

総合製品情報概要



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）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 イトラコナゾール、ポサコナゾール、ポリコナゾール、リトナビルを含有する製剤、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、コビススタットを含有する製剤、クラリスロマイシン、エンシトレルビルを投与中の患者 [10.1、16.7.3参照]
- 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。]
- 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]
- 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。]

開発の経緯	1
製品特性	2
製品情報(ドラッグインフォメーション)	3
禁忌	3
組成・性状	3
効能又は効果	4
効能又は効果に関連する注意	4
用法及び用量	4
用法及び用量に関連する注意	4
重要な基本的注意	5
特定の背景を有する患者に関する注意	5
相互作用	6
副作用	7
過量投与	7
適用上の注意	7
臨床成績	8
1. 海外第Ⅱ相試験(試験16243/ARTS-DN)(用量設定試験)(海外データ)	8
2. 国内第Ⅱ相試験(試験16816/ARTS-DN Japan)	13
3. 国際共同第Ⅲ相試験(試験16244/FIDELIO-DKD)(優越性検証試験)	17
4. 国際共同第Ⅲ相試験(試験17530/FIGARO-DKD)(優越性検証試験)	32
5. 副作用発現状況	47
薬物動態	54
1. 血中濃度	54
2. 吸収	59
3. 分布	60
4. 代謝	61
5. 排泄	62
6. 薬物相互作用	63
薬効薬理	66
1. 作用機序	66
2. 非臨床試験	67
安全性薬理試験及び毒性試験	79
1. 安全性薬理試験	79
2. 毒性試験	79
有効成分に関する理化学的知見	84
製剤学的事項	84
取扱い上の注意	85
包装	85
関連情報	85
主要文献	86
製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	88

ケレンディア錠(一般名: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、フィネレノンは心血管・腎臓障害の発症や進展抑制に有用と考えられた。

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

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

1

ケレンディアは非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体(MR)拮抗薬であり、炎症及び線維化等を引き起こすMRの過剰活性化を抑えることで心血管・腎臓障害を抑制する。

- ケレンディアはMRに選択的に結合し、MRの活性化を阻害した。(in vitro)
- ケレンディアは虚血再灌流誘発慢性腎臓病モデルラットにおける腎機能障害を軽減し、線維化を抑制した。また、DOCA-salt誘発高血圧症モデルラットにおける心肥大及び線維化を抑制し、腎肥大及びタンパク尿の発現を抑制した。(in vivo)

(p.66~p.69、p.72~p.78参照)

2

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(ハザード比[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(ハザード比[95%CI]:0.87[0.76-0.98]、p=0.0264、検証的解析結果)*。

*ハザード比及び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。

(p.17~p.46参照)

3

重大な副作用として、高カリウム血症(8.8%)が報告されている。
その他の副作用は、低血圧(1%以上)、糸球体ろ過率減少(1%以上)、低ナトリウム血症及び高尿酸血症(1%未満)である。
詳細については、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

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

※2:5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)「5.3 日本人部分集団では、国際共同第Ⅲ相試験(試験16244)の主要評価項目の腎複合エンドポイントにおいて、本剤のプラセボに対するハザード比は0.911であった一方で、国際共同第Ⅲ相試験(試験16244)の主要評価項目の構成要素の腎不全、及び国際共同第Ⅲ相試験(試験17530)の副次評価項目の腎複合エンドポイントにおいては、本剤のプラセボに対するハザード比が1を上回った。試験の対象となった全体集団と比べて日本人では本剤の腎不全への進展抑制効果が弱い可能性がある。」

禁忌を含む注意事項等情報の改訂には十分ご注意ください。

禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- * 2.2 イトラコナゾール、ボサコナゾール、ポリコナゾール、リトナビルを含有する製剤、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、コピシスタットを含有する製剤、クラリスロマイシン、エンシトレルビルを投与中の患者 [10.1、16.7.3参照]
- 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。]
- 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]
- 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。]

組成・性状

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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
識別コード	10 FI	20 FI

効能又は効果

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。

効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
- 5.1 アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬による治療が適さない場合を除き、これらの薬剤が投与されている患者に投与すること。
- 5.2 本剤投与によりeGFRが低下することがあることから、eGFRが25mL/min/1.73m²未満の患者には、リスクとベネフィットを考慮した上で、本剤投与の適否を慎重に判断すること。[8.2、9.2.1参照]
- 5.3 日本人部分集団では、国際共同第Ⅲ相試験(試験16244)の主要評価項目の腎複合エンドポイントにおいて、本剤のプラセボに対するハザード比は0.911であった一方で、国際共同第Ⅲ相試験(試験16244)の主要評価項目の構成要素の腎不全、及び国際共同第Ⅲ相試験(試験17530)の副次評価項目の腎複合エンドポイントにおいては、本剤のプラセボに対するハザード比が1を上回った。試験の対象となった全体集団と比べて日本人では本剤の腎不全への進展抑制効果が弱い可能性がある。[17.1.1、17.1.2参照]
- 5.4 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験に組み入れられた患者の背景(原疾患、併用薬、腎機能、アルブミン尿等)を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。[17.1.1、17.1.2参照]

用法及び用量

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

用法及び用量に関連する注意

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

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

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

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

重要な基本的注意

8. **重要な基本的注意**
- 8.1 高カリウム血症があらわれることがあるので、原則として血清カリウム値が4.8mEq/L以下の患者に投与開始し、投与開始又は再開、増量から4週後に血清カリウム値及びeGFRを測定し、その後も定期的に測定すること。また、投与開始時の血清カリウム値が4.8mEq/L超の患者では、血清カリウム値及び患者の状態に応じて投与開始から4週後よりも前に追加の血清カリウム値測定を考慮すること。[7.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1参照]
- 8.2 本剤の投与開始初期に、eGFRが低下することがあるので、腎機能の悪化に注意して投与すること。[5.2、7.1、9.2.1参照]
- 8.3 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

特定の背景を有する患者に関する注意

9. **特定の背景を有する患者に関する注意**
- 9.1 **合併症・既往歴等のある患者**
- 9.1.1 **血清カリウム値が5.0mEq/L超5.5mEq/L以下の患者**
本剤投与の適否を慎重に判断すること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。[8.1、11.1.1参照]
- 9.1.2 **高カリウム血症の発現リスクが高い患者**
以下のような患者では、より頻回に血清カリウム値を測定すること。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。[8.1、11.1.1参照]
 - ・eGFR低値
 - ・血清カリウム高値
 - ・高カリウム血症の既往歴
- 9.2 **腎機能障害患者**
- 9.2.1 **重度の腎機能障害患者**
本剤投与によりeGFRが低下することがあることから、eGFRが25mL/min/1.73m²未満の患者には本剤投与の適否を慎重に判断すること。また、本剤投与中に末期腎不全又は透析に至った場合は、本剤の投与を中止すること。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。[5.2、8.2参照]
- 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]
- 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]
- 9.5 **妊婦**
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ラット)で催奇形性(重複大動脈弓)がヒトの約25倍、胚・胎児毒性(胎児体重の減少)が約19倍、受胎能への影響(卵巣重量の低値)が約17倍の全身曝露量で認められた。また、動物実験(ラット)において、児に妊娠中の曝露によると考えられる軽度の自発運動量増加がヒトの約4倍の母動物への全身曝露量で認められた。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

相互作用

10. 相互作用

本剤は主としてCYP3A4により代謝される。[16.4参照]

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、バキロピッド) アタザナビル(レイアタツツ) ダルナビル(ブリジスタ、ブリジスタナイーブ) ホスアンプレナビル(レクシヴァ) * コピシスタット含有製剤(ゲンボイヤ、シムツォーザ、プレジコピックス) 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) [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。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

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。
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。
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。
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。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 高カリウム血症(8.8%)

[8.1、9.1.1、9.1.2参照]

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	

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]

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。

臨床成績

「禁忌を含む注意事項等情報」等についてはP.3~P.7をご参照ください。

P.8~P.16の海外及び国内第II相試験は用量設定試験であり、一部承認外の用法及び用量による成績が含まれていますが、承認時評価資料のため紹介します。

1. 海外第II相試験(試験16243/ARTS-DN)(用量設定試験) (海外データ)^{1,2)}

1) 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)]

2) Bakris GL, et al. JAMA. 2015; 314(9): 884-894.

[COI]本試験はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルの社員及びバイエルよりコンサルト料等を受領している者が含まれる。

目的	2型糖尿病を有する糖尿病性腎症患者を対象に、ケレンディア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 <ul style="list-style-type: none"> 一 経口糖尿病治療薬/インスリンで治療中 一 空腹時血糖値が7.0mmol/L(126mg/dL)以上の既往歴あり 一 OGTTの2時間後血糖値が11.1mmol/L(200mg/dL)以上の既往歴あり 一 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"> 一 持続性の顕性アルブミン尿^{a)}、かつeGFRが30mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満 一 持続性の微量アルブミン尿^{b)}、かつeGFRが30mL/min/1.73m²以上90mL/min/1.73m²未満 最低推奨用量以上のACE阻害薬又はARBあるいはその両方が3ヵ月以上投与され、スクリーニング来院時点でいずれか一方の用法・用量が4週間以上変更されていない。なお、eGFRが30~45mL/min/1.73m²の患者はスクリーニング来院時点で非カリウム保持性利尿薬が投与され、その用法・用量が4週間以上変更されていない 導入来院時及びスクリーニング来院時の血清カリウム値が4.8mEq/L以下
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 非糖尿病性腎疾患(生検で確認) ・ 臨床的に問題となる両側性腎動脈狭窄(75%超) ・ 導入来院時又はスクリーニング来院時のHbA1cが12%超 ・ 導入来院時又はスクリーニング来院時(早朝第一尿)のUACRが3,000mg/g(339mg/mmol)超 ・ 導入来院時の座位SBPが180mmHg以上又は座位DBPが110mmHg以上、あるいはスクリーニング来院時の座位SBPが160mmHg以上又は座位DBPが100mmHg以上の高血圧 ・ 導入来院時に症状(NYHA機能分類II~IV度)を有する左室駆出率の低下した心不全 ・ 導入来院前30日間の脳卒中/一過性脳虚血発作/急性冠症候群の発症、又は心不全悪化による入院、導入来院前6ヵ月間の急性腎不全に対する透析、あるいは腎移植実施(18週間以内の腎移植予定を含む) ・ Child-Pugh分類B又はCの肝機能障害 ・ 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)による治療、又はその他の非ステロイド性消炎鎮痛薬の継続投与 ・ 強いCYP3A4阻害剤又は誘導剤、あるいは強いCYP2C8阻害剤の投与(無作為割付け前7日以降)

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

6. 用法及び用量: 通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。

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

<p>試験方法</p>	<p>対象患者をケレンディア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>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</p> <p>無作為化 823例</p> <p>ケレンディア 20mg 1日1回投与 (120例*)</p> <p>ケレンディア 15mg 1日1回投与 (125例)</p> <p>ケレンディア 10mg 1日1回投与 (98例)</p> <p>ケレンディア 7.5mg 1日1回投与 (98例*)</p> <p>ケレンディア 5mg 1日1回投与 (100例)</p> <p>ケレンディア 2.5mg 1日1回投与 (92例)</p> <p>ケレンディア 1.25mg 1日1回投与 (96例)</p> <p>プラセボ 1日1回投与 (94例)</p> <p>導入来院 スクリーニング来院 ベースライン 30日±2日 60日±2日 90日±2日 (試験終了) 追跡調査終了</p> <p>導入期間 (最長12週間) 治療投与期間 (90日間) 追跡調査期間 (30日±5日)</p> <p>※: うち各1例は治療薬が投与されず、解析対象から除外された。 試験開始時は、ケレンディア1.25~10mg又はプラセボの6群に無作為割付けし、データモニタリング委員会がこれらの用量の安全性及び忍容性を確認後、ケレンディア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。 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、治療薬の投与を中止した: - 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5.6~6.0mEq/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、治療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>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検定を用いてケレンディアの用量依存性(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、ケレンディア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 全ての安全性の評価項目は記述的に要約した。 ●解析対象集団 有効性主要評価項目の解析はFASを、安全性の解析はSAFを対象とした。 SAF: 無作為割付けされ、治療薬を投与された全ての患者 FAS: SAFのうち、ベースライン及びベースライン後のUACR測定値が得られた全ての患者

臨床成績

eGFRはCKD-EPI(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)式による予測値を用いた
 ACE: アンジオテンシン変換酵素、ANCOVA: 共分散分析、ARB: アンジオテンシン受容体拮抗薬、CI: 信頼区間、CYP: チトクロームP450、DBP: 拡張期血圧、eGFR: 推定糸球体ろ過量、HbA1c: 糖化ヘモグロビン、NYHA: ニューヨーク心臓協会、OGTT: 経口ブドウ糖負荷試験、SBP: 収縮期血圧、UACR: 尿中アルブミン/クレアチニン比、LOCF: Last observation carried forward
 a) 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
 b) 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)

患者背景 (SAF)

	プラセボ群 (n=94)	ケレンディア群							
		1.25mg (n=96)	2.5mg (n=92)	5mg (n=100)	7.5mg (n=97)	10mg (n=98)	15mg (n=125)	20mg (n=119)	
年齢 (歳)	63.26 ±8.68	64.91 ±9.57	64.86 ±9.09	63.31 ±8.79	63.73 ±10.04	64.94 ±9.62	63.95 ±8.34	64.70 ±9.26	
性別-男性	69 (73.4)	78 (81.3)	78 (84.8)	71 (71.0)	79 (81.4)	77 (78.6)	98 (78.4)	89 (74.8)	
BMI (kg/m ²)	32.49±5.27	32.19±6.67	31.54±5.42	31.85±5.44	31.60±5.81	31.70±5.39	31.97±5.66	31.39±4.72	
人種	白人	83 (88.3)	79 (82.3)	79 (85.9)	83 (83.0)	81 (83.5)	82 (83.7)	105 (84.0)	99 (83.2)
	黒人	3 (3.2)	2 (2.1)	3 (3.3)	5 (5.0)	4 (4.1)	3 (3.1)	6 (4.8)	2 (1.7)
	アジア人	8 (8.5)	11 (11.5)	8 (8.7)	11 (11.0)	8 (8.2)	12 (12.2)	10 (8.0)	16 (13.4)
	その他	0	4 (4.2)	2 (2.2)	1 (1.0)	4 (4.1)	1 (1.0)	4 (3.2)	2 (1.7)
HbA1c (%)	7.6±1.3	7.6±1.3	7.6±1.3	7.5±1.3	7.5±1.2	7.7±1.2	7.5±1.2	7.7±1.3	
収縮期血圧 (mmHg)	139.9 ±14.3	138.9 ±13.7	137.3 ±14.2	138.2 ±15.2	137.8 ±14.6	137.6 ±14.0	137.6 ±14.7	138.1 ±14.3	
eGFR (mL/min/1.73m ²)	72.2±20.4	66.1±21.9	67.4±20.2	67.1±22.2	67.5±21.9	67.0±20.9	67.5±23.6	66.0±22.2	
UACR (mg/g) 中央値 [範囲]	182.87 [15.0-3056]	216.83 [14.1-2707]	158.86 [21.2-4020]	174.84 [27.9-2649]	166.38 [10.7-4948]	249.46 [30.4-3917]	161.07 [21.2-4144]	202.67 [4.4-2298]	
UACR (mg/g) のカテゴリー	≥30~<300	60 (63.8)	57 (59.4)	58 (63.0)	60 (60.0)	64 (66.0)	55 (56.1)	77 (61.6)	72 (60.5)
	≥300	34 (36.2)	39 (40.6)	34 (37.0)	40 (40.0)	33 (34.0)	43 (43.9)	48 (38.4)	47 (39.5)
血清カリウム値 (mEq/L)	4.3±0.48	4.3±0.43	4.3±0.43	4.3±0.33	4.3±0.44	4.3±0.42	4.3±0.46	4.3±0.44	

数値は平均値±標準偏差又はn(%)

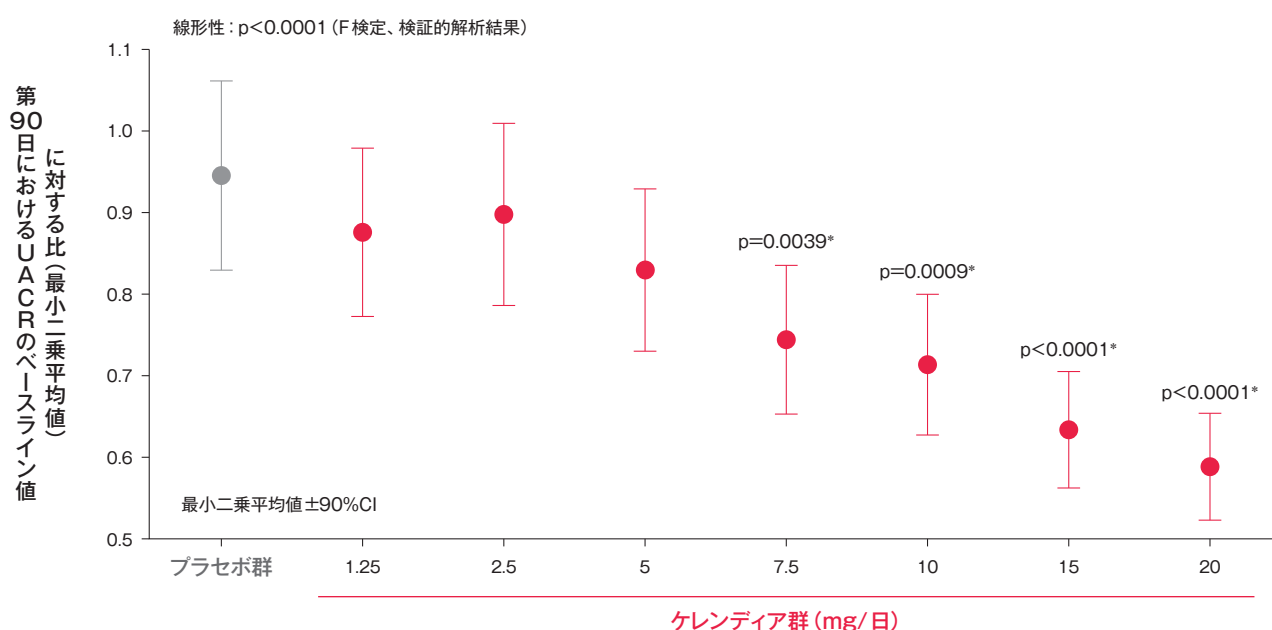
BMI: 体格指数

有効性

主要評価項目：第90日におけるUACRのベースラインからの変化

投与第90日のUACRはベースラインからケレンディアの用量依存的に低下しました(p<0.0001、線形性に関するF検定、検証的解析結果)。ケレンディア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ました(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(LOCF)のベースラインからの変化(FAS)



* vs プラセボ群、t検定

	プラセボ群 (n=94)	ケレンディア群							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(ケレンディア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) ケレンディア用量群別の逐次検定において、ケレンディア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

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

安全性

安全性評価項目: 副作用 (SAF)

副作用はケレンディア群全体で71/727例(9.8%)、プラセボ群で12/94例(12.8%)に認められました。主な事象(ケレンディア群全体及びプラセボ群)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%)でした。重篤な副作用は、ケレンディア群全体で11例(1.5%)、プラセボ群で1例(1.1%)に認められました。主な事象は、以下の通りでした。

発現例数n (%)		プラセボ群 (n=94)	ケレンディア群 (n=727)						
			1.25mg (n=96)	2.5mg (n=92)	5mg (n=100)	7.5mg (n=97)	10mg (n=98)	15mg (n=125)	20mg (n=119)
主な副作用 ^{a)} n (%)	全体	12 (12.8%)	10 (10.4%)	12 (13.0%)	8 (8.0%)	6 (6.2%)	8 (8.2%)	12 (9.6%)	15 (12.6%)
	高カリウム血症	0	2 (2.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	2 (1.6%)	2 (1.7%)
	糸球体ろ過率減少	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	血中クレアチニン増加	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)	0	0	1 (1.0%)	1 (0.8%)	3 (2.5%)
重篤な副作用 n (%)	全体	1 (1.1%)	2 (2.1%)	1 (1.1%)	1 (1.0%)	2 (2.1%)	0	3 (2.4%)	2 (1.7%)
	高カリウム血症	0	2 (2.1%)	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)
	血中カリウム増加	0	0	1 (1.1%)	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	虚血性脳卒中	1 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0
	腎機能障害	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0	0

a) ケレンディア群で発現の多かった副作用の上位3事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で3例(3.2%)、ケレンディア1.25mg群で5例(5.2%)、2.5mg群で4例(4.3%)、5mg群で5例(5.0%)、7.5mg群で5例(5.2%)、10mg群で2例(2.0%)、15mg群で8例(6.4%)、20mg群で2例(1.7%)に認められました。いずれかの群で2例以上に認められた事象は高カリウム血症(プラセボ群0例、ケレンディア1.25mg群2例、2.5mg群0例、5mg群1例、7.5mg群1例、10mg群0例、15mg群2例、20mg群1例)、血中カリウム増加(同、0例、0例、1例、0例、1例、0例、2例、1例)でした。治験薬投与中の死亡例は認められませんでした。

MedDRA PT version 17.0

医薬品リスク管理計画において、高カリウム血症は重要な特定されたリスク及び安全性検討事項に設定されているため紹介しています。

安全性評価項目: 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 ± 0.44 mEq/L、ケレンディア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 ± 0.46 mEq/Lでした。

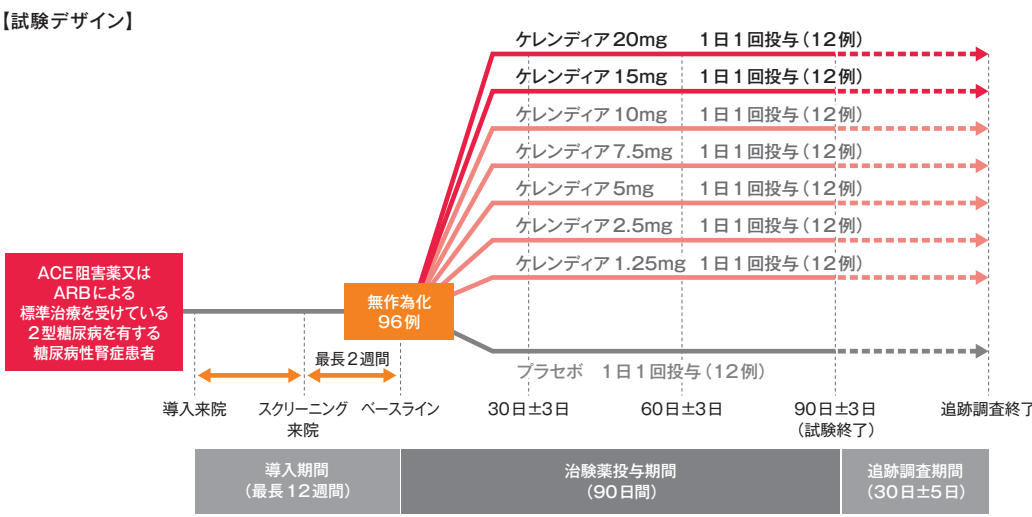
ベースライン後に血清カリウム値が5.6 mEq/L以上となった患者の割合は、プラセボ群0例、ケレンディア群でそれぞれ2例(2.1%)、0例、1例(1.0%)、2例(2.1%)、0例、5例(4.1%)、3例(2.6%)でした。

