

2型糖尿病を合併する慢性腎臓病における

フィネレノンの血管ステイフネスと

心腎バイオマーカーに対する効果

(FIVE-STAR)

Effects of **F**inerenone on **V**ascular stiffn**E**ss and cardiorenal biomarker**S**

in **T**ype 2 di**A**betes and ch**R**onic kidney disease

(FIVE-STAR)

研究計画書

研究代表医師：野出孝一

所属：佐賀大学医学部附属病院 循環器内科

住所：〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島 5-1-1

連絡先：TEL 0952-34-2364

作成年月日：2024年6月25日

版数：第1.4版

秘密の保全について

本研究計画書に含まれる情報は、本研究に直接関わる者、認定臨床研究審査委員会および本研究を実施する医療機関の審査組織等の委員、厚生労働大臣を含む当局職員を除き、第三者に開示してはならない。また、本研究計画書に含まれる情報は、事前の書面による研究代表医師の承諾なしに本研究の実施および評価以外の目的に利用してはならない。

改訂履歴

版数	作成日・改訂日	改訂理由	施行予定日
第 1.0 版 (初版)	2023/1/27	新規作成	—
第 1.1 版	2023/4/12	修正のため	2023/5/1
第 1.2 版	2023/6/30	修正のため	2023/7/1
第 1.3 版	2023/10/20	修正のため	2023/11/1
第 1.4 版	2024/6/25	修正のため	2024/8/13

目次

研究の概要	9
1. 研究の背景および目的	12
1.1. 研究の背景	12
参考文献	13
1.2. 研究の目的	16
2. 研究の内容	16
2.1. 評価項目	16
2.2. 研究方法（臨床研究の種類・デザイン）	19
2.3. 研究方法（臨床研究の手順）	19
2.4. 試験薬の投与方法	20
2.4.1. 試験薬の投与方法	20
2.4.2. 試験薬の中止基準	20
2.5. 試験薬の取り扱いに関する規定（管理・交付手順）	20
2.5.1. 試験薬の中央管理	20
2.5.2. 試験薬の各実施医療機関への交付	20
2.5.3. 試験薬の研究参加者への処方と管理	21
2.6. ブラインドに関する規定	21
2.7. 研究全体の中止基準	21
2.7.1. 中止・終了の手続き	21
2.8. 無作為化の手順	22
2.9. 原資料	22
2.10. 症例報告書の取扱い	22
2.11. CRF の内容確認と問合せ	23
3. 組み入れ基準	23
3.1. 対象患者	23
3.2. 選択基準	23
3.3. 除外基準	24
3.4. 研究参加者ごとの中止基準	25
3.5. 研究を中止した研究参加者の取扱い	25
4. 研究の対象者に対する治療	25
4.1. 観察・検査スケジュール	25
4.2. 患者の登録	28
4.2.1. 適格性判定、登録・割付時 検査項目	28
4.2.2. 患者背景情報	29
4.3. 規定 Visit の観察・検査項目	29
※ 家庭血圧の測定方法は、日本高血圧協会の血圧手帳を参照し、原則、朝の測定結	

果を収集する。	31
4.4. 随時の観察・検査項目	31
4.5. 中央測定検査	31
4.6. 試験薬の概要	32
4.6.1. 実薬	32
4.6.2. プラセボ	32
4.6.3. 効能・効果	32
4.6.4. 用法・用量	33
4.6.5. 使用上の注意	33
4.6.6. 特定の背景を有する患者に関する注意	34
4.6.6.1. 合併症・既往歴等のある患者	34
4.6.6.1.1. 血清カリウム値が 5.0mEq/L 超 5.5mEq/L 以下の患者	34
4.6.6.1.2. 高カリウム血症の発現リスクが高い患者	34
4.6.6.2. 腎機能障害患者	34
4.6.6.2.1. 重度の腎機能障害患者	34
4.6.6.3. 肝機能障害患者	34
4.6.6.3.1. 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者	34
4.6.6.3.2. 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者	34
4.6.6.4. 生殖能を有する者	34
4.6.6.5. 妊婦	35
4.6.6.6. 授乳婦	35
4.6.6.7. 小児等	35
4.6.7. 併用禁忌（併用しないこと）	35
4.6.8. 併用注意（併用に注意すること）	36
4.6.9. 副作用	37
4.6.10. 重大な副作用	38
4.6.11. その他の副作用	39
4.7. 観察期間中の併用薬規定	39
5. 有効性および安全性の評価	39
5.1 主要評価項目	39
5.2 副次評価項目	39
5.3 その他の評価項目	39
5.4. 安全性評価項目	40
5.4.1. 有害事象の評価	40
5.4.2. 重症度	40
5.4.3. 重篤性	40
5.4.4. 研究の実施との因果関係	41

5.4.5.	試験薬との因果関係.....	41
5.4.6.	予測性.....	41
5.4.7.	転帰と転帰日.....	41
5.5.	有害事象発生時の取り扱い.....	41
5.5.1.	有害事象、疾病等および副作用の定義.....	41
5.6.	有害事象が発現した場合の措置.....	42
5.6.1.	研究参加者への措置.....	42
5.6.2.	有害事象の報告.....	42
5.6.3.	疾病等の報告.....	42
6.	研究計画書の遵守と、不適合の管理.....	43
6.1.	研究計画書の遵守.....	43
6.2.	不適合の報告と記録.....	43
6.3.	実施医療機関における実施許可の取得.....	43
7.	統計解析.....	43
7.1.	目標症例数.....	43
7.2.	解析対象集団.....	45
7.2.1.	有効性解析対象集団.....	45
7.2.1.1.	最大の解析対象集団（FAS）.....	45
7.2.1.2.	プロトコール遵守集団（PPS）.....	45
7.2.2.	安全性解析対象集団（SS）.....	45
7.3.	解析方法.....	46
7.3.1.	症例構成.....	46
7.3.2.	解析対象例.....	46
7.3.3.	患者背景およびベースライン値について.....	46
7.4.	有効性の解析.....	46
7.4.1.	有効性の解析.....	46
7.4.2.	安全性の解析.....	48
8.	中間解析.....	49
9.	原資料等の閲覧.....	49
10.	品質管理および品質保証.....	49
10.1.	モニタリングの方法.....	49
11.	倫理的な配慮に関する事項.....	49
11.1.	研究参加者に生じる利益および負担並びに予測される不利益.....	49
11.2.	個人情報の取扱い.....	50
12.	記録（データを含む）の取扱いおよび保存に関する事項.....	51
13.	金銭の支払いおよび補償に関する事項.....	51
13.1.	研究に伴う金銭の負担について.....	51

