(2.3)
Vascular disorders	血管障害	23	(10.4)	15	(8.7)	17	(10.4)	15	(9.0)	13	(7.7)	17	(10.4)	100	(9.5)
Hypotension	低血圧	11	(5.0)	7	(4.1)	11	(6.7)	12	(7.2)	7	(4.1)	9	(5.5)	57	(5.4)

Adverse events are sorted in alphabetical order by Primary SOC and PT.

A subject is counted only once within each PT or any Primary SOC.

Source: PH-38020/Table 14.3.1/6

2.7.6.8.2.4.4 死亡

死亡に至った有害事象は 67/1,055 例（6.4%）に認められた（PH-38020/Table 14.3.1/1）。このうち、死亡に至った TEAE は 44 例（4.2%）に認められ、発現割合はフィネレノン 10-20mg 群が最も低く 1/169 例（0.6%）で、最も高かったのはフィネレノン 2.5-5mg 群が 13/172 例（7.6%）で、エプレレノン群は 11/221 例（5.0%）であった（表 2.7.6.8-7）。急性又は不安定期〔来院 1（第 1 日）～来院 5（第 30 日±2 日）〕では、死亡に至った TEAE は 19/1,055 例（1.8%）に認められた（PH-38020/Table 14.3.1/3）。最も多かった死亡の原因は心不全〔16 例（1.5%）〕であった（PH-38020/Table 14.3.2/1、Post-hoc Table 1/26）。

死亡に至った TEAE のうち、突然死の 1 例が治験責任（分担）医師により治験薬と関連ありと判断された。本被験者は 5[redacted] 歳のアジア人男性で、非虚血性の慢性心不全（NYHA 機能分類Ⅲ度、ベースラインの駆出率 39%）と診断され、2 型糖尿病及び CKD を合併していた。WCHF のため緊急来院し、フィネレノン 2.5-5mg 群に割付けされ、β遮断薬、ACEI 及び経口利尿薬と共に治験薬の投与を受けた。第 21 日に当該被験者が自宅にて原因不明の突然死より死亡したと家族より報告された。治験責任（分担）医師は、この重篤な TEAE の重症度を高度、主たる死因は死亡の当日に認められた高度の拡張型心筋症が考えられると報告した。また、治験責任（分担）医師は、治験薬との因果関係について判断するにはデータが十分ではないが、治験薬と関連ありと判断した。血清カリウム値は 9.0mmol/L であったが、死後に採血された検体であり、高カリウム血症の可能性については否定的であった。剖検は実施されなかった。

2.7.6.8.2.4.5 重篤な有害事象

すべての重篤な TEAE の発現例数及び発現割合を付表 2.7.6.8.a.1-3 に、SAF で 1%（11 例）以上に重篤な TEAE が発現した SOC 並びに重篤な TEAE の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.8-9 に示す。

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」で 221/1,055 例（20.9%）に発現した。最も発現割合が高かった重篤な TEAE は心不全が 97 例（9.2%）、次いで、慢性心不全が 55 例（5.2%）であった。心不全、慢性心不全はいずれもフィネレノン 10-20mg 群が最も発現割合が低かった。重篤な TEAE として報告された高カリウム血症は 33 例（3.1%）に発現したが、フィネレノンの各用量群及びエプレレノン群間で発現割合に大きな違いはなかった。重篤な TEAE として報告された血中カリウム増加は 7 例（0.7%）に発現した。フィネレノンの各用量群でのみ発現したが、その発現割合に大きな違いはなかった（付表 2.7.6.8.a.1-3）。

すべての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 2.7.6.8.a.1-4 に示す。SAF で 1%（11 例）以上に発現した治験薬と関連のある重篤な TEAE は高カリウム血症のみで、28/1,055 例（2.7%）に発現した。治験薬と関連のある重篤な高カリウム血症はすべての群で認められ、フィネレノンの用量の増加と一致して発現割合が増加する傾向はなかった。高カリウム血症に加えて、治験薬と関連のある重篤な TEAE として血中カリウム増加が 6 例（0.6%）に認められた。

表 2.7.6.8-9 SAF で 1%（11 例）以上に重篤な TEAE が発現した SOC 並びに重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF）

Primary SOC / PT / MedDRA Version 17.1	器官別大分類 基本語	Eplerenone N=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		77 (34.8)	72 (41.9)	47 (28.8)	52 (31.1)	46 (27.2)	57 (35.0)	351 (33.3)
Cardiac disorders	心臓障害	53 (24.0)	47 (27.3)	29 (17.8)	34 (20.4)	26 (15.4)	32 (19.6)	221 (20.9)
Cardiac failure	心不全	21 (9.5)	16 (9.3)	15 (9.2)	21 (12.6)	11 (6.5)	13 (8.0)	97 (9.2)
Cardiac failure acute	急性心不全	6 (2.7)	6 (3.5)	3 (1.8)	1 (0.6)	3 (1.8)	5 (3.1)	24 (2.3)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	13 (5.9)	9 (5.2)	7 (4.3)	8 (4.8)	6 (3.6)	12 (7.4)	55 (5.2)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	4 (1.8)	5 (2.9)	2 (1.2)	2 (1.2)	0	3 (1.8)	16 (1.5)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	2 (0.9)	4 (2.3)	0	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	11 (1.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.5)	3 (1.7)	0	0	6 (3.6)	2 (1.2)	12 (1.1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.9)	7 (4.1)	3 (1.8)	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	17 (1.6)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	7 (3.2)	9 (5.2)	9 (5.5)	8 (4.8)	8 (4.7)	5 (3.1)	46 (4.4)
Pneumonia	肺炎	1 (0.5)	3 (1.7)	3 (1.8)	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)	13 (1.2)
Investigations	臨床検査	2 (0.9)	2 (1.2)	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	12 (1.1)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	9 (4.1)	8 (4.7)	4 (2.5)	9 (5.4)	8 (4.7)	10 (6.1)	48 (4.5)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	5 (2.3)	6 (3.5)	4 (2.5)	7 (4.2)	5 (3.0)	6 (3.7)	33 (3.1)
Nervous system disorders	神経系障害	8 (3.6)	3 (1.7)	2 (1.2)	3 (1.8)	1 (0.6)	2 (1.2)	19 (1.8)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (0.9)	8 (4.7)	4 (2.5)	8 (4.8)	3 (1.8)	7 (4.3)	32 (3.0)
Renal failure acute	急性腎不全	0	5 (2.9)	1 (0.6)	4 (2.4)	2 (1.2)	1 (0.6)	13 (1.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (2.7)	2 (1.2)	2 (1.2)	3 (1.8)	2 (1.2)	3 (1.8)	18 (1.7)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	4 (1.8)	5 (2.9)	1 (0.6)	3 (1.8)	3 (1.8)	2 (1.2)	18 (1.7)
Vascular disorders	血管障害	4 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.8)	1 (0.6)	4 (2.5)	14 (1.3)

Adverse events are sorted in alphabetical order by Primary SOC and PT.

A subject is counted only once within each PT or any Primary SOC.