4. 効能又は効果: 2型糖尿病を合併する慢性腎臓病 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。
6. 用法及び用量: 通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。
eGFRが60 mL/min/1.73 m²以上: 20mg、eGFRが60 mL/min/1.73 m²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. 国内第Ⅱ相試験(試験16816/ARTS-DN Japan)^{3,4)}

3) 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)]

4) Katayama S, et al. J Diabetes Complications. 2017; 31(4): 758-765.
[CO]本試験はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルの社員が含まれる。

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、ケレンディア各用量を投与したときの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、アダプティブデザイン、並行群間比較試験(実施医療機関:国内16施設)
対象	ACE阻害薬又はARBによる標準治療を受けている2型糖尿病を有する糖尿病性腎症患者 96例
主な選択基準	試験16243と同様(「1.海外第Ⅱ相試験(試験16243/ARTS-DN)」を参照)
主な除外基準	試験16243と同様(「1.海外第Ⅱ相試験(試験16243/ARTS-DN)」を参照)
試験方法	<p>対象患者をケレンディア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>試験開始時はケレンディア1.25~10mg又はプラセボの6群に無作為割付けし、データモニタリング委員会がこれらの用量の安全性及び忍容性を確認後、ケレンディア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>治療期間中に血清カリウム値が6.0mEq/Lを超えた場合は治療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以上の場合には治療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を層別因子とし、ベースライン時のUACRを共変量とした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検定を用いてケレンディアの用量依存性(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、ケレンディア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 全ての安全性の評価項目は記述的に要約した。 ●解析対象集団 有効性主要評価項目の解析はFASを、安全性の解析はSAFを対象とした。 SAF: 無作為割付けされ、治療薬を投与された全ての患者 FAS: SAFのうち、ベースライン及びベースライン後のUACR測定値が得られた全ての患者

ACE: アンジオテンシン変換酵素、ANCOVA: 共分散分析、ARB: アンジオテンシン受容体拮抗薬、UACR: 尿中アルブミン/クレアチニン比、LOCF: Last observation carried forward

患者背景 (SAF)

	プラセボ群 (n=12)	ケレンディア群							
		1.25mg (n=12)	2.5mg (n=12)	5mg (n=12)	7.5mg (n=12)	10mg (n=12)	15mg (n=12)	20mg (n=12)	
年齢 (歳)	66.75 ±9.02	64.33 ±9.04	62.67 ±9.17	58.08 ±13.08	63.17 ±10.76	62.75 ±7.06	61.83 ±11.17	64.00 ±8.26	
性別-男性	10 (83.3)	9 (75.0)	8 (66.7)	8 (66.7)	10 (83.3)	12 (100.0)	12 (100.0)	8 (66.7)	
BMI (kg/m ²)	26.68±3.24	25.30±3.92	26.94±3.06	27.36±5.75	30.61±4.93	27.44±2.98	26.53±2.30	25.31±4.96	
HbA1c (%)	7.28±0.72	6.93±0.94	7.13±0.99	7.52±1.28	7.21±0.81	7.21±1.02	7.41±1.09	7.08±0.51	
収縮期血圧 (mmHg)	135.72 ±16.90	132.58 ±17.24	144.44 ±16.28	131.00 ±10.38	140.81 ±11.05	140.33 ±14.84	129.69 ±14.07	141.72 ±18.39	
eGFR (mL/min/1.73m ²)	60.88 ±16.53	70.23 ±11.37	60.88 ±16.36	67.48 ±12.16	62.64 ±16.89	69.79 ±12.17	64.12 ±14.72	61.48 ±11.01	
UACR (mg/g) 中央値 [範囲]	287.74 [28.9-1338.1]	191.93 [19.5-605.1]	144.35 [45.1-999.8]	235.18 [46.0-1893.0]	517.76 [80.5-1203.5]	260.38 [9.4-2404.4]	228.67 [51.3-1917.4]	127.67 [58.6-1356.4]	
UACR (mg/g) のカテゴリー	≥30~<300	5 (41.7)	7 (58.3)	8 (66.7)	6 (50.0)	3 (25.0)	5 (41.7)	7 (58.3)	10 (83.3)
	≥300	7 (58.3)	5 (41.7)	4 (33.3)	6 (50.0)	9 (75.0)	7 (58.3)	5 (41.7)	2 (16.7)
血清カリウム値 (mEq/L)	4.21±0.18	4.08±0.27	4.01±0.32	4.04±0.29	4.36±0.50	4.42±0.30	4.07±0.38	4.28±0.36	

数値は平均値±標準偏差又はn(%)

BMI: 体格指数、eGFR: 推定糸球体ろ過量、HbA1c: 糖化ヘモグロビン

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

6. 用法及び用量: 通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。

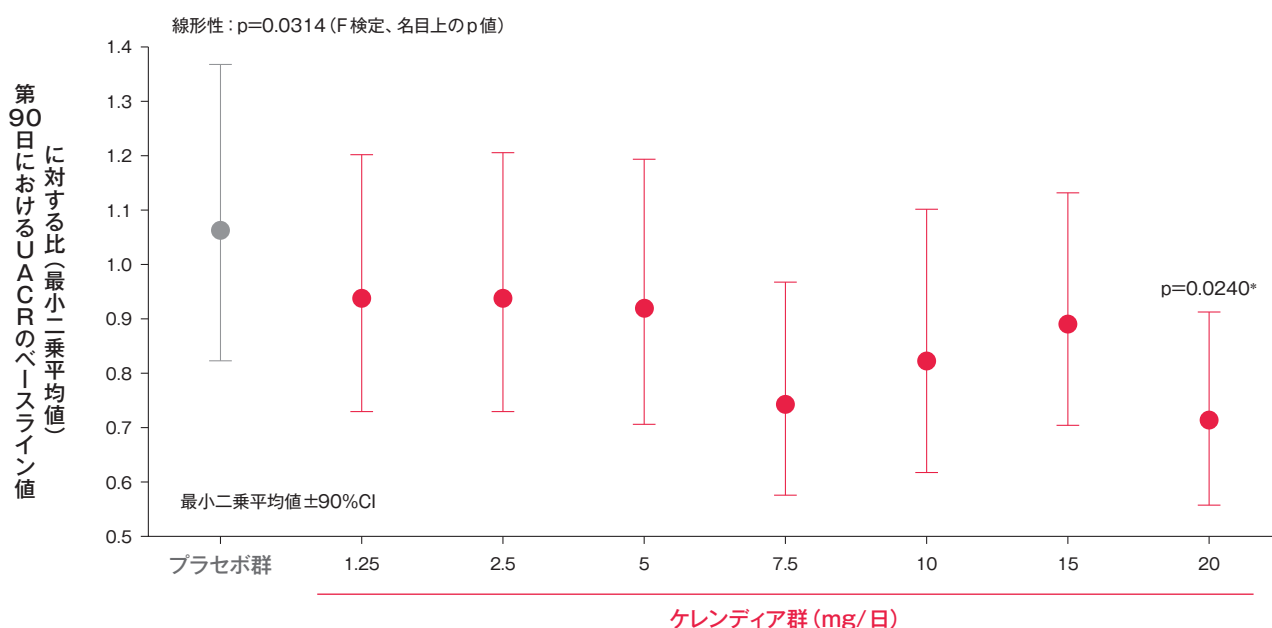
eGFRが60mL/min/1.73m²以上: 20mg、eGFRが60mL/min/1.73m²未満: 10mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。

有効性

主要評価項目：第90日におけるUACRのベースラインからの変化

投与第90日のUACRはベースラインからケレンディアの用量依存的に低下しました(p=0.0314、線形性に関するF検定、名目上のp値)。ケレンディア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ました(p=0.0240、t検定、名目上のp値)。

■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、名目上のp値

	プラセボ群 (n=12)	ケレンディア群							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 (名目上のp値)
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(ケレンディア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) ケレンディア用量群別の逐次検定において、ケレンディア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

安全性

安全性評価項目:副作用(SAF)

副作用は、ケレンディア群で8/84例(9.5%)、プラセボ群で1/12例(8.3%)に認められました。ケレンディア群では、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%)に認められ、プラセボ群では糸球体ろ過率減少が1例(8.3%)認められました。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ませんでした。

MedDRA PT version 17.1

医薬品リスク管理計画において、高カリウム血症は重要な特定されたリスク及び安全性検討事項に設定されているため紹介しています。

安全性評価項目:血清カリウム値に関連する事象

血清カリウム値の規定来院時第90日におけるベースラインからの変化量(平均値±SD)は、プラセボ群で -0.075 ± 0.182 mEq/L、ケレンディア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でした。

3. 国際共同第Ⅲ相試験(試験16244/FIDELIO-DKD)(優越性検証試験)^{5,6)}

5) 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)]

6) Bakris GL, et al. N Engl J Med. 2020; 383(23): 2219-2229.

[CO] 本試験はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルの社員及びバイエルよりコンサルト料等を受領している者が含まれる。

目的	2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象に、腎疾患の進行に関して、標準治療に上乗せしたときのケレンディア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か国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⁷⁾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^{a)}、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^{b)}、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^{c)} ・導入時又はスクリーニング時のSBPが90mmHg未満 ・導入時に持続的な症状(NYHA機能分類Ⅱ~Ⅳ度)を有する左室駆出率の低下した心不全患者 ・スクリーニング前30日間の脳卒中/一過性脳虚血発作/急性冠症候群の発症、又は心不全悪化による入院、導入前12週間の急性腎不全に対する透析、あるいは腎同種移植実施(導入後12ヵ月以内の腎移植予定を含む) ・Child-Pugh分類Cの肝機能障害 ・アジソン病患者 ・スクリーニング前4週間にエプレレノン、スピロラクトン、レニン阻害薬又はカリウム保持性利尿薬の投与 ・強いCYP3A4阻害剤/誘導剤の投与(無作為割付け前7日以降)

a) 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)

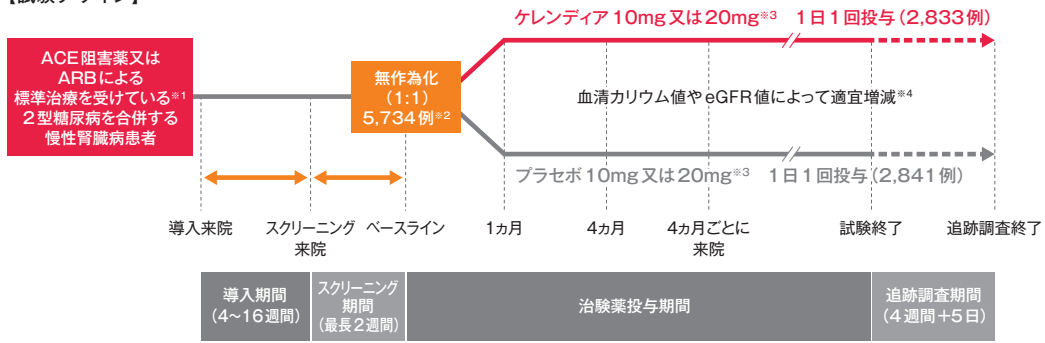
b) 顕性アルブミン尿: 早朝第一尿の3検体中2検体のUACRが300mg/g(33.9mg/mmol)以上

c) 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

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

6. 用法及び用量: 通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。

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

試験方法	<p>対象患者をケレンディア（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カ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> <p>【血清カリウム値に基づく用量調節基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 治験薬投与時 <ul style="list-style-type: none"> 4.8mEq/L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。 4.9～5.5mEq/L：用量を維持する。 5.5mEq/L超：治験薬投与を中断し、72時間以内に血中カリウム値を再測定する。 ● 治験薬投与中断時 <ul style="list-style-type: none"> 5.0mEq/L未満：10mg1日1回から治験薬投与を再開する。 5.0mEq/L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 ※2：無作為割付けされた5,734例中60例はGCP違反のため全ての解析から除外し、5,674例（ケレンディア群2,833例、プラセボ群2,841例）を解析対象（FAS）とした。 ※3：eGFR25mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満は10mg、60mL/min/1.73m²以上は20mgで開始 ※4：「血清カリウム値に基づく用量調節基準」に従って用量調節した。</p>
有効性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 主要評価項目 腎複合エンドポイント発現までの期間（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）（検証的解析項目） ● 主な副次評価項目 心血管複合エンドポイント（心血管系・非致死的心筋梗塞・非致死の脳卒中・心不全による入院）発現までの期間 ● その他の副次評価項目 全死亡までの期間、全ての初回入院までの期間、ベースラインから投与第4ヵ月までのUACRの変化、副次腎複合エンドポイント（腎不全の発症*、4週間以上持続するベースライン時点から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 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	<p>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、有効性評価項目に該当すると判定した事象は有害事象には含めない）</p>

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

eGFRはCKD-EPI(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)式による予測値を用いた
 ACE: アンジオテンシン変換酵素、ANCOVA: 共分散分析、ARB: アンジオテンシン受容体拮抗薬、CI: 信頼区間、CYP: チトクロームP450、DBP: 拡張期血圧、eGFR: 推定糸球体ろ過量、GLP-1: グルカゴン様ペプチド-1、HbA1c: 糖化ヘモグロビン、SGLT-2: ナトリウム-グルコース共役輸送体-2、NYHA: ニューヨーク心臓協会、SBP: 収縮期血圧、UACR: 尿中アルブミン/クレアチニン比

6. 用法及び用量: 通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。 eGFRが60mL/min/1.73m 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。	
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)	
7.1 投与開始又は再開、増量から4週間後、その後も定期的に血清カリウム値及びeGFRを測定し、表に従って用量を調節すること。[8.1、8.2参照]	
血清カリウム値 (mEq/L)	用量調節
4.8以下の場合	20mg1日1回の場合: 維持 10mg1日1回の場合: 20mg 1日1回に増量(ただし、eGFRが前回の測定から30%を超えて低下していない場合に限る。)
4.8超5.5以下の場合	維持
5.5超の場合	中止
投与中止後、血清カリウム値が5.0mEq/L以下に下がった場合には、10mgを1日1回から投与を再開することができる。	

患者背景 (FAS)

		ケレンディア群 (n=2,833)	プラセボ群 (n=2,841)
年齢 (歳)		65.44±8.94	65.67±9.16
性別-男性		1,953 (68.9)	2,030 (71.5)
BMI (kg/m ²)		31.13±6.03	31.10±6.00
人種	白人	1,777 (62.7)	1,815 (63.9)
	黒人	140 (4.9)	124 (4.4)
	アジア人	717 (25.3)	723 (25.4)
	その他	199 (7.0)	179 (6.3)
糖尿病罹病期間 (年)		16.58±8.77	16.55±8.77
心血管疾患の既往		1,303 (46.0)	1,302 (45.8)
収縮期血圧 (mmHg)		138.05±14.32	138.01±14.42
血清カリウム値 (mEq/L)		4.37±0.46	4.38±0.46
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)
	≥4.8~≤5	333 (11.8)	349 (12.3)
	>5	197 (7.0)	196 (6.9)
	欠測	1 (<0.1)	1 (<0.1)
eGFR (mL/min/1.73m ²)		44.36±12.54	44.32±12.57
eGFR (mL/min/1.73m ²) のカテゴリー	≥60	318 (11.2)	338 (11.9)
	≥45~<60	972 (34.3)	928 (32.7)
	≥25~<45	1,476 (52.1)	1,505 (53.0)
	<25	66 (2.3)	69 (2.4)
	欠測	1 (<0.1)	1 (<0.1)
UACR (mg/g) 中央値 [IQR]		832.72 [441.00-1628.14]	867.01 [453.11-1644.58]
UACR (mg/g) のカテゴリー	<30	11 (0.4)	12 (0.4)
	≥30~<300	350 (12.4)	335 (11.8)
	≥300	2,470 (87.2)	2,493 (87.8)
	欠測	2 (<0.1)	1 (<0.1)
HbA1c (%)		7.66±1.33	7.69±1.36
併用薬	ARB	1,879 (66.3)	1,846 (65.0)
	ACE 阻害薬	950 (33.5)	992 (34.9)
	β遮断薬	1,462 (51.6)	1,506 (53.0)
	利尿薬	1,577 (55.7)	1,637 (57.6)
	糖尿病治療薬	2,747 (97.0)	2,777 (97.7)
	インスリン/アナログ	1,843 (65.1)	1,794 (63.1)
	DPP4 阻害薬	764 (27.0)	758 (26.7)
	GLP-1 受容体作動薬	189 (6.7)	205 (7.2)
	SGLT-2 阻害薬	124 (4.4)	135 (4.8)
	ピグアナイド系薬	1,251 (44.2)	1,239 (43.6)
	スルホンアミド系薬	654 (23.1)	673 (23.7)
	αグルコシダーゼ阻害薬	163 (5.8)	161 (5.7)
	メグリチニド系薬	168 (5.9)	155 (5.5)
	チアゾリジンジオン系薬	124 (4.4)	105 (3.7)

数値は平均値±標準偏差又はn(%) DPP4:ジベプチルヘプチダーゼ4

有効性

主要評価項目:腎複合エンドポイント(検証的解析結果)

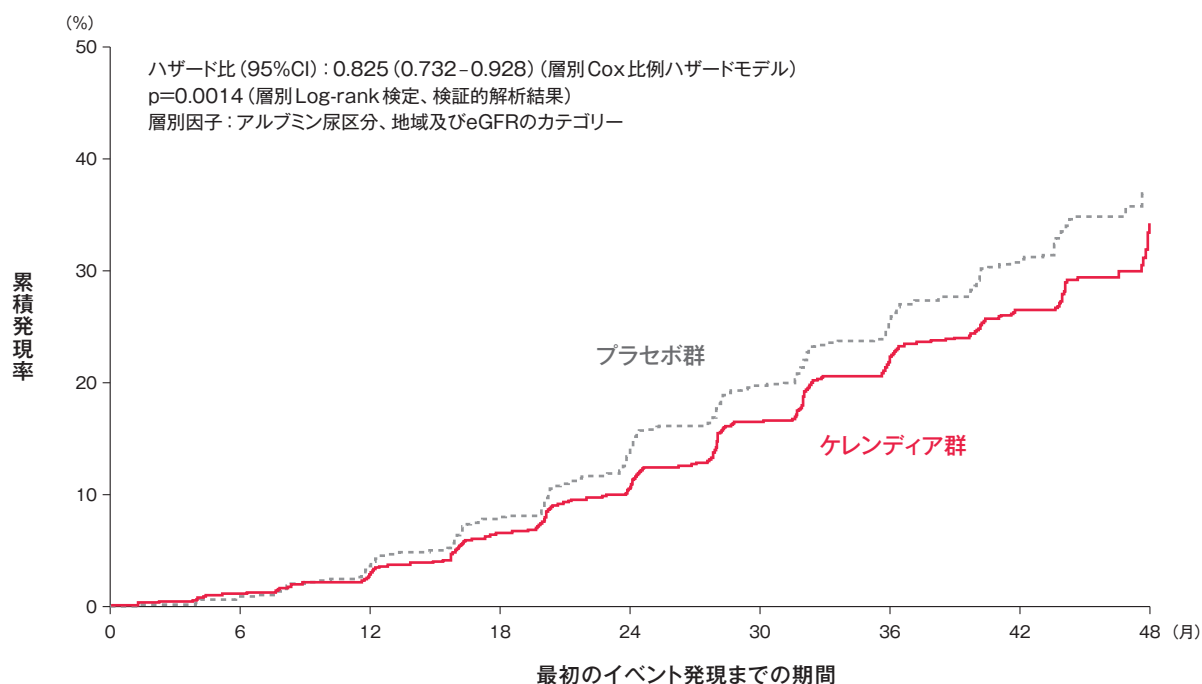
治験薬の投与期間(中央値)はケレンディア群27.039ヵ月、プラセボ群27.203ヵ月でした(FAS)。

腎複合エンドポイントにおけるプラセボ群に対するケレンディア群のハザード比(両側95%CI)は0.825(0.732-0.928)^{a)}であり、発現リスクを18%有意に減少させました(p=0.0014)^{a)}。1年あたりの発現率はケレンディア群で7.59%/年、プラセボ群で9.08%/年でした。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でした。

- a) ハザード比及び95%CIは層別Cox比例ハザードモデル、p値は層別Log-rank検定(層別因子:アルブミン尿区分、地域及びeGFRのカテゴリ)
- b) 全観察期間の中央値(32ヵ月)に最も近い評価時点の値を示す。
- c) Kaplan-Meier推定値

主要評価項目

■腎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								
	0	6	12	18	24	30	36	42	48 (月)
ケレンディア群	2,833	2,705	2,607	2,397	1,808	1,274	787	441	83
プラセボ群	2,841	2,724	2,586	2,379	1,758	1,248	792	453	82

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

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

■ 腎複合エンドポイント及び各構成要素の発現率 (FAS)

	ケレンディア群 (n=2,833)		プラセボ群 (n=2,841)		ハザード比 (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*
4週間以上持続する eGFRが15mL/min/1.73m ² 未満に低下	167 (5.9)	2.40	199 (7.0)	2.87	0.824 (0.671-1.013)	0.0646*
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	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)	—	—	—

0.50 1.00 2.00

← ケレンディア群優位 プラセボ群優位 →

ハザード比及び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)により算出。
*:名目上のp値

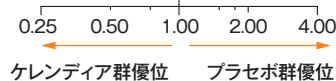
5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

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

患者背景別の主要評価項目の解析(サブグループ解析)

