

市販直後調査

販売開始後 6 ヶ月間

2022年3月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

87219

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

非ステロイド型
選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬


薬価基準未収載

ケレンディア錠 10mg
20mg

Kerendia® tablets 10mg/20mg

フィネレノン錠

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ケレンディア錠10mg：1錠中フィネレノン10 mg含有 ケレンディア錠20mg：1錠中フィネレノン20 mg含有
一般名	和名：フィネレノン（JAN） 洋名：Finerenone（JAN） finerenone（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年3月28日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター  TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本 I F は 2022年3月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I F と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD Aの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD Aの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
 - (1) 承認条件 3
 - (2) 流通・使用上の制限事項 3
6. RMPの概要 3

II. 名称に関する項目

1. 販売名 4
 - (1) 和名 4
 - (2) 洋名 4
 - (3) 名称の由来 4
2. 一般名 4
 - (1) 和名 (命名法) 4
 - (2) 洋名 (命名法) 4
 - (3) ステム 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名 (命名法) 又は本質 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 5
 - (1) 外観・性状 5
 - (2) 溶解性 5
 - (3) 吸湿性 5
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 5
 - (5) 酸塩基解離定数 5
 - (6) 分配係数 5
 - (7) その他の主な示性値 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 7
 - (1) 剤形の区別 7
 - (2) 製剤の外観及び性状 7
 - (3) 識別コード 7
 - (4) 製剤の物性 7
 - (5) その他 7
2. 製剤の組成 7
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤 7
 - (2) 電解質等の濃度 7
 - (3) 熱量 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 8
4. 力価 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) 8
9. 溶出性 8

10. 容器・包装 8
 - (1) 注意が必要な容器・包装、
外観が特殊な容器・包装に関する情報 8
 - (2) 包装 8
 - (3) 予備容量 8
 - (4) 容器の材質 8
11. 別途提供される資材類 9
12. その他 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 10
2. 効能又は効果に関連する注意 10
3. 用法及び用量 11
 - (1) 用法及び用量の解説 11
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 11
4. 用法及び用量に関連する注意 12
5. 臨床成績 13
 - (1) 臨床データパッケージ 13
 - (2) 臨床薬理試験 19
 - (3) 用量反応探索試験 20
 - (4) 検証的試験 26
 - 1) 有効性検証試験 26
 - 2) 安全性試験 45
 - (5) 患者・病態別試験 45
 - (6) 治療的使用 45
 - 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、
特定使用成績調査、使用成績比較調査)、
製造販売後データベース調査、
製造販売後臨床試験の内容 45
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は
実施した調査・試験の概要 45
 - (7) その他 45

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 46
2. 薬理作用 46
 - (1) 作用部位・作用機序 46
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 47
 - (3) 作用発現時間・持続時間 57

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 58
 - (1) 治療上有効な血中濃度 58
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度 58
 - (3) 中毒域 60
 - (4) 食事・併用薬の影響 60
2. 薬物速度論的パラメータ 63
 - (1) 解析方法 63
 - (2) 吸収速度定数 63
 - (3) 消失速度定数 63
 - (4) クリアランス 64
 - (5) 分布容積 64
 - (6) その他 64

目次

3. 母集団（ポピュレーション）解析	64	IX. 非臨床試験に関する項目	
(1)解析方法	64	1. 薬理試験	88
(2)パラメータ変動要因	64	(1)薬効薬理試験	88
4. 吸収	64	(2)安全性薬理試験	88
5. 分布	64	(3)その他の薬理試験	88
(1)血液－脳関門通過性	64	2. 毒性試験	89
(2)血液－胎盤関門通過性	65	(1)単回投与毒性試験	89
(3)乳汁への移行性	65	(2)反復投与毒性試験	89
(4)髄液への移行性	65	(3)遺伝毒性試験	91
(5)その他の組織への移行性	65	(4)がん原性試験	91
(6)血漿タンパク結合率	65	(5)生殖発生毒性試験	91
6. 代謝	65	(6)局所刺激性試験	93
(1)代謝部位及び代謝経路	65	(7)その他の特殊毒性	93
(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の 分子種、寄与率	66	X. 管理的事項に関する項目	
(3)初回通過効果の有無及びその割合	66	1. 規制区分	94
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	67	2. 有効期間	94
7. 排泄	67	3. 包装状態での貯法	94
8. トランスポーターに関する情報	67	4. 取扱い上の注意	94
9. 透析等による除去率	67	5. 患者向け資材	94
10. 特定の背景を有する患者	67	6. 同一成分・同効薬	94
11. その他	70	7. 国際誕生年月日	94
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	94
1. 警告内容とその理由	71	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	94
2. 禁忌内容とその理由	71	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	94
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	71	11. 再審査期間	94
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	72	12. 投薬期間制限に関する情報	95
5. 重要な基本的注意とその理由	72	13. 各種コード	95
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	72	14. 保険給付上の注意	95
(1)合併症・既往歴等のある患者	72	XI. 文献	
(2)腎機能障害患者	73	1. 引用文献	96
(3)肝機能障害患者	73	2. その他の参考文献	98
(4)生殖能を有する者	74	XII. 参考資料	
(5)妊婦	74	1. 主な外国での発売状況	99
(6)授乳婦	74	2. 海外における臨床支援情報	101
(7)小児等	75	XIII. 備考	
(8)高齢者	75	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	103
7. 相互作用	75	2. その他の関連資料	103
(1)併用禁忌とその理由	75		
(2)併用注意とその理由	76		
8. 副作用	79		
(1)重大な副作用と初期症状	79		
(2)その他の副作用	79		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	87		
10. 過量投与	87		
11. 適用上の注意	87		
12. その他の注意	87		
(1)臨床使用に基づく情報	87		
(2)非臨床試験に基づく情報	87		

略語表

略語	略語内容
ACE	アンジオテンシン変換酵素
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	共分散分析
ANOVA	分散分析
AR	アンドロゲン受容体
ARB	アンジオテンシン受容体拮抗薬
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	0時間から無限時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{0-xh}	0時間からx時間までのAUC
AUC/D	投与量で除したAUC
AUC _{τ,md}	反復投与後における投与間隔τあたりのAUC
BA	バイオアベイラビリティ
BCRP	乳癌耐性タンパク
bid	1日2回
BMI	体格指数
BNP	脳性ナトリウム利尿ペプチド
C _{eq,max}	最高放射能濃度
ChIP	クロマチン免疫沈降
CHO	チャイニーズハムスター卵巣
CI	信頼区間
CKD	慢性腎臓病
CL _{CR}	クレアチニンクリアランス
CL/F	見かけの全身クリアランス
CL _{md} /F	反復投与後におけるCL/F
C _{max}	最高血漿中濃度
C _{max,md}	反復投与後のC _{max}
C _{max} /D	投与量で除したC _{max}
cMI	慢性心筋梗塞
C _{trough}	トラフ濃度
CV%	変動係数
CYP	チトクロームP450
DBP	拡張期血圧
DKD	糖尿病性腎臓病
DMC	データモニタリング委員会
DN	糖尿病性腎症
DOCA	デソキシコルチコステロン酢酸エステル
dp/dt _{max}	圧最大変化率（心収縮の指標）
dp/dt _{min}	圧最小変化率（心弛緩の指標）
EC ₅₀	50%効果濃度
ECG	心電図
ECOD	7-エトキシクマリン脱エチル化酵素
eGFR	推定糸球体ろ過量
ER	エストロゲン受容体
ESRD	末期腎不全
FAS	最大の解析対象集団
f _e	尿中排泄率
f _m	代謝寄与率
GLDH	グルタミン酸脱水素酵素
GR	グルココルチコイド受容体
HbA1c	糖化ヘモグロビン
HEK	ヒト胎児腎臓

略語表

hERG	ヒト急速活性化型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HF	心不全
HR	ハザード比
IC ₂₀ , IC ₅₀	20%阻害濃度、50%阻害濃度
IR	即放
k _a	吸収速度定数
K _i	最大不活性化速度の50%の速度をもたらす阻害薬の濃度
k _{inact}	最大不活性化速度定数
LBD	リガンド結合ドメイン
LDH	乳酸脱水素酵素
LLOQ	定量下限
MedDRA	ICH国際医薬用語集
MR	ミネラルコルチコイド受容体
MRA	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
NOAEL	無毒性量
NT-proBNP	ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント
NYHA	ニューヨーク心臓協会
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター
OD, od	1日1回
OGTT	経口ブドウ糖負荷試験
OPN	オステオポンチン
PBPK	生理学的薬物速度論
PD	薬力学
PEG	ポリエチレングリコール
PIF	光毒性係数
PK	薬物動態
PR	プロゲステロン受容体
proBNP	脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体
PT	基本語
QTc	補正QT間隔
QTcF	Fridericia法で補正したQT間隔
SAF	安全性解析集団
SBP	収縮期血圧
SD	標準偏差
SEM	平均値の標準誤差
SHRSP	脳卒中易発症高血圧自然発症ラット
t _{1/2}	終末相における消失半減期
t _{1/2,md}	反復投与後におけるt _{1/2}
tid	1日3回
t _{max}	最高濃度到達時間
t _{max,md}	反復投与後におけるt _{max}
UACR	尿中アルブミン/クレアチニン比
UGT	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V _c /F	見かけの中心コンパートメントの分布容積
V _{ss}	定常状態における分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ケレンディア錠（一般名：フィネレノン、以下フィネレノン）はBayer社で創製された新規の非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（mineralcorticoid receptor antagonist：MRA）である。フィネレノンは化学構造中にステロイド骨格を有さず、選択的にミネラルコルチコイド受容体（MR）に結合することでMRの過剰活性化を抑制する。

MRは主に腎尿細管上皮細胞において電解質の貯留・排泄や体液量の調整を司ることが知られている。しかし近年、MRは尿細管以外の腎糸球体、心臓、血管等全身に広く発現していること、さらにその過剰発現・活性化が炎症及び線維化等を直接惹起することで、心臓や腎臓等における病態形成に重要な役割を担うことが明らかとなっている。そのため、MRの過剰活性の抑制は、心臓や腎臓をはじめとする臓器保護に寄与すると考えられている。

フィネレノンは、*in vitro*において、選択的にMRに結合することでその活性化を抑制し、他のステロイドホルモン受容体に対して影響を示さなかった。さらに、*in vivo*では、心臓や腎臓における炎症及び線維化を抑制し、臓器障害の進展を抑制した。これらの特性から、フィネレノンは心血管・腎臓障害の発症や進展抑制に有用と考えられた。

慢性腎臓病（CKD）は腎障害や腎機能の低下が持続する疾患で、近年は糖尿病を起因とする透析導入が増加の一途をたどっている。また、CKDは心血管疾患の増加とも関連し、腎不全に至るまでの経過中に死亡に至るリスクが高いことも知られている。糖尿病を合併するCKDにおいては、血行動態、代謝、炎症及び線維化が、心血管・腎臓障害の発症や進展に関与すると考えられている。しかしながら、これら疾患に対する既存治療は、主に血行動態又は代謝への作用を標的としており、炎症及び線維化を標的とするフィネレノンは新たな治療選択肢となりうると考えられた。

ケレンディア錠の臨床開発は、国内外での第I相及び第II相試験を経て、明らかな民族差がないと判断されたことから、第III相試験は日本も参加する国際共同試験を実施した。標準治療として最大忍容量のACE阻害薬又はARBを投与中の2型糖尿病合併CKD患者を対象とし、本剤を上乗せした際の腎臓病の進展抑制及び心血管疾患の発症抑制効果を検討することを目的に、FIDELIO-DKD（試験16244）及びFIGARO-DKD（試験17530）の2試験を実施した。その結果、米国ではFIDELIO-DKDの成績に基づき、2021年7月に世界で初めて承認を取得した。本邦ではFIDELIO-DKD及びFIGARO-DKDの成績に基づき、2022年3月に「2型糖尿病を合併する慢性腎臓病 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く」の効能又は効果にて承認を取得した。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- ケレンディアは非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体 (MR) 拮抗薬であり、炎症及び線維化等を引き起こすMRの過剰活性化を抑えることで心血管・腎臓障害を抑制する。
 - ケレンディアはMRに選択的に結合し、MRの活性化を阻害した。(in vitro)
 - ケレンディアは虚血再灌流誘発慢性腎臓病モデルラットにおける腎機能障害を軽減し、線維化を抑制した。また、DOCA-salt誘発高血圧症モデルラットにおける心肥大及び線維化を抑制し、腎肥大及びタンパク尿の発現を抑制した。(in vivo)
(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」、「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- ケレンディアは2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者^{※1}において、腎複合エンドポイント及び心血管複合エンドポイントの発現リスクを低下させる。
 - 2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (FIDELIO-DKD、試験16244) において、ACE阻害薬/ARB等を含む標準治療への上乗せ投与により、主要評価項目である腎複合エンドポイント (腎不全の発症、4週間以上持続するベースライン値から40%以上の持続的なeGFR低下、腎臓死) の発現リスクをプラセボに比べ有意に低下させた (HR [95%CI] : 0.825 [0.732-0.928]、p=0.0014、検証的な解析結果)^{※2}。
 - 2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (FIGARO-DKD、試験17530) において、ACE阻害薬/ARB等を含む標準治療への上乗せ投与により、主要評価項目である心血管複合エンドポイント (心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的大脑卒中及び心不全による入院) の発現リスクをプラセボに比べ有意に低下させた (HR [95%CI] : 0.87 [0.76-0.98]、p=0.0264、検証的な解析結果)^{※2}。
 - 日本人部分集団では、国際共同第Ⅲ相試験 (FIDELIO-DKD、試験16244) の主要評価項目の腎複合エンドポイントにおけるプラセボに対するハザード比は1を下回った (HR [95%CI] : 0.911 [0.596-1.392])^{※2}一方で、その構成要素の腎不全 (HR [95%CI] : 1.349 [0.695-2.617])^{※2}、及び国際共同第Ⅲ相試験 (FIGARO-DKD、試験17530) の主な副次評価項目の腎複合エンドポイント (HR [95%CI] : 1.16 [0.63-2.14])^{※2}においては、プラセボに対するハザード比が1を上回った^{※3}。
(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- 重大な副作用として、高カリウム血症 (8.8%) が報告されている。
その他の副作用は、低血圧 (1%以上)、糸球体ろ過率減少 (1%以上)、低ナトリウム血症 (1%未満) である。
(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

※1：本剤の効能又は効果は「2型糖尿病を合併する慢性腎臓病 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。」

※2：HR及び95%CIは層別Cox比例ハザードモデル、p値は層別Log-rank検定

※3：5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋) 「5.3 日本人部分集団では、国際共同第Ⅲ相試験 (試験16244) の主要評価項目の腎複合エンドポイントにおいて、本剤のプラセボに対するハザード比は0.911であった一方で、国際共同第Ⅲ相試験 (試験16244) の主要評価項目の構成要素の腎不全、及び国際共同第Ⅲ相試験 (試験17530) の副次評価項目の腎複合エンドポイントにおいては、本剤のプラセボに対するハザード比が1を上回った。試験の対象となった全体集団と比べて日本人では本剤の腎不全への進展抑制効果が弱い可能性がある。」

3. 製品の製剤学的特性

特になし

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	有	「I. 6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	有	・医療従事者向け資材（作成中） ・患者向け資材（作成中）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知		

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること（「I. 6. RMPの概要」の項参照）。

(2) 流通・使用上の制限事項

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・高カリウム血症	・腎機能低下	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
・市販直後調査
・製造販売後データベース調査（高カリウム血症）
・製造販売後データベース調査（腎機能低下）
有効性に関する調査・試験の計画
・該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
・市販直後調査による情報提供
・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
・患者向け資材（ケレンディア錠を服用される患者さんへ）の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ケレンディア錠10mg
ケレンディア錠20mg

(2) 洋名

Kerendia tablets 10mg
Kerendia tablets 20mg

(3) 名称の由来

Cardio、Renal、Diabetesに由来する造語

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

フィネレノン（JAN）

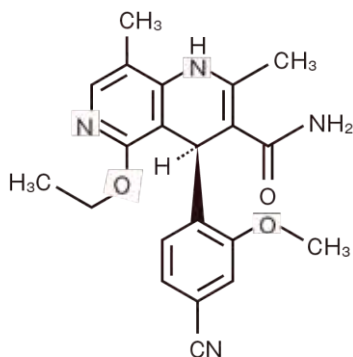
(2) 洋名（命名法）

Finerenone（JAN）
finerenone（INN）

(3) ステム

アルドステロン拮抗薬、スピロラクトン誘導体：-renone：

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₁H₂₂N₄O₃

分子量：378.42

5. 化学名（命名法）又は本質

(4*S*)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：BAY 94-8862

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～黄色の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒（25℃）に対するフィネレノンの溶解性

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性表記
メタノール	51.1	やや溶けやすい
エタノール	13.5	やや溶けにくい
2-プロパノール	3.95	溶けにくい
アセトニトリル	11.8	やや溶けにくい
アセトン	25.2	やや溶けにくい
0.1 mol/L塩酸 pH 1	46.0	やや溶けやすい
緩衝液 pH 4.0	0.11	極めて溶けにくい
緩衝液 pH 6.8	0.02	ほとんど溶けない
水	0.02	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性を示さない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.39

(6) 分配係数

Log D（1-オクタノール／緩衝液 pH 2.4）=0.4

Log D（1-オクタノール／緩衝液 pH 7.4）=2.8

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

フィネレノンの各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃ 60%RH	ポリエチレン袋	24ヵ月	規格内（試験継続中）	
加速試験	40℃ 75%RH	ポリエチレン袋	6ヵ月	規格内	
苛酷試験	光 (固体)	キセノンランプ	石英セル	8.5時間 ^{a)}	規格内
	温度	90℃	ガラス容器 (閉栓)	3ヵ月	規格内

a) 総照度 130 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー520W・h/m²照射

測定項目（長期保存、加速、苛酷）：性状（外観）、類縁物質、水分、粒子径、含量等

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

(1) 赤外吸収スペクトル測定法

(2) 液体クロマトグラフィー

定量法：液体クロマトグラフィー



IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ケレンディア錠10mg	ケレンディア錠20mg
剤形	フィルムコーティング錠	
色調	淡赤色	淡黄色
外形		
長径	10mm	10mm
短径	5mm	5mm
厚さ	3.4mm	3.4mm
質量	136mg	136mg

(3) 識別コード

ケレンディア錠10mg：10・FI

ケレンディア錠20mg：20・FI

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物（副生成物、分解生成物）及び製剤由来分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃ 60%RH	PTP包装 ^{a)}	24ヵ月	規格内（試験継続中）	
加速試験	40℃ 75%RH		6ヵ月	規格内	
苛酷試験	光	キセノンランプ	シャーレ（開放）	13時間 ^{b)}	規格内
	温度	60℃	ポリエチレン容器（閉栓）	3ヵ月	規格内
		80℃	ポリエチレン容器（閉栓）	3ヵ月	規格内
	湿度	40℃ 75%RH	ポリエチレン容器（開放）	3ヵ月	規格内

a) ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンフィルム及びアルミニウム箔からなる PTP シート

b) 総照度 139 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 707W・h/m² 照射

測定項目（長期保存、加速、苛酷）：性状、溶出性、類縁物質、定量法等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日本薬局方パドル法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ケレンディア錠10mg：100錠 [10錠 (PTP) ×10]

ケレンディア錠20mg：100錠 [10錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTPポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンフィルム及びアルミニウム箔

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

ケレンディア錠の自動錠剤分包機による一包化調剤¹⁾

試験開始まで気密保存又は高湿度条件下（25℃/75%RH）で3ヵ月保存し吸湿させたケレンディア錠10mg、20mg[※]について、各300錠を自動錠剤分包機2機種（タカゾノ製 Eser HP-128HS-GP、湯山製作所製 PROUD）で一包化し、その際のカセット内詰まり・異音等と錠剤の割れ・欠け等の破損を評価した。その結果、いずれの保管条件でもカセット内での錠剤の詰まり・異音等はなく、一包化の過程で錠剤の割れ・欠け等は認められなかった。

機種		タカゾノ製		湯山製作所製	
		Eser HP-128HS-GP ^{a)}		PROUD ^{a)}	
保存条件		気密	加湿 ^{b)}	気密	加湿 ^{b)}
10mg 錠	錠剤搬送	良好	良好	良好	良好
	割れ・欠け発生数	0 錠/300 錠	0 錠/300 錠	0 錠/300 錠	0 錠/299 錠 ^{c)}
20mg 錠	錠剤搬送	良好	良好	良好	良好
	割れ・欠け発生数	0 錠/300 錠	0 錠/300 錠	0 錠/300 錠	0 錠/300 錠

a) カセット位置は最上段。1 錠/包×50 包+5 錠/包×50 包=300 錠

b) 25℃/75%RH、無包装、3ヵ月間保存

c) 1 錠/包×50 包+5 錠/包×49 包+4 錠/包×1 包=299 錠（カセット内の錠数不足による）

※：高湿度条件下（25℃/75%RH）で保存した一部の錠剤側面にフィルムコートのはび割れが認められたため、一包化調剤の検討とは別に、本剤の規格試験項目について追加の評価を行った結果、製剤の品質には影響しないことが確認された。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

2型糖尿病を合併する慢性腎臓病

ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

(解説)

本剤の有効性及び安全性は、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（FIDELIO-DKD／試験16244及びFIGARO-DKD／試験17530）の成績に基づき評価された。両試験では、ACE阻害薬又はARBを含む標準治療が行われている2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者において、それぞれの主要評価項目である腎複合エンドポイント（FIDELIO-DKD）及び心血管複合エンドポイント（FIGARO-DKD）の本剤による抑制効果が示された。また、本剤の忍容性及び安全性プロファイルは良好であった（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）。

なお、両試験の対象患者には末期腎不全又は維持透析中の患者は含まれておらず、使用経験がないこと、腎機能の低下に伴い本剤投与による高カリウム血症の発現リスクが上昇すること、本剤投与後早期にeGFRの低下も認められていること等を踏まえ、投与対象から除外することとした。以上より、効能又は効果を「2型糖尿病を合併する慢性腎臓病 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬による治療が適さない場合を除き、これらの薬剤が投与されている患者に投与すること。

5.2 本剤投与によりeGFRが低下することがあることから、eGFRが25mL/min/1.73m²未満の患者には、リスクとベネフィットを考慮した上で、本剤投与の適否を慎重に判断すること。
[8.2、9.2.1 参照]

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

5.4 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景（原疾患、併用薬、腎機能、アルブミン尿等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。
[17.1.1、17.1.2 参照]

(解説)

5.1 国際共同第Ⅲ相試験（FIDELIO-DKD／試験16244及びFIGARO-DKD／試験17530）はACE阻害薬又はARBを含む標準治療が行われている2型糖尿病を合併する慢性腎臓病を対象に実施されたことから設定した。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

5.2 国際共同第Ⅲ相試験（FIDELIO-DKD／試験16244及びFIGARO-DKD／試験17530）において本剤投与後早期にeGFRの低下が認められたこと、及びこれらの試験はeGFR 25mL/min/1.73m²以上の患者を対象としており、eGFR 25mL/min/1.73m²未満の患者での使用経験が限られていることから設定した。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

5.3 国際共同第Ⅲ相試験（FIDELIO-DKD／試験16244及びFIGARO-DKD／試験17530）の日本人部分集団において、FIDELIO-DKDの主要評価項目の腎複合エンドポイントは、本剤のプラセボに対するハザード比は1を下回った（HR [95%CI] : 0.911 [0.596-1.392]）*一方で、その構成要素の腎不全（HR [95%CI] : 1.349 [0.695-2.617]）、及びFIGARO-DKDの副次評価項目の腎複合エンドポイント（HR [95%CI] : 1.16 [0.63-2.14]）においては、本剤のプラセボに対するハザード比が1を上回ったことから設定した。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

5.4 2型糖尿病を合併する慢性腎臓病に対する本剤の有効性及び安全性は国際共同第Ⅲ相試験

V. 治療に関する項目

(FIDELIO-DKD/試験16244及びFIGARO-DKD/試験17530)の成績に基づき評価されている。本剤の使用にあたっては原疾患、併用薬、腎機能、アルブミン尿等、試験に組み入れられた患者の背景を十分に理解した上で適応患者を選択できるよう、設定した。
(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。

eGFRが60mL/min/1.73m²以上：20mg

eGFRが60mL/min/1.73m²未満：10mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

2型糖尿病を有する糖尿病性腎症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（試験16243/ARTS-DN）において、ACE阻害薬又はARBによる標準治療下で、本剤1.25、2.5、5、7.5、10、15、20mgを1日1回90日間投与し、薬力学的作用及び安全性等を検討した。その結果、主要評価項目である治験薬投与第90日後のUACRのベースラインからの変化は、本剤の用量依存的に低下した。検討した本剤のいずれの用量群（1.25～20mg1日1回）においても安全性及び忍容性は良好であったが、本剤20mg群において、顕性アルブミン尿を呈し、かつeGFRが60mL/min/1.73 m²未満の集団では、高カリウム血症及び初期のeGFR低下のリスクが高くなる傾向がみられたことから、この集団では20mg1日1回投与が忍容性を認める最大用量と考えた。また、日本人の2型糖尿病を有する糖尿病性腎症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（試験16816/ARTS-DN Japan）をARTS-DNと同様の試験デザインで実施した結果、本剤による薬力学的作用の用量反応関係に国内外差は認められず、安全性及び忍容性も同様であった。以上の結果に基づき、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（FIDELIO-DKD/試験16244及びFIGARO-DKD/試験17530）では、スクリーニング時のeGFRに応じて本剤の開始用量を調節することとし、eGFRが60mL/min/1.73m²以上の患者は20mg1日1回、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の患者は10mg1日1回で開始した。なお、10mg1日1回で開始した患者についても、投与開始後1ヵ月以降の来院時において、血清カリウム値が4.8mEq/L以下でかつ前回の規定来院時のeGFRからの低下率が30%未満の場合には20mg1日1回へ増量することとした。また、その後も試験期間を通して規定来院時に血清カリウム値及びeGFRを測定し、「血清カリウム値に基づく用量調節基準」に基づいて本剤の用量調節を行った。目標用量は20mg1日1回とし、安全性に問題がない限りこの用量を維持することとした。その結果、両試験のそれぞれの主要評価項目である腎複合エンドポイント（FIDELIO-DKD）及び心血管複合エンドポイント（FIGARO-DKD）において、本剤投与による発現リスク低下効果が示された。また、本剤の忍容性及び安全性プロファイルは良好であった。本剤群の維持用量が20mg1日1回であった患者の割合は、FIDELIO-DKDで59.7%（1686/2826例）、FIGARO-DKDで82.6%（3041/3681例）であった。日本人集団においても、維持用量が20mg1日1回であった患者の割合は、FIDELIO-DKDで75.0%（156/208例）、FIGARO-DKDで94.8%（237/250例）であり、全体集団と同様の結果が示された。

以上より、フィネレノンの用法及び用量を「通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。eGFRが60mL/min/1.73m²以上：20mg、eGFRが60mL/min/1.73m²未満：10mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。」と設定した。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 投与開始又は再開、増量から4週間後、その後も定期的に血清カリウム値及びeGFRを測定し、表に従って用量を調節すること。[8.1、8.2参照]

血清カリウム値 (mEq/L)	用量調節
4.8以下の場合	20mg1日1回の場合：維持 10mg1日1回の場合：20mg 1日1回に増量（ただし、eGFRが前回の測定から30%を超えて低下していない場合に限る。）
4.8超5.5以下の場 合	維持
5.5超の場合	中止

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

(解説)

本剤投与により血清カリウム値の上昇あるいはeGFRの低下が起こるおそれがあるため、本剤投与の際には血清カリウム値及びeGFRを定期的に測定し、用量を調節あるいは投与を中止する必要がある。国際共同第Ⅲ相試験（FIDELIO-DKD／試験16244及びFIGARO-DKD／試験17530）で用いた用量調節基準に基づき設定した。

7.2 10mg錠と20mg錠の生物学的同等性は示されていないため、20mgを投与する際には10mg錠を使用しないこと。[16.1.3 参照]

(解説)

日本人健康成人を対象とした生物学的同等性試験（試験21325）において、本剤20mg錠1錠に対する10mg錠2錠の C_{max} 及び $AUC_{0-tlast}$ の幾何平均値の比の点推定値〔両側90%信頼区間〕はそれぞれ117.66%〔106.26%～130.27%〕、106.84%〔102.55%～111.31%〕であり、 C_{max} の両側90%信頼区間の上限が生物学的同等性の基準（80%～125%）を超えたことから、10mg錠と20mg錠の生物学的同等性は示されなかった。（「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照）

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

相	試験番号 (試験名)	対象	試験目的	試験デザイン	用法・用量
国内 第 I 相	15171	日本人健康成人男性 36例	PK、安全性、忍容性、PD	無作為化、単盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増	以下の3ステップで単回投与後、10日間反復経口投与 <ul style="list-style-type: none"> ・フィネレノン10mg又はプラセボを1日2回* ・フィネレノン20mg (10mg×2錠) 又はプラセボを1日2回* ・フィネレノン40mg (10mg×4錠) 又はプラセボを1日1回 ※：第1、10日は1日1回
海外 第 I 相	15113	外国人健康成人男女 60例	QTc・心拍数に及ぼす影響、PK、安全性	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ・陽性対照、4群4期クロスオーバー	フィネレノン20mg、80mg (20mg×4錠)、モキシフロキサシン400mg、プラセボを空腹時単回経口投与
国内 第 I 相	21325	日本人健康成人男性 36例	生物学的同等性、安全性、忍容性	無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー	フィネレノン10mg×2錠、20mg×1錠を空腹時単回経口投与
海外 第 II 相	16243 ARTS-DN	外国人DN患者 821例	有効性、安全性、忍容性	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、アダプティブデザイン、並行群間比較	標準治療に追加してフィネレノン1.25、2.5、5、7.5、10、15、20mg又はプラセボを1日1回（午前中）経口投与 投与期間：90日間
国内 第 II 相	16816 ARTS-DN Japan	日本人DN患者 96例	海外第 II 相試験（試験16243）と同様の方法		
海外 第 II 相	14564 ARTS-HF	2型糖尿病又は中等度のCKDを有する外国人慢性HF患者 1,055例	有効性、安全性	多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検、アダプティブデザイン、並行群間比較	<ul style="list-style-type: none"> ・フィネレノン群：2.5、5、7.5、10又は15mg＋プラセボを1日1回（午前中）経口投与 なお、規定された来院日に血清カリウム値$\leq 5.0\text{mEq/L}$の場合は、それぞれ5、10、15又は20mg（即放錠）に増量 ・エプレレノン群：25mg隔日＋プラセボを1日1回（午前中）経口投与 なお、規定された来院日に血清カリウム値$\leq 5.0\text{mEq/L}$の場合、25mg1日1回又は50mg1日1回に増量 投与期間：90日間

V. 治療に関する項目

相	試験番号 (試験名)	対象	試験目的	試験デザイン	用法・用量
国内 第Ⅱ相	16815 ARTS-HF Japan	2型糖尿病又は中等度のCKDを有する日本人慢性HF患者 72例	海外第Ⅱ相試験（試験14564）と同様の方法（ただし、来院日の幅は±3日）		
海外 第Ⅱ相	14563 ARTS	軽度（パートA）又は中等度（パートB）のCKDを有する外国人慢性HF患者 ・パートA：65例 ・パートB：392例	安全性、忍容性	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較（パートBではスピロラクトン群のみ非盲検）	パートA：フィネレノン2.5、5、10mg又はプラセボを1日1回（午前中）経口投与 パートB： ・フィネレノン群：フィネレノン2.5～10mg（午前中）＋プラセボ（夕方）を1日1回又はフィネレノン5mgを1日2回経口投与 ・プラセボ群：プラセボを1日2回経口投与 ・スピロラクトン群：スピロラクトン25mgを1日1回（午前中）経口投与。第15日（±1）に血清カリウム値 $\leq 4.8\text{mEq/L}$ の場合50mgに増量 投与期間：4週間
国際 共同 第Ⅲ相	16244 FIDELIO- DKD/ FIDELIO	DKD患者5,674例 （日本人：415例）	有効性、安全性	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、イベント主導型	標準治療に追加してフィネレノン20mg*又はプラセボを1日1回（原則午前中）経口投与 ※:eGFR $25 \sim < 60\text{mL/min/1.73m}^2$ では10mgとし、第30日以降の規定来院時に、血清カリウム値 $\leq 4.8\text{mEq/L}$ かつ前回規定来院時のeGFRからの低下率が $< 30\%$ の場合20mgに増量 投与期間：試験終了時まで
国際 共同 第Ⅲ相	17530 FIGARO- DKD/ FIGARO	DKD患者7,352例 （日本人：503例）	海外第Ⅲ相試験（試験16244）と同様の方法		

CKD：慢性腎臓病、DKD：糖尿病性腎臓病、DN：糖尿病性腎症、eGFR：推定糸球体ろ過量、HF：心不全、PD：薬力学、PK：薬物動態、QTc：補正QT間隔

V. 治療に関する項目

参考資料

相	試験番号 (試験名)	対象・投与例数	試験目的	試験デザイン	用法・用量
海外 第 I 相	16535	外国人健康成人男性 ・パートA：12例 ・パートB：15例	パートA： PK、安全 性、忍容性 パートB： 絶対的BA、 安全性、忍 容性	パートA：非盲検、 群間比較、用量漸 増 パートB：無作為 化、非盲検、2群2 期クロスオーバー	パートA：フィネレノン（注射剤） 0.25、0.5、1mg（5、10、 20mL）を空腹時単回静脈内投与 パートB：フィネレノン 5mgを空腹 時単回経口投与、フィネレノン（注 射剤）1mg（20mL）を空腹時単回 静脈内投与
海外 第 I 相	13782	外国人健康成人男性 45例	PK、安全 性、忍容 性、PD	無作為化、単盲 検、プラセボ対 照、群間比較、用 量漸増	フィネレノン1、2.5、5、10、 20、40mg（PEG液剤）又はプラ セボ（PEG液剤）を空腹時単回 経口投与
海外 第 I 相	13784	外国人健康成人男性 15例	相対的 BA、食事 の影響、安 全性、忍容 性	無作為化、非盲 検、4群4期クロス オーバー	フィネレノン10mg（PEG液剤）、 10mg、80mg（10mg×8）を空腹 時、10mgを高脂肪・高カロリー食 後に単回経口投与
海外 第 I 相	13785	外国人健康男性 ・パートA：39例 ・パートB：8例	PK、安全 性、忍容 性、PD	パートA：無作為 化、単盲検、プラ セボ対照、群間比 較、用量漸増 パートB：非盲 検、非対照	パートA：以下の3ステップで10日 間経口投与 ・フィネレノン10mg又はプラセボ を1日2回（第10日は1日1回） ・フィネレノン20mg（10mg×2 錠）又はプラセボを1日2回（第 10日は1日1回） ・フィネレノン40mg（10mg×4 錠）又はプラセボを1日1回 パートB：フィネレノン20mg （10mg×2錠）を1日2回（第10 日は1日1回）10日間経口投与 （第1日に単独、第2及び第10 日にミダゾラム錠7.5mgを単回 併用）
海外 第 I 相	14502	外国人健康成人男性 ・パートA：8例 ・パートB：4例	パートA： 相対的BA、 安全性、忍 容性 パートB： 代謝、排 泄、マスマ バランス、安 全性、忍容 性	パートA：無作為 化、非盲検、2群2 期クロスオーバー パートB：非無作 為化、非盲検	パートA：フィネレノン10mg（液 剤）又は10mg（錠）を空腹時単回 経口投与 パートB： ¹⁴ C]フィネレノン 10mg（3.1MBq）（経口液剤とし て5mL）を空腹時単回経口投与
海外 第 I 相	15526	外国人健康男性 12例	相対的 BA、安全 性、忍容性	無作為化、非盲 検、3群3期クロス オーバー	フィネレノン1.25mg、5mg （1.25mg×4錠）、10mgを空腹 時単回経口投与