Source: PH-38020/Table 14.3.1/10

2.7.6.8.2.4.6 その他の重要な有害事象

SAF で 1%（11 例）以上に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は高カリウム血症のみで、32/1,055 例（3.0%）に発現した。各群別では、フィネレノンの各用量群のうち最も発現割合が低かったのは 5-10mg 群 4/163 例（2.5%）、最も高かったのは 7.5-15mg 群 7/167 例（4.2%）で、エプレレノン群は 4/221 例（1.8%）であった。フィネレノンのすべての用量群でエプレレノン群よりも治験薬の投与中止に至った発現割合が高かった。フィネレノンの各用量群で用量増加に伴った発現割合の上昇はみられなかった。高カリウム血症に加えて、治験薬の投与中止に至った TEAE として血中カリウム増加が 7 例（0.7%）に認められ、フィネレノンの各用量群で認められた（PH-38020/Table 14.3.1/21）。

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、SAF において 38/1,055 例（3.6%）に認められた。各群別では、フィネレノンの各用量群のうち最も発現割合が低かったのは 10-20mg 群で 6/169 例（3.6%）、最も高かったのは 7.5-15mg 群で 8/167 例（4.8%）、エプレレノン群は 4/221 例（1.8%）であった（表 2.7.6.8-7）。事象名（MedDRA PT）としては、高カリウム血症が 31/1,055 例（2.9%）及び血中カリウム増加が 7 例（0.7%）に認められた。高カリウム血症、血中カリウム増加のいずれも発現割合はエプレレノン群よりもフィネレノンの各用量群が高かったが、フィネレノンの用量と相関する発現割合の上昇は示唆されなかった（PH-38020/Table 14.3.1/20）。

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 171/1,055 例（16.2%）に認められた。各群別では、フィネレノンの各用量群のうち最も発現割合が低かったのは 10-20mg 群で 19/169 例（11.2%）、最も高かったのは 2.5-5mg 群で 33/172 例（19.2%）、エプレレノン群は 40/221 例（18.1%）であった。この特に注目すべき有害事象のほとんどは入院に至った WCHF による緊急来院で、152/1,055 例（14.4%）に認められた（表 2.7.6.8-7）。事象名（MedDRA PT）として最も発現割合の高かったのは心不全で 86/1,055 例（8.2%）、次いで慢性心不全が 45 例（4.3%）に認められた（PH-38020/Table 14.3.1/20）。

2.7.6.8.2.4.7 臨床検査

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。

地域、合併症及び緊急来院時の MR 拮抗薬の使用状況を固定効果とし、血清カリウム値のベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いた解析結果で、血清カリウム値の来院 9（第 90 日±2 日）におけるベースラインからの変化量のフィネレノンの各用量群とエプレレノン群の差（両側 95%CI）は、フィネレノン 2.5-5mg 群が－0.143（－0.259～－0.026）mmol/L、5-10mg 群が－0.143（－0.259～－0.027）mmol/L、7.5-15mg 群が－0.128（－0.243～－0.012）mmol/L、10-20mg 群が－0.060（－0.174～0.053）mmol/L 及び 15-20mg 群が－0.062（－0.178～0.054）mmol/L であった。フィネレノンの低用量の 3 群（2.5-5mg、5-10mg 及び 7.5-15mg 群）は血清カリウム値の増加はエプレレノン群との差の点推定値（最小二乗平均値）は 0 を下回り、その両側 95%CI は 0 を含まず、これらの用量群ではエプレレノン群と比較して血清カリウム値の増加が小さいことが示唆された（PH-38020/Table 14.3.4/102）。

治験薬投与後のいずれかの時点で血清カリウム値が 5.6mmol/L 以上を示した被験者の割合は、フィネレノン 15-20mg 群が最も高く 10/160 例（6.3%）であったが、他の用量群はエプレレノン群 10/212 例（4.7%）より発現割合が低かった。血清カリウム値が 6.0mmol/L 超を示した被験者はほとんどなく、フィネレノン 15-20mg 群で 3/160 例（1.9%）、フィネレノン 7.5-15mg 群 1/164 例（0.6%）及びエプレレノン群 1/212 例（0.5%）に認められたのみであった（PH-38020/Table 14.3.4/107）。

eGFR（MDRD）は来院 5（第 30 日±2 日）では、ベースラインからの相対的変化の平均値が、フィネレノン 15-20mg 群を除くフィネレノンの各用量群（＋3.181%～＋5.114%）及びエプレレノン群（＋2.170%）で上昇したが、フィネレノン 15-20mg 群では低下（－0.486%）した。来院 9（第 90 日±2 日）では、フィネレノン 15-20mg 群を除くフィネレノンの各用量群で上昇（＋0.223%～＋4.147%）したが、フィネレノン 15-20mg 群（－2.687%）及びエプレレノン群（－0.318%）では低下した（PH-38020/Table 14.3.4/70）。

地域、合併症及び緊急来院時の MR 拮抗薬の使用状況を固定効果とし、eGFR（MDRD）のベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いた解析結果で、血清カリウム値の来院 9（第 90 日±2 日）におけるベースラインからの変化量のフィネレノンの各用量群とエプレレノン群の差の両側 95%CI はフィネレノンのすべての用量群で 0 を含み、eGFR の変化はエプレレノン群と差がないことが示唆された（PH-38020/Table 14.3.4/104）。

治験薬投与後のいずれかの時点で eGFR（MDRD）がベースラインから 25%以上、30%以上、40%以上及び 57%以上の低下を示した被験者の割合はフィネレノンの低用量の 4 群（2.5-5mg、5-10mg、7.5-15mg 及び 10-20mg 群）とエプレレノン群に意味のある差は認められなかった。治験薬投与後のいずれかの時点で eGFR（MDRD）が 30%以上の低下を示した被験者の割合は、フィネレノン 15-20mg 群が最も高く 49/160 例（30.6%）で、フィネレノン 7.5-15mg 群が 24/164 例（14.6%）で最も低かった。フィネレノン 7.5-15mg 及び 15-20mg 群以外のフィネレノンの各用量群はエプレレノン群 44/212 例（20.8%）と同程度であった（PH-38020/Table 14.3.4/109）。

血清ナトリウム値、血清マグネシウム又は肝機能マーカーに臨床的に意味のある変化はみられなかった。

2.7.6.8.2.4.8 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、体重及び BMI の評価を含むその他の安全性評価で臨床的に意味のある変化はみられなかった。フィネレノンのすべての用量群及びエプレレノン群において、収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数はベースラインからの変化量の平均値でわずかな変化がみられたが、フィネレノンの各用量群で用量の増加に伴った傾向はみられなかった（PH-38020/Table 14.3.5/8～10）。

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。

2.7.6.8.3 結論

検討したフィネレノンのすべての用量において来院 9（第 90 日±2 日）の NT-proBNP のベースラインからの低下はエプレレノン群と同程度であった。来院 9（第 90 日±2 日）の複合エンドポイント 1 におけるイベントの発現割合はフィネレノン 2.5-5mg 群を除きすべての用量群がエプレレノン群と比較して低かった。複合エンドポイント 1 においてフィネレノン 10-20mg 群でエプレレノン群と比較して改善が示唆された（最初のイベント発現までの時間のハザード比 0.56、両側 95%CI：0.35～0.90）。同様の結果がすべての原因による死亡及び心血管系疾患による入院で認められた。KCCQ 及び EQ-5D-3L の結果はフィネレノン 7.5-15mg 群及び 10-20mg 群で最も大きな改善がみられ、入院及び死亡率の結果が裏付けられた。

フィネレノンのすべての用量での忍容性は良好であった。TEAE の発現割合はフィネレノンのすべての用量群とエプレレノン群で同程度であった。血清カリウム値の来院 9（第 90 日±2 日）におけるベースラインからの上昇はエプレレノン群と比較してフィネレノンの低用量の 3 群（2.5-5mg～7.5-15mg 群）で小さかった。血清カリウム値が 5.6mmol/L 以上であった被験者の割合はエプレレノン群と比較してフィネレノンの低用量の 4 群（2.5-5mg～10-20mg 群）で低かった。eGFR

（MDRD）のベースラインからの相対変化が治験薬の投与後のいずれかの時点で低下した被験者の割合はフィネレノンの低用量の４群（2.5-5mg～10-20mg 群）とエプレレノン群では意味のある差はなかった。