	ケレンディア群		プラセボ群		ハザード比(95%CI)	
	イベント発現例数 /全症例数	発現率 (%/年)	イベント発現例数 /全症例数	発現率 (%/年)		
全体集団	504/2,833	7.59	600/2,841	9.08		0.82 (0.73-0.93)
年齢						
65歳未満	267/1,205	9.70	302/1,174	11.29		0.85 (0.72-1.01)
65歳以上	237/1,628	6.09	298/1,667	7.58		0.79 (0.67-0.94)
性別						
男性	351/1,953	7.60	432/2,030	9.14		0.81 (0.70-0.93)
女性	153/880	7.57	168/811	8.93		0.87 (0.70-1.09)
地域						
ヨーロッパ	177/1,182	6.17	196/1,176	6.82		0.92 (0.75-1.12)
北アメリカ	95/467	8.76	110/477	10.14		0.84 (0.64-1.10)
ラテンアメリカ	58/295	10.01	64/298	11.17		0.91 (0.64-1.30)
アジア	160/790	8.50	213/789	11.61		0.71 (0.58-0.87)
その他	14/99	6.24	17/101	7.12		0.90 (0.45-1.83)
人種						
白人	265/1,777	6.26	309/1,815	7.15		0.87 (0.74-1.03)
黒人	43/140	13.85	42/124	17.24		0.78 (0.51-1.19)
アジア人	145/717	8.54	201/723	12.04		0.69 (0.55-0.85)
その他	51/199	12.73	48/179	12.98		1.04 (0.70-1.55)
eGFRの 카테고리 (mL/min/1.73m ²)						
25未満	18/66	13.35	23/69	16.53		0.88 (0.48-1.64)
25以上45未満	295/1,476	8.66	339/1,505	9.81		0.86 (0.73-1.00)
45以上60未満	138/972	5.96	168/928	7.69		0.77 (0.61-0.96)
60以上	53/318	6.77	70/338	8.47		0.78 (0.55-1.12)
UACRの 카테고리 (mg/g)						
30未満	0/11	0	2/12	7.3		—
30以上300未満	19/350	1.90	20/335	2.11		0.92 (0.49-1.72)
300以上	485/2,470	8.65	578/2,493	10.26		0.83 (0.73-0.93)
UACR (mg/g) 中央値						
851.9以下	120/1,442	3.25	118/1,394	3.3		0.97 (0.75-1.25)
851.9超	384/1,389	13.01	482/1,446	15.93		0.81 (0.71-0.92)
血清カリウム値 (mEq/L) 中央値						
4.4以下	297/1,645	7.70	353/1,618	9.26		0.82 (0.70-0.95)
4.4超	207/1,187	7.44	247/1,222	8.84		0.83 (0.69-1.00)
収縮期血圧 (mmHg) 中央値						
138.3以下	201/1,388	6.01	249/1,406	7.43		0.81 (0.67-0.97)
138.3超	302/1,442	9.17	351/1,433	10.78		0.83 (0.71-0.97)
BMI (kg/m ²) 中央値 ^{a)}						
30未満	235/1,320	7.62	321/1,342	10.52		0.68 (0.58-0.81)
30以上	266/1,501	7.53	279/1,494	7.86		0.98 (0.83-1.17)
HbA1c (%) 中央値						
7.5以下	272/1,457	7.86	321/1,491	9.18		0.86 (0.73-1.01)
7.5超	231/1,369	7.29	279/1,346	9.00		0.79 (0.66-0.94)
心血管疾患の既往歴 ^{b)}						
あり	200/1,303	6.60	267/1,302	9.06		0.70 (0.58-0.84)
なし	304/1,530	8.42	333/1,539	9.10		0.94 (0.80-1.09)
SGLT-2阻害薬使用						
あり	14/124	4.66	10/135	3.07		1.38 (0.61-3.10)
なし	490/2,709	7.73	590/2,706	9.39		0.82 (0.72-0.92)
GLP-1受容体作動薬使用						
あり	32/189	7.03	32/205	6.29		1.17 (0.71-1.90)
なし	472/2,644	7.63	568/2,636	9.32		0.80 (0.71-0.91)

a) p=0.0028(交互作用、名目上のp値)
b) p=0.0160(交互作用、名目上のp値)



ハザード比、95%CI及び交互作用のp値は層別Cox比例ハザードモデルにより算出(両側p値投与群、サブグループ、サブグループの治療交互作用を固定効果とする)。

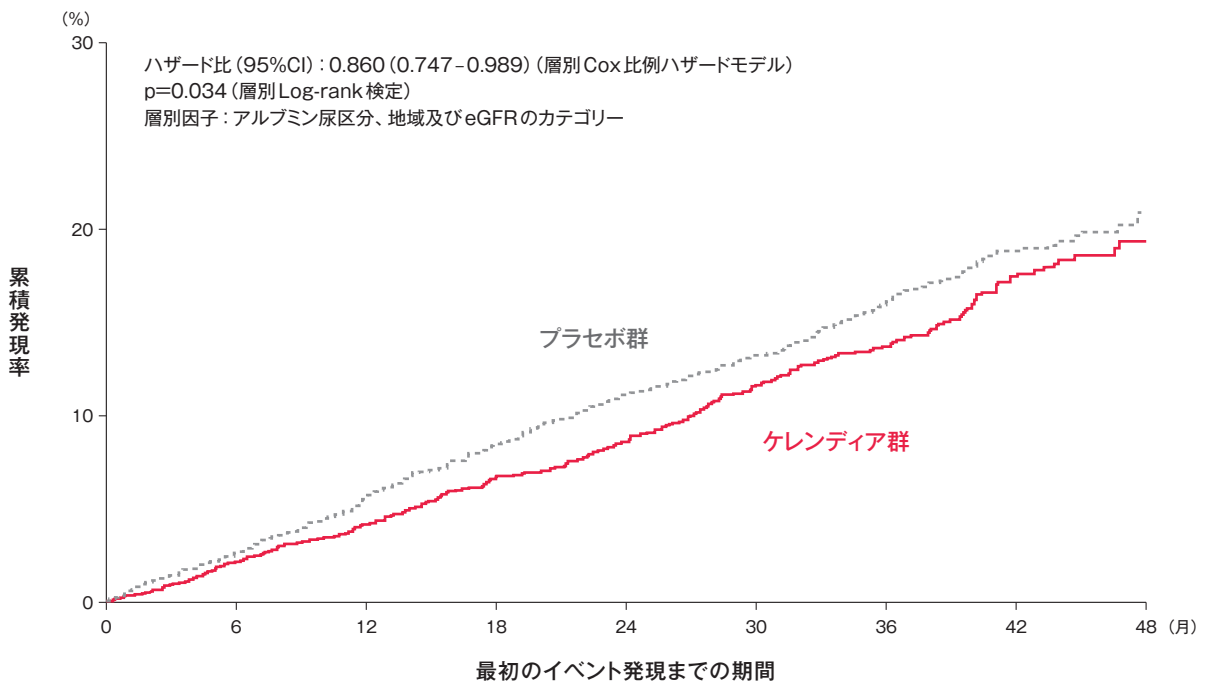
■ 主な副次評価項目

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ケレンディア群のハザード比(両側95%CI)は0.860(0.747-0.989)であり、発現リスクを14%有意に減少させました(p=0.034)^{a)}。1年あたりの発現率はケレンディア群で5.11%/年、プラセボ群で5.92%/年でした。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でした。

- a) ハザード比及び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ヵ月)に最も近い評価時点の値を示す。
 c) Kaplan-Meier推定値

主な副次評価項目

■ 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

ケレンディア群	2,833	2,760	2,688	2,582	2,017	1,488	984	537	111
プラセボ群	2,841	2,753	2,653	2,549	1,969	1,475	951	536	115

■心血管複合エンドポイント及び各構成要素の発現率 (FAS)

	ケレンディア群 (n=2,833)		プラセボ群 (n=2,841)		ハザード比 (95%CI)	p値
	発現例数 (%)	発現率 (%/年)	発現例数 (%)	発現率 (%/年)		
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*

ハザード比及び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)により算出。
*:名目上のp値

臨床成績

■ その他の副次評価項目及び逐次検定

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ケレンディア群のハザード比(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ませんでした(p=0.235)^{a)}。事前に規定された逐次検定の手順に従い以降の評価項目については探索的に解析しました。

a) ハザード比及び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)

■ その他の副次評価項目の発現率及び逐次検定結果 (FAS)

	ケレンディア群 (n=2,833)		プラセボ群 (n=2,841)		ハザード比 (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
全ての初回入院	1,263 (44.6)	22.56	1,321 (46.5)	23.87	0.946 (0.876-1.022)	0.162 ^{a)}
4ヵ月のUACRの変化	—	—	—	—	0.688 (0.662-0.715) ^{b)}	<0.001 ^{a)}
副次腎複合エンドポイント ^{c)}	252 (8.9)	3.64	326 (11.5)	4.74	0.763 (0.648-0.900)	0.001 ^{a)}
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	167 (5.9)	2.41	245 (8.6)	3.54	0.675 (0.555-0.822)	<0.001 ^{a)}

ハザード比及び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)により算出。

a) 名目上のp値

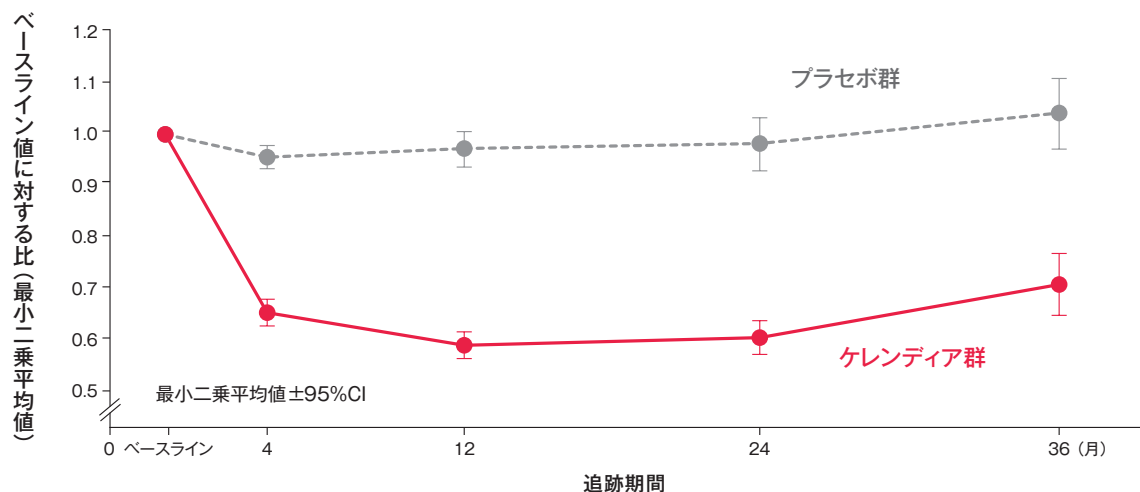
b) ベースラインから第4ヵ月までの変化のプラセボに対する比の点推定値[ANCOVA(共変量:投与群、層別因子、UACR)]、欠測値は直近の来院時データで補完

c) 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時点から57%以上の持続的なeGFR低下、腎臓死の発現までの期間

探索的評価項目:UACR及びeGFRのベースラインからの変化

UACR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す。ケレンディア群の4か月後のUACRは、ベースラインから34.7%低下しました。

■UACRのベースラインからの変化(FAS)



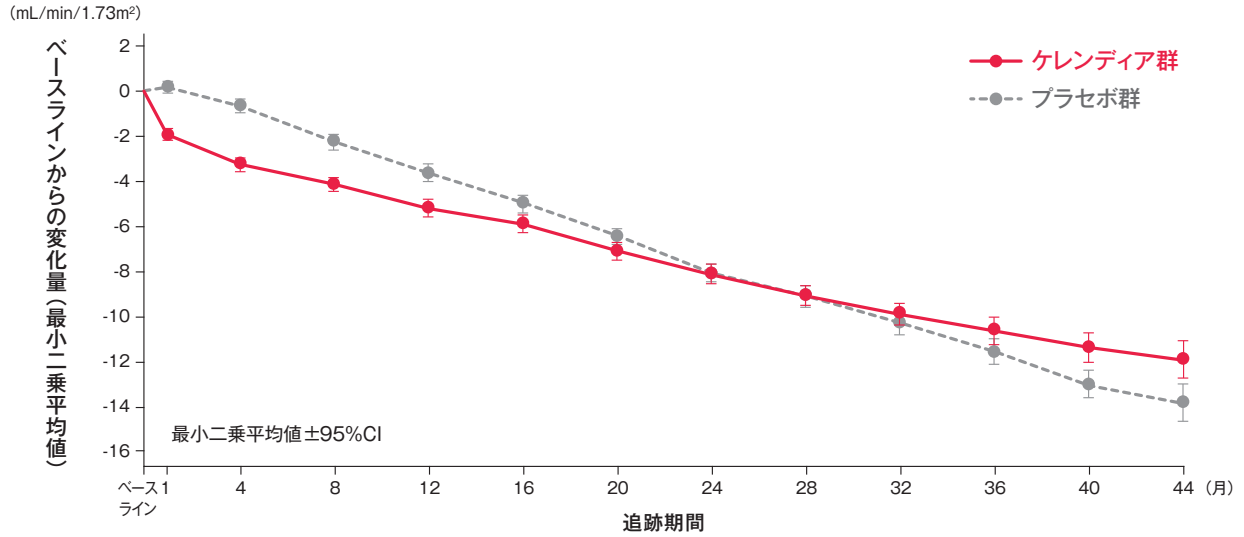
症例数

ケレンディア群	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 (%)

	ベースライン	4か月	12か月	24か月	36か月
ケレンディア群	—	-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

ケレンディア群	2832	2799	2722	2,646	2,613	2,524	2,268	1,870	1,520	1,180	867	598	336
プラセボ群	2840	2800	2720	2,672	2,611	2,524	2,290	1,846	1,527	1,184	844	602	339

臨床成績

日本人集団の解析(サブグループ解析)

治験薬の投与期間(中央値)はケレンディア群35.565ヵ月、プラセボ群35.713ヵ月でした(FAS)。

主要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ケレンディア群のハザード比(両側95%CI)は0.911(0.596-1.392)^{a)}でした。1年あたりの発現率はケレンディア群で7.39%/年、プラセボ群で7.87%/年でした。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ケレンディア群のハザード比(両側95%CI)は1.116(0.531-2.347)^{a)}でした。1年あたりの発現率はケレンディア群で2.40%/年、プラセボ群で2.13%/年でした。

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(FAS)

	ケレンディア群 (n=208)		プラセボ群 (n=207)		ハザード比(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)
4週間以上持続する eGFRが15mL/min/1.73m ² 未満に低下	20 (9.6)	3.37	14 (6.8)	2.39	1.377 (0.695-2.726)
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	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)
全ての初回入院	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)
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	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全ての副次評価項目の解析は探索的に実施した。

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、地域及びeGFRのカテゴリー)により算出。

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時点から57%以上の持続的なeGFR低下、腎臓死の発現までの期間

安全性

安全性評価項目：副作用

副作用は、ケレンディア群で646/2,827例(22.9%)、プラセボ群で449/2,831例(15.9%)に認められました。

重篤な副作用は、ケレンディア群で48例(1.7%)、プラセボ群で34例(1.2%)に認められました。

主な事象は、以下の通りでした。

副作用(SAF)

発現例数 (%)		ケレンディア群 (n=2,827) n (%)	プラセボ群 (n=2,831) n (%)
主な副作用 ^{a)}	全体	646 (22.9)	449 (15.9)
	高カリウム血症	286 (10.1)	114 (4.0)
	血中カリウム増加	53 (1.9)	22 (0.8)
	血中クレアチニン増加	44 (1.6)	39 (1.4)
	低血圧	42 (1.5)	22 (0.8)
主な重篤な副作用 ^{b)}	全体	48 (1.7)	34 (1.2)
	高カリウム血症	24 (0.8)	5 (0.2)
	急性腎障害	9 (0.3)	6 (0.2)
	低血圧	3 (0.1)	2 (<0.1)
投与中止に至った副作用 ^{b)}	全体	94 (3.3)	59 (2.1)
	高カリウム血症	43 (1.5)	12 (0.4)
	血中カリウム増加	10 (0.4)	4 (0.1)
	血中クレアチニン増加	4 (0.1)	2 (<0.1)
	腎障害	4 (0.1)	3 (0.1)
	痒み	4 (0.1)	1 (<0.1)
	下痢	3 (0.1)	8 (0.3)
	急性腎障害	3 (0.1)	3 (0.1)
	発疹	3 (0.1)	1 (<0.1)
死亡に至った副作用 (有効性評価イベントを除く)	全体	0	0

a) ケレンディア群で発現の多かった副作用の上位4事象

b) ケレンディア群で0.1%以上認められた副作用

MedDRA PT version.23.0

医薬品リスク管理計画において、高カリウム血症は重要な特定されたリスク及び安全性検討事項に設定されているため紹介しています。

安全性評価項目: 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、ケレンディア群516例(18.3%)、プラセボ群255例(9.0%)に認められました。うち、治験薬と関連のある有害事象(副作用)^{a)}は、ケレンディア群333例(11.8%)、プラセボ群135例(4.8%)でした。

高カリウム血症に関連する有害事象^{a)}(SAF)

	ケレンディア群 (n=2,827) n (%)	プラセボ群 (n=2,831) n (%)
有害事象	516 (18.3)	255 (9.0)
治験薬と関連あり(副作用)	333 (11.8)	135 (4.8)
重篤	44 (1.6)	12 (0.4)
入院	40 (1.4)	8 (0.3)
投与中止	64 (2.3)	25 (0.9)
死亡	0	0

a) MedDRA PT「高カリウム血症」及び「血中カリウム増加」

ケレンディア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か月時点(0.25±0.52mEq/L)でした。いずれかの時点で1回以上血清カリウム値が5.5mEq/Lを超えた患者はケレンディア群で597/2,785例(21.4%)、プラセボ群で256/2,775例(9.2%)、6.0mEq/Lを超えた患者はケレンディア群で126例(4.5%)、プラセボ群で38例(1.4%)に認められました。

血清カリウム値のベースラインからの変化(FAS)

	ベースライン	ベースラインからの変化量						
		1か月	4か月	8か月	12か月	24か月	36か月	48か月
ケレンディア群 (n=2,827)	4.37±0.46	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 (n=2,831)	4.37±0.46	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)

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

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。]

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

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

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

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

■ 日本人集団の解析(サブグループ解析)

■ 副作用(SAF)

日本人集団における副作用は、ケレンディア群で31/208例(14.9%)、プラセボ群で14/205例(6.8%)に認められました。主な事象(ケレンディア群で2例以上)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例でした。

重篤な副作用は、ケレンディア群で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%)でした。プラセボ群では認められませんでした。

治験薬の投与中止に至った副作用は、ケレンディア群で9例(4.3%)、プラセボ群で3例(1.5%)に認められました。ケレンディア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%)に認められました。

死亡に至った副作用(有効性評価イベントを除く)は認められませんでした。

MedDRA PT version.23.0

■ 血清カリウム値に関連する事象^{a)}(SAF)

高カリウム血症に関連する有害事象^{a)}はケレンディア群37例(17.8%)、プラセボ群26例(12.7%)に認められました。うち、治験薬と関連のある有害事象(副作用)^{a)}は、ケレンディア群20例(9.6%)、プラセボ群6例(2.9%)でした。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、いずれもケレンディア群のみで1例(0.5%)、1例(0.5%)、4例(1.9%)に認められました。

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ませんでした。

いずれかの時点で1回以上血清カリウム値が5.5mEq/Lを超えた患者はケレンディア群で32/208例(15.4%)、プラセボ群で12/204例(5.9%)、6.0mEq/Lを超えた患者はケレンディア群で8例(3.8%)、プラセボ群で1例(0.5%)に認められました。

a) MedDRA PT「高カリウム血症」及び「血中カリウム増加」

8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.1 高カリウム血症があらわれることがあるので、原則として血清カリウム値が4.8mEq/L以下の患者に投与開始し、投与開始又は再開、増量から4週後に血清カリウム値及びeGFRを測定し、その後も定期的に測定すること。また、投与開始時の血清カリウム値が4.8mEq/L超の患者では、血清カリウム値及び患者の状態に応じて投与開始から4週後よりも前に追加の血清カリウム値測定を考慮すること。[7.1.9.1.1、9.1.2、11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血清カリウム値が5.0mEq/L超5.5mEq/L以下の患者:本剤投与の適否を慎重に判断すること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

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

・eGFR低値・血清カリウム高値・高カリウム血症の既往歴

4. 国際共同第Ⅲ相試験(試験17530/FIGARO-DKD)(優越性検証試験)^{8,9)}

8) 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)]

9) Pitt B, et al. N Engl J Med. 2021; 385(24): 2252-2263.

