

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：2022年5月25日 販売開始年月日：2022年6月2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 2026年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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	3
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	4
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	5
(1)和名	5
(2)洋名	5
(3)名称の由来	5
2. 一般名	5
(1)和名(命名法)	5
(2)洋名(命名法)	5
(3)ステム	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名(命名法)又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	6
(1)外観・性状	6
(2)溶解性	6
(3)吸湿性	6
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	6
(5)酸塩基解離定数	6
(6)分配係数	6
(7)その他の主な示性値	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	8
(1)剤形の区別	8
(2)製剤の外観及び性状	8
(3)識別コード	8
(4)製剤の物性	8
(5)その他	8
2. 製剤の組成	8
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	8
(2)電解質等の濃度	8
(3)熱量	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
(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	9
(2)包装	9
(3)予備容量	9
(4)容器の材質	9
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	13
(1)用法及び用量の解説	13
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	13
4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 臨床成績	17
(1)臨床データパッケージ	17
(2)臨床薬理試験	24
(3)用量反応探索試験	25
(4)検証的試験	43
1)有効性検証試験	43
2)安全性試験	73
(5)患者・病態別試験	73
(6)治療的使用	73
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	73
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	73
(7)その他	73
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	74
2. 薬理作用	74
(1)作用部位・作用機序	74
(2)薬効を裏付ける試験成績	75
(3)作用発現時間・持続時間	86
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	87
(1)治療上有効な血中濃度	87
(2)臨床試験で確認された血中濃度	87
(3)中毒域	89
(4)食事・併用薬の影響	90
2. 薬物速度論的パラメータ	94
(1)解析方法	94
(2)吸収速度定数	94
(3)消失速度定数	94
(4)クリアランス	95
(5)分布容積	95
(6)その他	95

目次

3. 母集団（ポピュレーション）解析	95
(1)解析方法	95
(2)パラメータ変動要因	95
4. 吸収	95
5. 分布	96
(1)血液－脳関門通過性	96
(2)血液－胎盤関門通過性	96
(3)乳汁への移行性	96
(4)髄液への移行性	96
(5)その他の組織への移行性	96
(6)血漿タンパク結合率	96
6. 代謝	97
(1)代謝部位及び代謝経路	97
(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の 分子種、寄与率	98
(3)初回通過効果の有無及びその割合	98
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	98
7. 排泄	98
8. トランスポーターに関する情報	99
9. 透析等による除去率	99
10. 特定の背景を有する患者	99
11. その他	103

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	104
2. 禁忌内容とその理由	104
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	105
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	105
5. 重要な基本的注意とその理由	105
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	107
(1)合併症・既往歴等のある患者	107
(2)腎機能障害患者	108
(3)肝機能障害患者	109
(4)生殖能を有する者	109
(5)妊婦	110
(6)授乳婦	110
(7)小児等	111
(8)高齢者	111
7. 相互作用	111
(1)併用禁忌とその理由	111
(2)併用注意とその理由	112
8. 副作用	116
(1)重大な副作用と初期症状	116
(2)その他の副作用	116
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	125
10. 過量投与	125
11. 適用上の注意	125
12. その他の注意	125
(1)臨床使用に基づく情報	125
(2)非臨床試験に基づく情報	125

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	126
(1)薬効薬理試験	126
(2)安全性薬理試験	126
(3)その他の薬理試験	126
2. 毒性試験	127
(1)単回投与毒性試験	127
(2)反復投与毒性試験	127
(3)遺伝毒性試験	129
(4)がん原性試験	129
(5)生殖発生毒性試験	129
(6)局所刺激性試験	131
(7)その他の特殊毒性	131

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	132
2. 有効期間	132
3. 包装状態での貯法	132
4. 取扱い上の注意	132
5. 患者向け資材	132
6. 同一成分・同効薬	132
7. 国際誕生年月日	132
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	132
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	132
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	133
11. 再審査期間	133
12. 投薬期間制限に関する情報	133
13. 各種コード	133
14. 保険給付上の注意	133

XI. 文献

1. 引用文献	134
2. その他の参考文献	137

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	138
2. 海外における臨床支援情報	145

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	148
2. その他の関連資料	148

略語表

略語	略語内容
ACE	アンジオテンシン変換酵素
ACS	急性冠症候群
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
ARNI	アンジオテンシン受容体拮抗薬/ネプリライシン阻害薬
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-tlast}	0時間から最終定量可能時点までのAUC
AUC _{0-xh}	0時間からx時間までの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
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
C _{max}	最高血漿中濃度
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)
DPP4	ジペプチジルペプチダーゼ4
EC ₅₀	50%効果濃度
ECG	心電図
eGFR	推算糸球体ろ過量
ER	エストロゲン受容体
FAS	最大の解析対象集団
f _m	代謝寄与率
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
hERG	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HF	心不全
HFmrEF	左室駆出率の軽度低下した心不全
HFpEF	左室駆出率の保たれた心不全
HFrfEF	左室駆出率の低下した心不全
HR	ハザード比
IC ₂₀ , IC ₅₀	20%阻害濃度、50%阻害濃度
IQR	四分位範囲

略語表

略語	略語内容
K_a	吸収速度定数
KCCQ-TSS	カンザシティ心筋症質問票のTotal Symptomスコア
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
LVEF	左室駆出率
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
NT-proBNP	N末端プロ脳性 (B型) ナトリウム利尿ペプチド
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
OGTT	経口ブドウ糖負荷試験
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
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
SGLT	ナトリウム-グルコース共輸送体
$t_{1/2}$	終末相における消失半減期
t_{max}	最高濃度到達時間
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

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（mineralocorticoid 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、フィネレノンは心臓・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。

2型糖尿病を合併するCKDにおける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。

心不全は近年、高血圧や糖尿病、肥満、腎機能障害などを背景として有病率が増加しており、国内でも今後の患者数増加が予測されている。心不全による死亡率は依然として高く、また、患者のQOLの低下や医療費負担とも密接に関連している。心不全の中でも、左室駆出率（LVEF）の軽度低下した心不全（HFmrEF、LVEF=40%～49%）及びLVEFの保たれた心不全（HFpEF、LVEF \geq 50%）に対しては、心血管イベントの発現抑制効果が示された治療薬は長らく存在せず、治療選択肢が限られていた。HFmrEF及びHFpEFはいずれも左室肥大や左心房リモデリングなどの器質的異常及び拡張機能障害を有し、その一因としてMRを介した炎症及び線維化が関与すると考えられていることから、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。

慢性心不全におけるケレンディア錠の臨床開発は、左室駆出率の低下した心不全患者を対象とした3つの第II相試験 [ARTS（試験14563）、ARTS-HF（試験14564）、ARTS-HF Japan（試験16815）] を経て日本人を含むLVEF \geq 40%の心不全患者を対象とした国際共同第III相試験FINEARTS-HF（試験20103）を実施した。その成績に基づき、米国では2025年7月に当該適応で承認を取得し、本邦でも2025年12月に「慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。」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拮抗薬（MRA）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腎保護作用を示し、心臓及び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いて腎線維化を抑制し、腎機能障害を軽減した。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心筋線維化を抑制し、腎肥大及びタンパク尿の発現を抑制した。（*in vivo*）
 - ケレンディアは慢性腎臓病モデルラット及びZSF-1ラットにおいて、心筋線維化を抑制し、左心室の拡張機能障害を改善した。（*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た^{※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（FIDELIO-DKD、試験16244）において、ACE阻害薬/ARB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時点から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、検証的解析結果）*。
 - 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、検証的解析結果）*。

*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検定により算出。
（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- ケレンディアはLVEFが40%以上の慢性心不全患者^{※1}において、心血管複合エンドポイントの発現リスクを低下させた。
 - LVEFが40%以上の慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（FINEARTS-HF、試験20103）において、主要評価項目である心血管複合エンドポイント（心血管死及びすべての心不全イベント）の発現リスクをプラセボに比べ有意に低下させた（発現率比 [95%CI] : 0.84 [0.74-0.95]、p=0.0072、検証的解析結果）*。

*発現率比の点推定値及び95%CIは、Andersen-Gillモデルに基づいて算出。
（「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（8.1%）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）、高尿酸血症（1%未満）及び血中クレアチニン増加（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。」、「慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。」

※2：5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）（2型糖尿病を合併する慢性腎臓病）「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。」

I. 概要に関する項目

〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉【日本人部分集団解析】

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HR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]）*においては、プラセボに対するHRが1を上回った。

*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検定により算出。

3. 製品の製剤学的特性

特になし

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料、 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 作成されている資料	有	・医療従事者向け資料（効能共通：ケレンディア錠適正使用ガイド） （「XⅢ. 備考」の項参照） ・患者向け資料（効能共通：ケレンディア錠を服用される患者さんへ） （「XⅢ. 備考」の項参照）
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	有	医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について （令和7年12月22日 保医発1222 第2号） （「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

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

該当しない

I. 概要に関する項目

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（慢性心不全） ・製造販売後データベース調査（2型糖尿病を合併する慢性腎臓病：腎機能低下、高カリウム血症）
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（慢性心不全） ・医療従事者向け資材（効能共通：適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向け資材（効能共通：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）

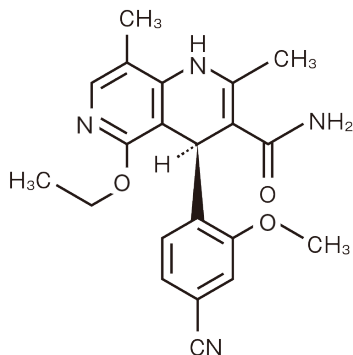
(2) 洋名（命名法）

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	36ヵ月	規格内
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


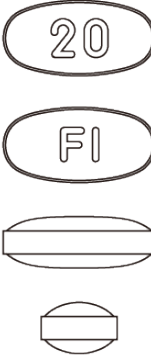
IV. 製剤に関する項目

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)}	36ヵ月	規格内	
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	ペトリ皿（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、含量等

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。

○慢性心不全

ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

(解説)

〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉

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、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。

〈慢性心不全〉

慢性心不全に対する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 (FINEARTS-HF/試験20103) の成績に基づき評価された。FINEARTS-HFでは、左室駆出率 (LVEF) が40%以上の慢性心不全患者において、主要評価項目である心血管複合エンドポイント [心血管死及びすべての心不全イベント (初発及び再発を含む心不全による入院又は緊急受診)] 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。

なお、同試験に組入れられた患者は、前治療として利尿薬や、ACE阻害薬、ARB、ARNI、β遮断薬、SGLT2阻害薬等の慢性心不全治療を受けていた。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

以上より、効能又は効果を「慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。」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

〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉

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。
[8.1、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]

V. 治療に関する項目

〈慢性心不全〉

- 5.5 左室駆出率の低下した慢性心不全における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の保たれた又は軽度低下した慢性心不全患者に投与すること。
- 5.6 「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（前治療、左室駆出率、腎機能等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。【17.1.3 参照】

（解説）

〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉

- 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、eGFR25mL/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（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）

〈慢性心不全〉

- 5.5 慢性心不全患者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（FINEARTS-HF／試験20103）の成績に基づき評価されている。本試験では、LVEFの保たれた（HFpEF）又は軽度低下した（HFmrEF）心不全患者（LVEF \geq 40%）を対象としており、LVEFの低下した（HFrEF）慢性心不全患者（LVEF<40%）における本剤の有効性及び安全性は確立していないことから設定した。
- 5.6 慢性心不全患者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（FINEARTS-HF／試験20103）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、前治療やLVEF、腎機能等の臨床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）

V. 治療に関する項目

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉

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。

〈慢性心不全〉

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40mgへ増量する。

eGFRが25mL/min/1.73m²以上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型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉

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（ARTS-DN／試験16243）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/1.73m²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（ARTS-DN Japan／試験16816）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、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カ月の来院時において、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

〈慢性心不全〉

軽度又は中等度のCKDを有するHFrEF患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（ARTS/試験14563）において、本剤2.5、5、10mgを1日1回又は5mgを1日2回、4週間投与し、本剤の安全性及び忍容性を検討した。その結果、いずれの用量群においても安全性及び忍容性は良好であった。また、2型糖尿病又は中等度CKDを有するHFrEF患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（ARTS-HF/試験14564）において、本剤2.5-5、5-10、7.5-15、10-20、15-20mg（投与第30日に増量）を1日1回90日間投与し、本剤の安全性及び忍容性を検討した。その結果、いずれの用量群においても安全性及び忍容性は良好であったが、部分集団解析において、顕性アルブミン尿を呈し、かつeGFRが60mL/min/1.73m²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。ARTS-HFと同様の試験デザインで実施した日本人の2型糖尿病又は中等度CKDを有する慢性心不全患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ARTS-HF Japan/試験16815）においても、本剤の安全性及び忍容性は良好であった。次に、ARTS-HF及びARTS-HF Japanのデータより構築したモデルに基づく母集団PK/PD解析を実施した。その結果、本剤2.5～20mgの用量範囲でNT-proBNPに対し線形性の用量反応関係が示され、40mgへの増量により心血管疾患に対するより良好な効果が得られる可能性が示唆された。また、eGFRが60mL/min/1.73m²超の仮想患者集団に本剤40mgを投与した時、その曝露量はARTS-HF試験でeGFRが60mL/min/1.73m²以下の患者に本剤20mgを投与したときの曝露量と大きく異なることが推定された。さらに、本剤投与による血清カリウム値の上昇及びeGFRの低下は、eGFRが60mL/min/1.73m²超の患者に本剤40mgを投与したときとeGFRが60mL/min/1.73m²以下の患者に本剤20mgを投与したときと同程度であることが推定された。

以上の検討より、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（FINEARTS-HF/試験20103）では、eGFRが60mL/min/1.73m²超の患者における開始用量を20mg、維持用量を40mg 1日1回投与に設定した。eGFRが60mL/min/1.73m²以下の患者では、ARTS-HFの部分集団解析の結果を踏まえ、開始用量を10mg、維持用量を20mg 1日1回投与とした。投与開始後1ヵ月、及び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。その結果、FINEARTS-HFの主要評価項目である心血管複合エンドポイントにおいて、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。本剤群で維持用量が投与された患者の割合は、eGFRが60mL/min/1.73m²超（維持用量40mg）及びeGFRが60mL/min/1.73m²以下（維持用量20mg）のいずれの患者においても、投与開始後1ヵ月時点で約30%（33.2%及び33.5%）、3ヵ月時点で約60%（64.6%及び60.3%）に達し、その後も試験期間を通して維持された。日本人集団では、1ヵ月時点で約60%の患者に維持用量が投与された（1ヵ月時点：62.0%及び60.2%、3ヵ月時点：70.0%及び67.4%）。

以上より、本剤の用法及び用量を「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40mgへ増量する。eGFRが25mL/min/1.73m²以上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

〈効能共通〉

7.1 10mg錠と20mg錠の生物学的同等性は示されていないため、20mg又は40mg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 $AUC_{0-t_{last}}$ の幾何平均値の比の点推定値 [両側90%CI] 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%CI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。

なお、外国人健康成人を対象とした生物学的同等性試験（試験22292）では本剤20mg錠2錠に対する40mg錠1錠の生物学的同等性が示されており（幾何平均値の比の点推定値 [両側90%CI] は $AUC_{0-t_{last}}$ が103.00% [99.43%-106.70%]、 C_{max} が103.54% [94.27%-113.73%]）。（「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照）

〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉

7.2 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、8.3 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*
4.8超5.5以下の場合	維持
5.5超の場合	中止

※：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。

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。

V. 治療に関する項目

〈慢性心不全〉

7.3 投与開始又は再開、用量調節から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、8.4、8.5参照]

投与開始時のeGFRが60mL/min/1.73m²以上の患者

血清カリウム値 (mEq/L)	用量調節
5.0未満の場合	40mg 1日1回の場合：維持 20mg 1日1回の場合：40mg 1日1回に増量※ 10mg 1日1回の場合：20mg 1日1回に増量※
5.0以上5.5未満の場合	維持
5.5以上6.0未満の場合	40mg 1日1回の場合：20mg 1日1回に減量 20mg 1日1回の場合：10mg 1日1回に減量 10mg 1日1回の場合：中止
6.0以上の場合	中止

投与開始時のeGFRが25mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満の患者

血清カリウム値 (mEq/L)	用量調節
5.0未満の場合	20mg 1日1回の場合：維持 10mg 1日1回の場合：20mg 1日1回に増量※
5.0以上5.5未満の場合	維持
5.5以上6.0未満の場合	20mg 1日1回の場合：10mg 1日1回に減量 10mg 1日1回の場合：中止
6.0以上の場合	中止

※：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。

投与中止後、血清カリウム値が5.5mEq/L未満に下がった場合には、10mgを1日1回から再開することができる。ただし、血清カリウム値が6.0mEq/L以上で投与中止となり、投与中止後も連続して血清カリウム値が5.5mEq/L以上の患者では投与中止を継続し、血清カリウム値が5.0mEq/L未満に下がった場合に、10mgを1日1回から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 (FINEARTS-HF/試験20103) で用いた用量調節基準に基づき設定した。

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

〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉

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 ・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 1,057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	・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		

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

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
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) (経口服液剤として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
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、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

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
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
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	・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

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
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	・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600mg1 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	・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20mg1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 (レパグリニ 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	・A群：レパグリニド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 間後にレパグリニド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)
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	・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0.375mg1日1回 14日間投与、又はジゴキシ ン 0.375mg1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、エブレレノン50mgを単回経口 投与 ・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、Mg：マグネシウム、Na：ナトリウム

V. 治療に関する項目

〈慢性心不全〉

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
国際 共同 第Ⅲ相	20103 FINEARTS- HF	LVEF \geq 40%のHF患者 (NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ度) 6,001例 (日本人：286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	フィネレノン10、20、40mg又はプラセボを1日1回（原則午前中）経口投与* ※：eGFR25～ \leq 60mL/min/1.73m ² では10mg、>60mL/min/1.73m ² では20mgで開始し、第1ヵ月以降のeGFR及び血清カリウム値に基づく基準により維持用量（それぞれ20mg及び40mg）まで増量 投与期間：試験終了時まで

参考資料

相	試験番号 (試験名)	対象	試験目的	試験デザイン	用法・用量
海外 第Ⅰ相	22292	外国人健康成人男性 60例	相対的BA、安全性、忍容性	無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー	フィネレノン錠 20mg 2錠及び40mg 1錠を空腹時単回経口投与
海外 第Ⅰ相	21081	外国人健康成人男性 30例	PKの用量比例性、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	<ul style="list-style-type: none"> 投与A：フィネレノン錠20mg 1錠を絶食下で単回投与 投与B：フィネレノン錠40mg 1錠を絶食下で単回投与 投与C：フィネレノン錠40mg 1錠を高脂肪・高カロリー朝食摂食下で単回投与（食事開始から30分後に投与）
海外 第Ⅰ相	21429	外国人健康成人男性 14例	PK、安全性、忍容性 (ロスバスタチンとの相互作用)	非無作為化、非盲検、投与順序固定、非対照	フィネレノン40mg、ロスバスタチン5mg <ul style="list-style-type: none"> 第1期：第1日にロスバスタチン単回投与 第2期：第2～1日にフィネレノン1日1回反復投与、第1日にロスバスタチンとフィネレノンを同時投与、第2～3日にフィネレノン1日1回反復投与 第3期：第2～1日にフィネレノン1日1回反復投与、第1日にロスバスタチン単回投与、その4.25時間後にフィネレノン単回投与、第2～3日にフィネレノン1日1回反復投与 各薬剤は第3期 第1日のフィネレノン（軽食摂取2.25時間後に投与）を除き、絶食下で経口投与
海外 第Ⅰ相	22285	外国人健康成人男女	PK、安全性、忍容性	非無作為化、非盲検、投与順序固定	フィネレノン40mg、レパグリニド0.5mg、ミダゾラム1mg <ul style="list-style-type: none"> 第1期：第1日にレパグリニド単回

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
		30例 ・男性26例 ・女性4例	(ミダゾラム 及びレバグリ ニドとの相互 作用)		投与 ・第2期：第1日にミダゾラム単回投 与 ・第3期：第-8~-1日にフィネレノ ン1日1回反復投与、第1日にレバ グリニドとフィネレノンと同時に投 与 ・第4期：第1日にミダゾラムとフィ ネレノンと同時に投与 いずれも絶食下で経口投与
海外 第II相	14563 ARTS	〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉の「評価資料」を参照			
海外 第II相	14564 ARTS-HF				
国内 第II相	16815 ARTS-HF Japan				

注) 本剤の承認された用法及び用量は、〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉「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。」、〈慢性心不全〉「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40mgへ増量する。eGFRが25mL/min/1.73m²以上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時間後までのすべ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。」、「慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。」であり、承認された用法及び用量は、それぞれ「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。」、「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40mgへ増量する。eGFRが25mL/min/1.73m²以上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14563/ARTS）^{5,6)}（海外データ）

目的	軽度又は中等度のCKDを有しLVEFの低下した慢性心不全患者を対象に、フィネレノン各用量を投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ及び実薬対照、二重盲検、並行群間比較試験（実施医療機関：10ヵ国51施設）
対象	パートA：軽度のCKDを有し、LVEFの低下した慢性心不全患者 65例 パートB：中等度のCKDを有し、LVEFの低下した慢性心不全患者 392例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以上の男性、55歳以上の閉経後の女性あるいは18歳以上で外科的処置により妊娠の可能性のない女性 ・ 慢性心不全と診断され3ヵ月以上経過した患者 ・ NYHA心機能分類Ⅱ度又はⅢ度 ・ LVEFの低下した慢性心不全に対する標準的治療（β遮断薬、ACE阻害薬又はARB、利尿薬など）を受けている ・ アルドステロン拮抗薬を投与されていない患者、又はアルドステロン拮抗薬の休薬が可能とされた低リスク（NYHA心機能分類Ⅱ度）の患者 ・ LVEF ≤ 40% ・ 腎障害の既往が3ヵ月以上、かつスクリーニング時のeGFRが以下を満たす <ul style="list-style-type: none"> - パートA：60mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満 - パートB：30mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²以下 ・ スクリーニング時の血清カリウム値が4.8mEq/L以下 ・ スクリーニング時のSBPが90mmHg以上で低血圧の症状・徴候がない
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 無尿、急性腎不全又はアジソン病の患者 ・ スクリーニング来院前30日以内（アルドステロン拮抗薬非投与患者）又は6ヵ月以内（アルドステロン拮抗薬投与患者）に心不全増悪により入院し、利尿薬を静脈内投与 ・ 急性冠動脈症候群又は不安定冠動脈疾患（無作為割付け前30日以内） ・ アルドステロン拮抗薬治療による高カリウム血症又は急性腎不全による入院歴 ・ レニン阻害薬又はアルドステロン拮抗薬の投与（無作為割付け前30日以内） ・ カリウム保持性利尿薬、高用量アセチルサリチル酸（500mg/日超）、又は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（無作為割付け前7日以降）、あるいは強いCYP2C8阻害剤の投与（無作為割付け前48時間以降）
試験方法	<p>本試験は軽度CKDを対象としたパートAと、中等度CKDを対象としたパートBの2つのパートで構成される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ パートA：対象患者をフィネレノン2.5、5、10mg（3用量）群又はプラセボ群に無作為に割付け、それぞれ1日1回午前中に4週間経口投与した。 ・ パートB：対象患者をフィネレノン2.5、5、10mg 1日1回群、5mg 1日2回（bid）群（4用法用量）、スピロノラクトン25mg→50mg 1日1回（非盲検下に投与）群又はプラセボ群に無作為に割付け、4週間経口投与した。

V. 治療に関する項目

	<p>【試験デザイン】</p> <p>パートA</p> <p>軽度のCKDを有するLVEFの低下した慢性心不全患者</p> <p>無作為化 65例</p> <p>ファイネレノン 10mg 1日1回投与 (17例)</p> <p>ファイネレノン 5mg 1日1回投与 (16例)</p> <p>ファイネレノン 2.5mg 1日1回投与 (16例)</p> <p>プラセボ 1日1回投与 (16例)</p> <p>パートB</p> <p>中等度のCKDを有するLVEFの低下した慢性心不全患者</p> <p>無作為化 392例</p> <p>ファイネレノン 10mg 1日1回投与 (実薬+プラセボ, 67例)</p> <p>ファイネレノン 5mg 1日1回投与 (実薬+プラセボ, 67例)</p> <p>ファイネレノン 2.5mg 1日1回投与 (実薬+プラセボ, 66例)</p> <p>ファイネレノン 5mg 1日2回投与 (実薬を2回, 64例)</p> <p>スピロラクトン 25mg 1日1回投与 (63例)*</p> <p>プラセボ 1日2回投与 (65例)</p> <p>スクリーニング来院</p> <p>ベースライン</p> <p>22±2日</p> <p>29±2日 (試験終了)</p> <p>追跡調査終了</p> <p>スクリーニング期間 (最大14日間)</p> <p>治療薬投与期間 (4週間)</p> <p>追跡調査期間 (2週間)</p> <p>パートAは午前中に投与。パートBのファイネレノン群「1日1回投与」は午前中に実薬、夕方にプラセボを投与し、ファイネレノン5mgとプラセボの「1日2回投与」は午前中と夕方に投与した。 ※：スピロラクトンは、非盲検下に25mgを1日1回午前中に投与し、第15±1日時点で血清カリウム値が4.8mEq/L以下の場合は、50mgに増量することとした。なお、本邦におけるスピロラクトンの承認用量は通常成人1日50～100mg（分割経口投与）である。</p> <p>DMCは、安全性及び忍容性を継続的に評価し、パートAでファイネレノンの安全性及び忍容性が確認された後、パートBを実施することとした。 パートA及びパートB共に、治療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、その患者の治療薬投与を中止した。 - 中央検査機関又は治療実施医療機関で測定した血清カリウム値が5.5mEq/L超で、翌日までの再測定値が5.5mEq/L超 - 中央検査機関又は治療実施医療機関で測定した血清カリウム値が6.0mEq/L超</p>
<p>安全性評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● パートA 主要評価項目：安全性及び忍容性（有害事象等） ● パートB 主要評価項目：投与第3週及び第4週における血清カリウム値のベースラインからの変化量 副次評価項目：安全性及び忍容性（有害事象等）、心機能及び腎機能のバイオマーカー（NT-proBNP、eGFR等）等
<p>解析計画</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● パートA すべての評価項目は記述的に要約した。 ● パートB 安全性主要評価項目：FASを対象とし、欠測値は補完しなかった。血清カリウム値の投与第3週及び第4週の平均値におけるベースラインからの変化量を、投与群、施設及びベースライン時の血清カリウム値を共変量としたANCOVAを用いて算出した。 副次評価項目：すべての副次評価項目は記述的に要約した。投与第4週におけるeGFRのベースラインからの変化量を、投与量、施設及びベースライン時のeGFR値を共変量としたANCOVAを用いて算出した。 ● 解析対象集団 <ul style="list-style-type: none"> ・ SAF：無作為割付けされ、治療薬を投与されたすべての患者 ・ FAS：SAFのうち、ベースライン及びベースライン後の血清カリウム値が得られたすべての患者（パートBのみ）

V. 治療に関する項目

【結果】

■安全性

[パートA]

主要評価項目（安全性及び忍容性）

副作用はフィネレノン投与群で6/49例（12.2%）、プラセボ群で1/16例（6.3%）に認められた。フィネレノン用量群別では2.5mg群 3/16例（18.8%）、5mg群 2/16例（12.5%）、10mg群 1/17例（5.9%）であった。フィネレノン投与群では末梢性浮腫、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、頻尿（以上、2.5mg群）、便秘、多汗症（以上、5mg群）、低血圧（10mg群）が各1例ずつ、プラセボ群では浮動性めまいが1例で認められた。重篤な副作用は認められず、投与中止に至った有害事象はフィネレノン投与群で2例〔血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2.5mg群）、狭心症（5mg群）各1例〕であった。死亡に至った副作用は認められなかった。

[パートB]

主要評価項目（投与第3週及び第4週における血清カリウム値のベースラインからの変化量）

投与開始第3週及び第4週における血清カリウム値のベースラインからの変化量は、フィネレノン2.5mg群で0.04mEq/L、5mg群で0.16mEq/L、10mg群で0.21mEq/L、5mg bid群で0.30mEq/Lであった。また、プラセボ群では0.08mEq/L、スピロノラクトン群では0.45mEq/Lであった。

投与第3週及び第4週の血清カリウム値のベースラインからの変化量（FAS）

	プラセボ群 (n=65)	フィネレノン群				スピロノ ラクトン群 (n=63)
		2.5mg (n=66)	5mg (n=67)	10mg (n=67)	5mg bid (n=64)	
平均変化量（95%CI）	0.08 (-0.01-0.16)	0.04 (-0.04-0.13)	0.16 (0.07-0.24)	0.21 (0.13-0.29)	0.30 (0.21-0.38)	0.45 (0.36-0.54)
プラセボ群との差 (95%CI) ^{a)}	- -	-0.03 (-0.15-0.08)	0.08 (-0.03-0.20)	0.13 (0.02-0.25)	0.22 (0.10-0.34)	0.38 (0.26-0.50)
スピロノラクトン群との差 (95%CI) ^{b)}	- -	-0.41 (-0.53- -0.29)	-0.29 (-0.41- -0.18)	-0.25 (-0.36- -0.13)	-0.16 (-0.28- -0.04)	- -

単位：mEq/LANCOVA（共変量：投与群、施設、血清カリウム値）

a) フィネレノン各用量群－プラセボ群の平均値、b) フィネレノン各用量群－スピロノラクトン群の平均値

副次評価項目

副作用

副作用はフィネレノン投与群で50/264例（18.9%）、プラセボ群で7/65例（10.8%）、スピロノラクトン群で26/63例（41.3%）に認められた。フィネレノン用量群別では、2.5mg群10/66例（15.2%）、5mg群13/67例（19.4%）、10mg群13/67例（19.4%）、5mg bid群14/64例（21.9%）であり、主な事象（フィネレノン投与群、スピロノラクトン群、プラセボ群）は、腎機能障害がそれぞれ7例（2.7%）、12例（19.0%）、1例（1.5%）、高カリウム血症がそれぞれ7例（2.7%）、4例（6.3%）、1例（1.5%）であった。重篤な副作用は、フィネレノン2.5mg群で高カリウム血症及び幻視が各1例、5mg bid群で高カリウム血症が1例、スピロノラクトン群で高カリウム血症が2例、血中カリウム増加、浮動性めまい、腎不全、腎機能障害が各1例であった。フィネレノン5mg群、10mg群、プラセボ群には認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、フィネレノン2.5mg群7例（10.6%）、5mg群3例（4.5%）、10mg群4例（6.0%）、5mg bid群6例（9.4%）、スピロノラクトン群11例（17.5%）、プラセボ群6例（9.2%）で、主な事象は、高カリウム血症がフィネレノン2.5mg群及び5mg bid群で各2例ずつ、スピロノラクトン群で2例、腹痛及び下痢がフィネレノン5mg bid群で2例であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

