

2022 年度 薬物治療塾 Dコース前期 第 2, 3 回目勉強会要旨

開催日時:2022 年 12 月 25 日(日)、2023 年 1 月 29 日(日) 13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:ケレンディア®錠 (フィネレノン)

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム 2022 年 9 月作成(第 3 版)、審査報告書 令和 4 年 1 月 19 日(審査報告

(1)令和 3 年 12 月 17 日、審査報告(2)令和 4 年 1 月 18 日)、申請資料概要

論文名: Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes.

N Engl J Med 2021;385:2252-63.

検討理由:

- ・ MR 拮抗薬の 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病に対する効果について検討したい
- ・ CKD 患者という特殊病態も含めた薬物動態評価を行い、本薬投与時の注意点を確認する
- ・ 本薬の臨床的位置づけを理解し、適切な投与対象を検討する

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名): フィネレノン

製品名(医薬品名): ケレンディア錠

参照資料: ①IF 2022 年 9 月作成(第 3 版) ②審査報告書 令和 4 年 1 月 19 日(審査報告(1)令和 3 年 12 月 17 日、
審査報告(2)令和 4 年 1 月 18 日) ③申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	0.435	① P.64 絶対的バイオアベイラビリティ(外国人データ、試験 16535) 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%)であった。
Ae(%)	1.64	③2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 Page 31 of 46 2.7.1.2.7 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) 表 2.7.1.2-10 参照
CLtot(mL/min)	371.7	① p.64 (4)クリアランス 健康成人男性 15 例にフィネレノン 1mg を単回静脈内投与したときの全身ク リアランス[幾何平均値(CV%)]は 22.3L/h(18.6)であった(外国人データ:試験 16535)。
Vss(L)	52.6	① p.64 (5)分布容積 健康成人男性 15 例にフィネレノン 1mg を単回静脈内投与したときの定常状 態における分布容積[幾何平均値(CV%)]は、52.6L(17.3)であった(外国人 データ:試験 16535)。
fuP	0.083	① p.65 (6)血漿タンパク結合率 ヒト血漿におけるフィネレノンのタンパク結合率は 91.7%であり、主要な結合タ

		ンパク質は血清アルブミンであった (in vitro)。
B/P	0.935	② P.24 6.2.1.1 血漿タンパク結合及び血球移行 ヒト血液に本薬の ^{14}C -標識体 119~6587 又は 126870 $\mu\text{g/L}$ を添加したとき、血液/血漿中濃度比は 0.935 及び 1.09 であった。 ⇒添加濃度が承認用量の血漿中濃度に近い 0.935 を採用

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。しかし、CL_{tot}とCLRの測定値があった場合、FとAe/Fの測定値があった場合は参考値として()内に算出した数値を記載することとした。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

表 2.7.1.2-10 フィネレノン注射剤 1mg を単回静脈内投与及びフィネレノン錠 5mg を単回経口投与したときの血漿中及び尿中フィネレノンの薬物動態パラメータ [幾何平均値/幾何 CV% (範囲)] (パート2、PKS) : 試験 16535

Parameter	Unit	Finerenone	
		1 mg i.v. solution N=15	5 mg tablet N=15
AUC	$\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$	44.8/18.6 (30.4-56.7)	97.2/32.8 (50.5-189)
AUC(0-t _{last})	$\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$	44.3/18.8 (30.1-56.2)	96.7/32.8 (50.1-189)
AUC/D	$\text{h/L}\cdot 10^{-3}$	44.8/18.6 (30.4-56.7)	19.4/32.8 (10.1-37.9)
AUC _{norm}	$\text{kg}\cdot\text{h/L}$	3.58/17.2 (2.71-5.10)	1.55/34.6 (0.944-3.60)
C _{max}	$\mu\text{g/L}$	17.7/18.2 (12.0-21.4)	41.5/38.9 (23.6-88.7)
C _{max} /D	$\text{L}\cdot 10^{-3}$	17.7/18.2 (12.0-21.4)	8.29/38.9 (4.72-17.7)
C _{max, norm}	kg/L	1.42/14.6 (1.12-1.79)	0.662/34.0 (0.427-1.30)
t _{max} ^a	h	1.00 (0.750-1.00)	0.750 (0.250-1.50)
t _{1/2}	h	2.10/15.6 (1.59-2.57)	2.12/16.3 (1.62-3.04)
CL	L/h	22.3/18.6 (17.6-32.9)	n.a.
V _{ss}	L	52.6/17.3 (39.7-73.4)	n.a.
V _z	L	67.7/15.3 (51.4-95.7)	n.a.
CL/F	L/h	n.a.	51.4/32.8 (26.4-99.0)
V _z /F	L	n.a.	158/23.5 (106-253)
CL _R	L/h	0.357/27.6 (0.204 - 0.549)	0.357/46.7 (0.115 - 0.761)
%Ae _{ur} ^b	%	1.64/21.9 (1.04 - 2.21)	0.779/44.7 (0.240 - 1.43)

a: median (range)

b: Arithmetic mean/CV% (range)

n.a.: not applicable

Urine was collected over 72hr.

Source: PH-38789/Table 14.4/44

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	1.64%	<30%	肝代謝型
Vd'	52.6/0.935=56.3	>50L	細胞内分布型
EH'	CLH \div CL _{tot} ((371.7/0.935)/1600=0.248)	<0.3	消失能依存型
fuP	0.083	<0.2	蛋白結合依存型

* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

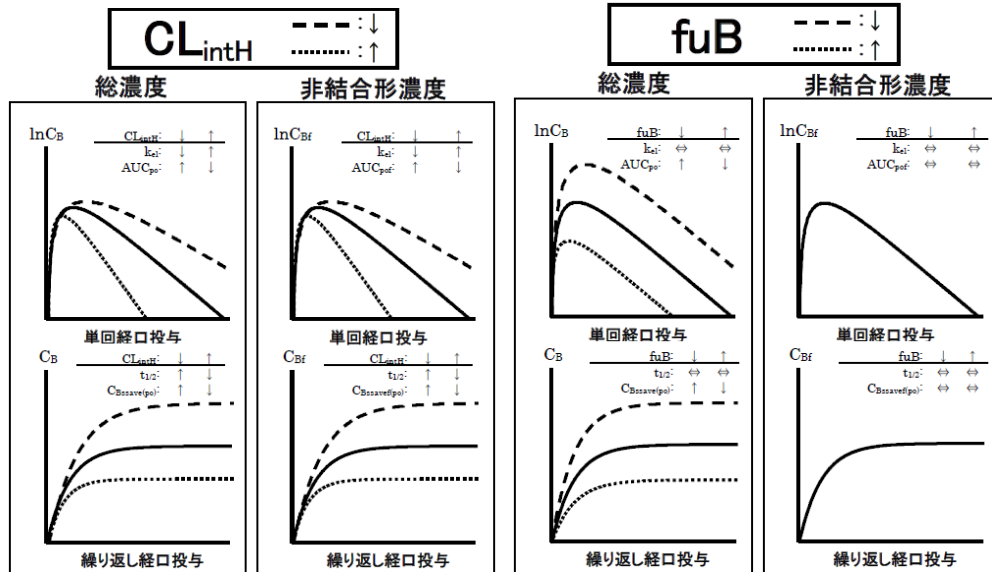
パラメータ	総濃度	パラメータ	非結合形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	$(f_uB/f_uT)VT$	Vdf	VT/f_uT
CLtot	$f_uB \cdot CL_{intH}$	CLtotf	CL_{intH}
CLpo	$f_uB \cdot CL_{intH}/F_a$	CLpof	CL_{intH}/F_a
AUCiv	$D/ f_uB \cdot CL_{intH}$	AUCivf	D/ CL_{intH}
AUCpo	$F_a \cdot D/ f_uB \cdot CL_{intH}$	AUCpof	$F_a \cdot D/ CL_{intH}$
CBssave(po)	$(F_a \cdot D/ \tau) / f_uB \cdot CL_{intH}$	CBssavef(po)	$(F_a \cdot D/ \tau) / CL_{intH}$
t1/2	$0.693 \cdot VT / f_uT \cdot CL_{intH}$		

【各パラメータの変動因子による変化】

パラメータ	総濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < ClintH ↓	fuB ↑ > ClintH ↓
Vd	↑	↔	↑	↑
CLtot	↑	↓	↓	↑
CLpo	↑	↓	↓	↑
AUCiv	↓	↑	↑	↓
AUCpo	↓	↑	↑	↓
CBssave	↓	↑	↑	↓
t1/2	↔	↑	↑	↑
パラメータ	非結合形濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < ClintH ↓	fuB ↑ > ClintH ↓
Vdf	↔	↔	↔	↔
CLtotf	↔	↓	↓	↓
CLpof	↔	↓	↓	↓
AUCivf	↔	↑	↑	↑
AUCpof	↔	↑	↑	↑
CBssavef	↔	↑	↑	↑
t1/2	↔	↑	↑	↑

【薬物動態のグラフ】

①fuBの上昇



②ClintHの低下

丸善『臨床薬物動態学』F章 薬物の体内動態パラメータ値と特徴づけ」より引用

<https://www.maruzen-publishing.co.jp/info/n20107.html>

【蓄積率】

① P.59 1)単回投与及び反復投与(試験 15171)

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

単回及び反復投与時のフィネレノンの薬物動態パラメータ

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

幾何平均値/幾何CV%

※：中央値(範囲)

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

投与間隔 τ = 24 hr

kel = CL/Vd or t_{1/2} の値を使用して算出

日本人健康成人男性 20mg を単回経口投与時の t_{1/2}=1.97hr を使用して算出

τ = n·t_{1/2} より n=12.18

蓄積係数 = 1/[1-(1/2)ⁿ] = 1.00

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

40mg(1日1回): $AUC \tau(\text{day}10)/AUC \tau(\text{day}1)=1630/1220=1.34$

$C_{\max}(\text{day}10)/C_{\max}(\text{day}1)=519/483=1.07$

➤ 承認用量ではない40mg投与での比較であるが、蓄積はほとんどないと推測される

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間 $= (4\sim 5) \times t_{1/2} = (4\sim 5) \times 1.97 = 7.88\sim 9.85 \text{ hr}$

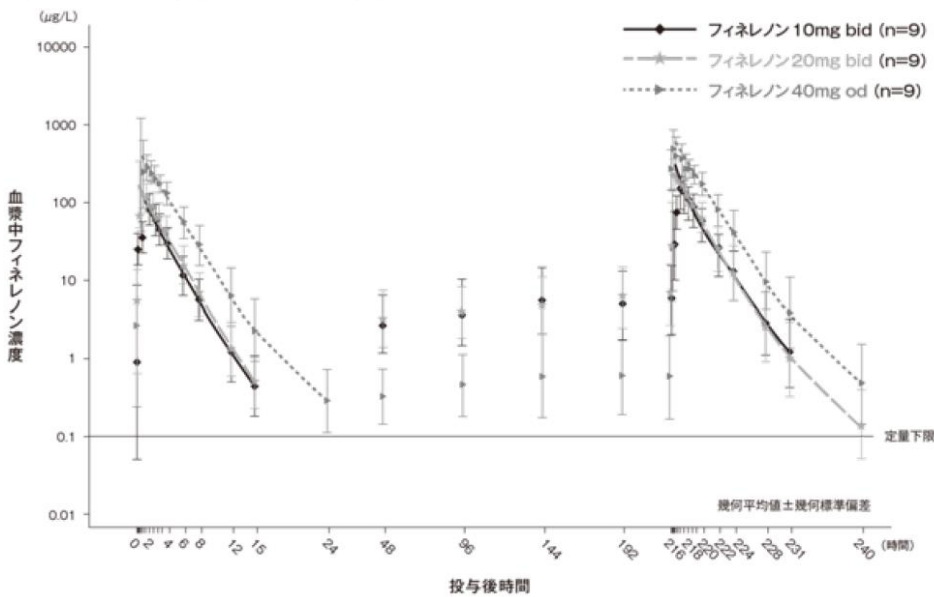
・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

① p.58 (2)臨床試験で確認された血中濃度

1)単回投与及び反復投与(試験 15171)