参考文献一覧

1) Levey AS et al., Ann Intern Med 1999:130:461-470

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

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

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

2.7.6.8.a 付録

2.7.6.8.a.1 付表 2

付表 2.7.6.8.a.1-1 TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 2

付表 2.7.6.8.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） 21

付表 2.7.6.8.a.1-3 重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 25

付表 2.7.6.8.a.1-4 治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現例数及び発現割合（SAF） 32

2.7.6.8.a.2 死亡した被験者の詳細 34

2.7.6.8.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 34

2.7.6.8.a.1 付表

付表 2.7.6.8.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		170 (76.9%)	132 (76.7%)	124 (76.1%)	105 (62.9%)	120 (71.0%)	128 (78.5%)	779 (73.8%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	9 (4.1%)	6 (3.5%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)	6 (3.6%)	2 (1.2%)	29 (2.7%)
Abdominal lymphadenopathy	腹部リンパ節腫脹	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Anaemia	貧血	7 (3.2%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	4 (2.4%)	1 (0.6%)	20 (1.9%)
Blood disorder	血液障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Coagulopathy	凝血異常	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Leukopenia	白血球減少症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Polycythaemia	赤血球増加症	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Splenomegaly	脾腫	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	3 (1.4%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	5 (0.5%)
Cardiac disorders	心臓障害	71 (32.1%)	62 (36.0%)	45 (27.6%)	41 (24.6%)	46 (27.2%)	55 (33.7%)	320 (30.3%)
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Angina pectoris	狭心症	2 (0.9%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	4 (2.4%)	0	8 (0.8%)
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Arrhythmia	不整脈	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Atrial fibrillation	心房細動	3 (1.4%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	8 (4.7%)	7 (4.3%)	27 (2.6%)
Atrial flutter	心房粗動	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Atrial tachycardia	心房頻脈	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	3 (0.3%)
Atrial thrombosis	心房血栓症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Atrioventricular block second degree	第二度房室ブロック	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Bradycardia	徐脈	1 (0.5%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	8 (0.8%)
Cardiac arrest	心停止	3 (1.4%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	8 (0.8%)
Cardiac failure	心不全	27 (12.2%)	27 (15.7%)	23 (14.1%)	24 (14.4%)	14 (8.3%)	23 (14.1%)	138 (13.1%)
Cardiac failure acute	急性心不全	6 (2.7%)	6 (3.5%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	5 (3.1%)	24 (2.3%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	17 (7.7%)	9 (5.2%)	10 (6.1%)	9 (5.4%)	11 (6.5%)	12 (7.4%)	68 (6.4%)

付表 2.7.6.8.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	4 (1.8%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	0	4 (2.5%)	18 (1.7%)
Cardiac ventricular thrombosis	心室血栓症	1 (0.5%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	3 (0.3%)
Cardiogenic shock	心原性ショック	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Cardiopulmonary failure	心肺不全	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cardiovascular insufficiency	心血管不全	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	3 (1.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	4 (0.4%)
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Left ventricular failure	左室不全	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Palpitations	動悸	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Pericardial haemorrhage	心嚢内出血	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Right ventricular dysfunction	右室機能不全	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Right ventricular failure	右室不全	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Sick sinus syndrome	洞不全症候群	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	2 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	3 (1.8%)	5 (0.5%)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Tachyarrhythmia	頻脈性不整脈	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	7 (0.7%)
Ventricular fibrillation	心室細動	3 (1.4%)	3 (1.7%)	0	0	0	1 (0.6%)	7 (0.7%)
Ventricular tachyarrhythmia	心室性頻脈性不整脈	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	9 (4.1%)	6 (3.5%)	5 (3.1%)	3 (1.8%)	4 (2.4%)	4 (2.5%)	31 (2.9%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.2%)
Atrial septal defect	心房中隔欠損症	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Cystic fibrosis pancreatic	膵嚢胞性線維症	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (0.5%)	5 (2.9%)	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	11 (1.0%)
Ear discomfort	耳不快感	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.8.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Hypoacusis	聴力低下	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	3 (0.3%)
Tinnitus	耳鳴	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Vertigo	回転性めまい	0	3 (1.7%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	7 (0.7%)
Endocrine disorders	内分泌障害	2 (0.9%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	3 (1.8%)	1 (0.6%)	8 (0.8%)
Goitre	甲状腺腫	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	4 (0.4%)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Thyroiditis	甲状腺炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Eye disorders	眼障害	4 (1.8%)	5 (2.9%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	4 (2.5%)	18 (1.7%)
Cataract	白内障	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Cataract nuclear	核性白内障	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Cataract subcapsular	嚢下白内障	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (0.5%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	3 (0.3%)
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.2%)
Diplopia	複視	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Presbyopia	老視	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Vision blurred	霧視	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	4 (0.4%)
Visual impairment	視力障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Vitreous haematoma	硝子体血腫	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	35 (15.8%)	29 (16.9%)	23 (14.1%)	23 (13.8%)	24 (14.2%)	26 (16.0%)	160 (15.2%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Abdominal distension	腹部膨満	2 (0.9%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Abdominal pain	腹痛	2 (0.9%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	0	0	8 (0.8%)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	1 (0.6%)	5 (0.5%)
Anal fissure	裂肛	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Ascites	腹水	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	3 (0.3%)
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Constipation	便秘	11 (5.0%)	5 (2.9%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)	6 (3.6%)	5 (3.1%)	33 (3.1%)

付表 2.7.6.8.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Dental plaque	歯垢	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Diarrhoea	下痢	8 (3.6%)	6 (3.5%)	6 (3.7%)	10 (6.0%)	6 (3.6%)	7 (4.3%)	43 (4.1%)
Diverticulum	憩室	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Diverticulum intestinal	腸憩室	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Dry mouth	口内乾燥	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	5 (0.5%)
Duodenitis	十二指腸炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Dyspepsia	消化不良	2 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	3 (1.8%)	8 (0.8%)
Dysphagia	嚥下障害	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Faeces discoloured	変色便	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Faeces pale	白色便	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Gastric disorder	胃障害	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Gastric polyps	胃ポリープ	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Gastritis	胃炎	0	2 (1.2%)	0	0	2 (1.2%)	0	4 (0.4%)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	4 (0.4%)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Gastrointestinal pain	消化器痛	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0	0	5 (0.5%)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Haemorrhoids	痔核	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Intestinal haemorrhage	腸出血	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Lip disorder	口唇障害	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Lip dry	口唇乾燥	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Melaena	メレナ	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Nausea	悪心	7 (3.2%)	9 (5.2%)	2 (1.2%)	5 (3.0%)	2 (1.2%)	6 (3.7%)	31 (2.9%)
Obstruction gastric	胃閉塞	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Pancreatitis	膵炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Proctalgia	肛門周囲痛	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	4 (0.4%)
Retching	レッチング	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.8.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Salivary hypersecretion	流涎過多	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Small intestinal perforation	小腸穿孔	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Umbilical hernia	臍ヘルニア	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Vomiting	嘔吐	2 (0.9%)	6 (3.5%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)	4 (2.5%)	20 (1.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	27 (12.2%)	26 (15.1%)	19 (11.7%)	17 (10.2%)	17 (10.1%)	19 (11.7%)	125 (11.8%)
Asthenia	無力症	2 (0.9%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	12 (1.1%)
Catheter site inflammation	カテーテル留置部位炎症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	2 (1.2%)	0	5 (0.5%)
Chest pain	胸痛	3 (1.4%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	5 (3.1%)	15 (1.4%)
Chills	悪寒	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Device malfunction	医療機器機能不良	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Discomfort	不快感	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Fatigue	疲労	5 (2.3%)	2 (1.2%)	5 (3.1%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	17 (1.6%)
Feeling abnormal	異常感	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Feeling cold	冷感	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Gait disturbance	歩行障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Generalised oedema	全身性浮腫	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Impaired self-care	セルフケア障害	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Implant site haematoma	埋込み部位血腫	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Implant site haemorrhage	埋込み部位出血	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Implant site oedema	埋込み部位浮腫	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Implant site pain	埋込み部位疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Implant site ulcer	埋込み部位潰瘍	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Inflammation	炎症	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Injection site haemorrhage	注射部位出血	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Injection site pain	注射部位疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Malaise	倦怠感	0	2 (1.2%)	0	0	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Oedema	浮腫	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Oedema due to cardiac disease	心疾患による浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	10 (4.5%)	5 (2.9%)	5 (3.1%)	6 (3.6%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	31 (2.9%)