[COI] 本試験はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエルの社員及びバイエルよりコンサルト料等を受領している者が含まれる。

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、標準治療に上乗せしたときのケレンディア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か国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⁷⁾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^{a)}、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^{b)}、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^{c)} ・導入時又はスクリーニング時のSBPが90mmHg未満 ・導入時に持続的な症状(NYHA機能分類Ⅱ~Ⅳ度)を有する左室駆出率の低下した心不全患者 ・スクリーニング前30日間の脳卒中/一過性脳虚血発作/急性冠症候群の発症、又は心不全悪化による入院、導入前12週間の急性腎不全に対する透析、あるいは腎同種移植実施(導入後12ヵ月以内の腎移植予定を含む) ・Child-Pugh分類Cの肝機能障害 ・アジソン病患者 ・スクリーニング前4週間にエブレレノン、スピロラクトン、レニン阻害薬又はカリウム保持性利尿薬の投与 ・強いCYP3A4阻害剤/誘導剤の投与(無作為割付け前7日以降)

a) 微量アルブミン尿: 早期第一尿の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)

b) 顕性アルブミン尿: 早期第一尿の3検体中2検体のUACRが300mg/g(33.9mg/mmol)以上

c) 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

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

6. 用法及び用量: 通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。

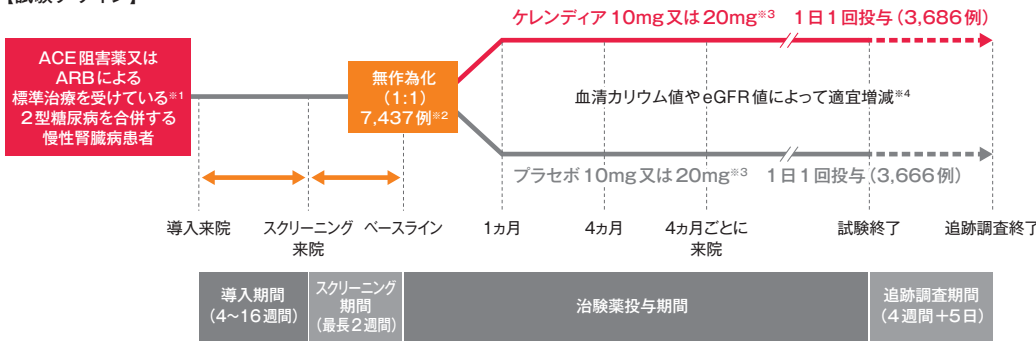
eGFRが60mL/min/1.73m²以上: 20mg、eGFRが60mL/min/1.73m²未満: 10mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

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

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

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

試験方法	<p>対象患者をケレンディア（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カ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> <p>【血清カリウム値に基づく用量調節基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 治験薬投与時 <ul style="list-style-type: none"> 4.8mEq/L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。 4.9～5.5mEq/L：用量を維持する。 5.5mEq/L超：治験薬投与を中断し、72時間以内に血中カリウム値を再測定する。 ● 治験薬投与中断時 <ul style="list-style-type: none"> 5.0mEq/L未満：10mg1日1回から治験薬投与を再開する。 5.0mEq/L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 ※2：無作為割付けされた7,437例中85例はGCP違反のため全ての解析から除外し、7,352例を解析対象（FAS）とした。 ※3：eGFR25mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満は10mg、60mL/min/1.73m²以上は20mgで開始 ※4：「血清カリウム値に基づく用量調節基準」に従って用量調節した。</p>
有効性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 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（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）（検証的解析項目） ● 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時点から40%以上の持続的なeGFR低下、腎臓死）発現までの期間 ● その他の副次評価項目 全ての初回入院までの期間、全死亡までの期間、ベースラインから投与第4か月までの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 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

●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既往有無)を用いてケレンディアのプラセボに対する優越性を検証した。ハザード比の点推定値とその両側95%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既往有無)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。

投与4か月後のUACRの変化は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。

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、SGLT-2阻害薬併用の有無、GLP-1受容体作動薬併用の有無について、事前に規定した部分集団解析を実施した。主要評価項目と同様にハザード比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、全ての主要評価項目及び副次評価項目について探索的に評価した。

●解析対象集団

有効性の解析はFASを、安全性の解析はSAFを対象とした。

FAS:無作為割付けされた全ての患者

SAF:無作為割付けされ、治験薬を1回以上投与された全ての患者

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

ACE:アンジオテンシン変換酵素、ANCOVA:共分散分析、ARB:アンジオテンシン受容体拮抗薬、CI:信頼区間、CYP:チトクロームP450、DBP:拡張期血圧、eGFR:推定糸球体ろ過量、GLP-1:グルカゴン様ペプチド-1、HbA1c:糖化ヘモグロビン、SGLT-2:ナトリウム-グルコース共役輸送体-2、NYHA:ニューヨーク心臓協会、SBP:収縮期血圧、UACR:尿中アルブミン/クレアチニン比

患者背景 (FAS)

		ケレンディア群 (n=3,686)	プラセボ群 (n=3,666)
年齢 (歳)		64.13±9.67	64.13±10.00
性別-男性		2,528 (68.6)	2,577 (70.3)
BMI (kg/m ²)		31.46±6.04	31.40±5.93
糖尿病罹病期間 (年)		14.53±8.60	14.44±8.44
心血管疾患の既往		1,676 (45.5)	1,654 (45.1)
収縮期血圧 (mmHg)		135.81±13.96	135.70±14.06
血清カリウム値 (mEq/L)		4.33±0.43	4.33±0.43
血清カリウム値 (mEq/L) の 카테고리	≤4.8	3,295 (89.4)	3,288 (89.7)
	>4.8~≤5	223 (6.0)	204 (5.6)
	>5	168 (4.6)	172 (4.7)
	欠測	0	2 (<0.1)
eGFR (mL/min/1.73m ²)		67.62±21.65	67.99±21.74
eGFR (mL/min/1.73m ²) の 카테고리	≥60	2,285 (62.0)	2,254 (61.5)
	≥45~<60	745 (20.2)	789 (21.5)
	≥25~<45	641 (17.4)	610 (16.6)
	<25	15 (0.4)	12 (0.3)
	欠測	0	1 (<0.1)
UACR (mg/g) 中央値 [IQR]		302.36 [105.47-749.05]	315.06 [111.24-731.01]
UACR (mg/g) の 카테고리	<30	109 (3.0)	98 (2.7)
	≥30~<300	1,726 (46.8)	1,688 (46.0)
	≥300	1,851 (50.2)	1,878 (51.2)
	欠測	0	2 (<0.1)
HbA1c (%)		7.74±1.39	7.69±1.35
併用薬	ARB	2,108 (57.2)	2,104 (57.4)
	ACE 阻害薬	1,576 (42.8)	1,561 (42.6)
	β遮断薬	1,774 (48.1)	1,762 (48.1)
	利尿薬	1,748 (47.4)	1,748 (47.7)
	糖尿病治療薬	3,607 (97.9)	3,589 (97.9)
	インスリン/アナログ	2,023 (54.9)	1,970 (53.7)
	DPP4 阻害薬	896 (24.3)	860 (23.5)
	GLP-1 受容体作動薬	308 (8.4)	242 (6.6)
	SGLT-2 阻害薬	314 (8.5)	304 (8.3)
	ピグアナイド系薬	2,561 (69.5)	2,506 (68.4)
	スルホンアミド系薬	1,037 (28.1)	1,025 (28.0)
	αグルコシダーゼ阻害薬	160 (4.3)	172 (4.7)
	メグリチニド系薬	105 (2.8)	103 (2.8)
	チアゾリジンジオン系薬	144 (3.9)	144 (3.9)

数値は平均値±標準偏差又はn(%) DPP4:ジヘプチルペプチダーゼ4

有効性

主要評価項目: 心血管複合エンドポイント(検証的解析結果)

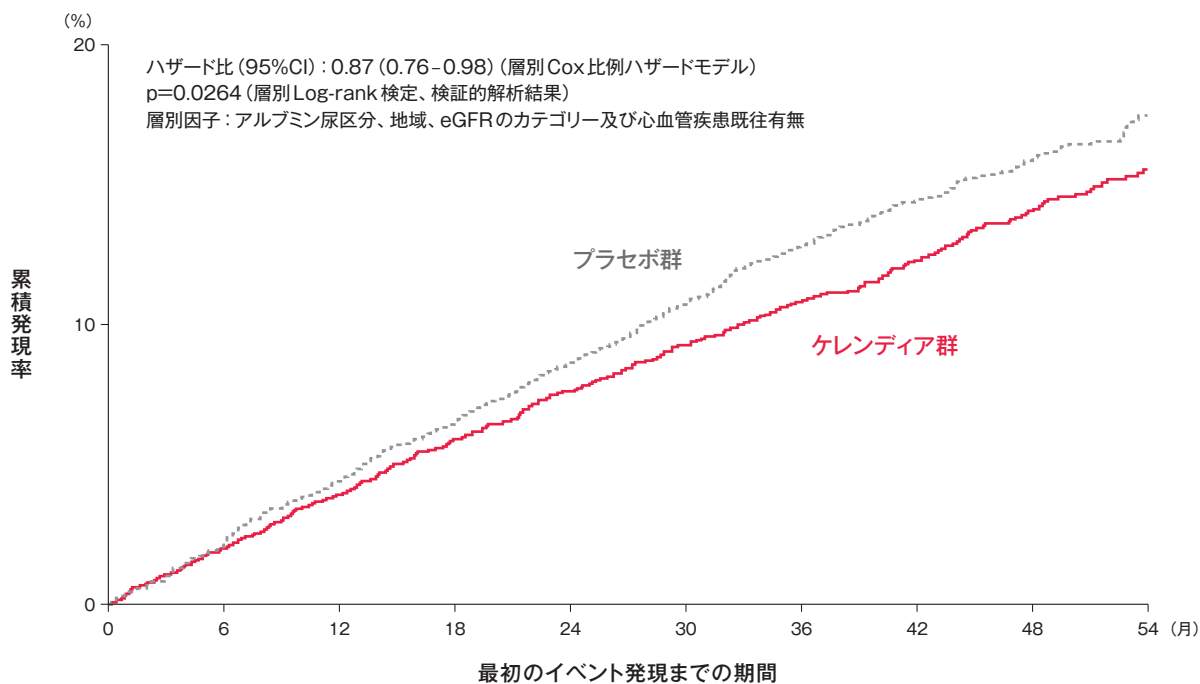
治験薬の投与期間(中央値)はケレンディア群35.877ヵ月、プラセボ群35.893ヵ月でした(FAS)。

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ケレンディア群のハザード比(両側95%CI)は0.87(0.76-0.98)^{a)}であり、発現リスクを13%有意に低下させました($p=0.0264$)^{a)}。1年あたりの発現率はケレンディア群で3.87%/年、プラセボ群で4.45%/年でした。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でした。

- a) ハザード比及び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既往有無)により算出。
- 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

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のKaplan-Meier曲線(FAS)



症例数	最初のイベント発現までの期間									
ケレンディア群	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)

	ケレンディア群 (n=3,686)		プラセボ群 (n=3,666)		ハザード比 (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*
非致死の脳卒中	108 (2.9)	0.89	111 (3.0)	0.92	0.97 (0.74-1.26)	0.7932*
心不全による入院	117 (3.2)	0.96	163 (4.4)	1.36	0.71 (0.56-0.90)	0.0043*

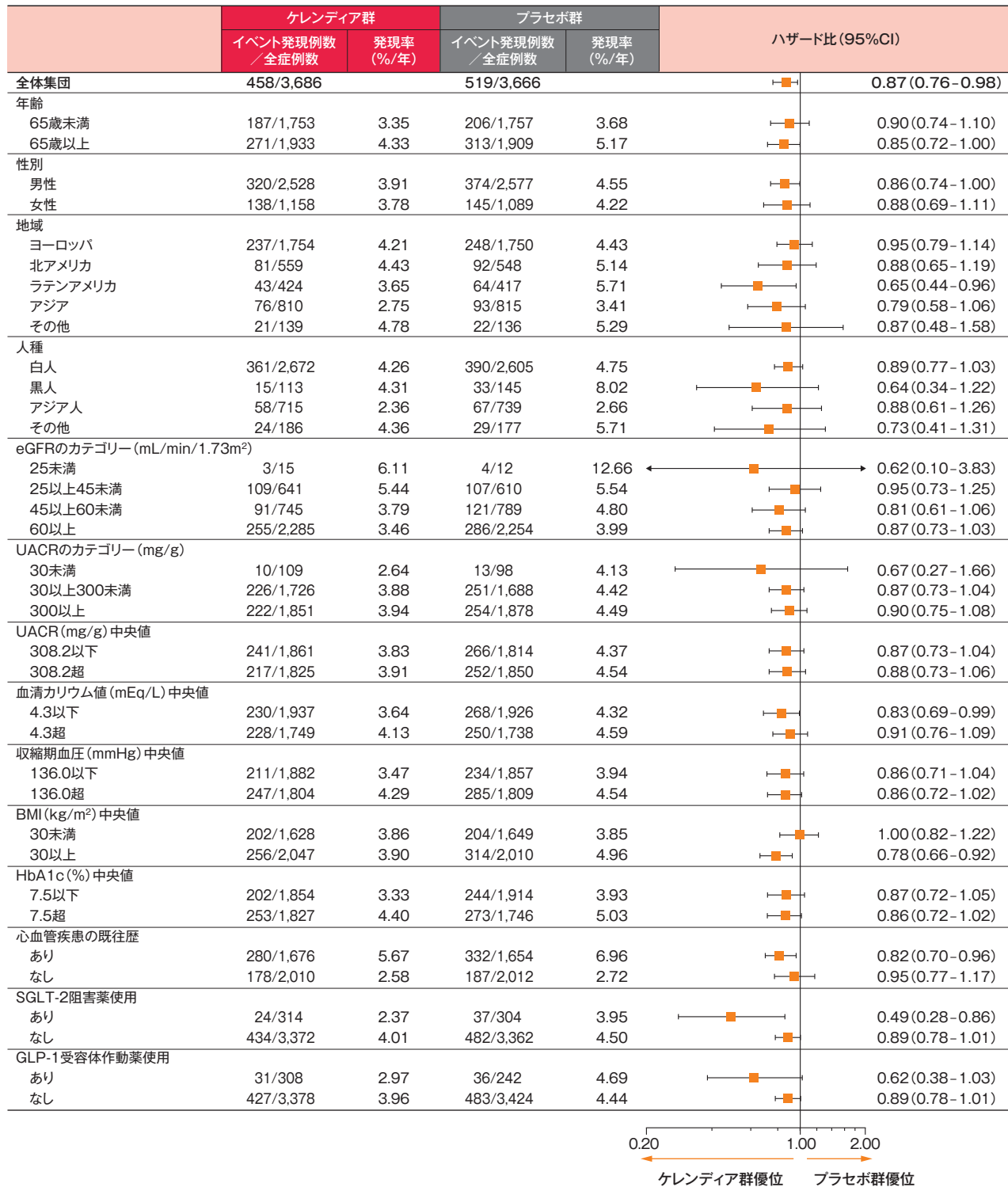
0.40 1.00 2.00

← ケレンディア群優位 プラセボ群優位 →

ハザード比及び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既往有無)により算出。

*:名目上のp値

患者背景別の主要評価項目の解析(サブグループ解析)



ハザード比、95%CI及び交互作用のp値は層別Cox比例ハザードモデルにより算出(投与群、サブグループ、サブグループの治療交互作用を固定効果とする)。

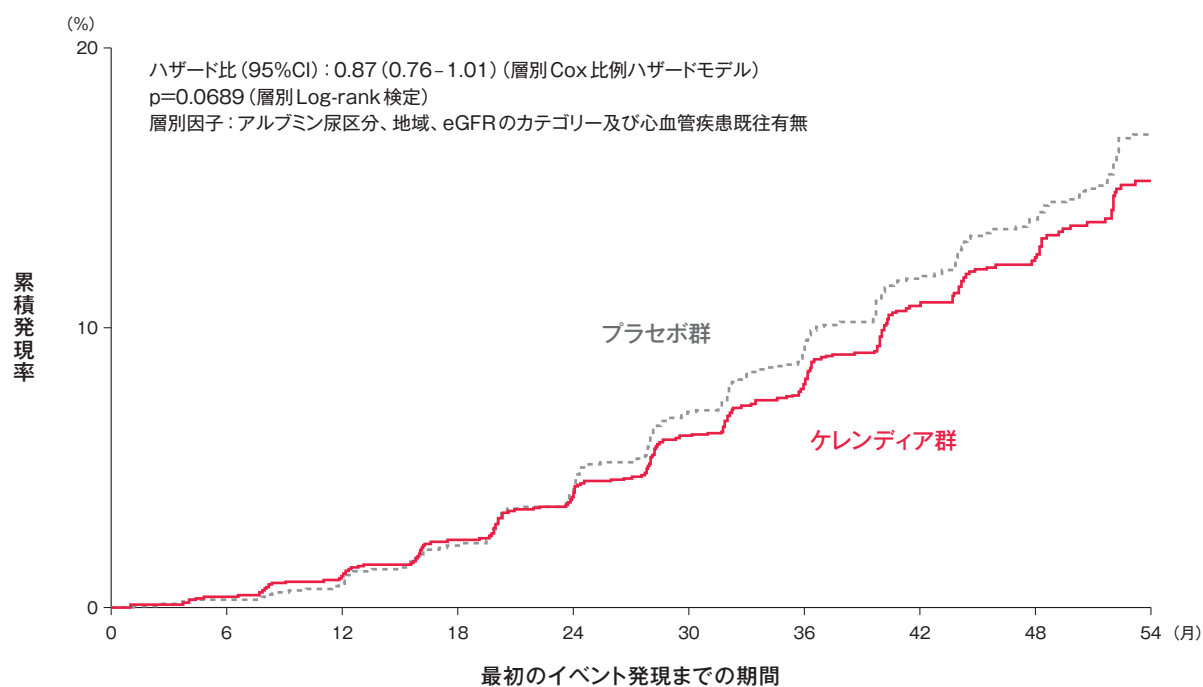
■ 主な副次評価項目

腎複合エンドポイントにおいて、プラセボ群に対するケレンディア群のハザード比(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ませんでした($p=0.0689$)^{a)}。

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)により算出。

主な副次評価項目

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



臨床成績

症例数

	最初のイベント発現までの期間									
	0-6	6-12	12-18	18-24	24-30	30-36	36-42	42-48	48-54	合計
ケレンディア群	3,686	3,550	3,445	3,301	3,131	2,540	1,940	1,481	908	480
プラセボ群	3,666	3,546	3,436	3,282	3,096	2,507	1,933	1,443	907	485

■腎複合エンドポイント及び各構成要素の発現率(FAS)

	ケレンディア群 (n=3,686)		プラセボ群 (n=3,666)		ハザード比(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*
4週間以上持続するeGFRが 15mL/min/1.73m ² 未満に 低下	28(0.8)	0.24	38(1.0)	0.33	0.71(0.43-1.16)	0.1711*
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	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)	-	-	-

ハザード比及び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既往有無)により算出。

*:名目上のp値

■ その他の副次評価項目及び逐次検定

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統計学的に有意な差が示されなかったため、事前に規定された逐次検定の手順に従い以降の副次評価項目については探索的に解析しました。

■ 逐次検定結果及び副次評価項目の発現率(FAS)

	ケレンディア群 (n=3,686)		プラセボ群 (n=3,666)		ハザード比(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						
全ての初回入院	1,573(42.7)	16.91	1,605(43.8)	17.52	0.97(0.90-1.04)	0.3558 ^{a)}
全死亡	333(9.0)	2.68	370(10.1)	3.01	0.89(0.77-1.04)	0.1337 ^{a)}
4カ月のUACRの変化	-	-	-	-	0.68(0.65-0.70) ^{b)}	<0.0001 ^{a)}
副次腎複合エンドポイント ^{c)}	108(2.9)	0.95	139(3.8)	1.23	0.77(0.60-0.99)	0.0406 ^{a)}
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	90(2.4)	0.79	116(3.2)	1.02	0.76(0.58-1.00)	0.0533 ^{a)}

ハザード比及び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既往有無)により算出。

a) 名目上のp値

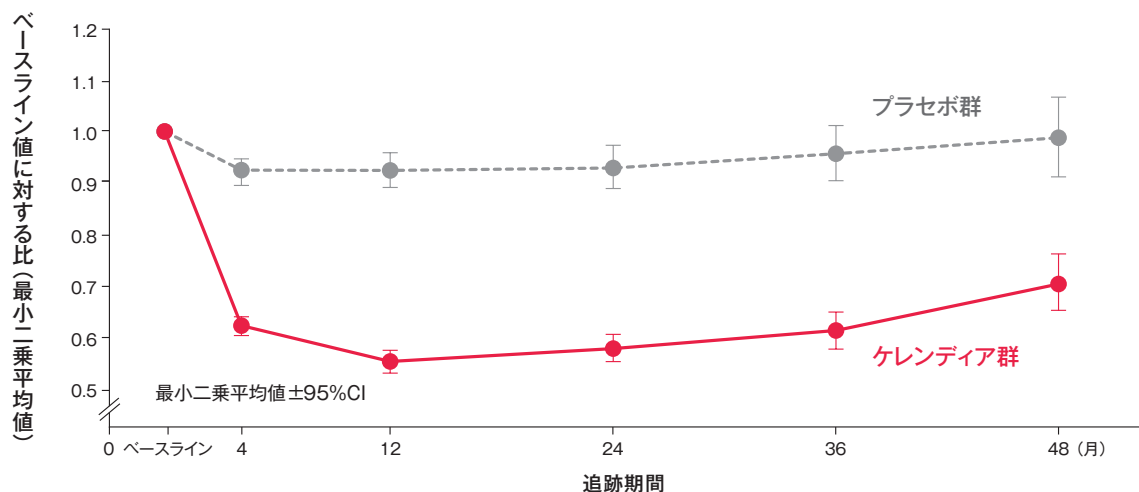
b) ベースラインから第4ヵ月までの変化のプラセボに対する比の点推定値[ANCOVA(共変量:投与群、層別因子、UACR)]、欠測値は直近の来院時データで補完

c) 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時点から57%以上の持続的なeGFR低下、腎臓死の発現までの期間

探索的評価項目:UACR及びeGFRのベースラインからの変化

UACR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した。ケレンディア群の4ヵ月後のUACRはベースラインから37.5%低下しました。

■UACRのベースラインからの変化(FAS)



臨床成績

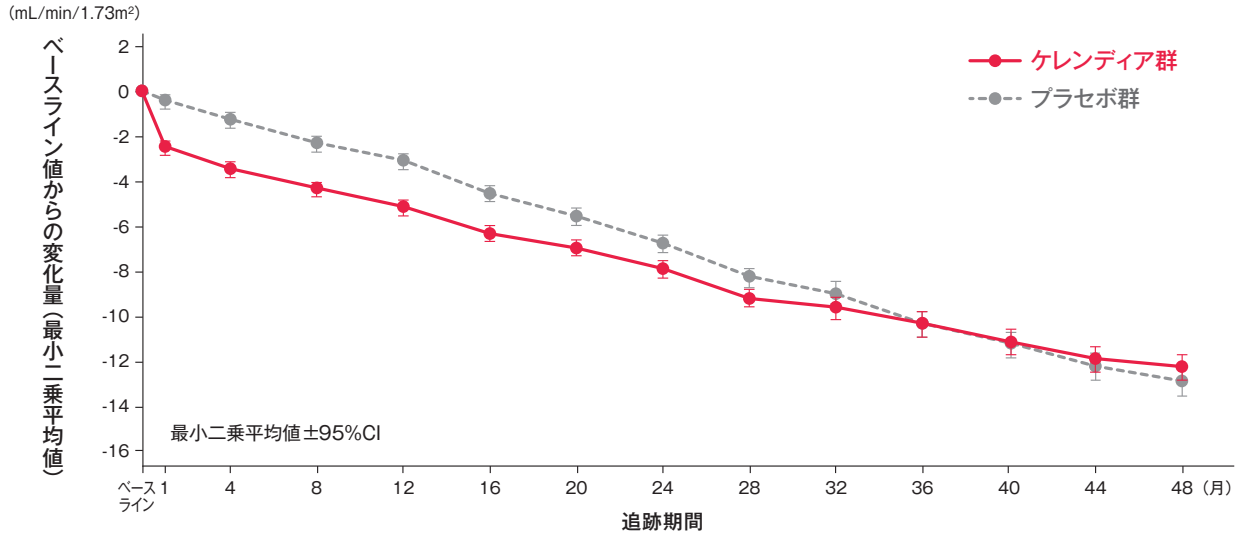
症例数

	ベースライン	4ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月
ケレンディア群	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 (%)

	ベースライン	4ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月	48ヵ月
ケレンディア群	—	-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

ケレンディア群	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

有効性：日本人集団の解析（サブグループ解析）

治験薬の投与期間（中央値）はケレンディア群47.5か月、プラセボ群46.8か月でした（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ケレンディア群のハザード比（両側95%CI）は0.65（0.31 - 1.36）^{a)}でした。1年あたりの発現率はケレンディア群で1.26%/年、プラセボ群で1.90%/年でした。

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ケレンディア群のプラセボ群に対するハザード比（両側95%CI）は1.16（0.63 - 2.14）^{a)}でした。1年あたりの発現率はケレンディア群で2.43%/年、プラセボ群で2.09%/年でした。

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（FAS）

	ケレンディア群 (n=250)		プラセボ群 (n=253)		ハザード比 (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)
4週間以上持続する eGFRが15mL/min/1.73m ² 未満に低下	4 (1.6)	0.43	1 (0.4)	0.11	4.53 (0.50-40.94)
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	22 (8.8)	2.43	19 (7.5)	2.09	1.18 (0.64-2.19)
腎臓死	0	—	0	—	—
その他の副次評価項目					
全ての初回入院	109 (43.6)	15.20	120 (47.4)	16.32	0.93 (0.72-1.21)
全死亡	5 (2.0)	0.52	11 (4.3)	1.13	0.46 (0.16-1.32)
4か月の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)
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	8 (3.2)	0.87	3 (1.2)	0.33	2.90 (0.77-10.95)