V. 治療に関する項目

NT-proBNPの変化

NT-proBNPの投与第4週におけるベースラインからの変化量（中央値）は、プラセボ群で23.80pg/mL、フィネレノン2.5mg、5mg、10mg及び5mg bid群でそれぞれ、31.30、-3.40、-193.65、-106.40pg/mL、スピロラクトン群で-170.30pg/mLであった。

NT-proBNPの投与第4週におけるベースラインからの平均変化量（FAS）

		プラセボ群	フィネレノン群				スピロラク トン群
			2.5mg	5mg	10mg	5mg bid	
投与 第4週	症例数	55	57	57	60	52	49
	中央値	23.80	31.30	-3.40	-193.65	-106.40	-170.30
	IQR	-466-415	-426-348	-364-186	-630-102	-581-147	-585-70

単位：pg/mL

eGFRの変化

eGFRの投与第4週におけるベースラインからの変化量（中央値）は、プラセボ群で0.87mL/min/1.73m²、フィネレノン2.5mg、5mg、10mg及び5mg bid群でそれぞれ、-1.06、-1.40、-2.69、-0.85mL/min/1.73m²、スピロラクトン群で-6.70mL/min/1.73m²であった。

eGFRのベースラインからの変化

		プラセボ群	フィネレノン群				スピロラク トン群
			2.5mg	5mg	10mg	5mg bid	
投与 第4週	症例数	57	56	60	59	54	51
	中央値	0.87	-1.06	-1.40	-2.69	-0.85	-6.70
	標準偏差	10.01	6.90	6.56	6.21	9.09	8.67

単位：mL/min/1.73m²

V. 治療に関する項目

②海外第Ⅱ相試験（試験16243/ARTS-DN）^{7,8)}（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カ国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心機能分類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 アジソン病患者 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 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7日前以降）
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、DMC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（検証的解析項目） 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>解析計画</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）を検証した（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）。 欠測値の補完はLOCF法を用いた。ただし、中止例については中止時又は追跡調査時のいずれか高い方のUACRで補完した。 ● 安全性評価項目 すべ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すべての患者 FAS：SAFのうち、ベースライン及びベースライン後のUACR測定値が得られたすべての患者

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

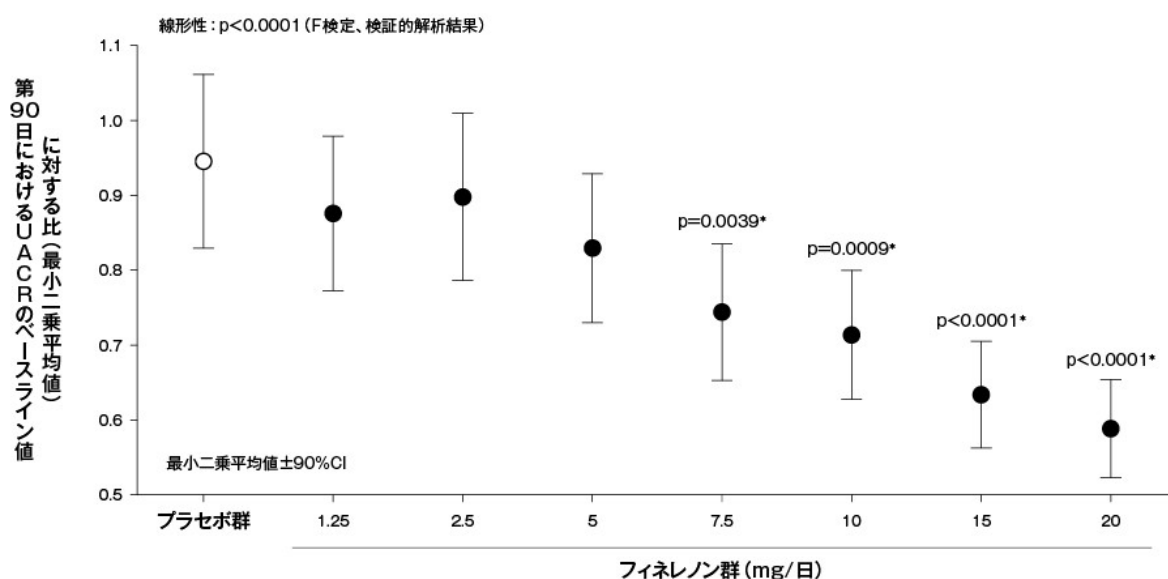
V. 治療に関する項目

【結果】

■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、検証的解析結果)。フィネレノン各用量群とプラセボ群との比較では、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 ^{d)}	0.0039	0.0009	<0.0001	<0.0001	-

LOCF

a) F検定 (フィネレノン用量に対する線形性、検証的解析結果)

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)

d) フィネレノン用量群別の逐次検定において、フィネレノン 5mg群でプラセボ群に対する有意差が認められなかったため検定を終了した

V. 治療に関する項目

■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（3.2%）に認められた。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7例（1.0%）及び0例、血中カリウム増加が5例（0.7%）及び0例であった。治験薬投与中の死亡例は認められなかった。

血清カリウム値に関連する事象

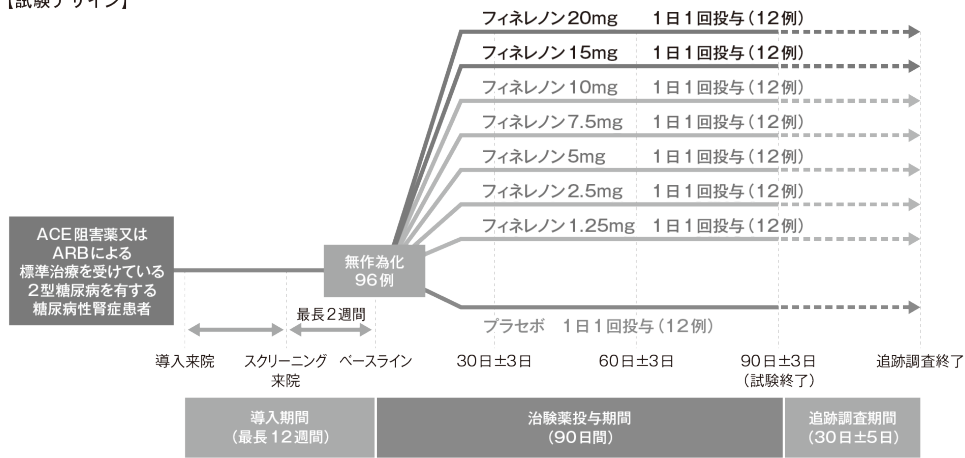
血清カリウム値の投与第90日におけるベースラインからの変化量（平均値±SD）は、プラセボ群で $-0.004 \pm 0.44 \text{mEq/L}$ 、フィネレノン1.25mg、2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg及び20mg群でそれぞれ 0.07 ± 0.33 、 0.09 ± 0.39 、 0.16 ± 0.39 、 0.11 ± 0.40 、 0.14 ± 0.34 、 0.23 ± 0.37 及び $0.17 \pm 0.46 \text{mEq/L}$ であった。

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（抜粋）は、〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉「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。

V. 治療に関する項目

③国内第Ⅱ相試験（試験16816/ARTS-DN Japan）^{9,10)}

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（「②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（「②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、DMC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5.6～6.0mEq/Lの場合は48時間以内に再測定し、血清カリウム値が再び5.6mEq/L以上の場合には治験薬の投与を中止した。</p>
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
解析計画	<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、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（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）。 欠測値の補完はLOCF法を用いた。 ● 安全性評価 すべての安全性の評価項目は記述的に要約した。

V. 治療に関する項目

	<ul style="list-style-type: none"> ● 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すべての患者 FAS：SAFのうち、ベースライン及びベースライン後のUACR測定値が得られたすべての患者
--	--

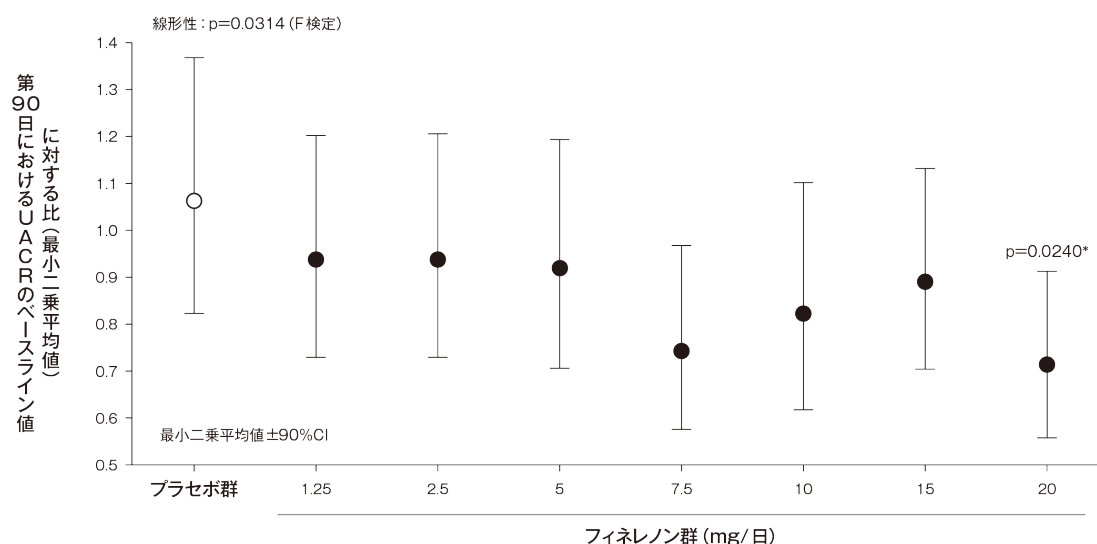
eGFRはCKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) 式による予測値を用いた。

【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）。

第90日におけるUACR (LOCF) 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 ^{d)}	0.0240	

(LOCF)

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)

d) フィネレノン用量群別の逐次検定において、フィネレノン 15mg 群でプラセボ群に対する有意差が認められなかったため検定を終了した

V. 治療に関する項目

■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。治験薬と関連のある重篤な副作用、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 、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（抜粋）は、〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉「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

④海外第Ⅱ相試験（試験14564/ARTS-HF）^{11,12)}（海外データ）

目的	2型糖尿病又は中等度のCKDを有するLVEFの低下した慢性心不全患者を対象に、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エプレレノンと比較検討する。
試験デザイン	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、並行群間比較試験（実施医療機関：25ヵ国173施設）
対象	2型糖尿病又は中等度CKDを有するLVEFの低下した慢性心不全の急性増悪患者1,057例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 慢性心不全の急性増悪により緊急来院し、利尿薬の静脈内投与による治療を受けた、あるいは治療を要する18歳以上の患者 急性増悪による緊急来院前12ヵ月以内に測定したLVEFが40%以下で、血行再建術又は心臓手術の治療歴がない スクリーニング時のBNPが400pg/mL超又はNT-proBNPが1,200pg/mL超 NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ度 標準的治療としてβ遮断薬、ACE阻害薬又はARB、MRA、利尿薬のうち1種類以上の治療を緊急来院前に3ヵ月間以上受けている 2型糖尿病を合併し、スクリーニング時のeGFRが30mL/min/1.73m²以上又は非糖尿病でスクリーニング時にeGFRが30～60mL/min/1.73m² スクリーニング時の血清カリウム値が5.0mEq/L以下 スクリーニング時にSBPが90mmHg以上で低血圧の症状・徴候がない
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 新規の急性心不全又は急性の炎症性心疾患（急性心筋炎等） スクリーニング前30日以内にACSを発症 心原性ショック アジソン病 無作為割付け前48時間にスピロラクトンの投与 無作為割付け前24時間にエプレレノン、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、又は強いCYP2C8阻害剤の投与（無作為割付け7日前以降）
試験方法	<p>対象患者をフィネレノン2.5-5、5-10、7.5-15、10-20、15-20mg（投与第30日に増量）又はエプレレノン（投与第30日及び第60日に増量）に無作為に割付け、1日1回又は隔日の午前中に90日間投与した。</p> <p>【試験デザイン】</p> <p>The flowchart illustrates the trial design starting with 1,057 patients in the 'ベースライン' (Baseline) phase. These patients are randomized into several groups: <ul style="list-style-type: none"> エプレレノン25mg隔日 (222例) エプレレノン50mg¹⁾ (172例) フィネレノン2.5mg (163例) フィネレノン5mg (163例) フィネレノン10mg (167例) フィネレノン15mg (163例) フィネレノン7.5mg (170例) フィネレノン10mg (170例) フィネレノン20mg (163例) フィネレノン15mg (163例) フィネレノン20mg (170例) The trial is divided into four phases: 'スクリーニング期間²⁾' (Screening period), '急性又は不安定期 (1日目～30日目)' (Acute or unstable period), '慢性期 (31日目～90日目)' (Chronic period), and '追跡調査期間 (30日間)' (Follow-up period). </p> <p>試験開始時は、フィネレノン2.5-5mg群、5-10mg群又はエプレレノン群の3群に無作為割付けし、DMC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7.5-15mg群、10-20mg群、15-20mg群の3用量群を追加した。その後は試験終了時にフィネレノンの各用量群の患者数がほぼ同数、かつフィネレノンの各用量群とエプレレノン群の割付け比が最終的に1:1.5となるように無作為割付けを調整した。</p>

V. 治療に関する項目

	<ul style="list-style-type: none"> ・投与第30日：治験実施医療機関で測定した血清カリウム値が5.0mEq/L以下のすべての患者に対し、治験薬を増量した。 ・投与第60日：治験実施医療機関で測定した血清カリウム値が5.0mEq/L以下のすべての患者に対し、エプレレノン群は増量し、フィネレノン各用量群は見せかけの増量を行った。なお、投与第30日時点で増量しなかった患者の血清カリウム値が5.0mEq/L以下の場合は25mg 1日1回投与に増量した。 ・血清カリウム値が以下のいずれかを満たした場合に治験薬の投与を中止した。 - 中央検査機関又は治験実施医療機関で測定したカリウム値が5.6mEq/L～6.0mEq/Lで、48時間以内に再測定したカリウム値が5.6mEq/L以上 - 中央検査機関で測定したカリウム値が6.0mEq/Lを超え、治験実施医療機関で測定したカリウム値が5.6mEq/L以上 - 治験実施医療機関で測定したカリウム値が6.0mEq/L超 <p>※1：本邦におけるエプレレノンの承認用量（慢性心不全）は「通常、成人にはエプレレノンとして1日1回25mgから投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、投与開始から4週間以降を目安に1日1回50mgへ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1日1回隔日25mgから投与を開始し、最大用量は1日1回25mgとする。」である。</p> <p>※2：スクリーニング後、緊急来院から7日以内に適切な患者をフィネレノン各用量群又はエプレレノン群に無作為割付けした。</p>
<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日のNT-proBNPがベースラインから30%を超える低下を示した患者の割合 ●安全性評価項目 有害事象、血清カリウム値 等
<p>解析計画</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●有効性主要評価項目 連続補正を用いたχ^2検定を用いて、フィネレノン各用量群とエプレレノン群を比較した（有意水準：片側5%）。試験の性質が探索的であるため検証的評価は行わなかった。 ●安全性評価項目 すべ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 有効性の解析はFASを、安全性の解析はSAFを対象とした。 <ul style="list-style-type: none"> ・SAF：無作為割付けされ、治験薬を投与されたすべての患者 ・FAS：SAFのうち、NT-proBNPのベースライン値と投与開始後に1回以上の値が得られた患者

V. 治療に関する項目

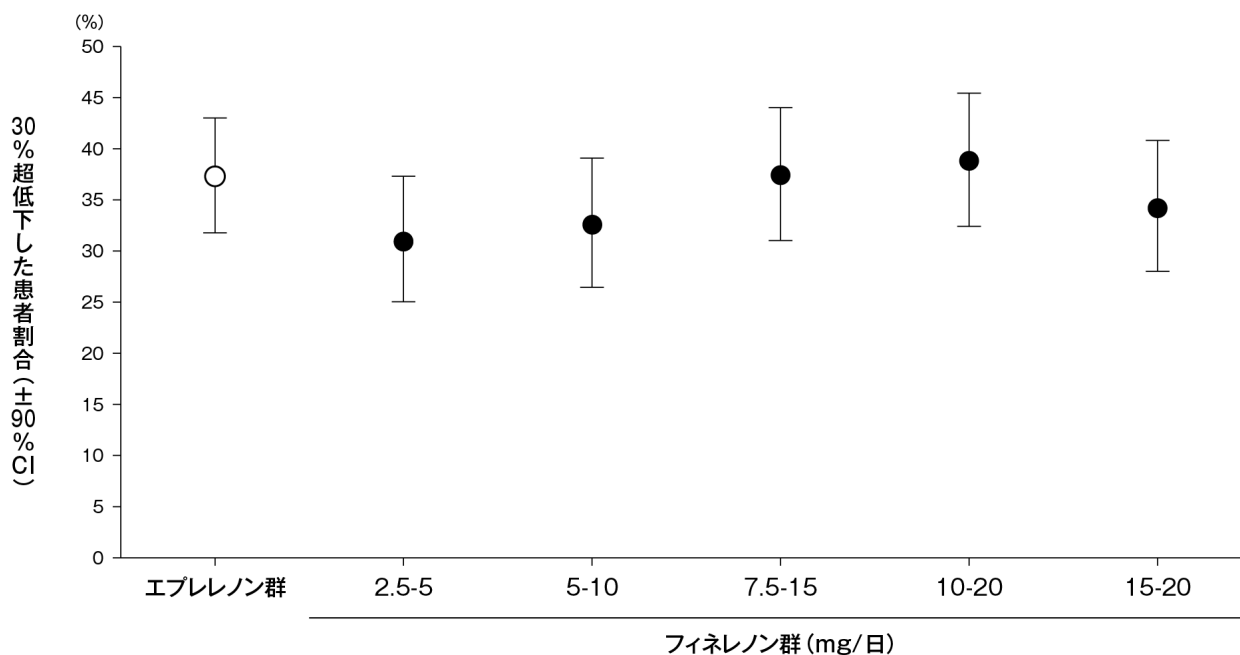
【結果】

■有効性

主要評価項目：投与第90日のNT-proBNPがベースラインから30%を超える低下を示した患者の割合

投与第90日のNT-proBNPがベースラインから30%を超える低下を示した患者の割合は、フィネレノン各用量群で30.9%～38.8%、エプレレノン群で37.2%であった。

第90日のNT-proBNPがベースラインから30%を超える低下を示した患者の割合（FAS）



投与群	エプレレノン群 (n=207)	フィネレノン群				
		2.5-5mg (n=162)	5-10mg (n=157)	7.5-15mg (n=158)	10-20mg (n=160)	15-20mg (n=158)
30%超低下した患者の割合	37.2	30.9	32.5	37.3	38.8	34.2
90%CI ^{a)}	31.6-43.1	24.9-37.4	26.3-39.2	30.9-44.1	32.3-45.5	27.9-40.9
エプレレノン群との差 ^{b)}	—	-6.3	-4.7	0.1	1.6	-3.0
90%CI ^{c)}	—	-14.9-2.3	-13.4-4.0	-8.5-8.8	-7.1-10.2	-11.7-5.7
p値 ^{d)}	—	0.8771	0.7945	0.5000	0.4225	0.6865

単位：%

a) Clopper-Pearson の CI

b) フィネレノン各用量群－エプレレノン群

c) 正確な非条件付き CI

d) 連続補正を用いた片側 χ^2 検定（名目上の p 値）

V. 治療に関する項目

■安全性

副作用

副作用は、フィネレノン投与群で150/834例（18.0%）、エプレレノン群で39/221例（17.6%）に認められた。フィネレノン用量群別では、2.5-5mg群34/172例（19.8%）、5-10mg群28/163例（17.2%）、7.5-15mg群32/167例（19.2%）、10-20mg群27/169例（16.0%）、15-20mg群29/163例（17.8%）であった。主な事象（フィネレノン投与群及びエプレレノン群）は、高カリウム血症が44例（5.3%）及び9例（4.1%）、腎機能障害が20例（2.4%）及び4例（1.8%）、血中クレアチニン増加が12例（1.4%）及び7例（3.2%）であった。

重篤な副作用は、フィネレノン投与群で45例（5.4%）、エプレレノン群で9例（4.1%）に認められた。主な事象（フィネレノン投与群及びエプレレノン群）は、高カリウム血症が23例及び5例、血中カリウム増加が6例及び0例であった。

投与中止に至った有害事象は、フィネレノン投与群109/834例（13.1%）、エプレレノン群32/221例（14.5%）であった。主な事象（フィネレノン投与群及びエプレレノン群）は高カリウム血症が28例（3.4%）及び4例（1.8%）であった。死亡に至った副作用は、フィネレノン2.5-5mg群に1例（突然死）認められた。

血清カリウム値に関連する事象

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、フィネレノン2.5-5mg群、5-10mg群、7.5-15mg群、10-20mg群、15-20mg群でそれぞれ、6例（3.6%）、6例（3.8%）、6例（3.7%）、6例（3.6%）、10例（6.3%）であり、エプレレノン群で10例（4.7%）であった。

注）本剤の承認された用法及び用量（抜粋）は、〈慢性心不全〉「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40mgへ増量する。eGFRが25mL/min/1.73m²以上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

⑤国内第Ⅱ相試験（試験16815/ARTS-HF Japan）^{13,14)}

目的	日本人の2型糖尿病又は中等度のCKDを有するLVEFの低下した慢性心不全患者を対象に、フィネレノンの有効性及び安全性をエプレレノンと比較検討する。
試験デザイン	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、並行群間比較試験（実施医療機関：国内31施設）
対象	2型糖尿病又は中等度CKDを有するLVEFの低下した慢性心不全の急性増悪患者72例
主な選択基準	試験14564と同様 [「④海外第Ⅱ相試験（試験14564/ARTS-HF）」を参照]
主な除外基準	試験14564と同様 [「④海外第Ⅱ相試験（試験14564/ARTS-HF）」を参照]
試験方法	<p>対象患者をフィネレノン2.5-5、5-10、7.5-15、10-20、15-20mg（投与第30日に増量）又はエプレレノン（投与第30日及び第60日に増量）に無作為に割付け、1日1回、午前中に90日間投与した。</p> <p>【試験デザイン】</p> <p>The flowchart illustrates the trial design starting with 72 patients at the screening visit. These patients are randomized into a placebo group (72 cases) and several treatment groups. The treatment groups include: Finerenone 15mg (11 cases), Finerenone 10mg (11 cases), Finerenone 7.5mg (11 cases), Finerenone 5mg (13 cases), Finerenone 2.5mg (13 cases), and Eplerenone 25mg (13 cases). The Finerenone 15mg, 10mg, and 7.5mg groups receive their respective doses from day 1 to day 90. The Finerenone 5mg and 2.5mg groups receive their respective doses from day 1 to day 30, and then increase to 10mg and 15mg respectively from day 31 to day 90. The Eplerenone 25mg group receives 25mg from day 1 to day 30, and increases to 50mg from day 31 to day 90. The timeline includes a screening period (days 1-30), an acute or unstable period (days 1-30), a chronic period (days 31-90), and a follow-up period (30 days). The trial ends at the follow-up period.</p> <p>試験開始時は、フィネレノン群2.5-5mg群、5-10mg群又はエプレレノン群の3群に無作為割付けし、DMCがこれらの用量の安全性及び忍容性を確認後、7.5-15mg群を追加した。更に、7.5-15mg群を含めたすべての用量群の安全性及び忍容性を確認後、10-20mg群、15-20mg群を追加した。その後は試験終了時にフィネレノンの各用量群の患者数がほぼ同数、かつフィネレノンの各用量群とエプレレノン群の割付け比が最終的に1：1となるように無作為割付けを調整した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与第30日：治験実施医療機関で測定した血清カリウム値が5.0mEq/L以下のすべての患者に対し、治験薬を増量した。 ・ 投与第60日：治験実施医療機関で測定した血清カリウム値が5.0mEq/L以下のすべての患者に対し、エプレレノン群は増量し、フィネレノン各用量群は見せかけの増量を行った。 ・ 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、治験薬投与を中止した； - 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 - 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>※1：本邦におけるエプレレノンの承認用量（慢性心不全）は「通常、成人にはエプレレノンとして1日1回25mgから投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、投与開始から4週間以降を目安に1日1回50mgへ増量する。ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1日1回隔日25mgから投与を開始し、最大用量は1日1回25mgとする。」である。</p> <p>※2：スクリーニング後、緊急来院から7日以内に適格な患者をフィネレノン各用量群又はエプレレノン群に無作為割付けした。</p>

V. 治療に関する項目

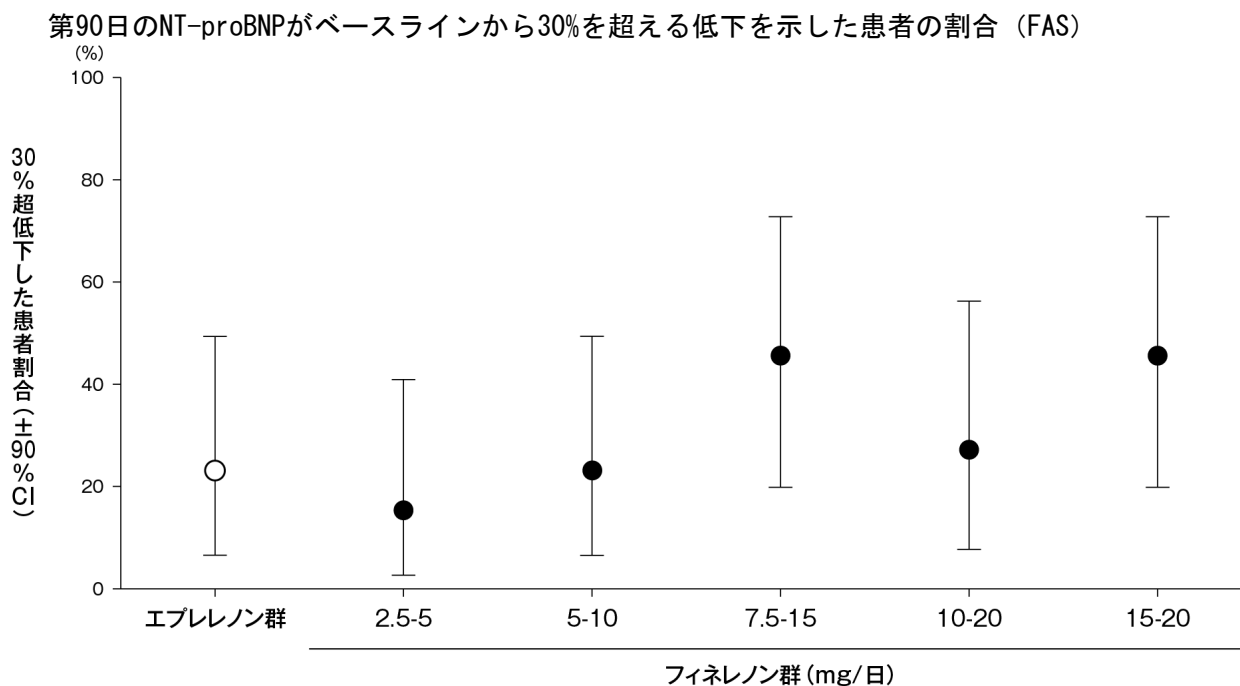
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 有効性主要評価項目 投与第90日のNT-proBNPがベースラインから30%を超える低下を示した患者の割合 ● 安全性評価項目 有害事象、血清カリウム値等
解析計画	<ul style="list-style-type: none"> ● 有効性主要評価項目 Fisherの直接確率検定を用いてフィネレノン各用量群とエプレレノン群を比較した（有意水準：片側0.05）。治験薬を恒久的に（連続5日以上）中止した患者は低下率が30%以下として扱った。試験の性質が探索的であるため検証的評価は行わず、また多重性の調整は行わなかった。 ● 安全性評価 安全性の評価項目は記述的に要約した。 ● 解析対象集団 有効性の解析はFASを、安全性の解析はSAFを対象とした。 <ul style="list-style-type: none"> ・ SAF：無作為割付けされ、治験薬を投与されたすべての患者 ・ FAS：SAFのうち、NT-proBNPのベースライン値と投与開始後に1回以上の値が得られた患者

【結果】

■ 有効性

主要評価項目：投与第90日のNT-proBNPがベースラインから30%を超える低下を示した患者の割合

投与第90日のNT-proBNPがベースラインから30%を超える低下を示した患者の割合は、フィネレノン各用量群で15.4%～45.5%、エプレレノン群で23.1%であった。



V. 治療に関する項目

投与群	エプレレノン 群 (n=13)	フィネレノン群				
		2.5-5mg (n=13)	5-10mg (n=13)	7.5-15mg (n=11)	10-20mg (n=11)	15-20mg (n=11)
30%超低下した患者割合	23.1	15.4	23.1	45.5	27.3	45.5
90%CI ^{a)}	6.6-49.5	2.8-41.0	6.6-49.5	20.0-72.9	7.9-56.4	20.0-72.9
エプレレノン群との差 ^{b)}	—	-7.7	0.0	22.4	4.2	22.4
90%CI ^{c)}	—	-41.6-27.6	-34.7-34.7	-12.9-53.2	-29.3-36.7	-12.9-53.2
p値 ^{d)}	—	0.8391	0.6776	0.2347	0.5899	0.2347

単位：%

a) Clopper-Pearson の CI b) フィネレノン各用量群－エプレレノン群 c) 正確な非条件付き CI

d) 片側 Fisher 検定 (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で14/59例 (23.7%)、エプレレノン群で1/13例 (7.7%) に認められた。主な事象 (フィネレノン投与群及びエプレレノン群) は、高カリウム血症が3例 (5.1%) 及び1例 (7.7%)、血中カリウム増加が2例 (3.4%) 及び0例、血圧低下が2例 (3.4%) 及び0例、脱水が2例 (3.4%) 及び0例であった。