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

反復投与時の血漿中フィネレノン濃度推移



➤ 1日1回反復投与は用量40mg、10日目の C_{\max} のデータしかないが、上記血中濃度推移からも投与後速やかに定常状態に達していると考えられる。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

<肝機能低下患者での薬物動態>

③ 2.7.6 個々の試験のまとめ p.182

2.7.6.14 【国外試験】肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験: 試験 14510

表 2.7.6.14-2 フィネレノン IR錠 5mg を単回経口投与したときの血漿中総フィネレノン及び尿中フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV% (範囲)〕 (PKS)

Parameter	Unit	Child Pugh A N=9	Child Pugh B N=9	Healthy subjects N=9
AUC	µg·h/L	118/52.5 (52.8 - 253)	150 /31.1 (88.4 - 214)	108/18.3 (90.5 - 146)
AUC(0-t _{last})	µg·h/L	116/52.3 (52.3 - 249)	148/31.1 (87.9 - 212)	108/18.2 (90.1 - 145)
AUC/D	h/L·10 ⁻³	23.5/52.5 (10.6 - 50.6)	30.0/31.1 (17.7 - 42.8)	21.7/18.3 (18.1 - 29.2)
AUC _{norm}	kg·h/L	1.98/44.7 (0.927 - 3.14)	2.45/43.4 (1.39 - 4.50)	1.84/18.7 (1.36 - 2.43)
CL/F	L/h	42.5/52.5 (19.8 - 94.8)	33.4/31.1 (23.4 - 56.6)	46.1/18.3 (34.2 - 55.2)
C _{max}	µg/L	45.9/47.0 (19.5 - 102)	47.2/33.6 (27.9 - 72.4)	47.6/26.3 (34.5 - 73.4)
C _{max} /D	/L·10 ⁻³	9.18/47.0 (3.91 - 20.5)	9.44/33.6 (5.58 - 14.5)	9.52/26.3 (6.90 - 14.7)
C _{max, norm}	kg/L	0.773/39.2 (0.343 - 1.27)	0.772/27.0 (0.497 - 1.13)	0.807/25.3 (0.588 - 1.28)
t _{1/2}	h	2.71/15.5 (2.21 - 3.52)	3.18/34.1 (1.95 - 5.56)	2.29/8.69 (1.97 - 2.69)
t _{max} ^a	h	0.500 (0.50-1.00)	0.500 (0.25-2.50)	0.750 (0.50-1.00)
V _Z /F	L	166/53.0 (77.8 - 349)	153/30.1 (103 - 290)	152/20.9 (112 - 191)
A _{E,ur}	mg	0.0495/54.6 (0.0131 - 0.0866)	0.0524/68.7 (0.000390 - 0.105)	0.0359/36.0 (0.0161 - 0.0552)
%A _{E,ur}	%	0.989/54.6 (0.262 - 1.73)	1.05/68.7 (0.00781 - 2.09)	0.718/36.0 (0.321 - 1.10)
CL _R	L/h	0.351/46.0 (0.179 - 0.601)	0.193/337 (0.00387 - 0.538)	0.310/33.5 (0.177 - 0.445)

a: median (range)

Urine was collected over 72h following administration.

Arithm. mean/CV% (range) for A_{E,ur} and %A_{E,ur}, and geom. mean/CV% (range) for CL_R

Source: PH-38432/Table 14.4/16, 14.4/20, 14.4/25, 14.4/70

③2.7.6 個々の試験のまとめ p.186/1468 より

(抜粋)血漿中フィネレノンの非結合同型分率は、CP-A 患者(11.1%)及び健康被験者(11.5%)に比べ、CP-B 患者(12.9%)でわずかに高かった。全体として、血漿中非結合同型フィネレノンの曝露量(AUC_u)の幾何平均値は、健康被験者(12.4 µg·h/L)に比べ肝機能障害患者(CP-A 患者:13.0 µg·h/L、CP-B 患者:19.3 µg·h/L)で高値を示した。

表 2.7.6.14-3 フィネレノン IR錠 5mg を単回経口投与したときの血漿中非結合同型フィネレノンの薬物動態パラメータ〔幾何平均値／幾何 CV% (範囲)〕 (PKS)

Parameter	Unit	Child Pugh A N=9	Child Pugh B N=9	Healthy subjects N=9
AUC _u	µg·h/L	13.0/53.4 (5.33 - 29.1)	19.3/25.0 (12.6 - 25.9)	12.4/24.1 (8.56 - 18.4)
CL _u /F	L/h	384/53.4 (172 - 938)	259/25.0 (193 - 396)	402/24.1 (271 - 584)
C _{max,u}	µg/L	5.09/50.7 (1.97 - 11.8)	6.07/38.7 (3.74 - 10.6)	5.46/28.5 (3.64 - 8.14)
f _u	%	11.1/6.60 (9.90 - 12.2)	12.9/15.9 (9.93 - 17.7)	11.5/9.86 (9.12 - 12.6)

Source: PH-38432/Table 14.4/10, 14.4/29

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目	決定因子	肝機能に応じた変化率			推測される変化 ↓、↑、↔
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
V _Z /F	(f _{uB} /f _{uT})VT	166/152=1.09	153/152=1.01	-	↔
CL _{tot} /F	f _{uB} ·CL _{intH} /F _a	42.5/46.1=0.92	33.4/46.1=0.72	-	↓
AUC _{p0}	F _a ·D/f _{uB} ·CL _{intH}	118/108=1.09	150/108=1.39	-	↑

AUCpof	Fa·D/CLintH	13.0/12.4=1.04	19.3/12.4=1.56		↑
t1/2	0.693·VT/fuT·CLintH	2.71/2.29=1.18	3.18/2.29=1.39	-	↑
fuB	-	11.1/11.5=0.97	12.9/11.5=1.12	-	⇔

<fuB の変動について>

項目	軽度低下	中等度低下	重度低下
fuB の変化率(実測値)	0.97	1.12	-
fuB 変化率 (=AUCpof/AUCpo)	1.04/1.09=0.95	1.56/1.39=1.12	-
fuB 予測変化率 (CLR 変化率*)	1.13	0.62	-