付表 2.7.6.8.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Pain	疼痛	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Performance status decreased	活動状態低下	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Puncture site haemorrhage	穿刺部位出血	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Pyrexia	発熱	4 (1.8%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	13 (1.2%)
Stent-graft endoleak	ステントグラフトエンドリーク	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Sudden cardiac death	心突然死	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0	3 (0.3%)
Sudden death	突然死	1 (0.5%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Thirst	口渇	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3 (1.4%)	2 (1.2%)	4 (2.5%)	0	1 (0.6%)	4 (2.5%)	14 (1.3%)
Acute hepatic failure	急性肝不全	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Biliary colic	胆道仙痛	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Cholelithiasis	胆石症	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Hepatic congestion	肝臓うっ血	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.3%)
Hepatic failure	肝不全	1 (0.5%)	0	0	0	0	2 (1.2%)	3 (0.3%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Hepatitis	肝炎	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Jaundice	黄疸	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Liver injury	肝損傷	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	3 (0.3%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Hypersensitivity	過敏症	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.2%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	35 (15.8%)	31 (18.0%)	26 (16.0%)	24 (14.4%)	27 (16.0%)	22 (13.5%)	165 (15.6%)
Acute endocarditis	急性心内膜炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Asymptomatic bacteriuria	無症候性細菌尿	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Bronchitis	気管支炎	8 (3.6%)	4 (2.3%)	5 (3.1%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	24 (2.3%)
Bronchopneumonia	気管支肺炎	2 (0.9%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	5 (0.5%)
Cellulitis	蜂巣炎	2 (0.9%)	0	2 (1.2%)	0	0	0	4 (0.4%)
Clostridium difficile infection	クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.8.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Cystitis	膀胱炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Device related infection	医療機器関連感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Dysentery	赤痢	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Ear infection	耳感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Endocarditis	心内膜炎	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Enterocolitis bacterial	細菌性腸炎	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Erysipelas	丹毒	3 (1.4%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	7 (0.7%)
Escherichia infection	大腸菌感染	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Gangrene	壊疽	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Gastrointestinal infection	消化管感染	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Herpes dermatitis	ヘルペス性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Infected skin ulcer	感染性皮膚潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Infection	感染	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	4 (0.4%)
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Injection site infection	注射部位感染	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Kidney infection	腎感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Localised infection	限局性感染	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.2%)
Lung infection	肺感染	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Lymphangitis	リンパ管炎	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Nail infection	爪感染	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (1.8%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	4 (2.4%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	18 (1.7%)
Necrotising fasciitis	壊死性筋膜炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Ophthalmic herpes simplex	眼部単純ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Oral fungal infection	口腔真菌感染	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Osteomyelitis	骨髄炎	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Pneumococcal sepsis	肺炎球菌性敗血症	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Pneumonia	肺炎	2 (0.9%)	4 (2.3%)	4 (2.5%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	4 (2.5%)	18 (1.7%)
Pneumonia legionella	レジオネラ菌性肺炎	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.8.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Pneumonia parainfluenzae viral	パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Pneumonia viral	ウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Postoperative wound infection	術後創感染	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Rectal abscess	直腸膿瘍	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Respiratory tract infection	気道感染	2 (0.9%)	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	11 (1.0%)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Rhinitis	鼻炎	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Sepsis	敗血症	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	6 (0.6%)
Septic shock	敗血症性ショック	2 (0.9%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	6 (0.6%)
Sinobronchitis	副鼻腔気管支炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Staphylococcal bacteraemia	ブドウ球菌性菌血症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Staphylococcal sepsis	ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Superinfection fungal	真菌重複感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Tinea pedis	足部白癬	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Tooth abscess	歯膿瘍	0	0	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.2%)
Tracheobronchitis	気管気管支炎	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (0.5%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	11 (1.0%)
Urinary tract infection	尿路感染	6 (2.7%)	4 (2.3%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)	4 (2.4%)	3 (1.8%)	22 (2.1%)
Urosepsis	尿路性敗血症	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Viral diarrhoea	ウイルス性下痢	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Viral infection	ウイルス感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Wound infection	創傷感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	10 (4.5%)	14 (8.1%)	6 (3.7%)	7 (4.2%)	9 (5.3%)	5 (3.1%)	51 (4.8%)
Accident	事故	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Accident at home	家庭内事故	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Allergic transfusion reaction	アレルギー性輸血反応	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Brain contusion	脳挫傷	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Chest injury	胸部損傷	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Clavicle fracture	鎖骨骨折	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.8.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Complications of transplanted heart	移植心の合併症	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Contusion	挫傷	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Face injury	顔面損傷	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Facial bones fracture	顔面骨骨折	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Fall	転倒	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (0.5%)
Femur fracture	大腿骨骨折	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Hip fracture	股関節部骨折	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Humerus fracture	上腕骨骨折	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Incisional hernia	瘢痕ヘルニア	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Injury	損傷	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Joint injury	関節損傷	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Laceration	裂傷	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Multiple injuries	多発性外傷	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Overdose	過量投与	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Post procedural haematuria	処置後血尿	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Post procedural haemorrhage	処置後出血	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Postoperative fever	術後発熱	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Postoperative wound complication	術後創合併症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Procedural pain	処置による疼痛	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Radius fracture	橈骨骨折	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Road traffic accident	交通事故	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.3%)
Skin injury	皮膚損傷	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Skin wound	皮膚創傷	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	6 (3.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	7 (0.7%)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Toxicity to various agents	各種物質毒性	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Upper limb fracture	上肢骨折	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Wound	創傷	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	4 (0.4%)

付表 2.7.6.8.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Investigations	臨床検査	36 (16.3%)	28 (16.3%)	28 (17.2%)	16 (9.6%)	24 (14.2%)	28 (17.2%)	160 (15.2%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Anticoagulation drug level below therapeutic	抗凝固薬濃度治療量以下	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Antinuclear antibody positive	抗核抗体陽性	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Arteriogram coronary	冠血管造影	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0	3 (0.3%)
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	0	3 (0.3%)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Blood creatine phosphokinase MB increased	血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	3 (1.8%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	9 (0.9%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	13 (5.9%)	5 (2.9%)	7 (4.3%)	3 (1.8%)	4 (2.4%)	8 (4.9%)	40 (3.8%)
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Blood glucose fluctuation	血中ブドウ糖変動	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	4 (0.4%)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.2%)
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.3%)
Blood magnesium increased	血中マグネシウム増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	7 (0.7%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	3 (1.4%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	4 (2.5%)	15 (1.4%)
Blood pressure decreased	血圧低下	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Blood pressure orthostatic decreased	起立血圧低下	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Blood pressure systolic increased	収縮期血圧上昇	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Blood urea increased	血中尿素増加	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	5 (0.5%)
Blood urine present	尿中血陽性	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.8.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Brain natriuretic peptide increased	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	2 (0.9%)	0	3 (1.8%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	5 (3.1%)	15 (1.4%)
Coagulation time prolonged	凝固時間延長	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Computerised tomogram abdomen abnormal	腹部コンピュータ断層撮影異常	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Creatinine urine increased	尿中クレアチニン増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Electrocardiogram PR prolongation	心電図ＰＲ延長	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.3%)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.4%)	4 (2.3%)	0	3 (1.8%)	5 (3.0%)	3 (1.8%)	18 (1.7%)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	1 (0.5%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	11 (1.0%)
Glycosylated haemoglobin decreased	グリコヘモグロビン減少	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	2 (0.9%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	14 (1.3%)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
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	3 (1.4%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	4 (0.4%)
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Protein total increased	総蛋白増加	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Staphylococcus test positive	ブドウ球菌検査陽性	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Troponin T increased	トロポニンＴ増加	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Troponin increased	トロポニン増加	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Urine albumin/creatinine ratio decreased	尿中アルブミン／クレアチニン比減少	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Urine albumin/creatinine ratio increased	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Urine output increased	尿量増加	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Weight decreased	体重減少	1 (0.5%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	0	4 (0.4%)
Weight increased	体重増加	3 (1.4%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	3 (1.8%)	12 (1.1%)