重篤な副作用は、フィネレノン2.5-5mg群で1例 (7.7%、慢性心不全) に認められ、その他の投与群では認められなかった。投与中止に至った有害事象は、フィネレノン投与群で9例 (12.5%) に認められ、エプレレノン群では認められなかった。主な事象は、高カリウム血症3例 (7.5-15mg群2例、15-20mg群1例)、慢性心不全2例 (2.5-5mg群及び10-20mg群に各1例) であった。死亡に至った副作用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の平均値±SDはフィネレノン2.5-5mg群、5-10mg群、7.5-15mg群、10-20mg群、15-20mg群で、それぞれ0.256±0.364、0.082±0.460、0.217±0.402、0.514±0.615及び0.325±0.462mEq/Lであり、エプレレノン群で0.336±0.589mEq/Lであった。

注) 本剤の承認された用法及び用量 (抜粋) は、〈慢性心不全〉「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40mgへ増量する。eGFRが25mL/min/1.73m²以上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

(4) 検証的試験

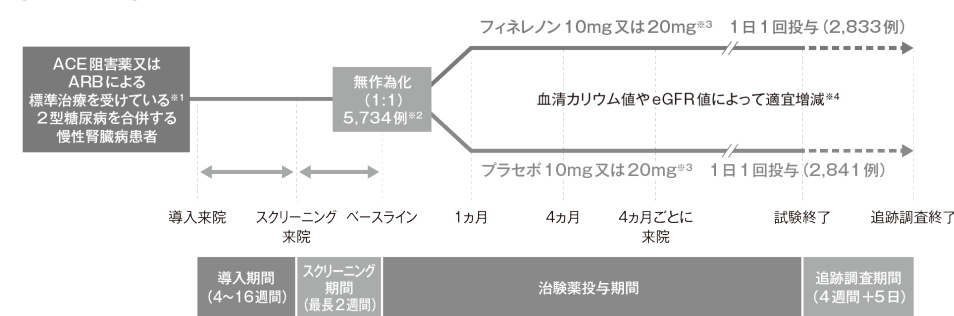
1) 有効性検証試験

〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉

① 国際共同第Ⅲ相試験（試験16244/FIDELIO-DKD）^{15, 16)}

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、標準治療に上乘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¹⁷⁾ 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心機能分類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7日前以降）
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	
血清カリウム値 (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時間以内に血清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。
<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5,734例中60例はGCP違反のためすべての解析から除外し、5,674例 (フィネレノン群 2,833例、プラセボ群2,841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>	
有効性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 主要評価項目 (検証的解析項目) 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、すべ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 <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>
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)
解析計画	<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。 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。 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。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、「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%）。 <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。 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。 ●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、地域、人種、ベースライン時のeGFR、UACR、血清カリウム値、SBP、BMI、HbA1c、心血管疾患既往の有無、SGLT2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の点推定値とその両側95%CIを算出した。 ●日本人部分集団解析 日本人集団を対象に、すべ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すべての患者 SAF：無作為割付けされ、治験薬を1回以上投与されたすべての患者

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=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)	181 (87.4)
	≥ 4.8 ~ ≤ 5	333 (11.8)	349 (12.3)	13 (6.3)	18 (8.7)
	> 5	197 (7.0)	196 (6.9)	7 (3.4)	8 (3.9)
	欠測	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	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)	23 (11.1)
	≥ 45 ~ < 60	972 (34.3)	928 (32.7)	82 (39.4)	63 (30.4)
	≥ 25 ~ < 45	1,476 (52.1)	1,505 (53.0)	106 (51.0)	116 (56.0)
	< 25	66 (2.3)	69 (2.4)	3 (1.4)	5 (2.4)
	欠測	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	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	0
	≥ 30 ~ < 300	350 (12.4)	335 (11.8)	21 (10.1)	30 (14.5)
	≥ 300	2,470 (87.2)	2,493 (87.8)	187 (89.9)	177 (85.5)
	欠測	2 (<0.1)	1 (<0.1)	0	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)	193 (93.2)
	ACE阻害薬	950 (33.5)	992 (34.9)	19 (9.1)	14 (6.8)
	β遮断薬	1,462 (51.6)	1,506 (53.0)	35 (16.8)	48 (23.2)
	利尿薬	1,577 (55.7)	1,637 (57.6)	59 (28.4)	74 (35.7)
	糖尿病治療薬	2,747 (97.0)	2,777 (97.7)	204 (98.1)	201 (97.1)
	インスリン/アナログ	1,843 (65.1)	1,794 (63.1)	92 (44.2)	85 (41.1)
	DPP4阻害薬	764 (27.0)	758 (26.7)	133 (63.9)	130 (62.8)
	GLP-1受容体作動薬	189 (6.7)	205 (7.2)	23 (11.1)	25 (12.1)
	SGLT2阻害薬	124 (4.4)	135 (4.8)	17 (8.2)	16 (7.7)
	ビグアナイド系薬	1,251 (44.2)	1,239 (43.6)	75 (36.1)	73 (35.3)
	スルホンアミド系薬	654 (23.1)	673 (23.7)	70 (33.7)	61 (29.5)
	αグルコシダーゼ阻害薬	163 (5.8)	161 (5.7)	42 (20.2)	40 (19.3)
	メグリチニド系薬	168 (5.9)	155 (5.5)	15 (7.2)	24 (11.6)
	チアゾリジンジオン系薬	124 (4.4)	105 (3.7)	35 (16.8)	25 (12.1)

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)。

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

V. 治療に関する項目

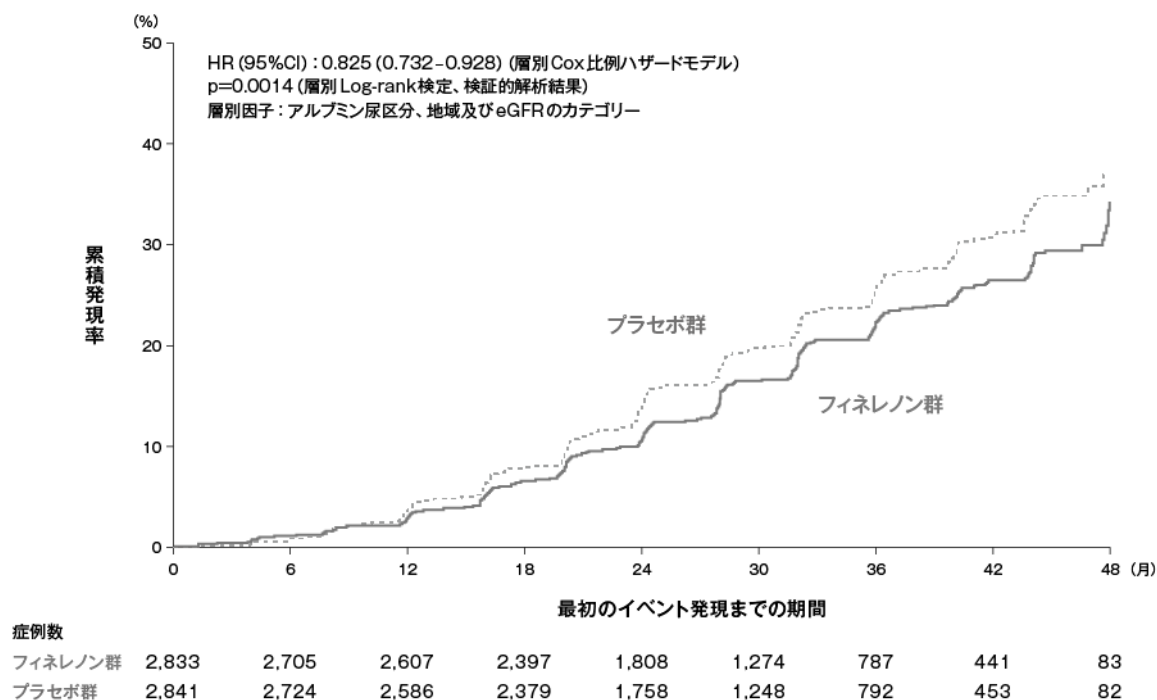
0.825 (0.732-0.928) であり、発現リスクを18%有意に減少させた ($p=0.0014^a$)、検証的解析結果)。1年あたりの発現率はフィネレノン群で7.59%/年、プラセボ群で9.08%/年であった。また、36ヵ月時点^{b)}での累積発現率^{c)}に基づくNNT (1件のイベントの発現を抑制するために必要な治療例数)は29であった。

a) HR 及び 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) により算出

b) 全観察期間の中央値 (32 ヶ月) に最も近い評価時点の値を示す。

c) 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各構成要素の発現率 (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 (検証的解析結果)
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^{b)}での累積発現率^{c)}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)}。逐次検定を終了し、事前に規定された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 のカテゴリー）

b) 全観察期間の中央値（32 ヶ月）に最も近い評価時点の値を示す。

c) Kaplan-Meier 推定値

心血管複合エンドポイント及び各構成要素の発現率（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

V. 治療に関する項目

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 (検証的解析結果)
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
すべての初回入院	1,263 (44.6)	22.56	1,321 (46.5)	23.87	0.946 (0.876-1.022)	0.162
4ヵ月のUACRの変化	-	-	-	-	0.688 (0.662-0.715) ^{a)}	<0.001
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 (0.648-0.900)	0.001
eGFR \geq 57%の低下 (4週間以上)	167 (5.9)	2.41	245 (8.6)	3.54	0.675 (0.555-0.822)	<0.001

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)

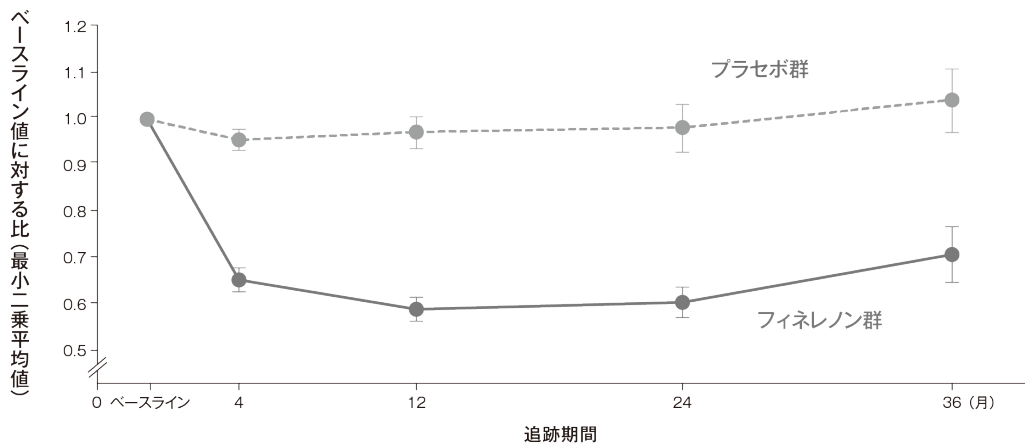
- a) ベースラインから第 4 ヶ月までの変化のプラセボに対する比の点推定値 [ANCOVA (共変量: 投与群、層別因子、UACR)]、欠測値は直近の来院時データで補完
- b) 副次腎複合エンドポイント: 腎不全の発症 [90 日間以上の慢性透析 (血液透析又は腹膜透析) の開始又は腎移植]、4 週間以上持続するベースライン値から 57%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死の発現までの期間

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であった。フィネレノン群の4ヵ月後のUACRはベースラインから34.7%低下した。

UACRのベースラインからの変化 (FAS)



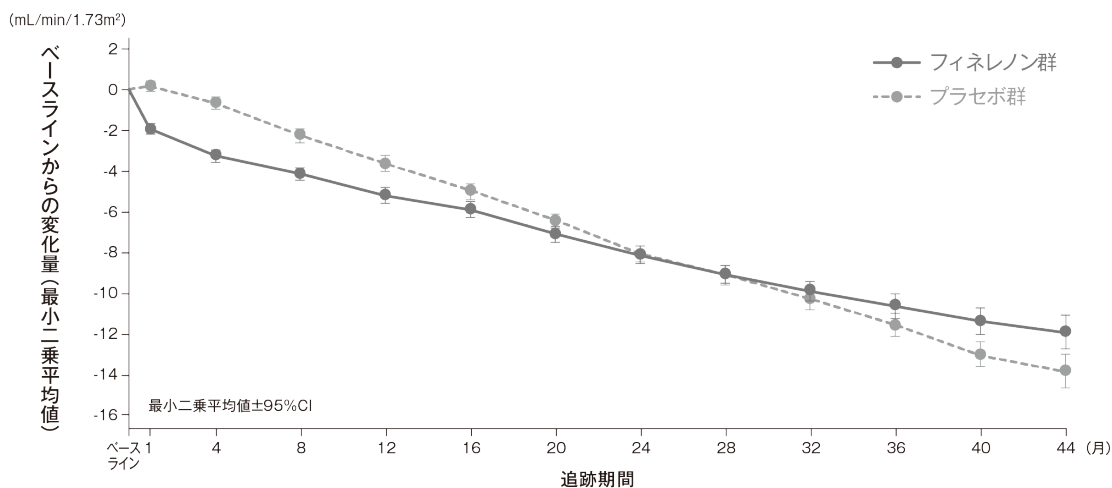
症例数

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、高カリウム血症が43例（1.5%）及び12例（0.4%）、血中カリウム増加が10例（0.4%）及び4例（0.1%）、血中クレアチニン増加が4例（0.1%）及び2例（<0.1%）、腎障害が4例（0.1%）及び3例（0.1%）、痒みが4例（0.1%）及び1例（<0.1%）、下痢が3例（0.1%）及び8例（0.3%）、急性腎障害が3例（0.1%）及び3例（0.1%）、発疹が3例（0.1%）及び1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 5.5mEq/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%）、 6.0mEq/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）

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。

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 \geq 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)
非致死の脳卒中	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)
すべての初回入院	73 (35.1)	14.03	96 (46.4)	21.19	0.664 (0.490-0.900)
4ヵ月の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 \geq 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)

日本人集団における主要評価項目及びすべての副次評価項目の解析は探索的に実施した。

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）]、欠測値は直近の来院時データで補完

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（1.5%）に認められた。フィネレノン群では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%）に認められ、プラセボ群では倦怠感、傾眠、CKD、腎障害が各1例（0.5%）に認められた。

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（抜粋）は、〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉「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）^{18, 19)}

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¹⁷⁾ 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心機能分類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7日前以降）
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違反のためすべ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（検証的解析項目） 心血管複合エンドポイント（心血管死・非致死的心筋梗塞・非致死的大脑卒中・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 すべ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時点から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>解析計画</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疾患の既往の有無）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、eGFRのカテゴリー及び心血管疾患の既往の有無）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調整された両側p値0.049674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、地域、人種、ベースライン時のeGFR、UACR、血清カリウム値、SBP、BMI、HbA1c、心血管疾患既往の有無、SGLT2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の点推定値とその両側95%CIを算出した。●日本人部分集団解析 日本人集団を対象に、すべ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すべての患者 SAF：無作為割付けされ、治験薬を1回以上投与されたすべての患者
--	--

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 (kg/m ²)	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)
	SGLT2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）

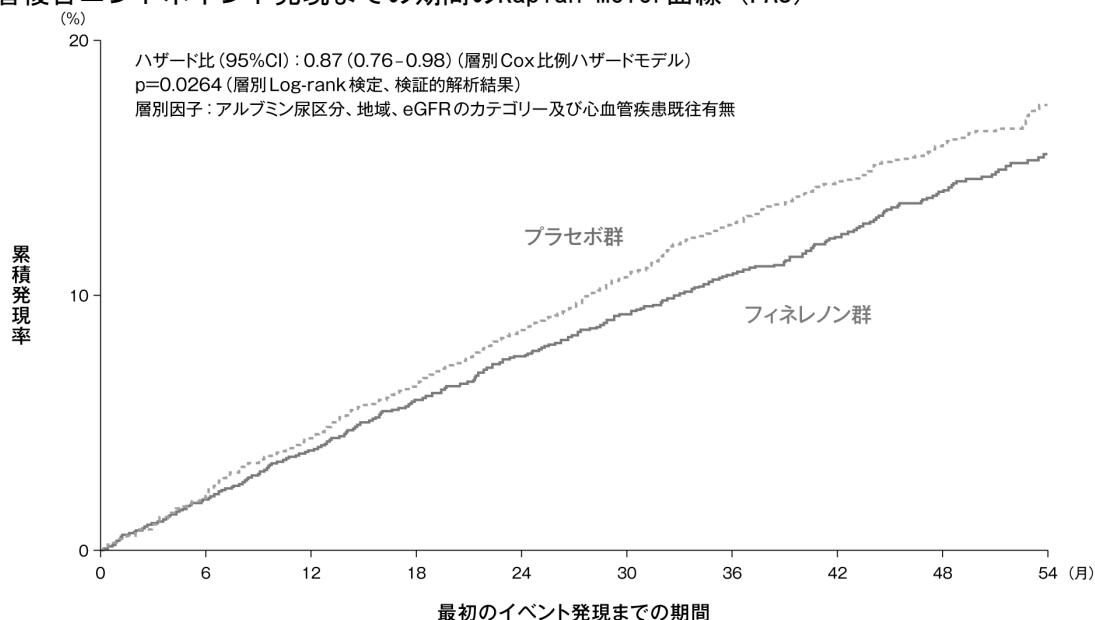
治験薬の投与期間（中央値）はフィネレノン群35.877ヵ月、プラセボ群35.893ヵ月であった（FAS）。心血管複合エンドポイントにおけるプラセボ群に対するフィネレノン群のHR（両側95%CI）は0.87（0.76-0.98）^{a)}であり、発現リスクを13%有意に低下させた（ $p=0.0264$ 、検証的解析結果）^{a)}。1年あたりの発現率はフィネレノン群で3.87%/年、プラセボ群で4.45%/年であった。また、42ヵ月時点^{b)}での累積発現率^{c)}に基づくNNT（1件のイベントの発現を抑制するために必要な治療例数）は47であった。

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疾患の既往の有無）

b) 全観察期間の中央値（41ヵ月）に最も近い評価時点の値を示す。

c) 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各構成要素の発現率（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 (検証的解析結果)
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
非致死的大脑卒中	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)}。逐次検定を終了し、事前に規定された手順に従って以降の副次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（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疾患の既往の有無）

腎複合エンドポイント及び各構成要素の発現率（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 (検証的解析結果)
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						
すべての初回入院	1,573 (42.7)	16.91	1,605 (43.8)	17.52	0.97 (0.90-1.04)	0.3558
全死亡	333 (9.0)	2.68	370 (10.1)	3.01	0.89 (0.77-1.04)	0.1337
4カ月のUACRの変化	—	—	—	—	0.68 (0.65-0.70) ^{a)}	<0.0001
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 (0.60-0.99)	0.0406
eGFR \geq 57%の低下 (4週間以上)	90 (2.4)	0.79	116 (3.2)	1.02	0.76 (0.58-1.00)	0.0533

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、eGFR のカテゴリー及び心血管疾患の既往の有無）

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）]、欠測値は直近の来院時データで補完

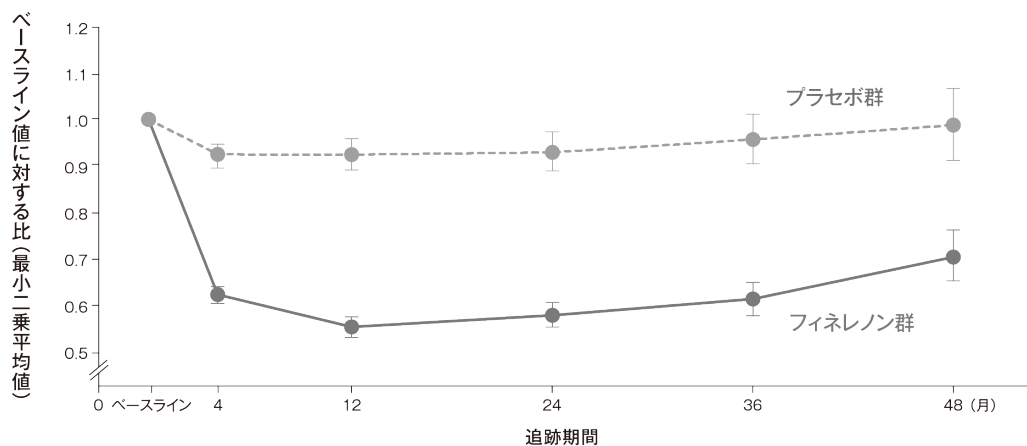
b) 副次腎複合エンドポイント：腎不全の発症 [90 日間以上の慢性透析（血液透析又は腹膜透析）の開始又は腎移植]、4 週間以上持続するベースライン値から 57%以上の持続的な eGFR 低下、腎臓死の発現までの期間

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であった。フィネレノン群の4ヵ月後のUACRはベースラインから37.5%低下した。

UACRのベースラインからの変化 (FAS)



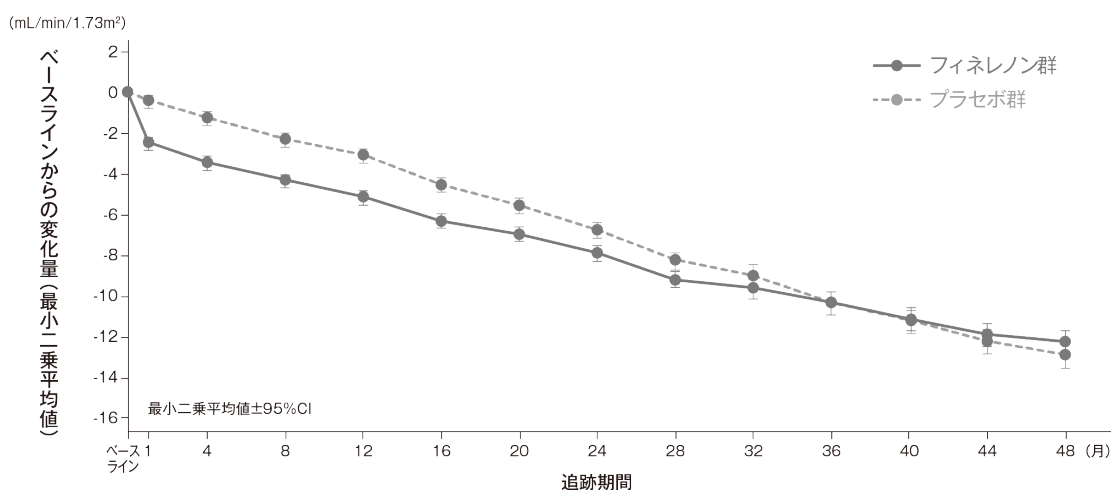
症例数

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、高カリウム血症が28例（0.8%）及び5例（0.1%）、下痢が10例（0.3%）及び3例（<0.1%）、血中カリウム増加が7例（0.2%）及び0例、糸球体ろ過率減少が6例（0.2%）及び1例（<0.1%）、急性腎障害が5例（0.1%）及び1例（<0.1%）、発疹が4例（0.1%）及び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、フィネレノン群では認められず、プラセボ群で肝細胞癌及び死亡（詳細不明）がそれぞれ1例（<0.1%）ずつであった。

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であった。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 5.5 mEq/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%）、 6.0 mEq/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。

a) ハザード比及び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、eGFRのカテゴリー及び心血管疾患既往有無）

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					
すべての初回入院	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 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、eGFR のカテゴリー及び心血管疾患の既往の有無）

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）]、欠測値は直近の来院時データで補完

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、血中カリウム増加がそれぞれ5例（2.0%）及び1例（0.4%）、高カリウム血症が4例（1.6%）及び1例（0.4%）、肝障害が2例（0.8%）及び0例、下痢が2例（0.8%）及び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、プラセボ群では肝細胞癌及び膵臓癌が各1例（0.4%）に認められた。

治験薬の投与中止に至った副作用は、フィネレノン群8例（3.2%）、プラセボ群6例（2.4%）に認められ、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%）、プラセボ群では発疹2例（0.8%）、虚血性視神経障害、肝細胞癌、膵臓癌及び頻尿が各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、プラセボ群で肝細胞癌1例（0.4%）が認められた。

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（抜粋）は、〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉「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

〈慢性心不全〉

① 国際共同第Ⅲ相試験（試験20103/FINEARTS-HF）^{20, 21)}

目的	LVEFが40%以上の心不全患者を対象に、心血管複合エンドポイントの発現率の低下に関する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37ヵ国654施設）
対象	LVEFが40%以上の慢性心不全患者 6,001例（うち日本人286例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・40歳以上の慢性心不全患者 ・NYHA心機能分類Ⅱ～Ⅳ度 ・無作為化前に30日間以上利尿薬が投与されている患者 ・スクリーニング前12ヵ月以内にLVEF 40%以上と確認された患者 ・スクリーニング前12ヵ月以内に以下の心臓の器質的異常を1つ以上認める患者 <ul style="list-style-type: none"> - 左房径（LAD）$\geq 3.8\text{cm}$、左房面積（LAA）$\geq 20\text{cm}^2$、左房容積係数（LAVI）$> 30\text{mL/m}^2$、左室心筋重量係数（LVMI）$\geq 115\text{g/m}^2$（男性）/$\geq 95\text{g/m}^2$（女性）、中隔厚又は左室後壁厚$\geq 1.1\text{cm}$ ・無作為化前90日以内（心不全治療の開始/変更を要する心不全による入院、又は利尿薬の静脈内投与を要する心不全による緊急受診をした場合）又は30日以内（過去90日以内に心不全による入院又は緊急受診がない場合）に以下のいずれかの条件を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> - 洞調律かつ発作性心房細動がない患者：NT-proBNP300pg/mL以上（BNP100pg/mL以上） - 心房細動がある患者又は心房細動の有無が不明の患者：NT-proBNP900pg/mL以上（BNP300pg/mL以上）
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時又は無作為割付け時のeGFRが25mL/min/1.73m^2未満 ・スクリーニング時又は無作為割付け時の血清又は血漿中のカリウム値が5.0mEq/L超 ・無作為化前90日以内に心筋梗塞又は駆出率低下を来す可能性のあるイベントの発症 ・スクリーニング時又は無作為割付け時のSBPが、3剤未満の治療下において2回連続160mmHg以上、又は治療状況を問わず2回連続180mmHg以上 ・強いCYP3A4阻害剤又は中等度以上のCYP3A4誘導剤の投与（無作為割付け7日前以降及び治験薬投与期間中）
試験方法	<p>対象患者をフィネレノン（10mg、20mg又は40mg）群又はプラセボ群に無作為に割付け、それぞれ1日1回、毎日ほぼ同時刻（午前中が望ましい）に経口投与した。</p> <p>【用法・用量】 ベースライン時のeGFR値に基づいて、開始用量及び用量範囲の調整を以下のよう に決定した；</p> <ul style="list-style-type: none"> ● eGFRが60mL/min/1.73m^2以下の場合：開始用量は10mg、維持用量は20mg、用量範囲は10mg～20mg。 ● eGFRが60mL/min/1.73m^2を超える場合：開始用量は20mg、維持用量は40mg、用量範囲は10mg～40mg。 <p>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には、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、以下の血清カリウム値に基づく用量調節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

試験方法	<p>血清カリウム値に基づく用量調節基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>血清カリウム値 (mEq/L)</th> <th>用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">治験薬投与時</td> </tr> <tr> <td>5.0未満</td> <td>40mg1日1回の場合：用量を維持する。 20mg1日1回の場合： ベースラインのeGFRが60mL/min/1.73m²超なら40mg1日1回に増量^{a)}する。 ベースラインのeGFRが60mL/min/1.73m²以下なら用量を維持する。 10mg1日1回の場合：20mg1日1回に増量する^{a)}。 a) eGFRの低下率が30%未満の場合に限る</td> </tr> <tr> <td>5.0～5.5未満</td> <td>用量を維持する。</td> </tr> <tr> <td>5.5～6.0未満</td> <td>40mg1日1回の場合：20mg1日1回に減量する。 20mg1日1回の場合：10mg1日1回に減量する。 10mg1日1回の場合：投与を中断する。 いずれの場合も、72時間以内に血清カリウム値を再測定する。</td> </tr> <tr> <td>6.0以上</td> <td>投与を中断し、72時間以内に血清カリウム値を再測定する。</td> </tr> <tr> <td colspan="2">治験薬投与中断時</td> </tr> <tr> <td>5.5未満</td> <td>10mg1日1回から治験薬投与を再開する。</td> </tr> <tr> <td>5.5以上</td> <td>治験薬投与の中断を継続する。引き続き血清カリウム値をモニタリングし、5.5mEq/L未満を示した後、10mg1日1回投与から治験薬を再開する。ただし、血清カリウム値が6.0mEq/L以上で中断した場合は、5.0mEq/L未満を示した後、10mg1日1回投与から治験薬を再開する。</td> </tr> </tbody> </table>	血清カリウム値 (mEq/L)	用量	治験薬投与時		5.0未満	40mg1日1回の場合：用量を維持する。 20mg1日1回の場合： ベースラインのeGFRが60mL/min/1.73m ² 超なら40mg1日1回に増量 ^{a)} する。 ベースラインのeGFRが60mL/min/1.73m ² 以下なら用量を維持する。 10mg1日1回の場合：20mg1日1回に増量する ^{a)} 。 a) eGFRの低下率が30%未満の場合に限る	5.0～5.5未満	用量を維持する。	5.5～6.0未満	40mg1日1回の場合：20mg1日1回に減量する。 20mg1日1回の場合：10mg1日1回に減量する。 10mg1日1回の場合：投与を中断する。 いずれの場合も、72時間以内に血清カリウム値を再測定する。	6.0以上	投与を中断し、72時間以内に血清カリウム値を再測定する。	治験薬投与中断時		5.5未満	10mg1日1回から治験薬投与を再開する。	5.5以上	治験薬投与の中断を継続する。引き続き血清カリウム値をモニタリングし、5.5mEq/L未満を示した後、10mg1日1回投与から治験薬を再開する。ただし、血清カリウム値が6.0mEq/L以上で中断した場合は、5.0mEq/L未満を示した後、10mg1日1回投与から治験薬を再開する。
	血清カリウム値 (mEq/L)	用量																	
治験薬投与時																			
5.0未満	40mg1日1回の場合：用量を維持する。 20mg1日1回の場合： ベースラインのeGFRが60mL/min/1.73m ² 超なら40mg1日1回に増量 ^{a)} する。 ベースラインのeGFRが60mL/min/1.73m ² 以下なら用量を維持する。 10mg1日1回の場合：20mg1日1回に増量する ^{a)} 。 a) eGFRの低下率が30%未満の場合に限る																		
5.0～5.5未満	用量を維持する。																		
5.5～6.0未満	40mg1日1回の場合：20mg1日1回に減量する。 20mg1日1回の場合：10mg1日1回に減量する。 10mg1日1回の場合：投与を中断する。 いずれの場合も、72時間以内に血清カリウム値を再測定する。																		
6.0以上	投与を中断し、72時間以内に血清カリウム値を再測定する。																		
治験薬投与中断時																			
5.5未満	10mg1日1回から治験薬投与を再開する。																		
5.5以上	治験薬投与の中断を継続する。引き続き血清カリウム値をモニタリングし、5.5mEq/L未満を示した後、10mg1日1回投与から治験薬を再開する。ただし、血清カリウム値が6.0mEq/L以上で中断した場合は、5.0mEq/L未満を示した後、10mg1日1回投与から治験薬を再開する。																		
<p>【試験デザイン】</p> <p>※1：GCP違反が認められた15例を除く。 ※2：eGFR60mL/min/1.73m²超の患者は開始用量20mg、目標用量40mg、eGFR25mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²以下の患者は開始用量10mg、目標用量20mgとした。 ※3：血清カリウム値あるいは安全性上の理由に基づき用量調節を実施した。</p>																			
有効性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 主要評価項目（検証的解析項目） 心血管複合エンドポイントの発現 [心血管死及びすべての心不全イベント（初発及び再発を含む心不全による入院または緊急受診）] ● 副次評価項目 すべての心不全イベント、第6、9及び12ヵ月におけるKCCQ-TSSのベースラインからの変化量、第12ヵ月におけるNYHA心機能分類のベースラインからの改善、50%腎複合エンドポイント（4週間以上持続するベースライン値から50%以上の持続的なeGFR低下、持続的なeGFRの15mL/min/1.73m²未満への低下、透析の開始又は腎移植）発現までの期間、全死亡までの期間 ● その他の評価項目 心血管死 等 																		