13.2.	研究によって生じた健康被害に対する補償並びに賠償	52
13.2.1.	臨床研究保険の補償内容	52
14.	研究に関する情報の公表に関する事項	53
14.1.	研究計画の登録	53
14.2.	結果の公表	53
15.	研究期間	53
15.1.	研究期間	53
15.2.	研究の終了	53
16.	研究参加者に対する説明および同意	53
16.1.	インフォームド・コンセントを受ける手続	53
16.2.	研究参加者に対する説明事項	54
16.3.	説明文書および同意文書の改訂	55
16.4.	同意の撤回	55
16.5.	研究参加者から取得した試料・情報について、将来の研究のために用いられる可能性	55
17.	研究資金および利益相反	56
17.1.	資金源および財政上の関係	56
17.2.	成果の帰属	56
17.3.	利益相反の管理	56
17.4.	利益相反状況	56
18.	認定臨床研究審査委員会	56
18.1.	認定臨床研究審査委員会	56
18.2.	認定臨床研究審査委員会等への報告	57
18.2.1.	定期報告	57
18.2.2.	その他の報告	57
19.	研究計画書等の変更	57
20.	実施医療機関の管理者への報告内容およびその方法	58
21.	研究参加者への研究実施後における医療の提供に関する対応	59
22.	実施体制	59

略語の定義

略語	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
AI	augmentation index	増幅係数/増大圧係数
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン受容体拮抗薬
ARNI	angiotensin receptor-neprilysin inhibitor	アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬
BMI	body mass index	肥満指数
CAVI	cardio ankle vascular index	心臓足首血管指数
Child-Pugh	—	肝臓の障害度を表す指標
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
ClinicalTrials.gov	—	米国の臨床試験登録データベース
CRB	certified review board	認定臨床研究審査委員会
CRF	case report form	症例報告書
DPP-4	dipeptidyl peptidase 4	ジペプチジルペプチダーゼ 4
E	—	僧帽弁口血流速波形の拡張早期
E/e'	—	拡張早期左室流入波僧帽弁輪速度比
EDC	electric data capture	データの電子的な収集
eEV	estimated Extracellular volume	推定細胞外液量
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ESA	erythropoiesis stimulating agent	赤血球造血刺激因子
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GLP-1	glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction	駆出率が低下した心不全
HIF-PH	hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitor	低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素
IgA	immunoglobulin A	免疫グロブリン A
jRCT	Japan Registry of Clinical Trials	臨床研究等提出・公開システム
LAD	left atrial dimension	左房径
LAVI	left atrial volume index	左房容積係数
L-FABP	liver-type fatty acid-binding protein	L型脂肪酸結合タンパク
LLT	lowest level term	下層語

略語	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
LVMI	left ventricular mass index	左室心筋重量係数
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	医薬品規制用語集日本語版
MMRM	mixed-effects models for repeated measures	経時測定データに対する線形混合効果モデル
MRA	mineralocorticoid receptor antagonist	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
NAG	n-acetyl- β -d-glucosaminidase	N-アセチルグルコサミニダーゼ
NGAL	neutrophil gelatinase-associated lipocalin	好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PPS	per protocol set	計画書遵守集団
PT	preferred term	基本語
RA	renin-angiotensin	レニン-アンジオテンシン
septal e'、lateral e'	—	中隔側、側壁側僧帽弁輪移動速度
SGLT2	sodium glucose cotransporter 2	ナトリウム・グルコース共役輸送体2
SOC	system organ class	器官別大分類
SS	safety set	安全性解析対象集団
TEAE	treatment-emergent adverse event	ベースライン以降に発現した有害事象
UACR	urine albumin-to-creatinine ratio	尿中アルブミン/クレアチニン比
α 1-MG	α 1-microglobulin	α 1-マイクログロブリン
β 2-MG	β 2-microglobulin	β 2-マイクログロブリン

—：該当する適正な用語が存在しない事を示す。

研究の概要

研究の概要	
研究名	2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病におけるフィネレノンの血管ステイフネスと心腎バイオマーカーに対する効果
略称	FIVE-STAR
研究の目的	2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者において、CAVI で評価される血管ステイフネスおよび心腎バイオマーカーに対するフィネレノンの効果を検証すること。
評価項目	<p>主要評価項目：</p> <p>ベースラインと比較したプロトコール治療開始後 24 週における CAVI の変化</p> <p>副次評価項目：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ベースラインと比較したプロトコール治療開始後 12 週および 24 週における幾何平均化した UACR の変化率（重要な副次評価項目） 2. ベースラインと比較したプロトコール治療開始後 24 週における幾何平均化した血液バイオマーカー（ペントシジン）および尿中バイオマーカー（IV 型コラーゲン、α1-MG、β2-MG、NGAL、NAG、L-FABP クレアチニン比）の変化率 <p>その他の評価項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. プロトコール治療開始後 4 週、12 週、24 週におけるバイタルサイン（体重、BMI、eEV、診察室での血圧・脈圧・脈拍、家庭での血圧・脈圧・脈拍）のベースラインからの変化量 2. プロトコール治療開始後 4 週、12 週、24 週における採血指標（血清クレアチニン、eGFR、血清シスタチン C*、血清カリウム、HbA1c*、血漿（血清でも可）アルドステロン濃度**、血漿（血清でも可）レニン活性もしくは濃度**）のベースラインからの変化量（*ベースライン、12 週、24 週のみ実施、**ベースラインと 24 週のみ評価） 3. プロトコール治療開始後 24 週における AI および%平均動脈圧のベースラインからの変化量 4. プロトコール治療開始後 24 週における心臓超音波検査で評価された心機能指標（LVEF、septal e'、lateral e'、E、E/e'、LVMI、LAD、LAVI）のベースラインからの変化量 5. ベースラインと比較したプロトコール治療開始後 24 週におけるプロテオミクス解析（Olink Target 96 CVDIII 解析、Olink Target 96 Inflammation

研究の概要	
	<p>解析)により網羅的に解析された最大181個のタンパク質量の変化(探索的評価項目)</p> <p>安全性の評価項目: プロトコール治療開始以降に発現した有害事象(高カリウム血症を含む)</p>
研究デザイン	医師主導型、多施設共同、前向き、並行群間、プラセボ対照、二重盲検、無作為化比較試験
試験薬	フィネレノン(販売名:ケレンディア®錠10mg/20mg)
対象患者	2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者
選択基準および除外基準	<p>選択基準</p> <p>以下の基準を全て満たす患者を対象とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本研究への参加について本人から文書により同意が得られた患者 2) 同意取得時の年齢が20歳以上の患者(性別不問) 3) 2型糖尿病に罹患している患者 4) 以下の両基準を満たしている慢性腎臓病患者 <ol style="list-style-type: none"> I. eGFRが25 mL/min/1.73m²以上かつ90 mL/min/1.73m²未満 II. UACRが30 mg/g.cr.以上かつ3500 mg/g.cr.未満 5) 同意取得前の過去4週間に2型糖尿病および慢性腎臓病に対する治療薬に変更がない患者 <p>除外基準:</p> <p>以下の基準に1つでも抵触した患者は本研究から除外する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) フィネレノンを含むMRAを現在服薬中もしくは同意取得前の過去4週間に服薬していた患者 2) フィネレノンに対する過敏症の既往がある患者 3) HbA1cが10%以上の患者 4) 血清カリウム値が4.9 mEq/L以上の患者 5) NYHAクラスII~IVのHFrEF(LVEF35%以下)の患者 6) 管理不良の高血圧患者(例:収縮期血圧170 mmHg以上、拡張期血圧110 mmHg以上、または高血圧緊急症など) 7) 同意取得前の過去8週間に、虚血性脳卒中、急性冠症候群、心血管手術または経皮的治療、心不全または腎不全の悪化による入院の既往がある患者 8) 個々の観察期間中に冠動脈再建やその他の心血管疾患に対する外科的もしくは経皮的治療が予め計画されている患者 9) 個々の観察期間中に電氣的除細動、心臓再同期療法やペースメーカー