* 肝機能障害時に CLintR は変化ないと仮定した場合、CLR(fuB・CLintR)の変化率を fuB 変化率と推定

(考察)本薬のタンパク結合率は 91.7%と高く、主な結合蛋白は血清アルブミンであることから、肝機能障害時に fuB の減少は考えにくい。よって、軽度・中等度低下では fuB はほとんど変化しないと考えられる。

③実データの変化をもとに特徴づけから予測される変動因子の変化を推測する

<肝機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)>

項目	軽度低下	中等度低下	重度低下
fuB	⇔	⇔	-
CLintH (=1/AUCf)	↓ (1/1.04=0.96 倍)	↓↓ (1/1.56=0.64 倍)	-

* 各変動因子について、矢印の数で変化率の相対的な大きさを表示する

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

肝機能変化時の用量調節について記載なし

重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類 C)のある患者は禁忌

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。

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。

<考察>

・Binding Sensitive の薬剤であるが、軽度および中等度において fuB 上昇はほとんどないと考えられる。しかし、中等度肝障害時に CLintH は正常時の 0.64 倍であり、非結合形フィネレノン濃度の上昇が考えられるので副作用発現には注意が必要。

・重度肝機能障害時にはデータなく、試験でも除外されている。中等度肝機能障害時のデータを元に考えると、重度肝機能障害においても更に CLintH 低下による非結合形濃度が上昇する可能性があることから禁忌は妥当。

<腎機能低下患者での薬物動態>

③ 2.7.6 個々の試験のまとめ p.139

表 2.7.6.12-2 フィネレノン IR錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中総フィネレノン及び尿中フィネレノンの薬物動態パラメータ [幾何平均値/幾何 CV% (範囲)] (PKS)

Parameter	Unit	Normal renal function	Mild renal impairment	Moderate renal impairment	Severe renal impairment
		(healthy subjects) CL _{CR} >80 mL/min N=8	CL _{CR} 50 - 80 mL/min N=8	CL _{CR} 30 - <50 mL/min N=8	CL _{CR} <30 mL/min N=9
Plasma					
AUC	μg·h/L	218/25.9 (138-296)	221/58.7 (88.1-440)	411/74.5 (114-1230)	317/83.3 (60.0-773)
AUC _{norm}	kg·h/L	1.76/28.3 (1.20-2.66)	1.65/58.8 (0.670-3.17)	3.26/75.6 (1.01-9.81)	2.54/97.5 (0.408-5.87)
AUC/D	(h/L)·10 ⁻³	21.8/25.9 (13.8-29.6)	22.1/58.7 (8.81-44.0)	41.1/74.5 (11.4-123)	31.7/83.3 (6.00-77.3)
AUC(0-t _{last})	μg·h/L	217/25.9 (138-295)	219/58.5 (87.5-435)	410/74.8 (113-1230)	315/83.9 (59.0-771)
C _{max}	μg/L	95.5/32.3 (67.4-146)	105/49.1 (58.3-235)	123/53.1 (51.8-256)	88.4/58.1 (24.7-166)
C _{max, norm}	kg/L	0.772/32.4 (0.512-1.20)	0.785/55.5 (0.355-1.55)	0.971/48.3 (0.456-2.05)	0.710/66.8 (0.168-1.40)
C _{max} /D	(1/L)·10 ⁻³	9.55/32.3 (6.74-14.6)	10.5/49.1 (5.83-23.5)	12.3/53.1 (5.18-25.6)	8.84/58.1 (2.47-16.6)
t _{max} ^a	h	0.625 (0.500-2.00)	0.625 (0.500-3.00)	0.625 (0.500-0.750)	0.750 (0.500-4.00)
t _{1/2}	h	2.21/14.7 (1.89-2.76)	2.26/29.2 (1.32-3.47)	3.00/30.9 (1.83-4.83)	2.78/45.8 (1.28-4.56)
MRT	h	2.85/19.1 (2.29-4.15)	2.94/36.3 (2.24-6.65)	3.81/35.9 (2.29-6.81)	3.87/37.5 (2.48-6.63)
CL/F	L/h	45.9/25.9 (33.8-72.4)	45.3/58.7 (22.7-114)	24.3/74.5 (8.15-87.4)	31.6/83.3 (12.9-167)
V _z /F	L	146/25.1 (94.3-201)	148/39.9 (92.0-322)	105/48.0 (56.8-265)	127/44.8 (79.0-308)
Urine					
A _{E,ur} ^b	μg	81.0/30.8 (39.3-128)	48.2/22.9 (23.4-85.1)	76.6/61.5 (6.06-212)	37.5/22.0 (7.94-65.9)
%A _{E,ur} ^b	%	0.810/0.308 (0.393-1.28)	0.482/0.229 (0.234-0.851)	0.766/0.615 (0.0606-2.12)	0.375/0.220 (0.0794-0.659)
CL _R	L/h	0.347/21.4 (0.284-0.484)	0.197/53.1 (0.0721-0.326)	0.133/51.0 (0.0530-0.245)	0.0931/121.1 (0.0156-0.190)

a: median (range)

b: arithmetic mean / SD (range)

Source: PH-36810/Table 14.4/9, 14.4/41

2.7.6.12 【国外試験】腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験:試験 14509

表 2.7.6.12-3 フィネレノン IR錠 10mg を単回経口投与したときの血漿中非結合型フィネレノンの薬物動態パラメータ [幾何平均値/幾何 CV% (範囲)] (PKS)

Parameter	Unit	Normal renal function	Mild renal impairment	Moderate renal impairment	Severe renal impairment
		(healthy subjects) CL _{CR} >80 mL/min N=8	CL _{CR} 50 - 80 mL/min N=8	CL _{CR} 30 - <50 mL/min N=8	CL _{CR} <30 mL/min N=9
AUC _u	μg·h/L	23.0/23.5 (16.4-30.3)	22.8/55.9 (9.21-45.8)	42.3/76.7 (11.5-127)	33.7/78.7 (6.81-78.0)
AUC _{u, norm}	kg·h/L	0.186/26.4 (0.142-0.280)	0.170/54.8 (0.0700-0.330)	0.335/79.1 (0.101-1.02)	0.270/92.4 (0.0463-0.593)
C _{max, u}	μg/L	10.1/31.6 (7.35-15.5)	10.8/44.4 (6.23-22.1)	12.6/52.7 (5.19-26.5)	9.40/53.9 (2.81-17.4)
C _{max, u, norm}	kg/L	0.0815/32.0 (0.0559-0.127)	0.0810/50.1 (0.0398-0.148)	0.0999/49.6 (0.0457-0.212)	0.0755/62.2 (0.0191-0.147)
CL _u /F	L/h	435/23.5 (330-611)	439/55.9 (218-1090)	237/76.7 (78.7-873)	297/78.7 (128-1470)
f _u	%	10.6/6.4 (9.41-11.9)	10.3/5.8 (9.43-11.2)	10.3/6.6 (9.03-11.0)	10.6/6.3 (9.62-11.4)