V. 治療に関する項目

安全性評価項目	有害事象、血清カリウム値、血圧、NT-proBNP 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)
解析計画	<p>●有効性評価項目 有効性主要評価項目の主解析として、Andersen-Gillモデル（層別因子：地域及びLVEF [60%未満、60%以上]）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。発現率比の点推定値とその両側95%CIをAndersen-Gillモデルにより算出した。また、Nelson-Aalen推定値のプロットを作成し、イベントの累積発現率を示した。</p> <p>有効性主要評価項目の補足的解析（その他の評価項目）として、主要評価項目の構成要素である心血管死までの期間について、層別Cox比例ハザードモデル（層別因子：地域及びLVEF [60%未満、60%以上]）を用いてハザード比の点推定値とその両側95%CIを算出した。</p> <p>副次評価項目について、すべての（初発及び再発）イベントの評価は主要評価項目の主解析と同様の解析を行い、イベントの最初の発現までの期間及び全死亡までの期間は補足的解析の心血管死までの期間と同様の解析を行った。KCCQ-TSSのベースラインからの変化量は、mixed-effects model for repeated measures (MMRM) 解析（共変量：投与群、ベースライン、来院、ベースラインと来院の交互作用及び層別因子）を用いてフィネレノン群とプラセボ群の差及びその両側95%CIを算出した。NYHA心機能分類のベースラインからの改善は、ロジスティック回帰モデル（共変量：投与群及び層別因子）を用いてプラセボ群に対するフィネレノン群のオッズ比及びその両側95%CIを算出した。</p> <p>主要評価項目及び副次評価項目（全死亡までの期間を除く）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。有効性の中間解析を考慮し、最終解析の逐次検定には調整後の両側有意水準$\alpha = 0.04967$を用いた。副次評価項目の逐次検定手順のうち、KCCQ及びNYHA心機能分類についてはBonferroni-Holm法を用いて同時に検定することとした。すべての心不全イベントで統計学的な有意差（$\alpha = 0.04967$）が認められた場合、KCCQ及びNYHA心機能分類のうち少なくとも一方について両側有意水準$\alpha/2$で統計学的に有意であれば、もう一方の評価項目を両側有意水準αで検定することとした。検定の結果が有意でなく、逐次検定が中止となった場合、残りの副次評価項目の検定は探索的に実施した。</p> <p>また、主要評価項目で統計学的な有意差（$\alpha = 0.04967$）が認められた場合、副次評価項目の全死亡までの期間（両側有意水準$\alpha = 0.05$）について検定することとした。</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て、年齢、性別、地域、人種、ベースライン時のLVEF、eGFR、UACR、NT-proBNP、血清カリウム値、SBP、BMI、ECGにおける心房細動の有無、糖尿病の有無、無作為化前の心不全イベントからの期間、NYHA心機能分類、SGLT2阻害薬投与の有無、ACE阻害薬あるいはARB又はARNIの使用の有無について、事前に規定した部分集団解析を実施した。両群の比較は層別Andersen-Gillモデルを用いて発現率比を算出した。</p> <p>●日本人部分集団解析 日本人集団を対象に、すべての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すべての患者 SAF：無作為割付けされ、治験薬を1回以上投与されたすべての患者</p>

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=3,003)	プラセボ群 (n=2,998)	フィネレノン群 (n=143)	プラセボ群 (n=143)
年齢 (歳)		71.94±9.60	72.04±9.69	75.65±9.70	76.76±9.39
性別-男性		1,648 (54.9)	1,621 (54.1)	96 (67.1)	92 (64.3)
BMI (kg/m ²)		29.88±6.10	30.00±6.13	24.35±4.65	23.62±4.31
LVEF (%)		52.64±7.82	52.49±7.81	55.26±9.88	54.91±9.32
LVEF (%) の カテゴリー	< 60	2,422 (80.7)	2,424 (80.9)	96 (67.1)	96 (67.1)
	≥ 60	575 (19.1)	572 (19.1)	47 (32.9)	47 (32.9)
NYHA 心機能分類	II度	2,081 (69.3)	2,065 (68.9)	131 (91.6)	128 (89.5)
	III度	903 (30.1)	910 (30.4)	12 (8.4)	15 (10.5)
	IV度	18 (0.6)	23 (0.8)	0	0
	欠測	1 (<0.1)	0	0	0
併存症	糖尿病	1,217 (40.5)	1,222 (40.8)	58 (40.6)	59 (41.3)
	心房細動	1,165 (38.8)	1,128 (37.6)	63 (44.1)	57 (39.9)
	慢性腎臓病	564 (18.8)	549 (18.3)	46 (32.2%)	47 (32.9%)
心不全イベント からの期間	≤ 7日	609 (20.3)	610 (20.3)	6 (4.2)	13 (9.1)
	> 7日～ ≤ 3ヵ月	1,030 (34.3)	998 (33.3)	61 (42.7)	52 (36.4)
	> 3ヵ月又はイ ベントなし	1,364 (45.4)	1,390 (46.4)	76 (53.1)	78 (54.5)
血清カリウム値 (mEq/L)		4.38±0.48	4.37±0.47	4.29±0.40	4.27±0.41
収縮期血圧 (mmHg)		129.47±15.35	129.30±15.30	126.96±17.44	127.29±17.76
eGFR (mL/min/1.73m ²)		61.94±19.42	62.27±20.04	50.71±14.79	49.45±15.55
eGFR (mL/min/ 1.73m ²)のカテ ゴリー	< 60	1,451 (48.3)	1,437 (47.9)	103 (72.0)	107 (74.8)
	≥ 60	1,552 (51.7)	1,561 (52.1)	40 (28.0)	36 (25.2)
NT-proBNP (pg/mL) ^{a)}		932.93±3.10	921.94±3.10	1330.45±2.39	1228.14±2.86
UACR (mg/g) ^{b)}		18.00 (7.00- 67.00)	19.00 (7.00- 66.50)	26.00 (10.00- 111.00)	29.50 (13.00- 99.00)
UACR (mg/g) のカテゴリー	< 30	1,765 (58.8)	1,746 (58.2)	74 (51.7)	71 (49.7)
	≥ 30～< 300	844 (28.1)	868 (29.0)	53 (37.1)	54 (37.8)
	≥ 300	292 (9.7)	282 (9.4)	16 (11.2)	17 (11.9)
	欠測	102 (3.4)	102 (3.4)	0	1 (0.7)
併用薬	ループ利尿薬	2,618 (87.2)	2,621 (87.4)	133 (93.0)	136 (95.1)
	サイアザイド 利尿薬	429 (14.3)	402 (13.4)	10 (7.0)	10 (7.0)
	ACE 阻 害 薬 /ARB/ARNI	2,379 (79.2)	2,380 (79.4)	106 (74.1)	104 (72.7)
	β 遮断薬	2,541 (84.6)	2,554 (85.2)	119 (83.2)	115 (80.4)
	SGLT2阻害薬	393 (13.1)	424 (14.1)	30 (21.0)	29 (20.3)

a) 幾何平均値±幾何標準偏差

b) 中央値 (IQR)

その他の数値は平均値±標準偏差又はn (%) で示す。

V. 治療に関する項目

<全体集団>

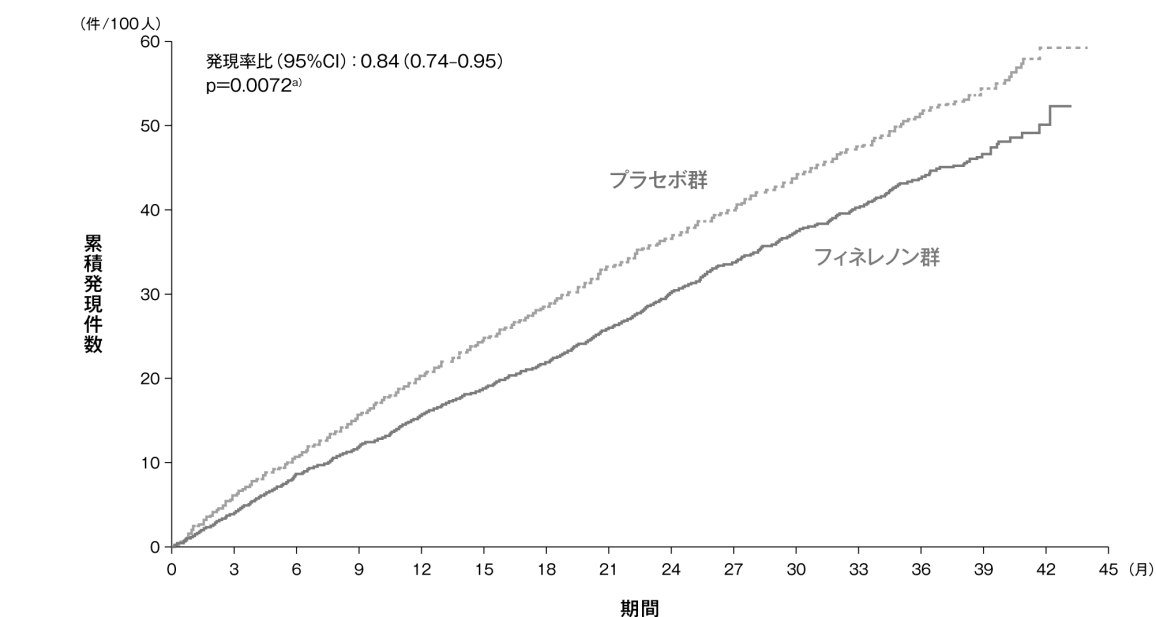
■有効性（全体集団）

主要評価項目（心血管複合エンドポイント）

治験薬の投与期間（中央値）はフィネレノン群28.03ヵ月、プラセボ群28.07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発現率比（両側95%CI）は0.84（0.74-0.95）^{a)}であり、フィネレノン群で発現リスクを16%有意に低下させた（ $p=0.0072^a$ 、検証的解析結果）。1年あたりの発現率はフィネレノン群で14.88件/100人年、プラセボ群で17.70件/100人年であった。

心血管複合エンドポイントの累積発現件数（Nelson-Aalen推定値）（FAS）



症例数	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
フィネレノン群	3,003	2,959	2,909	2,859	2,810	2,760	2,576	2,399	2,202	1,977	1,749	1,430	970	385	65	0
プラセボ群	2,998	2,946	2,901	2,855	2,805	2,756	2,571	2,387	2,203	1,964	1,722	1,426	960	377	63	0

a) 発現率比及びその95%CI、p値は層別Andersen-Gillモデル（層別因子：地域及びLVEF）、有意水準：0.04967

V. 治療に関する項目

心血管複合エンドポイント及び各構成要素の発現率 (FAS)

	フィネレノン群 (n=3,003)		プラセボ群 (n=2,998)		発現率比又は ハザード比 (95%CI)	p値
	発現件数 [発現例数 (%)]	発現率 (件/100人年)	発現件数 [発現例数 (%)]	発現率 (件/100人年)		
主要評価項目						
心血管複合 エンドポイント	1,083 [624 (20.8)]	14.88	1,283 [719 (24.0)]	17.70	0.84 ^{a)} (0.74-0.95)	0.0072 ^{a)} (検証的解 析結果)
主要評価項目の構成要素						
心血管死 ^{b)}	242 [242 (8.1)]	3.33	260 [260 (8.7)]	3.59	0.93 ^{c)} (0.78-1.11)	—
すべての 心不全イベント ^{d)}	842 [479 (16.0)]	11.57	1,024 [573 (19.1)]	14.12	0.82 ^{a)} (0.71-0.94)	0.0062 ^{a)}
心不全による 入院	744 [450 (15.0)]	10.22	877 [514 (17.1)]	12.10	—	—
心不全による 緊急受診	98 [73 (2.4)]	1.35	147 [113 (3.8)]	2.03	—	—

a) 層別Andersen-Gillモデルによる発現率比及びp値 (層別因子: 地域及びLVEF)、有意水準: 0.04967

b) その他の評価項目

c) 層別Cox比例ハザードモデルによるハザード比 (層別因子: 地域及びLVEF)

d) 副次評価項目: すべての心不全イベント (初発及び再発を含む心不全による入院または緊急受診)

V. 治療に関する項目

その他の副次評価項目及び逐次検定

主要評価項目及び副次評価項目（全死亡は除く）については逐次検定を実施した。副次評価項目のうち、すべての心不全イベントにおけるプラセボ群に対するフィネレノン群の発現率比（両側95%CI）は0.82（0.71-0.94）であり、フィネレノン群はプラセボ群と比較してすべての心不全イベントの発現リスクを18%有意に低下させた（ $p=0.0062$ ）^{a)}。第6、9及び12ヵ月におけるKCCQ-TSSのベースラインからの変化量は、フィネレノン群7.99、プラセボ群6.43であり、群間差の最小二乗平均値（両側95%CI）は1.56（0.79-2.34）で、フィネレノン群で有意に高かった（ $p<0.0001$ ）^{b)}。第12ヵ月におけるNYHA心機能分類のベースラインからの改善が認められた患者の割合はフィネレノン群17.9%、プラセボ群17.8%であり、プラセボ群に対するフィネレノン群のオッズ比（両側95%CI）は1.01（0.88-1.15）で、統計学的に有意な差は示されなかった（ $p=0.9295$ ）^{c)}。逐次検定を終了し、事前に規定された手順に従って以降の評価項目については探索的に解析した。

副次評価項目及び逐次検定（FAS）

	フィネレノン群 (n=3,003)	プラセボ群 (n=2,998)	フィネレノン群 vs プラセボ群	p値
主要評価項目				
心血管複合 エンドポイント、 発現件数（件/100人年）	1,083 (14.88)	1,283 (17.70)	発現率比：0.84 ^{a)} [0.74-0.95]	0.0072 ^{a)} (検証的解析結果)
副次評価項目				
すべての 心不全イベント、 発現件数（件/100人年）	842 (11.57)	1,024 (14.12)	発現率比：0.82 ^{a)} [0.71-0.94]	0.0062 ^{a)}
KCCQ-TSSの変化量	7.99±0.3	6.43±0.3	群間差：1.56 [0.79-2.34] ^{b)}	<0.0001 ^{b)}
NYHA心機能分類のベース ラインからの改善、 改善割合 [95%CI]、%	17.9 [16.3-19.5]	17.8 [16.2-19.4]	オッズ比：1.01 ^{c)} [0.88-1.15]	0.9295 ^{c)}
50%腎複合 エンドポイント ^{d)} 、 発現例数（例/100人年）	75 (1.16)	55 (0.85)	ハザード比：1.33 ^{e)} [0.94-1.89]	-
全死亡、 発現例数（例/100人年）	491 (6.71)	522 (7.17)	ハザード比：0.93 ^{e)} [0.83-1.06]	0.2794 ^{e,f)}

a) 発現率比及びその 95%CI、p 値は層別 Andersen-Gill モデル（層別因子：地域及び LVEF）、有意水準：0.04967

b) 群間差（フィネレノン群－プラセボ群）の最小二乗平均値（両側 95%CI）、p 値は MMRM 解析（共変量：投与群、ベースライン、来院、ベースラインと来院の交互作用及び層別因子）、有意水準=0.024835

c) オッズ比及びその 95%CI、p 値はロジスティック回帰モデル（共変量：投与群及び層別因子）、有意水準：0.04967

d) 4 週間以上持続するベースラインから 50%以上の eGFR 低下、eGFR の 15mL/min/1.73m²未満への低下、透析の開始又は腎移植

e) ハザード比及びその 95%CI、p 値は層別 Cox 比例ハザードモデル（層別因子：地域及び LVEF）

f) 名目上の p 値

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576/2,993例（19.2%）、プラセボ群で324/2,993例（10.8%）に認められた。主な事象は高カリウム血症がそれぞれ182例（6.1%）及び58例（1.9%）、腎機能障害が85例（2.8%）及び36例（1.2%）、低血圧が64例（2.1%）及び28例（0.9%）、糸球体ろ過率減少が62例（2.1%）及び30例（1.0%）、腎不全が30例（1.0%）及び13例（0.4%）であった。

重篤な副作用は、フィネレノン群で54例（1.8%）、プラセボ群で24例（0.8%）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（0.5%）及び4例（0.1%）、急性腎障害が15例（0.5%）及び5例（0.2%）、低血圧が7例（0.2%）及び1例（0.1%未満）、腎機能障害が5例（0.2%）及び5例（0.2%）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34例（1.1%）、プラセボ群24例（0.8%）に認められた。主な事象は、高カリウム血症が10例（0.3%）及び5例（0.2%）、下痢が4例（0.1%）及び3例（0.1%）、無力症が3例（0.1%）及び0例、呼吸困難が3例（0.1%）及び0例であった。死亡に至った副作用（有効性評価イベントを除く）は、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289/2,993例（9.7%）、プラセボ群125/2,993例（4.2%）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197例（6.6%）、プラセボ群63例（2.1%）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20例（0.7%）及びプラセボ群で6例（0.2%）、入院が必要となった有害事象は16例（0.5%）及び6例（0.2%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は13例（0.4%）及び5例（0.2%）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であった。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6ヵ月時点（ $0.25 \pm 0.53 \text{mEq/L}$ ）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401/2,866例（14.0%）、プラセボ群190/2,868例（6.6%）、 6.0mEq/L を超えた患者はフィネレノン群85/2,891例（2.9%）、プラセボ群41/2,885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）

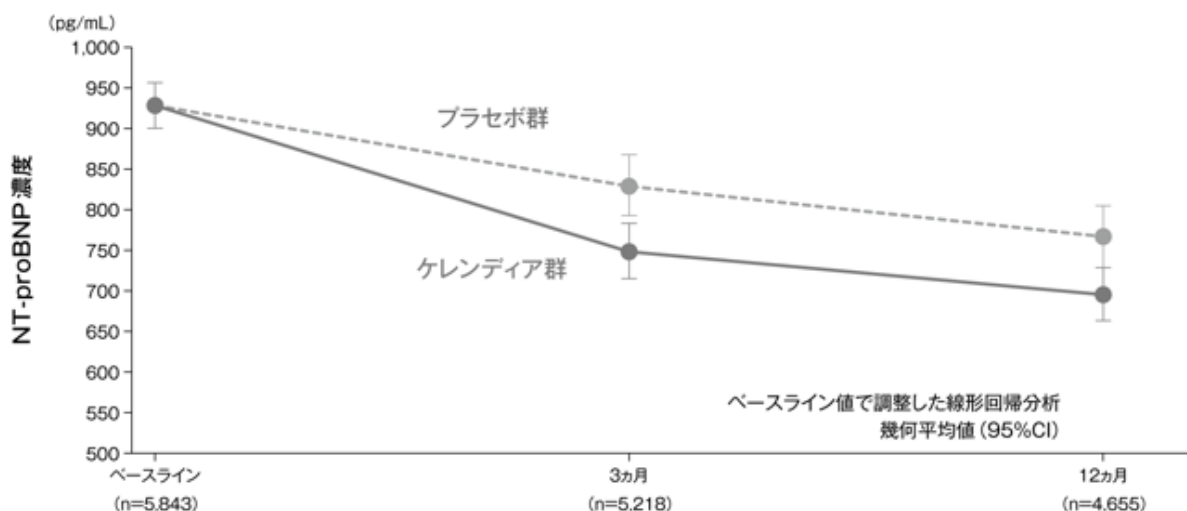
	ベースライン	ベースラインからの変化					
		1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	16ヵ月
フィネレノン群	4.38 ± 0.48 (n=2,993)	0.21 ± 0.50 (n=2,777)	0.22 ± 0.52 (n=2,683)	0.25 ± 0.53 (n=2,551)	0.23 ± 0.54 (n=2,424)	0.18 ± 0.54 (n=2,366)	0.22 ± 0.55 (n=2,165)
プラセボ群	4.37 ± 0.47 (n=2,993)	0.02 ± 0.46 (n=2,778)	0.00 ± 0.46 (n=2,680)	0.05 ± 0.50 (n=2,573)	0.04 ± 0.50 (n=2,438)	-0.01 ± 0.50 (n=2,375)	0.05 ± 0.49 (n=2,179)

	ベースライン	ベースラインからの変化					
		20ヵ月	24ヵ月	28ヵ月	32ヵ月	36ヵ月	40ヵ月
フィネレノン群	4.38 ± 0.48 (n=2,993)	0.20 ± 0.52 (n=1,958)	0.20 ± 0.54 (n=1,749)	0.18 ± 0.53 (n=1,499)	0.19 ± 0.54 (n=1,166)	0.18 ± 0.51 (n=649)	0.16 ± 0.50 (n=176)
プラセボ群	4.37 ± 0.47 (n=2,993)	0.02 ± 0.51 (n=1,974)	0.05 ± 0.50 (n=1,757)	0.05 ± 0.52 (n=1,474)	0.03 ± 0.50 (n=1,159)	-0.01 ± 0.49 (n=677)	0.00 ± 0.54 (n=163)

平均値±SD（mEq/L）

V. 治療に関する項目

NT-proBNPの経時的変化 (SAF)



22) Cunningham JW, et al. Eur J Heart Fail. 2025; 27(8): 1487-1491.

<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28.03ヵ月、プラセボ群28.07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発現率比 (両側95%CI) は0.76 (0.45-1.28) ^{a)}であり、1年あたりの発現率は、フィネレノン群で16.24件/100人年、プラセボ群で21.08件/100人年であった。副次評価項目であるすべての心不全イベントにおけるプラセボ群に対するフィネレノン群の発現率比 (両側95%CI) は0.73 (0.42-1.27) ^{a)}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=143)		プラセボ群 (n=143)		発現率比 又はハザード比 (95%CI)
	発現件数 [発現例数 (%)]	発現率 (件/100人年)	発現件数 [発現例数 (%)]	発現率 (件/100人年)	
主要評価項目					
心血管複合エンドポイント ^{a)}	63 [35 (24.5)]	16.24	80 [38 (26.6)]	21.08	0.76 ^{a)} (0.45-1.28)
主要評価項目の構成要素					
心血管死 ^{b)}	13 [13 (9.1)]	3.35	14 [14 (9.8)]	3.69	0.90 ^{c)} (0.42-1.91)
すべての心不全イベント ^{d)}	50 [31 (21.7)]	12.89	66 [33 (23.1)]	17.39	0.73 ^{a)} (0.42-1.27)
心不全による入院	42 [28 (19.6)]	10.82	52 [28 (19.6)]	13.70	—
心不全による緊急受診	8 [5 (3.5)]	2.06	14 [11 (7.7)]	3.69	—

a) 層別Andersen-Gillモデルによる発現率比及びp値 (層別因子: 地域及びLVEF)

b) その他の評価項目

c) 層別Cox比例ハザードモデルによるハザード比 (層別因子: 地域及びLVEF)

d) 副次評価項目: すべての心不全イベント (初発及び再発を含む心不全による入院または緊急受診)

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25/143例（17.5%）、プラセボ群で11/143例（7.7%）に認められた。主な事象（フィネレノン群及びプラセボ群）は、高カリウム血症が9例（6.3%）及び1例（0.7%）、腎機能障害が6例（4.2%）及び3例（2.1%）、慢性腎臓病が3例（2.1%）及び0例、脱水が3例（2.1%）及び0例であった。

重篤な副作用は、フィネレノン群で3例（2.1%）に認められ、その内訳は、急性腎障害、貧血、腎機能障害が各1例ずつ、プラセボ群1例（0.7%）に認められ、その内訳は、起立性低血圧が1例であった。投与中止に至った副作用は、フィネレノン群で腎機能障害が1例認められ、プラセボ群には認められなかった。死亡に至った副作用は認められなかった。

血清カリウム値に関連する有害事象^{a)}

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14/143例（9.8%）、プラセボ群8/143例（5.6%）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11例（7.7%）、プラセボ群1例（0.7%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。

フィネレノン群における血清カリウム値のベースラインからの増加量の平均値±SDは、第1ヵ月に $0.157 \pm 0.415 \text{mEq/L}$ 、第6ヵ月に $0.218 \pm 0.426 \text{mEq/L}$ であり、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4例（2.8%）、プラセボ群6例（4.2%）、 6.0mEq/L を超えた患者は、フィネレノン群2例（1.4%）、プラセボ群1例（0.7%）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（抜粋）は、〈慢性心不全〉「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40mgへ増量する。eGFRが 25mL/min/1.73m^2 以上 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) 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（2型糖尿病を合併する慢性腎臓病：腎機能低下、高カリウム血症）

2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象として、本薬の使用実態下における腎イベントの発現状況等を収集し、評価するとともに、追加の安全対策の要否を検討する。

また、本薬の使用実態下における高カリウム血症の発現状況等についてもあわせて収集し、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）

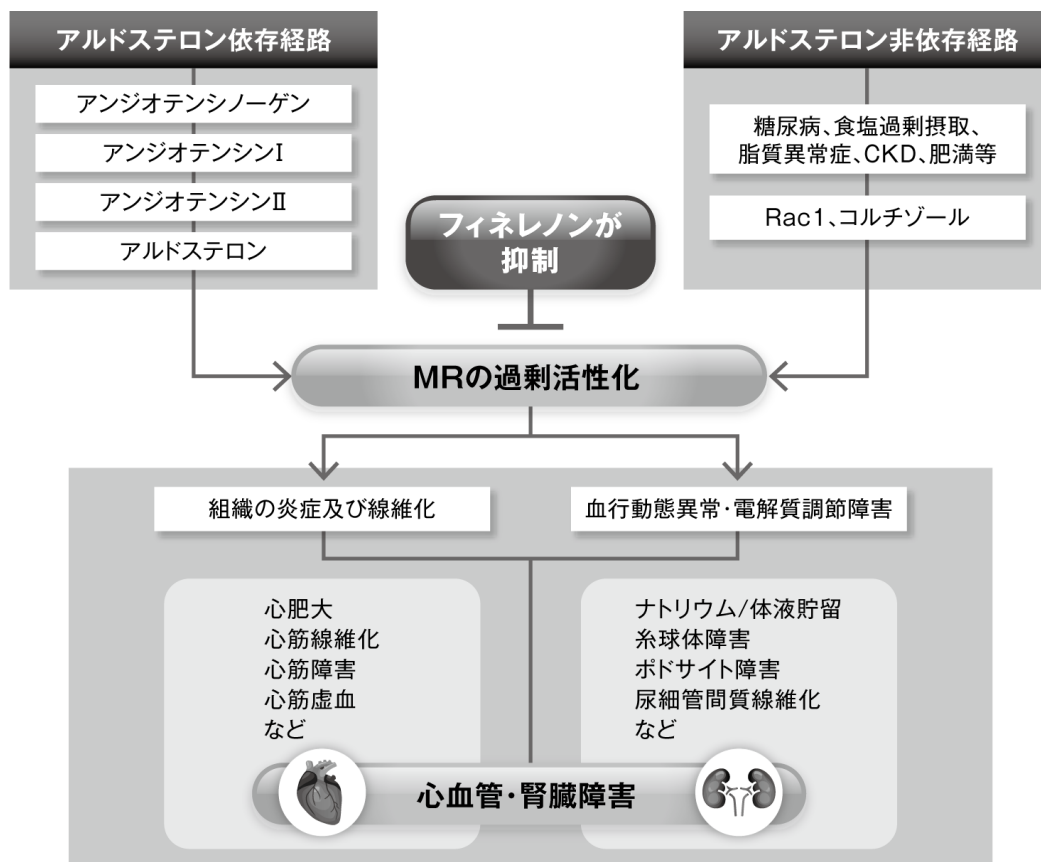
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序²³⁻²⁶⁾

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やコルチゾール等の因子が直接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、あるいは心不全の進行過程では、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、心肥大の抑制や左心室の拡張機能障害の改善を示した。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、心腎保護作用を示し、心臓及び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. Hypertension. 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