研究の概要	
	<p>植え込みなどの治療が予め計画されている患者</p> <p>10) 個々の観察期間中に人工透析または腎臓移植が予め計画されている患者</p> <p>11) 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者</p> <p>12) イトラコナゾール、リトナビルを含有する製剤、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、コビ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</p> <p>13) アジソン病の患者</p> <p>14) 活動性の感染性疾患を有する患者</p> <p>15) 妊娠中または妊娠の可能性のある、あるいは授乳中の患者</p> <p>16) その他、研究責任医師または分担医師が本研究に対し不相当と判断した患者（腎動脈狭窄症、片腎、活動性の悪性腫瘍を合併する患者など）</p>
目標症例数	<p>100 例（フィネレノン群：50 例、プラセボ群：50 例）</p> <p>ただし、目標症例数に達した時点ですでに同意を取得している対象患者に関しては、目標症例数に達した後でも登録できるものとする。</p>
研究期間	<p>症例登録期間：臨床研究等提出・公開システム（jRCT）公開日 ～2024 年 7 月 31 日</p> <p>観察期間：24 週間</p> <p>研究実施期間：臨床研究等提出・公開システム（jRCT）公開日 ～2026 年 7 月 31 日</p>
研究方法	<p>文書での同意を取得した患者の適格性を確認後、組み入れ基準を全て満たす患者を登録する。フィネレノン群またはプラセボ群の 2 群に無作為化（割付）した上で、二重盲検下でベースライン（試験薬投与開始前）、4 週、12 週、24 週の投薬・観察および規定された検査を実施する。原則として、同意取得から 60 日以内にベースライン検査を実施し、その翌日から試験薬の投薬を開始する。</p>

1. 研究の背景および目的

1.1. 研究の背景

2型糖尿病は慢性腎臓病（CKD）の主要な病因の一つであり、両者の合併は末期腎不全および心血管疾患の高リスク状態であることから、その対策が広く求められている(1,2)。従来、糖尿病を合併する CKD 患者の管理・治療には、食事療法や血糖低下療法に加え、高血圧を併存する患者への ACE 阻害薬や ARB などの RA 系阻害薬による降圧療法が腎症の進展抑制のために推奨されている。近年、SGLT2 阻害薬が 2 型糖尿病の有無にかかわらず CKD 患者における心血管疾患および腎症進展のリスクを抑制することが明らかとなり (3,4)、CKD に対する新たな治療薬として期待が寄せられている (5)。しかし、我が国における維持透析導入の最大の要因は依然として糖尿病であり、2 型糖尿病を合併する CKD 患者に対する十分な薬物療法は未確立であることから、糖尿病を合併する CKD 患者における腎症進展に対する潜在的な残余リスクを低減させるための治療法を確立し、その有効性・安全性を実臨床で検証していくことが求められている。

ミネラルコルチコイド受容体の全身および局所における過剰な活性化は、炎症および線維化を惹起し、心血管および腎臓の臓器・組織傷害に大きな役割を果たすため (6-9)、重要な治療ターゲットとされてきた。特に、高血圧や左室駆出率が低下した心不全（HF_rEF）患者に対して、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）は確立された治療薬の一つとして広く臨床現場で用いられている (10,11)。また、過去の臨床試験では、CKD 患者に対する MRA の蛋白（アルブミン）尿の減少効果が報告されている (12-14)。一方で、糖尿病を合併する CKD 患者における MRA の臨床転帰に及ぼす影響等に関するエビデンスは限定的であり (15)、当該患者に対する治療薬としての可能性は未知であった。

フィネレノンとは、新規の非ステロイド型選択的 MRA であり、従来のステロイド系 MRA よりもミネラルコルチコイド受容体への選択性と親和性が高く、心臓と腎臓の組織に均等に分布することが特徴とされている (16,17)。2020 年以降に相次いで報告されたフィネレノンを用いた国際共同第Ⅲ相試験では（FIDELIO-DKD、FIGARO-DKD）、RA 系阻害薬を含む標準的治療を受けていた 2 型糖尿病を合併する CKD 患者に対して、フィネレノンが腎症の進展抑制および心血管イベントのリスクを減少させることが報告された (18,19)。これらの結果を受け、フィネレノンは 2 型糖尿病を合併する CKD 患者に対する治療薬として 2022 年 3 月に本邦において承認された。

フィネレノンによる上記の臨床的ベネフィットに対する機序として、その薬理学的作用から、ミネラルコルチコイド受容体を介したシグナルの抑制に伴う全身および局所における抗炎症・抗線維化作用が推定される。しかし、実臨床においてそれらに対する作用を含めた具体的な心・腎関連の臨床的指標に対する影響は未だ十分検証されていない。その中で、血管ステイフネスの増大は、糖尿病患者を含む様々な集団における CKD や腎症の進展ならびに心血管疾患のリスクと密接に関連していることがこれまで多くの研究で示されてきた (20-23)。また、MRA の投与による血管ステイフネスを含む血管機能の改善も報告されていることから (24)、全身および腎局所における血管ステイフネスの改善を介した心血管腎

保護作用が、フィネレノンの臨床的ベネフィットの機序の一つであった可能性が示唆されるもののその詳細な機序は未解明である。そこで、本研究で主要評価項目として測定する CAVI 値は心血管イベントの発症や腎機能の悪化などのリスクと正の相関を有することが報告されていることから (25-31)、心腎血管イベントのサロゲートマーカーである CAVI 値に対するフィネレノンの効果を検証すると同時に、その他の心・腎疾患関連のサロゲートとなる各種バイオマーカーに対するフィネレノンの効果を多角的・網羅的に評価することにより、さらに詳細なフィネレノンの作用機序解明と、本邦における同薬の臨床的エビデンスの構築につながることを期待される。

参考文献

1. Li H, Lu W, Wang A, Jiang H, Lyu J. Changing epidemiology of chronic kidney disease as a result of type 2 diabetes mellitus from 1990 to 2017: Estimates from Global Burden of Disease 2017. *J Diabetes Investig.* 2021 Mar;12(3):346-356.
2. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020 Feb 29;395(10225):709-733.
3. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.
4. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
5. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S125-S143.
6. Shibata H, Itoh H. Mineralocorticoid receptor-associated hypertension and its organ damage: clinical relevance for resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2012;25(5):514-523.
7. Buonafina M, Bonnard B, Jaisser F. Mineralocorticoid Receptor and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens.* 2018 Oct 15;31(11):1165-1174.
8. Jia G, Aroor AR, Sowers JR. The role of mineralocorticoid receptor signaling in the cross-talk between adipose tissue and the vascular wall. *Cardiovasc Res.* 2017 Jul 1;113(9):1055-1063.
9. Barrera-Chimal J, Girerd S, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. *Kidney Int.* 2019 Aug;96(2):302-319.

10. Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur Heart J*. 2021 Feb 11;42(6):681-683.
11. Tsutsui H, Ide T, Ito H, Kihara Y, Kinugawa K, Kinugawa S, Makaya M, Murohara T, Node K, Saito Y, Sakata Y, Shimizu W, Yamamoto K, Bando Y, Iwasaki YK, Kinugasa Y, Mizote I, Nakagawa H, Oishi S, Okada A, Tanaka A, Akasaka T, Ono M, Kimura T, Kosaka S, Kosuge M, Momomura SI. JCS/JHFS 2021 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *J Card Fail*. 2021 Dec;27(12):1404-1444.
12. Ando K, Ohtsu H, Uchida S, Kaname S, Arakawa Y, Fujita T; EVALUATE Study Group. Anti-albuminuric effect of the aldosterone blocker eplerenone in non-diabetic hypertensive patients with albuminuria: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Dec;2(12):944-53.
13. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, Remuzzi G, Rossing P, Schmieder RE, Nowack C, Kolkhof P, Joseph A, Pieper A, Kimmeskamp-Kirschbaum N, Ruilope LM; Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study–Diabetic Nephropathy (ARTS-DN) Study Group. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Sep 1;314(9):884-94.
14. Ito S, Kashihara N, Shikata K, Nangaku M, Wada T, Okuda Y, Sawanobori T. Esaxerenone (CS-3150) in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (ESAX-DN): Phase 3 Randomized Controlled Clinical Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Dec 7;15(12):1715-1727.
15. Blankenburg M, Kovcsdy CP, Fett AK, Griner RG, Gay A. Disease characteristics and outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: a matched cohort study of spironolactone users and non-users. *BMC Nephrol*. 2020 Feb 26;21(1):61.
16. Bärfacker L, Kuhl A, Hillisch A, Grosser R, Figueroa-Pérez S, Heckroth H, Nitsche A, Ergüden JK, Gielen-Haertwig H, Schlemmer KH, Mittendorf J, Paulsen H, Platzek J, Kolkhof P. Discovery of BAY 94-8862: a nonsteroidal antagonist of the mineralocorticoid receptor for the treatment of cardiorenal diseases. *ChemMedChem*. 2012 Aug;7(8):1385-403.
17. Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, Steinke W, Hartmann E, Bärfacker L, Eitner F, Albrecht-Küpper B, Schäfer S. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014 Jul;64(1):69-78.
18. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, Filippatos G; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2219-2229.
19. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Ruilope LM; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021 Dec 9;385(24):2252-2263.

20. Pierce GL. Mechanisms and Subclinical Consequences of Aortic Stiffness. *Hypertension*. 2017 Nov;70(5):848-853.
21. Kim KJ, Lee BW, Kim HM, Shin JY, Kang ES, Cha BS, Lee EJ, Lim SK, Lee HC. Associations between cardio-ankle vascular index and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus patients. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(4):328-36.
22. Miyoshi T, Ito H, Shirai K, Horinaka S, Higaki J, Yamamura S, Saiki A, Takahashi M, Masaki M, Okura T, Kotani K, Kubozono T, Yoshioka R, Kihara H, Hasegawa K, Satoh-Asahara N, Orimo H; CAVI - J (Prospective Multicenter Study to Evaluate Usefulness of Cardio - Ankle Vascular Index in Japan) investigators *. Predictive Value of the Cardio-Ankle Vascular Index for Cardiovascular Events in Patients at Cardiovascular Risk. *J Am Heart Assoc*. 2021 Aug 17;10(16):e020103.
23. Itano S, Yano Y, Nagasu H, Tomiyama H, Kanegae H, Makino H, Higashi Y, Kobayashi Y, Sogawa Y, Satoh M, Suzuki K, Townsend RR, Budoff M, Bakris G, Kashihara N. Association of Arterial Stiffness With Kidney Function Among Adults Without Chronic Kidney Disease. *Am J Hypertens*. 2020 Nov 3;33(11):1003-1010.
24. Kishimoto S, Oki K, Maruhashi T, Kajikawa M, Matsui S, Hashimoto H, Takaeko Y, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Yusoff FM, Nakashima A, Noma K, Liao JK, Higashi Y. Eplerenone improves endothelial function and arterial stiffness and inhibits Rho-associated kinase activity in patients with idiopathic hyperaldosteronism: a pilot study. *J Hypertens*. 2019 May;37(5):1083-1095.
25. Chung SL, Yang CC, Chen CC, Hsu YC, Lei MH. Coronary artery calcium score compared with cardio-ankle vascular index in the prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22:1255-1265
26. Hitsumoto T. Clinical Significance of Cardio-Ankle Vascular Index as a Cardiovascular Risk Factor in Elderly Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med Res*. 2018 Apr;10(4):330-336.
27. Zhang C, Zhong Y, Tian H. Increased cardio-ankle vascular index is independently associated with chronic kidney disease: A cross-sectional study in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2019 Sep;33(9):623-627.
28. Saigusa T, Watanabe K, Hada Y, Ishii K, Kameda W, Susa S, Ishizawa K, Ishihara H. Cardio-ankle vascular index is more closely associated than brachial-ankle pulse wave velocity with arterial damage and risk of cardiovascular disease in patients with diabetes. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022 Aug 9;22(1):365.
29. Nakamura K, Izuka T, Takahashi M, Shimizu K, Mikamo H, Nakagami T, Suzuki M, Hirano K, Sugiyama Y, Tomaru T, Miyashita Y, Shirai K, Noike H. Association between cardio-ankle vascular index and serum cystatin C levels in patients with cardiovascular risk factor. *J Atheroscler Thromb*. 2009 Aug;16(4):371-9.

30. Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, et al. Association between arterial stiffness and estimated glomerular filtration rate in the Japanese general population. *J Atheroscler Thromb.* 2009;16(6):840-845.6.
31. Namikoshi T, Fujimoto S, Yorimitsu D, Ihoriya C, Fujimoto Y, Komai N, Sasaki T, Kashihara N. Relationship between vascular function indexes, renal arteriosclerosis, and renal clinical outcomes in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2015 Sep;20(9):585-90.