Source: PH-36810/Table 14.4/9, 14.4/10

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目	決定因子	腎機能変化に応じた変化率			推測される変化 (↓、↑、↔)
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
V _z /F	(fuB/fuT)VT	148/146= 1.01	105/146= 0.72	127/146= 0.87	↓
CL _{tot} /F	fuB·CL _{intH} /Fa	45.3/45.9= 0.99	24.3/45.9= 0.53	31.6/45.9= 0.69	↓
AUC _{po}	Fa·D/fuB·CL _{intH}	221/218= 1.01	411/218= 1.89	317/218= 1.45	↑
AUC _{prof}	Fa·D/CL _{intH}	22.8/23.0 =0.99	42.3/23.0 =1.84	33.7/23.0 =1.47	↑
t _{1/2}	0.693·VT/fuT·CL _{intH}	2.26/2.21= 1.02	3.00/2.21= 1.36	3.87/2.21= 1.75	↑
fuB	—	10.3/10.6= 0.97	10.3/10.6= 0.97	10.6/10.6= 1.00	↔

<fuB の変動について>

項目	軽度低下	中等度低下	重度低下
fuB の変化率(実測値)	0.97	0.97	1.00
fuB 変化率 (=AUCpof/AUCpo)	0.99/1.01=0.98	1.84/1.89=0.97	1.47/1.45=1.01

➤ 腎機能低下時に fuB はほとんど変化しないと考えられる。

<腎機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)>

項目	軽度低下	中等度低下	重度低下
fuB	⇔	⇔	⇔
CLintH (=1/AUCf)	↓ (1/0.99=1.01 倍)	↓↓ (1/1.84=0.54 倍)	↓↓ (1/1.47=0.68 倍)

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

6. 用法及び用量

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。

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。

<考察>

本薬は肝代謝型であるが、中等度、重度で AUC の増加が認められた。腎の寄与率が非常に低い(1.64%)ことから考えると、中等度・重度での AUCpof 増加(約 1.8 倍、1.5 倍)の原因は CLintH 低下と考えられる。

eGFR が 60mL/min/1.73m² 未満では半量に減量して開始するのは妥当

【薬力学に関する検討】

審査報告書には記載なし

<参考>

③申請資料概要 2.7.2 臨床薬理試験

①2.7.2.2.5.6.2 曝露-血清カリウムに関する母集団薬物動態-薬力学解析(解析 20955) p.167

試験 16244 における血清カリウムの母集団 PKPD モデル及びそれに基づくシミュレーションにより、相反する二つの所見が観察された。フィネレノンはプラセボに比べると血清カリウム濃度を上昇させ、血清カリウムの母集団 PKPD モデルに基づく、フィネレノンは血清カリウム濃度を上昇させ、最も強い影響は高用量(20mg)で認められると考えられる。

図 2.7.2.2-40(A)は、用量漸増を行わない場合の用量-反応関係を示す。しかしながら、実際の用量漸増の手順において逆の関係がみられ、用量-反応関係を打ち消す方向に働く。すなわち、血清カリウム濃度が高すぎる患者は用量漸減されるが、血清カリウム濃度が低すぎる患者は漸増されることにより、フィネレノンの投与量と血清カリウム濃度とは逆相関であることが明らかとなった。試験 16244 では、用量-反応関係に対する用量漸増の影響は、フィネレノンの薬物動態

と薬力学の関係よりも強く、その結果、投与量と血清カリウムとの間に逆相関が生じたと考えられる。(以下省略)

p.171 結論より抜粋

・フィネレノンはプラセボに比べると血清カリウム濃度を上昇させる。シミュレーションに基づく用量漸増を行わない場合の曝露-反応関係では、曝露量の増加に伴い、反応が単調に増加するが、試験 16244 では用量漸増法を用いたため、同様の曝露-反応 関係は認められず、フィネレノンの投与量と血清カリウム濃度との間に逆相関が生じた。血清カリウム濃度が高い患者は用量漸減されるか投与中断となる一方で、血清カリウム濃度が低い患者は 20mg まで用量漸増される可能性が高い。

②2.7.2.2.5.6.3 主要評価項目及び主な副次評価項目における曝露量とイベント発現までの時間の関係に関する解析 (解析 18524)

p.175 結論

試験 16244 を対象とした主要評価項目である腎複合エンドポイント及び主な副次的評価項目である心血管複合エンドポイントの曝露-反応解析により、概して、フィネレノンの曝露量が高い患者は、多くの治療効果が得られることが示唆された。しかしながら、低いフィネレノン濃度で EC50(=0.166 μ g/L)及び 90%有効濃度(EC90)(フィネレノン 20mg1 日 1 回投与時での一般的な Cmax よりも 109 倍低い)に達するため、フィネレノン 20mg を投与された患者における主要評価項目である腎複合エンドポイントに対する影響はほぼ飽和しているようである。主要評価項目の最大ハザード減少は 36.1%と推定された。

腎及び心血管におけるハザードに影響を及ぼすいくつかの予後因子(フィネレノンの曝露量とは独立)がモデルに組み込まれた。その中には、UACR 高値や eGFR 低値などの既知の危険因子が含まれるが、SGLT2 阻害薬の併用(期間の割合が本薬投与期間中の 50%以上)も主要評価項目のハザードを 50.7%(95%CI: 29.8%~71.6%)低下させることから、フィネレノンの薬剤効果と相加効果があることが示唆された。

(考察)

- ・有効性(腎複合エンドポイント)においては本薬 20mg で既に効果は最大となっていると推測される。
- ・一方、血清カリウム濃度については用量漸増を行わない場合、曝露量の増加に伴いカリウム濃度は上昇すると推測されることから、臓器障害により曝露量の増加が想定される場合は血清カリウム濃度の上昇などの副作用に注意し、低用量から開始するのが妥当と考える。

文献評価シート

薬物名 (一般名) : フィネレノン

製品名 (医薬品名) : ケレンディア錠

論文名 : Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes

N Engl J Med 2021;385:2252-63.