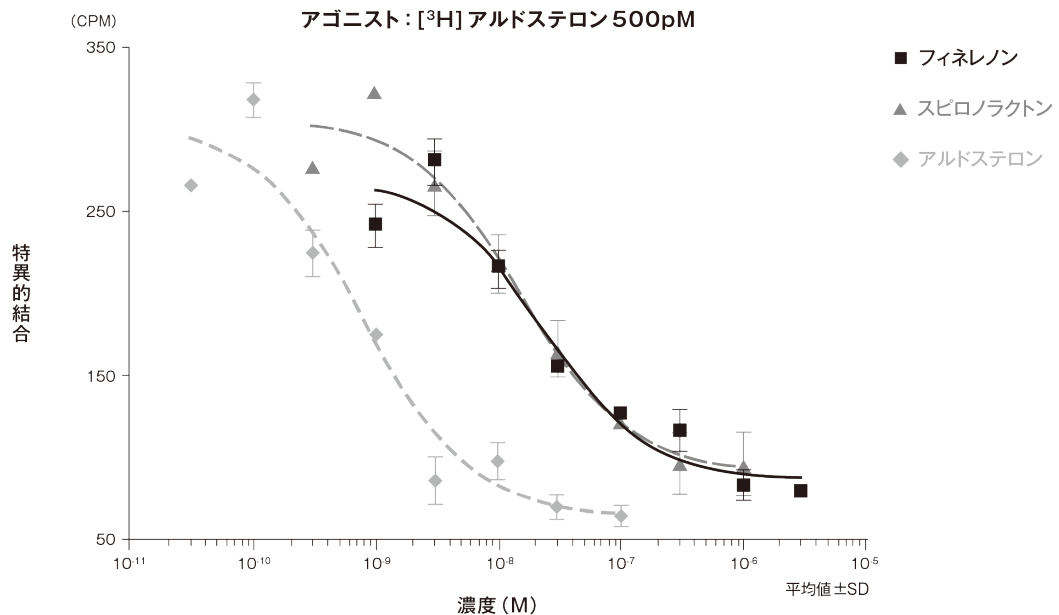
(2) 薬効を裏付ける試験成績

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*)²⁷⁾

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

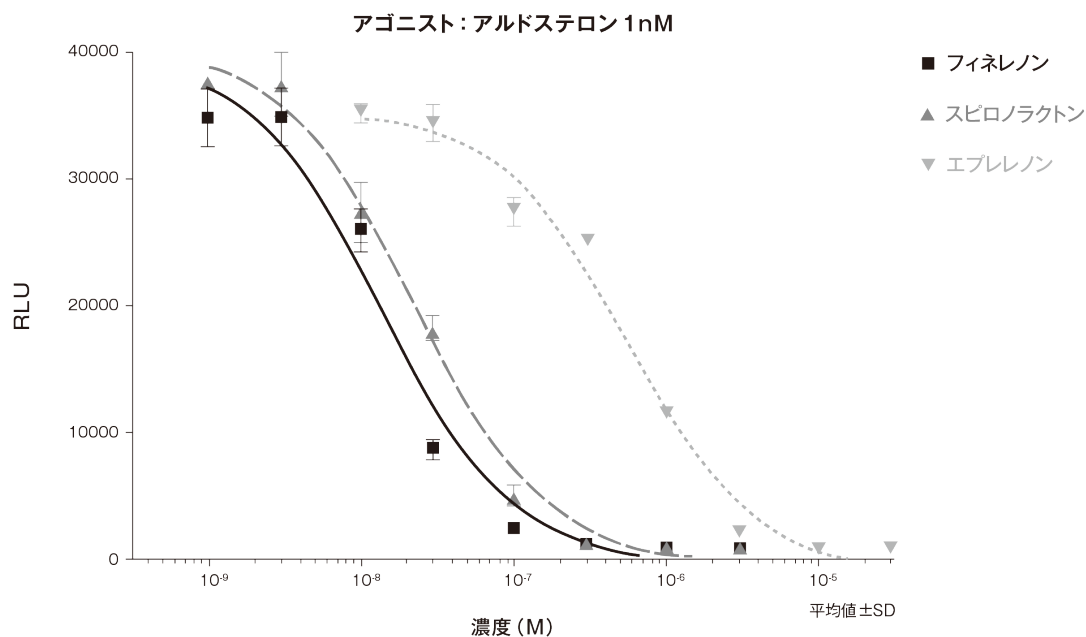
【試験方法】 全長ヒトMRのcDNAを安定的に遺伝子導入したHEK293細胞を用い、アゴニストである³Hアルドステロン500pMを放射性リガンドとして被験薬（フィネレノン1nM～3μM及びスピロノラクトン0.3nM～1μM）の結合能を測定した。

② ヒトステロイドホルモン受容体に対する選択性 (*in vitro*)^{27,28)}

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

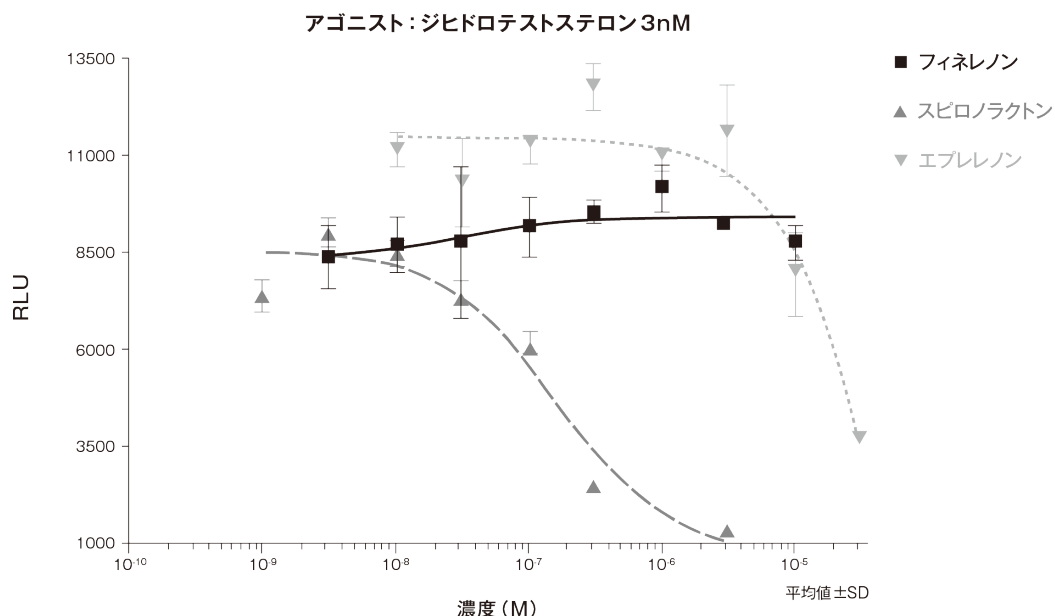
平均値 (フィネレノン n=9、スピロノラクトン n=156、エプレレノン n=54)

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MRA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

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。

【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*)²⁹⁾

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。

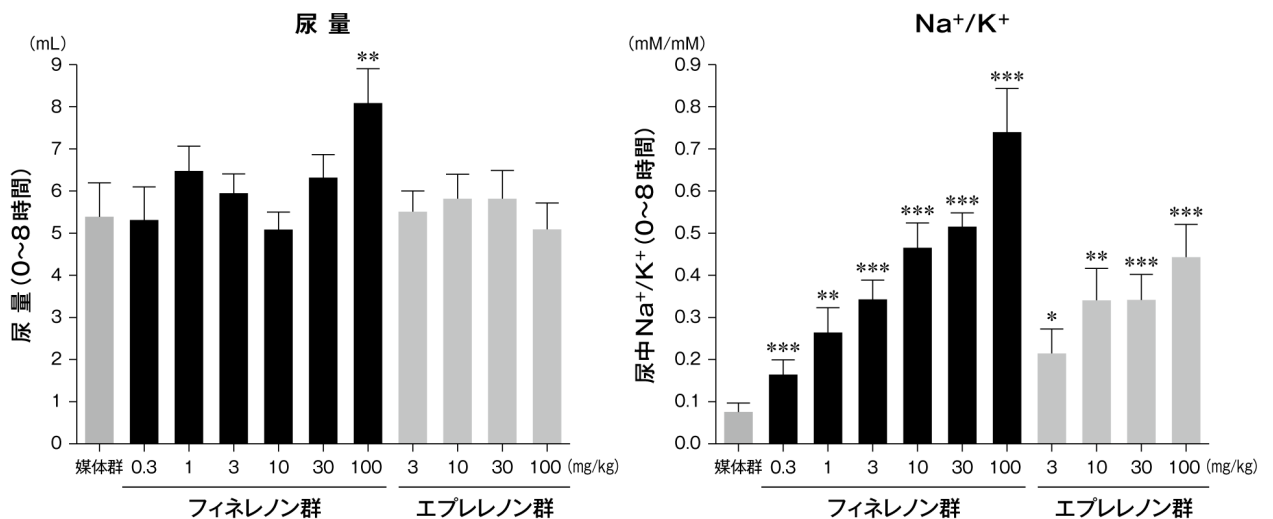
SRC1：ステロイド受容体コアクチベーター1、TRAP220：RNAポリメラーゼII転写サブユニット1、TIF1α：転写中間因子1α、PGC-1α：ペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体γコアクチベーター1α、ASC2：活性化シグナルコインテグレーター2、NCoR1：核内受容体コリプレッサー1、TNX：テネイシン-X、ADAMTS-1：A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 1

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)²⁷⁾

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 (無麻酔ラット)



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）²⁷⁾

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）^{27,30)}

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。

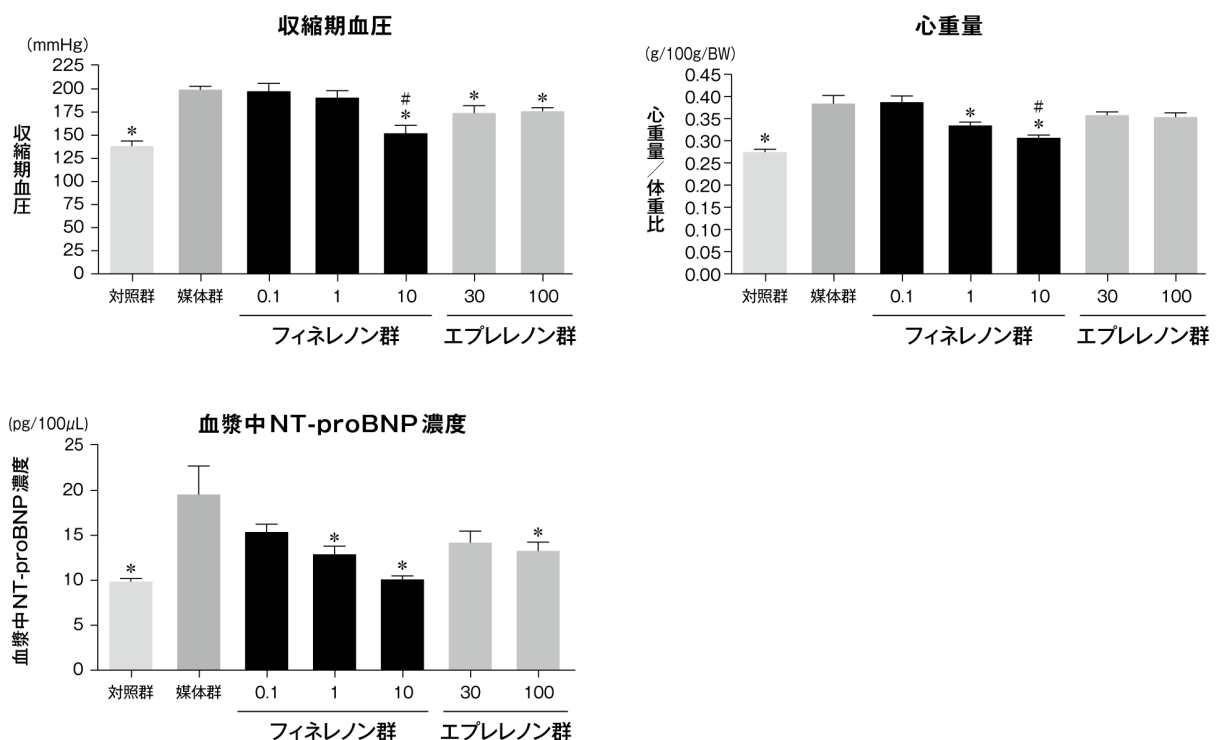
① 血圧及び心臓への作用

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）



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）

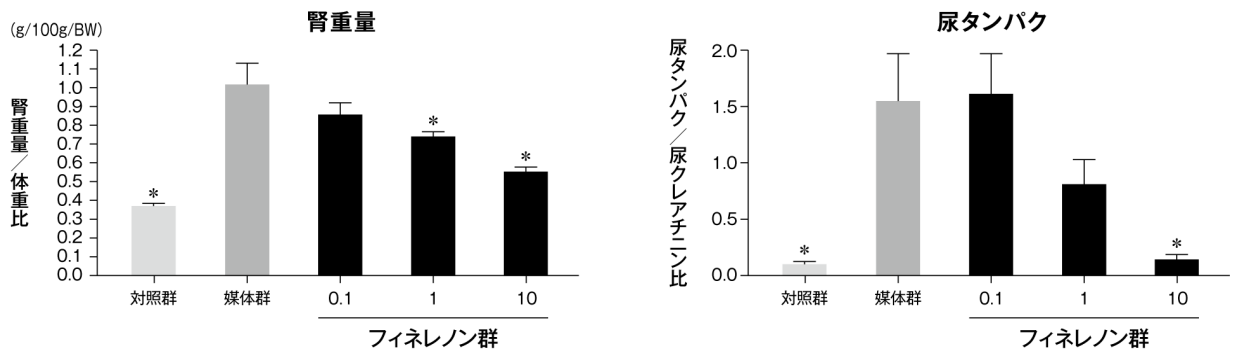
VI. 薬効薬理に関する項目

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）

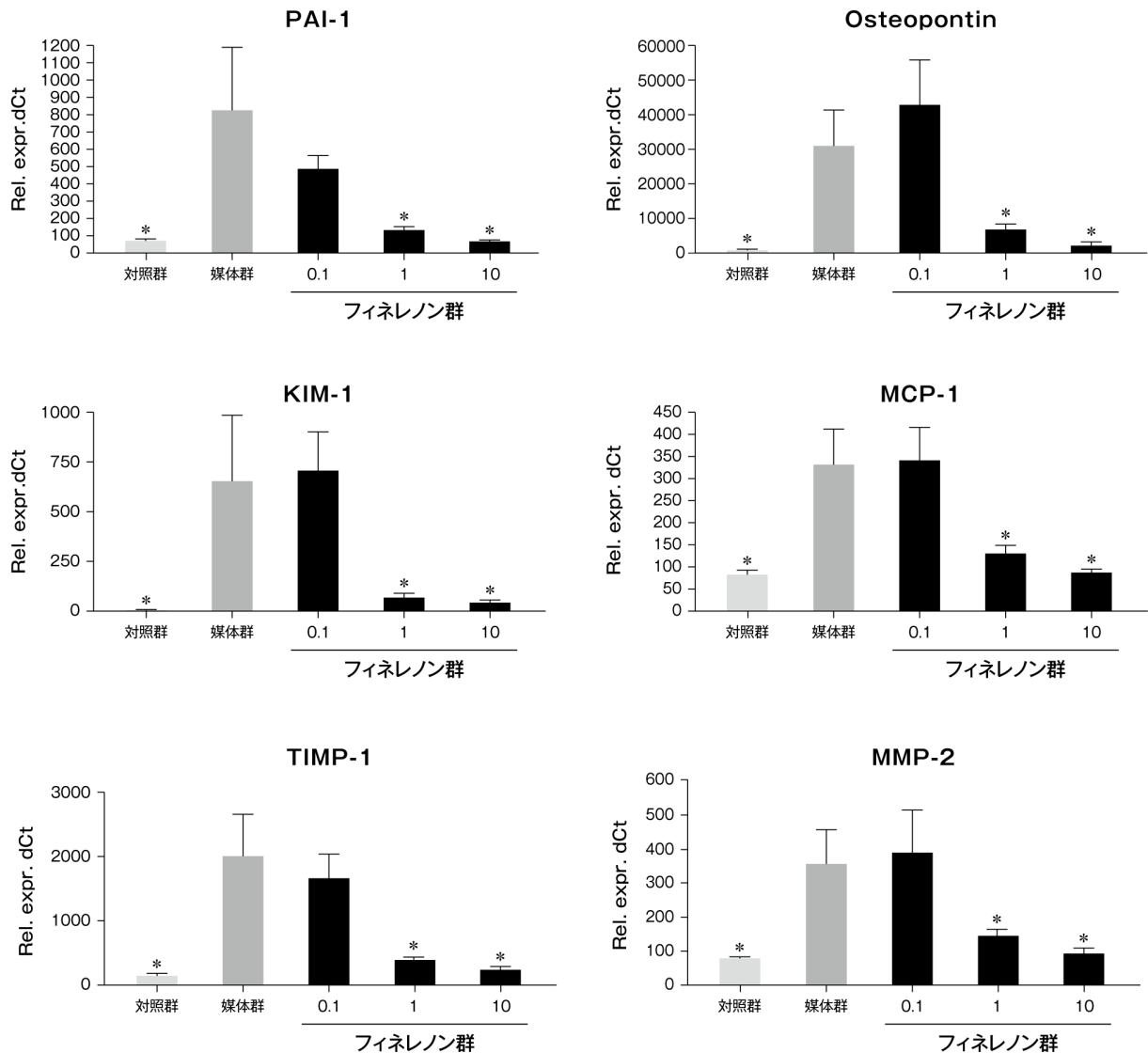


平均値±標準誤差 (n=6~11)

* $p < 0.05$ vs 媒体群 (ANOVA及びNewman-Keulsの多重比較検定)

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 (ANOVA及びNewman-Keulsの多重比較検定)

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

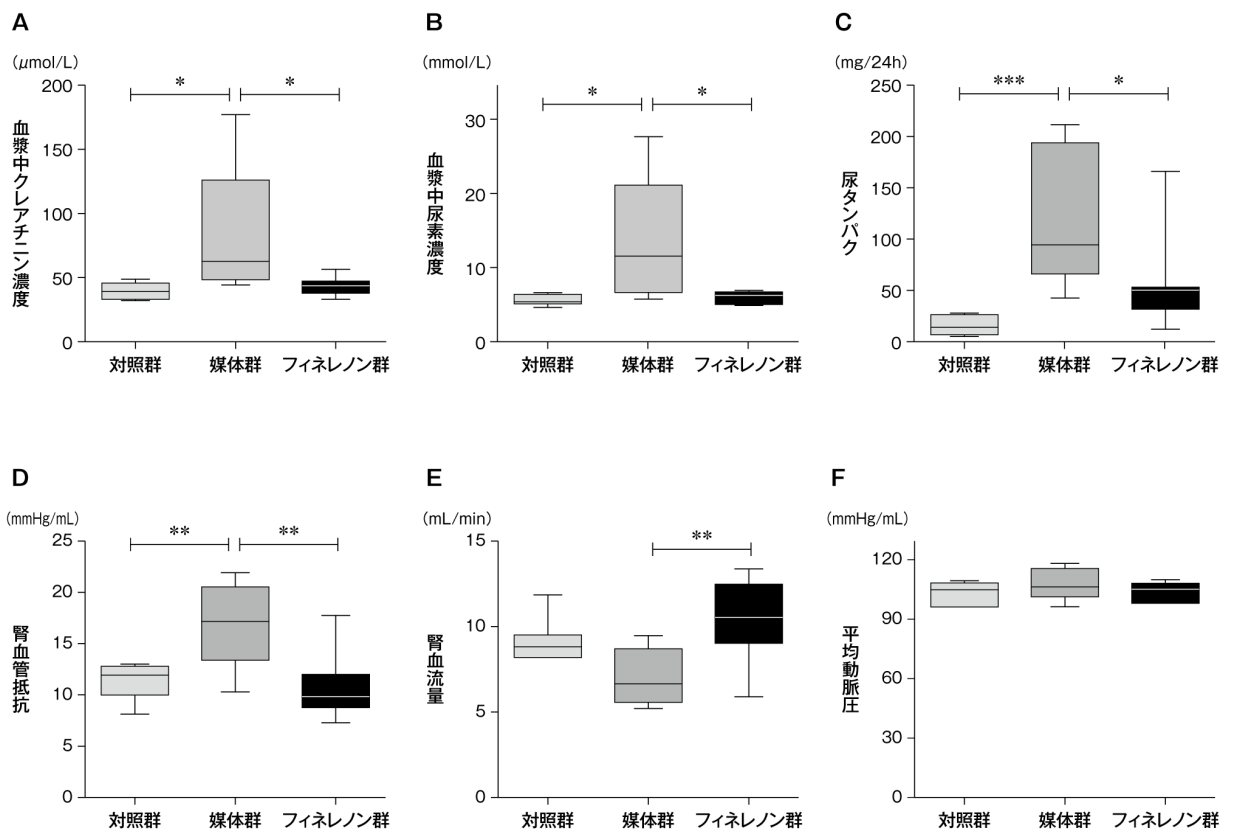
【試験方法】 ラット (Sprague-Dawley、雄、各群6~11例) の一側腎を摘出し、1週間後より食塩負荷 (1% NaCl溶液の飲水投与) とDOCA (30mg/kg) 週1回皮下投与を10週間継続して、末梢臓器障害を伴う高血圧ラットモデル (DOCA-saltラット) を作成した。また、腎を摘出しない偽手術群を対照群とした。DOCA-saltラットにはDOCA投与開始日より、フィネレノン (0.1、1又は10mg/kg)、エプレレノン (30又は100mg/kg) 又は媒体を1日1回77日間反復強制経口投与した。投与開始10週後に収縮期血圧を測定した。試験終了時点 (11週後) 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。

VI. 薬効薬理に関する項目

4) 虚血再灌流誘発CKDモデルにおける作用 (ラット) ^{27,31)}

虚血再灌流誘発CKDモデルラットを用いて、フィネレノンの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 ($p<0.001$)。平均動脈圧は、媒体群、フィネレノン群共に対照群と差は認められなかった。



A: クレアチニン

B: 尿素

C: 尿タンパク

D: 腎血管抵抗

E: 腎血流量

F: 平均動脈圧

中央値 (範囲) (n=7~9)

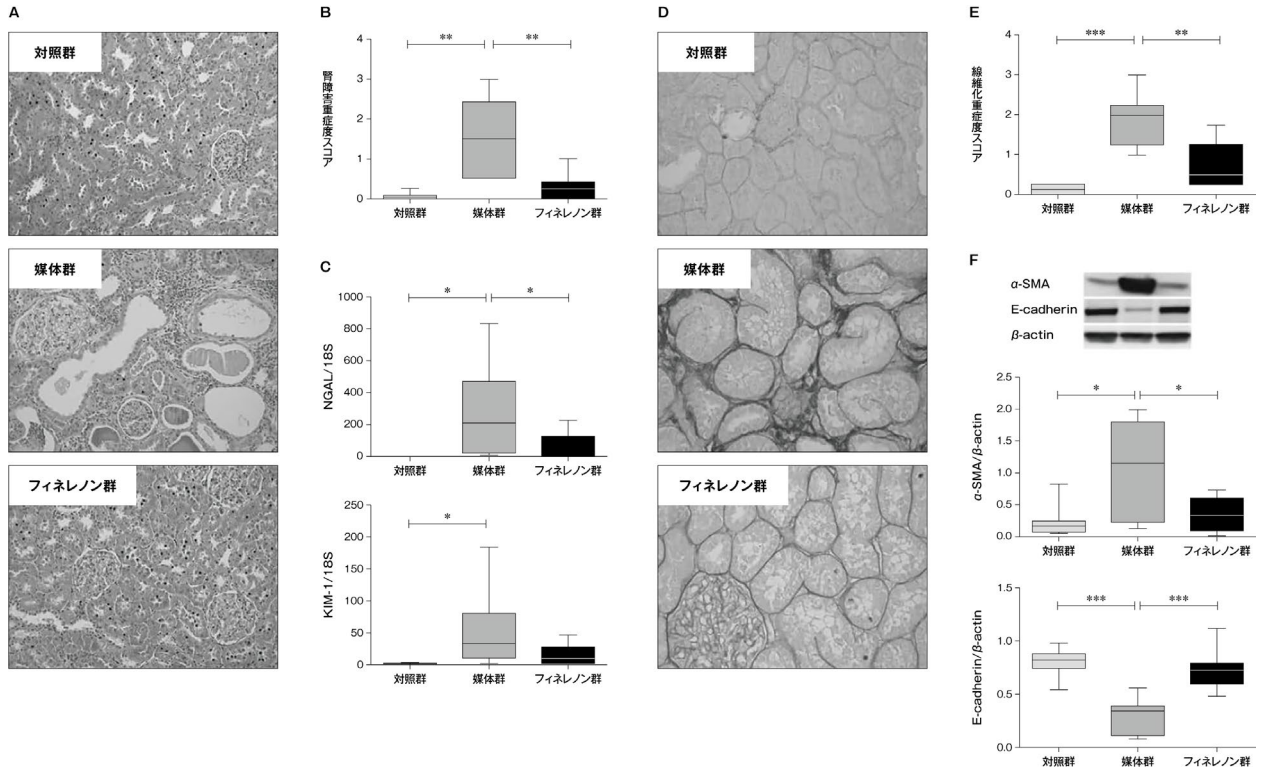
* $p<0.01$ 、** $p<0.001$ 、*** $p<0.0001$ (one-way ANOVA)

Lattenist L, et al., Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone Protects Against Acute Kidney Injury–Mediated Chronic Kidney Disease Role of Oxidative Stress, Hypertension, 69(5), 870-878. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08526>

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

VI. 薬効薬理に関する項目

照群と比較して有意に高く ($p<0.0001$)、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。



- A: 腎組織像 (ヘマトキシリン・エオジン染色)
 B: 腎障害重症度スコア
 C: 腎障害マーカー (NGAL、KIM-1)
 D: 腎組織像 (シリウスレッド染色)
 E: 線維化重症度スコア
 F: 腎線維化マーカー (α -SMA、E-cadherin)

中央値 (範囲) (n=7~9)

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

KIM-1: 腎臓損傷分子-1、NGAL: 好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン、 α -SMA: α 平滑筋アクチン

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%。

線維化重症度スコア: 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 (10mg/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、右大腿動脈圧を測定し、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、腎線維化マーカータンパク質 (α -SMA、E-cadherin) をウェスタン・ブロット法で測定した。

Lattenist L, et al., Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone Protects Against Acute Kidney Injury-Mediated Chronic Kidney Disease Role of Oxidative Stress, Hypertension, 69(5), 870-878. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08526>

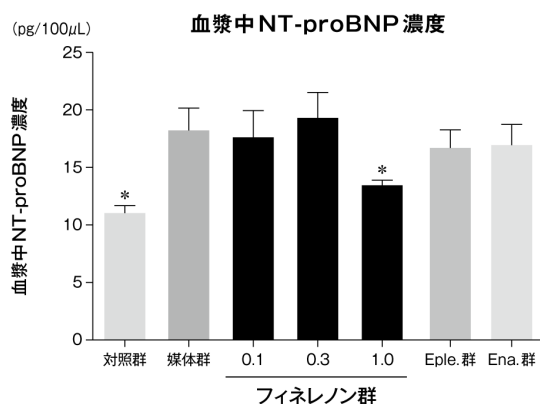
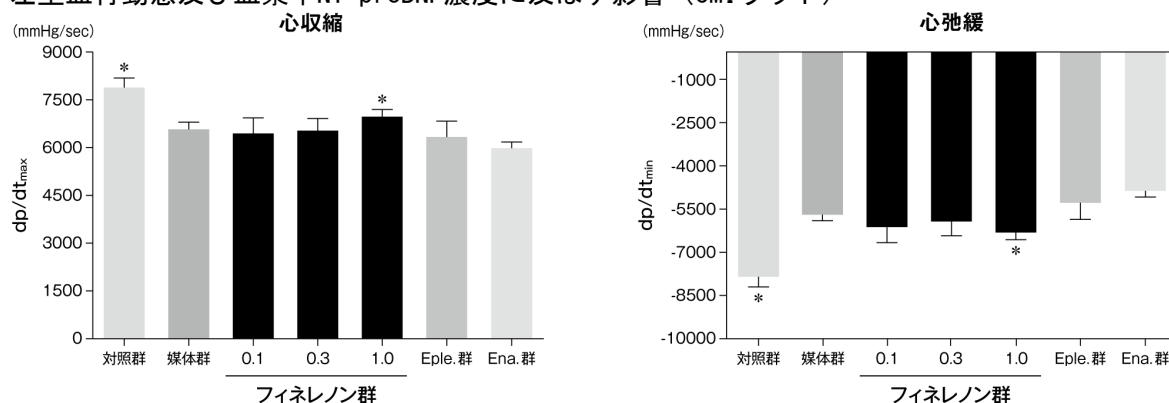
VI. 薬効薬理に関する項目

5) 慢性心筋梗塞 (cMI) モデルにおける作用 (ラット) ²⁷⁾

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群1mg/kg/日群で有意に減少した (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 $p \leq 0.05$)。

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)

* $p \leq 0.05$ vs 媒体群 (Unpaired Student's t検定)

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。

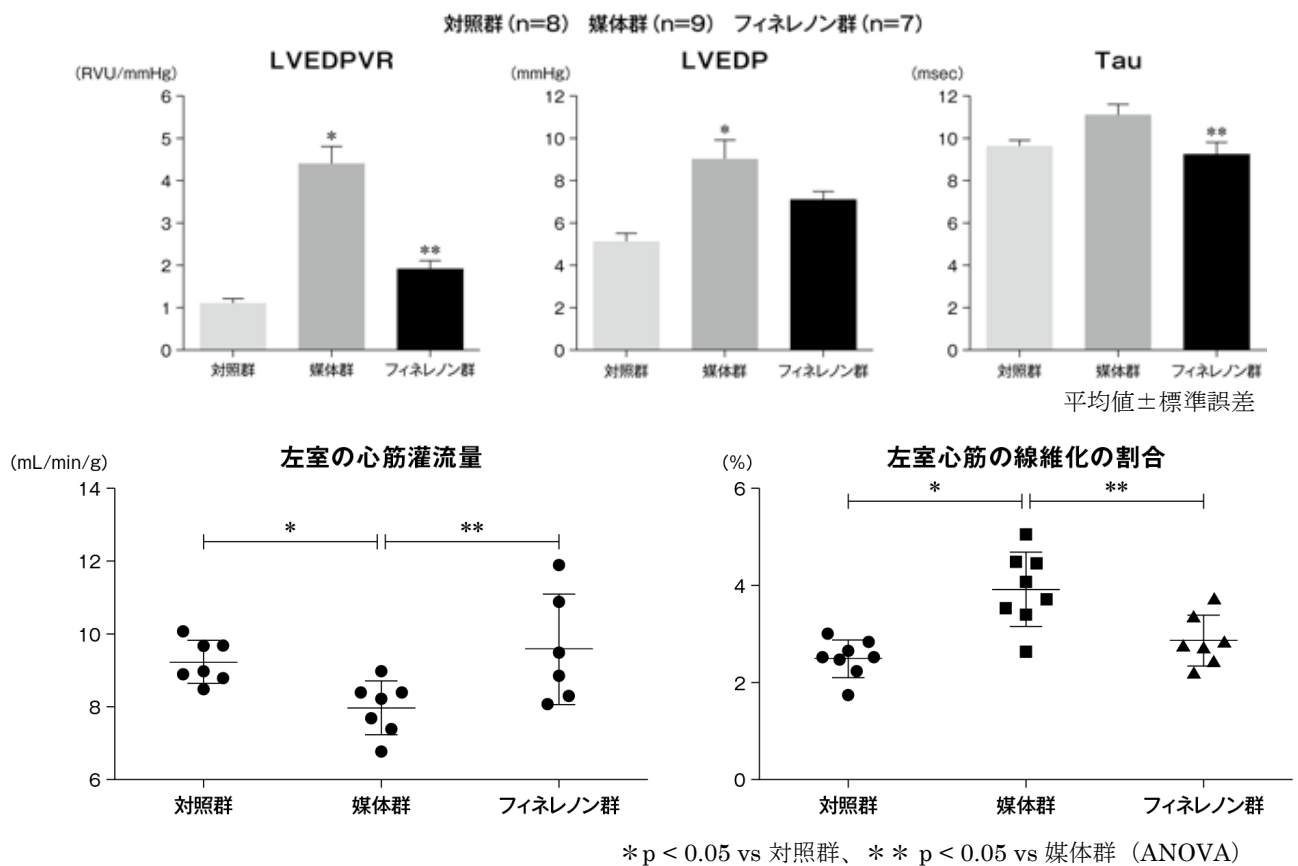
VI. 薬効薬理に関する項目

6) 慢性腎臓病（CKD）モデルにおける作用（ラット）^{32, 33)}

慢性腎臓病モデルラットを用いて、フィネレノンの左室拡張機能に対する影響を評価した。左室拡張末期圧容積関係（LVEDPVR）及び左室拡張末期圧（LVEDP）は、対照群と比べてCKDラットの媒体群で有意に増加（いずれも $p < 0.05$ 、ANOVA、以下同様）し、LVEDPVRはフィネレノン群で媒体群と比べて有意に低下した（ $p < 0.05$ ）。また、左室圧曲線下降脚の時定数（Tau）は、媒体群と比較して、フィネレノン群で有意に短縮した（ $p < 0.05$ ）。