V. 治療に関する項目

相	試験番号 (試験名)	対象・投与例数	試験目的	試験デザイン	用法・用量
海外 第 I 相	15481	外国人健康男性 25例	PKの用量 比例性、安全 性、忍容 性	無作為化、非盲 検、非対照、5群5 期クロスオーバー	フィネレノン1.25、2.5、5、 7.5、10mgを空腹時単回経口投与
海外 第 I 相	16536	外国人健康成人男性 18例	PKの用量 比例性、 PKに及ぼ す食事の影 響、安全 性、忍容性	無作為化、非盲 検、3群3期クロス オーバー	フィネレノン10mg、20mgを空腹 時、20mgを高脂肪・高カロリー 食後に単回経口投与
海外 第 I 相	14508	外国人健康成人男女 (非高齢及び高齢) 48例	PKに及ぼ す年齢及び 性別の影響、安全 性、忍容性	無作為化、単盲 検、プラセボ対 照、群間比較	フィネレノン10mg又はプラセボ を空腹時単回経口投与
海外 第 I 相	14509	外国人腎機能障害患 者及び健康成人男女 33例	PK、安全 性、忍容 性、PD	非無作為化、非対 照、非盲検、群間 層別、観察	フィネレノン10mgを空腹時単回 経口投与
海外 第 I 相	14510	外国人肝機能障害患 者及び健康成人男女 27例	PK、安全 性、忍容性	非無作為化、非対 照、非盲検、群間 層別、観察	フィネレノン5mgを空腹時単回経 口投与
海外 第 I 相	15528	中国人健康成人男性 36例	PK、安全 性、忍容性	無作為化、二重盲 検、プラセボ対 照、群間比較、用 量漸増	以下の3つのステップで空腹時単 回経口投与 ・フィネレノン1.25mg又はプラセ ボ ・フィネレノン10mg又はプラセボ ・フィネレノン40mg (10mg×4 錠) 又はプラセボ
海外 第 I 相	16537	中国人健康男性 24例	PK、安全 性、忍容性	無作為化、単盲 検、プラセボ対 照、並行群間	フィネレノン10mg、20mg又は プラセボを空腹時単回経口投与 後、1日1回9日間反復経口投与
海外 第 I 相	14506	外国人健康成人男性 11例	PK、安全 性、忍容 性、PD (オメプラ ゾール及び 制酸剤との 相互作用)	無作為化、非盲 検、3群3期クロス オーバー	・A群：フィネレノン10mgを空腹 時単回経口投与 ・B群：オメプラゾール40mg1日1 回、4日間投与後、翌日にオメプ ラゾール40mg+2時間後にフィ ネレノン10mgを空腹時単回経口 投与 ・C群：酸化Al・水酸化Mg配合懸 濁液10mL+直後にフィネレノン 10mgを空腹時単回経口投与

V. 治療に関する項目

相	試験番号 (試験名)	対象・投与例数	試験目的	試験デザイン	用法・用量
海外 第I相	14504	外国人健康成人男性 15例	PK、安全性、忍容性、PD (エリスロマイシンとの相互作用)	無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー	<ul style="list-style-type: none"> ・A群：フィネレノン1.25mgを空腹時単回経口投与 ・B群：エリスロマイシン500mg 1日3回、4日間投与後、翌日にエリスロマイシン500mg+フィネレノン1.25mgを空腹時単回経口投与
海外 第I相	16910	外国人健康男性 13例	PK、安全性、忍容性 (ベラパミルとの相互作用)	非盲検、投与順序固定	第1期：フィネレノン5mgを空腹時単回経口投与 第2期：ベラパミルを第-3日に120mg、第-2～1日に240mgを1日1回投与し、第1日のベラパミル投与6時間後にフィネレノン5mgを空腹時単回経口投与
海外 第I相	15112	外国人健康成人男性 16例	PK、安全性、忍容性 (ゲムフィブロジルとの相互作用)	無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー	<ul style="list-style-type: none"> ・A群：フィネレノン10mgを空腹時単回経口投与 ・B群：ゲムフィブロジル600mg 1日2回、4日間投与後、翌日にゲムフィブロジル600mg+1時間後にフィネレノン10mgを空腹時単回経口投与し、更にその9.5時間後にゲムフィブロジル600mgを投与
海外 第I相	15111	外国人健康成人男性 30例	PK、安全性、忍容性 (ミダゾラムとの相互作用)	無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー	<ul style="list-style-type: none"> ・A群：ミダゾラム7.5mgを空腹時単回経口投与 ・B群：フィネレノン20mg 1日1回9日間投与後、翌日にフィネレノン20mg+ミダゾラム7.5mgを空腹時単回経口投与
海外 第I相	16541	外国人健康成人男性 28例	PK、安全性、忍容性、PD (レバグリニドとの相互作用)	無作為化、非盲検、3群3期クロスオーバー	<ul style="list-style-type: none"> ・A群：レバグリニド0.5mgを空腹時単回経口投与 ・B群：フィネレノン20mg+レバグリニド錠0.5mgを空腹時単回経口投与 ・C群：フィネレノン20mg+3時間後にレバグリニド0.5mgを空腹時単回経口投与
海外 第I相	14503	外国人健康成人男性 第1期：32例 第2期：24例	PK、安全性、忍容性、PD (ワルファリンとの相互作用)	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2群2期クロスオーバー	第1期：第-21日にワルファリン25mgを単回経口投与 第2期（第1期に忍容性のあった症例）：フィネレノン20mg又はプラセボを1日1回、6日間+第3日にワルファリン25mgを単回経口投与

V. 治療に関する項目

相	試験番号 (試験名)	対象・投与例数	試験目的	試験デザイン	用法・用量
海外 第I相	14505	外国人健康成人男性 24例	PK、安全性、忍容性 (ジゴキシンとの相互作用)	非盲検、無作為化、第1期固定投与を伴う2群2期クロスオーバー	<ul style="list-style-type: none"> ・A群(固定投与)：フィネレノン20mgを単回経口投与 ・B群及びC群(クロスオーバー法)：ジゴキシン0.375mg 1日1回14日間投与、又はジゴキシン0.375mg 1日1回、14日間+第5日目よりフィネレノン20mg1日1回10日間経口投与
海外 第I相	13786	外国人健康成人男性 67例	フルドロコルチゾン投与後のNa利尿作用に及ぼす影響、PK、安全性、忍容性	無作為化、単盲検、プラセボ・陽性対照、3群3期クロスオーバー、並行群間比較	フルドロコルチゾン0.5mg投与2時間後にフィネレノン(以下の5投与ステップのいずれか)、プラセボ、エプレレノン50mgを単回経口投与 <ul style="list-style-type: none"> ・PEG液剤20mg ・PEG液剤10mg ・PEG液剤5mg ・10mg錠2錠 ・PEG液剤2.5mg

Al：アルミニウム、BA：バイオアベイラビリティ、Mg：マグネシウム、Na：ナトリウム、PD：薬力学、PEG：ポリエチレングリコール、PK：薬物動態

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。eGFRが60mL/min/1.73m²以上：20mg、eGFRが60mL/min/1.73m²未満：10mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。」である。

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験（国内第 I 相試験：試験15171）²⁾

日本人健康成人男性36例（各群9例）を対象とした単回及び反復投与試験において、フィネレノン10mg又は20mgを1日2回（ただし、第1及び10日は1回）、あるいは40mg又はプラセボを1日1回、10日間反復経口投与したとき、副作用（治験薬と関連のある有害事象）は10/36例（28%）に認められ、用量別では10mg1日2回で1/9例（11%）、20mg1日2回で2/9例（22%）、40mg1日1回で4/9例（44%）、プラセボで3/9例（33%）であった。いずれも軽度で試験終了までに回復した。治験薬の投与中止に至った副作用はプラセボ群で1例（筋肉痛）であり、重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。

2) 単回投与後のナトリウム利尿作用（外国人データ：試験13786）³⁾

外国人健康成人男性67例を対象に、MR作動薬であるフルドロコルチゾン0.5mgを単回経口投与後にフィネレノン2.5～20mg/日を投与したときのナトリウム利尿作用を、エプレレノン50mgと比較検討した。フィネレノン投与後2～10時間の尿中log₁₀ (10×Na/K) は用量に依存して増加し、ナトリウム利尿作用を示した。この作用はエプレレノンと比較して、フィネレノン20mg/日で高く、10mg/日で同程度であった。

一方、フィネレノン及びエプレレノンは、血圧、心拍数及び血中神経ホルモン（血漿レニン活性、血清アルドステロン）に影響せず、プラセボ群との比較で尿量、尿中クレアチニン、マグネシウム及びカルシウム濃度に臨床的に意味のある差異はみられなかった。

本試験で治験薬と関連のある有害事象は8件認められ、その内訳はプラセボ投与後で1件（浮動性めまい）、フィネレノン投与後で3件（下痢2件及びほてり）及びエプレレノン投与後で4件（下痢2件、多汗症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加）であった。

3) QT・QTc評価試験（外国人データ：試験15113）⁴⁾

外国人健康成人60例（男女各30例）を対象に、フィネレノンがQTc及び心拍数に及ぼす影響を検討した。フィネレノン20mg、80mg、プラセボを空腹時に単回経口投与したとき、QTcFのベースラインからの変化量のプラセボ群との差の点推定値（最小二乗平均）は、最大値がフィネレノン20mgで投与6時間後の1.17msec（片側95%CI上限値：3.00msec）、80mgで投与45分後の1.58msec（片側95%CI上限値：3.48msec）であり、いずれも全評価時点（投与後15分～2日）における95%CIの上限は閾値（10msec）を下回り、フィネレノン20及び80mg単回経口投与によるQTc間隔の延長は示されなかった。一方、陽性対照としたモキシフロキサシン投与時のベースラインからの変化量のプラセボ群との差の点推定値（最小二乗平均）は、投与1～6時間後までの全ての評価時点で片側95%CIの下限値が5msecを超えていた。

注) 本剤の承認された効能又は効果は「2型糖尿病を合併する慢性腎臓病 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。」であり、承認された用法及び用量は「通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。eGFRが60mL/min/1.73m²以上：20mg、eGFRが60mL/min/1.73m²未満：10mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。」である。

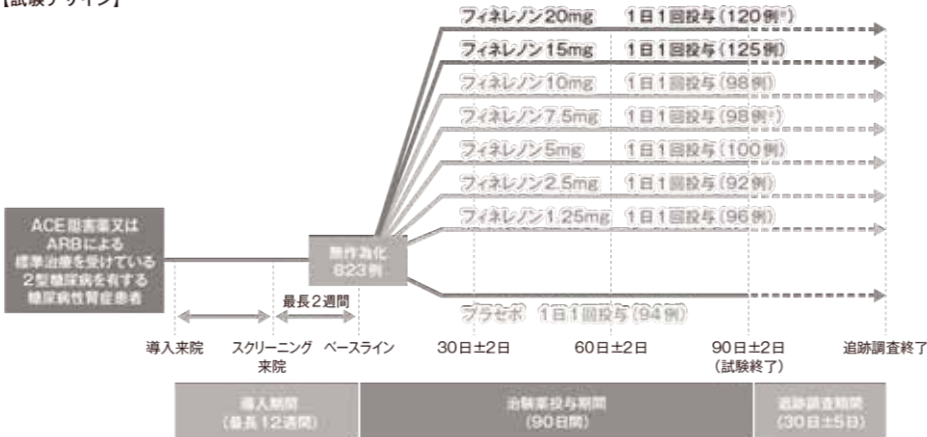
V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

① 海外第Ⅱ相試験（試験16243/ARTS-DN）⁵⁾（海外データ）

目的	2型糖尿病を有する糖尿病性腎症患者を対象に、フィネレノン各用量を投与したときの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、アダプティブデザイン、並行群間比較試験（実施医療機関：23ヵ国148施設）
対象	ACE阻害薬又はARBによる標準治療を受けている2型糖尿病を有する糖尿病性腎症患者 821例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 以下の基準を1つ以上満たす18歳以上の2型糖尿病患者； 経口糖尿病治療薬／インスリンで治療中、空腹時血糖値が7.0mmol/L（126mg/dL）以上の既往歴あり、経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）の2時間後血糖値が11.1mmol/L（200mg/dL）以上の既往歴あり、導入来院時HbA1cが6.5%以上又はその既往歴あり ・ 導入来院時及びスクリーニング来院時に以下の基準のいずれかを満たす糖尿病性腎症患者 <ul style="list-style-type: none"> - 持続性の顕性アルブミン尿 [早朝第一尿の3検体中2検体のUACRが300mg/g（33.9mg/mmol）以上]、かつeGFRが30mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満 - 持続性の微量アルブミン尿 [早朝第一尿の3検体中2検体のUACRが30mg/g以上300mg/g未満（3.4mg/mmol以上33.9mg/mmol未満）]、かつeGFRが30mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満 ・ 最低推奨用量以上のACE阻害薬又はARBあるいはその両方が3ヵ月以上投与され、スクリーニング来院時点でいずれか一方の用法・用量が4週間以上変更されていない。なお、eGFRが30～45mL/min/1.73m²の患者はスクリーニング来院時点で非カリウム保持性利尿薬が投与され、その用法・用量が4週間以上変更されていない ・ 導入来院時及びスクリーニング来院時の血清カリウム値が4.8mEq/L以下
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 非糖尿病性腎疾患（生検で確認） ・ 臨床的に問題となる両側性腎動脈狭窄（75%超） ・ 導入来院時又はスクリーニング来院時のHbA1cが12%超 ・ 導入来院時又はスクリーニング来院時（早朝第一尿）のUACRが3,000mg/g（339mg/mmol）超 ・ 導入来院時の座位SBPが180mmHg以上又は座位DBPが110mmHg以上、あるいはスクリーニング来院時の座位SBPが160mmHg以上又は座位DBPが100mmHg以上の高血圧 ・ 導入来院時に症状（NYHA機能分類Ⅱ～Ⅳ度）を有する左室駆出率の低下した心不全 ・ 導入来院前30日間の脳卒中／一過性脳虚血発作／急性冠症候群の発症、又は心不全悪化による入院、導入来院前6ヵ月間の急性腎不全に対する透析、あるいは腎移植実施（18週間以内の腎移植予定を含む） ・ Child-Pugh分類B又はCの肝機能障害 ・ エブレレノン、スピロラクトン、レニン阻害薬又はカリウム保持性利尿薬の投与 ・ 高用量アセチルサリチル酸（500mg/日超）又はその他の非ステロイド性消炎鎮痛薬の継続投与 ・ 強いCYP3A4阻害剤又は誘導剤、あるいは強いCYP2C8阻害剤の投与（無作為割付け前7日以降）
試験方法	対象患者をフィネレノン1.25、2.5、5、7.5、10、15、20mg（7用量）又はプラセボに無作為に割付け、それぞれ1日1回午前中に、90日間経口投与した。

V. 治療に関する項目

	<p>【試験デザイン】</p>  <p>※：うち各1例は治験薬が投与されず、解析対象から除外された 試験開始時は、フィネレノン1.25～10mg又はプラセボの6群に無作為割付けし、データモニタリング委員会がこれらの用量の安全性及び忍容性を確認後、フィネレノン15又は20mgを追加した。その後は試験終了時に各群の患者数が均衡するよう無作為割付けを調整した。</p> <p>治験薬投与期間中の血清カリウム値が以下のいずれかを満たした場合、治験薬の投与を中止した；</p> <ul style="list-style-type: none"> - 中央検査機関又は治験実施医療機関で測定した血清カリウム値が5.6～6.0mEq/Lで、48時間以内の再測定値が5.6mEq/L以上 - 中央検査機関で測定した血清カリウム値が6.0mEq/L超、治験実施医療機関で測定した血清カリウム値が5.6mEq/L以上 - 治験実施医療機関で測定した血清カリウム値が6.0mEq/L超
<p>評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●有効性主要評価項目 投与第90日におけるUACRのベースラインからの変化 ●安全性評価項目 有害事象、血清カリウム値等
<p>解析方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●有効性主要評価項目 用量群、スクリーニング時のアルブミン尿区分、地域を層別因子とし、ベースライン時のUACRを共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いて投与第90日におけるUACRのベースライン値に対する比の点推定値（最小二乗平均値）とその両側90%CIを算出し、F検定を用いてフィネレノンの用量依存性（線形性）を検討した（有意水準：片側0.05）。 有意な用量依存性が示された場合、同一のANCOVAモデルを適応し、フィネレノンの最高用量群から順にt検定を用いてプラセボ群と比較する逐次検定を実施した（有意水準：片側0.05）。 ●安全性評価項目 全ての安全性の評価項目は記述的に要約した。 ●解析対象集団 有効性主要評価項目の解析はFASを、安全性の解析はSAFを対象とした。 SAF：無作為割付けされ、治験薬を投与された全ての患者。 FAS：SAFのうち、ベースライン及びベースライン後のUACR測定値が得られた全ての患者

eGFRはCKD-EPI（Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration）式による予測値を用いた。

【結果】

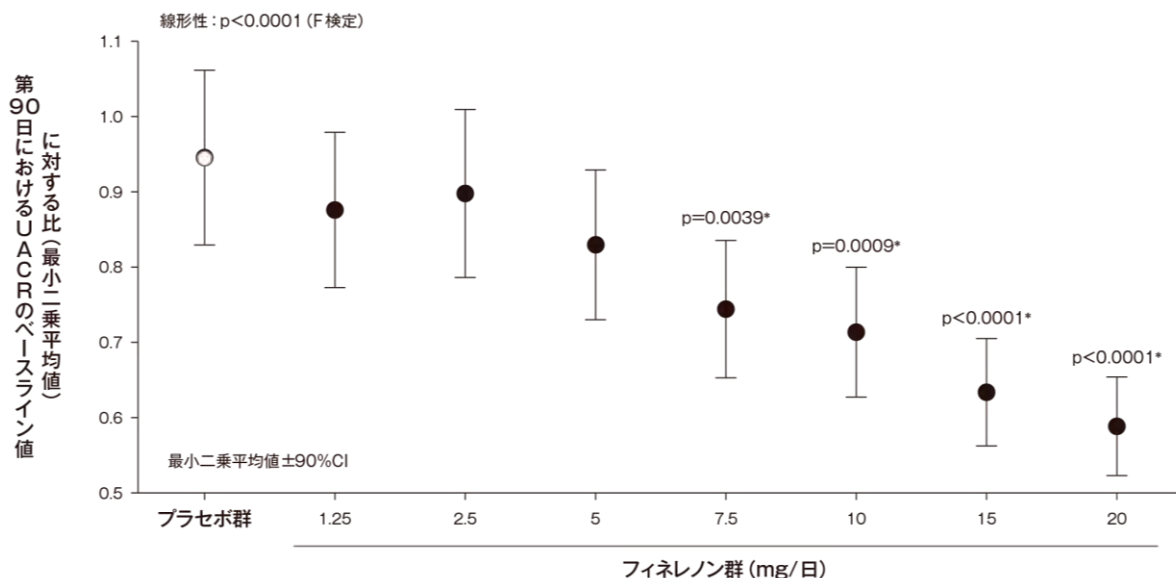
■有効性

有効性主要評価項目において、投与第90日のUACRはベースラインからフィネレノンの用量依存的に低下した（ $p < 0.0001$ 、線形性に関するF検定）。フィネレノン各用量群とプラセ

V. 治療に関する項目

ボ群との比較では、高用量4群（7.5mg、10mg、15mg及び20mg）で、有意な低下が認められた（それぞれ $p=0.0039$ 、 $p=0.0009$ 、 $p<0.0001$ 及び $p<0.0001$ 、t検定）。

第90日におけるUACRのベースラインからの変化（FAS）



* vs プラセボ群、t検定

投与群	プラセボ (n=94)	フィネレノン							p値 ^{a)}
		1.25mg (n=96)	2.5mg (n=92)	5mg (n=98)	7.5mg (n=96)	10mg (n=96)	15mg (n=123)	20mg (n=117)	
ベースライン との比 ^{b)} (90% CI)	0.938 (0.829- 1.061)	0.869 (0.772- 0.979)	0.890 (0.786- 1.009)	0.824 (0.730- 0.929)	0.739 (0.653- 0.835)	0.708 (0.627- 0.800)	0.630 (0.563- 0.705)	0.585 (0.523- 0.654)	$p<0.0001$
プラセボ群 との比 ^{b)} (90% CI)		0.926	0.949	0.878 (0.758- 1.017)	0.787 (0.680- 0.912)	0.755 (0.651- 0.875)	0.671 (0.584- 0.772)	0.624 (0.542- 0.718)	
p値 ^{c)}				0.0723	0.0039	0.0009	<0.0001	<0.0001	

a) F検定（フィネレノン用量に対する線形性）

b) 点推定値（投与群、スクリーニング時のアルブミン尿区分及び地域を層別因子、ベースライン時のUACRを共変量としたANCOVAによる最小二乗平均値）

c) t検定（vs プラセボ群）

■安全性

副作用

副作用はフィネレノン投与群71/727例（9.8%）、プラセボ群12/94例（12.8%）に認められた。フィネレノン用量群別では、1.25mg群10/96例（10.4%）、2.5mg群12/92例（13.0%）、5mg群8/100例（8.0%）、7.5mg群6/97例（6.2%）、10mg群8/98例（8.2%）、15mg群12/125例（9.6%）、20mg群15/119例（12.6%）であった。主な事象（フィネレノン投与群及びプラセボ群）は、高カリウム血症が9例（1.2%）及び0例、糸球体ろ過率減少が7例（1.0%）及び1例（1.1%）、血中クレアチニン増加が6例（0.8%）及び1例（1.1%）であった。

重篤な副作用は、フィネレノン投与群11例（1.5%）、プラセボ群1例（1.1%）に認められた。主な事象は、フィネレノン群では高カリウム血症が7例、血中カリウム増加が4例、腎機能障害が1例、プラセボ群では虚血性脳卒中が1例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、フィネレノン群31例（4.3%）、プラセボ群3例

V. 治療に関する項目

(3.2%)に認められた。フィネレノン群で認められた主な事象は、高カリウム血症7例(1.0%)、血中カリウム増加5例(0.7%)であった。治験薬投与中の死亡例は認められなかった。

血清カリウム値の変化

血清カリウム値の投与第90日におけるベースラインからの変化量(平均値±SD)は、プラセボ群で $-0.004 \pm 0.44 \text{mEq/L}$ 、フィネレノン1.25mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg及び20mg群でそれぞれ 0.07 ± 0.33 、 0.09 ± 0.39 、 0.16 ± 0.39 、 0.11 ± 0.40 、 0.14 ± 0.34 、 0.23 ± 0.37 及び $0.17 \pm 0.46 \text{mEq/L}$ であった。

ベースライン後に血清カリウム値が 5.6mEq/L 以上となった患者の割合は、プラセボ群0例、フィネレノン投与群でそれぞれ2例(2.1%)、0例、1例(1.0%)、2例(2.1%)、0例、5例(4.1%)、3例(2.6%)であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。eGFRが 60mL/min/1.73m^2 以上:20mg、eGFRが 60mL/min/1.73m^2 未満:10mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。」である。

②国内第Ⅱ相試験(試験16816/ARTS-DN Japan)⁶⁾

目的	日本人の2型糖尿病を有する糖尿病性腎症患者を対象に、フィネレノン各用量を投与したときの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、アダプティブデザイン、並行群間比較試験(実施医療機関:国内16施設)
対象	ACE阻害薬又はARBによる標準治療を受けている2型糖尿病を有する糖尿病性腎症患者 96例
主な選択基準	試験16243と同様(「①海外第Ⅱ相試験(試験16243/ARTS-DN)」を参照)
主な除外基準	試験16243と同様(「①海外第Ⅱ相試験(試験16243/ARTS-DN)」を参照)
試験方法	<p>対象患者をフィネレノン1.25、2.5、5、7.5、10、15、20mg(7用量)又はプラセボに無作為に割付け、それぞれ1日1回午前中に、90日間経口投与した。</p> <p>【試験デザイン】</p> <p>試験開始時は、フィネレノン1.25~10mg又はプラセボの6群に無作為割付けし、データモニタリング委員会がこれらの用量の安全性及び忍容性を確認後、フィネレノン15mgを追加、再度安全性及び忍容性を確認後に20mgを追加した。その後は試験終了時に各群の患者数が均衡するように無作為割付けを調整した。</p> <p>治験薬投与期間中に血清カリウム値が6.0mEq/Lを超えた場合は治験薬の投与を中止した。血清カリウム値が$5.6 \sim 6.0 \text{mEq/L}$の場合は48時間以内に再測定し、血清</p>

V. 治療に関する項目

	カリウム値が再び5.6mEq/L以上の場合には治験薬の投与を中止した。
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 有効性主要評価項目 投与第90日におけるUACRのベースラインからの変化 ● 安全性評価項目 有害事象、血清カリウム値等
解析方法	<ul style="list-style-type: none"> ● 有効性主要評価項目 主要評価項目は記述的に要約した。 用量群、スクリーニング時のアルブミン尿区分を層別因子とし、ベースライン時のUACRを共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いて投与第90日におけるUACRのベースライン値に対する比の点推定値（最小二乗平均値）とその両側90%CIを算出し、F検定を用いてフィネレノンの用量依存性（線形性）を検討した（名目上の有意水準：片側0.05）。 さらに、同一のANCOVAモデルを適応し、フィネレノンの最高用量群から順にt検定を用いてプラセボ群と比較する逐次検定を実施した（名目上の有意水準：片側0.05）。 ● 安全性評価 全ての安全性の評価項目は記述的に要約した。 ● 解析対象集団 有効性主要評価項目の解析はFASを、安全性の解析はSAFを対象とした。 SAF：無作為割付けされ、治験薬を投与された全ての患者。 FAS：SAFのうち、ベースライン及びベースライン後のUACR測定値が得られた全ての患者

eGFRはCKD-EPI（Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration）式による予測値を用いた。

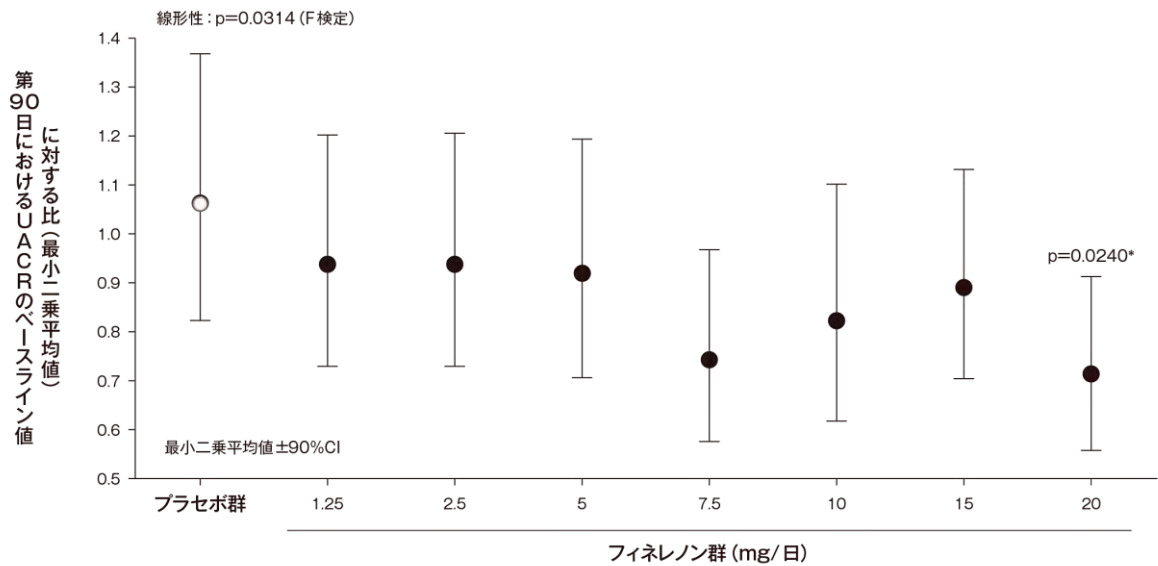
【結果】

■有効性

有効性主要評価項目において、投与第90日のUACRはベースラインからフィネレノンの用量依存的に低下した（名目上の $p=0.0314$ 、線形性に関するF検定）。フィネレノン各用量群とプラセボ群との比較では、最高用量群（20mg群）でプラセボ群と有意差が認められた（名目上の $p=0.0240$ 、t検定）。

V. 治療に関する項目

第90日におけるUACRのベースラインからの変化 (FAS)



* vs プラセボ群、t検定

投与群	プラセボ (n=12)	フィネレノン							p値 ^{a)}
		1.25mg (n=12)	2.5mg (n=12)	5mg (n=12)	7.5mg (n=11)	10mg (n=12)	15mg (n=12)	20mg (n=12)	
ベースライン との比 ^{b)} (90% CI)	1.062 (0.824- 1.369)	0.937 (0.730- 1.203)	0.938 (0.730- 1.206)	0.918 (0.707- 1.192)	0.745 (0.574- 0.967)	0.825 (0.618- 1.102)	0.893 (0.704- 1.132)	0.712 (0.556- 0.912)	0.0314
プラセボ群と の比 ^{b)} (90% CI)		0.882	0.884	0.865	0.702	0.777	0.841 (0.607- 1.165)	0.670 (0.481- 0.934)	
p値 ^{c)}							0.1898	0.0240	

a) F検定 (フィネレノン用量に対する線形性、名目上の p 値)

b) 点推定値 (投与群、スクリーニング時のアルブミン尿区分及び地域を層別因子、ベースライン時の UACR を共変量とした ANCOVA による最小二乗平均値)

c) t検定 (vs プラセボ群、名目上の p 値)

■安全性

副作用

副作用は、フィネレノン投与群8/84例 (9.5%)、プラセボ群1/12例 (8.3%) に認められた。フィネレノン群では、5mg群で便秘、胸部不快感、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血圧低下、心電図PR延長が各1例 (8.3%)、7.5mg群で貧血、発疹、起立性低血圧が各1例 (8.3%)、20mg群で血中尿酸増加、心電図T波逆転が各1例 (8.3%) で認められ、プラセボ群では糸球体ろ過率減少が1例 (8.3%) 認められた。重篤な副作用、治験薬の投与中止に至った副作用及び死亡例は認められなかった。

血清カリウム値の変化

血清カリウム値の投与第90日におけるベースラインからの変化量 (平均値±SD) は、プラセボ群で -0.075 ± 0.182 mEq/L、フィネレノン1.25mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg及び20mg群でそれぞれ -0.009 ± 0.288 、 0.100 ± 0.252 、 0.083 ± 0.217 、 -0.091 ± 0.437 、 -0.082 ± 0.264 、 0.167 ± 0.454 及び 0.025 ± 0.362 mEq/Lであった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。eGFRが $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 以上: 20mg、eGFRが $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満: 10mg から投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。」である。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

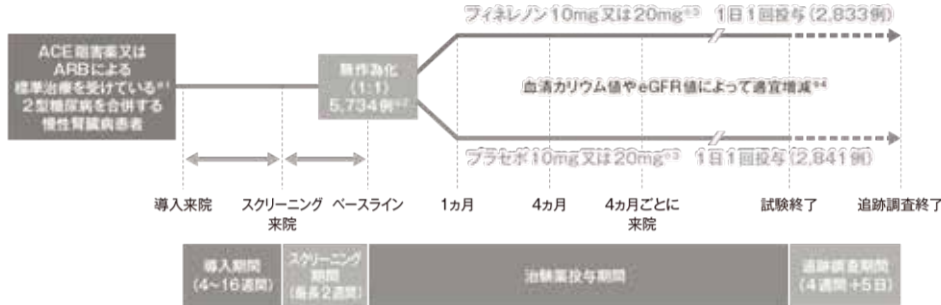
①国際共同第Ⅲ相試験（試験16244/FIDELIO-DKD）^{7,8)}

目的	2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象に、腎疾患の進行に関して、標準治療に上乗せしたときのフィネレノンの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、イベント主導型試験（実施医療機関：日本を含む48ヵ国1,024施設）
対象	ACE阻害薬又はARB等による標準治療を受けている2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者 5,674例（うち日本人415例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・米国糖尿病学会の基準⁹⁾ で定義される18歳以上の2型糖尿病患者 ・導入時及びスクリーニング時に以下の基準のいずれかを満たす糖尿病性腎臓病患者； <ul style="list-style-type: none"> - 持続性の微量アルブミン尿 [早朝第一尿の3検体中2検体のUACRが30mg/g以上300mg/g未満（3.4mg/mmol以上33.9mg/mmol未満）]、かつeGFRが25mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満、かつ糖尿病性網膜症の病歴あり - 持続性の顕性アルブミン尿 [早朝第一尿の3検体中2検体のUACRが300mg/g（33.9mg/mmol）以上]、かつeGFRが25mL/min/1.73m²以上75mL/min/1.73m²未満 ・導入時及びスクリーニング時の血清カリウム値が4.8mEq/L以下 ・スクリーニング時に承認用量内の最大忍容量のACE阻害薬又はARB（併用不可）を4週間以上投与（ACE阻害薬又はARBの用法・用量及び薬剤選択の変更、並びに他の降圧薬及び血糖降下薬の変更は可能な限り行わない）
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・非糖尿病性の腎臓病（IgA腎症、多発性嚢胞腎、臨床的に問題となる腎動脈狭窄等） ・導入時又はスクリーニング時のUACRが5,000mg/g（565mg/mmol）超 ・導入時又はスクリーニング時のHbA1cが12%（108mmol/mol）超 ・コントロール不良の動脈性高血圧：導入時の座位SBPが170mmHg以上又は座位DBPが110mmHg以上、あるいはスクリーニング時の座位SBPが160mmHg以上又は座位DBPが100mmHg以上 ・導入時又はスクリーニング時のSBP90mmHg未満 ・導入時に持続的な症状（NYHA機能分類Ⅱ～Ⅳ度）を有する左室駆出率の低下した心不全患者 ・スクリーニング前30日間の脳卒中／一過性脳虚血発作／急性冠症候群の発症、又は心不全悪化による入院、導入前12週間の急性腎不全に対する透析、あるいは腎同種移植実施（導入後12ヵ月以内の腎移植予定を含む） ・Child-Pugh分類Cの肝機能障害 ・アジソン病患者 ・スクリーニング前4週間にエプレレノン、スピロラクトン、レニン阻害薬又はカリウム保持性利尿薬の投与 ・強いCYP3A4阻害剤／誘導剤の投与（無作為割付け前7日以降）
試験方法	<p>対象患者をフィネレノン（10mg又は20mg）群又はプラセボ群に無作為に割付け、それぞれ1日1回、できるだけ午前中に、経口投与した。</p> <p>【用法・用量】 開始用量は、スクリーニング時のeGFRが25mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満の場合は10mg、60mL/min/1.73m²以上の場合は20mgとした。その後、投与第1ヵ月の来院時以降に以下の基準に従い用量調節した。なお、安全性の観点から必要な場合は、治験薬の減量又は中断が可能とされ、減量又は中断した患者についても以下の基準に従い増量又は再開することが可能とされた。</p>

V. 治療に関する項目

血清カリウム値に基づく用量調節基準	
血中カリウム値 (mEq/L)	用量
治験薬投与時	
4.8以下	10mg1日1回 投与の場合、20mg1日1回投与に増量する (eGFRの低下率が30%未満の場合に限る)。 治験薬が20mg1日1回投与の場合、20mg1日1回投与を維持する。
4.9～5.5	用量を維持する。
5.5超	治験薬投与を中断し、72時間以内に血中カリウム値を再測定する。
治験薬投与中断時	
5.0未満	10mg1日1回から治験薬投与を再開する。
5.0以上	治験薬投与の中断を継続する。血清カリウム値をモニタリングし、5.0mEq/L以下を示した後、10mg1日1回投与から治験薬を再開する。

【試験デザイン】



※1：スクリーニング来院時点で4週間以上、承認用量内の最大忍容量のACE阻害薬又はARBを投与
 ※2：無作為割付けされた5,734例中60例はGCP違反のため全ての解析から除外し、5,674例（フィネレン群 2,833例、プラセボ群2,841例）を解析対象（FAS）とした。
 ※3：eGFR25mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満は10mg、60mL/min/1.73m²以上は20mgで開始
 ※4：「血清カリウム値に基づく用量調節基準」に従って用量調節した。

有効性評価項目

- 主要評価項目
腎複合エンドポイント（腎不全の発症*、4週間以上持続するベースライン値から40%以上の持続的なeGFR低下、腎臓死）発現までの期間
 - 主な副次評価項目
心血管複合エンドポイント（心血管死・非致死的心筋梗塞・非致死の脳卒中・心不全による入院）発現までの期間
 - その他の副次評価項目
全死亡までの期間、全ての初回入院までの期間、ベースラインから投与第4ヵ月までのUACRの変化、副次腎複合エンドポイント（腎不全の発症*、4週間以上持続するベースライン値から57%以上の持続的なeGFR低下、腎臓死）発現までの期間
 - 探索的評価項目
腎複合エンドポイント及び心血管複合エンドポイントの構成要素、UACRのベースラインからの変化、eGFRのベースラインからの変化 等
- ※腎不全の発症：末期腎不全〔90日間以上の慢性透析（血液透析又は腹膜透析）の開始又は腎移植〕、あるいは4週間以上持続するeGFRが15mL/min/1.73m²未満に低下