1.2. 研究の目的

2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者において、CAVI で評価される血管ステイフネスおよび心腎バイオマーカーに対するフィネレノンの効果を検証すること。

2. 研究の内容

2.1. 評価項目

1) 主要評価項目：

ベースラインと比較したプロトコール治療開始後 24 週における CAVI の変化

設定根拠：

CAVI 値は血圧による影響を受けずに血管機能（主に動脈硬化度および動脈ステイフネス）を反映する簡便な指標として大学病院等の主要な医療機関や健診実施施設等で広く臨床現場で用いられている。CAVI 値が糖尿病患者や CKD 患者において、心血管イベントの発症や心機能・腎機能と関連することを示す論文がこれまでに多く発表されており（1-7）、臨床試験の評価項目におけるサロゲートマーカーとしてしばしば用いられているため（8-13）。

参考文献

1. Chung SL, Yang CC, Chen CC, Hsu YC, Lei MH. Coronary artery calcium score compared with cardio-ankle vascular index in the prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22:1255–1265
2. Hitsumoto T. Clinical Significance of Cardio-Ankle Vascular Index as a Cardiovascular Risk Factor in Elderly Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med Res.* 2018 Apr;10(4):330-336.
3. Zhang C, Zhong Y, Tian H. Increased cardio-ankle vascular index is independently associated with chronic kidney disease: A cross-sectional study in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2019 Sep;33(9):623-627.
4. Saigusa T, Watanabe K, Hada Y, Ishii K, Kameda W, Susa S, Ishizawa K, Ishihara H. Cardio-ankle vascular index is more closely associated than brachial-ankle pulse wave velocity with

- arterial damage and risk of cardiovascular disease in patients with diabetes. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022 Aug 9;22(1):365.
5. Nakamura K, Iizuka T, Takahashi M, Shimizu K, Mikamo H, Nakagami T, Suzuki M, Hirano K, Sugiyama Y, Tomaru T, Miyashita Y, Shirai K, Noike H. Association between cardio-ankle vascular index and serum cystatin C levels in patients with cardiovascular risk factor. *J Atheroscler Thromb.* 2009 Aug;16(4):371-9.
 6. Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, et al. Association between arterial stiffness and estimated glomerular filtration rate in the Japanese general population. *J Atheroscler Thromb.* 2009;16(6):840-845.
 7. Namikoshi T, Fujimoto S, Yorimitsu D, Ihoriya C, Fujimoto Y, Komai N, Sasaki T, Kashihara N. Relationship between vascular function indexes, renal arteriosclerosis, and renal clinical outcomes in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2015 Sep;20(9):585-90.
 8. Kurata M, Okura T, Watanabe S, Irita J, Enomoto D, Johtoku M, Miyoshi K, Koresawa M, Fukuoka T, Higaki J. Effects of amlodipine and candesartan on arterial stiffness estimated by cardio-ankle vascular index in patients with essential hypertension: A 24-week study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2008 Oct;69(5):412-22.
 9. Miyoshi T, Murakami T, Sakuragi S, Doi M, Nanba S, Mima A, Tominaga Y, Oka T, Kajikawa Y, Nakamura K, Ito H. Comparable effect of aliskiren or a diuretic added on an angiotensin II receptor blocker on augmentation index in hypertension: a multicentre, prospective, randomised study. *Open Heart.* 2017 Mar 11;4(1):e000591.
 10. Maliha G, Townsend RR. A study of the VaSera arterial stiffness device in US patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017 Jul;19(7):661-668.
 11. Mills CE, Govoni V, Faconti L, Casagrande ML, Morant SV, Crickmore H, Iqbal F, Maskell P, Masani A, Nanino E, Webb AJ, Cruickshank JK. A randomised, factorial trial to reduce arterial stiffness independently of blood pressure: Proof of concept? The VaSera trial testing dietary nitrate and spironolactone. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 May;86(5):891-902.
 12. Kario K, Okada K, Murata M, Suzuki D, Yamagiwa K, Abe Y, Usui I, Tsuchiya N, Iwashita C, Harada N, Okawara Y, Ishibashi S, Hoshide S. Effects of luseogliflozin on arterial properties in patients with type 2 diabetes mellitus: The multicenter, exploratory LUSCAR study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020 Sep;22(9):1585-1593.
 13. Kario K, Nishizawa M, Kiuchi M, Kiyosue A, Tomita F, Ohtani H, Abe Y, Kuga H, Miyazaki S, Kasai T, Hongou M, Yasu T, Kuramochi J, Fukumoto Y, Hoshide S, Hisatome I. Comparative effects of topiroxostat and febuxostat on arterial properties in hypertensive patients with hyperuricemia. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2021 Feb;23(2):334-344

2) 副次評価項目：

1. ベースラインと比較したプロトコル治療開始後 12 週および 24 週における幾何平均化した UACR の変化率（重要な副次評価項目）
2. ベースラインと比較したプロトコル治療開始後 24 週における幾何平均化した血液バイオマーカー（ペントシジン）および尿中バイオマーカー（IV 型コラーゲン、 α 1-MG、 β 2-MG、NGAL、NAG、L-FABP クレアチニン比）の変化率

設定根拠：

2型糖尿病を合併する CKD 患者の病態に関連すると想定される当該バイオマーカーに対するフィネレノンの臨床的効果を評価する目的で設定した（1～2）。

3) その他の評価項目：

1. プロトコル治療開始後 4 週、12 週、24 週におけるバイタルサイン（体重、BMI、eEV、診察室での血圧・脈圧・脈拍、家庭での血圧・脈圧・脈拍）のベースラインからの変化量
2. プロトコル治療開始後 4 週、12 週、24 週における採血指標（血清クレアチニン、eGFR、血清シスタチン C*、血清カリウム、HbA1c*、血漿（血清でも可）アルドステロン濃度**、血漿（血清でも可）レニン活性もしくは濃度**）のベースラインからの変化量（*ベースライン、12 週、24 週のみ実施、**ベースラインと 24 週のみ評価）
3. プロトコル治療開始後 24 週における AI および%平均動脈圧のベースラインからの変化量
4. プロトコル治療開始後 24 週における心臓超音波検査で評価された心機能指標（LVEF、septal e'、lateral e'、E、E/e'、LVMI、LAD、LAVI）のベースラインからの変化量
5. ベースラインと比較したプロトコル治療開始後 24 週におけるプロテオミクス解析（Olink Target 96 CVDIII解析、Olink Target 96 Inflammation 解析）により網羅的に解析された最大 181 個のタンパク質量の変化（探索的評価項目）

設定根拠：

当該対象集団におけるフィネレノンの当該指標に対する臨床効果を評価する目的で設定した（1～2）。フィネレノンの心血管機能に対する効果について、主要評価項目を補完する目的で設定した（3）。フィネレノンの心機能に対する効果について、探索的に評価する目的で設定した（4）。主要および副次評価項目を補完し、さらに心腎および代謝関連バイオマーカーに対するフィネレノンの網羅的な効果を探索する目的で設定した（5）。