また、左室心筋の線維化の割合は対照群と比べて媒体群で有意に増加したが、フィネレノン群で媒体群と比べて有意に減少した（いずれも $p < 0.05$ ）。左室の心筋灌流量は、対照群と比べて媒体群で有意に減少したが、フィネレノン群で媒体群と比べて有意に増加した（いずれも $p < 0.05$ ）。

左室拡張機能及び左室心筋の線維化に及ぼす影響（CKDラット）



【試験方法】ラット（Sprague-Dawley、雄、1群7～9例）の左腎の2/3を摘出し、10日後に右腎を摘出してCKDラットモデルを作成した。また、両腎を摘出しない偽手術群を対照群とした。CKDラットには右腎摘出日（試験開始日）の30日後より、フィネレノン（10mg/kg）又は媒体を1日1回60日間、混餌により反復投与した。試験開始90日後に麻酔下で核磁気共鳴画像（MRI）検査により左室の心筋灌流量を評価した。更に右頸動脈からカテーテルを挿入して左心室血行動態を測定し、左室拡張末期圧容積関係（LVEDPVR）及び左室拡張末期圧（LVEDP）等々を評価した。また、心臓を摘出して病理組織学的手法により左室心筋の線維化を評価し、全体に対する線維化面積の割合を算出した。

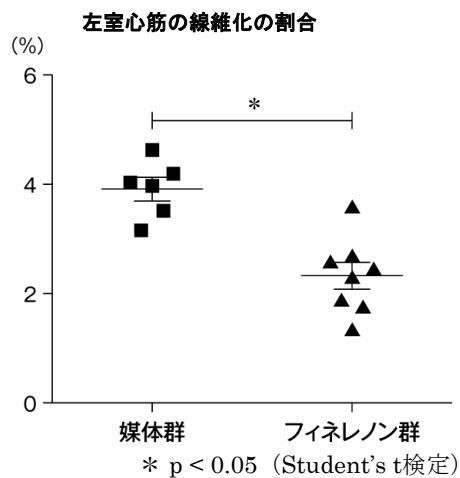
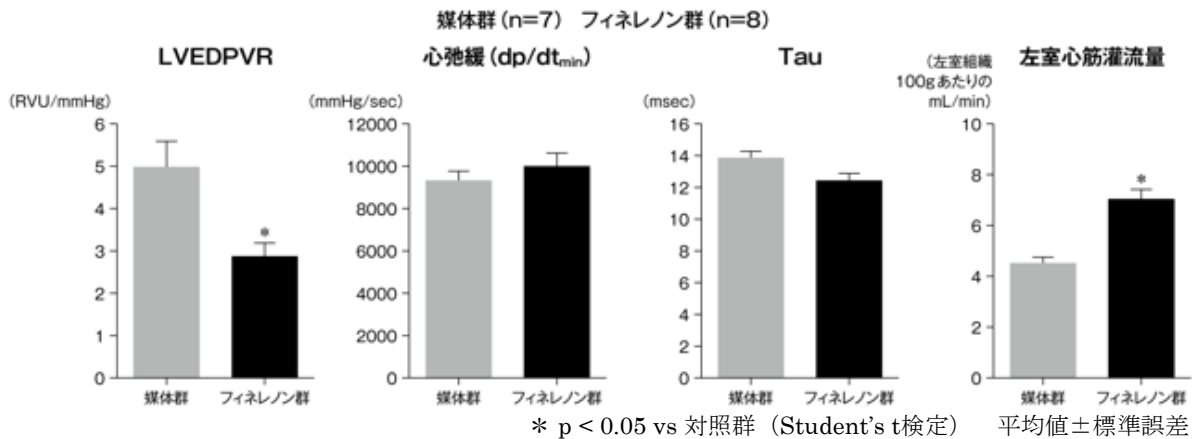
VI. 薬効薬理に関する項目

7) ZSF-1ラットにおける作用 (ラット) ^{32, 34)}

メタボリックシンドロームに関連した心腎機能障害を発症したHFpEFの病態モデルであるZSF-1ラットを用いてフィネレノンの左室機能障害に対する影響を評価した。

媒体群と比べてフィネレノン群ではLVEDPVRが有意に低下し ($p < 0.05$ 、Student's t検定、以下同様)、左心室の心筋灌流量が有意に増加した ($p < 0.05$)。また、左室心筋の線維化の割合は媒体群と比べてフィネレノン群で有意に減少した ($p < 0.05$)。

左室拡張機能及び左室心筋の線維化に及ぼす影響 (ZSF-1ラット)



【試験方法】 12週齢の雄性ZSF-1ラット (ZSF1-*Lepr^{fa}Lepr^{cp}*/Crl, 1群7~8例) にフィネレノン (10mg/kg) 又は媒体を1日1回12週間、混餌により反復投与した。試験開始11週後に麻酔下で核磁気共鳴画像 (MRI) 検査により左心室の心筋灌流量を評価した。12週後に右頸動脈からカテーテルを挿入して左心室血行動態を測定し、左室拡張末期圧容積関係 (LVEDPVR) 及びdp/dt_{min}等々を評価した。また、心臓を摘出して病理組織学的手法により左室心筋の線維化を評価し、全体に対する線維化面積の割合を算出した。

(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

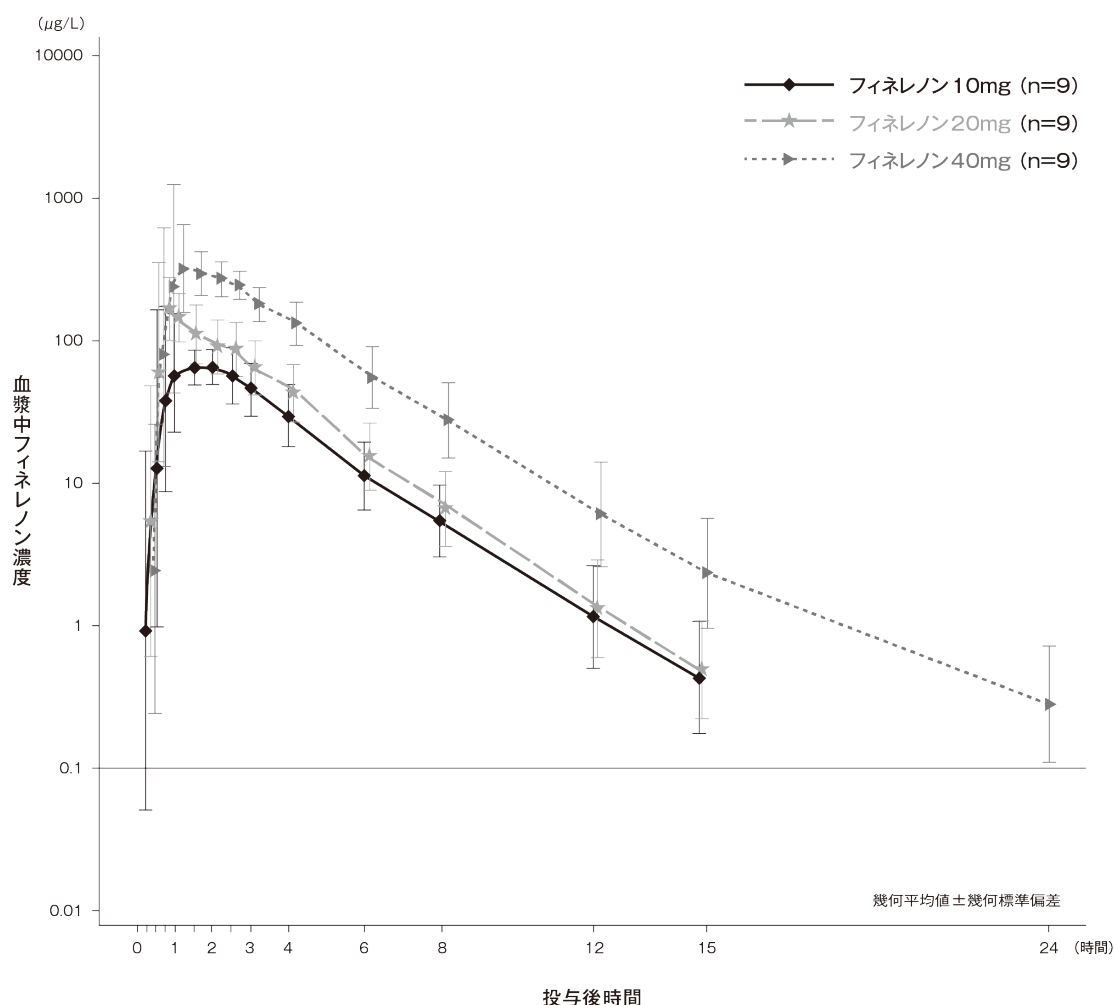
1) 単回投与及び反復投与（試験15171）²⁾

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。

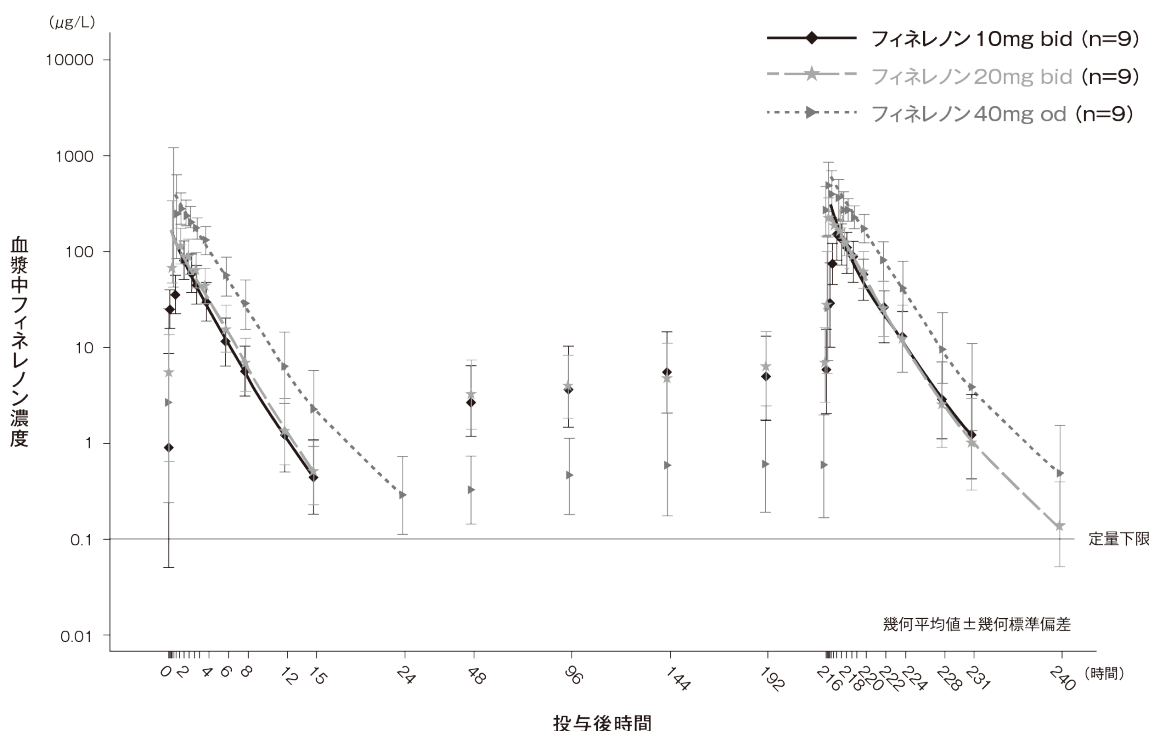
反復投与時、血漿中フィネレノンの薬物動態特性は単回投与時と比較して大きな変化はなく、 $AUC_{\tau,md}$ は用量に比例して増加した。反復投与時の $AUC_{\tau,md}$ は、単回投与時のAUCの1.33～1.53倍であった。

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、〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉「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。」、〈慢性心不全〉「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40mgへ増量する。eGFRが25mL/min/1.73m²以上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、〈効能共通〉「10mg錠と20mg錠の生物学的同等性は示されていないため、20mg又は40mgを投与する際には10mg錠を使用しないこと。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 10mg錠と20mg錠の生物学的同等性試験（試験21325）³⁵⁾

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、 $AUC_{0-t_{last}}$ の比の点推定値及びその両側90%CIは生物学的同等性の基準（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	$AUC_{0-t_{last}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	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) 20mg錠と40mg錠の生物学的同等性試験（外国人データ：試験22292）³⁶⁾

健康成人男性60例を対象にフィネレノン錠20mg 2錠及び40mg 1錠をそれぞれ絶食下で単回経口投与したとき、 $AUC_{0-t_{last}}$ 及び C_{max} の比の点推定値及びその両側90%CIは生物学的同等性の基準（80%～125%）を満たしており、生物学的同等性が示された。

フィネレノン錠20mg 2錠及び40mg 1錠の単回投与時の薬物動態パラメータ

製剤	$AUC_{0-t_{last}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	t_{max}^{**} (h)	$t_{1/2}$ (h)
20mg×2錠 (n=60)	916/34.0	283/39.0	1.0 (0.5-4.0)	2.83/23.0
40mg×1錠 (n=60)	944/31.9	293/42.1	1.0 (0.5-4.0)	2.98/25.0
幾何平均値の比 (20mg×2錠/40mg×1錠) の点推定値 (90%CI)	1.0300 (0.9943- 1.0670)	1.0354 (0.9427- 1.1373)	—	—

幾何平均値/幾何CV%

※：中央値（範囲）

注) 本邦発売の規格は10mg錠及び20mg錠のみ。

(3) 中毒域

該当資料なし

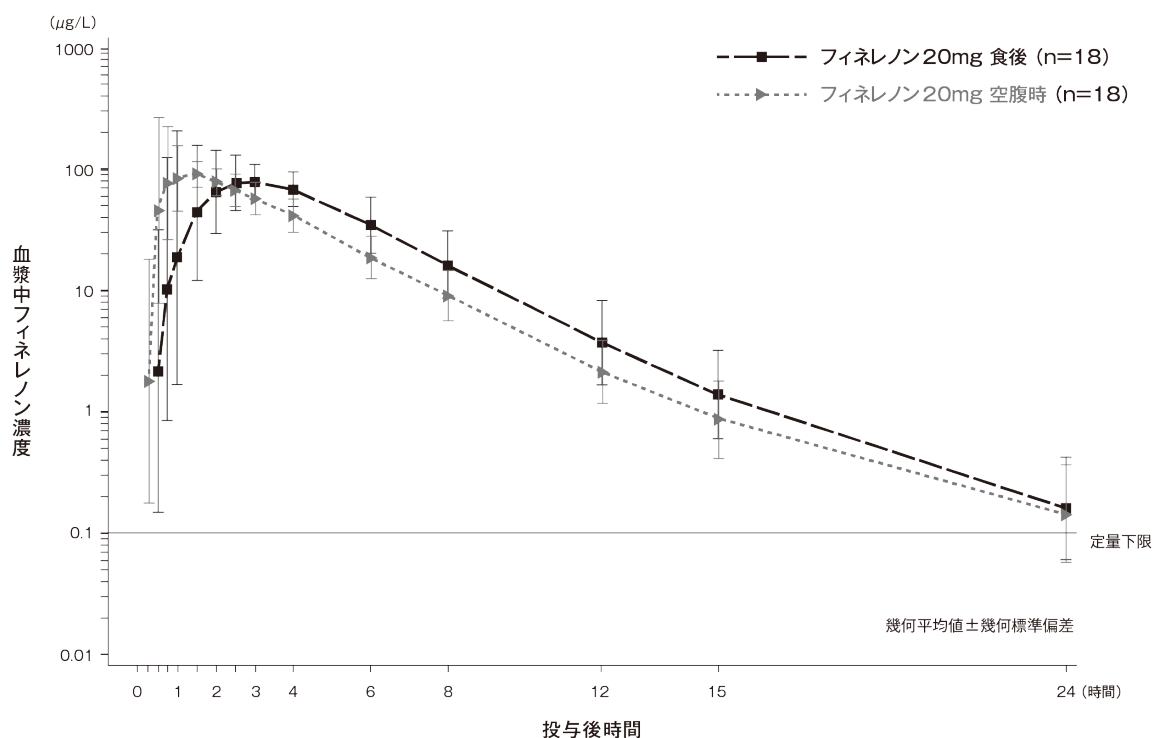
VII. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (20mg錠、外国人データ：試験16536)³⁷⁾

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）



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%

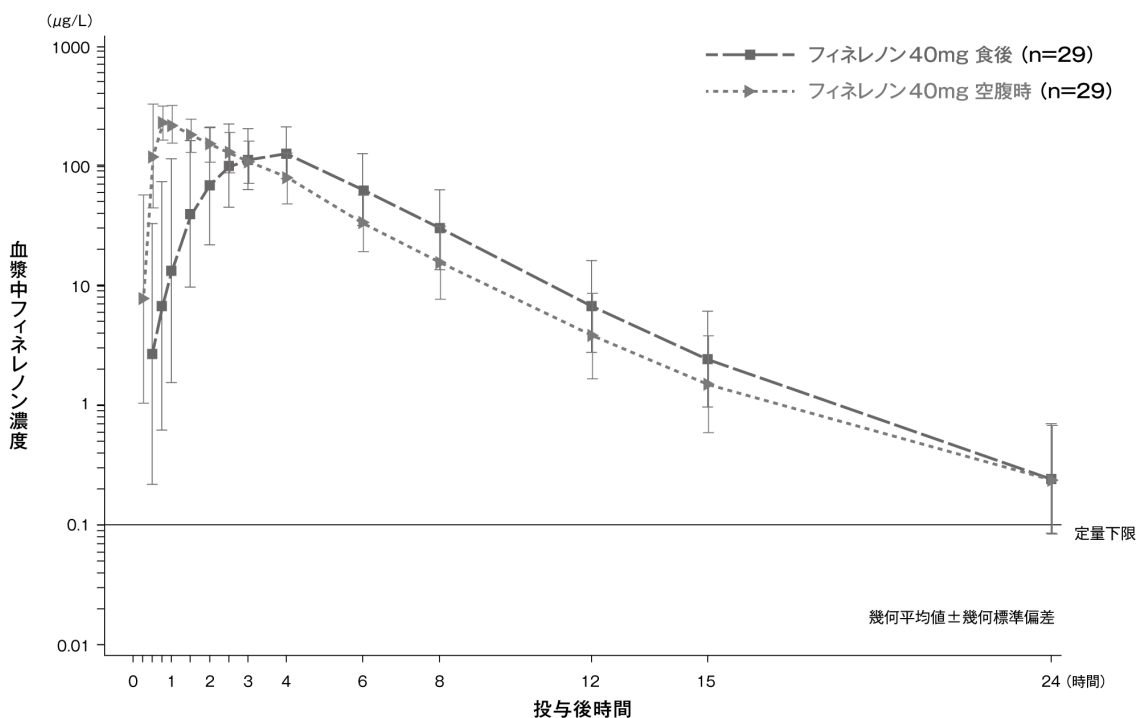
※：中央値（範囲）

VII. 薬物動態に関する項目

2) 食事の影響 (40mg錠、外国人データ：試験21081)³⁸⁾

健康成人男性29例に、フィネレノン40mg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2.25時間遅延、 C_{max} は23%低下したがAUCは変化しなかった。

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)



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 ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	t_{max}^{*1} (h)
40mg空腹時 (n=29)	774/35.0 ^{*2}	285/34.8	0.750 (0.483-1.48)
40mg食後 (n=29)	787/31.0	221/33.7	3.00 (0.483-5.98)
幾何平均値の比(食後/空腹時)の点推定値(90%CI)	1.0161 (0.9659-1.0690)	0.7718 (0.6637-0.8976)	—

幾何平均値/幾何CV%

※1：中央値(範囲)

※2：n=28

注) 本邦発売の規格は10mg錠及び20mg錠のみ。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉「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。」、〈慢性心不全〉「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40mgへ増量する。eGFRが25mL/min/1.73m²以上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。

VII. 薬物動態に関する項目

3) 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）³⁹⁾

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）⁴⁰⁾

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]^{41, 42)}

(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。

フィネレノンと中程度の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。

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。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) リファンピシン（強いCYP3A4誘導剤）、エファビレンツ（中程度の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}はそれぞれ81%及び68%低下することが推定された。

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）⁴³⁾

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）⁴⁴⁾

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及び試験22285）^{45, 46)}

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。

また、健康成人被験者29例を対象にフィネレノン40mgを1日1回9日間反復投与した翌日にミダゾラム1mg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31%及び15%増加した。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) レパグリニド (CYP2C8基質) (外国人データ：試験16541及び試験22285) ^{46, 47)}

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を同時投与したとき、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12%及び4%増加した。また、フィネレノン20mg投与3時間後にレパグリニド0.5mgを投与したとき、レパグリニドのAUC及びC_{max}は単独投与時と比較して10%及び5%増加した。

さらに、健康成人被験者29例を対象にフィネレノン40mgとレパグリニド0.5mgを併用投与したとき、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59%及び30%増加した。

(5) ワルファリン (CYP2C9基質) (外国人データ：試験14503) ⁴⁸⁾

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及び解析CPMX50253) ^{49, 50)}

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)。

また、フィネレノン及びジゴキシシ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の結果、フィネレノン40mgを併用したときもジゴキシシンのAUC及びC_{max}に影響を及ぼさないことが示された (AUC_τ：2%増加、C_{max}：12%増加)。

(7) ロスバスタチン (BCRP及びOATPの基質) (外国人データ：試験21429) ⁵¹⁾

健康成人被験者14例を対象としてフィネレノン40mgを1日1回2日間反復投与した翌日にロスバスタチン5mgを同時投与したとき、ロスバスタチンのAUC及びC_{max}はロスバスタチン単独投与時と比較してそれぞれ14%及び11%増加した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉「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。」、〈慢性心不全〉「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40mgへ増量する。eGFRが25mL/min/1.73m²以上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) ⁵²⁾

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⁵³⁾

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^{52, 53)}

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^{52, 54)}

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 22.5h^{-1} 、見かけのクリアランス (CL/F) が 29.9L/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)^{55, 56)}

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)⁵³⁾

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、〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉「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 $60\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ 以上: 20mg、eGFRが $60\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ 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。」、〈慢性心不全〉「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 $60\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ 以上: 20mg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40mgへ増量する。eGFRが $25\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ 以上 $60\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ 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。

VII. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット〉⁵⁷⁾

雄アルビノラットに¹⁴C]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AUC_{0-24h}は血液の2%未満 (C_{eq,max} : 脳191µg-eq/L、血液9,919µg-eq/L、AUC_{0-24h} : 脳1,283µg-eq·h/L、血液73,245µg-eq·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 (µg-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〉⁵⁸⁾

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〉⁵⁹⁾

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〉⁵⁷⁾

雄アルビノラットに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⁶⁰⁾

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*)。

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

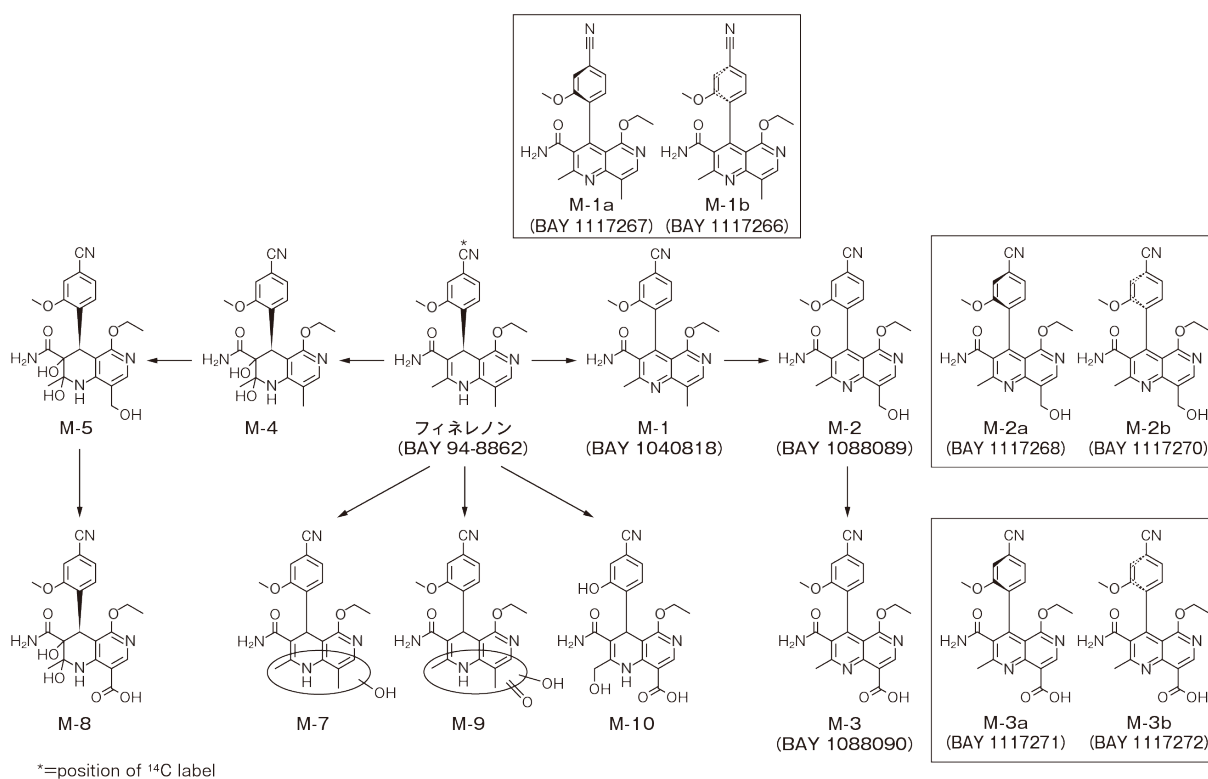
(1) 代謝部位及び代謝経路⁶¹⁾

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。

ヒトにおけるフィネレノンの推定代謝経路



VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率 (*in vitro*)⁶¹⁾

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、フィネレノンには主に 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⁶²⁻⁶⁴⁾

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 に対して可逆的阻害 [IC_{50} : 19 μ M (基質ミダゾラム)、12 μ M (基質テストステロン)] 及び不可逆的阻害 [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) に対しても可逆的阻害を示した。ヒト血漿中における主代謝物である 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* 試験では、フィネレノン及びヒト血漿中主代謝物である M-1a、M-1b 及び M-2a が CYP3A4 誘導作用を示した。

フィネレノン 20mg を 1 日 1 回投与したときの薬物相互作用試験 (試験 15111、16541) の結果より、フィネレノン 20mg 投与において *in vitro* で認められた 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。

一方、フィネレノン 40mg を 1 日 1 回投与した時の薬物相互作用試験 (試験 22285) の結果より、フィネレノン 40mg 投与においては、CYP3A4 及び CYP2C8 に対する弱い阻害作用を有することが示された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合⁵³⁾

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肝抽出率から、すべ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)^{55, 56, 65)}

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)^{55, 56)}

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。

VII. 薬物動態に関する項目

8. トランスポーターに関する情報^{63, 64, 66)}

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、フィネレノンに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ことが確認されたが、BCRPの基質ではなかった。一方、フィネレノンは高い膜透過性を示し、経口投与後にほぼ完全に吸収されたことから、*in vivo*においてP-糖タンパク質がフィネレノンの吸収に与える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及び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。フィネレノン20mgあるいは40mgを1日1回投与した時のモデル予測又は薬物相互作用試験 (試験14505、解析CPMX50253及び試験21429) の結果、フィネレノンがP-gp、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3の基質薬の薬物動態に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〉

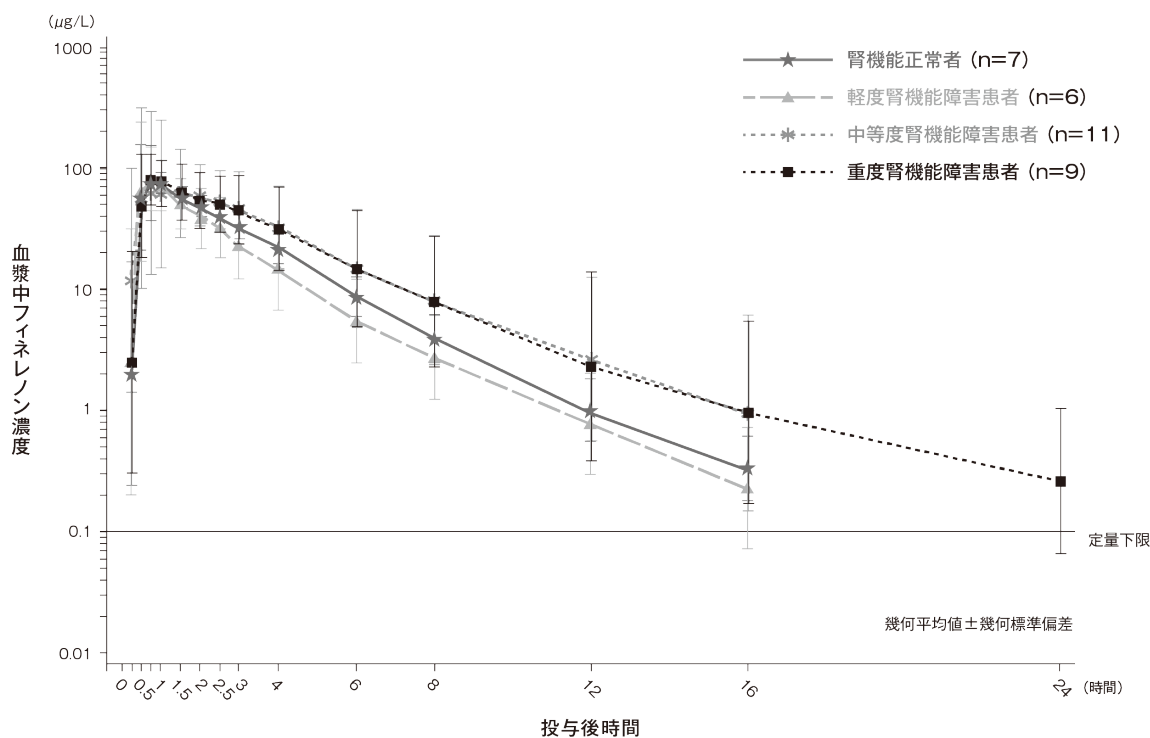
フィネレノンは血漿タンパク結合率が91.7%と高く、透析で除去されにくいと考えられる [「VII. 5. (6) 血漿タンパク結合率 (*in vitro*)」の項参照]。