安全性評価項目

有害事象、血清カリウム値、腎機能パラメータ、その他の臨床検査値等
 （安全性データは有効性評価項目のイベントと区別して収集し、有効性評価項目

V. 治療に関する項目

	に該当すると判定した事象は有害事象には含めない)
解析方法	<p>●有効性評価項目 有効性主要評価項目について、層別Log-rank検定（層別因子：アルブミン尿区分、地域及びeGFRのカテゴリー）を用いてフィネレノンのプラセボに対する優越性を検証した。ハザード比（HR）の点推定値とその両側95%信頼区間（CI）の算出には、層別Cox比例ハザードモデル（層別因子：アルブミン尿区分、地域及びeGFRのカテゴリー）を用いた。また、Kaplan-Meier曲線を作成し、投与群ごとのイベント累積発現率を示した。副次評価項目及び探索的評価項目について、エンドポイントがイベント発現までの期間である場合は、主要評価項目と同様の解析を行った。</p> <p>投与4ヵ月後のUACRの変化は共分散分析（ANCOVA、共変量：投与群、層別因子及びUACR）を用いてベースライン値に対する比の点推定値とその両側95%CIを算出した。</p> <p>本試験では中間解析を実施し、Haybittle-Peto法に従い、主要評価項目及び主な副次評価項目の両側p値が0.00270未満であった場合に早期終了を計画した。</p> <p>最終解析では重み付きBonferroni-Holm法を用いて主要評価項目（腎複合エンドポイント）及び主な副次評価項目（心血管複合エンドポイント）を検定し、その後、その他の副次評価項目について次の順序で逐次検定を実施した。中間解析を実施したため、最終解析の逐次検定には次の調整されたp値を用いた（試験全体として有意水準5%）。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 腎複合エンドポイントに両側p値0.032827以下で有意差が認められた場合、心血管複合エンドポイントの有意水準は両側0.049674とした。 - 心血管複合エンドポイントに両側p値0.015762以下で有意差が認められた場合、腎複合エンドポイントの有意水準を両側0.049674とした。 - 腎及び心血管の両複合エンドポイントが有意の場合のみ、その他の副次評価項目について「その他の副次評価項目」に記載した順序に従い、有意水準両側0.049674で検定した。 <p>逐次検定で統計学的に有意でない結果が得られた場合、残りの副次評価項目の検定は探索的に実施した。探索的評価項目については多重性の調整を行わなかった。</p> <p>●安全性評価項目 安全性の評価項目は記述的に要約した。</p> <p>●部分集団解析 有効性主要評価項目に対し、年齢、性別、心血管系疾患の既往の有無、人種、ベースライン時のBMI、SBP、HbA1c、血清カリウム値、eGFR、UACR、SGLT-2阻害薬併用の有無、GLP-1受容体作動薬併用の有無について、事前に規定した部分集団解析を実施した。主要評価項目と同様にハザード比（HR）の点推定値とその両側95%CI（信頼区間）を算出した。</p> <p>●日本人部分集団解析 日本人集団を対象に、全ての主要評価項目及び副次評価項目について探索的に評価した。</p> <p>●解析対象集団 有効性の解析はFASを、安全性の解析はSAFを対象とした。 FAS：無作為割付けされた全ての患者 SAF：無作為割付けされ、治験薬を1回以上投与された全ての患者</p>

eGFRはCKD-EPI（Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration）式による予測値を用いた。

V. 治療に関する項目

【結果】

■患者背景 (FAS)

項目	全体集団		日本人集団	
	フィネレノン群 (n=2,833)	プラセボ群 (n=2,841)	フィネレノン群 (n=208)	プラセボ群 (n=207)
年齢 (歳)	65.44±8.94	65.67±9.16	65.44±9.67	66.13±9.77
性別-男性	1,953 (68.9)	2,030 (71.5)	158 (76.0)	164 (79.2)
BMI (kg/m ²)	31.13±6.03	31.10±6.00	26.26±3.45	26.13±4.53
糖尿病罹患期間 (年)	16.58±8.77	16.55±8.77	16.57±8.10	15.56±9.27
心血管系疾患の既往	1,303 (46.0)	1,302 (45.8)	72 (34.6)	65 (31.4)
収縮期血圧 (mmHg)	138.05±14.32	138.01±14.42	134.73±15.66	135.52±15.49
血清カリウム値 (mEq/L)	4.37±0.46	4.38±0.46	4.32±0.36	4.34±0.36
血清カリウム値 (mEq/L) のカテゴリー	< 4.8	2,302 (81.3)	2,295 (80.8)	188 (90.4)
	≥ 4.8 ~ ≤ 5	333 (11.8)	349 (12.3)	13 (6.3)
	> 5	197 (7.0)	196 (6.9)	7 (3.4)
	欠測	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0
eGFR (mL/min/1.73m ²)	44.36±12.54	44.32±12.57	43.17±11.29	43.34±11.81
eGFR (mL/min/1.73m ²) のカテゴリー	≥ 60	318 (11.2)	338 (11.9)	17 (8.2)
	≥ 45 ~ < 60	972 (34.3)	928 (32.7)	82 (39.4)
	≥ 25 ~ < 45	1,476 (52.1)	1,505 (53.0)	106 (51.0)
	< 25	66 (2.3)	69 (2.4)	3 (1.4)
	欠測	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0
UACR (mg/g) 中央値 [IQR]	832.72 [441.00- 1628.14]	867.01 [453.11- 1644.58]	698.22 [395.50- 1419.38]	784.65 [431.24- 1391.00]
UACR (mg/g) のカテゴリー	< 30	11 (0.4)	12 (0.4)	0
	≥ 30 ~ < 300	350 (12.4)	335 (11.8)	21 (10.1)
	≥ 300	2,470 (87.2)	2,493 (87.8)	187 (89.9)
	欠測	2 (<0.1)	1 (<0.1)	0
HbA1c (%)	7.66±1.33	7.69±1.36	7.37±1.01	7.18±1.02
併用薬	ARB	1,879 (66.3)	1,846 (65.0)	189 (90.9)
	ACE阻害薬	950 (33.5)	992 (34.9)	19 (9.1)
	β遮断薬	1,462 (51.6)	1,506 (53.0)	35 (16.8)
	利尿薬	1,577 (55.7)	1,637 (57.6)	59 (28.4)
	糖尿病治療薬	2,747 (97.0)	2,777 (97.7)	204 (98.1)
	インスリン/アナログ	1,843 (65.1)	1,794 (63.1)	92 (44.2)
	DPP4阻害薬	764 (27.0)	758 (26.7)	133 (63.9)
	GLP-1受容体作動薬	189 (6.7)	205 (7.2)	23 (11.1)
	SGLT-2阻害薬	124 (4.4)	135 (4.8)	17 (8.2)
	ビグアナイド系薬	1,251 (44.2)	1,239 (43.6)	75 (36.1)
	スルホンアミド系薬	654 (23.1)	673 (23.7)	70 (33.7)
	αグルコシダーゼ阻害薬	163 (5.8)	161 (5.7)	42 (20.2)
	メグリチニド系薬	168 (5.9)	155 (5.5)	15 (7.2)
チアゾリジンジオン系薬	124 (4.4)	105 (3.7)	35 (16.8)	

数値は平均値±標準偏差又はn (%)

<全体集団>

■有効性 (全体集団)

主要評価項目 (腎複合エンドポイント発現までの期間)

治験薬の投与期間 (中央値) はフィネレノン群27.039ヵ月、プラセボ群27.203ヵ月であった (FAS)。

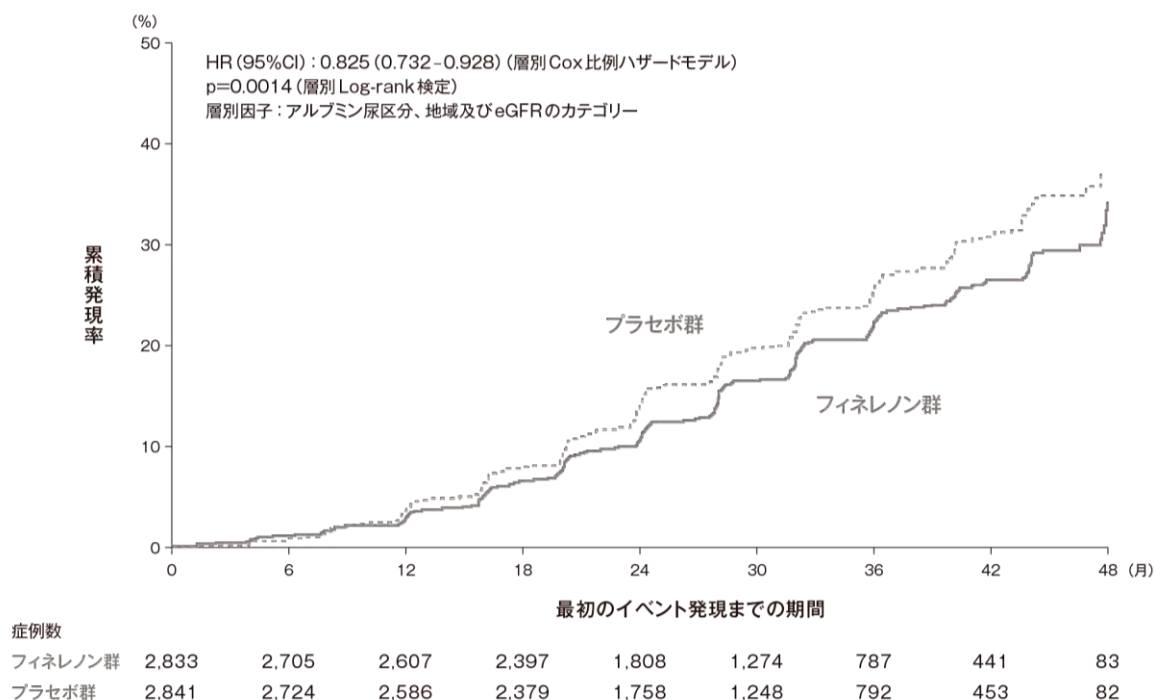
V. 治療に関する項目

腎複合エンドポイントにおけるプラセボ群に対するフィネレノン群のHR（両側95%CI）は0.825（0.732-0.928）^{a)}であり、発現リスクを18%有意に減少させた（ $p=0.0014$ ^{a)}、検証的な解析結果）。1年あたりの発現率はフィネレノン群で7.59%/年、プラセボ群で9.08%/年であった。また、36ヵ月時点での累積発現率^{b)}に基づくNNT（1件のイベントの発現を抑制するために必要な治療例数）は29であった。

a) HR 及びその 95%CI は層別 Cox 比例ハザードモデル、p 値は層別 Log-rank 検定（層別因子：アルブミン尿区分、地域及びeGFRのカテゴリー）

b) Kaplan-Meier 推定値

腎複合エンドポイント発現までの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



腎複合エンドポイント及びその構成要素の発現率（FAS）

主要評価項目	フィネレノン群 (n=2,833)		プラセボ群 (n=2,841)		HR (95%CI)	p値
	発現例数 (%)	発現率 (%/年)	発現例数 (%)	発現率 (%/年)		
腎複合エンドポイント	504 (17.8)	7.59	600 (21.1)	9.08	0.825 (0.732-0.928)	0.0014
探索的評価項目						
腎不全の発症	208 (7.3)	2.99	235 (8.3)	3.39	0.869 (0.721-1.048)	0.1409
末期腎不全	119 (4.2)	1.60	139 (4.9)	1.87	0.858 (0.672-1.096)	0.2191
eGFR<15mL/min/1.73m ² (4週間以上)	167 (5.9)	2.40	199 (7.0)	2.87	0.824 (0.671-1.013)	0.0646
eGFR≥40%の低下 (4週間以上)	479 (16.9)	7.21	577 (20.3)	8.73	0.815 (0.722-0.920)	0.0009
腎臓死	2 (<0.1)	—	2 (<0.1)	—	—	—

HR及び95%CIは層別Cox比例ハザードモデル、p値は層別Log-rank検定（層別因子：アルブミン尿区分、地域及びeGFRのカテゴリー）

V. 治療に関する項目

副次評価項目

主な副次評価項目である心血管複合エンドポイントにおいて、プラセボ群に対するフィネレノン群のHR（両側95%CI）は0.860（0.747-0.989）であり、発現リスクを14%有意に減少させた（ $p=0.034$ ）^{a)}。1年あたりの発現率はフィネレノン群で5.11%/年、プラセボ群で5.92%/年であった。また、36ヵ月時点での累積発現率^{b)}に基づくNNT（1件のイベントの発現を抑制するために必要な治療例数）は42であった。

その他の副次評価項目のうち、全死亡のプラセボ群に対するフィネレノン群のHR（両側95%CI）は0.895（0.746-1.075）であり、統計学的に有意な差は示されなかった（ $p=0.235$ ）^{a)}。事前に規定された逐次検定の手順に従い以降の評価項目については探索的に解析した。

a) HR 及び 95%CI は層別 Cox 比例ハザードモデル、p 値は層別 Log-rank 検定（層別因子：アルブミン尿区分、地域及び eGFR のカテゴリ）

b) Kaplan-Meier 推定値

心血管複合エンドポイント及びその構成要素の発現率（FAS）

	フィネレノン群 (n=2,833)		プラセボ群 (n=2,841)		HR (95%CI)	p値
	発現例数 (%)	発現率 (%/年)	発現例数 (%)	発現率 (%/年)		
主な副次評価項目						
心血管複合エンドポイント	367 (13.0)	5.11	420 (14.8)	5.92	0.860 (0.747-0.989)	0.034
探索的評価項目						
心血管死	128 (4.5)	1.69	150 (5.3)	1.99	0.855 (0.675-1.083)	0.193
非致死的心筋梗塞	70 (2.5)	0.94	87 (3.1)	1.17	0.796 (0.581-1.090)	0.154
非致死の脳卒中	90 (3.2)	1.21	87 (3.1)	1.18	1.027 (0.765-1.380)	0.858
心不全による入院	139 (4.9)	1.89	162 (5.7)	2.21	0.857 (0.683-1.076)	0.182

逐次検定結果及び副次評価項目の発現率（FAS）

	フィネレノン群 (n=2,833)		プラセボ群 (n=2,841)		HR (95%CI)	p値
	発現例数 (%)	発現率 (%/年)	発現例数 (%)	発現率 (%/年)		
主要評価項目						
腎複合エンドポイント	504 (17.8)	7.59	600 (21.1)	9.08	0.825 (0.732-0.928)	0.0014
主な副次評価項目						
心血管複合エンドポイント	367 (13.0)	5.11	420 (14.8)	5.92	0.860 (0.747-0.989)	0.034
その他の副次評価項目						
全死亡	219 (7.7)	2.90	244 (8.6)	3.23	0.895 (0.746-1.075)	0.235
全ての初回入院	1,263 (44.6)	22.56	1,321 (46.5)	23.87	0.946	—
4ヵ月のUACRの変化	-	-	-	-	0.688 ^{a)}	-
副次腎複合エンドポイント ^{b)}	252 (8.9)	3.64	326 (11.5)	4.74	0.763	—
eGFR \geq 57%の低下 (4週間以上)	167 (5.9)	2.41	245 (8.6)	3.54	0.675	—

V. 治療に関する項目

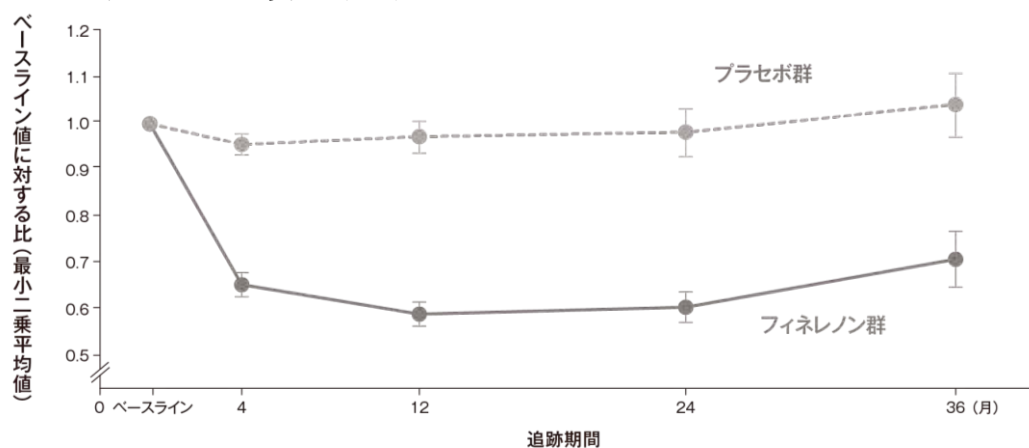
HR 及び 95%CI は層別 Cox 比例ハザードモデル、両側 p 値は層別 Log-rank 検定（層別因子：アルブミン尿区分、地域及び eGFR のカテゴリー）

- a) ベースラインから第 4 ヶ月までの変化のプラセボに対する比の点推定値 [ANCOVA（共変量：投与群、層別因子、UACR）]
- b) 副次腎複合エンドポイント：腎不全の発症 [90 日間以上の慢性透析（血液透析又は腹膜透析）の開始又は腎移植]、4 週間以上持続するベースライン値から 57%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死の発現までの期間

探索的評価項目

UACRのベースラインからの変化及びeGFRのベースラインからの変化の推移は以下の通り。

UACRのベースラインからの変化（FAS）



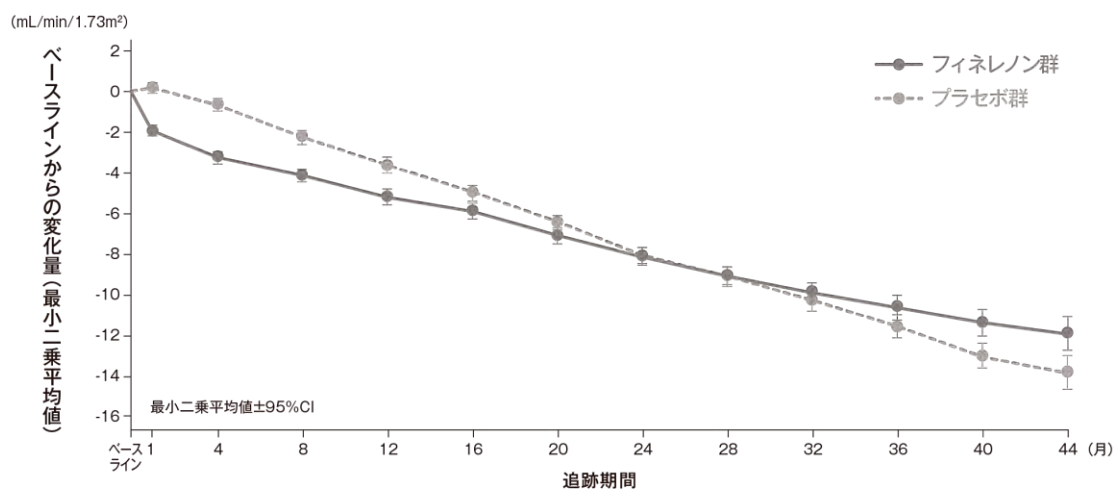
症例数

フィネレノン群	2,831	2,725	2,582	1,841	856
プラセボ群	2,840	2,726	2,598	1,825	834

ベースラインからの平均変化率（%）（FAS）

	ベースライン	4ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月
フィネレノン群	—	-34.7	-41.3	-39.9	-29.3
プラセボ群	—	-4.7	-3.0	-2.0	4.1

eGFRのベースラインからの変化（FAS）



症例数

フィネレノン群	2,832	2,799	2,722	2,646	2,613	2,524	2,268	1,870	1,520	1,180	867	598	336
プラセボ群	2,840	2,800	2,720	2,672	2,611	2,524	2,290	1,846	1,527	1,184	844	602	339

V. 治療に関する項目

■安全性（全体集団）

副作用

副作用は、フィネレノン群で646/2,827例（22.9%）、プラセボ群で449/2,831例（15.9%）に認められた。主な事象は高カリウム血症がそれぞれ286例（10.1%）及び114例（4.0%）、血中カリウム増加が53例（1.9%）及び22例（0.8%）、血中クレアチニン増加が44例（1.6%）及び39例（1.4%）、低血圧が42例（1.5%）及び22例（0.8%）であった。

重篤な副作用は、フィネレノン群で48例（1.7%）、プラセボ群で34例（1.2%）に認められた。主な事象は、高カリウム血症が24例（0.8%）及び5例（0.2%）、急性腎障害が9例（0.3%）及び6例（0.2%）、低血圧が3例（0.1%）及び2例（<0.1%）であった。

治験薬の投与中止に至った副作用は、フィネレノン群94例（3.3%）、プラセボ群59例（2.1%）に認められた。主な事象は、フィネレノン群で高カリウム血症43例（1.5%）、血中カリウム増加10例（0.4%）、血中クレアチニン増加、腎障害及び痒みが各4例（0.1%）であった。

死亡に至った副作用（有効性評価イベントを除く）は認められなかった。

血清カリウム値に関連する事象

高カリウム血症に関連する有害事象^{a)}はフィネレノン群516例（18.3%）、プラセボ群255例（9.0%）に認められた。うち、治験薬と関連のある有害事象（副作用）^{a)}は、フィネレノン群333例（11.8%）、プラセボ群135例（4.8%）であった。高カリウム血症に関連する重篤な有害事象はフィネレノン群44例（1.6%）及びプラセボ群12例（0.4%）、入院が必要となった有害事象は40例（1.4%）及び8例（0.3%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は64例（2.3%）及び25例（0.9%）であった。死亡に至った有害事象はいずれの投与群においても認められなかった。

血清カリウム値のベースラインからの変化を以下に示す。フィネレノン群でベースラインからの平均変化量が最も大きかったのは投与第8ヵ月時点（ $0.25 \pm 0.52 \text{ mEq/L}$ ）であった。

いずれかの時点で1回以上血清カリウム値が 5.5 mEq/L を超えた患者はフィネレノン群597/2,785例（21.4%）、プラセボ群256/2,775例（9.2%）、 6.0 mEq/L を超えた患者はフィネレノン群126例（4.5%）、プラセボ群38例（1.4%）に認められた。

a) MedDRA PT「高カリウム血症」及び「血中カリウム増加」

血清カリウム値のベースラインからの変化（SAF）

	ベースライン	ベースラインからの変化						
		1ヵ月	4ヵ月	8ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月
フィネレノン群	4.37±0.46 (n=2,827)	0.21±0.46 (n=2,787)	0.25±0.48 (n=2,708)	0.25±0.52 (n=2,628)	0.24±0.53 (n=2,600)	0.21±0.55 (n=1,872)	0.21±0.56 (n=882)	0.04±0.59 (n=70)
プラセボ群	4.37±0.46 (n=2,831)	0.02±0.43 (n=2,786)	0.02±0.45 (n=2,709)	0.04±0.47 (n=2,658)	0.04±0.48 (n=2,596)	0.05±0.51 (n=1,865)	0.07±0.54 (n=862)	0.08±0.52 (n=64)

平均値±SD（mEq/L）

<日本人集団>

■有効性（日本人集団）

治験薬の投与期間（中央値）はフィネレノン群35.565ヵ月、プラセボ群35.713ヵ月であった（FAS）。主要評価項目である腎複合エンドポイントにおけるプラセボ群に対するフィネレノン群のHR（両側95%CI）は0.911（0.596-1.392）^{a)}であった。1年あたりの発現率はフィネレノン群で7.39%/年、プラセボ群で7.87%/年で全体集団と概ね一致した。腎複合エンドポイントの構成要素のうち、「eGFR \geq 40%の低下」におけるHR（両側95%CI）は0.933（0.609-1.429）であったものの、「腎不全の発症」におけるHR（両側95%CI）は1.349（0.695-2.617）であった。「腎臓死」は認められなかった。

V. 治療に関する項目

主な副次評価項目である心血管複合エンドポイントにおけるプラセボ群に対するフィネレノン群のHR（両側95%CI）は1.116（0.531-2.347）^{a)}であった。1年あたりの発現率はフィネレノン群で2.40%/年、プラセボ群で2.13%/年であり、両投与群の発現率は全体集団より低かった。

a) 層別 Cox 比例ハザードモデル（層別因子：アルブミン尿区分、地域及び eGFR のカテゴリー）

日本人集団の主要評価項目及び副次評価項目の発現率（国際共同試験、FAS）

	フィネレノン群 (n=208)		プラセボ群 (n=207)		HR (95%CI)
	発現例数 (%)	発現率 (%/年)	発現例数 (%)	発現率 (%/年)	
主要評価項目					
腎複合エンドポイント	42 (20.2)	7.39	44 (21.3)	7.87	0.911 (0.596-1.392)
腎不全の発症	21 (10.1)	3.54	15 (7.2)	2.56	1.349 (0.695-2.617)
末期腎不全	9 (4.3)	1.42	4 (1.9)	0.64	2.186 (0.673-7.101)
eGFR<15mL/min/1.73m ² (4週間以上)	20 (9.6)	3.37	14 (6.8)	2.39	1.377 (0.695-2.726)
eGFR≥40%の低下 (4週間以上)	42 (20.2)	7.39	43 (20.8)	7.69	0.933 (0.609-1.429)
腎臓死	0	—	0	—	—
主な副次評価項目					
心血管複合エンドポイント	15 (7.2)	2.40	13 (6.3)	2.13	1.116 (0.531-2.347)
心血管死	3 (1.4)	0.46	4 (1.9)	0.64	0.735 (0.164-3.286)
非致死的心筋梗塞	1 (0.5)	0.16	3 (1.4)	0.48	0.310 (0.032-2.977)
非致死的大脑卒中	7 (3.4)	1.11	5 (2.4)	0.81	1.339 (0.425-4.223)
心不全による入院	5 (2.4)	0.78	1 (0.5)	0.16	4.827 (0.564-41.316)
その他の副次評価項目					
全死亡	5 (2.4)	0.77	16 (7.7)	2.57	0.298 (0.109-0.814)
全ての初回入院	73 (35.1)	14.03	96 (46.4)	21.19	0.664 (0.490-0.900)
4カ月のUACRの変化	-	-	-	-	0.683 (0.608-0.768) ^{a)}
副次腎複合エンドポイント ^{b)}	23 (11.1)	3.91	24 (11.6)	4.14	0.982 (0.550-1.750)
eGFR≥57%の低下 (4週間以上)	17 (8.2)	2.88	17 (8.2)	2.91	1.061 (0.536-2.101)

HR及び95%CIは層別Cox比例ハザードモデル（層別因子：アルブミン尿区分、地域及びeGFRのカテゴリー）

a) ベースラインから第4ヵ月までの変化のプラセボに対する比の点推定値 [ANCOVA（共変量：投与群、層別因子、UACR）]

b) 副次腎複合エンドポイント：腎不全の発症 [90日間以上の慢性透析（血液透析又は腹膜透析）の開始又は腎移植]、4週間以上持続するベースライン値から57%以上の持続的なeGFR低下、腎臓死の発現までの期間

■安全性（日本人集団）

副作用

日本人集団における副作用は、フィネレノン群で31/208例（14.9%）、プラセボ群で14/205例（6.8%）に認められた。主な事象は、高カリウム血症がそれぞれ12例（5.8%）及び5例（2.4%）、血中カリウム増加が10例（4.8%）及び1例（0.5%）、血中クレアチニン増加が2例（1.0%）及び1例（0.5%）、下痢が2例（1.0%）及び0例、倦怠感が2例（1.0%）及び1例（0.5%）、糸球体ろ過率減少が2例（1.0%）及び0例であった。重篤な副作用は、フィネレノン群で2例（1.0%）に認められ、急性膵炎及び高カリウム血症が各1例（0.5%）であった。プラセボ群では認められなかった。

治験薬の投与中止に至った副作用は、フィネレノン群で9例（4.3%）、プラセボ群で3例

V. 治療に関する項目

(1.5%)に認められた。その内訳は、フィネレノン群で高カリウム血症及び血中カリウム増加が各2例(1.0%)、下痢、急性膵炎、倦怠感、めまい、腎障害及び丘疹が各1例(0.5%)であった。

死亡に至った副作用(有効性評価イベントを除く)は認められなかった。

血清カリウム値に関連する事象

高カリウム血症に関連する有害事象^{a)}はフィネレノン群37例(17.8%)、プラセボ群26例(12.7%)に認められた。うち、治験薬と関連のある有害事象(副作用)^{a)}は、フィネレノン群20例(9.6%)、プラセボ群6例(2.9%)であった。高カリウム血症に関連する重篤な有害事象、入院が必要となった有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれもフィネレノン群のみで1例(0.5%)、1例(0.5%)、4例(1.9%)に認められた。死亡に至った有害事象はいずれの投与群においても認められなかった。

いずれかの時点で1回以上血清カリウム値が5.5mEq/Lを超えた患者はフィネレノン群32/208例(15.4%)、プラセボ群12/204例(5.9%)、6.0mEq/Lを超えた患者はフィネレノン群8例(3.8%)、プラセボ群1例(0.5%)に認められた。

a) MedDRA PT「高カリウム血症」及び「血中カリウム増加」

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。eGFRが60mL/min/1.73m²以上:20mg、eGFRが60mL/min/1.73m²未満:10mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。」である。

V. 治療に関する項目

②国際共同第Ⅲ相試験（試験17530/FIGARO-DKD）^{10, 11)}

目的	2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象に、心血管系疾患の罹患率及び死亡率の低下に関して、標準治療に上乘せしめたときのフィネレノンの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、イベント主導型試験（実施医療機関：日本を含む48ヵ国1,019施設）
対象	ACE阻害薬又はARB等による標準治療を受けている2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者 7,352例（うち日本人503例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 米国糖尿病学会の基準⁹⁾ で定義される18歳以上の2型糖尿病患者 ・ 導入時及びスクリーニング時に、以下の基準のいずれかを満たす糖尿病性腎臓病患者； <ul style="list-style-type: none"> - 持続性の微量アルブミン尿 [早朝第一尿の3検体中2検体のUACRが30mg/g以上300mg/g未満（3.4mg/mmol以上33.9mg/mmol未満）]、かつeGFRが25mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²以下 - 持続性の顕性アルブミン尿 [早朝第一尿の3検体中2検体のUACRが300mg/g（33.9mg/mmol）以上]、かつeGFRが60mL/min/1.73m²以上 ・ 導入時及びスクリーニング時の血清カリウム値が4.8mEq/L以下 ・ スクリーニング時に承認用量内の最大忍容量のACE阻害薬又はARB（併用不可）を4週間以上投与（ACE阻害薬又はARBの用法・用量及び薬剤選択の変更、並びに他の降圧薬及び血糖降下薬の変更は可能な限り行わない）
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 非糖尿病性の腎臓病（IgA腎症、多発性嚢胞腎、臨床的に問題となる腎動脈狭窄等） ・ 導入時又はスクリーニング時のUACRが5,000mg/g（565mg/mmol）超 ・ 導入時又はスクリーニング時のHbA1cが12%（108mmol/mol）超 ・ コントロール不良の動脈性高血圧：導入時の座位SBPが170mmHg以上又は座位DBPが110mmHg以上、あるいはスクリーニング時の座位SBPが160mmHg以上又は座位DBPが100mmHg以上 ・ 導入時又はスクリーニング時のSBP90mmHg未満 ・ 導入時に持続的な症状（NYHA機能分類Ⅱ～Ⅳ度）を有する左室駆出率の低下した心不全 ・ スクリーニング前30日間の脳卒中／一過性脳虚血発作／急性冠症候群の発症、又は心不全悪化による入院、導入前12週間の急性腎不全に対する透析、あるいは腎同種移植実施（導入後12ヵ月以内の腎移植予定を含む） ・ Child-Pugh分類Cの肝機能障害 ・ アジソン病患者 ・ スクリーニング前4週間にエプレレノン、スピロラクトン、レニン阻害薬又はカリウム保持性利尿薬の投与 ・ 強いCYP3A4阻害剤／誘導剤の投与（無作為割付け前7日以降）
試験方法	<p>対象患者をフィネレノン（10mg又は20mg）群又はプラセボ群に無作為に割付け、それぞれ1日1回、できるだけ午前中に経口投与した。</p> <p>【用法・用量】 開始用量は、スクリーニング時のeGFRが25mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満の場合は10mg、60mL/min/1.73m²以上の場合は20mgとした。その後、投与第1ヵ月の来院時以降に「血清カリウム値に基づく用量調節基準 [試験16244と同様（「①国際共同第Ⅲ相試験（試験16244/FIDELIO-DKD）」の試験方法の項参照）]」に従い用量調節した。 なお、安全性の観点から必要な場合は、治験薬の減量又は中断が可能とされ、減量又は中断した患者についても以下の基準に従い増量又は再開することが可能とされた。</p>

V. 治療に関する項目

	<p>【試験デザイン】</p> <p>※1：スクリーニング来院時点で4週間以上、承認用量内の最大忍容量のACE阻害薬又はARBを投与</p> <p>※2：無作為割付けされた7,437例中85例はGCP違反のため全ての解析から除外し、7,352例を解析対象（FAS）とした。</p> <p>※3：eGFR25mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満は10mg、60mL/min/1.73m²以上は20mgで開始</p> <p>※4：「血清カリウム値に基づく用量調節基準」に従って用量調節した。</p>
<p>有効性評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 主要評価項目 心血管複合エンドポイント（心血管死・非致死的心筋梗塞・非致死の脳卒中・心不全による入院）発現までの期間 ● 主な副次評価項目 腎複合エンドポイント（腎不全の発症※、4週間以上持続するベースライン値から40%以上の持続的なeGFR低下、腎臓死）発現までの期間 ● その他の副次評価項目 全ての初回入院までの期間、全死亡までの期間、ベースラインから投与第4ヵ月までのUACRの変化、副次腎複合エンドポイント（腎不全の発症※、4週間以上持続するベースライン値から57%以上の持続的なeGFR低下、腎臓死）発現までの期間 ● 探索的評価項目 心血管複合エンドポイント及び腎複合エンドポイントの構成要素、UACRのベースラインからの変化、eGFRのベースラインからの変化等 <p>※腎不全の発症：末期腎不全〔90日間以上の慢性透析（血液透析又は腹膜透析）の開始又は腎移植〕、あるいは4週間以上持続するeGFRが15mL/min/1.73m²未満に低下</p>
<p>安全性評価項目</p>	<p>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等（安全性データは有効性評価項目のイベントと区別して収集し、有効性評価項目に該当すると判定した事象は有害事象には含めない）</p>
<p>解析方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 有効性評価項目 有効性主要評価項目について、層別Log-rank検定（層別因子：アルブミン尿区分、地域、eGFRのカテゴリー及び心血管系疾患の既往の有無）を用いてファイネロンのプラセボに対する優越性を検証した。ハザード比（HR）の点推定値とその両側95%信頼区間（CI）の算出には、層別Cox比例ハザードモデル（層別因子：アルブミン尿区分、地域、eGFRのカテゴリー及び心血管系疾患の既往の有無）を用いた。また、Kaplan-Meier曲線を作成し、投与群ごとのイベント累積発現率を示した。副次評価項目及び探索的評価項目について、エンドポイントがイベント発現までの期間である場合は、主要評価項目と同様の解析を行った。 <p>投与4ヵ月後のUACRの変化は共分散分析（ANCOVA、共変量：投与群、層別因子及びUACR）を用いてベースライン値に対する比の点推定値とその両側95%CIを算出した。</p> <p>本試験では中間解析を実施し、Haybittle-Peto法に従い、主要評価項目及び主な副次評価項目の両側p値が0.00270未満であった場合に早期終了を計画した。</p>

V. 治療に関する項目

	<p>最終解析では主要評価項目（心血管複合エンドポイント）、主な副次評価項目（腎複合エンドポイント）及びその他の副次評価項目について、「有効性評価項目」に記載した順序で逐次検定を実施した。中間解析を実施したため、最終解析の逐次検定には次の調整されたp値を用いた（試験全体として有意水準5%）。逐次検定で統計学的に有意でない結果が得られた場合、残りの副次評価項目の検定は探索的に実施した。</p> <p>探索的評価項目については多重性の調整を行わなかった。</p> <ul style="list-style-type: none">●安全性評価項目 安全性の評価項目は記述的に要約した。●部分集団解析 有効性主要評価項目に対し、年齢、性別、心血管系疾患の既往の有無、人種、ベースライン時のBMI、SBP、HbA1c、血清カリウム値、eGFR、UACR、SGLT-2阻害薬併用の有無、GLP-1受容体作動薬併用の有無について、事前に規定した部分集団解析を実施した。主要評価項目と同様にハザード比（HR）の点推定値とその両側95%CI（信頼区間）を算出した。●日本人部分集団解析 日本人集団を対象に、全ての主要評価項目及び副次評価項目について探索的に評価した。●解析対象集団 有効性の解析はFASを、安全性の解析はSAFを対象とした。 FAS：無作為割付けされた全ての患者 SAF：無作為割付けされ、治験薬を1回以上投与された全ての患者
--	---

eGFRはCKD-EPI（Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration）式による予測値を用いた。

V. 治療に関する項目

【結果】

■患者背景 (FAS)