4) 安全性の評価項目

プロトコル治療開始以降に発現した有害事象（高カリウム血症を含む）

設定根拠：

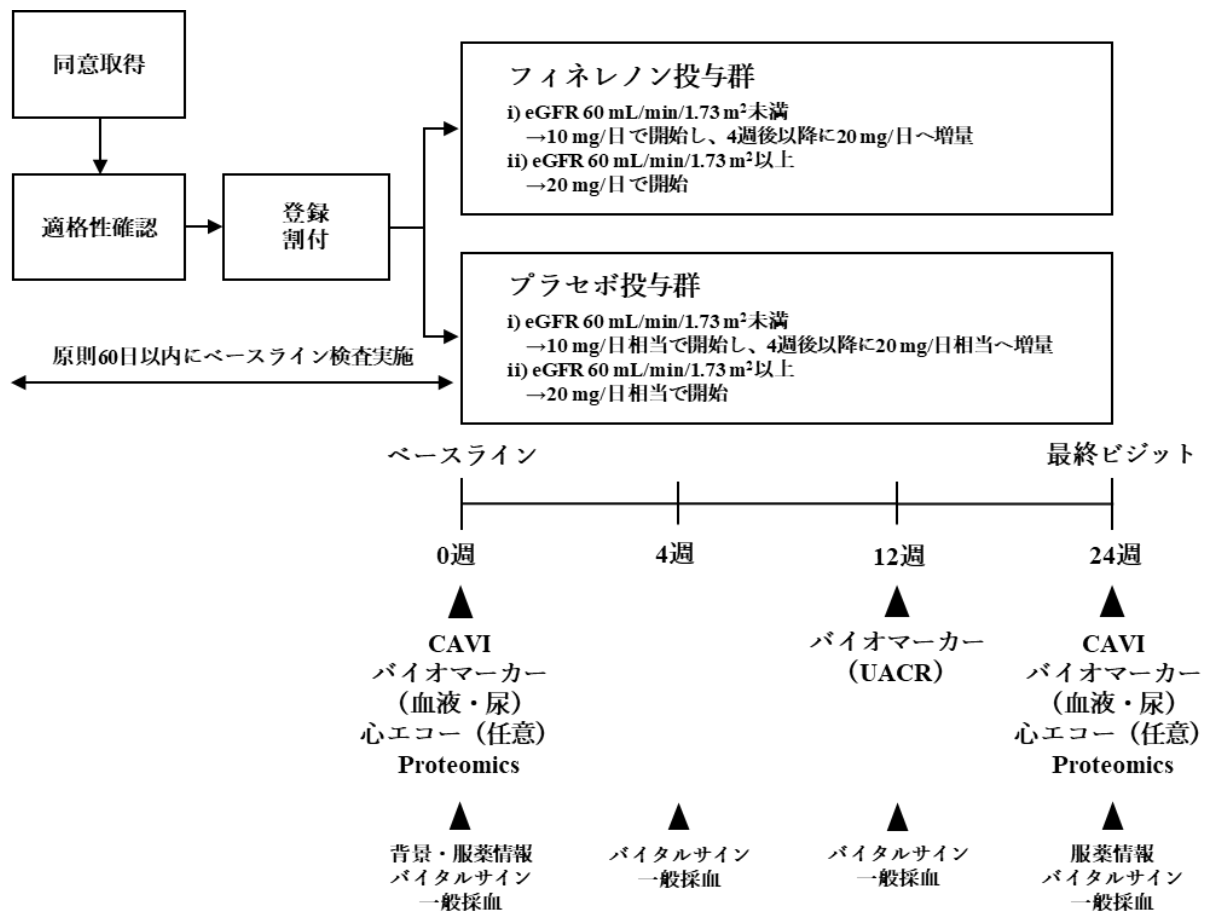
フィネレノンの安全性を評価する目的で設定した。

2.2. 研究方法（臨床研究の種類・デザイン）

医師主導型、多施設共同、前向き、並行群間、プラセボ対照、二重盲検、無作為化比較試験

2.3. 研究方法（臨床研究の手順）

文書での同意を取得した患者の適格性を確認後、組み入れ基準を全て満たす患者を登録する。フィネレノン群またはプラセボ群の2群に無作為化（割付）した上で、二重盲検下でベースライン（試験薬投与開始前）、4週、12週、24週の投薬・観察および規定された検査を実施する（図）。原則として、同意取得から60日以内にベースライン検査を実施し、その翌日から試験薬の投薬を開始する。



図

2.4. 試験薬の投与方法

2.4.1. 試験薬の投与方法

研究参加者には、フィネレノンもしくはプラセボを1日1回経口投与するよう指示する（毎日午前中のほぼ同時刻が望ましい）。その際、ベースラインのeGFRが60 mL/min/1.73m²未満の研究参加者には、フィネレノン10 mg/日（プラセボ投与群では10 mg/日相当）を開始用量とし、投与開始後は、最新の添付文書に沿って、初回投与開始から4週後を目安に、原則として20 mg/日（プラセボ投与群では20 mg/日相当）へ増量する。また、ベースラインのeGFRが60 mL/min/1.73m²以上の研究参加者には、フィネレノン20 mg/日（プラセボ投与群では20 mg/日相当）を開始用量として投与する。なお、試験薬の投与開始後もしくは増量後は、最新の添付文書や以下の表を参考に、血清カリウム値およびeGFRの変化など、医学的状況に応じて減量もしくは休薬をし、その内容をCRFに記載する。

血清カリウム値 (mEq/L)	用量調節
4.8 以下の場合	20 mg1 日 1 回の場合：維持 10 mg1 日 1 回の場合：20 mg1 日 1 回に増量（ただし、eGFR が前回の測定から 30%を越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

添付文書第6版より引用

2.4.2. 試験薬の中止基準

以下に該当する場合、試験薬の投与を中止する。

- 1) 有害事象の発現により、研究責任医師または分担医師が試験薬の継続が困難と判断した場合
- 2) その他の理由により、研究責任医師または分担医師が投与を中止することが適当と判断した場合

2.5. 試験薬の取り扱いに関する規定（管理・交付手順）

2.5.1. 試験薬の中央管理

試験薬は実薬・プラセボともにバイエル薬品株式会社より佐賀大学医学部附属病院循環器内科に納入され、試験薬割付責任者にて割付（包装）後、佐賀大学医学部附属病院 薬剤部にて保管される。

2.5.2. 試験薬の各実施医療機関への交付

各実施医療機関への交付は、佐賀大学医学部附属病院 薬剤部の独立した試験薬中央管理責任者により配送される。

2.5.3. 試験薬の研究参加者への処方と管理

割付結果時に EDC 上で表示される「試験薬番号」を確認し、ボトル単位での処方を行う。また、ベースライン以降に、研究参加者が持参した処方済み試験薬の余りについては、観察期間中は投与可能とする。なお、未処方を含む残薬は、研究終了時に一括して廃棄する。

2.6. ブラインドに関する規定

本研究は二重盲検試験として実施する。無作為化の後には、研究参加者、主治医および本研究に関わる全ての者は、データ固定が完了するまで割付結果を知ることはできない。研究終了後、割付責任者は、データベースの固定後に開鍵（非ブラインド化）を行うこととする。

ブラインドコードは疾病等のために適切な医学的処置が必要とされる場合や、研究参加者の安全性を保証する必要となった場合などの緊急を要する状況においてのみ開鍵される。開鍵された場合には研究代表医師へ即時報告され、その時点で当該研究参加者の本研究への参加は中止となる。

2.7. 研究全体の中止基準

研究代表医師は、以下の事項に該当する情報が得られた場合は、研究実施継続の可否を検討する。研究責任医師は、研究を中止した場合には、研究参加者に中止したことを速やかに通知し、適切な医療の提供やその他の必要な措置を講ずる。研究責任医師は、研究を中止したときには、中止およびその理由、結果概要を文書により遅滞なく実施医療機関の管理者に報告する。