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)⁶⁷⁾

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。

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)



VII. 薬物動態に関する項目

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% CI
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

〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉

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、8.1参照]

〈慢性心不全〉

本剤投与によりeGFRが低下し、腎機能が悪化するおそれがあることから、本剤投与開始時にeGFRが25mL/min/1.73m²未満の患者には投与しないこと。また、本剤投与中にeGFRが25mL/min/1.73m²未満に低下した場合は、投与中止を考慮すること。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。[2.6、8.1、8.5参照]

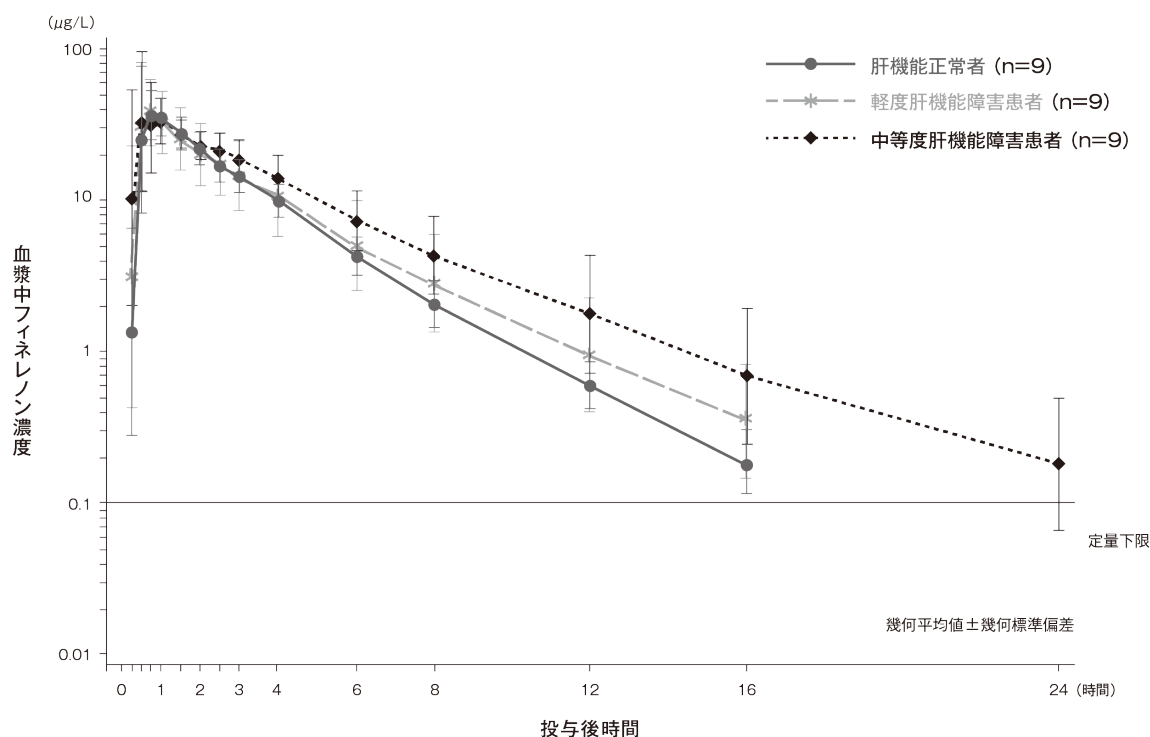
注) 本剤の承認された用法及び用量は、〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉「通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。eGFRが60mL/min/1.73m²以上：20mg、eGFRが60mL/min/1.73m²未満：10mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。」、〈慢性心不全〉「通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。eGFRが60mL/min/1.73m²以上：20mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に40mgへ増量する。eGFRが25mL/min/1.73m²以上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）⁶⁸⁾

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ロン濃度推移（外国人データ）



肝機能障害患者におけるフィネロ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% CI
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]

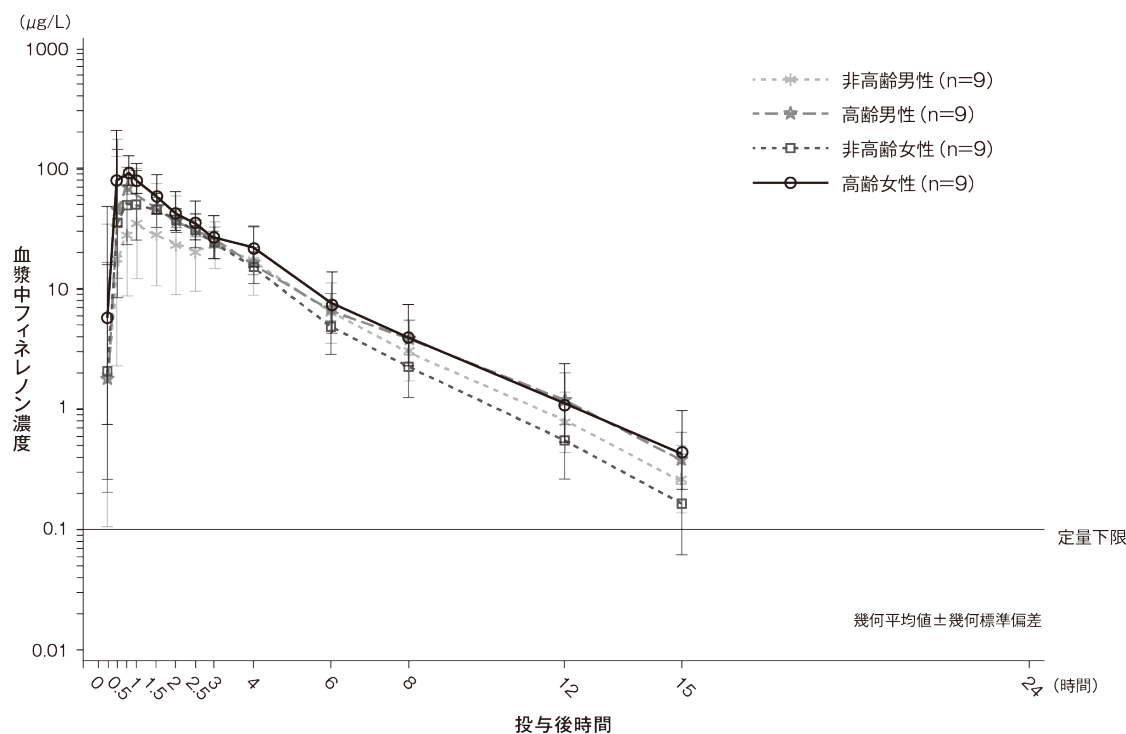
注）本剤の承認された用法及び用量は、〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉「通常、成人にはフィネロンとして以下の用量を1日1回経口投与する。eGFRが60mL/min/1.73m²以上：20mg、eGFRが60mL/min/1.73m²未満：10mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。」、〈慢性心不全〉「通常、成人にはフィネロンとして以下の用量を1日1回経口投与する。eGFRが60mL/min/1.73m²以上：20mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に40mgへ増量する。eGFRが25mL/min/1.73m²以上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。

VII. 薬物動態に関する項目

(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）⁶⁹⁾

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。

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% CI
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、〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉「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。」、〈慢性心不全〉「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40mgへ増量する。eGFRが25mL/min/1.73m²以上

VII. 薬物動態に関する項目

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⁶¹⁾。

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）

<効能共通>

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、ポサコナゾール、ボリコナゾール、リトナビルを含有する製剤、ダルナビル、ホスアンプレナビル、コピシスタットを含有する製剤、クラリスロマイシン、エンシトレルビル、ロナファルニブ、セリチニブを投与中の患者 [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）

2型糖尿病合併CKD患者を対象とした国際共同第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。なお、慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（FINEARTS-HF／試験20103）においても、血清カリウム値が5.5mEq/L（10mg投与時）あるいは6.0mEq/L（20及び40mg投与時）を超えた患者では治験薬の投与を中断した。

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）

2型糖尿病合併CKD患者又は慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（FIDELIO-DKD／試験16244、FIGARO-DKD／試験17530及びFINEARTS-HF／試験20103）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）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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。

〈慢性心不全〉

2.6 本剤投与開始時に重度の腎機能障害（eGFR 25mL/min/1.73m²未満）のある患者 [9.2.1 参照]

（解説）

慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（FINEARTS-HF／試験20103）において、スクリーニング時又は本剤投与開始時（ベースライン時）にeGFR 25mL/min/1.73m²未満の患者を除外することが規定されており、使用経験が限られている。同試験では結果的に、本剤投与開始時（ベースライン時）にeGFR 25mL/min/1.73m²未満の患者が本剤群で19/3,003例（0.6%）、プラセボ群で13/2,998例（0.4%）組み入れられたが、これらの患者では腎機能低下に関連する事象^{*}の発現が本剤群で高い傾向が認められた（本剤群10例、プラセボ群0例）。また、有効性主要評価項目である心血管複合エンドポイントの発現が本剤群で高い傾向が認められた（本剤群13件、プラセボ群8件、プラセボ群に対する本剤群の発現率比 [95%CI] : 1.22 [0.53-2.81]）。重度の腎機能障害（eGFR 25mL/min/1.73m²未満）のある慢性心不全患者における本剤の有効性と安全性は確立しておらず、腎機能悪化のおそれがあることから、投与しないこと。

※MedDRA PT 「腎前性腎不全」「腎後性腎不全」「血中クレアチニン増加」「糸球体濾過率減少」「急性腎障害」「腎不全」「腎機能障害」
（「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

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。

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

〈効能共通〉

8.1 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、7.2、7.3、9.2.1 参照]

（解説）

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及びFIGARO-DKD／試験17530）、及び慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（FINEARTS-HF／試験20103）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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8.2 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。

〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉

8.3 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。〔7.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照〕

（解説）

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、これらの国際共同第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、これらの国際共同第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387/2,827例（13.7%）、FIGARO-DKDでは389/3,683例（10.6%）組み入れられた。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、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）

〈慢性心不全〉

8.4 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5.0mEq/L以下の患者に投与開始し、投与開始又は再開、用量調節から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5.0mEq/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。〔7.3、9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照〕

（解説）

慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（FINEARTS-HF／試験20103）では、スクリーニング時に血清カリウム値が5.0mEq/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から、本剤は原則として血清カリウム値が5.0mEq/L以下の患者に投与開始し、投与開始又は再開、用量調節から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、同試験では本剤投与開始時（ベースライン時）の血清カリウム値が5.0mEq/L超の患者が209/3,003例（7.0%）組み入れられた。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、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）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8.5 腎機能の悪化があらわれることがあるので、投与中は定期的にeGFRを測定し、患者の状態を慎重に観察すること。〔7.3、9.2.1参照〕

（解説）

慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（FINEARTS-HF／試験20103）において、本剤群で腎機能低下に関連する事象※〔本剤群17.7%（530/2993例）、プラセボ群10.9%（327/2993例）〕等が認められた。本剤投与中に腎機能の悪化があらわれることがあるので、定期的にeGFRを測定し、患者の状態を慎重に観察すること。

※MedDRA PT「腎前性腎不全」「腎後性腎不全」「血中クレアチニン増加」「糸球体濾過率減少」「急性腎障害」「腎不全」「腎機能障害」

（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、 「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

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。〔8.3、8.4、11.1.1参照〕

（解説）

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、慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（FINEARTS-HF／試験20103）では、スクリーニング時に血清カリウム値が5.0mEq/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-DKD 196/2,827例（6.9%）、FIGARO-DKD 166/3,683例（4.5%）、FINEARTS-HF 209/3,003例（7.0%）〕。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、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。〔8.3、8.4、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）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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

〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉

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、8.1 参照]

〈慢性心不全〉

本剤投与によりeGFRが低下し、腎機能が悪化するおそれがあることから、本剤投与開始時にeGFRが25mL/min/1.73m²未満の患者には投与しないこと。また、本剤投与中にeGFRが25mL/min/1.73m²未満に低下した場合は、本剤の投与中止を考慮すること。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。 [2.6、8.1、8.5 参照]

(解説)

〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉

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、これらの試験では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。

〈慢性心不全〉

慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（FINEARTS-HF／試験20103）において本剤投与後にeGFRの低下が認められた。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。また、結果的に組入れられたeGFR 25mL/min/1.73m²未満の患者（本剤群19例、プラセボ群13例）において、eGFR低下などの腎機能に関連する事象^{*}の発現率が本剤群で高い傾向が認められた。eGFRが25mL/min/1.73m²未満の患者では本剤投与により腎機能が悪化するおそれがあることから投与しないこと。本剤投与中にeGFRが25mL/min/1.73m²未満に低下した場合は、患者の状態に応じて投与中止の要否を慎重に検討すること。

さらに、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、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。

※MedDRA PT 「腎前性腎不全」「腎後性腎不全」「血中クレアチニン増加」「糸球体濾過率減少」「急性腎障害」「腎不全」「腎機能障害」

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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、FIGARO-DKD／試験17530及びFINEARTS-HF／試験20103）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]

(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、〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉「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。」、〈慢性心不全〉「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40mgへ増量する。eGFRが25mL/min/1.73m²以上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）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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）において、催奇形性（重複大動脈弓）がヒト（40mg 1日1回投与）の約10倍、胚・胎児毒性（胎児体重の減少）が約7倍、受胎能への影響として黄体数、着床数の減少及び初期胚発生への影響（着床後死亡数の増加及び生存胎児数の減少）が約9倍、卵巣重量の低値が約7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2倍の母動物への全身曝露量で認められた。〔9.4 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、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（40mg 1日1回投与、MRHD）の約10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7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、30mg/kg/日以上〔曝露量比でMRHDの約9倍〕を投与した群で黄体数、着床数の減少及び初期胚発生への影響（着床後死亡数の増加及び生存胎児数の減少）が、10mg/kg以上〔曝露量比でMRHDの約7倍〕を投与した群で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2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（40mg 1日1回投与）の約2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。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エネルギーは投与量の約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2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）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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CYP3Aにより代謝される。また、本剤40mg 1日1回投与はCYP3A及びCYP2C8の弱い阻害作用を示す。[16.4、16.7.4、16.7.5 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CYP3Aにより代謝され、CYP2C8の寄与も認められた。CYP3A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CYP3Aが87～89%、CYP2C8が約10%と推定された。また、薬物相互作用試験（試験22285）において、フィネレノン40mg1日1回投与はCYP3A及びCYP2C8に対する弱い阻害作用を有することが示された。

（「VII. 6. (2) 代謝に関与する酵素（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） ボサコナゾール（ノクサフィル） ポリコナゾール（ブイフェンド） リトナビル含有製剤（ノービア、カレトラ、パキロビッド） ダルナビル（プリジスタ） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） コビススタット含有製剤（ゲンボイヤ、シムツエザ、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） エンシトレルビル（ゾコーバ） ロナファルニブ（ゾキンヴィ） セリチニブ（ジカディア） [2.2、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). 3) 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
中程度の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). 3) 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、〈2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉「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。」、〈慢性心不全〉「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40mgへ増量する。eGFRが25mL/min/1.73m²以上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。

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
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). 3) 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。

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
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。

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こると考えられる。

（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（スピロノラクトン）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（スピロノラクトン）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

薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子
治療域が狭くCYP3Aで代謝される薬剤 タクロリムス シクロスポリン等 [16.7.4 参照]	本剤40mg 1日1回との併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤40mg がCYP3Aを弱く阻害するため、これらの薬剤の代謝が阻害されるおそれがある。
治療域が狭くCYP2C8で代謝される薬剤 パクリタキセル等 [16.7.5 参照]	本剤40mg 1日1回との併用により、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤40mg がCYP2C8を弱く阻害するため、これらの薬剤の代謝が阻害されるおそれがある。
レパグリニド [16.7.5 参照]	本剤40mg 1日1回との併用により、レパグリニドの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤40mg がCYP3A及びCYP2C8を弱く阻害するため、レパグリニドの代謝が阻害されるおそれがある。

（解説）

本剤はCYP3A及びCYP2C8の弱い阻害作用を有することから、本剤40mg 1日1回投与と治療域が狭くCYP3A又はCYP2C8で代謝される薬剤やレパグリニドとの併用により、併用薬の代謝が阻害されて血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるため注意すること。

（「VII. 6. (2). 2) 代謝酵素の阻害及び誘導」の項参照）

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（8.1%）

[8.3、8.4、9.1.1、9.1.2 参照]

(解説)

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及びFIGARO-DKD／試験17530）と慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（FINEARTS-HF／試験20103）の安全性プロファイルが同様であったことから、これら3試験の統合解析により副作用の頻度を算出した。高カリウム血症に関連する有害事象^{a)}は、本剤群で12.6%（1,197/9,482例）、プラセボ群で6.1%（573/9,467例）に認められ、うち治験薬と関連のある有害事象（副作用）^{a)}は、本剤群で8.1%（768/9,482例）、プラセボ群で3.3%（312/9,467例）であった。本剤群において、治験薬の投与中止に至った有害事象は1.3%、入院が必要となった有害事象は0.8%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、高尿酸血症
血管障害	低血圧	
臨床検査	糸球体ろ過率減少	血中クレアチニン増加

(解説)

国際共同第Ⅲ相試験（FIDELIO-DKD／試験16244、FIGARO-DKD／試験17530及びFINEARTS-HF／試験20103）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
- ・高尿酸血症：血中尿酸増加、高尿酸血症

^{*} 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、試験17530/FIGARO-DKD及び試験20103/FINEARTS-HF）
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)	試験20103 (FINEARTS-HF)	合計
安全性解析症例	2,818*	3,671*	2,993	9,482
副作用発現例数 (%)	645 (22.9)	559 (15.2)	576 (19.2)	1,780 (18.8)

MedDRA Ver 27.0	試験16244 (FIDELIO-DKD) (2,818例)	試験17530 (FIGARO-DKD) (3,671例)	試験20103 (FINEARTS-HF) (2,993例)	合計 (9,482例)
全ての副作用	645 (22.9)	559 (15.2)	576 (19.2)	1,780 (18.8)
血液およびリンパ系障害	1 (<0.1)	8 (0.2)	4 (0.1)	13 (0.1)
貧血	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (0.1)	6 (<0.1)
鉄欠乏性貧血	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
白血球増加症	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
白血球減少症	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血小板減少症	0	5 (0.1)	0	5 (<0.1)
心臓障害	6 (0.2)	10 (0.3)	7 (0.2)	23 (0.2)
狭心症	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
不整脈	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心房細動	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
房室ブロック	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
第二度房室ブロック	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
徐脈	1 (<0.1)	2 (<0.1)	0	3 (<0.1)
右脚ブロック	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心不全	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
左室機能不全	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
左室肥大	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
心筋虚血	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
動悸	1 (<0.1)	4 (0.1)	2 (<0.1)	7 (<0.1)
心室固有調律	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
洞結節機能不全	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
上室性期外収縮	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
頻脈性不整脈	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
頻脈	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
耳および迷路障害	2 (<0.1)	10 (0.3)	2 (<0.1)	14 (0.1)
片耳難聴	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
耳鳴	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
回転性めまい	2 (<0.1)	7 (0.2)	2 (<0.1)	11 (0.1)
前庭障害	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
内分泌障害	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)	4 (<0.1)
性腺機能低下	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
甲状腺機能低下症	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)	3 (<0.1)
眼障害	1 (<0.1)	4 (0.1)	3 (0.1)	8 (<0.1)
白内障	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver 27.0	試験16244 (FIDELIO- DKD) (2,818例)	試験17530 (FIGARO- DKD) (3,671例)	試験20103 (FINEARTS- HF) (2,993例)	合計 (9,482例)
ドライアイ	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
眼瞼紅斑	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
緑内障	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
強膜炎	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
霧視	0	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
硝子体出血	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
胃腸障害	71 (2.5)	86 (2.3)	57 (1.9)	214 (2.3)
腹部不快感	3 (0.1)	2 (<0.1)	0	5 (<0.1)
腹部膨満	4 (0.1)	3 (<0.1)	0	7 (<0.1)
腹痛	1 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)	6 (<0.1)
下腹部痛	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
上腹部痛	4 (0.1)	3 (<0.1)	3 (0.1)	10 (0.1)
慢性胃炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
大腸炎	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
便秘	10 (0.4)	21 (0.6)	12 (0.4)	43 (0.5)
下痢	28 (1.0)	26 (0.7)	26 (0.9)	80 (0.8)
口内乾燥	2 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (<0.1)
消化不良	3 (0.1)	5 (0.1)	2 (<0.1)	10 (0.1)
心窩部不快感	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
おくび	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
鼓腸	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
胃炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)	0	3 (<0.1)
胃腸障害	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
消化管運動過剰	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
消化管運動障害	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
胃食道逆流性疾患	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
口の感覚鈍麻	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
排便回数減少	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
口腔内潰瘍形成	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
悪心	14 (0.5)	18 (0.5)	13 (0.4)	45 (0.5)
浮腫性膵炎	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
食道潰瘍	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
急性膵炎	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
耳下腺腫大	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
レッチング	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
舌腫脹	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
歯痛	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
嘔吐	5 (0.2)	3 (<0.1)	3 (0.1)	11 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の 状態	22 (0.8)	24 (0.7)	34 (1.1)	80 (0.8)
無力症	3 (0.1)	3 (<0.1)	9 (0.3)	15 (0.2)
胸部不快感	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (<0.1)
胸痛	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
悪寒	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
不快感	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver 27.0	試験16244 (FIDELIO- DKD) (2,818例)	試験17530 (FIGARO- DKD) (3,671例)	試験20103 (FINEARTS- HF) (2,993例)	合計 (9,482例)
早期満腹	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
運動耐性低下	0	0	4 (0.1)	4 (<0.1)
顔面浮腫	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
疲労	10 (0.4)	10 (0.3)	13 (0.4)	33 (0.3)
異常感	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
倦怠感	2 (<0.1)	0	0	2 (<0.1)
浮腫	2 (<0.1)	0	0	2 (<0.1)
末梢性浮腫	2 (<0.1)	8 (0.2)	7 (0.2)	17 (0.2)
末梢腫脹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
発熱	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
顔面腫脹	0	0	3 (0.1)	3 (<0.1)
肝胆道系障害	4 (0.1)	4 (0.1)	1 (<0.1)	9 (<0.1)
肝細胞融解	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
肝機能異常	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
肝炎	2 (<0.1)	0	0	2 (<0.1)
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
肝障害	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
免疫系障害	3 (0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	5 (<0.1)
薬物過敏症	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
過敏症	2 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (<0.1)
感染症および寄生虫症	8 (0.3)	12 (0.3)	4 (0.1)	24 (0.3)
無症候性細菌尿	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
結膜炎	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
皮膚真菌感染	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
胃腸炎	3 (0.1)	2 (<0.1)	0	5 (<0.1)
性器カンジダ症	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
泌尿生殖器感染	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
感染性皮膚潰瘍	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
肝膿瘍	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
上咽頭炎	2 (<0.1)	0	0	2 (<0.1)
外耳炎	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
化膿性分泌物	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
気道感染	0	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
ライノウイルス感染	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
敗血症	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
皮膚感染	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
股部白癬	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
上気道感染	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
尿路感染	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
細菌性創感染	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	2 (<0.1)	4 (0.1)	6 (0.2)	12 (0.1)
顔面損傷	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
転倒	1 (<0.1)	2 (<0.1)	5 (0.2)	8 (<0.1)
過量投与	0	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 27.0	試験16244 (FIDELIO- DKD) (2,818例)	試験17530 (FIGARO- DKD) (3,671例)	試験20103 (FINEARTS- HF) (2,993例)	合計 (9,482例)
膝蓋骨骨折	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
臨床検査	153 (5.4)	107 (2.9)	110 (3.7)	370 (3.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	7 (<0.1)
尿中アルブミン陽性	0	0	3 (0.1)	3 (<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)	1 (<0.1)	5 (<0.1)
血中アルブミン増加	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
血中クレアチン増加	0	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13 (0.5)	7 (0.2)	0	20 (0.2)
血中クレアチニン増加	43 (1.5)	25 (0.7)	14 (0.5)	82 (0.9)
血中ブドウ糖増加	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
血中リン増加	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血中カリウム減少	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
血中カリウム増加	52 (1.8)	31 (0.8)	19 (0.6)	102 (1.1)
血圧低下	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)	4 (<0.1)
拡張期血圧低下	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血中ナトリウム減少	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血中ナトリウム増加	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血中トリグリセリド増加	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
血中尿素増加	6 (0.2)	2 (<0.1)	4 (0.1)	12 (0.1)
血中尿酸増加	1 (<0.1)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	5 (<0.1)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
C-反応性蛋白増加	2 (<0.1)	1 (<0.1)	0	3 (<0.1)
心筋虚血の心電図所見	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
駆出率減少	0	0	1 (<0.1)	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)	0	8 (<0.1)
糸球体ろ過率異常	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
糸球体ろ過率減少	39 (1.4)	28 (0.8)	62 (2.1)	129 (1.4)
グリコヘモグロビン増加	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
心拍数減少	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心拍数増加	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
肝酵素上昇	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
肝機能検査値上昇	0	3 (<0.1)	0	3 (<0.1)
低比重リポ蛋白減少	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
血小板数減少	0	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
尿中蛋白陽性	0	2 (<0.1)	3 (0.1)	5 (<0.1)
プロトロンビン時間延長	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
腎機能検査異常	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
トランスアミナーゼ異常	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver 27.0	試験16244 (FIDELIO- DKD) (2,818例)	試験17530 (FIGARO- DKD) (3,671例)	試験20103 (FINEARTS- HF) (2,993例)	合計 (9,482例)
体重減少	2 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	5 (<0.1)
体重増加	0	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
代謝および栄養障害	304 (10.8)	233 (6.3)	217 (7.3)	754 (8.0)
アシドーシス	2 (<0.1)	0	0	2 (<0.1)
成人FTT	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
食欲減退	3 (0.1)	5 (0.1)	1 (<0.1)	9 (<0.1)
脱水	1 (<0.1)	0	6 (0.2)	7 (<0.1)
糖尿病	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
糖尿病性代謝代償不全	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
葉酸欠乏	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
耐糖能障害	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
痛風	1 (<0.1)	3 (<0.1)	6 (0.2)	10 (0.1)
高カリウム血症	286 (10.1)	210 (5.7)	182 (6.1)	678 (7.2)
高脂血症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)
高ナトリウム血症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
高リン血症	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
高トリグリセリド血症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
高尿酸血症	3 (0.1)	7 (0.2)	9 (0.3)	19 (0.2)
血液量増加症	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
低血糖	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
低カリウム血症	3 (0.1)	1 (<0.1)	3 (0.1)	7 (<0.1)
低ナトリウム血症	7 (0.2)	7 (0.2)	13 (0.4)	27 (0.3)
低リン血症	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血液量減少症	2 (<0.1)	0	1 (<0.1)	3 (<0.1)
代謝性アシドーシス	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
2型糖尿病	0	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
ビタミンD欠乏	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
筋骨格系および結合組織障害	33 (1.2)	20 (0.5)	10 (0.3)	63 (0.7)
関節痛	6 (0.2)	3 (<0.1)	1 (<0.1)	10 (0.1)
関節炎	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
関節障害	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
背部痛	2 (<0.1)	2 (<0.1)	0	4 (<0.1)
痛風性関節炎	3 (0.1)	0	0	3 (<0.1)
四肢不快感	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
筋肉疲労	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
筋固縮	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
筋痙縮	11 (0.4)	7 (0.2)	4 (0.1)	22 (0.2)
筋力低下	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)	4 (<0.1)
筋骨格硬直	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)
筋肉痛	4 (0.1)	6 (0.2)	0	10 (0.1)
肋間筋肉痛	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
頸部痛	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
四肢痛	0	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
横紋筋融解症	2 (<0.1)	0	0	2 (<0.1)
脊柱管狭窄症	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver 27.0	試験16244 (FIDELIO- DKD) (2,818例)	試験17530 (FIGARO- DKD) (3,671例)	試験20103 (FINEARTS- HF) (2,993例)	合計 (9,482例)
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)	0	1 (<0.1)
結腸癌	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
神経系障害	45 (1.6)	47 (1.3)	53 (1.8)	145 (1.5)
聴神経障害	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
平衡障害	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ブレインフォグ	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
灼熱感	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
脳梗塞	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
浮動性めまい	30 (1.1)	22 (0.6)	29 (1.0)	81 (0.9)
体位性めまい	2 (<0.1)	5 (0.1)	1 (<0.1)	8 (<0.1)
味覚不全	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
頭痛	6 (0.2)	6 (0.2)	3 (0.1)	15 (0.2)
過眠症	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
感覚鈍麻	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (<0.1)
筋緊張低下	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ラクナ梗塞	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
嗜眠	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
意識消失	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
起立不耐性	0	0	3 (0.1)	3 (<0.1)
錯感覚	0	1 (<0.1)	3 (0.1)	4 (<0.1)
パーキンソン病	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
多発ニューロパチー	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
失神寸前の状態	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (0.1)	5 (<0.1)
傾眠	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	5 (<0.1)
失神	1 (<0.1)	4 (0.1)	5 (0.2)	10 (0.1)
緊張性頭痛	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
振戦	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
精神障害	0	4 (0.1)	6 (0.2)	10 (0.1)
うつ病	0	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
失見当識	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
遺尿	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
不眠症	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)	4 (<0.1)
夢遊症	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
チック	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
腎および尿路障害	84 (3.0)	54 (1.5)	162 (5.4)	300 (3.2)
急性腎障害	34 (1.2)	19 (0.5)	29 (1.0)	82 (0.9)
アルブミン尿	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
高窒素血症	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
着色尿	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
慢性腎臓病	8 (0.3)	1 (<0.1)	10 (0.3)	19 (0.2)
糖尿病性腎症	0	3 (<0.1)	2 (<0.1)	5 (<0.1)
排尿困難	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
低ナトリウム尿症	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
微量アルブミン尿	0	0	4 (0.1)	4 (<0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver 27.0	試験16244 (FIDELIO- DKD) (2,818例)	試験17530 (FIGARO- DKD) (3,671例)	試験20103 (FINEARTS- HF) (2,993例)	合計 (9,482例)
腎症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)
夜間頻尿	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
頻尿	4 (0.1)	3 (<0.1)	3 (0.1)	10 (0.1)
多尿	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
蛋白尿	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
腎不全	3 (0.1)	4 (0.1)	30 (1.0)	37 (0.4)
腎機能障害	28 (1.0)	17 (0.5)	85 (2.8)	130 (1.4)
腎損傷	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)
腎尿管細管性アシドーシス	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
排尿躊躇	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
尿失禁	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
尿閉	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
尿路障害	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
尿流量減少	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
尿臭異常	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
生殖系および乳房障害	6 (0.2)	8 (0.2)	8 (0.3)	22 (0.2)
良性前立腺肥大症	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
乳房痛	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	2 (<0.1)
勃起不全	1 (<0.1)	4 (0.1)	0	5 (<0.1)
女性化乳房	4 (0.1)	1 (<0.1)	5 (0.2)	10 (0.1)
乳頭痛	0	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
前立腺炎	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (0.3)	6 (0.2)	11 (0.4)	26 (0.3)
慢性気管支炎	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
咳嗽	3 (0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	5 (<0.1)
呼吸困難	5 (0.2)	0	8 (0.3)	13 (0.1)
労作性呼吸困難	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
間質性肺疾患	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
湿性咳嗽	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
肺うっ血	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
アレルギー性鼻炎	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
くしゃみ	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	33 (1.2)	34 (0.9)	18 (0.6)	85 (0.9)
脱毛症	3 (0.1)	0	0	3 (<0.1)
血管浮腫	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
慢性特発性蕁麻疹	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
皮膚炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)	2 (<0.1)	5 (<0.1)
アレルギー性皮膚炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
皮膚乾燥	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
湿疹	2 (<0.1)	2 (<0.1)	0	4 (<0.1)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
紅斑	2 (<0.1)	1 (<0.1)	0	3 (<0.1)
剥脱性発疹	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
環状肉芽腫	0	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 27.0	試験16244 (FIDELIO- DKD) (2,818例)	試験17530 (FIGARO- DKD) (3,671例)	試験20103 (FINEARTS- HF) (2,993例)	合計 (9,482例)
毛髪成長異常	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
毛質異常	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
多汗症	1 (<0.1)	2 (<0.1)	0	3 (<0.1)
陥入爪	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
爪破損	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
点状出血	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
そう痒症	10 (0.4)	9 (0.2)	6 (0.2)	25 (0.3)
発疹	7 (0.2)	8 (0.2)	5 (0.2)	20 (0.2)
斑状皮疹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
丘疹性皮疹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
そう痒性皮疹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
皮膚変色	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
皮膚剥脱	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
皮膚亀裂	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
皮膚病変	0	0	2 (<0.1)	2 (<0.1)
皮膚潰瘍	2 (<0.1)	0	0	2 (<0.1)
蕁麻疹	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (<0.1)
血管障害	48 (1.7)	60 (1.6)	71 (2.4)	179 (1.9)
循環虚脱	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
チアノーゼ	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
ほてり	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
高血圧	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	2 (<0.1)
高血圧クリーゼ	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
低血圧	42 (1.5)	50 (1.4)	64 (2.1)	156 (1.6)
起立性低血圧	4 (0.1)	6 (0.2)	9 (0.3)	19 (0.2)
末梢性虚血	0	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