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction 1. 研究目的の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.2253 Introduction 下から 10 行目~ we evaluated~
Introduction の限界点 ・微量アルブミン尿 CKD ステージ 3~4、顕性アルブミン尿 CKD ステージ 2~4 の 2 型糖尿病患者において、フィネレノンはプラセボに比べて腎アウトカムを改善させる可能性が既に示されている (FIDELIO-DKD)。本試験の結果を踏まえ、2 型糖尿病合併の CKD 患者で、CKD ステージ 1~4 で、微量アルブミン尿~顕性アルブミン尿の幅広い範囲の患者において、フィネレノンが腎アウトカム、心血管アウトカムを改善させる可能性がある		

ることを示すよう意図されているが、両試験の結果を踏まえ一般化する際は、オーバーラップする範囲の患者に
適応されるのではないか

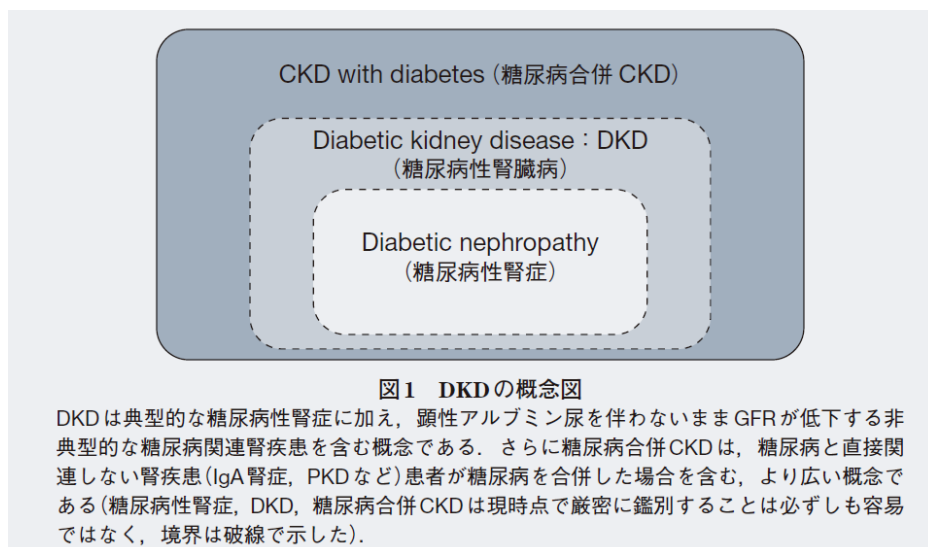
Method		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.2253 Trial design and oversight p.2254 Trial procedures 7行目
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.2253 Patients Supplementary Appendix p.32 FigureS1 p.36 FigureS3 p.5 Protocol 2.Synopsis Diagnosis and main criteria for inclusion/exclusion
4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコル) についての記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.2254 Trial procedures Supplementary Appendix p.34 FigureS2 p.27-28 Serum Potassium Monitoring and Management of Hyperkalemia 血清 K 値を注意深く監視し用量調節する手順の記載あり 高 K 血症には調査者の裁量で現地ガイドラインに基づき potassium-lowering agents の投与可 ・患者は特に K 制限への助言なく通常の食事を維持し、カリウムサプリメント摂取可(調査者の注意深い監視のもと) ・試験薬中止推奨の基準記載あり
5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.2254 Outcomes 各臨床イベントの定義は Supplementary Appendix p.19-26 に記載あり ・ p.20 に心不全による入院の定義が設定されているが、主治医による判断の違い、国など環境の違いで結果に違いが出るのではないか?
6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table 1. HbA1c、 Urinary albumin-to-creatinine ratio eGFR
7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	アウトカムについては変更なし
8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 α 、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側 (片側) 検出についての記載を含む。 検出力 : 90%、事前に設定した差 : 20%低下 (主要評価項目のイベント) イベント症例数 : 976 例、 α : 0.05	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Statistical Analysis1 行目～ 目標イベント例数の記載あるが、目標症例数は記載なし

9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	中間解析は実施された プロトコールに詳細な記載あり
11. ブラインドについての記載があるか(患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Trial Design and Oversight double-blind Supplementary Appendix p.4
12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Statistical Analysis 8 行目～
13. 資金提供者と他の支援者(薬剤の供給者など)の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.2253 Trial design and oversight ページ右上 2 行目 The trial was designed and supervised~ 9 行目 The sponsor conducted the analyses~

Method の限界点

- ・血清 K 値の管理について、地域間差、調査者間の差があると考えられ、結果に影響を及ぼす可能性あり
- ・DKD は典型的な糖尿病性腎症に加え、顕性アルブミン尿を伴わないまま GFR が低下する非典型的な糖尿病関連腎疾患を含む概念であり、糖尿病性腎症、DKD、糖尿病合併 CKD は現時点で厳密に鑑別することは難しい(エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018 より)。一般化の際は当該試験参加者の適格基準を確認する必要あり
- ・地域間で標準治療が異なり、また人種差、食事、生活状況の違いから結果への影響が懸念される。
- ・最大忍容用量の RAS 阻害薬を併用することとなっているが、日本は欧米より承認用量低く、地域間で結果の違いが出るのではないか?
- ・医薬品開発のための臨床試験であるため、企業の関与がある

<参考>



日本腎臓学会エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018 p.104 図 1 DKD の概念図より引用

Results		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.2255 patient Supplementary Appendix p36 Figure S3
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(脱落者)や追跡不能者が理由とともに記載されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.2255 patient