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

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）により算出。

a) ベースラインから第4か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時点から57%以上の持続的なeGFR低下、腎臓死の発現までの期間

安全性

安全性評価項目: 副作用

副作用は、ケレンディア群で560/3,683例(15.2%)、プラセボ群で413/3,658例(11.3%)に認められました。重篤な副作用は、ケレンディア群で35例(1.0%)、プラセボ群で27例(0.7%)に認められました。主な事象は、以下の通りでした。

副作用(SAF)

発現例数 (%)		ケレンディア群 (n=3,683) n (%)	プラセボ群 (n=3,658) n (%)
主な副作用 ^{a)}	全体	560 (15.2)	413 (11.3)
	高カリウム血症	210 (5.7)	100 (2.7)
	低血圧	50 (1.4)	11 (0.3)
	血中カリウム増加	32 (0.9)	17 (0.5)
	糸球体ろ過率減少	28 (0.8)	18 (0.5)
主な重篤な副作用 ^{b)}	全体	35 (1.0)	27 (0.7)
	高カリウム血症	15 (0.4)	3 (<0.1)
	急性腎障害	9 (0.2)	3 (<0.1)
投与中止に至った副作用 ^{b)}	全体	97 (2.6)	53 (1.4)
	高カリウム血症	28 (0.8)	5 (0.1)
	下痢	10 (0.3)	3 (<0.1)
	血中カリウム増加	7 (0.2)	0
	糸球体ろ過率減少	6 (0.2)	1 (<0.1)
	急性腎障害	5 (0.1)	1 (<0.1)
死亡に至った副作用 (有効性評価イベントを除く)	全体	0	2 (<0.1)
	肝細胞癌	0	1 (<0.1)
	死亡(詳細不明)	0	1 (<0.1)

a) ケレンディア群で発現の多かった副作用の上位4事象

b) ケレンディア群で0.1%以上認められた副作用

MedDRA version 23.1

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

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。]

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

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

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

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

医薬品リスク管理計画において、高カリウム血症は重要な特定されたリスク及び安全性検討事項に設定されているため紹介しています。

安全性評価項目: 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)}はケレンディア群396例(10.8%)、プラセボ群193例(5.3%)に認められました。うち、治験薬と関連のある有害事象(副作用)^{a)}はケレンディア群240例(6.5%)、プラセボ群114例(3.1%)でした。

高カリウム血症に関連する有害事象^{a)}(SAF)

	ケレンディア群 (n=3,683)	プラセボ群 (n=3,658)
有害事象	396 (10.8)	193 (5.3)
治験薬と関連あり(副作用)	240 (6.5)	114 (3.1)
重篤	25 (0.7)	4 (0.1)
入院	21 (0.6)	2 (<0.1)
投与中止	46 (1.2)	13 (0.4)
死亡	0	0

a) MedDRA PT「高カリウム血症」及び「血中カリウム増加」

ケレンディア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か月時点(0.19±0.47mEq/L)でした。いずれかの時点で1回以上血清カリウム値が5.5mEq/Lを超えた患者はケレンディア群478/3,617例(13.2%)、プラセボ群214/3,595例(6.0%)、6.0mEq/Lを超えた患者はケレンディア群85/3,637例(2.3%)、プラセボ群42/3,617例(1.2%)に認められました。

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量							
		1か月	4か月	8か月	12か月	24か月	36か月	48か月	60か月
ケレンディア群	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)

8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.1 高カリウム血症があらわれることがあるので、原則として血清カリウム値が4.8mEq/L以下の患者に投与開始し、投与開始又は再開、増量から4週後に血清カリウム値及びeGFRを測定し、その後も定期的に測定すること。また、投与開始時の血清カリウム値が4.8mEq/L超の患者では、血清カリウム値及び患者の状態に応じて投与開始から4週後よりも前に追加の血清カリウム値測定を考慮すること。[7.1.9.1.1、9.1.2、11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血清カリウム値が5.0mEq/L超5.5mEq/L以下の患者: 本剤投与の適否を慎重に判断すること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

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

・eGFR低値・血清カリウム高値・高カリウム血症の既往歴

安全性：日本人集団の解析（サブグループ解析）

■副作用（SAF）

日本人集団における副作用は、ケレンディア群で24/251例（9.6%）、プラセボ群で13/252例（5.2%）に認められました。主な事象（ケレンディア群で2例以上）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%）でした。

重篤な副作用は、ケレンディア群では認められず、プラセボ群では肝細胞癌及び膵臓癌が各1例（0.4%）に認められました。

治験薬の投与中止に至った副作用は、ケレンディア群で8例（3.2%）、プラセボ群で6例（2.4%）でした。ケレンディア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%）でした。

死亡に至った副作用（有効性評価イベントを除く）は、ケレンディア群では認められず、プラセボ群で肝細胞癌1例（0.4%）が認められました。

■血清カリウム値に関連する事象^{a)}（SAF）

高カリウム血症に関連する有害事象^{a)}はケレンディア群で30/251例（12.0%）、プラセボ群で12/252例（4.8%）に認められました。うち、治験薬と関連のある有害事象（副作用）^{a)}は、ケレンディア群で9例（3.6%）、プラセボ群で2例（0.8%）でした。治験薬の投与中止に至った有害事象は、ケレンディア群で2例（0.8%）に認められました。

いずれかの時点で1回以上血清カリウム値が5.5mEq/Lを超えた患者はケレンディア群で21/251例（8.4%）、プラセボ群で5/252例（2.0%）、6.0mEq/Lを超えた患者はケレンディア群で5/251例（2.0%）、プラセボ群で1/252例（0.4%）に認められました。

a) MedDRA PT「高カリウム血症」及び「血中カリウム増加」

MedDRA version 23.1

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）（抜粋）

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。〕

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

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

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

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

8. 重要な基本的注意（抜粋）

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血清カリウム値が5.0mEq/L超5.5mEq/L以下の患者：本剤投与の適否を慎重に判断すること。高カリウム血症を増悪させるおそれがある。〔8.1、11.1.1参照〕

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、より頻りに血清カリウム値を測定すること。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。〔8.1、11.1.1参照〕
・eGFR低値・血清カリウム高値・高カリウム血症の既往歴

5. 副作用発現状況

国際共同第Ⅲ相試験（試験16244/FIDELIO-DKD及び試験17530/FIGARO-DKD）において、ケレンディアが投与された合計6,510例中1,206例（18.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められました。

主な副作用は高カリウム血症496例（7.6%）、低血圧92例（1.4%）、血中カリウム増加85例（1.3%）、血中クレアチニン増加69例（1.1%）、糸球体ろ過率減少67例（1.0%）等でした。

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

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

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

MedDRA Ver 23.1	試験 16244 (FIDELIO-DKD) (2,827例)	試験 17530 (FIGARO-DKD) (3,683例)	合計 (6,510例)
胃腸障害	71 (2.5)	86 (2.3)	157 (2.4)
腹部不快感	3 (0.1)	2 (<0.1)	5 (<0.1)
腹部膨満	4 (0.1)	3 (<0.1)	7 (0.1)
腹痛	1 (<0.1)	3 (<0.1)	4 (<0.1)
上腹部痛	4 (0.1)	3 (<0.1)	7 (0.1)
慢性胃炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
大腸炎	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
便秘	10 (0.4)	21 (0.6)	31 (0.5)
下痢	28 (1.0)	26 (0.7)	54 (0.8)
口内乾燥	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)
消化不良	3 (0.1)	5 (0.1)	8 (0.1)
おくび	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
鼓腸	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
胃炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)
胃腸障害	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
消化管運動過剰	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
消化管運動障害	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
胃食道逆流性疾患	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
排便回数減少	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
口腔内潰瘍形成	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
悪心	14 (0.5)	18 (0.5)	32 (0.5)
浮腫性膵炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
食道潰瘍	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
急性膵炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
耳下腺腫大	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
舌腫脹	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
歯痛	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
嘔吐	5 (0.2)	3 (<0.1)	8 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (0.8)	24 (0.7)	47 (0.7)
無力症	3 (0.1)	3 (<0.1)	6 (<0.1)
胸部不快感	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
胸痛	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
悪寒	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
早期満腹	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
顔面浮腫	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
疲労	10 (0.4)	10 (0.3)	20 (0.3)
異常感	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
倦怠感	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
浮腫	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
末梢性浮腫	2 (<0.1)	8 (0.2)	10 (0.2)
末梢腫脹	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
発熱	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
肝胆道系障害	4 (0.1)	4 (0.1)	8 (0.1)
肝機能異常	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
肝炎	2 (<0.1)	0	2 (<0.1)
肝細胞損傷	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)

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

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

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

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

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

1. 血中濃度

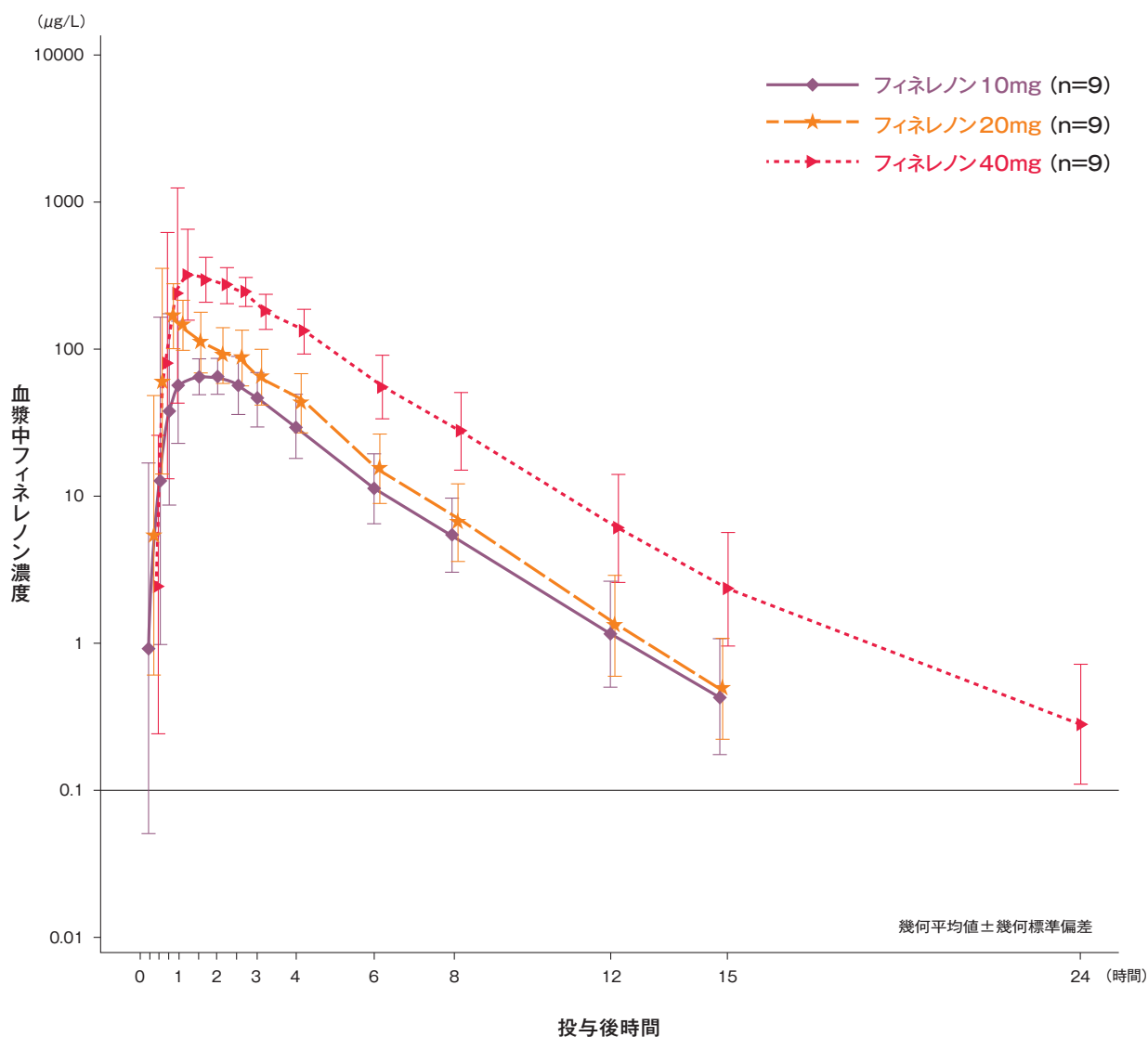
(1) 単回投与及び反復投与¹⁰⁾

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、以下の通りでした。

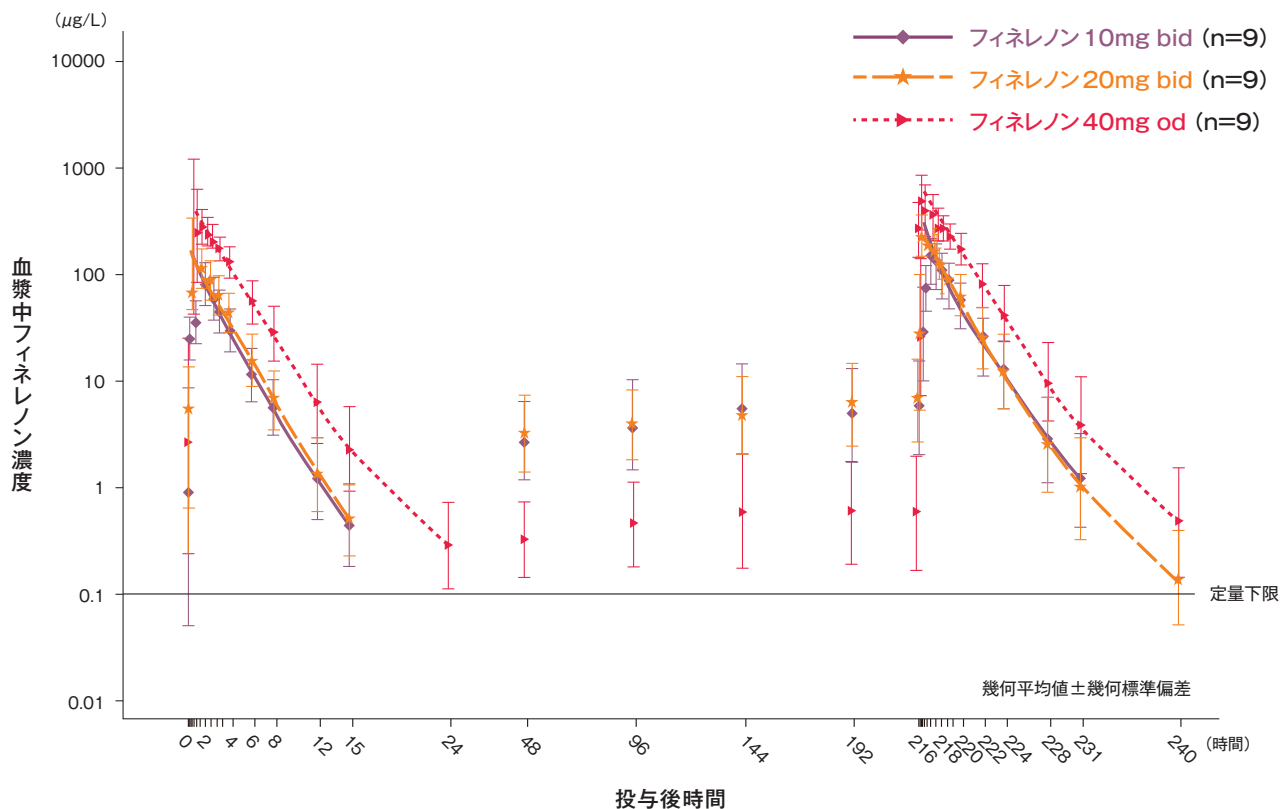
単回投与時、血漿中フィネレノン濃度は投与0.75~1.00時間後に C_{max} に達し、約2~3時間の $t_{1/2}$ で低下しました。AUC及び C_{max} は用量に比例して増加しました。

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ました。反復投与時の $AUC_{\tau,md}$ は、単回投与時のAUCの1.33~1.53倍でした。

■ 単回投与時の血漿中フィネレノン濃度推移



■反復投与時の血漿中フィネレノン濃度推移



薬物動態

■単回及び反復投与時のフィネレノン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)	1,220/34.5	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)	1,630/32.1	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)

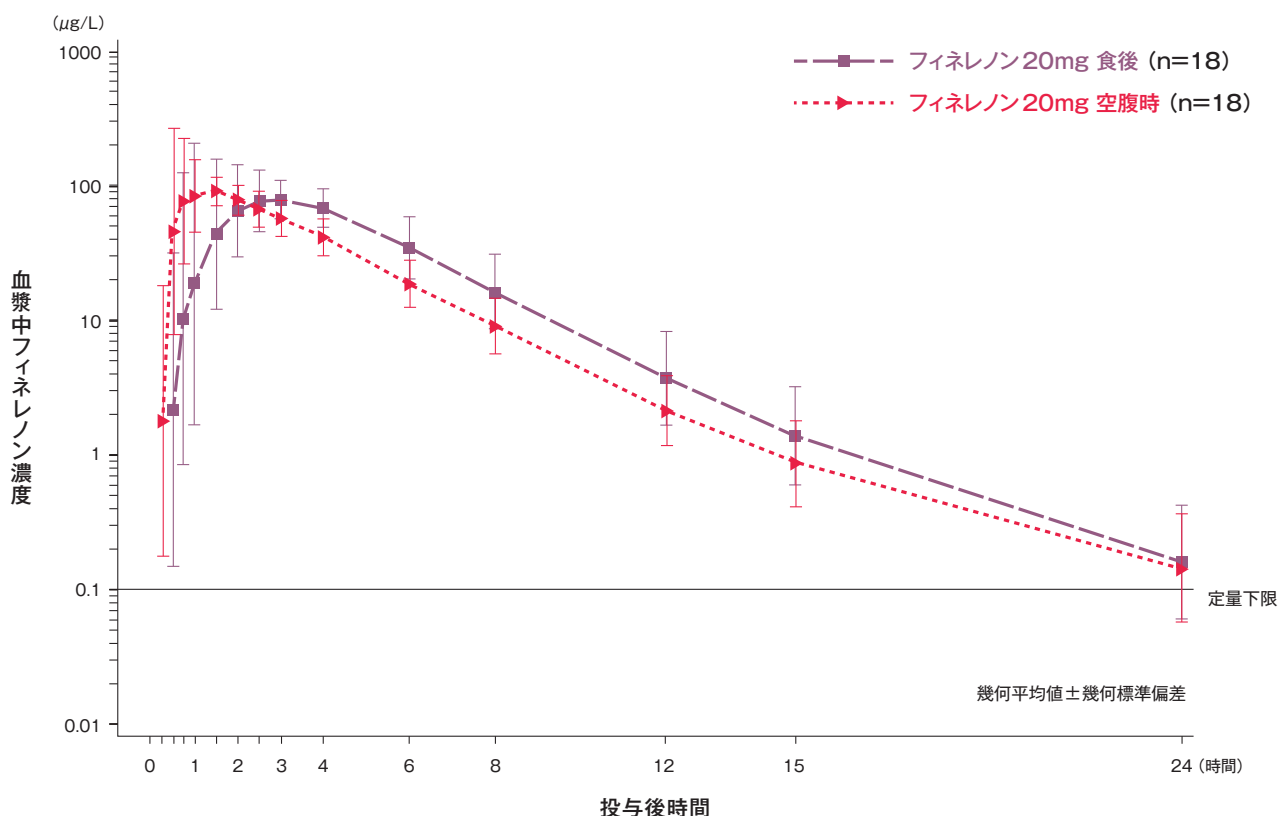
AUC_{τ,md}:反復投与後における投与間隔τあたりのAUC。投与間隔(τ)は10及び20mg bidで12時間、40mg odで24時間とした。

6. 用法及び用量:通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。
eGFRが60mL/min/1.73m²以上:20mg、eGFRが60mL/min/1.73m²未満:10mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
7.2 10mg錠と20mg錠の生物学的同等性は示されていないため、20mgを投与する際には10mg錠を使用しないこと。[16.1.3参照]

(2) 食事の影響(外国人データ)¹¹⁾

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%低下しました。

■ 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%CI]	1.2090 [1.1251-1.2991]	0.8127 [0.7014-0.9416]	—

幾何平均値/幾何CV%

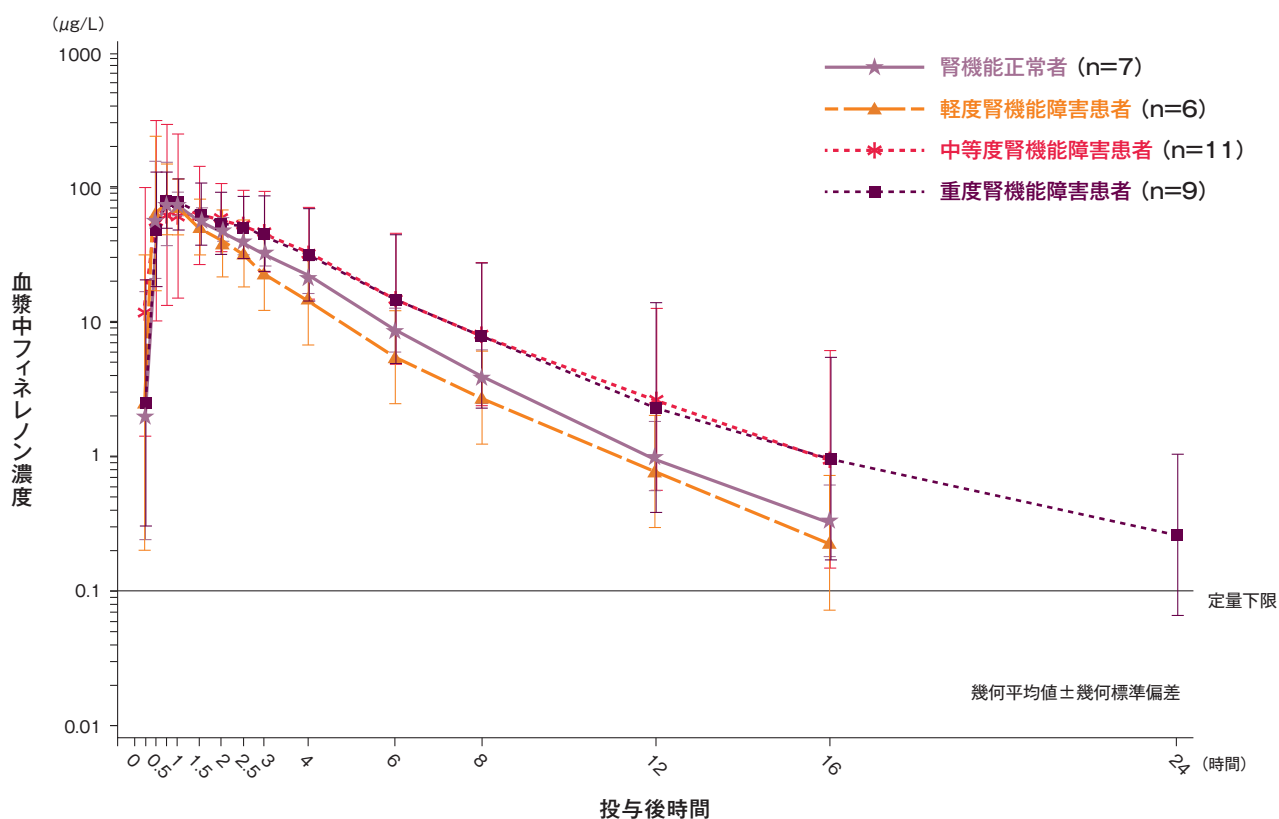
※:中央値(範囲)