- 1) 認定臨床研究審査委員会が研究を継続すべきでないと判断した場合
- 2) 研究の安全性に疑義が生じた場合
- 3) 研究の倫理的妥当性や科学的妥当性を損なう事実や情報が得られた場合
- 4) 研究の実施の適正性や結果の信頼性を損なう情報や事実が得られた場合

2.7.1. 中止・終了の手続き

研究代表医師は、研究全体を中止する場合には、その旨と理由を「中止通知書(統一書式 11)」に記載し、認定臨床研究審査委員会に中止の日から 10 日以内に提出する。中止通知書には、観察を要する研究参加者の有無を記載する。

研究代表医師は、中止する場合、各実施医療機関の研究責任医師に研究の中止およびその理由を文書により報告する。研究責任医師は、研究期間中の研究参加者に対して速やかにその旨を伝え、適切な治療への変更等の処理を行うものとする。研究代表医師は、必要に応じて、研究参加者の措置に伴う研究終了時期やその方法について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。また、中止通知書を提出した場合であっても、研究が終了するまでの間におい

ては、疾病等報告、定期報告等を行う。また、実施計画の変更が必要な場合は、実施計画の変更の届出を行う。

研究代表医師は、中止通知書を提出し研究参加者の措置を終えた場合においては、中止した日または全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了した日のいずれか遅い日から原則1年以内に総括報告書を提出する。

2.8. 無作為化の手順

中央登録方式により研究参加者の無作為化割付を実施する。研究責任医師・分担医師は研究参加者の適格性確認後、速やかに本研究用 Web サイト（EDC）にアクセスし、登録に必要な情報を入力する。その情報は、EDC サイト上で直ちに確認され、適格である場合は、患者識別番号の付与および動的割付が EDC 上にて実施される。

なお、フィネレノン群とプラセボ群への動的割付は、以下を割付調整因子として 1:1 の割合で最小化法にて実施される。

[割付因子]

同意取得時年齢（70 歳未満・70 歳以上）

性別（女性・男性）

eGFR（45 mL/min/1.73m² 未満・45 mL/min/1.73m² 以上）*

同意取得時の SGLT2 阻害薬の使用（有・無）

*同意取得後に取得されたデータを優先するが、取得できない場合には同意取得前 3 ヶ月以内のデータは使用可能とする。

2.9. 原資料

原資料とは、研究参加者に対する医薬品等の投与情報および診療により得られた臨床所見、観察、その他の活動に関する元の記録やデータを言い、患者の存在とその患者から収集されたデータが実在していることを証明するものである。本研究においては、診療録、看護記録、処方記録、同意書、臨床検査データ、バイエル薬品株式会社と佐賀大学にて締結する臨床研究契約の内容などがそれにあたる。原資料は各実施医療機関でそれぞれ保管される。

2.10. 症例報告書の取扱い

- 1) 本研究では EDC を用いてデータを収集し、これにより収集されたデータを症例報告書（CRF）とする。なお、集中測定である血液バイオマーカーおよび尿中バイオマーカー、プロテオミクスの検査結果に関しては（集中測定の検査結果は全て盲検）、データセンターにて別途取りまとめを行い、最終的にデータセットに含める。なお、研究代表医師もしくは研究事務局は、集中測定の結果をデータセンターに送り、データセンターにてエクセルファイルへ入力する。入力は 2 名別々に実施し、数値を照合し

て完全に一致することを確認する。

- 2) 研究責任医師および分担医師または研究協力者は、EDC にデータを入力する。研究協力者は、原資料が存在し、その客観性が保証できる場合は、原資料から自ら EDC に入力できる。
- 3) 最初に入力されたデータが、サーバーへ保存された以降は、全ての修正履歴（修正日時、修正者、修正前と後のデータ、修正理由）がシステムに記録される。
- 4) 研究責任医師は、EDC へのデータ入力全てが完了した時点で、その内容が正確であることについて確認する。

2.11. CRF の内容確認と問合せ

- 1) データセンターは、入力された CRF および集中測定結果（血液バイオマーカー、尿中バイオマーカー）について、以下の項目を確認する。
 - ① 入力の不備
 - ② 本研究計画書との整合性
 - ③ CRF 記載内容の整合性
 - ④ 血液バイオマーカー、尿中バイオマーカーの外れ値
- 2) データセンターは、照会すべき点をまとめ、データ照会票を研究責任医師等に電子メールもしくは EDC 上にて連絡する。
- 3) 研究責任医師、分担医師、または研究協力者は、速やかに EDC 上で CRF の入力もしくは修正を行う。照会内容に対して修正が不要な場合には、データセンターにその旨を連絡する。

3. 組み入れ基準

3.1. 対象患者

2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者

3.2. 選択基準

以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

- 1) 本研究への参加について本人から文書により同意が得られた患者
- 2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者（性別不問）
- 3) 2 型糖尿病に罹患している患者
- 4) 以下の両基準を満たしている慢性腎臓病患者
 - I. eGFR が 25 mL/min/1.73m² 以上かつ 90 mL/min/1.73m² 未満
 - II. UACR が 30 mg/g.cr.以上かつ 3500 mg/g.cr.未満
- 5) 同意取得前の過去 4 週間に 2 型糖尿病および慢性腎臓病に対する治療薬に変更がない患者

【選択基準の設定根拠】

- 1) 臨床研究法に準拠するため設定した。
- 2) 本人からの同意取得が可能な20歳以上を対象とするため設定した。
- 3)～5)本研究目的に合致する症例を選定するため設定した。

3.3. 除外基準

以下の基準に1つでも抵触した患者は本研究から除外する。

- 1) フィネレノンを含むMRAを現在服薬中もしくは同意取得前の過去4週間に服薬していた患者
- 2) フィネレノンに対する過敏症の既往がある患者
- 3) HbA1cが10%以上の患者
- 4) 血清カリウム値が4.9 mEq/L以上の患者
- 5) NYHAクラスII～IVのHFrEF（LVEF35%以下）の患者
- 6) 管理不良の高血圧患者（例：収縮期血圧170 mmHg以上、拡張期血圧110 mmHg以上、または高血圧緊急症など）
- 7) 同意取得前の過去8週間に、虚血性脳卒中、急性冠症候群、心血管手術または経皮的治療、心不全または腎不全の悪化による入院の既往がある患者
- 8) 個々の観察期間中に冠動脈再建やその他の心血管疾患に対する外科的もしくは経皮的治療が予め計画されている患者
- 9) 個々の観察期間中に電氣的除細動、心臓再同期療法やペースメーカー植え込みなどの治療が予め計画されている患者
- 10) 個々の観察期間中に人工透析または腎臓移植が予め計画されている患者
- 11) 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）を有する患者
- 12) イトラコナゾール、リトナビルを含有する製剤、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、コビ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
- 13) アジソン病の患者
- 14) 活動性の感染性疾患を有する患者
- 15) 妊娠中または妊娠の可能性のある、あるいは授乳中の患者
- 16) その他、研究責任医師または分担医師が本研究に対し不相当と判断した患者（腎動脈狭窄症、片腎、活動性の悪性腫瘍を合併する患者など）