付表 2.7.6.8.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
White blood cell count increased	白血球数増加	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	59 (26.7%)	46 (26.7%)	38 (23.3%)	38 (22.8%)	33 (19.5%)	39 (23.9%)	253 (24.0%)
Decreased appetite	食欲減退	1 (0.5%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	0	3 (1.8%)	0	11 (1.0%)
Dehydration	脱水	2 (0.9%)	0	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (0.5%)
Diabetes mellitus	糖尿病	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Electrolyte imbalance	電解質失調	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Fluid overload	水分過負荷	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Fluid retention	体液貯留	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Gout	痛風	4 (1.8%)	5 (2.9%)	0	4 (2.4%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	16 (1.5%)
Hyperammonaemia	高アンモニア血症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	3 (1.8%)	5 (0.5%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	13 (5.9%)	11 (6.4%)	11 (6.7%)	13 (7.8%)	11 (6.5%)	14 (8.6%)	73 (6.9%)
Hyperlactacidaemia	高乳酸血症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Hyperlipidaemia	高脂血症	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (0.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	8 (0.8%)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hypoglycaemia	低血糖症	2 (0.9%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	4 (2.4%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	12 (1.1%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	34 (15.4%)	20 (11.6%)	21 (12.9%)	16 (9.6%)	15 (8.9%)	17 (10.4%)	123 (11.7%)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	2 (0.9%)	2 (1.2%)	0	5 (3.0%)	0	0	9 (0.9%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	5 (2.3%)	3 (1.7%)	6 (3.7%)	4 (2.4%)	3 (1.8%)	6 (3.7%)	27 (2.6%)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hypovolaemia	血液量減少症	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	3 (1.8%)	1 (0.6%)	0	6 (0.6%)
Iron deficiency	鉄欠乏	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Lactic acidosis	乳酸アシドーシス	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Magnesium deficiency	マグネシウム欠乏	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Metabolic alkalosis	代謝性アルカローシス	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Vitamin B12 deficiency	ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.8.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	17 (7.7%)	17 (9.9%)	14 (8.6%)	9 (5.4%)	11 (6.5%)	7 (4.3%)	75 (7.1%)
Arthralgia	関節痛	0	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	3 (1.8%)	0	8 (0.8%)
Arthritis	関節炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Back pain	背部痛	1 (0.5%)	4 (2.3%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	14 (1.3%)
Bursitis	滑液包炎	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Muscle spasms	筋痙縮	5 (2.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	4 (2.4%)	0	11 (1.0%)
Muscle twitching	筋攣縮	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Muscular weakness	筋力低下	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	2 (0.9%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (0.5%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	7 (0.7%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Myalgia	筋肉痛	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Neck pain	頚部痛	3 (1.4%)	0	0	2 (1.2%)	0	0	5 (0.5%)
Osteitis	骨炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Osteosclerosis	骨硬化症	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Pain in extremity	四肢痛	4 (1.8%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	15 (1.4%)
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Polyarthritis	多発性関節炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Rheumatic disorder	リウマチ性障害	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Spinal pain	脊椎痛	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Synovial cyst	滑液嚢腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
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）	2 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	3 (1.8%)	7 (0.7%)
Angiomyolipoma	血管筋脂肪腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Lentigo maligna	悪性黒子	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Lung neoplasm	肺新生物	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Metastases to liver	肝転移	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.8.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Monoclonal gammopathy	単クローン性免疫グロブリン血症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Prostatic adenoma	前立腺腺腫	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Rectal adenocarcinoma	直腸腺癌	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	30 (13.6%)	20 (11.6%)	13 (8.0%)	24 (14.4%)	16 (9.5%)	17 (10.4%)	120 (11.4%)
Burning sensation	灼熱感	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Cerebellar syndrome	小脳症候群	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cerebral atrophy	大脳萎縮	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Cerebrovascular insufficiency	脳血管不全	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Cognitive disorder	認知障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Dementia	認知症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Dizziness	浮動性めまい	13 (5.9%)	8 (4.7%)	6 (3.7%)	6 (3.6%)	7 (4.1%)	6 (3.7%)	46 (4.4%)
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Dysarthria	構語障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Dysgeusia	味覚異常	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Dyskinesia	ジスキネジア	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Embolic stroke	塞栓性脳卒中	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Headache	頭痛	6 (2.7%)	1 (0.6%)	4 (2.5%)	6 (3.6%)	5 (3.0%)	6 (3.7%)	28 (2.7%)
Hydrocephalus	水頭症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Hypotonia	筋緊張低下	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Memory impairment	記憶障害	2 (0.9%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Myoclonus	ミオクローヌス	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Nervous system disorder	神経系障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Paraesthesia	錯感覚	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	3 (0.3%)
Phantom pain	幻痛	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Sciatica	坐骨神経痛	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	4 (0.4%)

付表 2.7.6.8.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Sedation	鎮静	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Somnolence	傾眠	0	1 (0.6%)	0	3 (1.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	6 (0.6%)
Status epilepticus	てんかん重積状態	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Syncope	失神	4 (1.8%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	0	1 (0.6%)	11 (1.0%)
Tremor	振戦	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	4 (0.4%)
Vocal cord paralysis	声帯麻痺	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Psychiatric disorders	精神障害	12 (5.4%)	10 (5.8%)	11 (6.7%)	12 (7.2%)	8 (4.7%)	9 (5.5%)	62 (5.9%)
Abnormal behaviour	異常行動	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Anxiety	不安	3 (1.4%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	13 (1.2%)
Anxiety disorder due to a general medical condition	身体疾患による不安障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Apathy	無感情	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Completed suicide	自殺既遂	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Confusional state	錯乱状態	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Delirium	譫妄	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	0	4 (0.4%)
Depressed mood	抑うつ気分	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Depression	うつ病	2 (0.9%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	6 (0.6%)
Hallucination	幻覚	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Initial insomnia	初期不眠症	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Insomnia	不眠症	3 (1.4%)	6 (3.5%)	6 (3.7%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)	24 (2.3%)
Mental status changes	精神状態変化	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Panic attack	パニック発作	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Panic disorder	パニック障害	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Psychotic disorder	精神病性障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Sleep disorder	睡眠障害	0	1 (0.6%)	0	3 (1.8%)	0	1 (0.6%)	5 (0.5%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	34 (15.4%)	30 (17.4%)	27 (16.6%)	24 (14.4%)	36 (21.3%)	29 (17.8%)	180 (17.1%)
Albuminuria	アルブミン尿	2 (0.9%)	0	4 (2.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	8 (0.8%)
Anuria	無尿	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Azotaemia	高窒素血症	2 (0.9%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Dysuria	排尿困難	1 (0.5%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	5 (0.5%)
Haematuria	血尿	1 (0.5%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	3 (1.8%)	1 (0.6%)	10 (0.9%)
Hydronephrosis	水腎症	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Microalbuminuria	ミクロアルブミン尿	6 (2.7%)	6 (3.5%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)	4 (2.4%)	6 (3.7%)	28 (2.7%)