※試験16244/FIDELIO-DKD及び試験17530/FIGARO-DKDにおいて、2020年のデータ公開後にGCP違反症例が発見されたことから、両試験の安全性解析対象集団より計36例（フィネレノン群21例を含む）を除外し集計。

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 (*in vitro*、ラット、イヌ)⁷⁰⁾

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*)⁷¹⁾

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*)⁷²⁾

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⁷³⁾

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⁷⁴⁾

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倍及び3倍] 雌：7.5 [21倍及び8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倍及び1倍] 雌：3 [10倍及び4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）、副腎皮質球状帯空胞化（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、膣上皮の委縮）、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倍及び5倍] 雌：3 [10倍及び4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倍及び2倍] 雌：1.5 [8倍及び3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倍及び8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倍及び35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倍及び0.8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倍及び24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)

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) ヒト曝露量比は第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 μ g \cdot h/L) 及び第Ⅲ相 (FINEARTS-HF/試験 20103) の母集団薬物動態解析で得られたフィネレノン 40mg/日投与時の AUC_{0-24h} (138.6 μ g \cdot 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) 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⁷⁵⁾

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⁷⁶⁾

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 (20及び40mg/日) の曝露量の26倍及び10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倍及び7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 (ラット、ウサギ)⁷⁷⁾

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最大推奨用量 (20及び40mg/日) の約17倍及び7倍、黄体数、着床数の減少、着床後死亡数の増加及び生存胚数減少が約21倍及び9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約19倍及び7倍、重複大動脈弓がヒトの約25倍及び10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倍及び2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 (mg/kg/日)	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	親動物 (一般毒性) ： ≥3[雄3倍及び1倍] (雄受胎能) ： 30[16倍及び6倍] (雌受胎能、初期胚発生) ： 3[10倍及び4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倍及び4倍] 胚・胎児発生 ： 3[10倍及び4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倍及び2倍] 胚・胎児発生 ： 2.5[13倍及び5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日～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倍及び2倍] 出生児：1[2倍及び0.7倍]

a) ヒト曝露量比は第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} (54.98µg・h/L) 及び第Ⅲ相 (FINEARTS-HF/試験 20103) の母集団薬物動態解析で得られたフィネレノン 40mg/日投与時の AUC_{0-24h} (138.6µg・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⁷⁴⁾ 及びがん原性試験⁷⁶⁾ 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⁷⁴⁾ 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*)⁷⁸⁾

フィネレノン⁷⁸⁾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. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：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材）「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

小冊子「詳しく知ろう！ ケレンディア錠を服用される患者さんへ 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病（CKD）」

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	2022年5月25日	2022年6月2日
ケレンディア錠 20mg	2022年3月28日	30400AMX00177000	2022年5月25日	2022年6月2日

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

追加年月日：2025年12月22日

効能又は効果：慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

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40mgへ増量する。

eGFRが25mL/min/1.73m²以上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。

X. 管理的事項に関する項目

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
〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉
8年（2022年3月28日～2030年3月27日）
〈慢性心不全〉
4年（2025年12月22日～2029年12月21日）

12. 投薬期間制限に関する情報
該当しない

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	2190044F1020	2190044F1020	129111701	622911101
ケレンディア錠20mg	2190044F2027	2190044F2027	129112401	622911201

14. 保険給付上の注意

ケレンディア錠10mg及び同錠20mg

- ① 本製剤を「2型糖尿病を合併する慢性腎臓病」に用いる場合は、効能又は効果に関連する注意において、「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。」「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。」及び「「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。
- ② 本製剤の用法及び用量に関連する注意において、「10mg錠と20mg錠の生物学的同等性は示されていないため、20mg又は40mgを投与する際には10mg錠を使用しないこと。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。
- ③ 本製剤を「慢性心不全」に用いる場合は、効能又は効果において、「ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。また、本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「左室駆出率の低下した慢性心不全における本剤の有効性及び安全性は確立していないため、左室駆出率の保たれた又は軽度低下した慢性心不全患者に投与すること。」及び「「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（前治療、左室駆出率、腎機能等）を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。」とされているので、投与開始に当たっては、左室駆出率の計測年月日及び左室駆出率の値を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。なお、他の医療機関で左室駆出率を測定した場合には、当該測定結果及び医療機関名を記載することで差し支えない。

[医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について（令和7年12月22日 保医発1222第2号）抜粋]

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) バイエル薬品社内資料 [ケレンディア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 2.7.2.4.2)
- 5) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [慢性腎臓病を有する左室駆出率の低下した慢性心不全患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (試験14563 / ARTS)] (2025年12月22日承認、CTD 2.7.6.7)
- 6) Pitt B, et al. *Eur Heart J.* 2013; 34(31): 2453-2463. (PMID 23713082)
- 7) 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)
- 8) Bakris GL, et al. *JAMA.* 2015; 314(9): 884-894. (PMID 26325557)
- 9) 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)
- 10) Katayama S, et al. *J Diabetes Complications.* 2017; 31(4): 758-765. (PMID 28025025)
- 11) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [2型糖尿病又は中等度慢性腎臓病を有する左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (試験14564/ARTS-HF)] (2025年12月22日承認、CTD 2.7.6.8)
- 12) Filippatos G, et al. *Eur Heart J.* 2016; 37(27): 2105-2114. (PMID 27130705)
- 13) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [2型糖尿病又は中等度慢性腎臓病を有する左室駆出率が低下した慢性心不全患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (試験16815 / ARTS-HF Japan)] (2025年12月22日承認、CTD 2.7.6.6)
- 14) Sato N, et al. *Circ J.* 2016; 80(5): 1113-1122. (PMID 27074824)
- 15) 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)
- 16) Bakris GL, et al. *N Engl J Med.* 2020; 383(23): 2219-2229. (PMID 33264825)
- 17) American Diabetes Association, *Diabetes Care.* 2010; 33(Suppl 1): S11-61. (PMID 20042772)
- 18) 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)
- 19) Pitt B, et al. *N Engl J Med.* 2021; 385(24): 2252-2263. (PMID 34449181)
- 20) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [左室駆出率が保持/軽度低下した慢性心不全患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (試験20103 / FINEARTS-HF)] (2025年12月22日承認、CTD 2.7.6.5)
- 21) Solomon SD, et al. *N Engl J Med.* 2024; 391(16): 1475-1485. (PMID 39225278)
- 22) Cunningham JW, et al. *Eur J Heart Fail.* 2025; 27(8): 1487-1491. (PMID 40377184)
- 23) Bauersachs J, et al. *Hypertension.* 2015; 65(2): 257-263. (PMID 25368026)
- 24) Kolkhof P, et al. *J Endocrinol.* 2017; 234(1): T125-T140. (PMID 28634268)
- 25) Nishiyama A, *Hypertens Res.* 2019; 42(3): 293-300. (PMID 30523293)
- 26) Kintscher U, et al. *Br J Pharmacol.* 2022; 179(13): 3220-3234. (PMID 34811750)
- 27) 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)

XI. 文 献

- 28) 承認時評価資料：審査報告書（2022年3月28日） [3.1.1.2 ステロイドホルモン受容体の転写活性に対する作用]
- 29) Grune J, et al. Hypertension. 2018; 71(4): 599-608. (PMID 29437893)
- 30) Kolkhof P, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 2014; 64(1): 69-78. (PMID 24621652)
- 31) Lattenist L, et al. Hypertension. 2017; 69(5): 870-878. (PMID 28320854)
- 32) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [フィネレノンの心不全に対する効力を裏付ける試験] (2025年12月22日承認、CTD 2.6.2.2)
- 33) Lima Posada I, et al. J Am Heart Assoc. 2024; 13(12): e032971. (PMID 38842271)
- 34) Lima-Posada I, et al. Int J Mol Sci. 2023; 24(3): 2536. (PMID 36768859)
- 35) 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)
- 36) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [健康男性被験者を対象とした含量が異なる製剤 (20mg 及び40mg) 間の生物学的同等性試験 (試験22292)] (2025年12月22日承認、CTD 2.7.1.2.2)
- 37) 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)
- 38) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [食事の影響 (40mg錠 試験21081)] (2025年12月22日承認、CTD 2.7.1.2.1、2.7.6.1)
- 39) 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)
- 40) 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)
- 41) 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)
- 42) 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)
- 43) 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)
- 44) 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)
- 45) 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 2.7.2.2.3.2.2)
- 46) 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及びレパグリニドとの薬物相互作用試験 (試験22285)] (2025年12月22日承認、CTD 2.7.2.2.3.2.2)
- 47) 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)
- 48) 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)
- 49) 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)
- 50) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [P-糖タンパク質に対する潜在的阻害薬としてのフィネレノン40mgのPBPK解析 (解析CPMX50253)] (2025年12月22日承認、CTD 2.7.2.2.5.3.1)

XI. 文 献

- 51) 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ロスバスタチンとの薬物相互作用試験 (試験21429)] (2025年12月22日承認、CTD 2.7.2.2.3.2.1)
- 52) 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)
- 53) 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)
- 54) 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)
- 55) 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)
- 56) 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)
- 57) 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)
- 58) 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)
- 59) 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)
- 60) 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)
- 61) 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)
- 62) 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)
- 63) 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)
- 64) 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] (2025年12月22日承認、CTD 2.6.4.9)
- 65) 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)
- 66) 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)
- 67) 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)
- 68) 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)
- 69) 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)
- 70) 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 2.6.2.4)
- 71) 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)
- 72) 承認時評価資料：バイエル薬品社内資料 [副次的薬理試験：イオンチャンネルに対する作用] (2022年3月28日承認、CTD 2.6.2.3.1.2)

XI. 文 献

- 73) 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)
- 74) 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 / 2025年12月22日承認、CTD 2.6.6.9)
- 75) 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)
- 76) 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 / 2025年12月22日承認、CTD 2.6.6.9)
- 77) 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 / 2025年12月22日承認、CTD 2.6.6.9)
- 78) 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)
- 79) 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]
- 80) 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]
- 81) バイエル薬品社内資料 [ケレンディア錠懸濁後安定性試験]

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

本剤の効能・効果のうち、「2型糖尿病を合併する慢性腎臓病」については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）などで承認されており、「慢性心不全」については2025年7月に米国、2026年3月にオーストラリア及び欧州連合（EU）などで承認されている。

米国における添付文書の概要（2025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、40mg																										
効能又は効果	<p>○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</p> <p>○左室駆出率（LVEF）が40%以上の慢性心不全を有する成人患者における、心血管死、心不全による入院、心不全による緊急受診のリスク低減</p>																										
用法及び用量	<p>①投与開始前 投与開始前に血清カリウム値と推算糸球体ろ過量（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>開始は推奨されない</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 ○2型糖尿病を合併する慢性腎臓病 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</td> <td>20mg1日1回に増量※</td> <td>20mg1日1回を維持</td> </tr> <tr> <td>4.8超5.5以下</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</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、10mg1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、10mg1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	開始は推奨されない			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	20mg1日1回に増量※	20mg1日1回を維持	4.8超5.5以下	10mg1日1回を維持	20mg1日1回を維持	5.5超	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、10mg1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、10mg1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	開始は推奨されない																										
		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	20mg1日1回に増量※	20mg1日1回を維持																								
	4.8超5.5以下	10mg1日1回を維持	20mg1日1回を維持																								
	5.5超	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、10mg1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、10mg1日1回から再開する。																								

XII. 参考資料

○ LVEF \geq 40%の慢性心不全
 目標用量は投与開始時の腎機能（eGFR）によって決定する。
 ・ eGFR 60mL/min/1.73m²以上の場合、40mg1日1回
 ・ eGFR 25以上60mL/min/1.73m²未満の場合、20mg1日1回
 投与開始の4週後に血清カリウム値を測定し、用量を調節する。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。

		本剤の現行用量		
		10mg1日1回	20mg1日1回	40mg1日1回
血清カリウム値 (mEq/L)	5.0未満	20mg1日1回に増量 ^{※1}	投与開始時のeGFR 60mL/min/1.73m ² 未満の場合：20mg1日1回を維持 60mL/min/1.73m ² 以上の場合：40mg1日1回に増量 ^{※1}	40mg1日1回を維持
	5.0以上 5.5未満	10mg1日1回を維持	20mg1日1回を維持	40mg1日1回を維持
	5.5以上 6.0未満	本剤の投与の中断 血清カリウム値が5.5mEq/L未満に下がった場合には、10mgを1日1回から再開	10mg1日1回に減量	20mg1日1回に減量
	6.0以上	本剤の投与の中断 血清カリウム値が5.5mEq/L未満に下がった場合には、10mgを1日1回から再開 ^{※2}		

※1：eGFRが前回の測定から30%を超えて低下している場合は、現行用量を維持する。
 ※2：血清カリウム値5.5mEq/L以上を繰り返す場合は、5.0mEq/L未満に下がってから10mg1日1回より再開する。

XII. 参考資料

オーストラリアにおける添付文書の概要（2026年3月改訂版）

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	<p>○慢性腎臓病 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、心血管疾患の死亡率及び罹患率の低減</p> <p>○心不全 左室駆出率（LVEF）$\geq 40\%$の症候性心不全を有する成人患者の治療</p>																
用法及び用量	<p>①治療開始時</p> <p>○慢性腎臓病</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4.8mmol/L超5.0mmol/L未満の場合は、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。 <p>○心不全</p> <ul style="list-style-type: none"> 血清カリウム値が5.0mmol/L以下の場合は、治療開始が推奨される。 <p>②開始用量</p> <ul style="list-style-type: none"> eGFRを測定し、開始用量を決定する。 <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>開始は推奨されない</td> </tr> </tbody> </table> <p>③目標用量</p> <p>○慢性腎臓病</p> <ul style="list-style-type: none"> 20mg1日1回 <p>○心不全</p> <ul style="list-style-type: none"> eGFR (mL/min/1.73m²) 60以上：40mg1日1回 eGFR (mL/min/1.73m²) 25以上60未満：20mg1日1回 <p>④用量調節</p> <p>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> <p>○慢性腎臓病</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</td> <td>20mg1日1回を維持する。 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</td> <td>現行の投与量を維持する。</td> </tr> <tr> <td>5.5超</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>	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	開始は推奨されない	血清カリウム値 (mmol/L)	投与4週後	4.8以下	20mg1日1回を維持する。 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	現行の投与量を維持する。	5.5超	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。
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	開始は推奨されない																
血清カリウム値 (mmol/L)	投与4週後																
4.8以下	20mg1日1回を維持する。 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	現行の投与量を維持する。																
5.5超	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。																

XII. 参考資料

○心不全	
血清カリウム値 (mmol/L)	投与4週後
5.0未満	10mg1日1回投与の患者では、20mg1日1回に増量する。 20mg1日1回投与の患者では、開始時eGFRが 60mL/min/1.73m ² 以上の場合は40mg1日1回に増量する ^{※1} 。 40mg1日1回投与を維持する。
5.0以上5.5未満	現行の投与量を維持する。
5.5以上6.0未満	1段階減量する。 10mg1日1回投与の患者では、投与中止する。 血清カリウム値が5.5mmol/L未満に下がった場合には、 10mg1日1回から再開する。
6.0以上	投与を中止する。 血清カリウム値が5.5mmol/L未満に下がった場合には、 10mg1日1回から再開する ^{※2} 。

※1： eGFRが前回の測定から30%を超えて低下していない場合
 ※2： 5.5mmol/L以上を繰り返した場合には、5.5mmol/L未満に下がってから10mg1日1回から再開する。

XII. 参考資料

EUにおける添付文書の概要（2026年5月改訂版）

販売名	Kerendia																							
会社名	Bayer AG																							
承認年月日	2022年2月16日																							
剤型・規格	フィルムコーティング錠：10mg、20mg																							
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> ○ 2型糖尿病を合併する成人の慢性腎臓病（アルブミン尿を伴う）患者 ○ 左室駆出率（LVEF）40%以上で成人の症候性慢性心不全患者 																							
用法及び用量	<p>○ 2型糖尿病を合併する慢性腎臓病</p> <p>①投与量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 推奨目標用量：20mg1日1回 ・ 最大推奨用量：20mg1日1回 <p>②治療開始時</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血清カリウム値及びeGFRを測定し、治療開始の可否及び開始用量を決定する。 ・ 血清カリウム値が4.8mmol/L以下の場合、治療開始することができる。 ・ 血清カリウム値測定については、以下の「③治療継続」を参照すること。 ・ 血清カリウム値が4.8mmol/L超5.0mmol/L未満の場合は、最初の4週間以内に追加の血清カリウム値測定を実施し、患者背景及び血清カリウム値に基づいて治療開始を考慮する。 ・ 血清カリウム値が5.0mmol/Lを超える場合は、治療開始すべきでない。 ・ 推奨開始用量は下表に示す通りeGFRに応じて決定する。 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>eGFR (mL/min/1.73m²)</th> <th>開始用量 (1日1回)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60以上</td> <td>20mg</td> </tr> <tr> <td>25以上60未満</td> <td>10mg</td> </tr> <tr> <td>25未満</td> <td>推奨しない</td> </tr> </tbody> </table> <p>③治療継続</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治療開始、再開又は増量の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、治療継続及び用量調節を決定する）。 ・ その後は、患者背景及び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。 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">血清カリウム値 (mmol/L)</th> <th colspan="2">現行の投与量 (1日1回)</th> </tr> <tr> <th>10mg</th> <th>20mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4.8以下</td> <td>20mg1日1回に増量する（eGFRが前回の測定から30%以上低下した場合には10mg1日1回を維持する）。</td> <td>20mg1日1回を維持する。</td> </tr> <tr> <td>4.8超5.5以下</td> <td>10mg1日1回を維持する。</td> <td>20mg1日1回を維持する。</td> </tr> <tr> <td>5.5超</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回から再開を考慮する。</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> <p>○ LVEF\geq40%の慢性心不全</p> <p>①投与量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 推奨目標用量：治療開始時のeGFRに基づく eGFR (mL/min/1.73m²) 60以上：40mg1日1回 eGFR (mL/min/1.73m²) 25以上60未満：20mg1日1回 ・ 最大推奨用量：40mg1日1回 		eGFR (mL/min/1.73m ²)	開始用量 (1日1回)	60以上	20mg	25以上60未満	10mg	25未満	推奨しない	血清カリウム値 (mmol/L)	現行の投与量 (1日1回)		10mg	20mg	4.8以下	20mg1日1回に増量する（eGFRが前回の測定から30%以上低下した場合には10mg1日1回を維持する）。	20mg1日1回を維持する。	4.8超5.5以下	10mg1日1回を維持する。	20mg1日1回を維持する。	5.5超	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回から再開を考慮する。	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。
eGFR (mL/min/1.73m ²)	開始用量 (1日1回)																							
60以上	20mg																							
25以上60未満	10mg																							
25未満	推奨しない																							
血清カリウム値 (mmol/L)	現行の投与量 (1日1回)																							
	10mg	20mg																						
4.8以下	20mg1日1回に増量する（eGFRが前回の測定から30%以上低下した場合には10mg1日1回を維持する）。	20mg1日1回を維持する。																						
4.8超5.5以下	10mg1日1回を維持する。	20mg1日1回を維持する。																						
5.5超	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回から再開を考慮する。	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。																						

XII. 参考資料

		②治療開始時																	
		<ul style="list-style-type: none"> 血清カリウム値が5.0mmol/L以下の場合、治療開始することができる。 血清カリウム値及びeGFRを測定し、治療開始の可否及び開始用量を決定する。 推奨開始用量は下表に示す通りeGFRに応じて決定する。 																	
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>eGFR (mL/min/1.73m²)</th> <th>開始用量 (1日1回)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60以上</td> <td>20mg</td> </tr> <tr> <td>25以上60未満</td> <td>10mg</td> </tr> <tr> <td>25未満</td> <td>推奨しない</td> </tr> </tbody> </table>			eGFR (mL/min/1.73m ²)	開始用量 (1日1回)	60以上	20mg	25以上60未満	10mg	25未満	推奨しない							
eGFR (mL/min/1.73m ²)	開始用量 (1日1回)																		
60以上	20mg																		
25以上60未満	10mg																		
25未満	推奨しない																		
		③治療継続																	
		<ul style="list-style-type: none"> 治療開始、再開又は増量の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、治療継続及び用量調節を決定する)。 その後は、患者背景及び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。 																	
血清カリウム値 (mEq/L)		本剤の現行用量																	
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>10mg1日1回</th> <th>20mg1日1回</th> <th>40mg1日1回</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>eGFRが前回の測定から30%を超えて低下していない場合、20mg1日1回に増量</td> <td>eGFRが前回の測定から30%を超えて低下していない場合、40mg1日1回に増量</td> <td>40mg1日1回を維持</td> </tr> <tr> <td>10mg1日1回を維持</td> <td>20mg1日1回を維持</td> <td>eGFRが前回の測定から30%を超えて低下している場合、20mg1日1回に減量</td> </tr> <tr> <td>本剤の投与の中断 血清カリウム値が5.5mEq/L未満に下がった場合には、10mgを1日1回から再開</td> <td>10mg1日1回に減量</td> <td>20mg1日1回に減量</td> </tr> <tr> <td colspan="3">本剤の投与の中断 血清カリウム値が5.5mEq/L未満に下がった場合には、10mgを1日1回から再開するが、5.5mEq/L以上を繰り返す場合は、5.0mEq/L未満に下がってから再開する。</td> </tr> </tbody> </table>			10mg1日1回	20mg1日1回	40mg1日1回	eGFRが前回の測定から30%を超えて低下していない場合、20mg1日1回に増量	eGFRが前回の測定から30%を超えて低下していない場合、40mg1日1回に増量	40mg1日1回を維持	10mg1日1回を維持	20mg1日1回を維持	eGFRが前回の測定から30%を超えて低下している場合、20mg1日1回に減量	本剤の投与の中断 血清カリウム値が5.5mEq/L未満に下がった場合には、10mgを1日1回から再開	10mg1日1回に減量	20mg1日1回に減量	本剤の投与の中断 血清カリウム値が5.5mEq/L未満に下がった場合には、10mgを1日1回から再開するが、5.5mEq/L以上を繰り返す場合は、5.0mEq/L未満に下がってから再開する。		
		10mg1日1回	20mg1日1回	40mg1日1回															
		eGFRが前回の測定から30%を超えて低下していない場合、20mg1日1回に増量	eGFRが前回の測定から30%を超えて低下していない場合、40mg1日1回に増量	40mg1日1回を維持															
		10mg1日1回を維持	20mg1日1回を維持	eGFRが前回の測定から30%を超えて低下している場合、20mg1日1回に減量															
本剤の投与の中断 血清カリウム値が5.5mEq/L未満に下がった場合には、10mgを1日1回から再開	10mg1日1回に減量	20mg1日1回に減量																	
本剤の投与の中断 血清カリウム値が5.5mEq/L未満に下がった場合には、10mgを1日1回から再開するが、5.5mEq/L以上を繰り返す場合は、5.0mEq/L未満に下がってから再開する。																			
5.0未満																			
5.0以上 5.5未満																			
5.5以上 6.0未満																			
6.0以上																			

XII. 参考資料

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。
- 慢性心不全
ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。

6. 用法及び用量

〈2型糖尿病を合併する慢性腎臓病〉

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 $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 以上：20mg

eGFRが $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 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。

〈慢性心不全〉

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 $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 以上：20mg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40mgへ増量する。

eGFRが $25\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 以上 $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 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。

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

米国添付文書（2025年7月改訂版）の記載

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 2 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 10 mg/kg/day corresponding to an AUC_{unbound} of at least 7 times that in humans. At 30 mg/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 10 times that in humans at the 40 mg dose and about 25 times that in humans at the 20 mg dose. The doses free of any findings (low dose in rats, high dose in rabbits) provide safety margins of 4 to 5 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 2 or 4 times the AUC_{unbound} expected in humans at the dose of 40 mg and 20 mg, respectively. In addition, the offspring showed slightly increased locomotor activity, but no other neurobehavioral changes starting at about 2 or 4 times the AUC_{unbound} expected in humans at the dose of 40 mg and 20 mg, respectively. The dose free of findings provides a safety margin of about 2 times for the AUC_{unbound} expected in humans for the 20 mg dose and is in the therapeutic range for the 40 mg dose.

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 2 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.

(2026年3月時点)

EU添付文書 (2026年5月改訂版) の記載

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Contraception in females

Women of childbearing potential should use effective contraception during finerenone treatment (see section 4.4).

Pregnancy

There are no data from the use of finerenone in pregnant women.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Kerendia should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with finerenone. If the woman becomes pregnant while taking finerenone, she should be informed of potential risks to the foetus (see section 4.4).

Breast-feeding

It is unknown whether finerenone/metabolites are excreted in human milk.

Available pharmacokinetic/toxicological data in animals have shown excretion of finerenone and its metabolites in milk. Rat pups exposed via this route showed adverse reactions (see section 5.3).

A risk to the newborns/infants cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Kerendia therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman (see section 4.4).

Fertility

There are no data on the effect of finerenone on human fertility.

Animal studies have shown impaired female fertility at exposures considered in excess to the maximum human exposure, indicating low clinical relevance (see section 5.3).

XII. 参考資料

(2) 小児への投与に関する記載

米国添付文書（2025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（2026年3月改訂版）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.

EU添付文書（2026年5月改訂版）の記載

Paediatric population

The safety and efficacy of finerenone in children and adolescents aged under 18 years have not yet been established. No data are available.

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）において、催奇形性（重複大動脈弓）がヒト（40mg 1日1回投与）の約10倍、胚・胎児毒性（胎児体重の減少）が約7倍、受胎能への影響として黄体数、着床数の減少及び初期胚発生への影響（着床後死亡数の増加及び生存胎児数の減少）が約9倍、卵巣重量の低値が約7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2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（40mg 1日1回投与）の約2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⁷⁹⁾

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・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（規格外）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⁸⁰⁾

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⁸¹⁾

フィネレノン10mg及び20mgについて、各1錠に55 $^{\circ}$ Cに加温した水10mL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

・追加のリスク最小化活動に関連する資料

医療従事者向け資料：

「ケレンディア錠適正使用ガイド」

(<https://pharma-navi.bayer.jp/kerendia/basic-docs>)

患者向け資料：

「ケレンディア錠を服用される患者さんへ」

(<https://cardiorenal-connect.bayer.jp/sites/g/files/vrxlpx56316/files/2025-12/KRD262102.pdf>)

・バイエル薬品株式会社 医療関係者向け情報サイト バイエルファーマナビ

<https://pharma-navi.bayer.jp/>

専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

ケレンディア錠 電子添文



(01)14987341113855

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。

https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf



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)