項目	全体集団		日本人集団	
	フィネレノン群 (n=3,686)	プラセボ群 (n=3,666)	フィネレノン群 (n=250)	プラセボ群 (n=253)
年齢 (歳)	64.13±9.67	64.13±10.00	62.93±10.53	64.21±9.86
性別-男性	2,528 (68.6)	2,577 (70.3)	193 (77.2)	198 (78.3)
BMI	31.46±6.04	31.40±5.93	26.85±4.48	26.84±4.22
糖尿病罹患期間 (年)	14.53±8.60	14.44±8.44	14.42±8.70	14.92±9.62
心血管系疾患の既往	1,676 (45.5)	1,654 (45.1)	79 (31.6)	73 (28.9)
収縮期血圧 (mmHg)	135.81 ±13.96	135.70 ±14.06	134.42 ±14.31	133.86 ±14.43
血清カリウム値 (mEq/L)	4.33±0.43	4.33±0.43	4.24±0.36	4.24±0.33
血清カリウム値 (mEq/L) のカテゴリー	≤4.8	3,295 (89.4)	3,288 (89.7)	240 (96.0)
	>4.8~ ≤5	223 (6.0)	204 (5.6)	8 (3.2)
	>5	168 (4.6)	172 (4.7)	2 (0.8)
	欠測	0	2 (<0.1)	0
eGFR (mL/min/1.73m ²)	67.62±21.65	67.99±21.74	62.97±15.74	62.11±15.11
eGFR (mL/min/1.73m ²) のカテゴリー	≥60	2,285 (62.0)	2,254 (61.5)	146 (58.4)
	≥45~ <60	745 (20.2)	789 (21.5)	67 (26.8)
	≥25~ <45	641 (17.4)	610 (16.6)	36 (14.4)
	<25	15 (0.4)	12 (0.3)	1 (0.4)
	欠測	0	1 (<0.1)	0
UACR (mg/g) 中央値 [IQR]	302.36 [105.47- 749.05]	315.06 [111.24- 731.01]	208.53 [81.00- 593.65]	215.00 [102.56- 611.89]
UACR (mg/g) のカテゴリー	<30	109 (3.0)	98 (2.7)	6 (2.4)
	≥30~ <300	1,726(46.8)	1,688(46.0)	143(57.2)
	≥300	1,851(50.2)	1,878(51.2)	101(40.4)
	欠測	0	2 (<0.1)	0
HbA1c (%)	7.74±1.39	7.69±1.35	7.26±1.07	7.32±0.99
併用薬	ARB	2,108 (57.2)	2,104 (57.4)	232 (92.8)
	ACE阻害薬	1,576 (42.8)	1,561 (42.6)	19 (7.6)
	β遮断薬	1,774 (48.1)	1,762 (48.1)	50 (20.0)
	利尿薬	1,748 (47.4)	1,748 (47.7)	49 (19.6)
	糖尿病治療薬	3,607 (97.9)	3,589 (97.9)	241 (96.4)
	インスリン/アナログ	2,023 (54.9)	1,970 (53.7)	89 (35.6)
	DPP4阻害薬	896 (24.3)	860 (23.5)	164 (65.6)
	GLP-1受容体作動薬	308 (8.4)	242 (6.6)	25 (10.0)
	SGLT-2阻害薬	314 (8.5)	304 (8.3)	35 (14.0)
	ビグアナイド系薬	2,561 (69.5)	2,506 (68.4)	145 (58.0)
	スルホンアミド系薬	1,037 (28.1)	1,025 (28.0)	89 (35.6)
	αグルコシダーゼ阻害薬	160 (4.3)	172 (4.7)	46 (18.4)
	メグリチニド系薬	105 (2.8)	103 (2.8)	15 (6.0)
チアゾリジンジオン系薬	144 (3.9)	144 (3.9)	36 (14.4)	

数値は平均値±標準偏差又はn (%)

V. 治療に関する項目

<全体集団>

■有効性（全体集団）

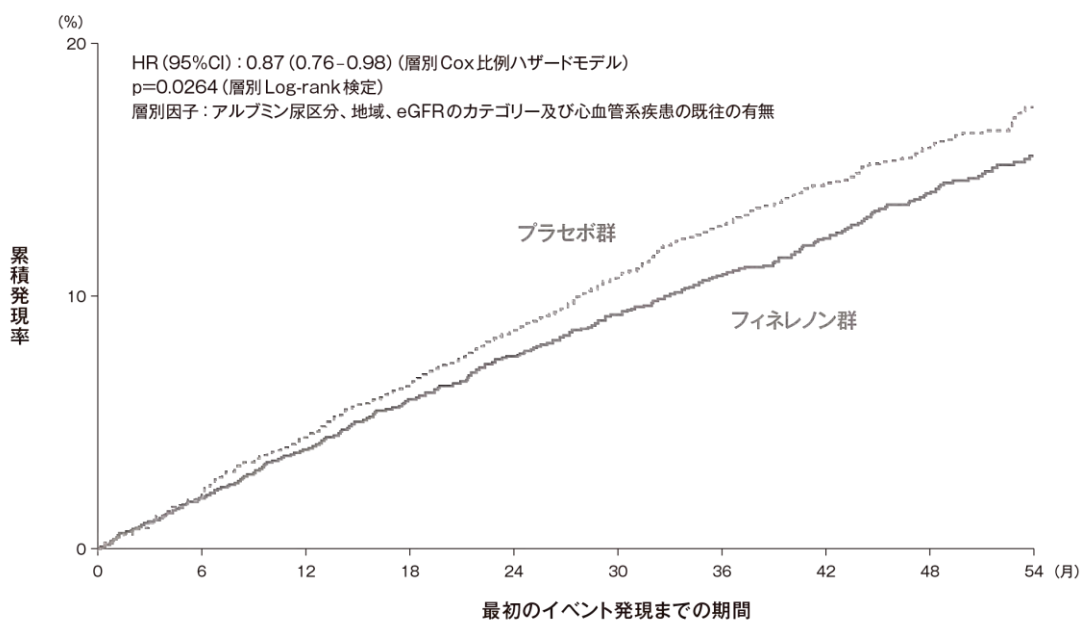
主要評価項目（心血管複合エンドポイント発現までの期間）

治験薬の投与期間（中央値）はフィネレノン群35.877ヵ月、プラセボ群35.893ヵ月であった（FAS）。心血管複合エンドポイントにおけるプラセボ群に対するフィネレノン群のHR（両側95%CI）は0.87（0.76-0.98）^{a)}であり、発現リスクを13%有意に低下させた（ $p=0.0264$ 、検証的な解析結果）^{a)}。1年あたりの発現率はフィネレノン群で3.87%/年、プラセボ群で4.45%/年であった。また、42ヵ月時点での累積発現率^{b)}に基づくNNT（1件のイベントの発現を抑制するために必要な治療例数）は47であった。

a) HR及び95%CIは層別Cox比例ハザードモデル、p値は層別Log-rank検定（層別因子：アルブミン尿区分、地域、eGFRのカテゴリー及び心血管系疾患の既往の有無）

b) Kaplan-Meier推定値

心血管複合エンドポイント発現までの期間のKaplan-Meier曲線（FAS）



症例数	最初のイベント発現までの期間									
フィネレノン群	3,686	3,600	3,517	3,427	3,320	2,781	2,184	1,712	1,093	598
プラセボ群	3,666	3,577	3,479	3,389	3,267	2,730	2,125	1,657	1,076	585

心血管複合エンドポイント及びその構成要素の発現率（FAS）

	フィネレノン群 (n=3,686)		プラセボ群 (n=3,666)		HR (95%CI)	p値
	発現例数 (%)	発現率 (%/年)	発現例数 (%)	発現率 (%/年)		
主要評価項目						
心血管複合エンドポイント	458 (12.4)	3.87	519 (14.2)	4.45	0.87 (0.76-0.98)	0.0264
探索的評価項目						
心血管死	194 (5.3)	1.56	214 (5.8)	1.74	0.90 (0.74-1.09)	0.2742
非致死的心筋梗塞	103 (2.8)	0.85	102 (2.8)	0.85	0.99 (0.76-1.31)	0.9628
非致死の脳卒中	108 (2.9)	0.89	111 (3.0)	0.92	0.97 (0.74-1.26)	0.7932
心不全による入院	117 (3.2)	0.96	163 (4.4)	1.36	0.71 (0.56-0.90)	0.0043

HR及び95%CIは層別Cox比例ハザードモデル、p値は層別Log-rank検定（層別因子：アルブミン尿区分、地域、eGFRのカテゴリー及び心血管系疾患の既往の有無）

V. 治療に関する項目

副次評価項目

主な副次評価項目である腎複合エンドポイントにおいて、プラセボ群に対するフィネレノン群のHR（両側95%CI）は0.87（0.76-1.01）であり、統計学的に有意な差は示されなかった（ $p=0.0689$ ）^{a)}。事前に規定された逐次検定の手順に従い以降の副次評価項目については探索的に解析した。

a) HR は層別 Cox 比例ハザードモデル（層別因子：アルブミン尿区分、地域、eGFR のカテゴリー及び心血管系疾患の既往の有無）

腎複合エンドポイント及びその構成要素の発現率（FAS）

	フィネレノン群 (n=3,686)		プラセボ群 (n=3,666)		HR (95%CI)	p値
	発現例数 (%)	発現率 (%/年)	発現例数 (%)	発現率 (%/年)		
主な副次評価項目						
腎複合エンドポイント	350 (9.5)	3.15	395 (10.8)	3.58	0.87 (0.76-1.01)	0.0689
探索的評価項目						
腎不全の発症	46 (1.2)	0.40	62 (1.7)	0.54	0.72 (0.49-1.05)	0.0889
末期腎不全	32 (0.9)	0.26	49 (1.3)	0.40	0.64 (0.41-1.00)	0.0458
持続的eGFR低下 (4週間以上)	28 (0.8)	0.24	38 (1.0)	0.33	0.71 (0.43-1.16)	0.1711
eGFR \geq 40%の低下 (4週間以上)	338 (9.2)	3.04	385 (10.5)	3.49	0.87 (0.75-1.00)	0.0526
腎臓死	0	—	2 (<0.1)	—	—	—

逐次検定結果及び副次評価項目の発現率（FAS）

	フィネレノン群 (n=3,686)		プラセボ群 (n=3,666)		HR (95%CI)	p値
	発現例数 (%)	発現率 (%/年)	発現例数 (%)	発現率 (%/年)		
主要評価項目						
心血管複合エンドポイント	458 (12.4)	3.87	519 (14.2)	4.45	0.87 (0.76-0.98)	0.0264
主な副次評価項目						
腎複合エンドポイント	350 (9.5)	3.15	395 (10.8)	3.58	0.87 (0.76-1.01)	0.0689
その他の副次評価項目						
全ての初回入院	1,573 (42.7)	16.91	1,605 (43.8)	17.52	0.97	—
全死亡	333 (9.0)	2.68	370 (10.1)	3.01	0.89	—
4カ月のUACRの変化	—	—	—	—	0.68 ^{a)}	—
副次腎複合エンドポイント ^{b)}	108 (2.9)	0.95	139 (3.8)	1.23	0.77	—
eGFR \geq 57%の低下 (4週間以上)	90 (2.4)	0.79	116 (3.2)	1.02	0.76	—

HR 及び 95%CI は層別 Cox 比例ハザードモデル、p 値は層別 Log-rank 検定（層別因子：アルブミン尿区分、地域、eGFR のカテゴリー及び心血管系疾患の既往の有無）

a) ベースラインから第 4 ヶ月までの変化のプラセボに対する比の点推定値 [ANCOVA（共変量：投与群、層別因子、UACR）]

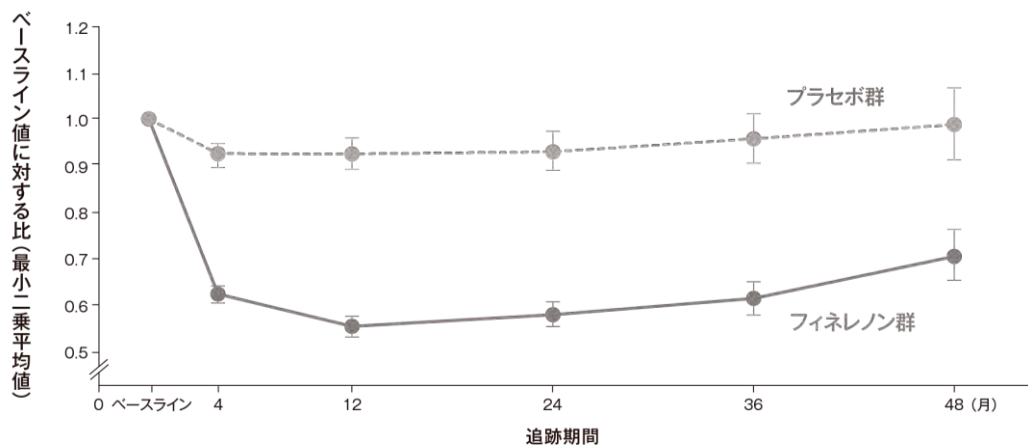
b) 副次腎複合エンドポイント：腎不全の発症 [90 日間以上の慢性透析（血液透析又は腹膜透析）の開始又は腎移植]、4 週間以上持続するベースライン値から 57%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死の発現までの期間

V. 治療に関する項目

探索的評価項目

UACRのベースラインからの変化及びeGFRのベースラインからの変化の推移は以下の通り。

UACRのベースラインからの変化 (FAS)



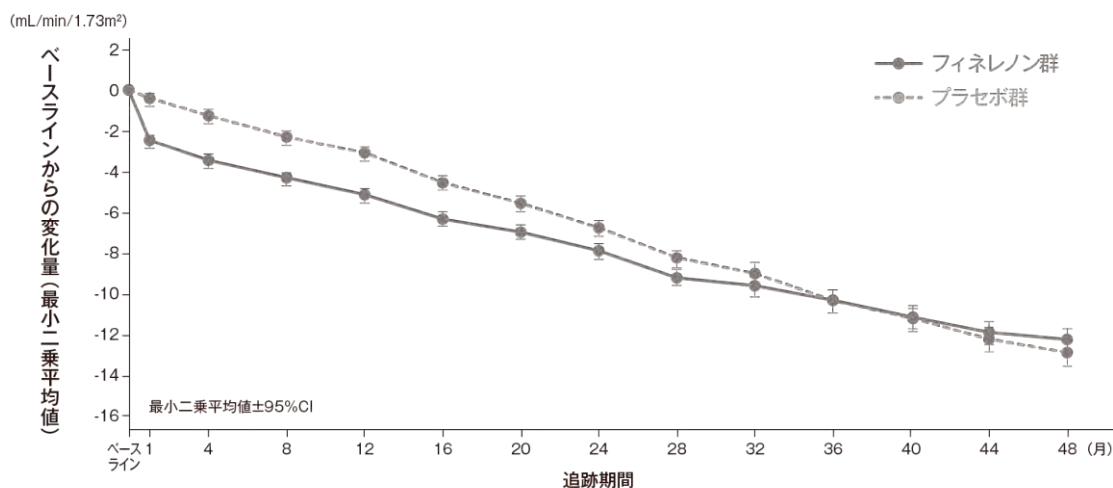
症例数

フィネレノン群	3,686	3,548	3,406	3,026	1,889	831
プラセボ群	3,664	3,513	3,375	3,004	1,872	811

ベースラインからの平均変化率 (%) (FAS)

	ベースライン	4ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月
フィネレノン群	—	-37.5	-44.4	-41.8	-38.4	-29.2
プラセボ群	—	-7.7	-7.3	-6.7	-4.1	-1.0

eGFRのベースラインからの変化 (FAS)



症例数

フィネレノン群	3,686	3,629	3,540	3,454	3,402	3,312	3,189	3,053	2,697	2,270	1,900	1,576	1,253	841
プラセボ群	3,665	3,606	3,524	3,454	3,380	3,301	3,144	3,026	2,677	2,223	1,883	1,561	1,233	817

V. 治療に関する項目

■安全性（全体集団）

副作用

副作用は、フィネレノン群で560/3,683例（15.2%）、プラセボ群で413/3,658例（11.3%）に認められた。主な事象は高カリウム血症がそれぞれ210例（5.7%）及び100例（2.7%）、低血圧が50例（1.4%）及び11例（0.3%）、血中カリウム増加が32例（0.9%）及び17例（0.5%）、糸球体ろ過率減少が28例（0.8%）及び18例（0.5%）であった。

重篤な副作用は、フィネレノン群で35例（1.0%）、プラセボ群で27例（0.7%）に認められた。主な事象は、高カリウム血症がそれぞれ15例（0.4%）及び3例（0.1%未満）、急性腎障害が9例（0.2%）及び3例（0.1%未満）であった。

治験薬の投与中止に至った副作用は、フィネレノン群97例（2.6%）、プラセボ群53例（1.4%）に認められた。主な事象は、フィネレノン群で高カリウム血症28例（0.8%）、下痢10例（0.3%）、血中カリウム増加7例（0.2%）であった。

死亡に至った副作用（有効性評価イベントを除く）は、フィネレノン群では認められず、プラセボ群で2例（0.1%未満）であった。

血清カリウム値に関連する事象

高カリウム血症に関連する有害事象^{a)}はフィネレノン群396例（10.8%）、プラセボ群193例（5.3%）に認められた。うち、治験薬と関連のある有害事象（副作用）^{a)}は、フィネレノン群240例（6.5%）、プラセボ群114例（3.1%）であった。高カリウム血症に関連する重篤な有害事象はフィネレノン群25例（0.7%）及びプラセボ群で4例（0.1%）、入院が必要となった有害事象は21例（0.6%）及び2例（<0.1%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は46例（1.2%）及び13例（0.4%）であった。死亡に至った有害事象は、いずれの投与群においても認められなかった。

血清カリウム値のベースラインからの変化は以下の通り。フィネレノン群でベースラインからの平均変化量が最も大きかったのは投与第8ヵ月時点（ $0.19 \pm 0.47 \text{mEq/L}$ ）であった。

いずれかの時点で1回以上血清カリウム値が 5.5mEq/L を超えた患者はフィネレノン群478/3617例（13.2%）、プラセボ群214/3595例（6.0%）、 6.0mEq/L を超えた患者はフィネレノン群85/3637例（2.3%）、プラセボ群42/3617例（1.2%）に認められた。

a) MedDRA PT「高カリウム血症」及び「血中カリウム増加」

血清カリウム値のベースラインからの変化（SAF）

	ベースライン	ベースラインからの変化							
		1ヵ月	4ヵ月	8ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月	60ヵ月
フィネレノン群	4.33±0.43 (n=3,683)	0.17±0.44 (n=3,616)	0.18±0.46 (n=3,526)	0.19±0.47 (n=3,429)	0.17±0.46 (n=3,390)	0.16±0.48 (n=3,044)	0.16±0.47 (n=1,899)	0.14±0.45 (n=842)	-0.12±0.50 (n=9)
プラセボ群	4.33±0.43 (n=3,656)	0.02±0.41 (n=3,589)	0.03±0.42 (n=3,518)	0.04±0.44 (n=3,448)	0.01±0.43 (n=3,367)	0.00±0.45 (n=3,011)	0.00±0.45 (n=1,896)	0.03±0.44 (n=822)	-0.24±0.49 (n=8)

平均値±SD（mEq/L）

V. 治療に関する項目

<日本人集団>

■有効性（日本人集団）

治験薬の投与期間（中央値）はフィネレノン群47.474ヵ月、プラセボ群46.784ヵ月であった（FAS）。主要評価項目である心血管複合エンドポイントにおけるプラセボ群に対するフィネレノン群のHR（両側95%CI）は0.65（0.31-1.36）^{a)}であった。1年あたりの発現率はフィネレノン群で1.26%/年、プラセボ群で1.90%/年であった。

主な副次評価項目である腎複合エンドポイントにおけるフィネレノン群のプラセボ群に対するHR（両側95%CI）は1.16（0.63-2.14）^{a)}であった。1年あたりの発現率はフィネレノン群で2.43%/年、プラセボ群で2.09%/年であった。

日本人集団の主要評価項目及び副次評価項目の発現率（日本人集団、FAS）

	フィネレノン群 (n=250)		プラセボ群 (n=253)		HR (95%CI)
	発現例数 (%)	発現率 (%/年)	発現例数 (%)	発現率 (%/年)	
主要評価項目					
心血管複合エンドポイント	12 (4.8)	1.26	18 (7.1)	1.90	0.65 (0.31-1.36)
心血管死	2 (0.8)	0.21	3 (1.2)	0.31	0.64 (0.11-3.83)
非致死的心筋梗塞	3 (1.2)	0.31	2 (0.8)	0.21	1.59 (0.26-9.52)
非致死の脳卒中	5 (2.0)	0.52	10 (4.0)	1.04	0.48 (0.17-1.42)
心不全による入院	2 (0.8)	0.21	4 (1.6)	0.41	0.48 (0.09-2.64)
主な副次評価項目					
腎複合エンドポイント	22 (8.8)	2.43	19 (7.5)	2.09	1.16 (0.63-2.14)
腎不全の発症	4 (1.6)	0.43	1 (0.4)	0.11	4.53 (0.50-40.94)
末期腎不全	3 (1.2)	0.31	2 (0.8)	0.21	1.56 (0.26-9.33)
eGFR < 15mL/min/1.73m ² (4週間以上)	4 (1.6)	0.43	1 (0.4)	0.11	4.53 (0.50-40.94)
eGFR ≥ 40%の低下 (4週間以上)	22 (8.8)	2.43	19 (7.5)	2.09	1.18 (0.64-2.19)
腎臓死	0	—	0	—	—
その他の副次評価項目					
全ての初回入院	109 (43.6)	15.20	120 (47.4)	16.32	0.93 (0.72-1.21)
全死亡	5 (2.0)	0.52	11 (4.3)	1.13	0.46 (0.16-1.32)
4ヵ月のUACRの変化	—	—	—	—	0.68 (0.62-0.75) ^{a)}
腎複合エンドポイント ^{b)}	8 (3.2)	0.87	3 (1.2)	0.33	2.66 (0.71-10.04)
eGFR ≥ 57%の低下 (4週間以上)	8 (3.2)	0.87	3 (1.2)	0.33	2.90 (0.77-10.95)

HR は層別 Cox 比例ハザードモデル（層別因子：アルブミン尿区分、地域、eGFR のカテゴリー及び心血管系疾患の既往の有無）

a) ベースラインから第 4 ヶ月までの変化のプラセボに対する比の点推定値 [ANCOVA（共変量：投与群、層別因子、UACR）]

b) 副次腎複合エンドポイント：腎不全の発症 [90 日間以上の慢性透析（血液透析又は腹膜透析）の開始又は腎移植]、4 週間以上持続するベースライン値から 57%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死の発現までの期間

V. 治療に関する項目

■安全性（日本人集団）

副作用

日本人集団における副作用は、フィネレノン群で24/251例（9.6%）、プラセボ群で13/252例（5.2%）に認められた。主な事象は、フィネレノン群で血中カリウム増加5例（2.0%）、高カリウム血症4例（1.6%）、下痢2例（0.8%）、プラセボ群で発疹2例（0.8%）、血中カリウム増加及び高カリウム血症が各1例（0.4%）であった。

重篤な副作用は、フィネレノン群では認められず、プラセボ群で2例（0.8%）に認められ、その内訳は肝細胞癌及び詳細不明が各1例（0.4%）であった。

治験薬の投与中止に至った副作用は、フィネレノン群で8例（3.2%）、プラセボ群6例（2.4%）であった。その内訳は、フィネレノン群で肝障害及び血中カリウム増加が各2例（0.8%）、強膜炎、肝機能検査値上昇、発疹及び丘疹が各1例（0.4%）であった。

死亡に至った副作用（有効性評価イベントを除く）は、フィネレノン群では認められず、プラセボ群で2例（0.1%未満）に認められ、その内訳は肝細胞癌及び死亡（詳細不明）が各1例（0.1%未満）であった。

血清カリウム値に関連する事象

高カリウム血症に関連する有害事象^{a)}は、フィネレノン群30/251例（12.0%）、プラセボ群12/252例（4.8%）に認められた。うち、治験薬と関連のある有害事象（副作用）^{a)}は、フィネレノン群9例（3.6%）、プラセボ群2例（0.8%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、フィネレノン群で2例（0.8%）に認められた。

いずれかの時点で1回以上血清カリウム値が5.5mEq/Lを超えた患者は、フィネレノン群21/251例（8.4%）、プラセボ群5/252例（2.0%）、6.0mEq/Lを超えた患者は、フィネレノン群5/251例（2.0%）、プラセボ群1/252例（0.4%）に認められた。

a) MedDRA PT「高カリウム血症」及び「血中カリウム増加」

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。eGFRが60mL/min/1.73m²以上：20mg、eGFRが60mL/min/1.73m²未満：10mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。」である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
製造販売後データベース調査（実施予定）

2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象として、製造販売後の使用実態下における腎機能低下及び高カリウム血症の発現状況等を収集、評価するとともに、追加の安全対策の要否を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

スピロノラクトン、エプレレノン、エサキセレノン（ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬）等
（注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること）

2. 薬理作用

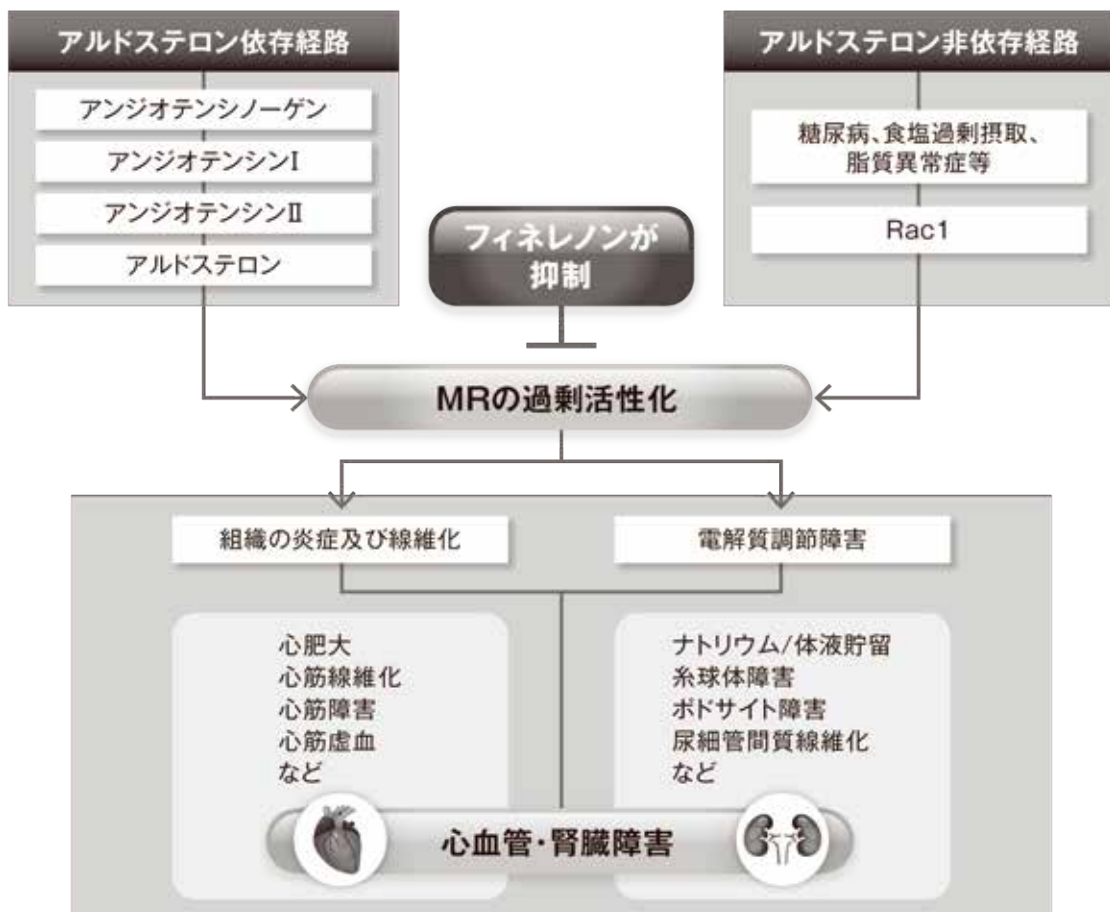
(1) 作用部位・作用機序¹²⁻¹⁴⁾

フィネレノンは、非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）である。化学構造中にステロイド骨格を有さず、選択的にミネラルコルチコイド受容体（MR）に結合することで、MRの過剰活性化を抑制する。

MRは腎臓の尿細管等の上皮組織の他、腎臓の糸球体、心臓や血管等全身に広く発現している。MRの活性化には、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の最終産物であるアルドステロンに加え、慢性的な高血糖状態や食塩過剰摂取等の病態下において、Rac1等の因子が直接MRの活性化に関与し、MRを過剰活性化させることで電解質調節障害や様々な組織において炎症及び線維化を引き起こす。

慢性腎臓病（CKD）等の腎疾患や心血管疾患の進行過程では、慢性的なMRの過剰活性化が炎症及び線維化を促進し、腎臓では糸球体障害やポドサイト障害、尿細管間質線維化等、心臓では心肥大、心筋線維化等の臓器障害の一因となることが報告されている。

フィネレノンは臓器障害モデル動物において、炎症及び線維化を抑制し、腎臓の機能障害の軽減や、腎肥大並びにタンパク尿の発現抑制、心臓に対しては心肥大や心筋線維化等の抑制効果を示した。これらのことから、フィネレノンは炎症及び線維化等を引き起こすMRの過剰活性化を抑制することで、心血管・腎臓障害の発症や進展抑制に寄与すると考えられる。



Bauersachs J, et al. Hyperten. 2015; 65(2): 257-263、Nishiyama A, Hypertens Res. 2019; 42(3): 293-300より作図

VI. 薬効薬理に関する項目

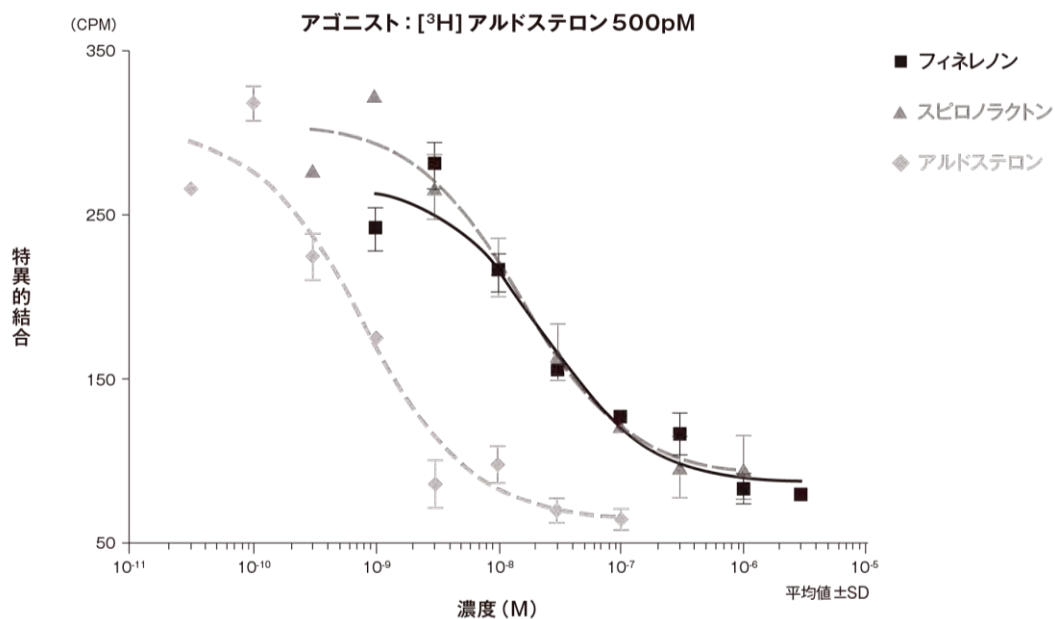
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 受容体結合性及び選択性 (*in vitro*)

① ヒトMRに対する結合親和性 (*in vitro*)¹⁵⁾

ヒトMRを安定発現させたヒト胎児腎細胞株HEK293を用いた検討において、フィネレノン及びスピロノラクトンは³HアルドステロンのヒトMRへの結合を濃度依存的に阻害し、IC₅₀値はフィネレノンで23.9nM、スピロノラクトンで16.0nMであった。

[³H]アルドステロンのヒトMR結合に対する濃度反応曲線



CPM : count per minute

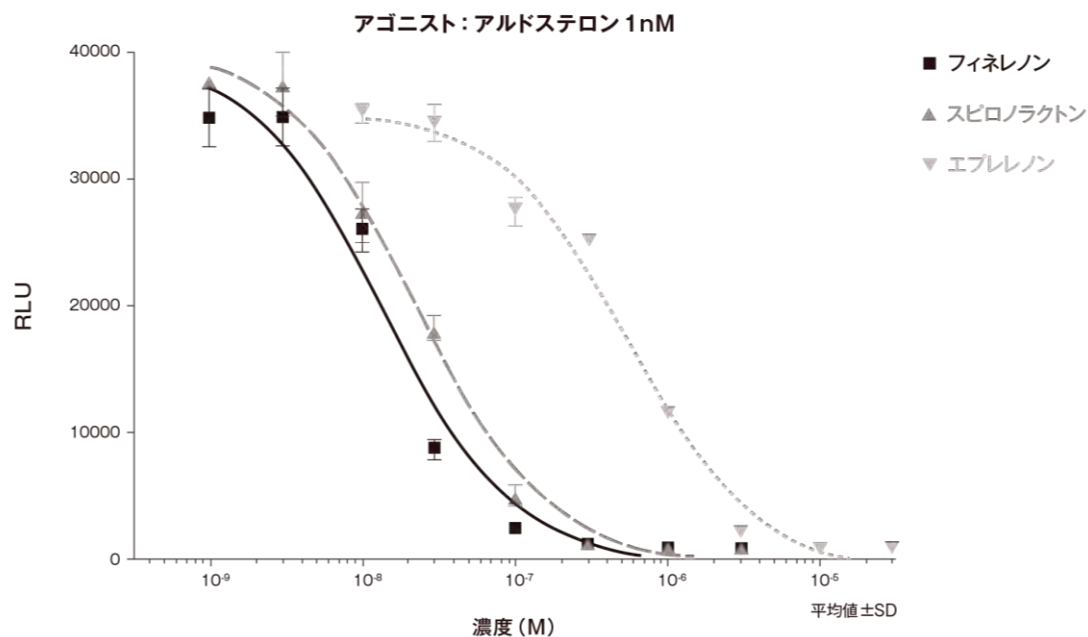
【試験方法】 全長ヒトMRのcDNAを安定的に遺伝子導入したHEK293細胞を用い、アゴニストである³Hアルドステロン500pMを放射性リガンドとして被験薬 (フィネレノン1nM~3μM及びスピロノラクトン0.3nM~1μM) の結合能を測定した。

② ヒトステロイドホルモン受容体に対する選択性 (*in vitro*)¹⁵⁾

ヒトMRリガンド結合ドメインを安定発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞株CHO-K1を用いた検討において、フィネレノンはアルドステロンのヒトMR活性化作用を濃度依存的に阻害した。フィネレノン、スピロノラクトン及びエプレレノンのアルドステロンによるヒトMR活性化に対するIC₅₀値 (平均値) はそれぞれ17nM、28nM及び990nMであった。また、フィネレノンはグルココルチコイド (コルチゾール及びコルチコステロン) 及びDOCAのヒトMR活性化作用を阻害した。

VI. 薬効薬理に関する項目

アルドステロンによるヒトMR活性化に対する濃度反応曲線



RLU : ルシフェラーゼ活性による相対発光強度

ヒトMR活性化に対するIC₅₀値

	IC ₅₀ [nM]			
	アルドステロン	コルチゾール	コルチコステロン	DOCA
フィネレノン	17	5	24	46
スピロノラクトン ^{a)}	28	19	41	114
エプレレノン ^{a)}	990	360	940	1970

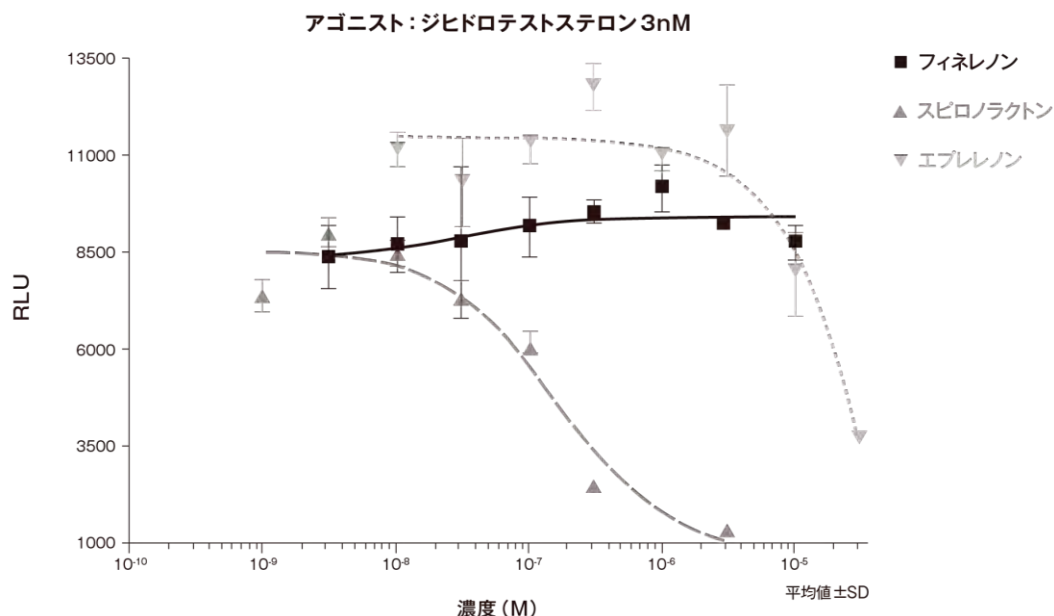
平均値 (フィネレノン n=9、スピロノラクトン n=156、エプレレノン n=54)

a) 施設蓄積データ

一方、ヒトアンドロゲン受容体 (AR) リガンド結合ドメインを安定発現させたCHO-K1 細胞を用いた検討において、フィネレノンは最高10 μ MまでジヒドロテストステロンのヒトAR活性化作用を阻害しなかった。スピロノラクトンは濃度依存的な阻害作用を示した。同様に、ヒトグルココルチコイド、プロゲステロン、エストロゲン受容体 (それぞれGR、PR、ER α 及びER β) に対して、フィネレノンは最高10 μ Mまで、各受容体活性化に対する阻害作用を示さず、選択的MR拮抗薬であることが示された。