付表 2.7.6.8.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Nephropathy	腎症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Oliguria	乏尿	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Pollakiuria	頻尿	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Postrenal failure	腎後性腎不全	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Prerenal failure	腎前性腎不全	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Renal colic	腎仙痛	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Renal cyst	腎嚢胞	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Renal failure	腎不全	6 (2.7%)	5 (2.9%)	5 (3.1%)	5 (3.0%)	4 (2.4%)	3 (1.8%)	28 (2.7%)
Renal failure acute	急性腎不全	1 (0.5%)	7 (4.1%)	2 (1.2%)	5 (3.0%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	19 (1.8%)
Renal failure chronic	慢性腎不全	5 (2.3%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	5 (3.0%)	5 (3.0%)	6 (3.7%)	27 (2.6%)
Renal impairment	腎機能障害	8 (3.6%)	6 (3.5%)	7 (4.3%)	7 (4.2%)	9 (5.3%)	9 (5.5%)	46 (4.4%)
Urinary retention	尿閉	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	5 (0.5%)
Urinary tract inflammation	尿路の炎症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (0.9%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)	10 (0.9%)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Breast pain	乳房痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Erectile dysfunction	勃起不全	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Pelvic pain	骨盤痛	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Prostatism	前立腺症	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Prostatitis	前立腺炎	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	35 (15.8%)	32 (18.6%)	20 (12.3%)	22 (13.2%)	16 (9.5%)	25 (15.3%)	150 (14.2%)
Acute pulmonary oedema	急性肺水腫	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Apnoea	無呼吸	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Bronchospasm	気管支痙攣	2 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Bronchostenosis	気管支狭窄	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Choking	息詰まり	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	3 (1.4%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	3 (1.8%)	12 (1.1%)
Cough	咳嗽	5 (2.3%)	6 (3.5%)	3 (1.8%)	6 (3.6%)	3 (1.8%)	6 (3.7%)	29 (2.7%)
Dry throat	咽喉乾燥	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.8.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Dysphonia	発声障害	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Dyspnoea	呼吸困難	12 (5.4%)	12 (7.0%)	7 (4.3%)	6 (3.6%)	3 (1.8%)	10 (6.1%)	50 (4.7%)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	7 (0.7%)
Dyspnoea paroxysmal nocturnal	発作性夜間呼吸困難	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Epistaxis	鼻出血	5 (2.3%)	4 (2.3%)	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	12 (1.1%)
Haemoptysis	喀血	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Hiccups	しゃっくり	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Lung consolidation	肺硬化	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Lung disorder	肺障害	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Nasal dryness	鼻乾燥	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Orthopnoea	起坐呼吸	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Pharyngeal haemorrhage	咽頭出血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Pleural effusion	胸水	2 (0.9%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	6 (0.6%)
Pleurisy	胸膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Pneumonitis	肺臓炎	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Pneumothorax	気胸	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Productive cough	湿性咳嗽	3 (1.4%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	6 (0.6%)
Pulmonary congestion	肺うっ血	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Pulmonary fibrosis	肺線維症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Pulmonary haemorrhage	肺出血	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	0	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	3 (0.3%)
Pulmonary mass	肺腫瘤	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Pulmonary oedema	肺水腫	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.2%)
Rales	ラ音	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Wheezing	喘鳴	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	18 (8.1%)	14 (8.1%)	11 (6.7%)	14 (8.4%)	8 (4.7%)	13 (8.0%)	78 (7.4%)
Actinic keratosis	日光角化症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.8.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Alopecia	脱毛症	2 (0.9%)	0	2 (1.2%)	0	0	0	4 (0.4%)
Cold sweat	冷汗	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	0	0	3 (0.3%)
Diabetic foot	糖尿病性足病変	1 (0.5%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	5 (0.5%)
Drug eruption	薬疹	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Ecchymosis	斑状出血	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	5 (0.5%)
Eczema	湿疹	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Erythema	紅斑	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Hirsutism	男性型多毛症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	5 (0.5%)
Pruritus	そう痒症	4 (1.8%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	3 (1.8%)	12 (1.1%)
Pruritus generalised	全身性そう痒症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Rash	発疹	2 (0.9%)	4 (2.3%)	3 (1.8%)	5 (3.0%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	18 (1.7%)
Rash macular	斑状皮疹	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	2 (0.9%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	9 (0.9%)
Skin warm	皮膚熱感	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Swelling face	顔面腫脹	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	5 (2.3%)	6 (3.5%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	4 (2.4%)	4 (2.5%)	24 (2.3%)
Cardiac ablation	心臓アブレーション	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Cardiac pacemaker insertion	心臓ペースメーカー挿入	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.2%)
Cardiac pacemaker removal	心臓ペースメーカー除去	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Cardiac rehabilitation therapy	心リハビリテーション療法	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Cardiac resynchronisation therapy	心臓再同調療法	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	5 (0.5%)
Cardioversion	心臓除細動	2 (0.9%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Central venous catheterisation	中心静脈カテーテル留置	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Foot amputation	足切断	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Implantable defibrillator insertion	植込み型除細動器挿入	1 (0.5%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	7 (0.7%)
Incisional drainage	切開排膿	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.8.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Percutaneous coronary intervention	経皮的冠インターベンション	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Toe amputation	足指切断	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Tooth extraction	抜歯	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Ventricular assist device insertion	心室補助人工心臓挿入	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Vascular disorders	血管障害	23 (10.4%)	15 (8.7%)	17 (10.4%)	15 (9.0%)	13 (7.7%)	17 (10.4%)	100 (9.5%)
Aortic dilatation	大動脈拡張	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Aortic stenosis	大動脈狭窄	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Bleeding varicose vein	出血性静脈瘤	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Blood pressure inadequately controlled	コントロール不良の血圧	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Circulatory collapse	循環虚脱	2 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	3 (0.3%)
Cryoglobulinaemia	クリオグロブリン血症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Haematoma	血腫	0	4 (2.3%)	0	1 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Haemodynamic instability	血行動態不安定	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Hot flush	ほてり	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Hypertension	高血圧	2 (0.9%)	0	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	6 (0.6%)
Hypotension	低血圧	11 (5.0%)	7 (4.1%)	11 (6.7%)	12 (7.2%)	7 (4.1%)	9 (5.5%)	57 (5.4%)
Jugular vein distension	頚静脈拡張	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	3 (1.4%)	0	2 (1.2%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)	0	10 (0.9%)
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Peripheral artery thrombosis	末梢動脈血栓症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Peripheral venous disease	末梢静脈疾患	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Phlebitis	静脈炎	2 (0.9%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	4 (0.4%)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.3%)