- 用法及び用量: 通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。
eGFRが60mL/min/1.73m²以上: 20mg、eGFRが60mL/min/1.73m²未満: 10mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。
- 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
7.2 10mg錠と20mg錠の生物学的同等性は示されていないため、20mgを投与する際には10mg錠を使用しないこと。[16.1.3参照]
- 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重度の腎機能障害患者: 本剤投与によりeGFRが低下することがあることから、eGFRが25mL/min/1.73m²未満の患者には本剤投与の適否を慎重に判断すること。また、本剤投与中に末期腎不全又は透析に至った場合は、本剤の投与を中止すること。高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある。[5.2.8.2参照]

(3) 腎機能障害患者における薬物動態(外国人データ)¹²⁾

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%低下しました。

■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)



薬物動態

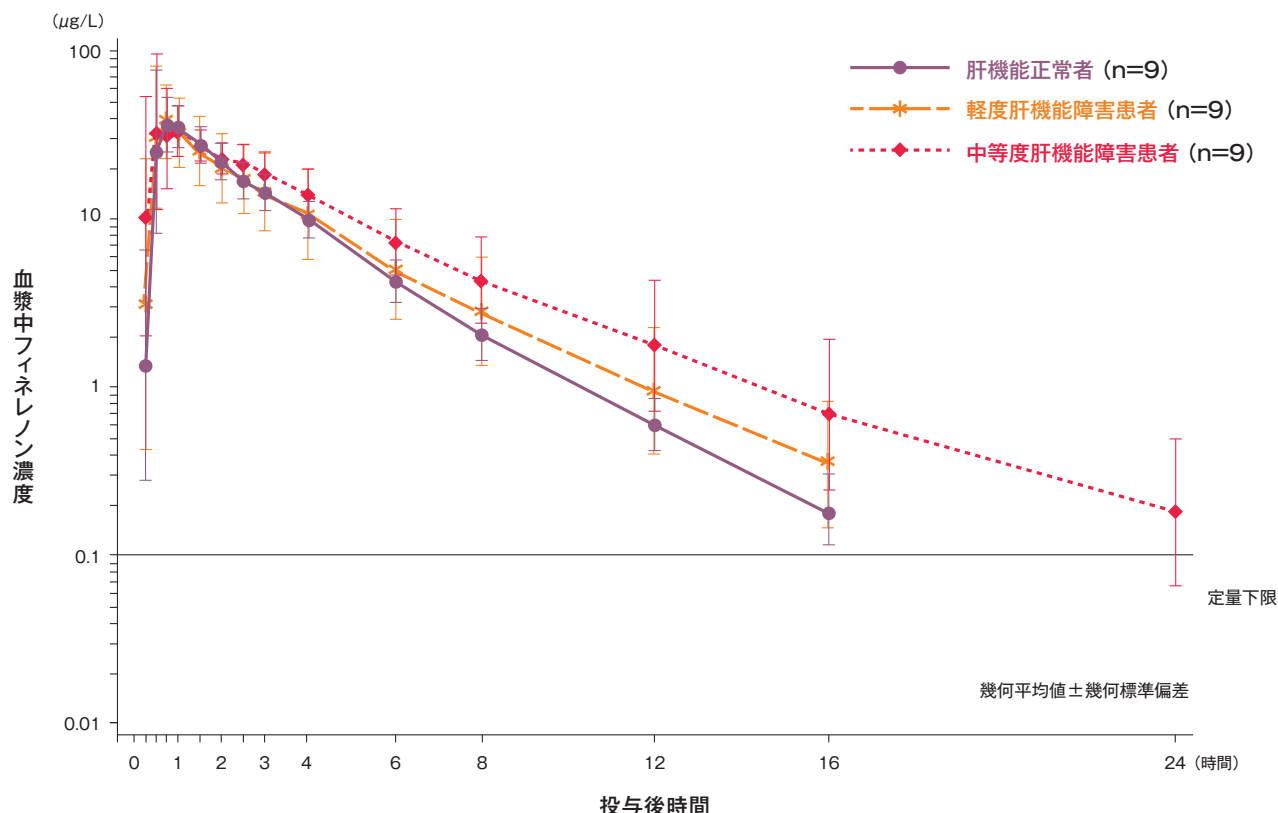
■腎機能障害患者におけるフィネレノン薬物動態パラメータ(外国人データ)

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

(4) 肝機能障害患者における薬物動態(外国人データ)¹³⁾

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%低下しました。

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



■肝機能障害患者におけるフィネレノン薬物動態パラメータ(外国人データ)

肝機能	PKパラメータ	N/N	幾何平均値の比の点推定値	90%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

(5) 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)¹⁴⁾

非高齢(45歳以下)及び高齢(65歳以上)の健康成人36例にフィネレノン錠10mg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%上昇しました。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ました。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ませんでした。

(6) 10mg錠と20mg錠の生物学的同等性試験(試験21325)¹⁵⁾

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

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

製剤	AUC _{0-tlast} (μg・h/L)	C _{max} (μg/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)

2. 吸収

(1) 絶対的バイオアベイラビリティ(外国人データ)¹⁶⁾

健康成人男性15例にフィネレノン5mg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%)でした。

(2) 初回通過効果(外国人データ)¹⁶⁾

〈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ます。

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、全ての初回通過効果が肝臓によると仮定した場合のバイオアベイラビリティ(F_H)は75.6%となり、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%と算出されました(F=F_H×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ました。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)
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]

6. 用法及び用量:通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。
eGFRが60mL/min/1.73m²以上:20mg、eGFRが60mL/min/1.73m²未満:10mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20mgへ増量する。
7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
7.2 10mg錠と20mg錠の生物学的同等性は示されていないため、20mgを投与する際には10mg錠を使用しないこと。[16.1.3参照]
9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)
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]

3. 分布

(1) 分布容積(外国人データ)^{16,17)}

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)でした。

(2) 血液-脳関門通過性(参考:ラット)¹⁸⁾

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)*でした。

*放射能を¹⁴C]フィネレノン当量(μg-eq)として示した。

(3) 血液-胎盤関門通過性(参考:ラット)¹⁹⁾

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ました。

(4) 乳汁への移行性(参考:ラット)²⁰⁾

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ました。

(5) その他の組織への移行性(参考:ラット)¹⁸⁾

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、臓器・組織への放射能分布及び消失を定量的全身オートラジオグラフィーにより検討しました。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ました。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、副腎髄質など)並びに間質腔で高値でした。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%未満でした。

(6) 血漿タンパク結合率(*in vitro*)²¹⁾

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した。

4. 代謝

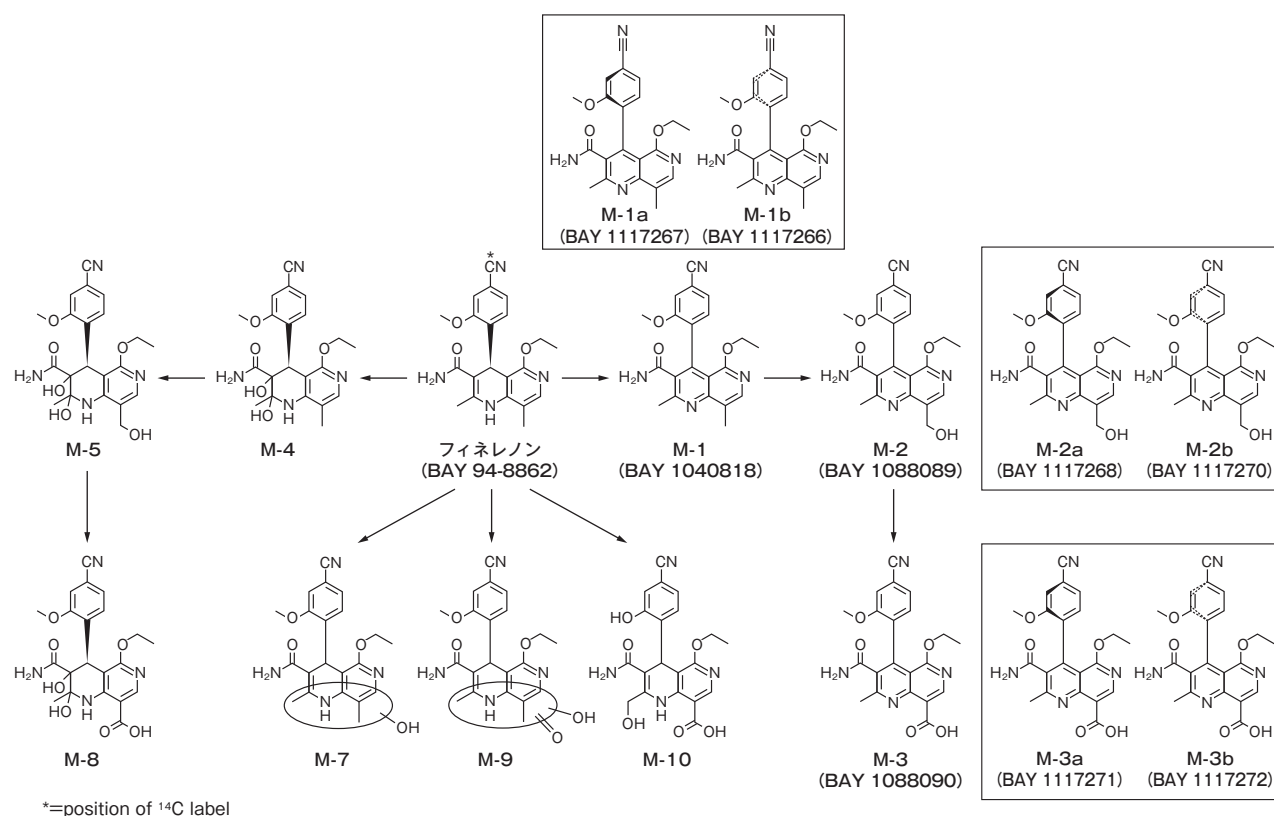
(1) 代謝部位及び代謝経路 (*in vitro*)²²⁾

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の寄与も認められました。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でした。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でした (*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ませんでした。

■ヒトにおけるフィネレノンの推定代謝経路



ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験において、フィネレノンは主にCYP3A4により代謝され、CYP2C8の寄与も認められました。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%と推定されました。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ました。

5. 排泄

(1) 排泄部位及び排泄率(外国人データ)^{16,23,24)}

フィネレノンには主に腎排泄されます。

健康成人15例にフィネレノン1mgを空腹時に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)でした。

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%でした。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%)に由来していました。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%)でした。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

2.2 イトラコナゾール、ボサコナゾール、ボリコナゾール、リトナビルを含有する製剤、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンブレナビル、コピシスタットを含有する製剤、クラリスロマイシン、エンシトレルビルを投与中の患者[10.1、16.7.3参照]

6. 用法及び用量:通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。

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

10. 相互作用(抜粋)

10.2 併用注意(併用に注意すること)(抜粋)

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]

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、エファピレンツ、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]

6. 薬物相互作用

(1) エリスロマイシン(中程度のCYP3A4阻害剤)(外国人データ)²⁵⁾

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単回投与時と比較してそれぞれ248%及び88%増加しました。

(2) ベラパミル(中程度のCYP3A4阻害剤)(外国人データ)²⁶⁾

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単回投与時と比較してそれぞれ170%及び122%増加しました。

(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]^{27,28)}

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ました。

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ました。

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

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ました。

■フィネレノン単回投与時と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/フィネレノン単回)	
	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日に単回投与)/ 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ました。

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

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

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ました。

フィネレノンと中等度の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ました。

■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)²⁹⁾

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%増加しました。

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)³⁰⁾

①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ませんでした(AUC:5%増加、C_{max}:1%低下)。

②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%減少しました。

3) ミダゾラム(CYP3A4基質)(外国人データ)³¹⁾

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%増加しました。

4) レバグリニド(CYP2C8基質)(外国人データ)³²⁾

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

5) ワルファリン(CYP2C9基質)(外国人データ)³³⁾

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ませんでした[(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)³⁴⁾

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ませんでした(AUC_{r,md}:2%増加、C_{trough}:3%低下)。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)

2.2 イトラコナゾール、ボサコナゾール、ボリコナゾール、リトナビルを含有する製剤、アタザナビル、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、エンシトレルビルを投与中の患者[10.1、16.7.3参照]

6. 用法及び用量:通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。

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

10. 相互作用(抜粋)

10.2 併用注意(併用に注意すること)(抜粋)

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]

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、エファピレンツ、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]

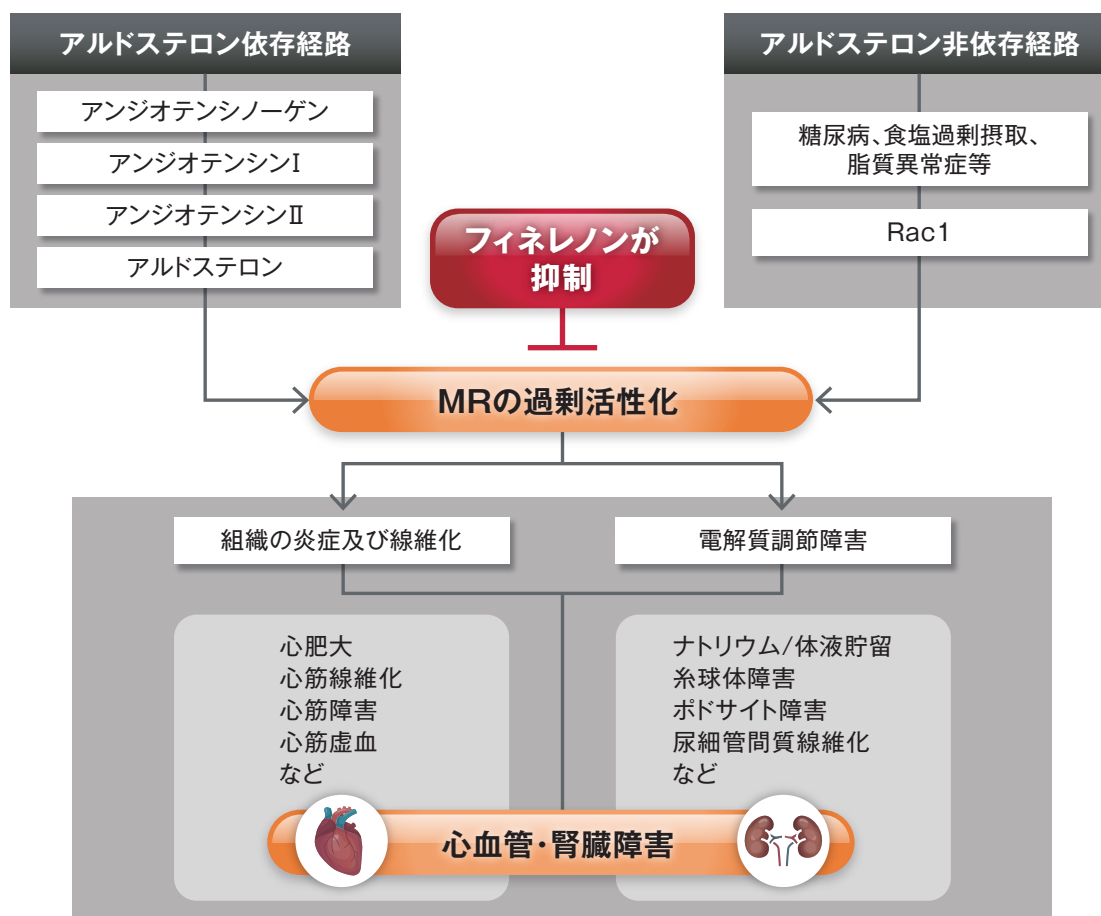
1. 作用機序³⁵⁻³⁷⁾

フィネレノン³⁵⁾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)です。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します。

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ます。MRの活性化には、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の最終産物であるアルドステロンに加え、慢性的な高血糖状態や食塩過剰摂取等の病態下において、Rac1等の因子が直接MRの活性化に関与し、MRを過剰活性化させることで電解質調節障害や様々な組織において炎症及び線維化を引き起こします。

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

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



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

35) Bauersachs J, et al. Hypertension. 2015; 65(2): 257-263.

[COI] 本論文の作成にはバイエルの資金提供を受けた。また、著者にバイエルより講演料等を受領している者が含まれる。

36) Kolkhof P, et al. J Endocrinol. 2017; 234(1): T125-T140.

[COI] 著者にバイエル社員2名が含まれる。

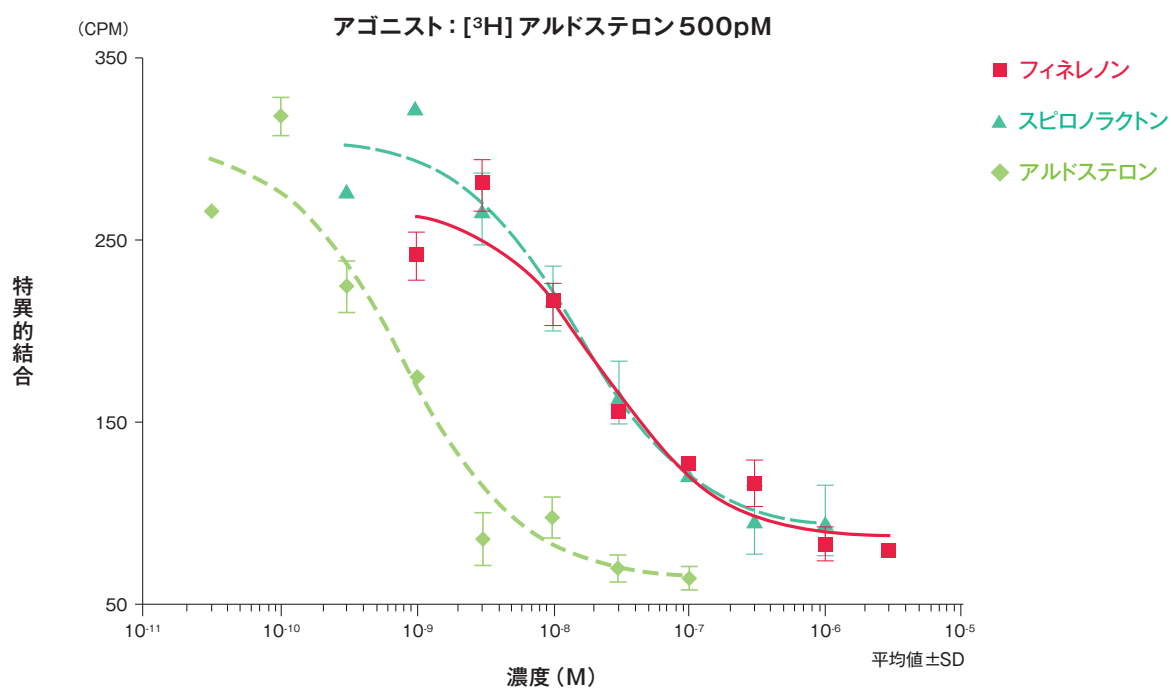
2. 非臨床試験

(1) 受容体結合性及び選択性 (*in vitro*)³⁸⁻⁴⁰⁾

1) ヒトMRに対する結合親和性 (*in vitro*)³⁸⁾

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及びスピロノラクトンで16.0nMでした。

■^[3H]アルドステロンのヒトMR結合に対する濃度反応性曲線 (*in vitro*)



CPM: count per minute、IC₅₀: 50%阻害濃度

【試験方法】

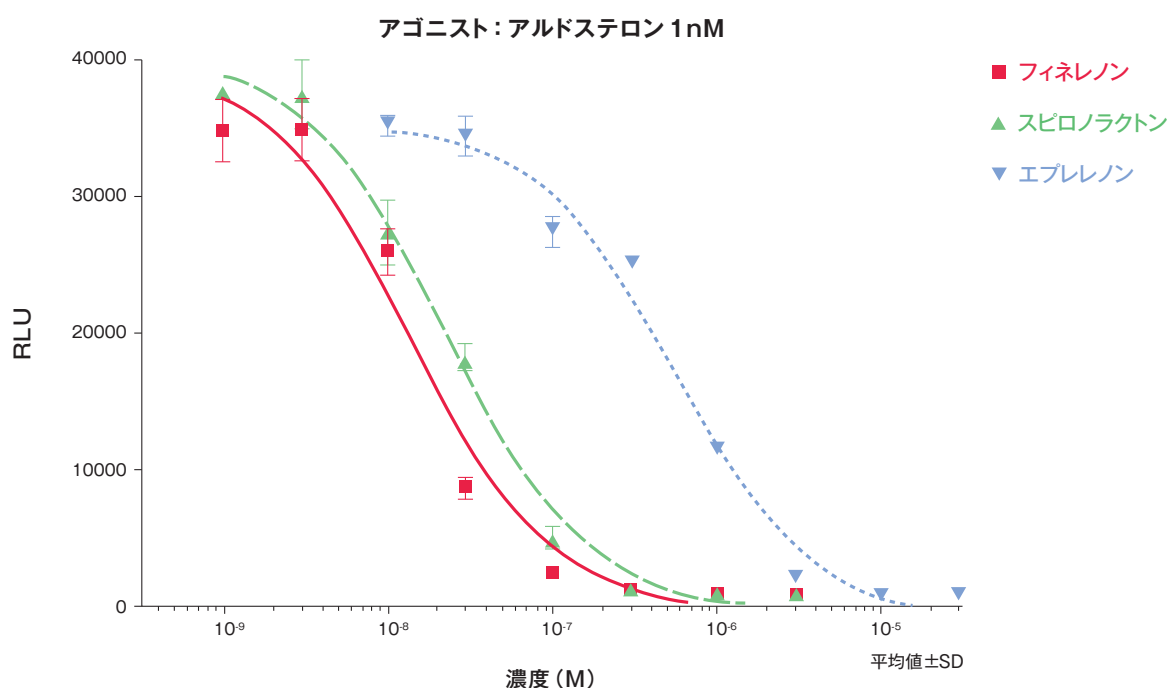
全長ヒトMRのcDNAを安定的に遺伝子導入したHEK293細胞を用い、アゴニストである^[3H]アルドステロン500pMを放射性リガンドとして被験薬(フィネレノン1nM~3μM及びスピロノラクトン0.3nM~1μM)の結合能を測定した。