VI. 薬効薬理に関する項目

ジヒドロテストステロンによるヒトAR活性化に対する濃度反応曲線



RLU：ルシフェラーゼ活性による相対発光強度、IC₅₀：50%阻害濃度

ヒトステロイドホルモン受容体に対するIC₅₀値

	IC ₅₀ [nM]					
	MR ^{a)}	AR ^{a)}	GR ^{a)}	PR ^{a)}	ERα ^{b)}	ERβ ^{b)}
フィネレノン	17	約10000	約10000	約10000	約10000	約10000
スピロノラクトン ^{c)}	28	160	2430	1500 ^{d)}	5970	4940
エプレレノン ^{c)}	990	約22000	約21000	約31000	約30000	約30000

a) 平均値 (フィネレノン：3~9例、スピロノラクトン：2~156例、エプレレノン：8~54例)

b) 個別値

c) 施設蓄積データ

d) スピロノラクトンはPRに対してアゴニスト作用を示すためEC₅₀を示す。

EC₅₀：50%効果濃度

【試験方法】 ヒトステロイドホルモン受容体 (MR、AR、GR、PR、ERα及びERβ) のリガンド結合ドメインとGAL4 DNA結合ドメインの融合タンパク質、並びにGAL4結合エレメント及びホタルルシフェラーゼ遺伝子を含むチミジンキナーゼプロモーターコンストラクトを安定発現するCHO-K1細胞に、各受容体に対するアゴニスト (MR：アルドステロン、AR：ジヒドロテストステロン、GR：デキサメタゾン、PR：プロゲステロン、ERα/ERβ：17-β-エストラジオール) 存在下で被験物質 (フィネレノン0.3nM~10μM、スピロノラクトン0.3nM~10μM、エプレレノン3nM~30μM) を加え、各受容体活性化により発現したルシフェラーゼ活性 (発光強度) を測定した。同様に、コルチゾール、コルチコステロン、DOCAをアゴニストとしたときのMR活性化に対する各被験物質の阻害作用を検討した。

VI. 薬効薬理に関する項目

③MRへのコレギュレーターとの結合と遺伝子発現に対する作用 (*in vitro*)¹⁶⁾

アルドステロン存在下及び非存在下におけるMRのリガンド結合ドメインとコレギュレーターとの結合に対して、フィネレノン (-8.3~-5 logM) 及びエプレレノン (-7.3~4 logM) が及ぼす影響をペプチドアレイ解析により検討した。その結果、アルドステロン存在下において、両被験薬はいずれもコアクチベーター (SRC1、TRAP220、TIF1α、PGC-1α及びASC2) の結合を濃度依存的に阻害し、またコリプレッサー (NCoR1) の結合を濃度依存的に促進した。

また、ラットMRを安定発現させたラット心筋細胞株 H9C2にアルドステロン存在下でフィネレノン (50nM~5μM)、エプレレノン (50nM~50μM) 又はスピロノラクトン (50nM~5μM) を添加し、MRの標的遺伝子であるTNX及びADAMTS-1のmRNA発現量を検討した結果、フィネレノン添加時にはいずれの濃度でもTNX及びADAMTS-1のmRNA量の低下が認められた。エプレレノン添加時にはTNXは500nM以上、ADAMTS-1は50μMでmRNA発現量の低下が認められた。スピロノラクトン添加時にはTNXのmRNA発現量に変化は認められず、ADAMTS-1は5μM添加時にmRNA発現量が低下した。

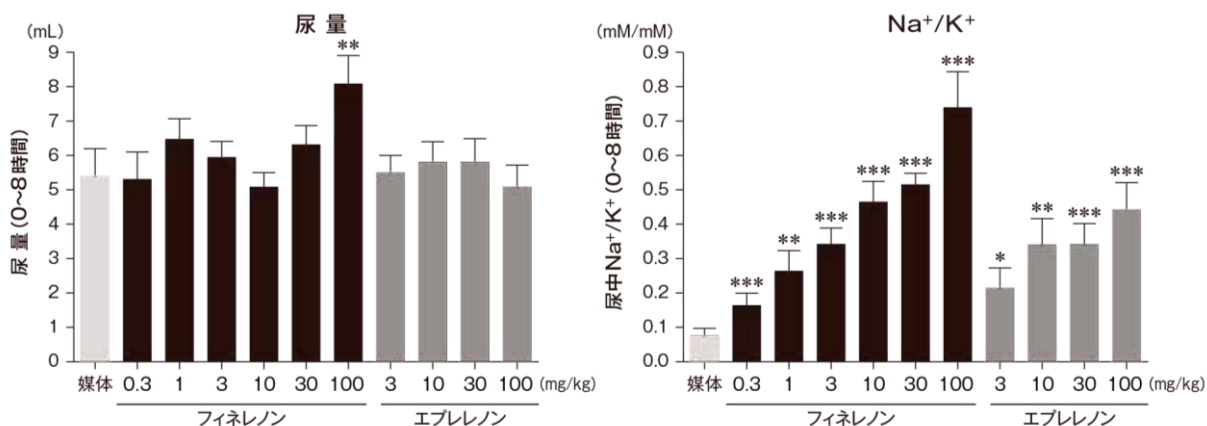
SRC1：ステロイド受容体コアクチベーター1、TRAP220：RNAポリメラーゼII転写サブユニット1、TIF1α：転写中間因子1α、PGC-1α：ペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体γコアクチベーター1α、ASC2：活性化シグナルコインテグレーター2、NCoR1：核内受容体コリプレッサー1、TNX：テネイシン-X、ADAMTS-1：A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin 1 motif 1

2) ナトリウム利尿作用

①無麻酔ラットにおける単回投与後のナトリウム利尿作用 (ラット)¹⁵⁾

ラットにフィネレノン0.3~100mg/kg又はエプレレノン3~100mg/kgを単回経口投与したとき、フィネレノン100mg/kg群 (最高用量) でのみ媒体群に比べて有意な尿量増加を示した (p<0.01、Student's t検定)。一方、フィネレノン及びエプレレノンはいずれも尿中Na⁺/K⁺濃度比を用量依存的に増加させ、媒体群に比べて有意なナトリウム利尿作用を示した (p<0.05、p<0.01、p<0.005、Student's t検定、図参照)。

尿量及び尿中Na⁺/K⁺濃度比に対する作用



平均値±標準誤差 (媒体n=7、その他n=8)

*p<0.05、**p<0.01、***p<0.005 vs 媒体群 (Student's t検定)

【試験方法】 72時間低塩食を与えたラット (Wistar、雄、各群6~8例) にフィネレノン (0.3、1、3、10、30及び100mg/kg)、エプレレノン (3、10、30及び100mg/kg) 又は媒体を単回強制経口投与し、8時間採尿して尿量を測定した。また、尿中Na⁺濃度及びK⁺濃度をフレイム分光法で測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

②無麻酔イヌにおける単回投与後のナトリウム利尿作用（イヌ）¹⁵⁾

イヌにフィネレノン0.001~1mg/kg又はスピロノラクトン0.3mg/kgを単回経口投与したとき、フィネレノン0.01mg/kg以上の群及びスピロノラクトン群では尿中Na⁺/K⁺濃度比が媒体群に比べて有意な上昇を示した（ $p < 0.05$, t検定）。フィネレノンはいずれの用量でも、血漿中アルドステロン濃度及びカリウム濃度に影響を及ぼさなかった。

【試験方法】 試験第1日にイヌ（ビーグル、雄6例/雌3例）にフルドロコルチゾン0.3mgを経口投与し、第2日にフィネレノン（0.001、0.01、0.1及び1mg/kg）、スピロノラクトン0.3mg/kg又は媒体を単回経口投与した5時間後に血漿中アルドステロン濃度及びカリウム濃度、尿中Na⁺濃度及びK⁺濃度を測定した。

3) 高血圧誘発臓器障害のDOCA-saltモデルにおける作用（ラット）¹⁵⁾

末梢臓器障害を伴うMR依存性高血圧モデルであるDOCA-saltラットを用いて、フィネレノンの心臓及び腎臓の構造・機能に対する影響を評価した。

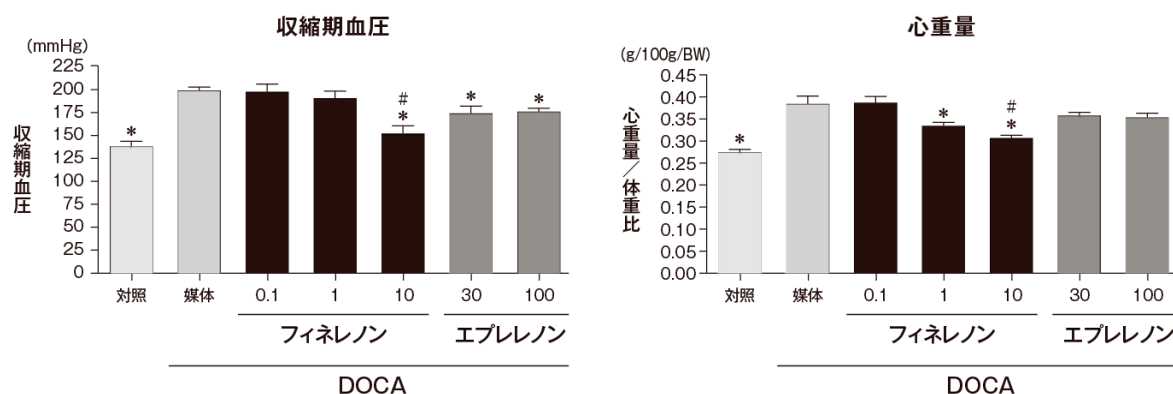
①血圧及び心臓への作用

10週後の収縮期血圧は、対照群に比べてDOCA-saltラット媒体群で有意に上昇し、媒体群に比べてフィネレノン10mg/kg/日群で有意に低下した（いずれも $p < 0.05$ 、ANOVA及びNewman-Keulsの多重比較検定、以下同様）。

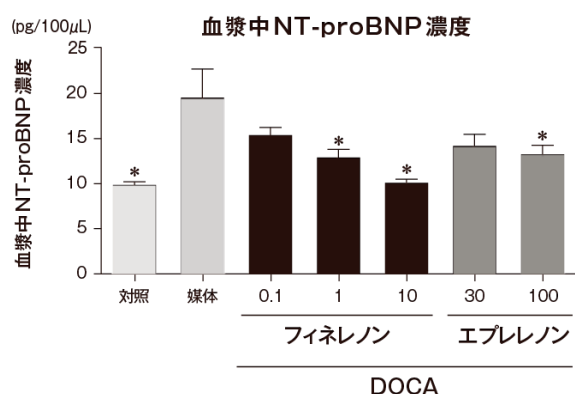
試験終了時（11週後）において、心臓の肥大及びリモデリングの指標である心重量/体重比は、対照群に比べてDOCA-saltラット媒体群で有意に増加し、媒体群に比べてフィネレノン1及び10mg/kg/日群で有意に低下した（いずれも $p < 0.05$ ）。また、NT-proBNP濃度は、対照群に比べてDOCA-saltラットの媒体群で有意に増加し、媒体群に比べてフィネレノン群1及び10mg/kg/日群で有意に低下した（いずれも $p < 0.05$ ）。

試験終了時に実施した病理組織学的検討において、DOCA-saltラットの媒体群では明らかな心筋変性及び線維化がみられ、リモデリング過程の進行及び壊死を伴う広範囲の脈管障害が示された。フィネレノン群では軽度の心筋及び血管変化が認められた。

収縮期血圧、心重量/体重比及び血漿中NT-proBNP濃度に及ぼす影響（DOCA-saltラット）



VI. 薬効薬理に関する項目



平均値±標準誤差 (n=6~11)

*p<0.05 vs 媒体群、#p<0.05 vs エプレレノン群 (ANOVA及びNewman-Keulsの多重比較検定)

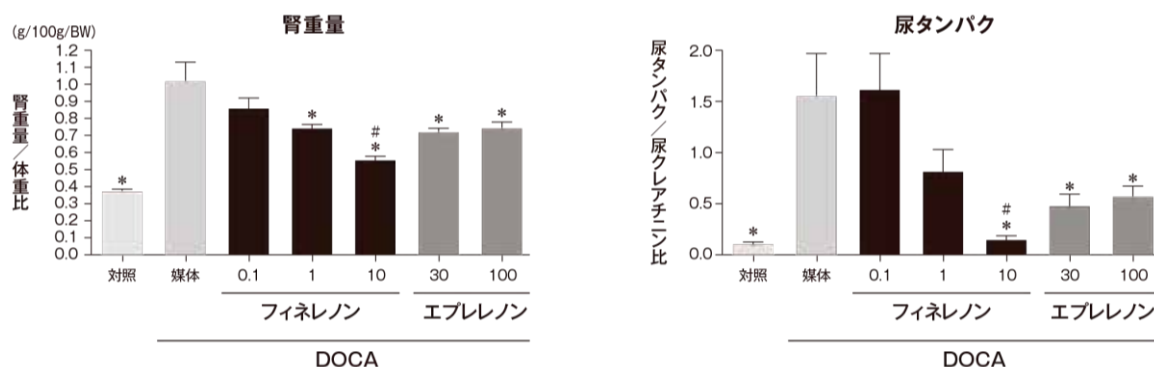
DOCA : デスオキシコルチコステロン酢酸エステル、NT-proBNP : ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N端フラグメント

②腎臓への作用

試験終了時 (11週後) において、腎臓の肥大及びリモデリングの指標である腎重量/体重比は、対照群に比べてDOCA-saltラットの媒体群で有意に増加し、媒体群に比べてフィネレノン1及び10mg/kg/日群で有意に低下した (いずれもp<0.05、ANOVA及びNewman-Keulsの多重比較検定、以下同様)。また、尿タンパク/尿クレアチニン比は、対照群に比べてDOCA-saltラットの媒体群で有意に増加し、媒体群に比べてフィネレノン10mg/kg/日群で有意に低下した (いずれもp<0.05)。

さらに、腎臓における炎症性、線維化及びリモデリングのマーカー遺伝子の発現は、いずれも対照群に比べてDOCA-saltラットの媒体群で有意に増加し、媒体群に比べてフィネレノン1及び10mg/kg/日で有意に減少した (いずれもp<0.05)。

腎重量及び尿タンパクに及ぼす影響 (DOCA-saltラット)



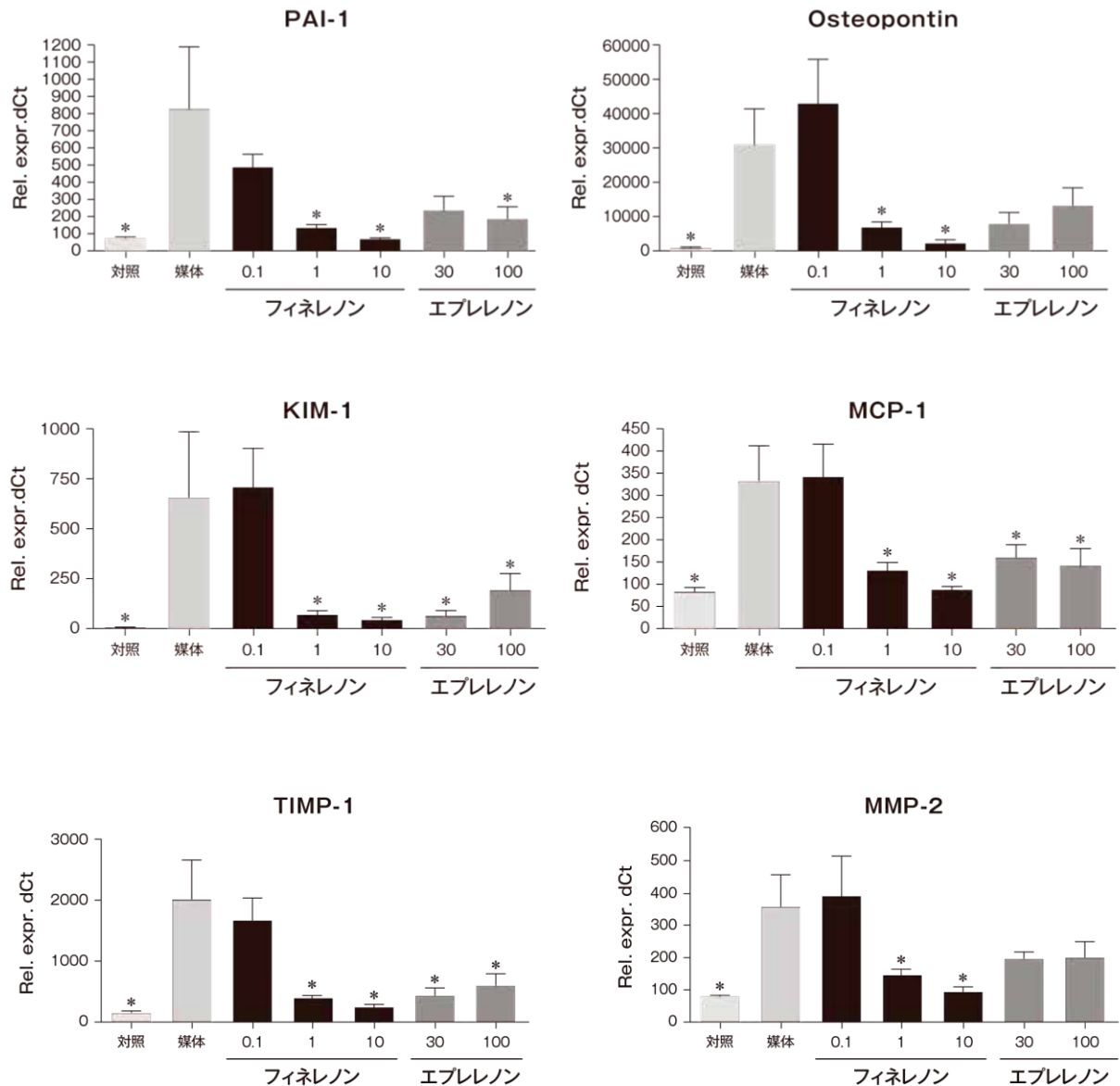
平均値±標準誤差 (n=6~11)

*p<0.05 vs 媒体群、#p<0.05 vs エプレレノン群 (ANOVA及びNewman-Keulsの多重比較検定)

DOCA : デスオキシコルチコステロン酢酸エステル

VI. 薬効薬理に関する項目

腎臓における炎症性、線維化及びリモデリングのマーカー遺伝子発現に及ぼす影響（DOCA-saltラット）



平均値±標準誤差 (n=6~11)

*p<0.05 vs 媒体群、#p<0.05 vs エプレレノン群 (ANOVA及びNewman-Keulsの多重比較検定)

DOCA : デスオキシコルチコステロン酢酸エステル

KIM-1 : 腎臓損傷分子-1、MCP-1 : 単球走化性タンパク質-1、MMP-2 : マトリックスメタロプロテアーゼ-2、PAI-1 : プラスミノゲン活性化阻害因子-1、TIMP-1 : 組織メタロプロテアーゼ阻害物質-1

VI. 薬効薬理に関する項目

【試験方法】 ラット (Sprague-Dawley、雄、各群6~11例) の一側腎を摘出し、1週間後より食塩負荷 (1% NaCl溶液の飲水投与) とDOCA (30mg/kg) 週1回皮下投与を10週間継続して、末梢臓器障害を伴う高血圧ラットモデル (DOCA-saltラット) を作成した。また、腎を摘出しない偽手術群を対照群とした。DOCA-saltラットにはDOCA投与開始日より、フィネレノン (0.1、1又は10mg/kg)、エプレレノン (30又は100mg/kg) 又は媒体を1日1回77日間反復強制経口投与した。投与開始10週後に収縮期血圧を測定した。試験終了時点 (11週後) に心重量/体重比、腎重量/体重比、血漿中NT-proBNP、尿タンパク、尿中クレアチニンを測定し、心臓及び腎臓の形態学的変化を病理組織学的手法により検討した。また、腎皮質から抽出したRNAサンプルを用いて、アルドステロン依存性の炎症性、線維化及びリモデリングのマーカー遺伝子 (PAI-1、Osteopontin、KIM-1、MCP-1、TIMP-1及びMMP-2) の発現を定量的PCR法で測定した。

4) 虚血再灌流誘発CKDモデルにおける作用 (ラット) ^{15,17)}

虚血再灌流誘発CKDラットモデルを用いて、フィネレノンの急性腎障害及びCKDに対する影響を評価した。

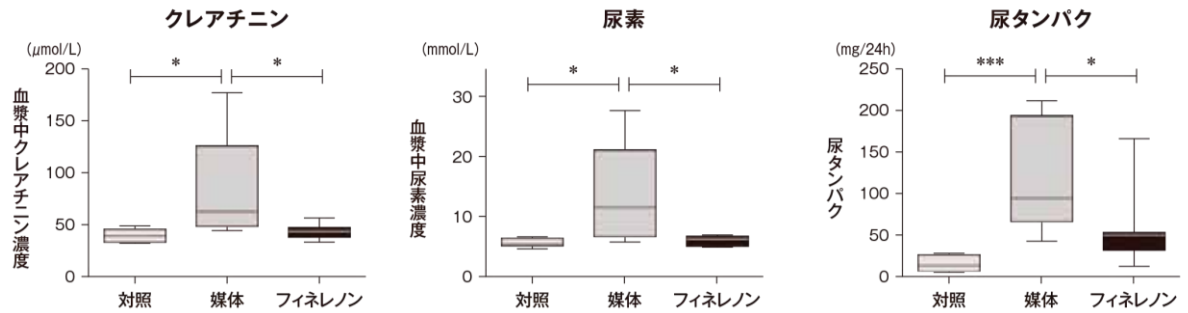
クレアチニン及び尿素濃度、尿タンパク量は、CKDラットの媒体群で対照群と比べて有意に上昇し (クレアチニン及び尿素濃度 $p<0.01$ 、尿タンパク量 $p<0.0001$ 、いずれもone-way ANOVA、以下同様)、フィネレノン群で媒体群と比べて有意に低下した (いずれも $p<0.01$)。

腎血管抵抗は、媒体群で対照群と比べて有意に上昇し、フィネレノン群で媒体群と比べて有意に低下した (いずれも $p<0.001$)。腎血流量は、媒体群と対照群の間に有意差はみられなかったが、フィネレノン群で媒体群と比較して有意に上昇した ($p<0.001$)。

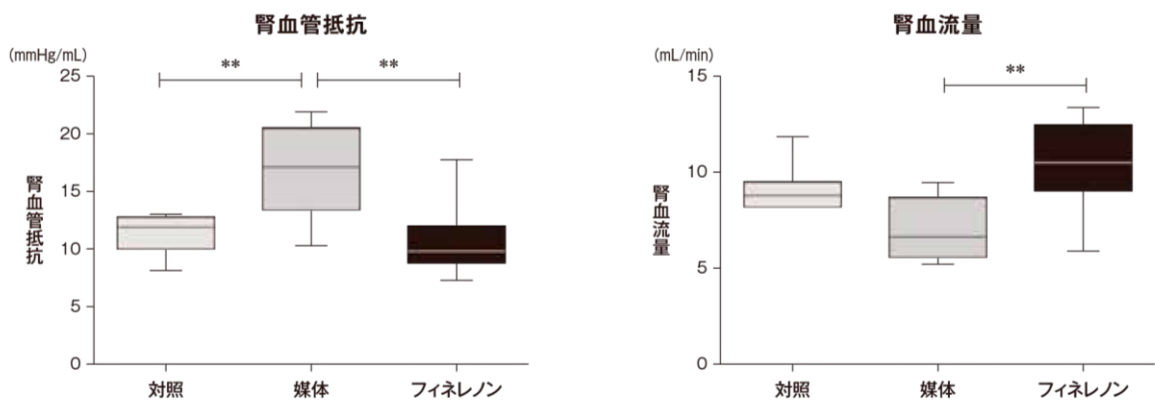
病理学的検討において、媒体群では尿細管拡張の進展、尿細管円柱の存在及び糸球体硬化の発現が認められ、腎障害の重症度スコアは対照群と比較して有意に高かったが、フィネレノン群ではそれらの病変の発現が抑制され、腎障害の重症度スコアは媒体群と比較して有意に低下した (いずれも $p<0.001$)。腎線維化の重症度スコアは、媒体群で対照群と比較して有意に高く (いずれも $p<0.0001$)、フィネレノン群で媒体群と比較して有意に低下した ($p<0.001$)。腎障害のマーカーであるNGAL及びKIM-1のmRNA発現量は、媒体群で対照群と比較して有意に高く、NGALのmRNA発現量は、フィネレノン群で媒体群と比較して有意に低かった (いずれも $p<0.01$)。フィネレノン群と媒体群のKIM-1のmRNA発現量に有意差は認められなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

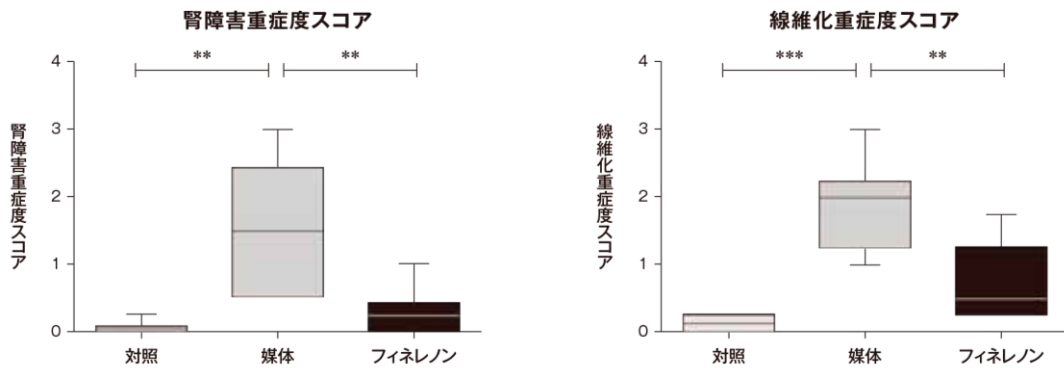
クレアチニン、尿素及び尿タンパクに及ぼす影響 (CKDラット)



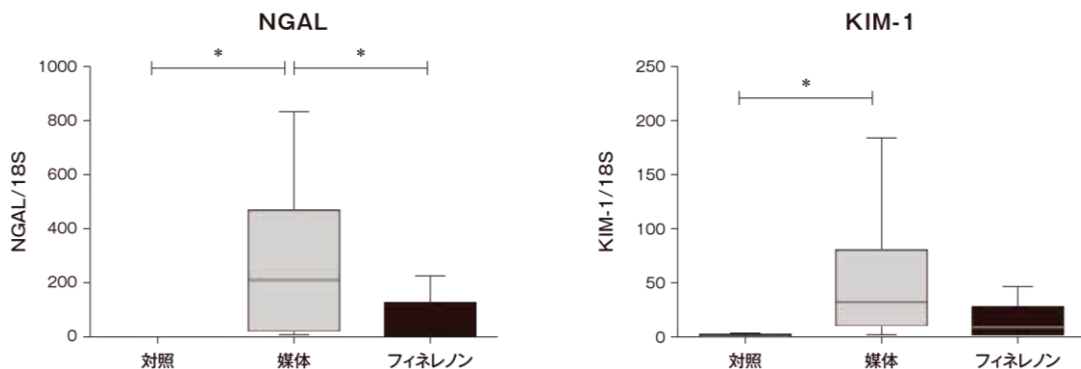
腎臓の血行動態に及ぼす影響 (CKDラット)



腎臓障害に及ぼす影響 (CKDラット)



腎障害マーカー



VI. 薬効薬理に関する項目

中央値（範囲）（n=7~9）

* $p < 0.01$ 、** $p < 0.001$ 、*** $p < 0.0001$ （one-way ANOVA）

NGAL：好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン、KIM-1：腎臓損傷分子-1

腎障害重症度スコア：尿細管における円柱、細胞剥離、拡張を指標とした障害された尿細管の割合を基に次のように算出した。1：<25%、2：26%~50%、3：51%~75%、4：76%~100%。

腎線維化の重症度スコア：コラーゲンの沈着を指標とした組織の線維化の割合を基に、次のように算出した。1：<25%、2：26%~50%、3：51%~75%、4：76%~100%。

【試験方法】 ラット（Wistar、雄、1群7~9例）の両側の腎基部を非外傷性血管クランプで挟み、45分間虚血を誘発した後で血流を再灌流させて腎虚血再灌流誘発CKDモデルを作成した。虚血再灌流処置を施す48、24及び1時間前にフィネレノン（10 mg/kg）又は媒体を経口投与した。また、虚血再灌流処置を施さない偽手術群を対照群とした。腎虚血再灌流処置の4ヵ月後に血漿中クレアチニン及び尿素濃度、尿タンパク、腎臓の血行動態を測定し、腎臓の形態学的変化を病理組織学的手法により検討した。また、腎障害マーカー遺伝子（NGAL、KIM-1）の発現を定量的PCR法で測定した。

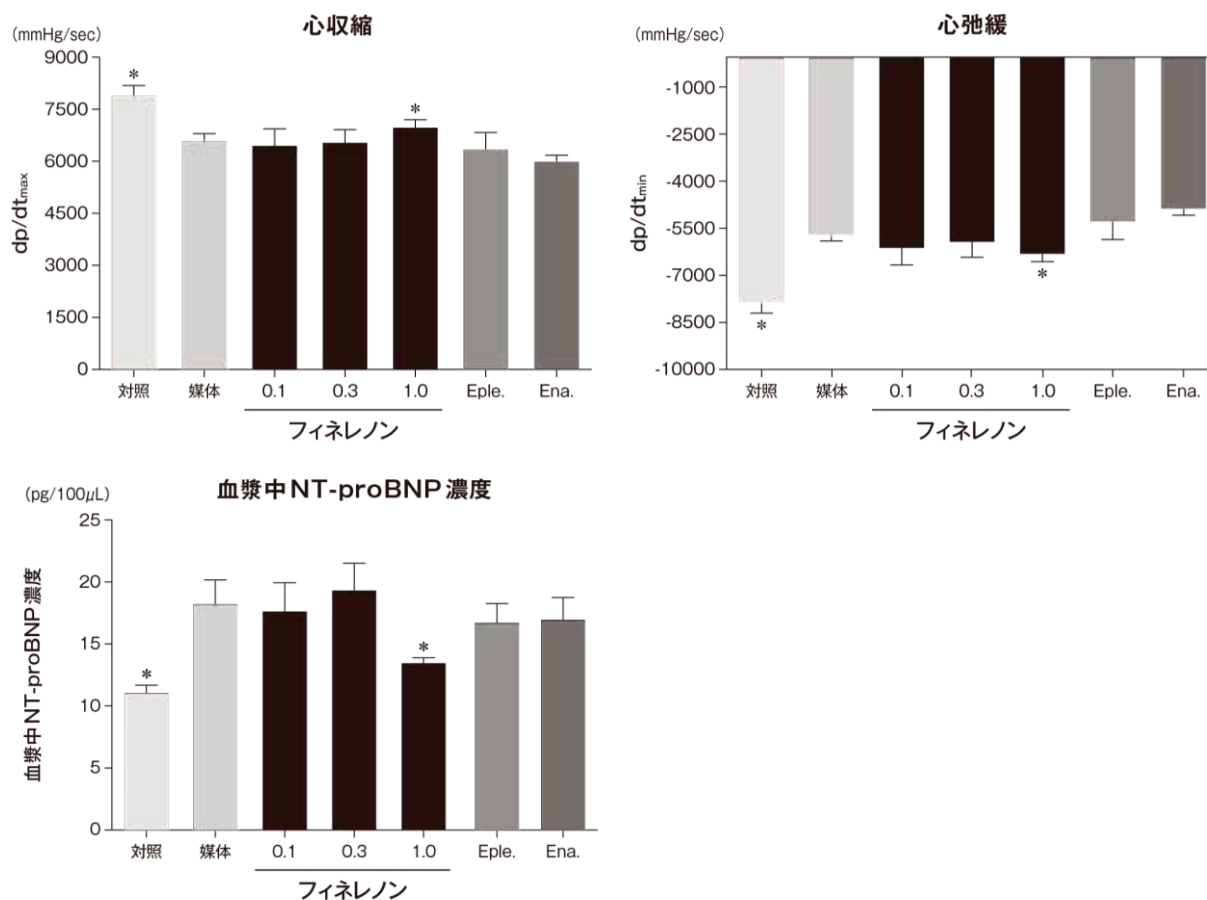
5) 慢性心筋梗塞（cMI）モデルにおける作用（ラット）¹⁵⁾

心筋梗塞誘発心不全モデルであるcMIラットを用いて、フィネレノンの心機能に対する影響を評価した。

8週後の左室血行動態測定において、 dp/dt_{max} （心収縮）は対照群と比べてcMIラットの媒体群で有意に減少し、媒体群と比べてフィネレノン1mg/kg/日群で有意に増加した（いずれも $p \leq 0.05$ 、unpaired student's t検定、以下同様）。また、 dp/dt_{min} （心弛緩）は、対照群と比べて媒体群で有意に増加し、媒体群と比べてフィネレノン1mg/kg/日で有意に減少した（いずれも $p \leq 0.05$ ）。血漿中NT-proBNP濃度も、対照群と比べて媒体群で有意に増加し、媒体群と比べてフィネレノン1mg/kg/日群で有意に減少した（いずれも $p \leq 0.05$ ）。

VI. 薬効薬理に関する項目

左室血行動態及び血漿中NT-proBNP濃度に及ぼす影響（cMIラット）



平均値±標準誤差 (n=10~14) *p≤0.05 vs 媒体群 (unpaired Student's t検定) cMI：慢性心筋梗塞、Eple：エプレレノン100mg/kg/日、Ena：エナラプリル10mg/kg/日

【試験方法】ラット（Wistar、雄、1群10~14例）の左冠動脈前下行枝の恒久的結紮により慢性心筋梗塞（cMI）モデルを作成した。血管を結紮しない偽手術群を対照群とした。cMIラットは結紮の1週間後からフィネレノン（0.1、0.3又は1mg/kg/日）、エプレレノン（100mg/kg/日）、エナラプリル（10mg/kg/日）又は媒体を1日1回、8週間強制経口投与した。試験最終日（8週間後）に左心室にカテーテルを挿入して血行動態を測定した。また、血漿中NT-proBNP濃度を測定した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

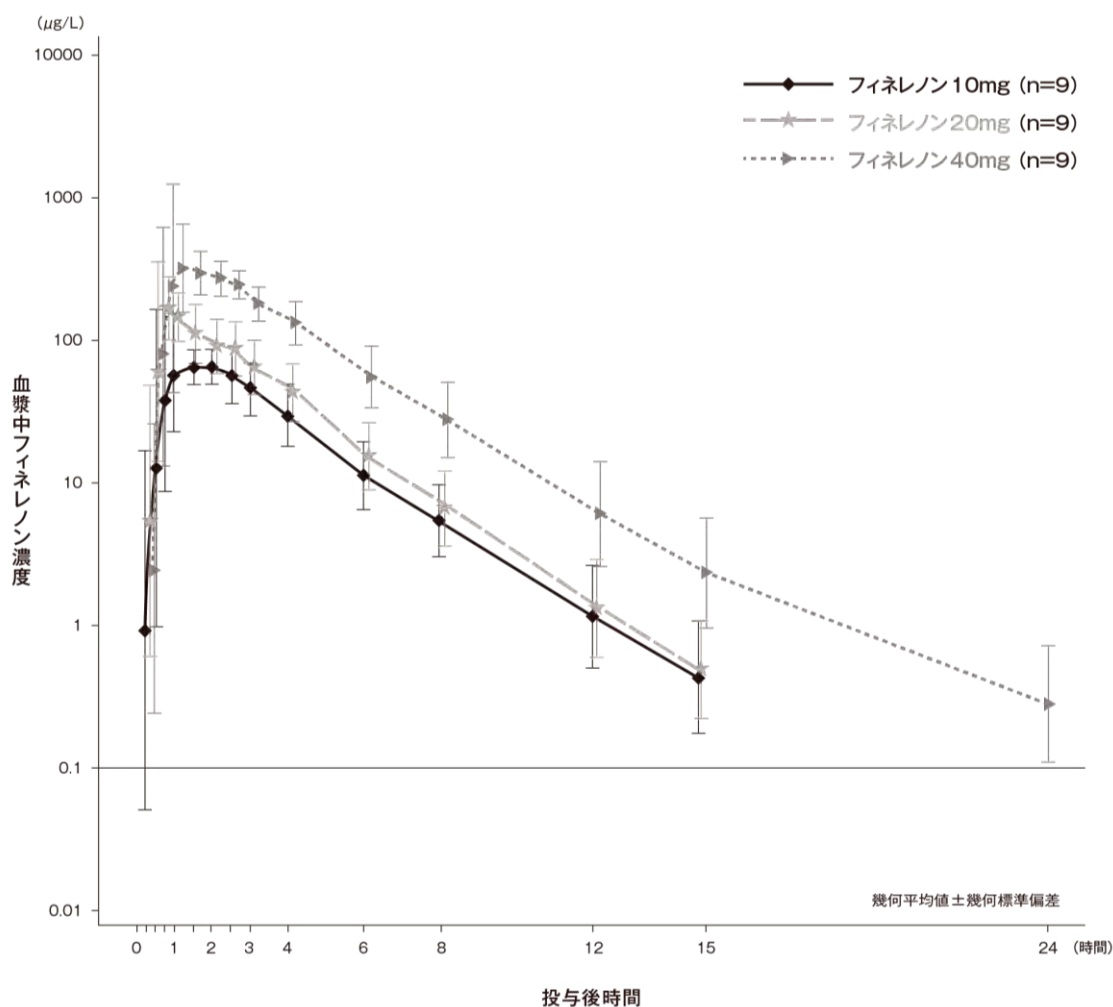
1) 単回投与及び反復投与（試験15171）²⁾

日本人健康成人男性27例（各投与群9例）にフィネレノン10、20及び40mgを単回経口投与したとき、並びに、10及び20mgを1日2回、40mgを1日1回、10日間反復経口投与したときの血漿中フィネレノン濃度推移及び薬物動態パラメータは、以下の通りであった。