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-38020/Table 14.3.1/6

付表 2.7.6.8.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		39 (17.6%)	34 (19.8%)	28 (17.2%)	32 (19.2%)	27 (16.0%)	29 (17.8%)	189 (17.9%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Anaemia	貧血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Leukopenia	白血球減少症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (0.9%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	7 (0.7%)
Atrial tachycardia	心房頻脈	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cardiac failure	心不全	0	0	0	2 (1.2%)	0	0	2 (0.2%)
Cardiac failure acute	急性心不全	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cardiogenic shock	心原性ショック	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Vertigo	回転性めまい	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (2.7%)	6 (3.5%)	2 (1.2%)	4 (2.4%)	4 (2.4%)	0	22 (2.1%)
Abdominal pain	腹痛	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Constipation	便秘	3 (1.4%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	4 (0.4%)
Diarrhoea	下痢	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)	0	8 (0.8%)
Dry mouth	口内乾燥	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Nausea	悪心	1 (0.5%)	5 (2.9%)	0	2 (1.2%)	0	0	8 (0.8%)
Salivary hypersecretion	流涎過多	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Vomiting	嘔吐	1 (0.5%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.4%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	0	0	1 (0.6%)	8 (0.8%)
Asthenia	無力症	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Fatigue	疲労	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Gait disturbance	歩行障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.8.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Performance status decreased	活動状態低下	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Pyrexia	発熱	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Sudden death	突然死	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Hepatitis	肝炎	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Rhinitis	鼻炎	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Investigations	臨床検査	10 (4.5%)	7 (4.1%)	7 (4.3%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	10 (6.1%)	38 (3.6%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Anticoagulation drug level below therapeutic	抗凝固薬濃度治療量以下	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
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 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	7 (3.2%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	7 (4.3%)	19 (1.8%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	2 (0.9%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	0	4 (2.5%)	11 (1.0%)
Blood pressure decreased	血圧低下	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.2%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Urine output increased	尿量増加	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Weight decreased	体重減少	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	11 (5.0%)	8 (4.7%)	9 (5.5%)	10 (6.0%)	11 (6.5%)	12 (7.4%)	61 (5.8%)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Dehydration	脱水	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Gout	痛風	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.8.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	9 (4.1%)	8 (4.7%)	8 (4.9%)	9 (5.4%)	8 (4.7%)	11 (6.7%)	53 (5.0%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Hypovolaemia	血液量減少症	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	3 (0.3%)
Back pain	背部痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Muscular weakness	筋力低下	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Myalgia	筋肉痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	8 (3.6%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	21 (2.0%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Dizziness	浮動性めまい	3 (1.4%)	4 (2.3%)	1 (0.6%)	0	0	0	8 (0.8%)
Dysarthria	構語障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Dysgeusia	味覚異常	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Headache	頭痛	4 (1.8%)	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	9 (0.9%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Memory impairment	記憶障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Nervous system disorder	神経系障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Paraesthesia	錯感覚	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Somnolence	傾眠	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Syncope	失神	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Sleep disorder	睡眠障害	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	5 (2.3%)	8 (4.7%)	6 (3.7%)	10 (6.0%)	10 (5.9%)	9 (5.5%)	48 (4.5%)
Albuminuria	アルブミン尿	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Microalbuminuria	ミクロアルブミン尿	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Pollakiuria	頻尿	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Prerenal failure	腎前性腎不全	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Renal failure	腎不全	0	3 (1.7%)	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	7 (0.7%)
Renal failure acute	急性腎不全	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	5 (0.5%)

付表 2.7.6.8.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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Renal failure chronic	慢性腎不全	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	3 (1.8%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	8 (0.8%)
Renal impairment	腎機能障害	4 (1.8%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	4 (2.4%)	5 (3.0%)	6 (3.7%)	24 (2.3%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (0.9%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Breast pain	乳房痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Erectile dysfunction	勃起不全	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	3 (0.3%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (2.3%)	3 (1.7%)	4 (2.5%)	5 (3.0%)	1 (0.6%)	4 (2.5%)	22 (2.1%)
Alopecia	脱毛症	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Drug eruption	薬疹	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Ecchymosis	斑状出血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hirsutism	男性型多毛症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Pruritus	そう痒症	1 (0.5%)	0	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Rash	発疹	0	3 (1.7%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	0	2 (1.2%)	10 (0.9%)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Skin warm	皮膚熱感	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Vascular disorders	血管障害	3 (1.4%)	2 (1.2%)	5 (3.1%)	5 (3.0%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	17 (1.6%)
Hot flush	ほてり	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Hypotension	低血圧	2 (0.9%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	4 (2.4%)	0	1 (0.6%)	12 (1.1%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	4 (0.4%)

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-38020/Table 14.3.1/14

付表 2.7.6.8.a.1-3 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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		77 (34.8%)	72 (41.9%)	47 (28.8%)	52 (31.1%)	46 (27.2%)	57 (35.0%)	351 (33.3%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Anaemia	貧血	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Cardiac disorders	心臓障害	53 (24.0%)	47 (27.3%)	29 (17.8%)	34 (20.4%)	26 (15.4%)	32 (19.6%)	221 (20.9%)
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Angina pectoris	狭心症	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (0.5%)
Atrial flutter	心房粗動	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Atrial tachycardia	心房頻脈	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Cardiac arrest	心停止	3 (1.4%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	8 (0.8%)
Cardiac failure	心不全	21 (9.5%)	16 (9.3%)	15 (9.2%)	21 (12.6%)	11 (6.5%)	13 (8.0%)	97 (9.2%)
Cardiac failure acute	急性心不全	6 (2.7%)	6 (3.5%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	5 (3.1%)	24 (2.3%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	13 (5.9%)	9 (5.2%)	7 (4.3%)	8 (4.8%)	6 (3.6%)	12 (7.4%)	55 (5.2%)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	4 (1.8%)	5 (2.9%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	3 (1.8%)	16 (1.5%)
Cardiac ventricular thrombosis	心室血栓症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cardiogenic shock	心原性ショック	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Cardiopulmonary failure	心肺不全	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cardiovascular insufficiency	心血管不全	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	2 (0.9%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Left ventricular failure	左室不全	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Pericardial haemorrhage	心嚢内出血	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Right ventricular failure	右室不全	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Sick sinus syndrome	洞不全症候群	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)

付表 2.7.6.8.a.1-3 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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Ventricular fibrillation	心室細動	3 (1.4%)	3 (1.7%)	0	0	0	0	6 (0.6%)
Ventricular tachyarrhythmia	心室性頻脈性不整脈	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	2 (0.9%)	4 (2.3%)	0	3 (1.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	11 (1.0%)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Eye disorders	眼障害	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	3 (0.3%)
Cataract	白内障	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cataract nuclear	核性白内障	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.5%)	3 (1.7%)	0	0	6 (3.6%)	2 (1.2%)	12 (1.1%)
Constipation	便秘	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Diarrhoea	下痢	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Intestinal haemorrhage	腸出血	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Pancreatitis	膵炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Small intestinal perforation	小腸穿孔	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.9%)	7 (4.1%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	17 (1.6%)
Chest pain	胸痛	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Implant site haematoma	埋込み部位血腫	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Implant site ulcer	埋込み部位潰瘍	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Malaise	倦怠感	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Oedema due to cardiac disease	心疾患による浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Pyrexia	発熱	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Stent-graft endoleak	ステントグラフトエンドリーク	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Sudden cardiac death	心突然死	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	0	0	3 (0.3%)
Sudden death	突然死	1 (0.5%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)