2) ヒトステロイドホルモン受容体に対する選択性 (*in vitro*)^{38,39)}

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、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でした。

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ました。

■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 (*in vitro*)



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	1,970

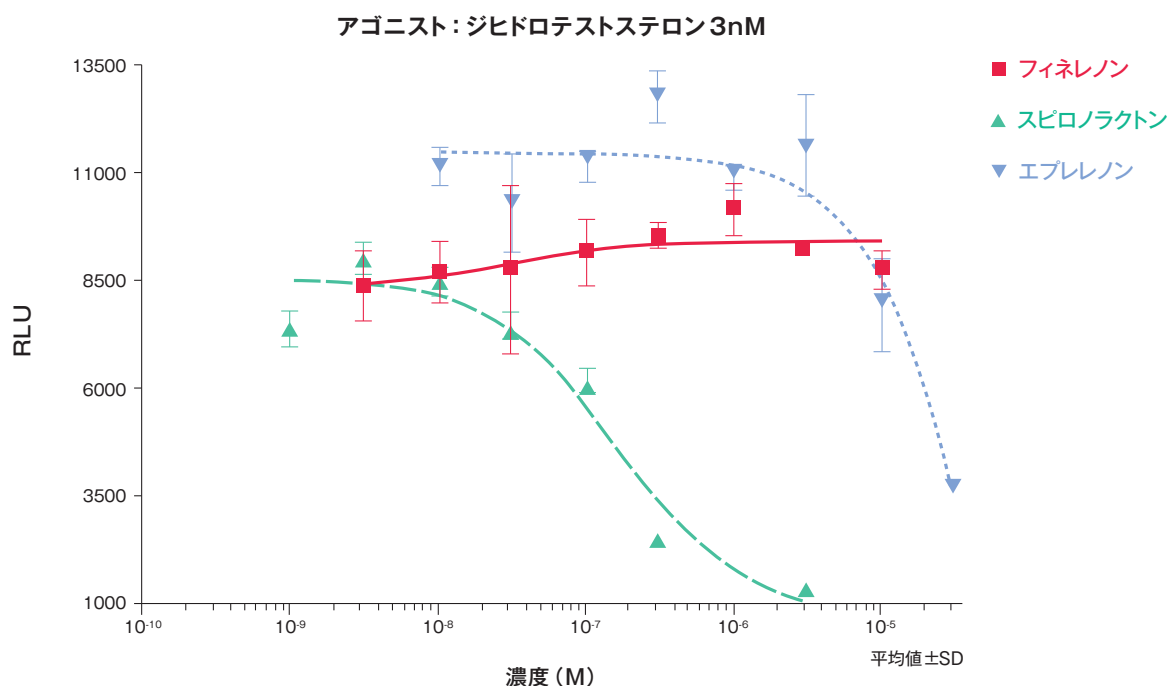
平均値(フィネレノンn=9、スピロノラクトンn=156、エプレレノンn=54)

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までジドロテストステロンのヒトAR活性化作用を阻害しませんでした。スピロラクソンは濃度依存的な阻害作用を示しました。

同様に、ヒトグルココルチコイド、プロゲステロン、エストロゲン受容体(それぞれGR、PR、ER α 及びER β)に対して、フィネレノンは最高10 μ Mまで、各受容体活性化に対する阻害作用を示さず、選択的MR拮抗薬であることが示されました。

■ジ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 (*in vitro*)



薬効薬理

■ヒ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)}	ER α ^{b)}	ER β ^{b)}
フィネレノン	17	約10,000	約10,000	約10,000	約10,000	約10,000
スピロラクソン ^{c)}	28	160	2,430	1,500 ^{d)}	5,970	4,940
エプレレノン ^{c)}	990	約22,000	約21,000	約31,000	約30,000	約30,000

a) 平均値(フィネレノン: 3~9例、スピロラクソン: 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) スピロラクソンはPRに対してアゴニスト作用を示すためEC₅₀を示す。

EC₅₀: 50%効果濃度

【試験方法】

ヒステロイドホルモン受容体(MR、AR、GR、PR、ER α 及びER β)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、ER α /ER β : 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~10 μ M、スピロラクソン0.3nM~10 μ M、エプレレノン3nM~30 μ M)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。

3) MR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*)⁴⁰⁾

アルドステロン存在下及び非存在下におけるMRのリガンド結合ドメインとコレギュレーターとの結合に対して、フィネレノン(-8.3~5 logM)及びエプレレノン(-7.3~4 logM)が及ぼす影響をペプチドアレイ解析により検討しました。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、TIF1 α 、PGC-1 α 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ました。

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~5 μ M)、エプレレノン(50nM~50 μ M)又はスピロラクトン(50nM~5 μ M)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ました。エプレレノン添加時にはTNXは500nM以上、ADAMTS-1は50 μ MでmRNA発現量の低下が認められました。スピロ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5 μ M添加時にmRNA発現量が低下しました。

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、TIF1 α :転写中間因子1 α 、PGC-1 α :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1 α 、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

40) Grune J, et al. Hypertension. 2018; 71(4): 599-608.

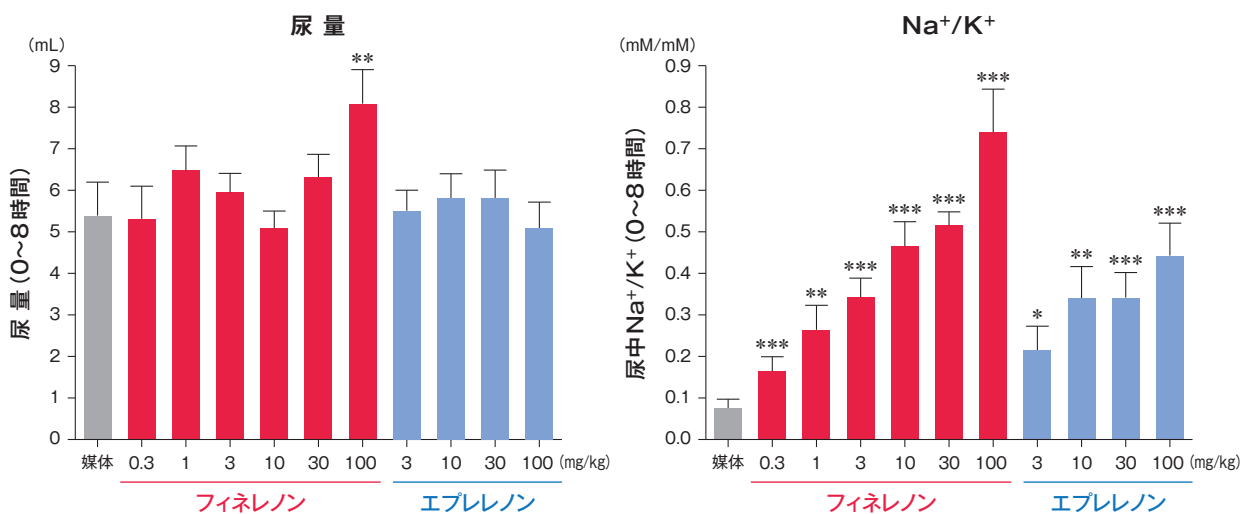
[COI]本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエル社員(1名)及びバイエルより講演料等を受領している者が含まれる。

(2) ナトリウム利尿作用³⁸⁾

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)

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ました($p < 0.01$ 、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ました($p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ 、 $p < 0.005$ 、Student's t検定)。

■尿量及び尿中 Na^+/K^+ 濃度比に対する作用(無麻酔ラット)



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

平均値±標準誤差
(媒体n=7、その他n=8)

【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。

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)

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ました($p < 0.05$ 、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しませんでした。

【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)^{38,41)}

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ました。

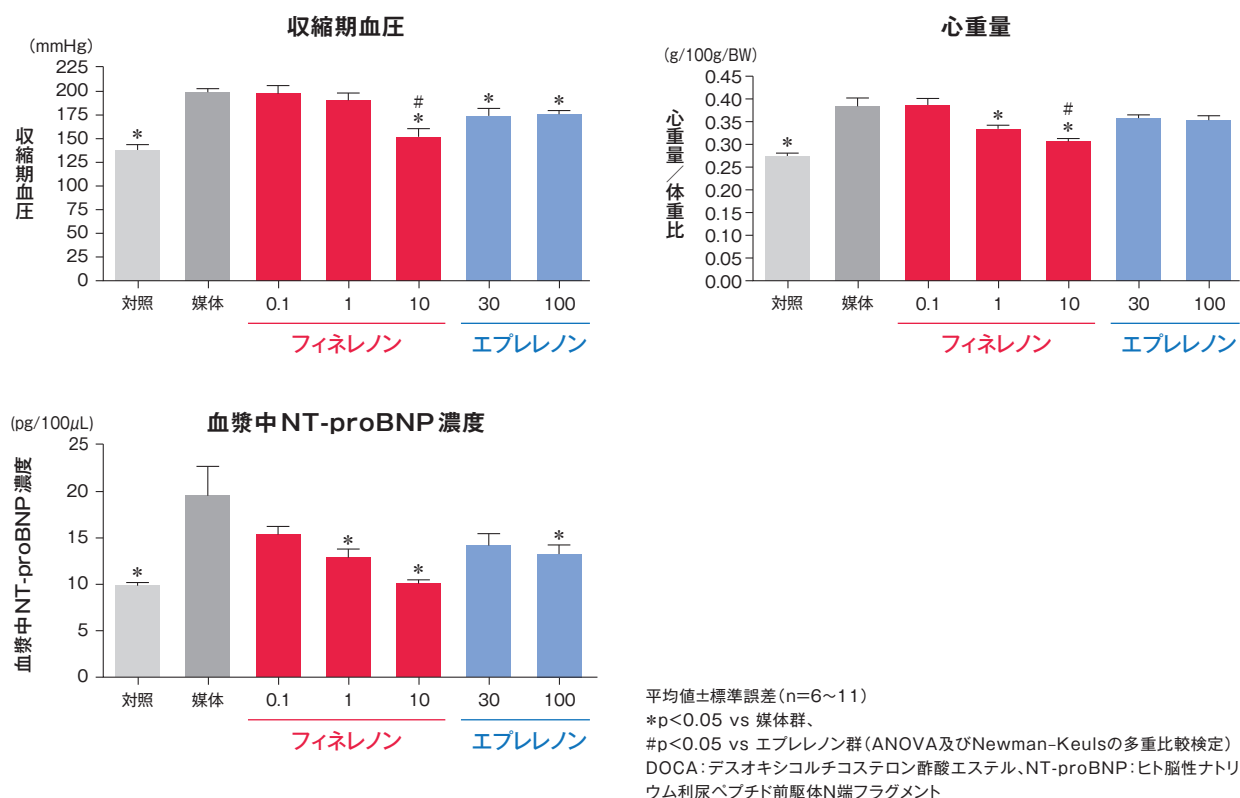
1) 血圧及び心臓への作用

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ました(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ました(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ました(いずれも $p < 0.05$)。

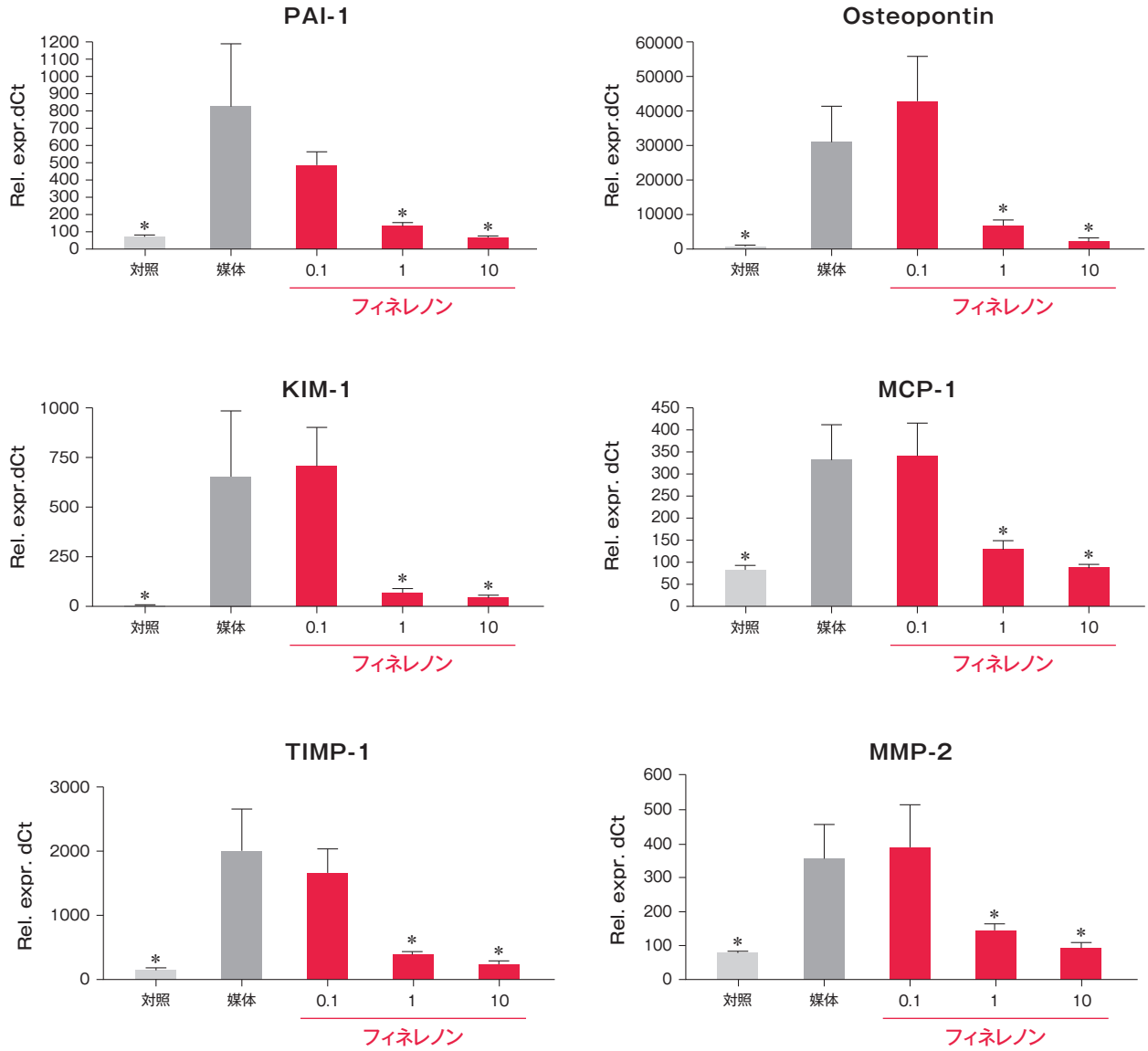
試験終了時に実施した病理組織学的検討において、DOCA-saltラットの媒体群では明らかな心筋変性及び線維化がみられ、リモデリング過程の進行及び壊死を伴う広範囲の脈管障害が示されました。フィネレノン群では軽度の心筋及び血管変化が認められました。

■ 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)



41) Kolkhof P, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 2014; 64(1): 69-78.
 [COI]本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者はバイエル社員(9名)である。

■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)

DOCA: デソキシコルチコステロン酢酸エステル、KIM-1: 腎臓損傷分子-1、MCP-1: 単球走化性タンパク質-1、MMP-2: マトリックスメタロプロテアーゼ-2、PAI-1: プラスミノゲン活性化阻害因子-1、TIMP-1: 組織メタロプロテアーゼ阻害物質-1

【試験方法】

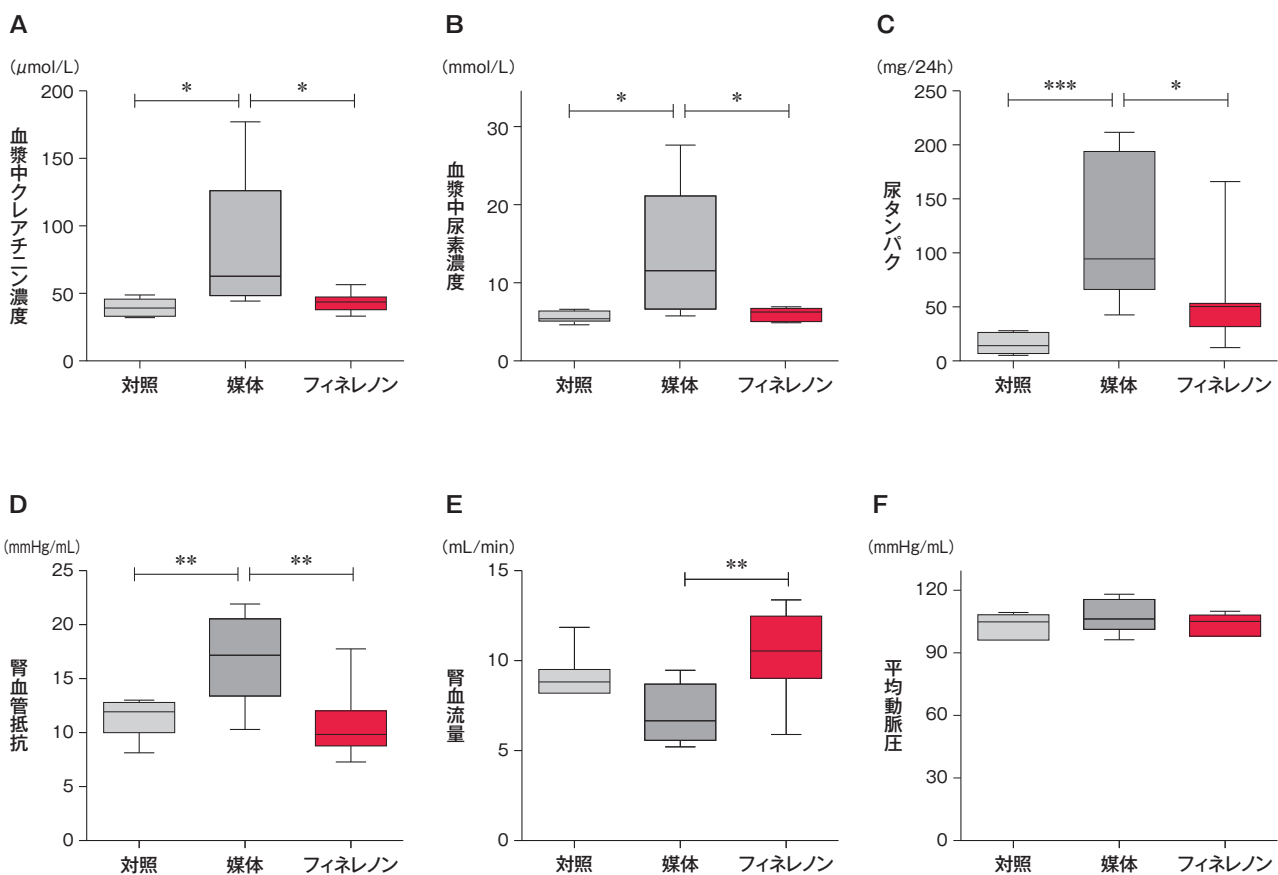
P.73の試験方法を参照。

(4) 虚血再灌流誘発CKDモデルにおける作用(ラット)^{38,42)}

虚血再灌流誘発CKDラットモデルを用いて、フィネレノンのCKDに対する影響を評価しました。

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ました(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ました(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ませんでした。フィネレノン群で媒体群と比較して有意に上昇しました($p < 0.001$)。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ませんでした。



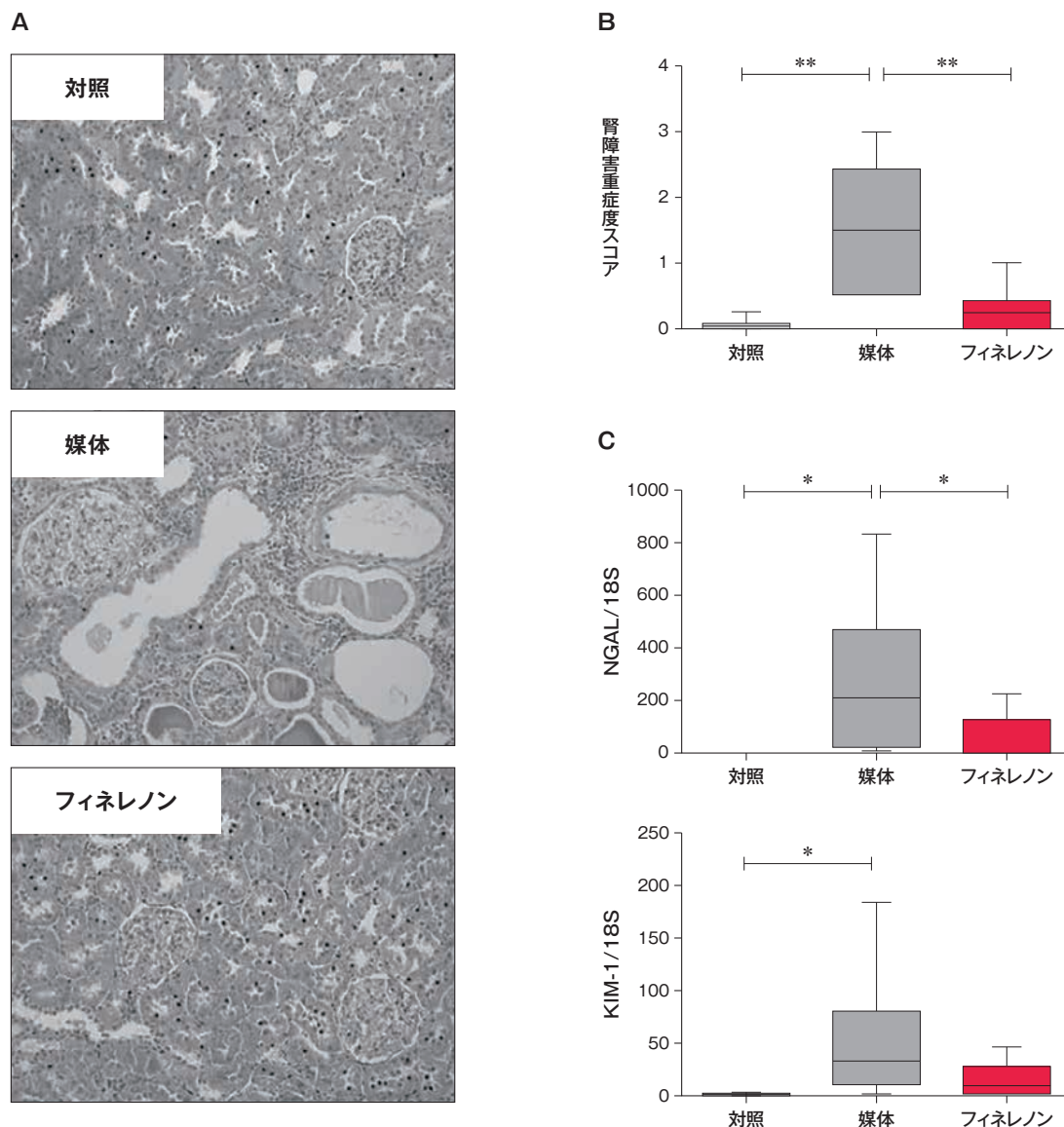
- A: クレアチニン
- B: 尿素
- C: 尿タンパク
- D: 腎血管抵抗
- E: 腎血流量
- F: 平均動脈圧