単回投与時、血漿中フィネレノン濃度は投与0.75～1.00時間後に C_{max} に達し、約2～3時間の $t_{1/2}$ で低下した。AUC及び C_{max} は用量に比例して増加した。

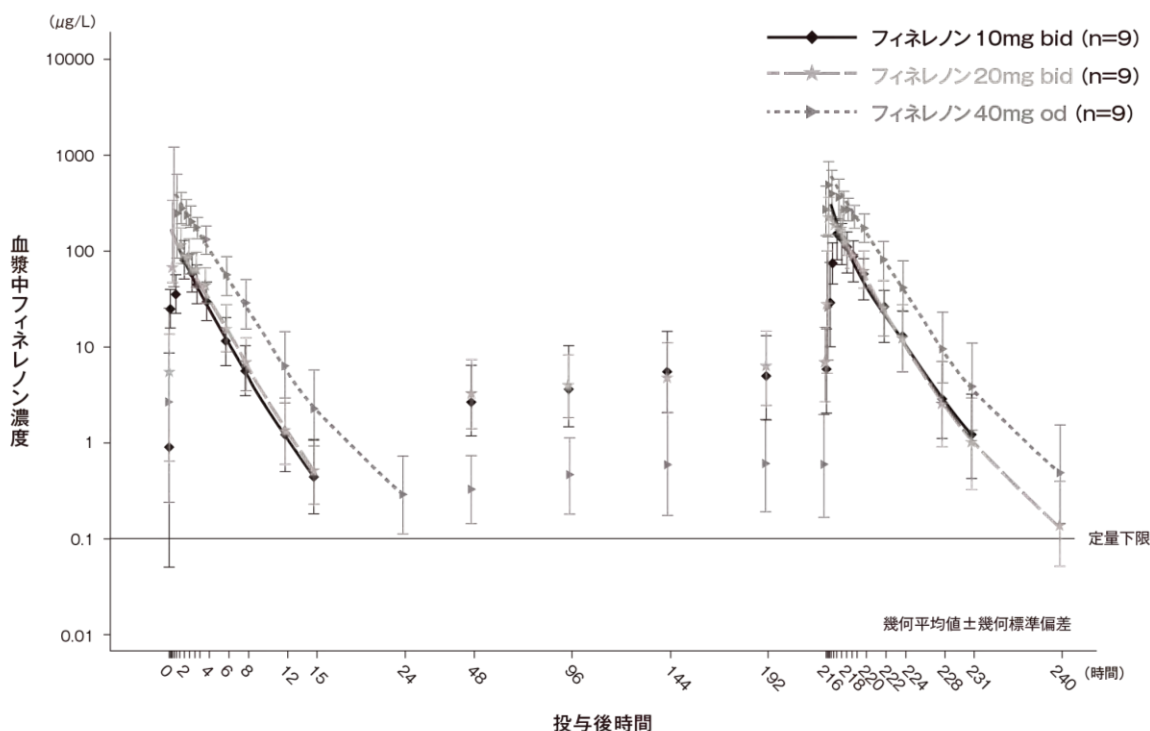
反復投与時、血漿中フィネレノンの薬物動態特性は単回投与時と比較して大きな変化はなく、 $AUC_{\tau,md}$ は用量に比例して増加した。反復投与時の $AUC_{\tau,md}$ は、単回投与時のAUCの1.33～1.53倍であった。

単回投与時の血漿中フィネレノン濃度推移



VII. 薬物動態に関する項目

反復投与時の血漿中フィネレノン濃度推移



単回及び反復投与時のフィネレノンの薬物動態パラメータ

	AUC/AUC _{τ,md} (µg·h/L)	C _{max} (µg/L)	t _{max} [※] (h)	t _{1/2} (h)
単回投与時10mg (n=9)	279/35.0	123/39.3	1.00 (0.5-2.5)	2.06/23.6
単回投与時20mg (n=9)	445/36.8	213/30.8	0.75 (0.5-1.5)	1.97/21.8
単回投与時40mg (n=9)	1220/34.5	483/49.8	0.75 (0.5-2.0)	2.64/20.3
反復投与時10mg1日2回 (n=9)	421/50.2	145/47.4	1.00 (0.5-2.5)	2.47/26.3
反復投与時20mg1日2回 (n=9)	653/35.3	274/19.5	0.75 (0.5-1.5)	2.52/31.6
反復投与時40mg1日1回 (n=9)	1630/32.1	519/36.9	0.75 (0.5-2.0)	2.82/12.0

幾何平均値／幾何CV%

※：中央値（範囲）

AUC_{τ,md}：反復投与後における投与間隔τあたりのAUC。投与間隔（τ）は10及び20mg bidで12時間、40mg odで24時間とした。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。eGFRが60mL/min/1.73m²以上：20mg、eGFRが60mL/min/1.73m²未満：10mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。」である。

注）本剤の承認された用法及び用量に関連する注意（抜粋）は、「10mg錠と20mg錠の生物学的同等性は示されていないため、20mgを投与する際には10mg錠を使用しないこと。」である。

2) 10mg錠と20mg錠の生物学的同等性試験（試験21325）¹⁸⁾

日本人健康成人男性36例を対象にフィネレノン錠10mg 2錠及び20mg 1錠をそれぞれ絶食下で単回経口投与したとき、AUC_{0-tlast}の比の点推定値及びその両側90%CIは生物学的同等性

VII. 薬物動態に関する項目

の基準（80%～125%）を満たしたものの、 C_{max} の比の点推定値の両側90%CIの上限（130.27%）は基準値を超えており、生物学的同等性は示されなかった。

フィネレノン錠10mg 2錠及び20mg 1錠の単回投与時の薬物動態パラメータ

製剤	AUC _{0-tlast} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	t_{max}^{**} (h)	$t_{1/2}$ (h)
10mg×2錠 (n=36)	526/27.6	279/25.4	0.5 (0.25-1.5)	1.90/23.5
20mg×1錠 (n=36)	493/28.5	237/37.8	0.5 (0.5-2)	1.85/24.0
幾何平均値の比 (10mg×2錠/20mg×1錠) の点推定値 (90%CI)	1.0684 (1.0255-1.1131)	1.1766 (1.0626-1.3027)	—	—

幾何平均値/幾何CV%

※：中央値（範囲）

(3) 中毒域

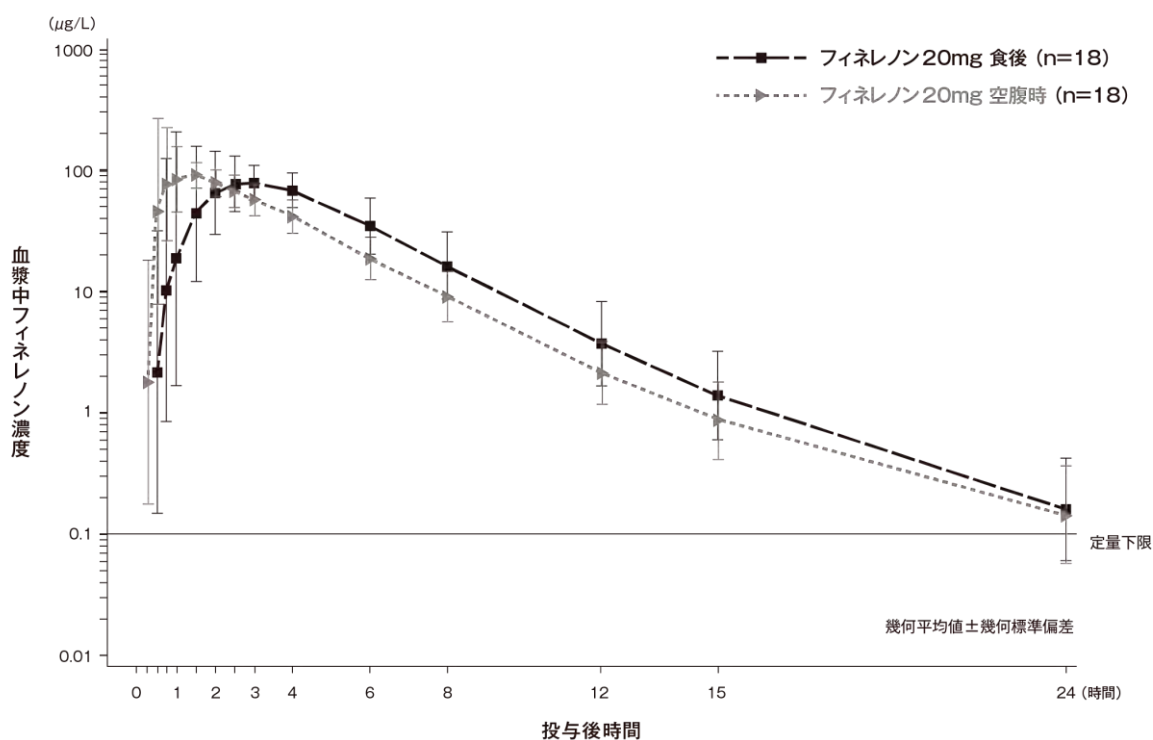
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ：試験16536）¹⁹⁾

健康成人男性18例に、フィネレノン20mgを食後（高脂肪・高カロリー食）に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して、 t_{max} （中央値）は1.72時間遅延、AUCは21%増加し、 C_{max} は19%低下した。

空腹時及び食後単回経口投与時の血漿中フィネレノン濃度推移（外国人データ）



VII. 薬物動態に関する項目

空腹時及び食後単回経口投与時のフィネレノンの薬物動態パラメータ（外国人データ）

	AUC (µg·h/L)	C _{max} (µg/L)	t _{max} * (h)
20mg空腹時 (n=18)	394/26.4	145/34.6	0.750 (0.500-2.48)
20mg食後 (n=18)	476/24.2	118/20.7	2.47 (0.750-6.02)
幾何平均値の比（食後／空腹時）の点推定値 [90%信頼区間]	1.2090 [1.1251-1.2991]	0.8127 [0.7014-0.9416]	—

幾何平均値／幾何CV%

※：中央値（範囲）

2) 併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

① エリスロマイシン（中程度のCYP3A4阻害剤）（外国人データ：試験14504）²⁰⁾

健康成人被験者15例を対象としてエリスロマイシン500mgを1日3回4日間反復投与した翌日にエリスロマイシン500mgとフィネレノン1.25mg^{注)}を単回併用投与したとき、フィネレノンのAUC及びC_{max}は、フィネレノン1.25mg^{注)}単独投与時と比較してそれぞれ248%及び88%増加した。

② ベラパミル（中程度のCYP3A4阻害剤）（外国人データ：試験16910）²¹⁾

健康成人被験者13例を対象としてベラパミル120mgを1日目に1回投与した後、2～4日目にベラパミル240mgを1日1回3日間反復投与し、4日目のベラパミル投与（最終投与）の6時間後にフィネレノン5mg^{注)}を単回経口投与したとき、フィネレノンのAUC及びC_{max}は、フィネレノン5mg^{注)}単独投与時と比較してそれぞれ170%及び122%増加した。

③ CYP3A4阻害剤及び誘導剤 [母集団薬物動態解析又は生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション]^{22, 23)}

(1) イトラコナゾール及びクラリスロマイシン（強いCYP3A4阻害剤）、エリスロマイシン及びベラパミル（中程度のCYP3A4阻害剤）、フルボキサミン（弱いCYP3A4阻害剤）（解析20923）

フィネレノンの生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いたシミュレーションにより、フィネレノンとCYP3A4阻害剤との相互作用を推定した。

フィネレノンと強いCYP3A4阻害剤であるイトラコナゾール及びクラリスロマイシンを併用投与したとき、フィネレノンのAUCはそれぞれ531%及び428%増加、C_{max}はそれぞれ137%及び125%増加することが推定された。

フィネレノンと中等度のCYP3A4阻害剤であるエリスロマイシン及びベラパミルを併用投与したとき、フィネレノンのAUCはそれぞれ246%及び191%増加、C_{max}はそれぞれ100%及び86%増加することが推定された。これらの推定値は薬物相互作用試験（試験14504、16910）の結果と矛盾しなかった。

フィネレノンと弱いCYP3A4阻害剤であるフルボキサミンを併用投与したとき、フィネレノンのAUC及びC_{max}はそれぞれ57%及び38%増加することが推定された。

VII. 薬物動態に関する項目

フィネレノン単独投与時とCYP3A4阻害剤併用時のフィネレノンのAUC及びC_{max}の比（PBPKモデル推定値）

併用薬剤	幾何平均値の比 (フィネレノン+CYP3A4阻害剤併用/ フィネレノン単独)	
	AUCの比	C _{max} の比
イトラコナゾール200mgを1日2回投与	6.31/0.39	2.37/0.20
クラリスロマイシン500mgを1日2回投与	5.28/0.40	2.25/0.17
エリスロマイシン500mgを1日3回投与	3.46/0.25	2.00/0.16
ベラパミル120mg（第1日に単独投与） ／240mg（第2～4日に1日1回投与）	2.91/0.29	1.86/0.15
フルボキサミン100mgを1日2回投与	1.57/0.16	1.38/0.10

幾何平均値／幾何CV%

(2) アミオダロン（弱いCYP3A4阻害剤）（解析13880）

慢性心不全患者を対象とした前期第Ⅱ相試験（試験14563）のデータを用いたフィネレノンの母集団薬物動態解析の結果、フィネレノンと弱いCYP3A4阻害剤のアミオダロンを併用投与したとき、フィネレノンのAUCは21%増加することが推定された。

(3) リファンピシン（強いCYP3A4誘導剤）、エファビレンツ（中等度のCYP3A4誘導剤）（解析20923）

フィネレノンの生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いたシミュレーションにより、フィネレノンとCYP3A4誘導剤との相互作用を推定した。

フィネレノンと強いCYP3A4誘導剤であるリファンピシンを併用投与したとき、フィネレノンのAUC及びC_{max}はそれぞれ93%及び86%低下することが推定された。

フィネレノンと中程度のCYP3A4誘導剤であるエファビレンツを併用投与したとき、フィネレノンのAUC及びC_{max}は81%及び68%低下させることが推測された。

フィネレノン単独投与時とCYP3A4誘導剤併用時のフィネレノンのAUC及びC_{max}の比（PBPKモデル推定値）

併用薬剤	幾何平均値の比 (フィネレノン+CYP3A4誘導剤併用/ フィネレノン単独)	
	AUCの比	C _{max} の比
リファンピシン600mgを1日1回投与	0.07/0.25	0.14/0.20
エファビレンツ600mgを1日1回投与	0.19/0.21	0.32/0.18

幾何平均値／幾何CV%

④ その他の薬剤

(1) ゲムフィブロジル（CYP2C8阻害剤）（外国人データ：試験15112）²⁴⁾

健康成人被験者16例を対象としてゲムフィブロジル600mgを1日2回4日間反復投与した翌日にゲムフィブロジル600mgを投与し、その1時間後にフィネレノン10mg^{注)}を投与したとき、フィネレノンのAUC及びC_{max}は、フィネレノン単独投与時と比較してそれぞれ10%及び16%増加した。

(2) オメプラゾール及び制酸薬（マーロックス）（外国人データ：試験14506）²⁵⁾

オメプラゾール

健康成人被験者11例を対象としてオメプラゾール40mgを1日1回4日間反復投与した翌日にオメプラゾール40mgを投与し、その2時間後にフィネレノン10mg^{注)}を投与したとき、フィ

VII. 薬物動態に関する項目

ネレノンのAUC及びC_{max}にオメプラゾール併用による影響はみられなかった（AUC：5%増加、C_{max}：1%低下）。

制酸薬（マーロックス）

健康成人被験者10例を対象として酸化アルミニウムゲル（酸化アルミニウムとして900mg）・水酸化マグネシウム600mg懸濁剤10mLを単回投与し、その直後にフィネレノン10mg^注を投与したとき、フィネレノンのAUC及びC_{max}は、フィネレノン単独投与時と比較してそれぞれ2%増加及び19%減少した。

(3) ミダゾラム（CYP3A4基質）（外国人データ：試験15111）²⁶⁾

健康成人被験者30例を対象としてフィネレノン20mgを1日1回9日間反復投与した翌日にミダゾラム7.5mgを併用投与したとき、ミダゾラムのAUC及びC_{max}は、ミダゾラム単独投与時と比較してそれぞれ11%及び9%増加した。

(4) レパグリニド（CYP2C8基質）（外国人データ：試験16541）²⁷⁾

健康成人被験者28例を対象としてフィネレノン20mgとレパグリニド0.5mgを同時投与、及びフィネレノン20mg投与後3時間後にレパグリニド0.5mgを投与したとき、同時投与したときのレパグリニドのAUC及びC_{max}はレパグリニド単独投与時と比較してそれぞれ12%及び4%増加し、3時間後に投与したときのレパグリニドのAUC及びC_{max}はそれぞれ10%及び5%増加した。

(5) ワルファリン（CYP2C9基質）（外国人データ：試験14503）²⁸⁾

健康成人被験者24例を対象としてフィネレノン20mgを1日1回6日間反復投与し、その3日目にワルファリン25mgを併用投与したとき、S-ワルファリン及びR-ワルファリンの薬物動態にフィネレノン併用による影響はみられなかった〔（S-ワルファリン）AUC：0.5%低下、C_{max}：3%増加、（R-ワルファリン）AUC：0.7%低下、C_{max}：4%増加〕。

(6) ジゴキシシン（P-糖タンパク質基質）（外国人データ：試験14505）²⁹⁾

健康成人被験者24例を対象としてジゴキシシン0.375mgを1日1回14日間反復経口投与し、第5日～第14日にフィネレノン20mgを併用にて1日1回反復経口投与したとき、ジゴキシシン反復投与時の薬物動態にフィネレノン併用による影響はみられなかった（AUC_{τ,md}：2%増加、C_{trough}：3%低下）。

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。eGFRが60mL/min/1.73m²以上：20mg、eGFRが60mL/min/1.73m²未満：10mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

〈参考〉³⁰⁾

2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅱ相試験（試験16243及び試験16816）及び第Ⅲ相試験（試験16244）のデータを用いた母集団薬物動態解析（解析17024及び18523）の結果、吸収速度定数K_a（中央値）はそれぞれ10.7h⁻¹及び22.5h⁻¹であった〔VII. 3. (2) パラメータ変動要因〕の項参照〕。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) クリアランス³¹⁾

健康成人男性15例にフィネレノン1mgを単回静脈内投与したときの全身クリアランス [幾何平均値 (CV%)] は22.3L/h (18.6) であった (外国人データ：試験16535)。

(5) 分布容積^{30, 31)}

健康成人男性15例にフィネレノン1mgを単回静脈内投与したときの定常状態における分布容積 [幾何平均値 (CV%)] は、52.6L (17.3) であった (外国人データ：試験16535)。

(6) その他

特になし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

中心コンパートメントからの一次消失を伴う線形2コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因^{30, 32)}

2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験 (試験16244) の対象患者2,284例から得られた5,057点のフィネレノンの血漿中濃度データを用いて母集団薬物動態解析 (解析18523) を実施した。代表的な薬物動態パラメータの母集団推定値 [中央値 (CV%)] は、吸収速度定数 (K_a) が 22.5 h^{-1} 、見かけのクリアランス (CL/F) が 29.9 L/hr (31.8) 及び見かけの分布容積 (V_c/F) が113L (33.0) であった。

最終モデルにおいて、体重は V_c/F に対する有意な共変量であり、 C_{max} は体重の増加に伴い低下したが、AUCは体重の影響を受けなかった。民族 (韓国) も V_c/F に対する有意な共変量であったが、曝露量の推定値は一般的な生物学的同等性の判定基準の範囲内 (80%~125%) であり、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。評価時点のeGFRは CL/F 及び F に対する有意な共変量であり、eGFRの減少に伴いAUCが増加した。

4. 吸収

(1) 吸収部位・吸収率 (外国人データ：試験14502)^{33, 34)}

吸収部位：消化管

吸収率：該当資料なし

〈参考〉

健康成人男性4例に $[^{14}\text{C}]$ フィネレノン経口液剤10mgを単回経口投与したときの放射能の糞尿中総排泄率 (算術平均値) は101%、そのうち未変化体として排泄されたのは投与量の約1% (尿中：0.825%、糞中：0.184%) で大部分を代謝物が占めたことから、経口投与後のフィネレノンの吸収率は約100%と推定された。

(2) 絶対的バイオアベイラビリティ (外国人データ、試験16535)³¹⁾

健康成人男性15例にフィネレノン5mg^{注)}を空腹時に単回経口投与したときのフィネレノン1mg静脈内投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは43.5% (両側90% CI：39.2-48.3%) であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。eGFRが $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 以上：20mg、eGFRが $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 未満：10mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。」である。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット〉³⁵⁾

雄アルビノラットに $[^{14}\text{C}]$ フィネレノン3mg/kgを単回経口投与したとき、脳の放射能濃度及び

VII. 薬物動態に関する項目

AUC_{0-24h}は血液の2%未満（C_{eq,max}：脳191 μ g-eq/L、血液9,919 μ g-eq/L、AUC_{0-24h}：脳1,283 μ g-eq \cdot h/L、血液73,245 μ g-eq \cdot h/L）*であった（「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照）。

*：放射能を [¹⁴C] フィネレノン当量 (μ g-eq) として示した。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット〉³⁶⁾

妊娠アルビノラット（妊娠18日）に[¹⁴C]フィネレノン3mg/kgを単回経口投与したとき、放射能のAUC_{0-24h}について胎児/母体血液比及び胎児血液/母体血液比はそれぞれ0.06及び0.09であり、血液胎盤関門を中程度に通過した。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考：ラット〉³⁷⁾

授乳ラットに[¹⁴C]フィネレノン1mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与後48時間までに乳汁中に排泄された推定放射能量は投与量の約20%であり、乳汁移行が認められた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考：ラット〉³⁵⁾

アルビノラットに[¹⁴C]フィネレノンを3mg/kgを単回経口投与し、臓器・組織への放射能分布及び消失を定量的全身オートラジオグラフィーにより検討した。ほとんどの臓器・組織において、放射能は投与後1時間で最高放射能濃度に到達した。放射能濃度は血液及び血流量が多い臓器・組織（肺、肝臓、腎乳頭、副腎髄質等）並びに間質腔で高かった。多くの臓器・組織では、放射能濃度が投与後72~168時間で定量下限未満となり、投与後168時間において、残存する放射能は投与量の0.1%未満であった。

(6) 血漿タンパク結合率³⁸⁾

ヒト血漿におけるフィネレノンのタンパク結合率は91.7%であり、主要な結合タンパク質は血清アルブミンであった (*in vitro*)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³⁹⁾

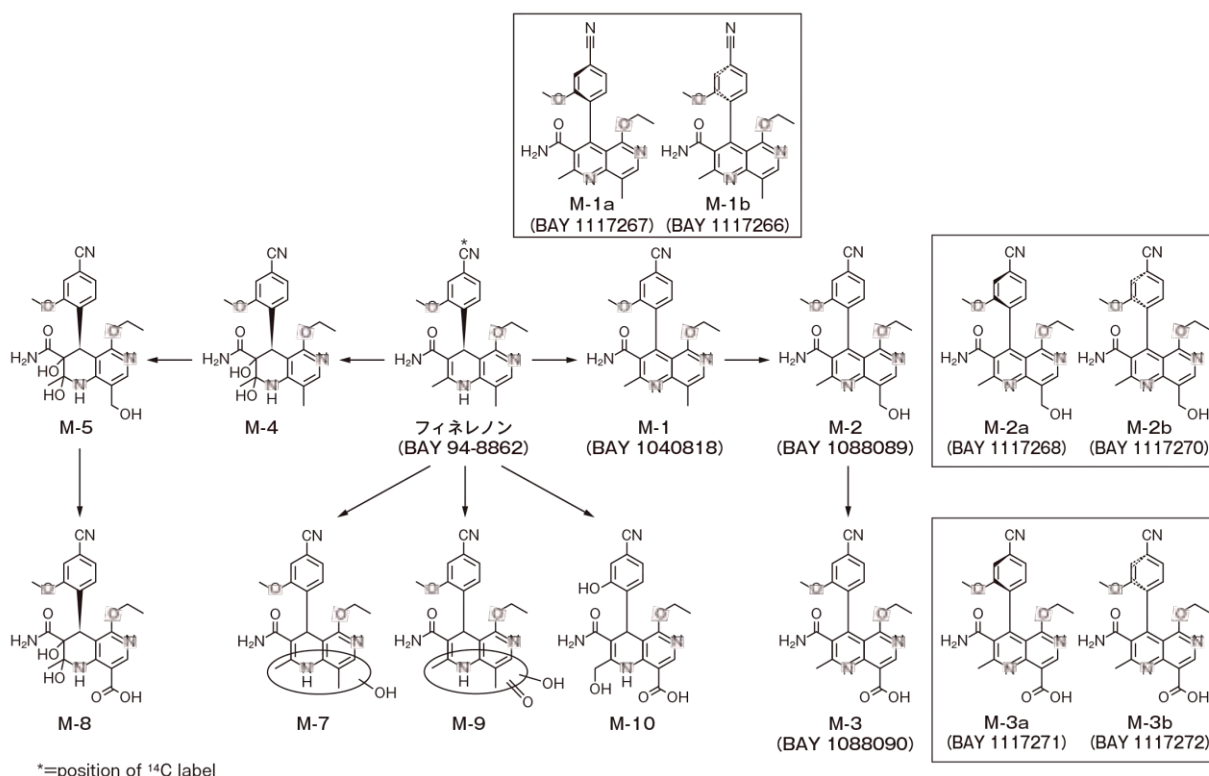
主代謝部位：肝臓及び小腸（初回通過効果）

ヒトの肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験において、本剤は主にCYP3A4により代謝され、CYP2C8の寄与も認められた。主代謝物はジヒドロピリジン部分が酸化されたナフチリジン代謝物M-1、M-1のメチル基が水酸化された代謝物M-2、更に酸化を受けたカルボン酸代謝物M-3であった。M-1、M-2及びM-3は軸性キラリティを有するため、それぞれのアトロプ異性体M-1a、M-1b、M-2a、M-2b、M-3a及びM-3bが存在し、ヒト血漿中における主代謝物はM-1a、M-1b、M-2a、M-3aであった (*in vitro*)。

フィネレノンは純粋な*S*-エナンチオマーであり、[¹⁴C]フィネレノンを単回経口投与したときの血漿中においても*R*-エナンチオマーへのキラル反転/ラセミ化は認められなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

ヒトにおけるフィネレノンの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率 (*in vitro*)³⁹⁾

1) 代謝酵素の寄与

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、フィネレノンは主にCYP3A4により代謝され、CYP2C8の寄与も認められた。CYP3A4及びCYP2C8の特異的阻害剤を用いたヒト肝細胞による *in vitro* 試験及び薬物相互作用試験から、代謝に寄与する割合 (f_m) はCYP3A4が87~89%、CYP2C8が約10%と推定された。また、腸管に発現するCYP3A4は、肝臓での代謝に先立ち、フィネレノンの初回通過代謝に関与すると考えられた。

2) 代謝酵素の阻害及び誘導^{40, 41)}

ヒト肝ミクロソーム及びCYP分子種発現系を用いた *in vitro* 試験において、フィネレノンはCYP3A4に対する可逆的阻害 [IC_{50} : 19 μ M (基質ミダゾラム)、12 μ M (基質テストステロン)] と不可逆的阻害 [k_{inact} : 0.012 min^{-1} 、 K_I : 10.3 μ M] を示した。また、CYP2C8 (IC_{50} : 6.8 μ M) 及びCYP1A1 (IC_{50} : 6.7 μ M) に対する可逆的阻害を示した。ヒト血漿中での主代謝物であるM-1a、M-1b、M-2a及びM-3aは、いずれも主要なCYP分子種に対して意味のある阻害作用を示さなかった。

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、フィネレノン及びそのヒト血漿中主代謝物M-1a、M-1b及びM-2aはCYP3A4誘導作用を示した。

フィネレノン20mgを1日1回投与したときのモデル予測、及び薬物相互作用試験 (試験15111、16541) の結果より、*in vitro* においてみられたフィネレノンのCYP分子種に対する阻害作用及び誘導作用は、*in vivo* では臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合³¹⁾

該当資料なし

〈参考〉

フィネレノンは小腸及び肝臓において初回通過効果を受ける。

血液クリアランスと尿中未変化体排泄率に基づく腎クリアランス、さらにその差から推定した

VII. 薬物動態に関する項目

肝抽出率から、全ての初回通過効果が肝臓によると仮定した場合のバイオアベイラビリティ (F_H) は75.6%となる。絶対的バイオアベイラビリティ (F) が43.5%であることから、腸管壁におけるバイオアベイラビリティ (F_G) は57.5%と算出された ($F=F_H \times F_G$)。このことから、経口投与されたフィネレノンのうち約40%は、腸管に存在するCYP3A4が関与する初回通過効果を受けると推測された (「VII. 4. (2) 絶対的バイオアベイラビリティ」の項参照)。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 (外国人データ : 試験14502) ^{33, 34, 42)}

フィネレノンの代謝物は、いずれも薬理活性を有していない。

[¹⁴C]フィネレノンを単回経口投与したときの血漿中において、総放射能AUCに占める割合は未変化体が7.1%、M-1が48.9% (M-1a 38.8%、M-1b 10.1%)、M-2が21.5% (M-2a 20.3%、M-2b 1.2%)、M-3が9.0% (M-3a 8.9%、M-3b 0.1%) であった。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

フィネレノンは主に腎排泄される。

(2) 排泄率 (外国人データ : 試験14502) ^{33, 34)}

健康成人男性4例に [¹⁴C]フィネレノン経口液剤10mgを単回経口投与したとき、投与後10日までの放射能の排泄率 (算術平均値) は尿中及び糞中にそれぞれ79.6%及び21.2%であり、糞尿中総排泄率は101%であった。排泄された放射能は、尿中では主にM-3 (46.3%) 及びM-2 (13.1%) に由来し、糞中では主にM-5 (9.4%) に由来した。フィネレノン未変化体として排泄された割合は投与量の約1% (尿中排泄率0.825%及び糞中排泄率0.184%) であった。

8. トランスポーターに関する情報 (*in vitro*) ^{41, 43)}

トランスフェクト細胞及びその対照細胞を用いた*in vitro*試験において、フィネレノンは排出トランスポーターであるP-糖タンパク質の基質であるが、BCRPの基質ではなかった。しかし、フィネレノンは高い膜透過性が認められており、経口投与後にほぼ完全に吸収されたことから、*in vivo*におけるフィネレノンの吸収に及ぼすP-糖タンパク質の影響は限定的と考えられる。また、フィネレノンは、取込みトランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1、OATP1B3又は有機カチオントランスポーター (OCT) 1の基質ではなかった。

検討したトランスポーターの基質の薬物動態に対し、フィネレノン20mgの投与が影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

〈参考〉

フィネレノンは血漿タンパク結合率が91.7%と高く、透析で除去されにくいと考えられる [「VII. 5. (6) 血漿タンパク結合率 (*in vitro*)」の項参照]。

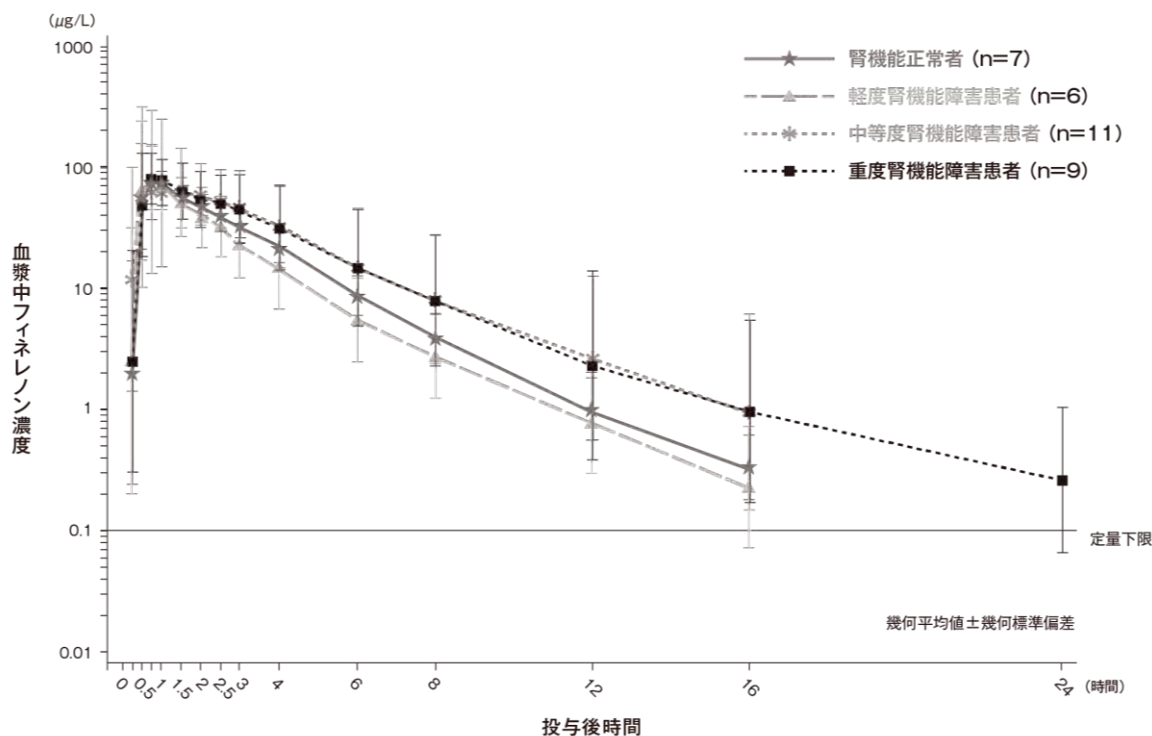
10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者における薬物動態 (外国人データ : 試験14509) ⁴⁴⁾

軽度 (CL_{CR} : 60mL/min以上90mL/min未満、6例)、中等度 (CL_{CR} : 30mL/min以上60mL/min未満、11例) 及び重度 (CL_{CR} : 15mL/min以上30mL/min未満、9例) の腎機能障害患者にフィネレノン10mg^{注)}を単回経口投与したとき、年齢、体重及び性別を対応させた腎機能正常者 (CL_{CR} : 90mL/min以上、7例) と比較して、AUCは軽度で15%低下、中等度及び重度で51%及び36%増加し、 C_{max} はそれぞれ22%増加、13%増加及び8%低下した。

VII. 薬物動態に関する項目

腎機能正常者及び腎機能障害患者における血漿中フィネレノン濃度推移（外国人データ）



腎機能障害患者におけるフィネレノン薬物動態パラメータ（外国人データ）

腎機能	PKパラメータ	N/N	幾何平均値の比の点推定値	90% 信頼区間
軽度腎機能障害患者 ／腎機能正常者	AUC	6/7	0.8529	0.4836-1.5040
	C _{max}		1.2234	0.7851-1.9064
中等度腎機能障害患者 ／腎機能正常者	AUC	11/7	1.5144	0.9250-2.4794
	C _{max}		1.1306	0.7689-1.6623
重度腎機能障害患者 ／腎機能正常者	AUC	9/7	1.3620	0.8147-2.2769
	C _{max}		0.9190	0.6150-1.3735

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

本剤投与によりeGFRが低下することがあることから、eGFRが25mL/min/1.73m²未満の患者には本剤投与の適否を慎重に判断すること。また、本剤投与中に末期腎不全又は透析に至った場合は、本剤の投与を中止すること。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。[5.2、8.2 参照]