<p>その人数は結果に影響をあたえるものではないか。</p>		<p>Supplementary Appendix p36 Figure S3</p> <p>どちらの群も脱落例の人数はほぼ同数であり、結果への影響はあまりない</p>
<p>16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。 募集期間：2015.9～2018.10 追跡期間（中央値）；3.4年</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.2255 1 行目 左側の最後の段落～</p>
<p>17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input checked="" type="checkbox"/>NA</p>	
<p>18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.2256 Table1 Supplementary Appendix p32 Figure S1 p37 Figure S4 p46 Table S1</p> <p>・ UACR300 以上が半数、eGFR 60mL/min 未満は約 4 割 ・ 白人が 7 割であり、肥満度や食習慣、DM の併用薬剤、RAS 阻害薬の用量など日本人と異なる</p>
<p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>有効性解析集団 p.2254 Statistical Analysis 上から 5 行目</p> <p>安全性解析集団 p.2255 上から 5 行目</p>
<p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.2255 Effectrs on Primary Composite Outcome and Components</p> <p>主要評価項目 Fig 1 & 2 Supplementary Appendix p38 Figure S5</p> <p>副次的評価項目 Figs. 2 Supplementary Appendix p40 Figure S7</p> <p>副次評価項目は有意差なし</p>
<p>21. 解析で得られる P 値が記載されているか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.2260 Fig.2</p> <p>主要評価項目のみ記載 （最初の副次評価項目が有意差なかったため、それ以降の副次評価の検定はしない）</p>
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>p.2257 Safety Outcomes and Vital Signs</p> <p>p.2261 Table2 Supplementary Appendix p58 Table S8 p60 Table S9 p61 Table S10</p>
<p>Result の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 高 K 血症は本薬の既知の有害事象であるが、発現率は本試験では K 保持性利尿薬は併用禁止であったことに留意する。 ・ Covid-19 パンデミック中に試験は実施されており、試験の来院ができなかったり(28.5%)、一時的な試験レジ 		

メンの中断(9.5%)が起こっている (→結果には大きな影響は与えていないと考えられる) (p.2255 左下から 8 行目)

- ・ 主要評価項目 (心血管複合エンドポイント) の結果は点推定値で 13%低下、95%CI 上限値では 2%低下と事前に設定した差 (20%) に比べて控えめ。一方で、先の試験 (FIDELIO-DKD 試験) の副次評価項目の結果と同様なので妥当との意見もあり。

- ・ 副次評価項目である腎複合エンドポイントは有意差なし

Discussion		
23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	主要評価項目の統計的有意差について特段述べていない。 p.2259 左 2 段落目～ : 「FIDELIO-DKD 試験と共に心血管のベネフィットは臨床的に意味があった」と述べている (差については述べていない)
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.2262 右 1 行目～ the generalizability of～
25. 試験の限界について記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.2259 右 2 段落目 上から 13 行目 Although the effects of finerenone treatment～ p.2262 左 最後の段落 The Covid-19 pandemic～ ・ 心血管複合エンドポイントの結果に大きく影響を与えたコンポーネントは「心不全による入院」 ・ 腎複合エンドポイントは有意差なし
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.2259 左 In the present trial～ FIDELIO-DKD trial の結果も一緒に考慮している部分あり p.2262 右 最後の段落 In the FIGARO-DKD trial,～
<p>Discussion の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 副次評価項目である腎複合エンドポイントの有意差なしの結果ではあるが、それを主要評価項目にしている FIDELIO-DKD の試験結果も加味し、更に糖尿病性腎症にも効果ありと結論付けていいの疑問。 ・ FIDELIO-DKD の試験の副次評価項目である心血管複合エンドポイントでも有意差ありとしているので、本試験の結果と合わせて、フィネレノン は心血管イベントに対して有効性があると言える結果となっている ・ 本試験では SGLT-2 阻害薬や GLP-1 受容体作動薬の使用率は低かったことから、本試験の結果をもって併用による更なる効果があるとまでは言えない。 		

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

主要評価項目：心血管複合エンドポイント

<試験結果>

	outcome(+)	outcome(-)	
介入群	a 458	b 3228	(a + b) 3686
対照群	c 519	d 3147	(c + d) 3666
	(a+c) 977	(b+d) 6375	

<結果の評価>

介入群の発生率： $a/(a+b)=458/3686$ 12.4%=EER
対照群の発生率： $c/(c+d)=519/3666$ 14.2%=CER
RR (相対リスク) = $EER/CER=12.4/14.2=0.873 < 1$
RR < 1 : 介入群の方が効果大 RR > 1 : 介入群の方が効果が劣る (害がある)
RRR(相対リスク減少率) = $1-RR=1-0.873=0.127$
ARR(絶対リスク減少率) = $CER-EER=0.142-0.124=0.018$
NNT(治療必要数) = $1/ARR=1/0.018=56$ (小数点以下を切り上げて整数値で表す)
⑨NNTは必ず追跡期間を併記 (追跡期間により結果が変わるため)
NNT=56 (追跡期間：3.4年)
NNT2桁で有用性あり 1桁でかなり効果期待できる

審査報告書評価シート

薬物名(一般名): フィネレノン

製品名(医薬品名): ケレンディア®錠10mg、同錠20mg

参考資料: 審査報告書令和4年1月19日(審査報告(1)令和3年12月17日、審査報告(2)令和4年1月18日)、添付文書(2022年9月第3版)、医薬品リスク管理計画書(令和4年6月)

<承認審査の評価>

①審査の概要

1. 有効性

7.R.2.1 国際共同第Ⅲ相試験(試験16244及び試験17530)における本薬の有効性の評価結果について

申請者 (P.54に記載)
機構 (P.55に記載)
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 「17. 臨床成績」「17.1 有効性及び安全性に関する試験」において記載あり。 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(試験16244、FIDELIO-DKD) P.5 17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験(試験17530、FIGARO-DKD) P.6
意見 ・申請者も機構も対象の腎障害の程度の範囲が異なる2つの検証試験で、各試験で設定された主要評価項目についてプラセボに対する優越性が示された(ハザード比が1を超えていない)ことから、臨床的に意義のある有効性が示されたとしているが、標準治療に本薬を上乗せすることで各主要複合エンドポイントが17%、13%改善することの臨床的意義については記載されていない。 ・標準治療で十分な効果が得られていない患者にとっては、少しでも予後改善効果があれば良いという解釈となるか。