中央値(範囲)(n=7~9)
* $p < 0.01$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$ (one-way ANOVA)

薬効薬理

42) Lattenist L, et al. Hypertension. 2017; 69(5): 870-878.
[COI]本研究はバイエルの資金により行われた。また、著者にバイエル社員(1名)が含まれる。
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く、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ました(いずれも $p < 0.001$)。腎線維化の重症度スコアは、媒体群で対照群と比較して有意に高く($p < 0.0001$)、フィネレノン群で媒体群と比較して有意に低下しました($p < 0.001$)。



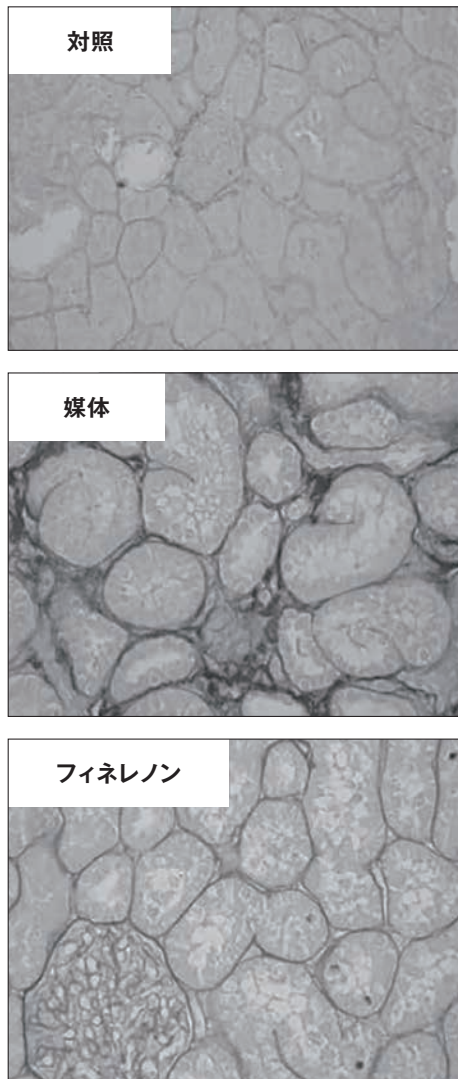
- A: 腎組織像 (ヘマトキシリン・エオジン染色)
- B: 腎障害重症度スコア
- C: 腎障害マーカー (NGAL、KIM-1)
- D: 腎組織像 (シリウスレッド染色)
- E: 線維化重症度スコア
- F: 腎線維化マーカー (α -SMA、E-cadherin)

【試験方法】

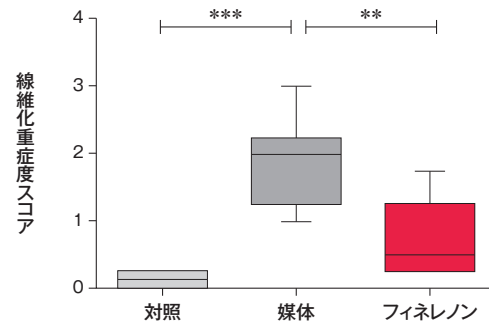
ラット(Wistar、雄、1群7~9例)の両側の腎莖部を非外傷性血管クランプで挟み、45分間虚血を誘発した後で血流を再灌流させて腎虚血再灌流誘発CKDモデルを作成した。虚血再灌流処置を施す48、24及び1時間前にフィネレノン(10mg/kg)又は媒体を経口投与した。また、虚血再灌流処置を施さない偽手術群を対照群とした。腎虚血再灌流処置の4ヵ月後に血漿中クレアチニン及び尿素濃度、尿タンパク、腎臓の血行動態、右大腿動脈圧を測定し、腎臓の形態学的変化を病理組織学的手法により検討した。また、腎障害マーカー遺伝子(NGAL、KIM-1)の発現を定量的PCR法で、腎線維化マーカータンパク質(α -SMA、E-cadherin)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

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下しました(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ませんでした。

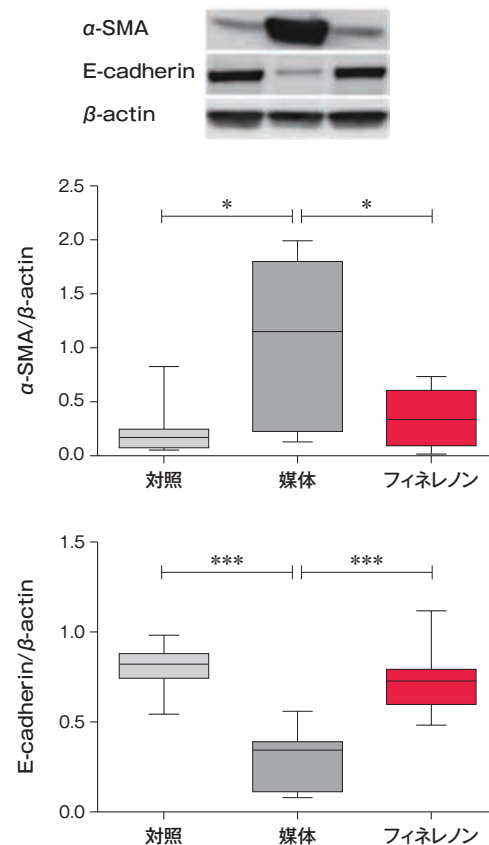
D



E



F



中央値(範囲) (n=7~9)

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

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

腎障害重症度スコア: 尿管における円柱、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%。

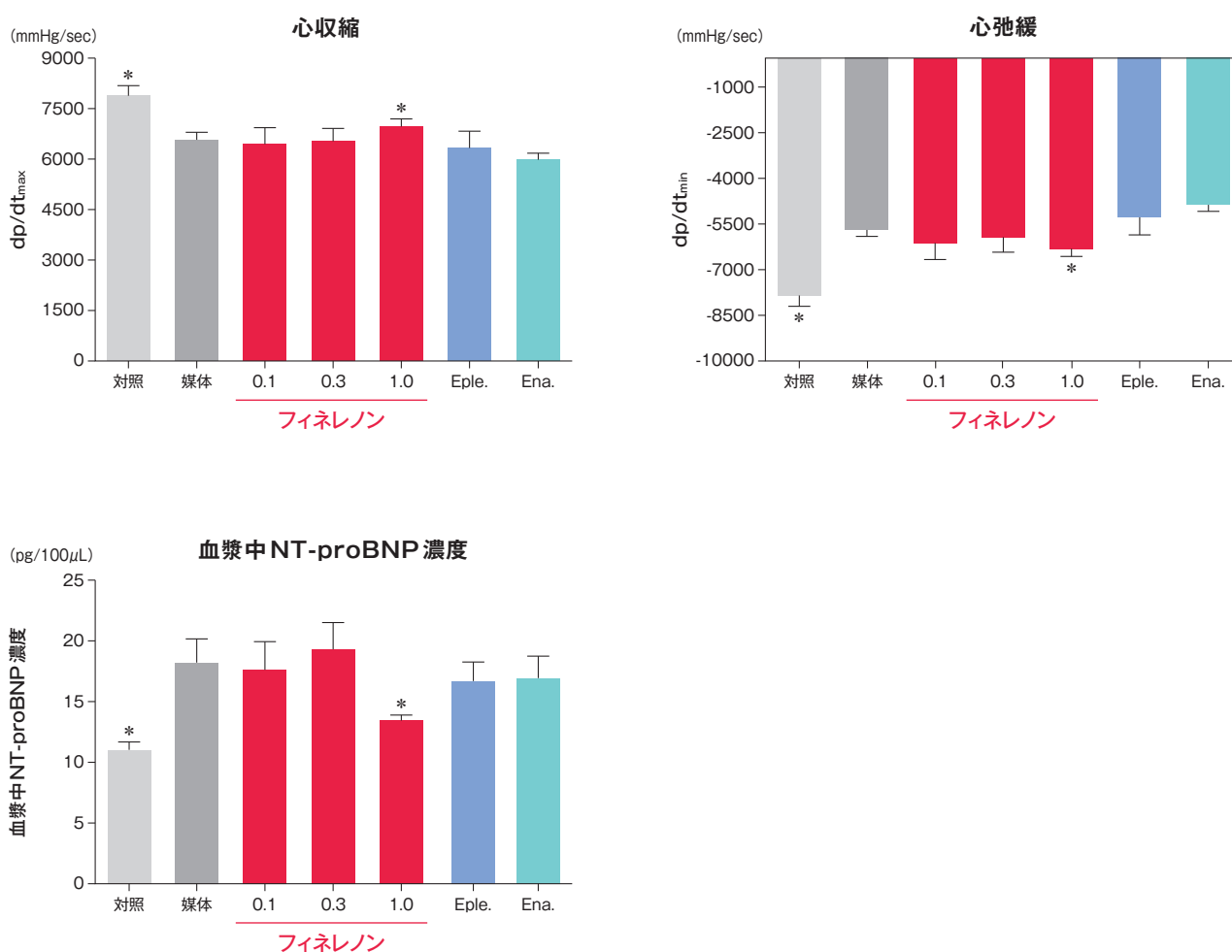
線維化重症度スコア: コラーゲンの沈着を指標とした組織の線維化の割合を基に、次のように算出した。1: <25%、2: 26%~50%、3: 51%~75%、4: 76%~100%。

(5) 慢性心筋梗塞(cMI)モデルにおける作用(ラット)³⁸⁾

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ました。

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ました(いずれも $p \leq 0.05$, unpaired student's t検定、以下同様)。また、 dp/dt_{min} (心弛緩)は、対照群と比べて媒体群で有意に増加し、媒体群と比べてフィネレノン1mg/kg/日で有意に減少しました(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ました(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)

cMI:慢性心筋梗塞、Eple:エプレレノン100mg/kg/日、Ena:エナラプリル10mg/kg/日、 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)

【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。

1. 安全性薬理試験 (*in vitro*、ラット、イヌ)⁴³⁾

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
	ベンチレンテラゾール誘発痙攣	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

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、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)

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 (マウス、ラット)⁴⁴⁾

マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験を実施しました。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ました。

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ました。

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	2,000	急性毒性なし	>2,000
	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、2,000	300: 死亡 (2/3例)、自発運動低下、横臥位、努力呼吸 2,000: 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(マウス、ラット、イヌ)⁴⁵⁾

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ました。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ました。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ました。

動物種/系統 (例数/群)	投与期間	投与量 (mg/kg/日) [投与経路]	無毒性量 (mg/kg/日) [ヒト曝露量比 ^{a)}]	主な所見 (mg/kg/日)
マウス/CD-1 (雌雄 10)	13週間	雄: 0、1、3、10 雌: 0、0.75、2.5、7.5 [強制経口投与 (od)]	雄: 3 [7倍] 雌: 7.5 [21倍]	<ul style="list-style-type: none"> ・ ≥ 0.75: 副腎重量増加 (雌) ・ ≥ 3: 副腎重量増加 (雄) ・ 7.5: 副腎皮質球状帯の肥大 (雌) ・ 10: 精巣重量増加、精上皮の細胞残屑増加、精巣上体の精子残屑増加
ラット/Wistar (雌雄 10)	4週間 + 4週間 休業	0、3、10、30 [強制経口投与 (od)]	雄: 3 [3倍] 雌: 3 [10倍]	<ul style="list-style-type: none"> ・ ≥ 3: 尿量の増加 (雄)、血中Naの低値 (雌)、血中Kの高値 (雌)、血中Caの高値 (雄)、副腎皮質球状帯の肥大 ・ ≥ 10: 体重増加抑制 (雌)、摂水量増加 (雌)、尿量の増加 (雌)、血中Naの低値 (雄)、血中Caの高値 (雌)、血中尿素高値 (雌)、ALT・ALP高値 (雌)、副腎皮質球状体空胞化 (雌)、肝臓の細胞質濃縮 (雌)、腎臓の好塩基性尿細管 (雄) ・ 30: 体重低値、増加抑制 (雄)、摂水量増加 (雄)、血中尿素高値 (雄)、雌性生殖器への影響 (泡沫状黄体、子宮内膜・筋層の萎縮、子宮頸部上皮の萎縮、腔上皮の萎縮)、尿管の炎症 (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・鈣質化 (雌)
	13週間	0、3、10、30 [強制経口投与 (od)]	雄: 10 [12倍] 雌: 3 [10倍]	<ul style="list-style-type: none"> ・ 3: 副腎皮質球状帯の肥大 ・ ≥ 10: 血中Naの低値、血中Caの高値 (雄)、副腎皮質球状帯の空胞化 (雌)、肝臓の肝細胞肥大 (雄)・細胞質濃縮 (雌)、腎臓の好塩基性尿細管・尿細管症・鈣質化 (雌)、雌性生殖器への影響 (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、脾臓・唾液腺・涙腺のびまん性萎縮 (雌)、雌性生殖器への影響 (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、腔上皮の萎縮、乳腺のびまん性萎縮 等)
ラット/Wistar (雌雄 20)	26週間	雄: 0、1.5、5、15 雌: 0、0.5、1.5、5 [強制経口投与 (od)]	雄: 5 [6倍] 雌: 1.5 [8倍]	<ul style="list-style-type: none"> ・ ≥ 0.5: 血中Caの高値 (雌)、血中Kの高値 (雌)、副腎皮質球状帯の肥大 (雌) ・ ≥ 1.5: 血中Naの低値 (雄)、血中Caの高値 (雄)、副腎皮質球状帯の肥大 (雄)、涙腺のハーダー腺化頻度の増加^{b)}・単核細胞浸潤の頻度増加^{b)} (雄) ・ 5: 体重低値・体重増加抑制 (雌)、一般状態の変化 (蒼白、立毛) (雌)、血中尿素の高値 (雌) ・ ≥ 5: 副腎重量の高値 ・ 15: 体重低値・体重増加抑制 (雄)、涙腺のびまん性萎縮 (雄)
イヌ/ビーグル (雌雄 3)	4週間 + 2週間 休業	0、1.5、5、15 [強制経口投与 (od)]	雌雄: 5 [19倍]	<ul style="list-style-type: none"> ・ ≥ 5: 副腎皮質球状帯の好酸性細胞質変化 ・ 15: 体重低値・体重増加抑制、摂餌量低値 (雌)、血中Naの低値、血中Kの高値、血中尿素高値 (雌)、副腎重量の高値 (雌)
イヌ/ビーグル (雌雄 4)	13週間	0、1、3、10 [強制経口投与 (od)]	雌雄: 10 [88倍]	<ul style="list-style-type: none"> ・ ≥ 3: 副腎重量の高値 (雌) ・ 10: 血中Naの低値、副腎重量の高値 (雄)、副腎皮質球状帯幅の増加、胸腺重量の低値^{c)} (雌)
	39週間	0、0.5、1.5、5 [強制経口投与 (od)]	雄: 0.5 [2倍] 雌: 5 [60倍]	<ul style="list-style-type: none"> ・ ≥ 0.5: 摂餌量低値 (雌)、副腎皮質球状帯幅の減少・球状帯のびまん性過形成 ・ ≥ 1.5: 前立腺の小型化・重量低値、副腎重量の高値 (雄)

ALP: アルカリホスファターゼ、ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AUC_{0-24h}: 非結合型薬物の0時間から24時間までの血中濃度・時間曲線下面積、od: 1日1回
a) ヒト曝露量比 [第I相及び第II相 a) の母集団薬物動態解析で得られたフィネレノン 20mg/日投与時の非結合型の AUC_{0-24h}=54.98 μ g·h/L に基づいて算出した (非結合型分画: ヒト8.33%、マウス0.077%、ラット0.0465%、イヌ5.49%)
b) ラットに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(*in vitro*、マウス)⁴⁶⁾

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しませんでした。

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ました。

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ました。

(4) がん原性試験(マウス、ラット)⁴⁷⁾

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)を実施しました。

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ました。

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ませんでした。

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ます。雄マウスでライディッチ細胞腺腫の発現頻度増加がみられた30mg/kg/日の曝露量(AUC_{0-24h})は、ヒト最大推奨用量(20mg/日)の曝露量の26倍に相当し、ヒト最大推奨用量を大きく上回る曝露量におけるホルモン不均衡に起因すると考えられました。また、曝露量がヒト最大推奨用量の17倍に相当する10mg/kg/日では、雄マウスにライディッチ細胞腺腫の発現頻度増加はみられませんでした。

(5) 生殖発生毒性試験⁴⁸⁾

ラット及びウサギを用いて生殖発生毒性試験を実施しました。

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

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

a) ヒト曝露量比 [第I相及び第II相の母集団薬物動態解析で得られたフィネレノン20mg/日投与時のAUC_{0-24h}=54.98 μ g·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。

(6) 局所刺激性試験^{45,47)}

〈参考〉

主要な反復投与毒性試験及びがん原性試験の一部として、消化管における局所刺激性を評価しました。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ませんでした。

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫毒性試験(ラット)⁴⁵⁾

ラット13週間反復投与毒性試験において、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ませんでした。

2) 光毒性試験(*in vitro*)⁴⁹⁾

フィネレノン[®]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ました。

有効成分に関する理化学的知見 / 製剤学的事項

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：フィネレノン (Finerenone)

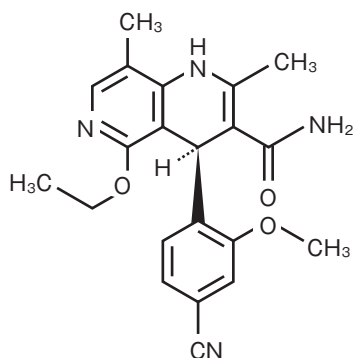
化学名：(4S)-4-(4-Cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide

分子式：C₂₁H₂₂N₄O₃

分子量：378.42

性状：本品は白色～黄色の粉末である。

化学構造式：



製剤学的事項

製剤の安定性

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

取扱い上の注意

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)

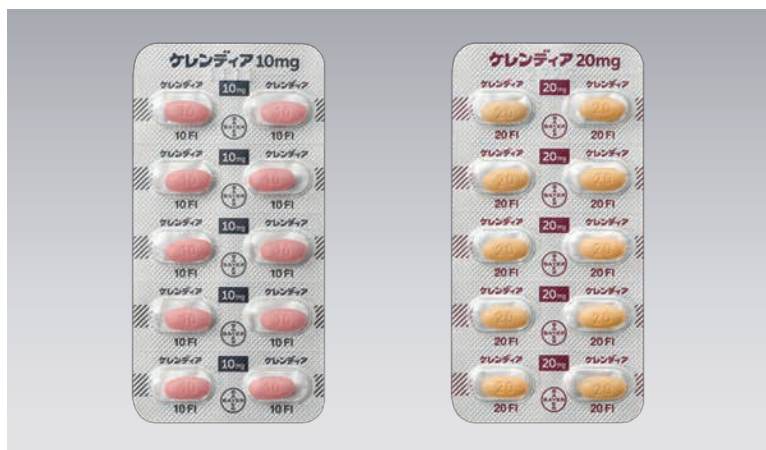
貯 法：室温保存

有効期間：36ヵ月

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]



関連情報

販売名	ケレンディア錠 10mg	ケレンディア錠 20mg
承認番号	30400AMX00176000	30400AMX00177000
承認年月	2022年3月	
薬価基準収載年月	2022年5月	
販売開始年月	2022年6月	
再審査期間満了年月	2030年3月(8年)	
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。	

主要文献

- 1) 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)]
- 2) Bakris GL, et al. JAMA. 2015; 314(9): 884-894.
- 3) 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)]
- 4) Katayama S, et al. J Diabetes Complications. 2017; 31(4): 758-765.
- 5) 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)]
- 6) Bakris GL, et al. N Engl J Med. 2020; 383(23): 2219-2229.
- 7) American Diabetes Association, Diabetes Care. 2010; S11-61.
- 8) 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)]
- 9) Pitt B, et al. N Engl J Med. 2021; 385(24): 2252-2263.
- 10) 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)]
- 11) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[食事の影響]
- 12) 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)]
- 13) 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)]
- 14) 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)]
- 15) 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)]
- 16) 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)]
- 17) 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]
- 18) 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]
- 19) 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]
- 20) 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]
- 21) 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]
- 22) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[代謝]
- 23) 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)]
- 24) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[消失及び排泄]
- 25) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[健康被験者を対象としたエリスロマイシンとの薬物相互作用試験(試験14504)]
- 26) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[健康被験者を対象としたペラバミルとの薬物相互作用試験(試験16910)]
- 27) 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)]
- 28) 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)]
- 29) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[健康被験者を対象としたゲムフィブロジルとの薬物相互作用試験(試験15112)]
- 30) 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)]
- 31) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[健康被験者を対象としたミダゾラムとの薬物相互作用試験(試験15111)]
- 32) 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バグリニドとの薬物相互作用試験(試験16541)]
- 33) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[健康被験者を対象としたワルファリンとの薬物相互作用試験(試験14503)]
- 34) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[健康被験者を対象としたジゴキシンとの薬物相互作用試験(試験14505)]
- 35) Bauersachs J, et al. Hypertension. 2015; 65(2): 257-263.
- 36) Kolkhof P, et al. J Endocrinol. 2017; 234(1): T125-T140.
- 37) Nishiyama A, Hypertens Res. 2019; 42(3): 293-300.
- 38) 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]
- 39) 承認時評価資料: 審査報告書[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]
- 40) Grune J, et al. Hypertension. 2018; 71(4): 599-608.
- 41) Kolkhof P, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 2014; 64(1): 69-78.

- 42) Lattenist L, et al. Hypertension. 2017; 69(5): 870-878.
- 43) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[安全性薬理試験]
- 44) 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]
- 45) 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]
- 46) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[遺伝毒性試験]
- 47) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[がん原性試験]
- 48) 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]
- 49) 承認時評価資料: バイエル薬品社内資料[光毒性試験]

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

■ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売元：バイエル薬品株式会社
〒530-0001 大阪市北区梅田2-4-9

文献請求先及び問い合わせ先：バイエル薬品株式会社 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)



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.gs1.jp/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)