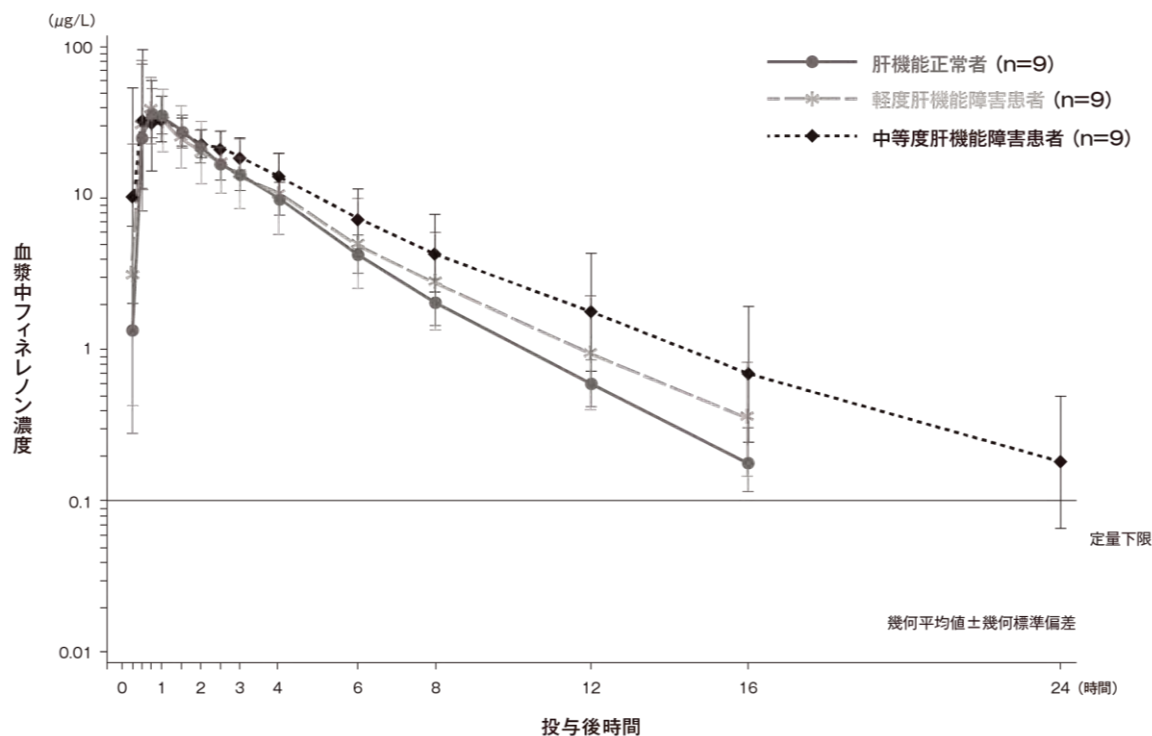
注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。eGFRが60mL/min/1.73m²以上：20mg、eGFRが60mL/min/1.73m²未満：10mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。」である。

(2) 肝機能障害患者における薬物動態（外国人データ：試験14510）⁴⁵⁾

軽度（Child-Pugh分類A）及び中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害患者各9例にフィネレノン5mg^{注)}を単回経口投与したとき、年齢、体重及び性別を対応させた肝機能正常者（9例）と比較してフィネレノンのAUCは軽度で8%及び中等度で38%増加、C_{max}はそれぞれ4%及び0.9%低下した。

VII. 薬物動態に関する項目

肝機能正常者及び肝機能障害患者における血漿中フィネレノン濃度推移（外国人データ）



肝機能障害患者におけるフィネレノン薬物動態パラメータ（外国人データ）

肝機能	PKパラメータ	N/N	幾何平均値の比の点推定値	90% 信頼区間
軽度肝機能障害患者 ／肝機能正常者	AUC	9/9	1.0838	0.8169-1.4379
	C _{max}		0.9643	0.7256-1.2816
中等度肝機能障害患者 ／肝機能正常者	AUC	9/9	1.3827	1.0422-1.8344
	C _{max}		0.9910	0.7457-1.3172

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、臨床試験で除外されている。[2.4、16.6.2 参照]

9.3.2 中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）のある患者

患者の状態に応じて、より頻回に血清カリウム値を測定すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2 参照]

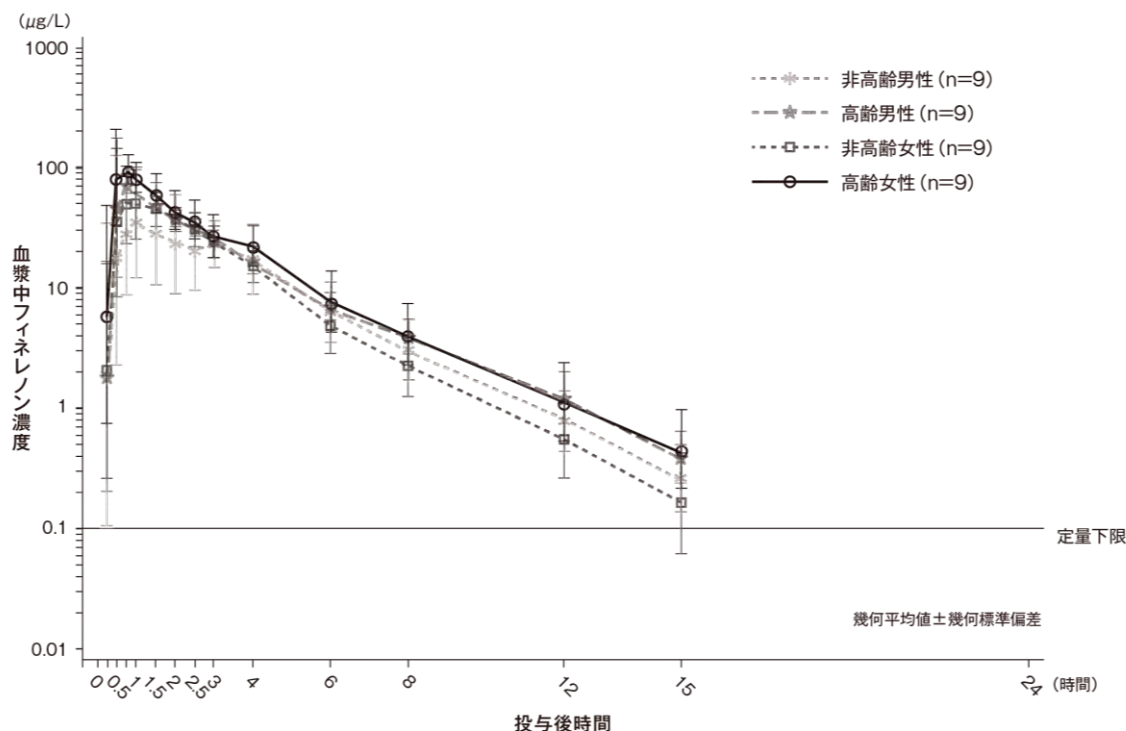
注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。eGFRが60mL/min/1.73m²以上：20mg、eGFRが60mL/min/1.73m²未満：10mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。」である。

(3) 非高齢及び高齢の健康被験者を対象とした薬物動態試験（外国人データ：試験14508）⁴⁶⁾

非高齢（18～45歳）及び高齢（65～80歳）の健康成人36例にフィネレノン錠10mg^{注)}を単回経口投与したとき、高齢者では非高齢者と比較して、フィネレノンのAUCは34%増加、C_{max}は51%上昇した。しかし、投与量及び体重で標準化したAUC_{norm}及びC_{max, norm}はそれぞれ27%増加及び43%上昇であったことから、年齢による曝露量の差は体重差が寄与していることが示唆された。また、フィネレノンの主要な薬物動態パラメータに対する性別の影響は認められなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

非高齢及び高齢の健康成人における血漿中フィネレノン濃度推移（外国人データ）



非高齢及び高齢の健康成人におけるフィネレノン薬物動態パラメータ（外国人データ）

年齢及び性別	PKパラメータ	N/N	幾何平均値の比の点推定値	90% 信頼区間
高齢者／非高齢者	AUC	18/18	1.3404	1.1455-1.5685
	C _{max}		1.5108	1.2551-1.8186
	AUC _{norm}		1.2670	1.0881-1.4752
	C _{max, norm}		1.4280	1.2037-1.6942
高齢男性／非高齢男性	AUC	9/9	1.2030	0.9633-1.5024
	C _{max}		1.2442	0.9572-1.6172
高齢女性／非高齢女性	AUC	9/9	1.4935	1.1959-1.8652
	C _{max}		1.8346	1.4115-2.3846
非高齢女性／非高齢男性	AUC	9/9	1.0072	0.8065-1.2578
	C _{max}		0.8510	0.6547-1.1061
高齢女性／高齢男性	AUC	9/9	1.2504	1.0012-1.5616
	C _{max}		1.2548	0.9654-1.6310

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を 1 日 1 回経口投与する。eGFRが60mL/min/1.73m²以上：20mg、eGFRが60mL/min/1.73m²未満：10mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。」である。

11. その他

ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）はフィネレノンの代謝に関与しない。また、フィネレノン、M-1a、M-1b、M-2a及びM-3aは、UGT分子種UGT1A1、1A4、1A6、1A9、2B4及び2B7のグルクロン酸抱合活性に影響を及ぼさなかった³⁹⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

安全性に関する一般的な注意事項として設定した。

本剤の成分に対し、過敏症の既往歴がある患者においては、過敏症を惹起する可能性が考えられるため、本剤の投与は行わないこと。本剤の有効成分及び添加物は「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項を参照すること。

2.2 イトラコナゾール、リトナビルを含有する製剤、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプルナビル、コピシスタットを含有する製剤、クラリスロマイシンを投与中の患者 [10.1、16.7.3 参照]

（解説）

本剤は主としてCYP3A4により代謝されることから、CYP3A4阻害により本剤のクリアランスが減少する。CYP3A4を強く阻害する薬剤を投与中の患者で本剤を併用すると、本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがあるため、投与しないこと。

（「VIII. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

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

（解説）

国際共同第Ⅲ相試験（FIDELIO-DKD／試験16244及びFIGARO-DKD／試験17530）において、血清カリウム値が5.5mEq/Lを超えた患者では治験薬の投与を中断しており、本剤の使用経験が限られている。本剤の作用機序により血清カリウム値が上昇し、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるため、投与開始時に血清カリウム値が5.5mEq/Lを超えている患者では投与しないこと。

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

（解説）

国際共同第Ⅲ相試験（FIDELIO-DKD／試験16244及びFIGARO-DKD／試験17530）では重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害患者は除外されており、安全性は確立していない。重度の肝機能障害患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、投与しないこと。

（「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

2.5 アジソン病の患者 [本剤の作用により病態を悪化させるおそれがある。]

（解説）

アジソン病ではアルドステロンやコルチゾールを始めとする副腎皮質ホルモンが欠乏し、様々な病態が生じている。本剤はミネラルコルチコイド受容体とそのリガンドであるアルドステロンやコルチゾールとの結合を阻害することにより、アジソン病の病態を悪化させるおそれがあるため、投与しないこと。なお、国際共同第Ⅲ相試験（FIDELIO-DKD／試験16244及びFIGARO-DKD／試験17530）ではアジソン病の患者は除外されている。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 高カリウム血症があらわれることがあるので、原則として血清カリウム値が4.8mEq/L以下の患者に投与開始し、投与開始又は再開、増量から4週後に血清カリウム値及びeGFRを測定し、その後も定期的に測定すること。また、投与開始時の血清カリウム値が4.8mEq/L超の患者では、血清カリウム値及び患者の状態に応じて投与開始から4週後よりも前に追加の血清カリウム値測定を考慮すること。[7.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照]

(解説)

国際共同第Ⅲ相試験（FIDELIO-DKD／試験16244及びFIGARO-DKD／試験17530）では、スクリーニング時に血清カリウム値が4.8mEq/L以下の患者を対象としていた。本剤の作用機序により血清カリウム値を上昇させるおそれがあること、国際共同第Ⅲ相試験において、本剤投与後にeGFRの低下が認められたこと、腎機能の低下により腎におけるカリウム排泄能が低下し、血清カリウム値が上昇するおそれがあることから、本剤は原則として血清カリウム値が4.8mEq/L以下の患者に投与開始し、投与開始又は再開、増量から4週後、及びその後も定期的に血清カリウム値及びeGFRを測定し、その後も定期的に測定すること。

また、国際共同第Ⅲ相試験において、本剤投与開始時（ベースライン時）の血清カリウム値が4.8mEq/L超の患者がFIDELIO-DKDでは387/2827例（13.7%）、FIGARO-DKDでは389/3683例（10.6%）組み入れられた。これらの患者では臨床許容できない安全性上の懸念は示されていないものの、高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがあることから、本剤を投与する際には、血清カリウム値及び患者の状態に応じて投与開始から4週後よりも前に追加の血清カリウム値測定を考慮すること。

（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.2 本剤の投与開始初期に、eGFRが低下することがあるので、腎機能の悪化に注意して投与すること。[5.2、7.1、9.2.1 参照]

(解説)

国際共同第Ⅲ相試験（FIDELIO-DKD／試験16244及びFIGARO-DKD／試験17530）において、本剤投与開始初期にeGFRの低下が認められたことから、腎機能の悪化に注意して投与すること。

8.3 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

(解説)

本剤の作用機序より血圧が低下する可能性があり、それに伴ってめまい等があらわれることがある。本剤投与の際には、めまい等の発現に注意し、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意するよう指導すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血清カリウム値が5.0mEq/L超5.5mEq/L以下の患者

本剤投与の適否を慎重に判断すること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。
[8.1、11.1.1 参照]

(解説)

国際共同第Ⅲ相試験（FIDELIO-DKD／試験16244及びFIGARO-DKD／試験17530）では、スク

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

リーニング時に血清カリウム値が4.8mEq/L以下の患者を対象としており、5.0mEq/L超5.5mEq/L以下の患者への使用経験は限られている [FIDELIO-DKD196/2827例 (6.9%)、FIGARO-DKD166/3683例 (4.5%)]。これらの患者では臨床上許容できない安全性上の懸念は示されていないものの、本剤の作用機序により血清カリウム値が上昇し、高カリウム血症を増悪させるおそれがある。血清カリウム値が5.0mEq/L超5.5mEq/L以下の患者への投与についてはその適否を慎重に判断すること。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

9.1.2 高カリウム血症の発現リスクが高い患者

以下のような患者では、より頻回に血清カリウム値を測定すること。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。 [8.1、11.1.1 参照]

- ・ eGFR低値
- ・ 血清カリウム高値
- ・ 高カリウム血症の既往歴

(解説)

本剤の作用機序により血清カリウム値が上昇し、高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがあるため、高カリウム血症の発現リスクが高い患者（eGFR低値、血清カリウム高値、高カリウム血症の既往歴）に投与する際には、より頻回に血清カリウム値を測定すること。

（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

本剤投与によりeGFRが低下することがあることから、eGFRが25mL/min/1.73m²未満の患者には本剤投与の適否を慎重に判断すること。また、本剤投与中に末期腎不全又は透析に至った場合は、本剤の投与を中止すること。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。 [5.2、8.2 参照]

(解説)

国際共同第Ⅲ相試験（FIDELIO-DKD／試験16244及びFIGARO-DKD／試験17530）において本剤投与後にeGFRの低下が認められた。また、同試験ではeGFRが25mL/min/1.73m²以上の患者を対象としており、eGFRが25mL/min/1.73m²未満の患者における使用経験が限られている。腎機能の低下により腎におけるカリウム排泄能が低下し、血清カリウム値が上昇して高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがあることから、eGFRが25mL/min/1.73m²未満の患者には本剤投与の適否を慎重に判断すること。また、本剤投与中に末期腎不全又は透析に至った場合には、本剤の投与を中止すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、臨床試験で除外されている。 [2.4、16.6.2 参照]

(解説)

国際共同第Ⅲ相試験（FIDELIO-DKD／試験16244及びFIGARO-DKD／試験17530）では重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害患者は除外されており、安全性は確立していない。重度の肝機能障害患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、投与しないこと。

9.3.2 中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）のある患者

患者の状態に応じて、より頻回に血清カリウム値を測定すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 [16.6.2 参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

第I相試験（試験14510、外国人データ）において、軽度（Child-Pugh A）及び中等度（Child-Pugh B）の肝機能障害患者に本剤5mg^注を単回経口投与したとき、フィネレノンのAUCは、肝機能正常者と比較して、それぞれ8.0%及び38%増加した。中等度の肝機能障害患者では本剤の血中濃度が上昇し、その結果、血清カリウム値が上昇するおそれがあるため、より頻回に血清カリウム値を測定すること。

（「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。
eGFRが60mL/min/1.73m²以上：20mg、eGFRが60mL/min/1.73m²未満：10mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。」である。

（4）生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、投与中は適切な避妊を行うよう指導すること。 [9.5 参照]

（解説）

非臨床試験（ラット）よりヒトでの影響が懸念されていることから設定した。妊娠可能な女性については、本剤投与中には避妊を行うよう指導すること。

（「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照）

（5）妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で催奇形性（重複大動脈弓）がヒトの約25倍、胚・胎児毒性（胎児体重の減少）が約19倍、受胎能への影響（卵巣重量の低値）が約17倍の全身曝露量で認められた。また、動物実験（ラット）において、児に妊娠中の曝露によると考えられる軽度の自発運動量増加がヒトの約4倍の母動物への全身曝露量で認められた。

（解説）

非臨床試験（ラット）よりヒトでの影響が懸念されていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた胚・胎児発生毒性に関する試験において、フィネレノン3、10及び30mg/kg/日を妊娠6～17日に1日1回経口投与したとき、30mg/kg/日 [曝露量比で最大臨床推奨用量（MRHD）の約25倍] を投与した群で催奇形性所見（重複大動脈弓）、10mg/kg/日以上（曝露量比でMRHDの約19倍）を投与した群で胚・胎児毒性（胎児体重の減少）が認められた。

また、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、フィネレノン3、10及び30mg/kgを交配2週間前～妊娠第7日に1日1回経口投与したとき、10mg/kg以上 [曝露量比でMRHDの17倍] を投与した群で受胎能への影響（卵巣重量の低値）が認められた。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、フィネレノン1、3、10mg/kg/日を妊娠6～授乳21日に1日1回経口投与したとき、3mg/kg/日以上 [曝露量比でMRHDの約4倍] を投与した群で、親動物の妊娠中の曝露によると考えられる出生児の軽度の自発運動量増加が認められた。

（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

（6）授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。動物実験（ラット、静脈内投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。また、ラットの母動物においてヒトの約4倍の全身曝露量で、授乳期の児に明らかな有害作用（死亡率の増加）が認められた。

（解説）

非臨床試験（ラット）において乳汁移行が認められ、またヒトでの影響が懸念されていることから、本剤投与中の授乳は避けさせること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

授乳ラットに [^{14}C] フィネレノン1mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与後48時間までに乳汁中に排泄された推定放射能量は投与量の約20%であった。

また、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、フィネレノン1、3、10mg/kg/日を妊娠6～授乳21日に1日1回経口投与したとき、3mg/kg/日以上〔曝露量比でMRHDの約4倍〕を投与した群で授乳期の児に明らかな有害作用（死亡率の増加）が認められた。

（「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主としてCYP3A4により代謝される。〔16.4 参照〕

(解説)

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において、フィネレノンは主にCYP3A4により代謝され、CYP2C8の寄与も認められた。CYP3A4及びCYP2C8の特異的阻害剤を用いたヒト肝細胞による *in vitro* 試験及び薬物相互作用試験から、代謝に寄与する割合（fm）はCYP3A4が87～89%、CYP2C8が約10%と推定された。

（「VII. 6. (2) 代謝に参与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率」の項参照）

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イトラコナゾール（イトリゾール） リトナビル含有製剤（ノービア、カレトラ） アタザナビル（レイアタツ） ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナイーブ） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） コピシスタット含有製剤（ゲンボイヤ、スタリビルド、シムツーザ、プレジコビックス） クラリスロマイシン（クラリス、クラリシッド） 〔2.1、16.7.3 参照〕	本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。	CYP3Aを強く阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。

(解説)

本剤は主としてCYP3A4により代謝されるため、強いCYP3A4阻害剤との併用により本剤のクリアランスが減少し、血中濃度が著しく上昇するおそれがあることから設定した。

生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いたシミュレーションにおいて、フィネレノンと強いCYP3A4阻害剤であるイトラコナゾール及びクラリスロマイシンを併用投与したとき、フィネレノンのAUCはそれぞれ531%及び428%、 C_{\max} は137%及び125%増加することが推定された。

（「VII 1. (4). 2) 併用薬の影響」、「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中等度のCYP3A阻害剤 エリスロマイシン ベラパミル フルコナゾール等 弱いCYP3A阻害剤 アミオダロン フルボキサミン等 [16.7.1-16.7.3 参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、特に本剤開始時及び用量調節時は血清カリウム値等患者の状態を慎重に観察すること。	CYP3Aを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。

(解説)

本剤は主としてCYP3A4により代謝されるため、中等度又は弱いCYP3A4阻害剤との併用により本剤のクリアランスが減少し、血中濃度が上昇するおそれがあることから設定した。本剤の血中濃度上昇に伴い、血清カリウム値が上昇するおそれがあることから、特に本剤開始時及び用量調節時は血清カリウム値等患者の状態を慎重に観察すること。

健康成人被験者に中等度のCYP3A4阻害剤であるエリスロマイシン500mgを1日3回4日間反復投与した翌日にエリスロマイシンとフィネレノン1.25mg^{注)}を単回併用投与した第I相試験（試験14504）において、フィネレノンのAUC及びC_{max}はそれぞれ248%及び88%増加した（外国人データ）。また、健康成人被験者に中等度のCYP3A4阻害剤であるベラパミルを初日は120mg、2~4日目は240mgを1日1回反復投与した最終投与の6時間後にフィネレノン5mg^{注)}を単回投与した第I相試験（試験16910）において、フィネレノンのAUC及びC_{max}はそれぞれ170%及び122%増加した（外国人データ）。

母集団薬物動態解析の結果、フィネレノンと弱いCYP3A阻害剤のアミオダロンを併用投与したとき、フィネレノンのAUCは21%増加することが推定された。また、PBPKモデルを用いたシミュレーションにおいて、フィネレノンと弱いCYP3A4阻害剤であるフルボキサミンを併用投与したとき、フィネレノンのAUC及びC_{max}はそれぞれ57%及び38%増加することが推定された。

（「VII. 1. (4). 2) 併用薬の影響」の項参照）

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。eGFRが60mL/min/1.73m²以上：20mg、eGFRが60mL/min/1.73m²未満：10mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。」である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン フェノバルビタール エファビレンツ ミトタン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等 [16.7.3 参照]	本剤の血中濃度が著しく低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	CYP3Aを誘導することにより本剤のクリアランスが増加する。

(解説)

本剤は主としてCYP3A4により代謝されるため、強い又は中等度のCYP3A4誘導剤との併用により本剤のクリアランスが増加し、血中濃度が著しく低下して効果が減弱するおそれがあることか

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ら設定した。CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。
 PBPKモデルを用いたシミュレーションにおいて、フィネレノンと強いCYP3A 誘導剤のリファンピシン及び中等度のCYP3A 誘導剤のエファビレンツを併用投与したとき、フィネレノンのAUCはそれぞれ93%及び81%低下、C_{max}はそれぞれ86%及び68%低下することが推定された。（「VII. 1. (4). 2) 併用薬の影響」の項参照）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スピロラクトン トリアムテレン カンレノ酸カリウム エプレレノン エサキセレノン	血清カリウム値上昇及び高カリウム血症が発現する危険性が増大するおそれがあるので、治療上必要と判断される場合にのみ併用すること。併用する場合には、血清カリウム値をより頻回に測定するなど患者の状態を慎重に観察すること。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。
カリウム製剤	血清カリウム値上昇及び高カリウム血症が発現する危険性が増大するおそれがあるので、血清カリウム値をより頻回に測定するなど十分に注意すること。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	血清カリウム値上昇及び高カリウム血症が発現する危険性が増大するおそれがあるので、血清カリウム値をより頻回に測定するなど十分に注意すること。あるいは本剤の中断を考慮すること。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。

（解説）

本剤の作用機序から、併用によりカリウム貯留作用が増強し、血清カリウム値上昇及び高カリウム血症が発現する危険性が増大するおそれがあるため設定した。併用する場合には、血清カリウム値をより頻回に測定するなど十分に注意すること。なお、スピロラクトン、トリアムテレン、カンレノ酸カリウム、エプレレノン、エサキセレノンについては治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。スルファメトキサゾール・トリメトプリムを投与する際には本剤の中断を考慮すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
グレープフルーツ含有食品	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	CYP3Aを阻害することにより本剤のクリアランスが減少する。

（解説）

グレープフルーツ含有食品がCYP3A4を阻害することにより、本剤のクリアランスが減少し、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。グレープフルーツ含有食品を摂取しないよう注意すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウム中毒を起こすおそれがあるので、血中リチウム濃度に注意すること。	明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、ナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。

（解説）

明確な機序は不明であるが、リチウム製剤とナトリウム排泄を促進する薬剤（利尿剤又はアンジオテンシン変換酵素阻害剤）との併用により、血清リチウム濃度が上昇することが知られていることから類薬を参考に設定した。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛薬 インドメタシン等	腎機能障害患者では高カリウム血症があらわれるおそれがある。	明確な機序は不明であるが、プロスタグランジン産生が抑制されることにより糸球体ろ過量が減少し、カリウム貯留作用による血清カリウム値の上昇が起ると考えられる。

（解説）

明確な機序は不明であるが、カリウム保持性利尿剤との併用により、腎機能障害患者における重度の高カリウム血症の発現がみられていることから、類薬を参考に設定した。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ミトタン	ミトタンの作用を阻害するおそれがある。	明確な機序は不明であるが、ミトタンの薬効を類薬（スピロラクトン）が阻害するとの報告がある。

（解説）

明確な機序は不明であるが、ミトタンの薬効を類薬（スピロラクトン）が阻害するとの報告があることから類薬を参考に設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 高カリウム血症（8.8%）

[8.1、9.1.1、9.1.2 参照]

(解説)

国際共同第Ⅲ相試験（FIDELIO-DKD／試験16244及びFIGARO-DKD／試験17530）の統合解析において、高カリウム血症に関連する有害事象^{a)}が本剤群で14.0%（912/6510例）、プラセボ群で6.9%（448/6489例）に認められた。うち、治験薬と関連のある有害事象（副作用）^{a)}は、本剤群で8.8%（573/6510例）、プラセボ群で3.8%（249/6489例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は1.7%、入院が必要となった有害事象は0.9%に認められた。死亡例はいずれの投与群においても認められなかった。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

a) MedDRA PT「高カリウム血症」及び「血中カリウム増加」

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
代謝および栄養障害		低ナトリウム血症
血管障害	低血圧	
臨床検査	糸球体ろ過率減少	

(解説)

国際共同第Ⅲ相試験（FIDELIO-DKD／試験16244及びFIGARO-DKD／試験17530）において治験担当医師により本剤と関連があると判断された有害事象（副作用）のうち、企業中核データシート（CCDS）※に記載されている事象を記載した。

なお、以下の副作用については同類事象を統合した発現割合に基づいて記載した。

- ・低血圧：低血圧、血圧低下、拡張期血圧低下
- ・低ナトリウム血症：低ナトリウム血症、血中ナトリウム減少

※ 企業中核データシート（Company Core Data Sheet: CCDS）：各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書で、安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されている。世界中から集められた安全性情報を評価し、最新の情報が反映されるよう、逐次改訂が行われている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

国際共同第Ⅲ相試験（試験16244/FIDELIO-DKD及び試験17530/FIGARO-DKD）における副作用発現状況

副作用の発現概況	試験16244 (FIDELIO-DKD)	試験17530 (FIGARO-DKD)	合計
安全性解析症例	2,827	3,683	6,510
副作用発現例数 (%)	646 (22.9)	560 (15.2)	1,206 (18.5)

MedDRA Ver 23.1	試験16244 (FIDELIO-DKD) (2,827例)	試験17530 (FIGARO-DKD) (3,683例)	合計 (6,510例)
全ての副作用	646 (22.9)	560 (15.2)	1,206 (18.5)
血液およびリンパ系障害	1 (<0.1)	8 (0.2)	9 (0.1)
貧血	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
鉄欠乏性貧血	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
白血球減少症	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
血小板減少症	0	5 (0.1)	5 (<0.1)
心臓障害	6 (0.2)	10 (0.3)	16 (0.2)
房室ブロック	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
第二度房室ブロック	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
徐脈	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
右脚ブロック	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心不全	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
左室機能不全	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
左室肥大	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心筋虚血	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
動悸	1 (<0.1)	4 (0.1)	5 (<0.1)
心室固有調律	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
上室性期外収縮	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
頻脈	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
耳および迷路障害	2 (<0.1)	10 (0.3)	12 (0.2)
片耳難聴	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
耳鳴	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
回転性めまい	2 (<0.1)	7 (0.2)	9 (0.1)
前庭障害	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
内分泌障害	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
性腺機能低下	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
甲状腺機能低下症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
眼障害	1 (<0.1)	4 (0.1)	5 (<0.1)
ドライアイ	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
眼瞼紅斑	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
緑内障	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
強膜炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
硝子体出血	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
胃腸障害	71 (2.5)	86 (2.3)	157 (2.4)
腹部不快感	3 (0.1)	2 (<0.1)	5 (<0.1)
腹部膨満	4 (0.1)	3 (<0.1)	7 (0.1)
腹痛	1 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (<0.1)
上腹部痛	4 (0.1)	3 (<0.1)	7 (0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver 23.1	試験16244 (FIDELIO- DKD) (2,827例)	試験17530 (FIGARO- DKD) (3,683例)	合計 (6,510例)
慢性胃炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
大腸炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
便秘	10 (0.4)	21 (0.6)	31 (0.5)
下痢	28 (1.0)	26 (0.7)	54 (0.8)
口内乾燥	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
消化不良	3 (0.1)	5 (0.1)	8 (0.1)
おくび	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
鼓腸	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
胃炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
胃腸障害	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
消化管運動過剰	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
消化管運動障害	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
胃食道逆流性疾患	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
排便回数減少	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
口腔内潰瘍形成	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
悪心	14 (0.5)	18 (0.5)	32 (0.5)
浮腫性膵炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
食道潰瘍	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
急性膵炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
耳下腺腫大	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
舌腫脹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
歯痛	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
嘔吐	5 (0.2)	3 (<0.1)	8 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (0.8)	24 (0.7)	47 (0.7)
無力症	3 (0.1)	3 (<0.1)	6 (<0.1)
胸部不快感	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
胸痛	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
悪寒	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
早期満腹	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
顔面浮腫	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
疲労	10 (0.4)	10 (0.3)	20 (0.3)
異常感	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
倦怠感	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
浮腫	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
末梢性浮腫	2 (<0.1)	8 (0.2)	10 (0.2)
末梢腫脹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
発熱	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
肝胆道系障害	4 (0.1)	4 (0.1)	8 (0.1)
肝機能異常	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
肝炎	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
肝細胞損傷	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肝障害	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
免疫系障害	3 (0.1)	1 (<0.1)	4 (<0.1)
薬物過敏症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver 23.1	試験16244 (FIDELIO- DKD) (2,827例)	試験17530 (FIGARO- DKD) (3,683例)	合計 (6,510例)
過敏症	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
感染症および寄生虫症	8 (0.3)	12 (0.3)	20 (0.3)
無症候性細菌尿	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
結膜炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚真菌感染	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
胃腸炎	3 (0.1)	2 (<0.1)	5 (<0.1)
性器カンジダ症	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
泌尿生殖器感染	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
感染性皮膚潰瘍	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
肝膿瘍	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
上咽頭炎	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
外耳炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
化膿性分泌物	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
敗血症	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
皮膚感染	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
股部白癬	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
上気道感染	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
尿路感染	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
細菌性創感染	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	2 (<0.1)	4 (0.1)	6 (<0.1)
顔面損傷	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
転倒	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
過量投与	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
膝蓋骨骨折	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
臨床検査	154 (5.4)	108 (2.9)	262 (4.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.1)	2 (<0.1)	6 (<0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (<0.1)
血中アルブミン増加	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13 (0.5)	7 (0.2)	20 (0.3)
血中クレアチニン増加	44 (1.6)	25 (0.7)	69 (1.1)
血中ブドウ糖増加	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血中リン増加	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
血中カリウム減少	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血中カリウム増加	53 (1.9)	32 (0.9)	85 (1.3)
血圧低下	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
拡張期血圧低下	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
血中ナトリウム減少	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
血中ナトリウム増加	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
血中トリグリセリド増加	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血中尿素増加	6 (0.2)	2 (<0.1)	8 (0.1)
血中尿酸増加	1 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (<0.1)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver 23.1	試験16244 (FIDELIO- DKD) (2,827例)	試験17530 (FIGARO- DKD) (3,683例)	合計 (6,510例)
C-反応性蛋白増加	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
心筋虚血の心電図所見	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (0.2)	2 (<0.1)	8 (0.1)
糸球体ろ過率減少	39 (1.4)	28 (0.8)	67 (1.0)
グリコヘモグロビン増加	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
心拍数減少	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心拍数増加	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肝酵素上昇	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
肝機能検査値上昇	0	3 (<0.1)	3 (<0.1)
低比重リポ蛋白減少	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
尿中蛋白陽性	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
プロトロンビン時間延長	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
腎機能検査異常	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
トランスアミナーゼ異常	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
体重減少	2 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (<0.1)
体重増加	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
代謝および栄養障害	304 (10.8)	233 (6.3)	537 (8.2)
アシドーシス	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
食欲減退	3 (0.1)	5 (0.1)	8 (0.1)
脱水	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
糖尿病	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
水分過負荷	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
葉酸欠乏	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
痛風	1 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (<0.1)
高カリウム血症	286 (10.1)	210 (5.7)	496 (7.6)
高脂血症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
高ナトリウム血症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
高リン酸塩血症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
高トリグリセリド血症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
高尿酸血症	3 (0.1)	7 (0.2)	10 (0.2)
低血糖	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
低カリウム血症	3 (0.1)	1 (<0.1)	4 (<0.1)
低ナトリウム血症	7 (0.2)	7 (0.2)	14 (0.2)
低リン酸血症	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
血液量減少症	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
代謝性アシドーシス	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
ビタミンD欠乏	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
筋骨格系および結合組織障害	33 (1.2)	20 (0.5)	53 (0.8)
関節痛	6 (0.2)	3 (<0.1)	9 (0.1)
関節炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
関節障害	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
背部痛	2 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (<0.1)
痛風性関節炎	3 (0.1)	0	3 (<0.1)
四肢不快感	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver 23.1	試験16244 (FIDELIO- DKD) (2,827例)	試験17530 (FIGARO- DKD) (3,683例)	合計 (6,510例)
筋固縮	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
筋痙縮	11 (0.4)	7 (0.2)	18 (0.3)
筋力低下	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
筋骨格硬直	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
筋肉痛	4 (0.1)	6 (0.2)	10 (0.2)
肋間筋肉痛	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
頸部痛	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
四肢痛	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
横紋筋融解症	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
結腸癌	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
神経系障害	45 (1.6)	47 (1.3)	92 (1.4)
灼熱感	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
浮動性めまい	30 (1.1)	22 (0.6)	52 (0.8)
体位性めまい	2 (<0.1)	5 (0.1)	7 (0.1)
味覚不全	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
頭痛	6 (0.2)	6 (0.2)	12 (0.2)
過眠症	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
感覚鈍麻	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
ラクナ梗塞	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
嗜眠	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
意識消失	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
錯感覚	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
パーキンソン病	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
多発ニューロパチー	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
失神寸前の状態	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
傾眠	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
失神	1 (<0.1)	4 (0.1)	5 (<0.1)
緊張性頭痛	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
振戦	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
精神障害	0	4 (0.1)	4 (<0.1)
遺尿	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
不眠症	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
チック	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腎および尿路障害	84 (3.0)	54 (1.5)	138 (2.1)
急性腎障害	34 (1.2)	19 (0.5)	53 (0.8)
高窒素血症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
着色尿	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
慢性腎臓病	8 (0.3)	1 (<0.1)	9 (0.1)
糖尿病性腎症	0	3 (<0.1)	3 (<0.1)
排尿困難	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
低ナトリウム尿症	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腎症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
夜間頻尿	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver 23.1	試験16244 (FIDELIO- DKD) (2,827例)	試験17530 (FIGARO- DKD) (3,683例)	合計 (6,510例)
頻尿	4 (0.1)	3 (<0.1)	7 (0.1)
多尿	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
蛋白尿	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
腎不全	3 (0.1)	4 (0.1)	7 (0.1)
腎機能障害	28 (1.0)	17 (0.5)	45 (0.7)
腎損傷	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
腎尿細管性アシドーシス	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
排尿躊躇	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
尿閉	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
尿路障害	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
尿流量減少	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
尿臭異常	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
生殖系および乳房障害	6 (0.2)	8 (0.2)	14 (0.2)
良性前立腺肥大症	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
乳房痛	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
勃起不全	1 (<0.1)	4 (0.1)	5 (<0.1)
女性化乳房	4 (0.1)	1 (<0.1)	5 (<0.1)
乳頭痛	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (0.3)	6 (0.2)	15 (0.2)
咳嗽	3 (0.1)	1 (<0.1)	4 (<0.1)
呼吸困難	5 (0.2)	0	5 (<0.1)
労作性呼吸困難	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
間質性肺疾患	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
湿性咳嗽	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肺うっ血	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
アレルギー性鼻炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	33 (1.2)	34 (0.9)	67 (1.0)
脱毛症	3 (0.1)	0	3 (<0.1)
血管浮腫	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
慢性特発性蕁麻疹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
アレルギー性皮膚炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
皮膚乾燥	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
湿疹	2 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (<0.1)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
紅斑	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
剥脱性発疹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
環状肉芽腫	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
多汗症	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
嵌入爪	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
爪破損	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
そう痒症	10 (0.4)	9 (0.2)	19 (0.3)
発疹	7 (0.2)	8 (0.2)	15 (0.2)
斑状皮疹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver 23.1	試験16244 (FIDELIO- DKD) (2,827例)	試験17530 (FIGARO- DKD) (3,683例)	合計 (6,510例)
丘疹性皮膚	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
そう痒性皮膚	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
皮膚変色	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚剥脱	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
皮膚亀裂	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
皮膚潰瘍	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
蕁麻疹	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
血管障害	48 (1.7)	60 (1.6)	108 (1.7)
チアノーゼ	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ほてり	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
高血圧	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
高血圧クリーゼ	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
低血圧	42 (1.5)	50 (1.4)	92 (1.4)
起立性低血圧	4 (0.1)	6 (0.2)	10 (0.2)
末梢性虚血	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