付表 2.7.6.8.a.1-3 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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.2%)
Acute hepatic failure	急性肝不全	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Hepatitis	肝炎	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	7 (3.2%)	9 (5.2%)	9 (5.5%)	8 (4.8%)	8 (4.7%)	5 (3.1%)	46 (4.4%)
Asymptomatic bacteriuria	無症候性細菌尿	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Bronchitis	気管支炎	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Bronchopneumonia	気管支肺炎	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	3 (0.3%)
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	2 (1.2%)	0	0	0	2 (0.2%)
Endocarditis	心内膜炎	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Enterocolitis bacterial	細菌性腸炎	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Erysipelas	丹毒	2 (0.9%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	3 (0.3%)
Escherichia infection	大腸菌感染	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Gastrointestinal infection	消化管感染	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Infection	感染	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Lymphangitis	リンパ管炎	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Necrotising fasciitis	壊死性筋膜炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Osteomyelitis	骨髄炎	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Pneumococcal sepsis	肺炎球菌性敗血症	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Pneumonia	肺炎	1 (0.5%)	3 (1.7%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	13 (1.2%)
Pneumonia legionella	レジオネラ菌性肺炎	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Rectal abscess	直腸膿瘍	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Respiratory tract infection	気道感染	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Sepsis	敗血症	1 (0.5%)	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0	5 (0.5%)
Septic shock	敗血症性ショック	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	3 (0.3%)
Staphylococcal bacteraemia	ブドウ球菌性菌血症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (0.9%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	9 (0.9%)
Accident	事故	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Allergic transfusion reaction	アレルギー性輸血反応	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Brain contusion	脳挫傷	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.8.a.1-3 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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Contusion	挫傷	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Femur fracture	大腿骨骨折	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Hip fracture	股関節部骨折	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Incisional hernia	瘢痕ヘルニア	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Overdose	過量投与	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Toxicity to various agents	各種物質毒性	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Investigations	臨床検査	2 (0.9%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	12 (1.1%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	7 (0.7%)
Computerised tomogram abdomen abnormal	腹部コンピュータ断層撮影異常	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Troponin T increased	トロポニンＴ増加	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	9 (4.1%)	8 (4.7%)	4 (2.5%)	9 (5.4%)	8 (4.7%)	10 (6.1%)	48 (4.5%)
Dehydration	脱水	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	5 (2.3%)	6 (3.5%)	4 (2.5%)	7 (4.2%)	5 (3.0%)	6 (3.7%)	33 (3.1%)
Hypoglycaemia	低血糖症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	4 (0.4%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Hypovolaemia	血液量減少症	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.2%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.8.a.1-3 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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
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）	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Lung neoplasm	肺新生物	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Metastases to liver	肝転移	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Rectal adenocarcinoma	直腸腺癌	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	8 (3.6%)	3 (1.7%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	19 (1.8%)
Cerebellar syndrome	小脳症候群	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Cerebrovascular insufficiency	脳血管不全	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Embolic stroke	塞栓性脳卒中	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	2 (0.9%)	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Nervous system disorder	神経系障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Status epilepticus	てんかん重積状態	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Syncope	失神	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	4 (0.4%)
Vocal cord paralysis	声帯麻痺	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	5 (0.5%)
Completed suicide	自殺既遂	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Delirium	譫妄	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Mental status changes	精神状態変化	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Psychotic disorder	精神病性障害	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Sleep disorder	睡眠障害	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.8.a.1-3 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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (0.9%)	8 (4.7%)	4 (2.5%)	8 (4.8%)	3 (1.8%)	7 (4.3%)	32 (3.0%)
Azotaemia	高窒素血症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Haematuria	血尿	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	3 (0.3%)
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Renal failure	腎不全	1 (0.5%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	5 (0.5%)
Renal failure acute	急性腎不全	0	5 (2.9%)	1 (0.6%)	4 (2.4%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	13 (1.2%)
Renal failure chronic	慢性腎不全	0	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	0	3 (1.8%)	6 (0.6%)
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	2 (0.2%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (2.7%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)	3 (1.8%)	18 (1.7%)
Acute pulmonary oedema	急性肺水腫	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Choking	息詰まり	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	2 (0.9%)	0	0	0	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Cough	咳嗽	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Epistaxis	鼻出血	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Lung disorder	肺障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Obstructive airways disorder	閉塞性気道障害	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Pleural effusion	胸水	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Pneumonitis	肺臓炎	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)
Pulmonary oedema	肺水腫	0	0	0	0	0	2 (1.2%)	2 (0.2%)
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)

付表 2.7.6.8.a.1-3 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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (0.5%)
Diabetic foot	糖尿病性足病変	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	0	3 (0.3%)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	4 (1.8%)	5 (2.9%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)	18 (1.7%)
Cardiac ablation	心臓アブレーション	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Cardiac pacemaker insertion	心臓ペースメーカー挿入	0	0	0	0	2 (1.2%)	0	2 (0.2%)
Cardiac pacemaker removal	心臓ペースメーカー除去	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Cardiac rehabilitation therapy	心リハビリテーション療法	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Cardiac resynchronisation therapy	心臓再同調療法	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Cardioversion	心臓除細動	2 (0.9%)	0	0	0	0	0	2 (0.2%)
Foot amputation	足切断	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Implantable defibrillator insertion	植込み型除細動器挿入	1 (0.5%)	2 (1.2%)	0	0	0	0	3 (0.3%)
Percutaneous coronary intervention	経皮的冠インターベンション	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Toe amputation	足指切断	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Tooth extraction	抜歯	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Ventricular assist device insertion	心室補助人工心臓挿入	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Vascular disorders	血管障害	4 (1.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)	4 (2.5%)	14 (1.3%)
Aortic stenosis	大動脈狭窄	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Circulatory collapse	循環虚脱	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Femoral artery occlusion	大腿動脈閉塞	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Haemodynamic instability	血行動態不安定	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Hypotension	低血圧	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (0.5%)	0	0	1 (0.6%)	0	0	2 (0.2%)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)

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-38020/Table 14.3.1/10

付表 2.7.6.8.a.1-4 治験薬と関連のある重篤な 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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		9 (4.1%)	10 (5.8%)	7 (4.3%)	11 (6.6%)	6 (3.6%)	11 (6.7%)	54 (5.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	0	0	4 (0.4%)
Cardiac failure	心不全	0	0	0	2 (1.2%)	0	0	2 (0.2%)
Cardiac failure acute	急性心不全	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Cardiogenic shock	心原性ショック	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Sudden death	突然死	0	1 (0.6%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Hepatitis	肝炎	0	0	1 (0.6%)	0	0	0	1 (<0.1%)
Investigations	臨床検査	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	7 (0.7%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	6 (0.6%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6 (2.7%)	4 (2.3%)	3 (1.8%)	7 (4.2%)	6 (3.6%)	5 (3.1%)	31 (2.9%)
Dehydration	脱水	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	5 (2.3%)	4 (2.3%)	3 (1.8%)	6 (3.6%)	5 (3.0%)	5 (3.1%)	28 (2.7%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (<0.1%)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (<0.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (0.9%)	0	1 (0.6%)	0	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (<0.1%)
Nervous system disorder	神経系障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Syncope	失神	1 (0.5%)	0	1 (0.6%)	0	0	0	2 (0.2%)

付表 2.7.6.8.a.1-4 治験薬と関連のある重篤な 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=221 (100%)	2.5-5 mg OD N=172 (100%)	5-10 mg OD N=163 (100%)	7.5-15 mg OD N=167 (100%)	10-20 mg OD N=169 (100%)	15-20 mg OD N=163 (100%)	Total N=1055 (100%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)	3 (1.8%)	0	3 (1.8%)	10 (0.9%)
Renal failure	腎不全	0	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	0	0	3 (0.3%)
Renal failure acute	急性腎不全	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	4 (0.4%)
Renal failure chronic	慢性腎不全	0	0	0	1 (0.6%)	0	2 (1.2%)	3 (0.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	1 (<0.1%)
Vascular disorders	血管障害	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)
Hypotension	低血圧	0	0	0	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (0.2%)

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-38020/Table 14.3.1/19

2.7.6.8.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-38020/Table 14.3.2/1 及び Section 15 を参照のこと。

2.7.6.8.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-38020/Table 14.3.2/2 及び Section 15 を参照のこと。