7.R.2.2 国際共同第Ⅲ相試験(試験16244 及び試験17530)に日本が参加したことの妥当性について

申請者 (p.56に記載)
機構 (p.57に記載)
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 該当なし
意見 ・日本人のみでこれだけの大規模臨床試験を2試験実施することは不可能であることから、内因性及び外因性民族的要因に大きな違いがないのであれば、国際共同試験に日本が参加したことは妥当

7.R.2.3 日本人における本薬の有効性について

申請者 (p.57に記載)
機構 (p.61に記載)
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 5. 効能又は効果に関連する注意 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. 臨床成績

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(試験16244、FIDELIO-DKD)

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験(試験17530、FIGARO-DKD)

意見

試験17530の結果の記載について、審査報告書(p.52)では、腎複合エンドポイントの中の「腎不全」のハザード比は4.53など各イベントの記載があるが、添付文書(P.6)では主な副次評価項目(腎複合エンドポイント)のみの記載となっているため、ハザード比は1を少し超えている程度にしか思えない。審査報告書と同様に掲載したほうがいいのではないか。

7.R.2.4 併用薬の影響について

申請者 (p.63に記載)

機構 (p.67に記載)

専門委員 (p.98に記載)

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

5. 効能又は効果に関連する注意

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. 臨床成績

※3 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受容体拮抗薬が最大忍容量で投与されている患者を組み入れた。

意見

・機構は、ACE阻害薬又はARBが最大忍容量で投与されていることが本薬の有効性の発現に必須の要件ではないと判断しているが、両試験ともにACE阻害薬又はARBが最大忍容量で投与されている患者集団の結果であったことを考慮すると、本薬投与開始前にACE-I又はARBの用量は各患者において適切であるか確認する必要があるのではないか？

2. 安全性

7.R.3.1 高カリウム血症について

申請者 (P.67に記載)

機構 (p.68に記載)

専門委員 (P.98に記載)

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

2. 禁忌 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

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。

意見

・申請者、機構ともに血清カリウム値が 4.8 超 5.0 mmol/L 以下及び 5.0 mmol/L 超の高カリウム血症の患者で、臨床上許容できない安全性の懸念は示されていないとしているが、臨床試験ではプロトコールに則った血清カリウムの測定や用量調節を行った結果であることから、少なくともプロトコールと同様の頻度(1ヶ月、4ヶ月→4ヶ月毎→12ヶ月毎)で定期的な血清カリウム値の測定を行うことが重要。

7.R.3.2 カリウム保持性利尿薬との併用について

申請者 (p.73に記載)
機構 (p.73に記載)
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 10.2 併用注意
意見 ・カリウム保持性利尿薬と本薬の併用を禁忌とする必要まではないとの判断に異論はないが、臨床試験ではカリウム保持性利尿剤を投与中の患者は除外され、試験期間中の併用も禁止されていたことに留意しておくほうが良いか。 ・臨床では本薬とは別の適応症(診療科)で既にカリウム保持性利尿薬やK製剤、K吸着剤を服用している患者に投与されることがあるのではないかな？

7.R.4 腎機能別の有効性及び安全性について

申請者 (p.77に記載)
機構 (p.85に記載)
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 5. 効能又は効果に関連する注意 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/1.73m ² 未満の患者には・・・ 8. 重要な基本的注意 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・・・ 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1.2 高カリウム血症の発現リスクが高い患者 9.2.1 重度の腎機能障害患者
意見 ・審査内容を反映した記載がされている。 ・試験16244(主要評価項目:腎複合エンドポイント)の全体集団における各腎機能グループのハザード比は点推定値で1を超えていないものの、eGFR25以上45未満のグループで効果が小さい傾向(HR0.86)。試験17530(副次評価項目:腎複合エンドポイント)の全体集団でもeGFR45以上60未満のグループでハザード比の点推定値は1を超えており、eGFR25以上45未満のグループも点推定値0.92と効果小さい(表60,61参照)。⇒腎機能低下者では腎の効果は小さい傾向があるのではないかな？ ・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添付文書にも記載されており、併せて腎機能低下者での腎保護効果についても注意しておく必要があるか。

3. その他

7.R.5 効能・効果及び投与対象について

申請者 (p.85に記載)
機構 (p.87に記載) 専門委員 (p.99に記載)
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 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。 5. 効能又は効果に関連する注意 17. 臨床成績 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(試験16244、FIDELIO-DKD) 17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験(試験17530、FIGARO-DKD)

意見

・審査内容を反映した記載がされている。
・試験16244 及び試験17530 で投与対象とならなかった患者への本薬の有効性及び安全性に関する情報は不十分である。臨床試験での投与対象(糖尿病性腎臓病でUACR 30 mg/g以上の患者)に本薬を投与することを原則とし、対象外へ投与する場合は、投与の適否を十分に検討し、投与の際には注意深く観察する必要があるのではないか。

7.R.6 本薬投与開始後に末期腎不全に至った患者において本薬を投与継続する意義について

申請者 (p.89に記載)

機構 (p.91に記載)

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

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。

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]

意見

審査内容を反映した記載がされている。

4. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

7.R.1 本薬の臨床的位置付けについて

申請者 (p.53に記載)

機構 (p.54に記載)

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

なし

意見

・審査内容を反映した記載がされている。
・標準治療および新たな治療法を追加しても効果不十分な患者において本薬は治療の選択肢となると考えられるが、標準治療への本薬の上乗せ効果が十分に示されているかは、個々に評価する必要があるのではないか？
・SGLT2阻害薬とは作用機序が異なることは分かるが、本薬との優先順位については議論されていない。

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

項目(高カリウム血症)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討)

カリウム保持性利尿薬やK製剤など併用時の高カリウム血症の発現状況については確認が必要か

2. 重要な潜在的リスク

項目(腎機能低下)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討)

特になし

3. 重要な不足情報

項目(該当なし)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討)

特になし

③ コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

ケレンディア錠(適応症:2型糖尿病を合併する慢性腎臓病)

1日1回 1回20mgの場合 213.1円/錠⇒(1ヶ月)6393円

フォシーガ錠(適応症:慢性腎臓病)

1日1回 1回10mg 264.9円/錠⇒(1ヶ月)7947円