タンパク結合率が約90%のため、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。
[16.3 参照]

(解説)

過量投与時の透析の有用性について注意喚起するため設定した。本剤は血漿タンパク結合率が91.7%と高いため、血液透析は本剤の除去には有用でないと考えられる。（「VII. 9. 透析等による除去率」の項参照）

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

(解説)

PTPシートの誤飲対策のために設定した。

患者がPTPシートをそのまま服用し、食道や気管を損傷するという事故例が増加してきたことに伴い、日本気道食道科学学会からその対応について検討するように日本製薬団体連合会等に要望があった。これを受けて、日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項として、業界の統一した対応に基づき上記内容を記載した（平成8年3月27日付 日薬連発第240号及び平成8年4月18日付 日薬連発第304号）。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁴⁷⁾

試験項目	動物種/系統 (例数/群)	投与量 [投与経路]	結果	
心血管系	hERGカリウムチャンネル阻害作用	hERG発現 HEK293細胞	フィネレノン： 0、1、10、100 μ M、 代謝物 ^{a)} ：0、0.1、1、 10、100 μ M [<i>in vitro</i>]	フィネレノン：hERG K ⁺ 電流 に対して弱い阻害作用 (IC ₂₀ 値：約22 μ M) 代謝物：影響なし
	血圧、心拍数、 心電図	イヌ/ビーグル (雌雄5)	0、1、3、10mg/kg [単回経口投与]	血圧、心拍数：影響なし 心電図：3mg/kg以上で房室伝 導の軽度促進 (PQ間隔が5～ 10%短縮)
呼吸器系	呼吸数、1回換気 量、分時換気量	ラット/Sprague- Dawley (雄8)	0、3、10、30mg/kg [単回経口投与]	影響なし
中枢神経系	一般行動、 自発運動活性及 び体温	ラット/Wistar (雄6)	0、3、10、30mg/kg [単回経口投与]	影響なし
	ペンチレンテト ラゾール 誘発痙攣	ラット/Wistar (雄7)	0、3、10、30mg/kg [単回経口投与]	影響なし
	運動協調性	ラット/Wistar (雄12)	0、3、10、30mg/kg [単回経口投与]	影響なし

hERG：ヒト急速活性化型遅延整流カリウムチャンネル遺伝子、IC₂₀：20%阻害濃度

a) ヒト血漿中主代謝物3種類 (M-1a、M-2a、M-3a)

(3) その他の薬理試験

① オフターゲットに対する作用 (*in vitro*)⁴⁸⁾

放射性リガンド結合アッセイにおいて、フィネレノン並びにヒト血漿中主代謝物 (M-1b、M-1a、M-2a、M-3a) のオフターゲット (受容体56～57種類、トランスポーター4種類、イオンチャンネル6種類) に対する作用を検討したところ、フィネレノン及び各代謝物はいずれのオフターゲットに対しても10 μ Mで活性 (50%以上の阻害又は促進作用) を示さなかった。フィネレノンはジヒドロピリジンリード骨格由来の化合物であるが、L型カルシウムチャンネル (L型ベンゾチアゼピン結合部位及びジヒドロピリジン結合部位) 及びN型カルシウムチャンネルに対して10 μ Mで作用を示さなかった。

② ナトリウム及びカルシウムチャンネルに対する作用 (*in vitro*)⁴⁹⁾

心筋イオンチャンネルの*in vitro*ボルテージクランプ試験において、フィネレノン並びにヒト血漿中主代謝物 (M-1b、M-1a、M-2a、M-3a) は、心筋イオンチャンネル [ヒトナトリウムチャンネル/電流アイソフォーム1.5 (hNav1.5) Na⁺電流及びヒト電位依存性 (L型) カルシウムチャンネル/電流アイソフォーム1.2 (hCav1.2) Ca⁺電流] に対して、いずれも10 μ Mまで作用を示さなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵⁰⁾

マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験を実施した。ラットでは300mg/kg以上の経口投与で、マウスでは200mg/kgの静脈内投与で死亡が認められた。

非げっ歯類の単回投与毒性試験は実施せず、イヌを用いた4週間反復投与毒性試験の初回投与後の結果から急性毒性を評価した。

動物種/系統 (例数/群)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	主な所見 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
マウス/NMRI (雌3~6)	経口	2000	急性毒性なし	>2000
	静脈内	30、 200	200：死亡（2/3例）、間代性痙攣、過呼吸	200
ラット/Wistar (雌3~6)	経口	50、 300、 2000	300：死亡（2/3例）、自発運動低下、横臥位、努力呼吸 2000：死亡（3/3例）、チアノーゼ、自発運動低下、横臥位、努力呼吸、歩行の変化、肝臓及び脾臓の茶黒色化、肺出血	300
イヌ/ビーグル (雌雄3)	経口	0、 1.5、 5、 15	急性毒性なし	>15

(2) 反復投与毒性試験⁵¹⁾

マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験を実施した。フィネレノンの薬理作用に起因した変化として、水及び電解質バランスへの影響、副腎の適応性変化、並びに腎臓及び尿路の変化が認められた。また、過度の薬理作用によるホルモン不均衡を反映したと考えられる雌雄生殖器の変化が認められた。

動物種/系統 (例数/群)	投与 期間	投与量 (mg/kg/日) [投与経路]	無毒性量 (mg/kg/日) [ヒト曝露量比 ^{a)}]	主な所見 (mg/kg/日)
マウス /CD-1 (雌雄10)	13週間	雄：0、1、3、10 雌：0、0.75、2.5、7.5 [強制経口投与 (od)]	雄：3 [7倍] 雌：7.5 [21倍]	<ul style="list-style-type: none"> ・ ≥ 0.75：副腎重量増加（雌） ・ ≥ 3：副腎重量増加（雄） ・ 7.5：副腎皮質球状帯の肥大（雌） ・ 10：精巣重量増加、精上皮の細胞残屑増加、精巣上体の精子残屑増加
ラット/Wistar (雌雄10)	4週間 + 4週間 休薬	0、3、10、30 [強制経口投与 (od)]	雄：3 [3倍] 雌：3 [10倍]	<ul style="list-style-type: none"> ・ ≥ 3：尿量の増加（雄）、血中Naの低値（雌）、血中Kの高値（雌）、血中Caの高値（雄）、副腎皮質球状帯の肥大 ・ ≥ 10：体重増加抑制（雌）、摂水量増加（雌）、尿量の増加（雌）、血中Naの低値（雄）、血中Caの高値（雌）、血中尿素高値（雌）、ALT・ALP高値（雌）、副腎皮質球状体空胞化（雌）、肝臓の細胞質濃縮（雌）、腎臓の好塩基性尿細管（雄） ・ 30：体重低値、増加抑制（雄）、摂水量増加（雄）、血中尿素高値（雄）、雌性生殖器への影響（泡沫状黄体、子宮内膜・筋層の萎縮、子宮頸部上皮の萎縮、膈上皮の萎縮）、尿管の炎症

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

動物種/系統 (例数/群)	投与 期間	投与量 (mg/kg/日) [投与経路]	無毒性量 (mg/kg/日) [ヒト曝露量比 ^{a)}]	主な所見 (mg/kg/日)
				(雌)・拡張、膀胱の移行上皮過形成・炎症性細胞浸潤、腎臓の好塩基性尿細管・近位尿細管壊死・鉍質化(雌)
	13週間	0、3、10、30 [強制経口投与(od)]	雄：10 [12倍] 雌：3 [10倍]	<ul style="list-style-type: none"> ・3：副腎皮質球状帯の肥大 ・≥ 10：血中Naの低値、血中Caの高値(雄)、副腎皮質球状帯の空胞化(雌)、肝臓の肝細胞肥大(雄)・細胞質濃縮(雌)、腎臓の好塩基性尿細管・尿細管症・鉍質化(雌)、雌生殖器への影響(泡沫状黄体) ・30：体重低値、体重増加抑制、一般状態の悪化(運動量低下、削瘦、蒼白、立毛)(雌)、尿量の増加(雄)、血中Kの高値、肝臓の胆管明瞭化(雌)、腎臓の好塩基性尿細管(雄)・腎盂移行上皮の過形成(雌)、膀胱の移行上皮過形成、膵臓・唾液腺・涙腺のびまん性萎縮(雌)、雌生殖器への影響(閉鎖卵胞・蒼白化間質腺の増加、子宮内膜・筋層の萎縮、子宮頸部上皮の萎縮、膈上皮の萎縮、乳腺のびまん性萎縮等)
ラット/Wistar (雌雄20)	26週間	雄：0、1.5、5、15 雌：0、0.5、1.5、5 [強制経口投与(od)]	雄：5 [6倍] 雌：1.5 [8倍]	<ul style="list-style-type: none"> ・≥ 0.5：血中Caの高値(雌)、血中Kの高値(雌)、副腎皮質球状帯の肥大(雌) ・≥ 1.5：血中Naの低値(雄)、血中Caの高値(雄)、副腎皮質球状帯の肥大(雄)、涙腺のハーダー腺化頻度の増加^{b)}・単核細胞浸潤の頻度増加^{b)}(雄) ・5：体重低値・体重増加抑制(雌)、一般状態の変化(蒼白、立毛)(雌)、血中尿素の高値(雌) ・≥ 5：副腎重量の高値 ・15：体重低値・体重増加抑制(雄)、涙腺のびまん性萎縮(雄)
イヌ/ビーグル (雌雄3)	4週間 + 2週間 休薬	0、1.5、5、15 [強制経口投与(od)]	雌雄：5 [19倍]	<ul style="list-style-type: none"> ・≥ 5：副腎皮質球状帯の好酸性細胞質変化 ・15：体重低値・体重増加抑制、摂餌量低値(雌)、血中Naの低値、血中Kの高値、血中尿素高値(雌)、副腎重量の高値(雌)
イヌ/ビーグル (雌雄4)	13週間	0、1、3、10 [強制経口投与(od)]	雌雄：10 [88倍]	<ul style="list-style-type: none"> ・≥ 3：副腎重量の高値(雌) ・10：血中Naの低値、副腎重量の高値(雄)、副腎皮質球状帯幅の増加、胸腺重量の低値^{c)}(雌)
	39週間	0、0.5、1.5、5 [強制経口投与(od)]	雄：0.5 [2倍]	<ul style="list-style-type: none"> ・≥ 0.5：摂餌量低値(雌)、副腎皮質束状帯幅の減少・球状帯のび

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

動物種/系統 (例数/群)	投与 期間	投与量 (mg/kg/日) [投与経路]	無毒性量 (mg/kg/日) [ヒト曝露量比 ^{a)}]	主な所見 (mg/kg/日)
			雌：5 [60倍]	まん性過形成 ・ ≥ 1.5 ：前立腺の小型化・重量低 値、副腎重量の高値 (雄)

ALP：アルカリホスファターゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AUC_{0-24h}：非結合型薬物の0時間から24時間までの血中濃度-時間曲線下面積、od：1日1回

a) ヒト曝露量比 [第I相及び第II相 a の母集団薬物動態解析で得られたフィネレノン 20mg/日投与時の非結合型の AUC_{0-24h}=54.98 μ g·h/L に基づいて算出した (非結合型分画：ヒト 8.33%、マウス 0.077%、ラット 0.0465%、イヌ 5.49%)

b) ラットの加齢性変化として知られており、毒性学的意義は低いと判断した。

c) 病理組織学的変化を伴わないことから、毒性学的意義は低いと判断した。

(3) 遺伝毒性試験⁵²⁾

ヒスチジン要求性ネズミチフス菌LT2変異株 (塩基対置換の検出：TA1535、TA100及びTA102、フレームシフト突然変異の検出：TA1537及びTA98) を用いた復帰突然変異試験 (*in vitro*) において、フィネレノンはS9 mix存在下あるいは非存在下のいずれにおいても変異原性を示さなかった。

チャイニーズハムスターV79細胞を用いた染色体異常試験 (*in vitro*) において、フィネレノンは哺乳類細胞に対する染色体異常誘発性を有さないと考えられた。

雄マウス (NMRI) を用いた小核試験 (*in vivo*) において、フィネレノンは染色体異常誘発性を有さないことが示された。

(4) がん原性試験⁵³⁾

2年間がん原性試験 (マウス、ラット)

マウス (CD-1) 及びラット (RccHan : WIST) 雌雄各60例/群での2年間がん原性試験 (雄マウス：フィネレノン0、1、3、10及び30mg/kg/日、雌マウス：0、0.75、2.5及び7.5mg/kg/日、雄ラット：0、2、6、20mg/kg/日、雌ラット：0、1、3、10mg/kg/日を1日1回強制経口投与) を実施した。

マウスでは、30mg/kg/日群の雄マウスにライディッチ細胞腺腫の頻度増加がみられた。

ラットでは、高用量を含めたいずれの用量においても発がん性を示唆する所見はみられなかった。

げっ歯類のライディッチ細胞腫瘍は、抗アンドロゲン薬及び性ホルモン濃度を変化させるその他の薬剤、視床下部-下垂体系に影響を及ぼす薬剤で誘発されることが知られている。雄マウスでライディッチ細胞腺腫の発現頻度増加がみられた30mg/kg/日の曝露量 (AUC_{0-24h}) は、ヒト最大推奨用量 (20mg/日) の曝露量の26倍に相当し、ヒト最大推奨用量を大きく上回る曝露量におけるホルモン不均衡に起因すると考えられた。また、曝露量がヒト最大推奨用量の17倍に相当する10mg/kg/日では、雄マウスにライディッチ細胞腺腫の発現頻度増加はみられなかった。

(5) 生殖発生毒性試験⁵⁴⁾

ラット及びウサギを用いて生殖発生毒性試験を実施した。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、卵巣重量の低値がヒトの約17倍、その他の受胎能及び初期胚発生への影響がヒトの約21倍、ラット胚・胎児発生毒性試験において胎児体重の低値がヒトの約19倍、重複大動脈弓がヒトの約25倍、ラット出生前及び出生後発生毒性試験において、ヒトの約4倍の母動物への全身曝露量で出生児に軽度の自発運動増加が認められた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

動物種/系統 (例数/群)	投与 期間	投与量 (mg/kg/日) [投与経路]	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日) [ヒト曝露量比 ^{a)}]
受胎能及び着床までの初期胚発生				
ラット/Wistar (雌雄24)	雌：交配2週間前 ～妊娠第7日 (妊娠第14～16日 に剖検) 雄：交配4週間前 ～剖検前日	0、3、10、30 [強制経口投与 (od)]	親動物： ・ ≥ 3 ：体重減少 (雌：投与初期)体 重増加抑制・低値 (雄) ・30：体重増加抑制 (雌：交配後)、摂 水量増加、尿量の増 加 受胎能、初期胚発生： ・ ≥ 10 ：卵巣重量の 低値 ・30：黄体数・着床 数・生存胚数の低 値、着床後胚死亡数 の高値 ^{b)}	親動物 (一般毒性)：<3[10倍] (雄受胎能)：30[16倍] (雌受胎能、初期胚発 生)：3[10倍]
胚・胎児発生				
ラット/Wistar (雌、22)	妊娠6～17日	0、3、10、30 [強制経口投与 (od)]	母動物： ・ ≥ 10 ：体重増加抑 制、摂餌量の低値 ・30：摂水量増加、 尿量の増加 胎児： ・ ≥ 10 ：胎児体重低 値、胎盤重量低値、 骨化遅延 ・30：重複大動脈 弓、心臓・主要血管 の複合奇形 ^{b)} 、肺・ 脾臓の奇形 ^{b)} 、浮 腫、臍帯短縮、泉門 大型化	母動物：3[10倍] 胚・胎児発生：3[10倍]
ウサギ /Himalayan (雌、20)	妊娠6～20日	0、0.25、 0.75、2.5 [強制経口投与 (od)]	母動物： ・2.5：体重減少、体 重増加抑制、摂餌量 低値 胎児：なし	母動物：0.75[5倍] 胚・胎児発生：2.5[13倍]
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能				
ラット/Wistar (雌、22)	妊娠6～授乳21日	0、1、3、10 [強制経口投与 (od)]	母動物： ・10：体重増加抑 制、摂餌量低値、 出生児： ・ ≥ 3 ：生後死亡数の 増加、出生時体重の 低下、自発運動亢進 ・10：体重増加抑 制、耳介開展の遅 延、黄体数・着床数 の低値 ^{b)}	母動物：3[4倍] 出生児：1[2倍]

a) ヒト曝露量比 [第 I 相及び第 II 相の母集団薬物動態解析で得られたフィネレノン 20mg/日投与時の $AUC_{0-24h}=54.98\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ に基づいて算出した (非結合型分画：ヒト 8.33%、ラット 0.0465%、ウサギ 0.183%)

b) 背景値の範囲内であることから毒性学的意義は低いと判断した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

〈参考〉

主要な反復投与毒性試験⁵¹⁾ 及びがん原性試験⁵³⁾ の一部として、消化管における局所刺激性を評価した。これらの試験の通常的一般状態観察（消化管の病理学的検査、並びに嘔吐や糞の変化等の所見）において、消化管の局所刺激性を示唆する有害な影響はみられなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫毒性試験

ラット13週間反復投与毒性試験⁵¹⁾ において、T細胞依存性抗体反応（プラークアッセイ）、脾臓細胞のFACS (Fluorescence Activated Cell Scan)及び免疫グロブリン検査を実施したところ、免疫機能障害を示唆する変化はみられなかった。

2) 光毒性試験 (*in vitro*)⁵⁵⁾

フィネレノン⁵⁵⁾は290nm～700nmの波長光に吸収を示すことから、光毒性試験（3T3-NRU試験）により、フィネレノンの光反応性を検討した結果、フィネレノンは光毒性を有しないと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤： ケレンディア錠10mg 処方箋医薬品^{注)}

ケレンディア錠20mg 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：36ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当資料なし

5. 患者向け資料

患者向け医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：作成中

その他の患者向け資料：小冊子「ケレンディア錠を服用される患者さんへ」（RMPのリスク最小化活動のために作成された資料）（作成中）

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：なし

7. 国際誕生年月日

2021年7月（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ケレンディア錠10mg	2022年3月28日	30400AMX00176000	薬価基準未収載	
ケレンディア錠20mg	2022年3月28日	30400AMX00177000	薬価基準未収載	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年（2022年3月28日～2030年3月27日）

X. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日）に基づき、薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して1年を経過するまでは、1回14日分を限度とされている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システムコード
ケレンディア錠10mg				
ケレンディア錠20mg				

14. 保険給付上の注意

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [フィネレノン錠の自動錠剤分包機による一包化調剤テスト]
- 2) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [日本人健康被験者を対象とした国内第 I 相試験 (試験 15171)] (2022年3月28日承認、CTD 2.7.6.10)
- 3) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたナトリウム利尿作用に及ぼす影響を検討する試験 (試験13786)] (2022年3月28日承認、CTD 2.7.6.23)
- 4) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたQT/QTc評価試験 (試験 15113)] (2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.4.2)
- 5) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [糖尿病性腎症患者を対象とした海外第 II 相試験 (試験 16243 / ARTS-DN)] (2022年3月28日承認、CTD 2.7.6.28)
- 6) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [糖尿病性腎症患者を対象とした国内第 II 相試験 (試験 16816 / ARTS-DN Japan)] (2022年3月28日承認、CTD 2.7.6.25)
- 7) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [糖尿病性腎臓病患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (試験16244 / FIDELIO-DKD)] (2022年3月28日承認、CTD 2.7.6.30)
- 8) Bakris GL, et al. N Engl J Med. 2020; 383(23): 2219-2229. (PMID 33264825)
- 9) American Diabetes Association, Diabetes Care. 2010; S11-61. (PMID 20042772)
- 10) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [糖尿病性腎臓病患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (試験17530 / FIGARO-DKD)] (2022年3月28日承認、CTD 2.7.6.32)
- 11) Pitt B, et al. N Engl J Med. 2021; 385(24): 2252-2263. (PMID 34449181)
- 12) Bauersachs J, et al. Hypertension. 2015; 65(2): 257-263. (PMID 25368026)
- 13) Kolkhof P, et al. J Endocrinol. 2017; 234(1): T125-T140. (PMID 28634268)
- 14) Nishiyama A, Hypertens Res. 2019; 42(3): 293-300. (PMID 30523293)
- 15) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [フィネレノンの効力を裏付ける試験] (2022年3月28日承認、CTD 2.6.2.2)、審査報告書3.1
- 16) Grune J, et al. Hypertension. 2018; 71(4): 599-608. (PMID 29437893)
- 17) Lattenist L, et al. Hypertension. 2017; 69(5): 870-878. (PMID 28320854)
- 18) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [日本人健康成人被験者を対象とした生物学的同等性試験 (試験21325)] (2022年3月28日承認、CTD 2.7.6.31)
- 19) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [食事の影響] (2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.3.1.1、2.7.1.2.6)
- 20) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたエリスロマイシンとの薬物相互作用試験 (試験14504)] (2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.3.1.2.1)
- 21) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたベラパミルとの薬物相互作用試験 (試験16910)] (2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.3.1.2.2)
- 22) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [フィネレノンに対するCYP3A4 を介した薬物相互作用の影響におけるPBPK モデルによる評価 (解析20923)] (2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.5.7.2)
- 23) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [フィネレノンの母集団薬物動態-薬力学 (解析 13880)] (2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.5.2.1)
- 24) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたゲムフィブロジルとの薬物相互作用試験 (試験15112)] (2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.3.1.2.3)
- 25) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象とした酸化アルミニウム・水酸化マ

XI. 文 献

- グネシウム配合懸濁液及びオメプラゾールとの薬物相互作用試験（試験14506）]（2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.3.1.1.1）
- 26) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたミダゾラムとの薬物相互作用試験（試験15111）]（2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.3.2.1）
- 27) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたレパグリニドとの薬物相互作用試験（試験16541）]（2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.3.2.3）
- 28) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたワルファリンとの薬物相互作用試験（試験14503）]（2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.3.2.4）
- 29) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたジゴキシンとの薬物相互作用試験（試験14505）]（2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.3.2.5）
- 30) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [フィネレノンの母集団薬物動態解析]（2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.3.1.7）
- 31) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象とした絶対的バイオアベイラビリティ試験（試験16535）]（2022年3月28日承認、CTD 2.7.1.2.7）
- 32) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [母集団薬物動態解析（解析18523）]（2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.5.6.1）
- 33) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康被験者を対象としたマスバランス試験（試験14502）]（2022年3月28日承認、CTD 2.7.6.4）
- 34) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [消失及び排泄]（2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.3.1.4）
- 35) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [ラットの臓器・組織分布]（2022年3月28日承認、CTD 2.6.4.4.2.1）
- 36) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [妊娠ラットの胎盤通過性]（2022年3月28日承認、CTD 2.6.4.4.2.2）
- 37) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [ラットの乳汁分泌]（2022年3月28日承認、CTD 2.6.4.6.4）
- 38) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [血漿タンパク結合]（2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.3.1.2、2.6.4.4.1）
- 39) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [代謝]（2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.3.1.3）
- 40) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [*in vitro* 代謝]（2022年3月28日承認、CTD 2.6.4.5.1）
- 41) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [フィネレノンが他剤（併用薬）の薬物動態に及ぼす影響]（2022年3月28日承認、CTD 2.5.3.1.4）
- 42) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [ヒト血漿中のフィネレノン主代謝物アトロブ異性体の *in vitro* 薬理作用]（2022年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.1.5）
- 43) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [トランスポーターに対する作用] 承認時評価資料（2022年3月28日承認、CTD 2.6.4.8）
- 44) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（試験14509）]（2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.2）
- 45) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（試験14510）]（2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.3）
- 46) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [非高齢及び高齢の健康被験者を対象とした薬物動態試験（試験14508）]（2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.1）
- 47) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [安全性薬理試験]（2022年3月28日承認、CTD

XI. 文 献

- 2.6.2.4)
- 48) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [副次的薬理試験：オフターゲットに対する作用]
(2022年3月28日承認、CTD 2.6.2.3.1.1)
- 49) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [副次的薬理試験：イオンチャネルに対する作用]
(2022年3月28日承認、CTD 2.6.2.3.1.2)
- 50) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [単回投与毒性試験] (2022年3月28日承認、CTD
2.6.6.2)
- 51) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [反復投与毒性試験] (2022年3月28日承認、CTD
2.6.6.3)
- 52) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [遺伝毒性試験] (2022年3月28日承認、CTD 2.6.6.4)
- 53) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [がん原性試験] (2022年3月28日承認、CTD 2.6.6.5)
- 54) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [生殖発生毒性試験] (2022年3月28日承認、CTD
2.6.6.6)
- 55) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [光毒性試験] (2022年3月28日承認、CTD 2.6.6.8.5)
- 56) バイエル薬品社内資料 [ケレンディア錠粉碎後安定性試験]
- 57) バイエル薬品社内資料 [ケレンディア錠簡易懸濁法適用調査試験]
- 58) バイエル薬品社内資料 [ケレンディア錠懸濁後安定性査試験]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は「2型糖尿病を合併する慢性腎臓病」を適応症とし、2021年7月に米国、2021年11月にオーストラリア、2022年2月に欧州連合（EU）において承認されている。

米国における添付文書の概要（2021年7月改訂版）

販売名	KERENDIA																										
会社名	Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.																										
承認年月日	2021年7月9日																										
剤型・規格	フィルムコーティング錠：10mg、20mg																										
効能又は効果	2型糖尿病を合併する慢性腎臓病を有する成人患者における、持続的なeGFR低下、末期腎不全、心血管死、非致死的心筋梗塞及び心不全による入院のリスク低減																										
用法及び用量	<p>①本剤の投与開始前 投与開始前に血清カリウム値と推定糸球体ろ過量（eGFR）を測定し、血清カリウム値が5.0mEq/Lを超える場合は、投与を開始しないこと。</p> <p>②本剤の推奨開始用量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>eGFR (mL/min/1.73m²)</th> <th>開始用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60以上</td> <td>20mg1日1回</td> </tr> <tr> <td>25以上60未満</td> <td>10mg1日1回</td> </tr> <tr> <td>25未満</td> <td>推奨されない</td> </tr> </tbody> </table> <p>錠剤をそのまま嚥下できない患者には、使用直前に本剤を粉砕し、水又はapplesauce等の軟食と混ぜて経口投与してよい。</p> <p>③モニタリング及び用量調節 投与開始の4週間後に血清カリウム値を測定し、用量を調節する。投与開始時の血清カリウム値が4.8mEq/L超5.0mEq/L以下の患者では、患者の状態及び血清カリウム値に応じて投与開始後4週間よりも前に追加の血清カリウム値測定を考慮すること。用量調節の4週間後及びその後も投与期間中、血清カリウム値のモニタリングを行い、必要に応じて用量を調節すること。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">本剤の現行用量</th> </tr> <tr> <th>10mg1日1回</th> <th>20mg1日1回</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">血清カリウム値 (mEq/L)</td> <td>4.8以下の場合</td> <td>20mg1日1回に増量*</td> <td>20mg1日1回を維持</td> </tr> <tr> <td>4.8を超えて、5.5以下の場合</td> <td>10mg1日1回を維持</td> <td>20mg1日1回を維持</td> </tr> <tr> <td>5.5超の場合</td> <td>本剤の投与の中断 血清カリウム値が5.0mEq/L以下に下がった場合には、10mgを1日1回から再開することを考慮する。</td> <td>本剤の投与の中断 血清カリウム値が5.0mEq/L以下に下がった場合には、10mgを1日1回から再開する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>※：eGFRが前回の測定から30%を超えて低下している場合は、10mgの投与を維持する。</p>			eGFR (mL/min/1.73m ²)	開始用量	60以上	20mg1日1回	25以上60未満	10mg1日1回	25未満	推奨されない			本剤の現行用量		10mg1日1回	20mg1日1回	血清カリウム値 (mEq/L)	4.8以下の場合	20mg1日1回に増量*	20mg1日1回を維持	4.8を超えて、5.5以下の場合	10mg1日1回を維持	20mg1日1回を維持	5.5超の場合	本剤の投与の中断 血清カリウム値が5.0mEq/L以下に下がった場合には、10mgを1日1回から再開することを考慮する。	本剤の投与の中断 血清カリウム値が5.0mEq/L以下に下がった場合には、10mgを1日1回から再開する。
eGFR (mL/min/1.73m ²)	開始用量																										
60以上	20mg1日1回																										
25以上60未満	10mg1日1回																										
25未満	推奨されない																										
		本剤の現行用量																									
		10mg1日1回	20mg1日1回																								
血清カリウム値 (mEq/L)	4.8以下の場合	20mg1日1回に増量*	20mg1日1回を維持																								
	4.8を超えて、5.5以下の場合	10mg1日1回を維持	20mg1日1回を維持																								
	5.5超の場合	本剤の投与の中断 血清カリウム値が5.0mEq/L以下に下がった場合には、10mgを1日1回から再開することを考慮する。	本剤の投与の中断 血清カリウム値が5.0mEq/L以下に下がった場合には、10mgを1日1回から再開する。																								

XII. 参考資料

オーストラリアにおける添付文書の概要（2021年11月作成）

販売名	Kerendia								
会社名	Bayer Australia Limited								
承認年月日	2021年11月25日								
剤型・規格	フィルムコーティング錠：10mg、20mg								
効能又は効果	アルブミン尿を伴う2型糖尿病を合併する慢性腎臓病を有する成人患者において、標準治療に上乘せしたときの腎機能低下の進行抑制								
用法及び用量	<p>①投与量 推奨目標用量は1日1回20mgである。</p> <p>②開始用量</p> <ul style="list-style-type: none"> 血清カリウム値が4.8mmol/L以下の場合は、治療開始が推奨される。 血清カリウム値が4.8～5.0mmol/Lを超える場合は、患者背景及び血清カリウム値に基づいて、最初の4週間以内に追加の血清カリウム測定を実施し、治療開始を考慮してもよい。 血清カリウム値が5.0mmol/Lを超える場合、治療開始は推奨されない。 eGFRを測定し、開始用量を決定する。 eGFR\geq60mL/分/1.73m²：20mg1日1回 eGFR\geq25～<60mL/分/1.73m²：10mg1日1回 eGFR>25mL/分/1.73m²未満：治療開始は推奨されない。 <p>③用量調節 治療の開始、再開又は漸増の4週後に、血清カリウム値及びeGFRを再測定する。下表を参照し、治療の継続と用量調節を決定する。その後は、患者背景や血清カリウム値に応じて、血清カリウム値を定期的かつ必要に応じて再測定する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>血清カリウム値 (mmol/L)</th> <th>投与4週後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4.8以下の場合</td> <td>1日1回20mgを維持する。 10mg1日1回投与の患者では、eGFRが前回の測定から30%を超えて低下していない場合には20mg1日1回に増量する。</td> </tr> <tr> <td>4.9以上、5.5以下の 場合</td> <td>現行の投与量を維持する。</td> </tr> <tr> <td>5.5超の場合</td> <td>投与中止する。 血清カリウム値が5.0mmol/L以下に下がった場合には、10mg1日1回から再開する。</td> </tr> </tbody> </table>	血清カリウム値 (mmol/L)	投与4週後	4.8以下の場合	1日1回20mgを維持する。 10mg1日1回投与の患者では、eGFRが前回の測定から30%を超えて低下していない場合には20mg1日1回に増量する。	4.9以上、5.5以下の 場合	現行の投与量を維持する。	5.5超の場合	投与中止する。 血清カリウム値が5.0mmol/L以下に下がった場合には、10mg1日1回から再開する。
血清カリウム値 (mmol/L)	投与4週後								
4.8以下の場合	1日1回20mgを維持する。 10mg1日1回投与の患者では、eGFRが前回の測定から30%を超えて低下していない場合には20mg1日1回に増量する。								
4.9以上、5.5以下の 場合	現行の投与量を維持する。								
5.5超の場合	投与中止する。 血清カリウム値が5.0mmol/L以下に下がった場合には、10mg1日1回から再開する。								

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

2型糖尿病を合併する慢性腎臓病

ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

6. 用法及び用量

通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。

eGFRが60mL/min/1.73m²以上：20mg

eGFRが60mL/min/1.73m²未満：10mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する海外情報

FDA (米国添付文書の記載、2021年7月改訂版)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on Kerendia use in pregnancy to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. Animal studies have shown developmental toxicity at exposures about 4 times those expected in humans. (*see Data*). The clinical significance of these findings is unclear.

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

Data

Animal Data

In the embryo-fetal toxicity study in rats, finerenone resulted in reduced placental weights and signs of fetal toxicity, including reduced fetal weights and retarded ossification at the maternal toxic dose of 10mg/kg/day corresponding to an AUC_{unbound} of 19 times that in humans. At 30mg/kg/day, the incidence of visceral and skeletal variations was increased (slight edema, shortened umbilical cord, slightly enlarged fontanelle) and one fetus showed complex malformations including a rare malformation (double aortic arch) at an AUC_{unbound} of about 25 times that in humans. The doses free of any findings (low dose in rats, high dose in rabbits) provide safety margins of 10 to 13 times for the AUC_{unbound} expected in humans.

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

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of finerenone or its metabolite in human milk, the effects on the breastfed infant or the effects of the drug on milk production. In a pre- and postnatal developmental toxicity study in rats, increased pup mortality and lower pup weight were observed at about 4 times the AUC_{unbound} expected in humans. These findings suggest that finerenone is present in rat milk [*see Use in Specific Populations (8.1) and Data*]. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk.

Because of the potential risk to breastfed infants from exposure to KERENDIA, avoid breastfeeding during treatment and for 1 day after treatment.

XII. 参考資料

オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

Category D

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2021年11月時点)

(2) 小児への投与に関する記載

米国添付文書 (2021年7月改訂版) の記載

8.4 Pediatric Use

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

オーストラリア添付文書 (2021年11月作成版) の記載

Paediatric Use

The safety and efficacy of KERENDIA have not been established in patients under 18 years of age. Therefore, KERENDIA is not recommended for use in paediatric patients.

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」、「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りであり、外国での添付文書の記載とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。動物実験（ラット）で催奇形性（重複大動脈弓）がヒトの約25倍、胚・胎児毒性（胎児体重の減少）が約19倍、受胎能への影響（卵巣重量の低値）が約17倍の全身曝露量で認められた。また、動物実験（ラット）において、児に妊娠中の曝露によると考えられる軽度の自発運動量増加がヒトの約4倍の母動物への全身曝露量で認められた。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。動物実験（ラット、静脈内投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。また、ラットの母動物においてヒトの約4倍の全身曝露量で、授乳期の児に明らかな有害作用（死亡率の増加）が認められた。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQ & Aについて(その3)」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉碎物の安定性⁵⁶⁾

湿度に対する安定性

フィネレノン10mg錠及び20mg錠を乳鉢で粉碎し、42号篩(355 μ m)で篩過し、均一な粉末とした。粉碎品を湿度条件下(25 $^{\circ}$ C/75%RH)で3ヵ月間保存した結果、いずれの製剤も変化を認めず、安定であった。

光に対する安定性

フィネレノン10mg錠及び20mg錠を乳鉢で粉碎し、42号篩(355 μ m)で篩過し、均一な粉末とした。粉碎品を光条件下(D65昼光色蛍光ランプ照射、総照度120万lux \cdot hr、25 $^{\circ}$ C/60%RH、13日間)で保存した結果、いずれの製剤も類縁物質量の増加及び含量の低下を認め、さらに20mg錠では外観上わずかな変化(白色から微黄色)を認めた。本剤の粉碎品は光によって分解することが確認された。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性⁵⁷⁾

フィネレノン10mg及び20mgについて、各1錠をシリンジに取り、約55 $^{\circ}$ Cの水20mLを加え5分間放置後、ふり混ぜて状態を観察した。その結果、いずれの製剤も崩壊し、懸濁液となった。この懸濁液を8Fr.、12Fr.、14Fr.の経管栄養チューブに約2~3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察した。その結果、いずれの懸濁液も8、12、14Fr.の経管チューブを通過した。

(3) 懸濁後の安定性⁵⁸⁾

フィネレノン10mg及び20mgについて、各1錠に55 $^{\circ}$ Cに加熱した水10 mLを加えて5分間放置した後振り混ぜた。さらに、5分間放置後振り混ぜた検体を懸濁液とし、室温で24時間保存した結果、性状及び含量に変化を認めず、安定であった。

2. その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://pharma.bayer.jp>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)