【除外基準の設定根拠】

- 1)、8)～10) 評価項目に対する影響を及ぼすことが想定されるため設定した。
- 2)～4)、11)～15) 患者の安全性を担保するため設定した。
- 5) 試験薬と同種薬剤であるMRAの投与がガイドラインで推奨されているため設定した。

- 6)、7) 患者の安全性の担保および評価項目に対する影響を及ぼすことが想定されるため設定した。
- 16) 科学的および倫理的な側面より、研究責任医師・分担医師が対象として適切か否か判断する場合を想定して設定した。

3.4. 研究参加者ごとの中止基準

以下のような場合には研究を中止する。研究を中止した場合は、その理由および中止日をCRFに記入し、中止日が4週および12週、24週のアローワンス内の場合、可能な範囲で検査を実施する。

- 1) 研究参加者から、研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- 2) 転居・転院により、研究実施医療機関への通院が困難になった場合
- 3) 研究開始後に選択基準に合致しない、または、除外基準に抵触することが判明した場合
- 4) 有害事象の発現により、研究責任医師または分担医師が研究参加者の研究継続を困難と判断した場合
- 5) 原疾患の悪化や合併症の悪化等により、研究責任医師または分担医師が研究継続を困難と判断した場合
- 6) 開鍵した場合
- 7) その他の理由により、研究責任医師または分担医師が研究への参加を中止することが適当と判断した場合

3.5. 研究を中止した研究参加者の取扱い

研究を中止した研究参加者については、以下1~4)に該当する研究参加者を除き、可能な範囲で中止時検査を行い研究への参加を中止する。検査のスケジュールについては、「観察・検査項目」の当該部分を参照する。転院等で研究計画書に規定する観察ができない場合でも、可能な範囲で転院先からの転帰情報を入手し、入手情報を入手方法と入手年月日とともにカルテ等の医療記録に記載する。

- 1) 当該研究参加者が死亡した場合
- 2) 当該研究参加者が中止後の追跡の実施に関して同意を撤回した場合
- 3) 研究開始後、不適格であると判明した場合
- 4) その他の理由により追跡が困難な場合

4. 研究の対象者に対する治療

4.1. 観察・検査スケジュール

本研究の観察・検査項目とスケジュールを以下に示す。研究責任医師等は、スケジュールに

従い観察・検査を実施する。なお、患者背景の検査や臨床検査など、研究協力者が実施可能な項目については、研究責任医師または分担医師の管理下で研究協力者が実施してもよい。

表1 観察・検査スケジュール

検査項目	時期	同意 取得	適格性判定 登録・割付	観察期間 ¹⁾			
				ベースライン ^{2) 3)}	4週	12週	24週
				Day 0	Day 28 [21-35]	Day 84 [70-98]	Day 168 [154-182]
同意取得		●					
適格性判定 ⁴⁾ 、登録・割付に必要な情報 ⁵⁾			●				
患者背景情報			●				
身体所見 ⁶⁾			●	●	●	●	
CAVI			●				●
UACR			● ⁷⁾		●		●
血清クレアチニン、 eGFR、血清シスタチンC			● ⁷⁾	● ⁸⁾	●		●
その他のバイオマーカー (血液・尿) ^{9,10)}			●				●
プロテオミクス ¹⁰⁾			●				●
血液検査 ¹¹⁾			● ¹²⁾	● ¹³⁾	● ¹⁴⁾		● ¹⁵⁾
心臓超音波検査 ¹⁶⁾			● ¹⁷⁾				●
併用薬 ¹⁸⁾			●				●
試験薬の服薬状況			→				
有害事象			→				

[-]: 許容範囲

- 中止日が4週、12週、24週のアローワンス内の場合、可能な範囲で観察・検査を実施する。
- 原則として、同意取得から60日以内にベースライン検査を実施し、その翌日から試験薬の投薬を開始する。
- 適格性判定とベースラインを同日に実施する場合、重複項目は同じデータを使用可能とする。
- 適格性判定時（選択基準・除外基準の確認時）に、eGFR、UACR、HbA1c、血清カリウム、LVEFについては、数値も記録し、EDCに入力する。eGFR、UACR、LVEFは、同意取得後に取得されたデータを優先するが、取得できない場合には同意取得前3ヶ月以内のデータは使用可能とする。
- 登録・割付時に、同意取得年月日、同意取得時の年齢・生年月、性別、SGLT2阻害薬の使用、eGFRを記録する。eGFRは、同意取得後に取得されたデータを優先するが、取得できない場合には同意取得前3ヶ月以内のデータは使用可能とする。

- 6) 身長（同意取得後のデータを優先するが、取得できない場合には同意取得前3ヶ月以内のデータを使用可能とする。なお、身長はベースラインのみ測定する。）、体重、血圧（診察室・家庭*）、脈拍（診察室・家庭*）

*任意とする。

- 7) UACR、血清シスタチンCは、ベースラインのデータを優先するが、取得できない場合にはベースライン前3ヶ月以内のデータを使用可能とする。
- 8) 血清クレアチニンとeGFRのみ実施。
- 9) 血液（ペントシジン）、尿（IV型コラーゲン、 α 1-MG、 β 2-MG、NGAL、NAG、L-FABPクレアチニン比）。
- 10) 外注測定とする。
- 11) ヘモグロビン、ヘマトクリット、血清アルブミン、血清カリウム、HbA1c、血漿（血清でも可）アルドステロン濃度、血漿（血清でも可）レニン活性もしくは濃度
- 12) HbA1cについては、ベースラインのデータを優先するが、取得できない場合には適格性判定時のデータを使用可能とする。
- 13) 血清カリウムのみ実施。
- 14) 血清カリウム、HbA1cのみ実施。
- 15) 血清カリウム、HbA1c、血漿（血清でも可）アルドステロン濃度、血漿（血清でも可）レニン活性もしくは濃度のみ実施。
- 16) 任意項目とする。
- 17) ベースラインのデータを優先するが、取得できない場合には同意取得前3ヶ月からベースラインまでのデータを使用可能とする。
- 18) 観察期間中は、SGLT2阻害薬の新規投与、および併用薬の用法・用量の変更は原則実施しない。

4.2. 患者の登録

- 1) 研究責任医師または分担医師は、患者本人から文書にて同意を取得し、適格性の確認に必要な検査や問診等により適格性を判定し、登録・割付を実施する。
- 2) 適格性判定の結果に基づき、EDC上に適格性および割付の検査項目を入力し、登録・割付を行う。登録された研究参加者に対し、患者識別番号が付与され、「試験薬番号」も表示される。
- 3) 実施医療機関で「匿名化対応表」を作成し、番号を記載して患者の取り違えがないようにするとともに、研究責任医師、分担医師または研究協力者が当該医療機関にて原本を保管する。

4.2.1. 適格性判定、登録・割付時 検査項目

適格性判定時に、以下を記録し、EDCに入力する。

- ・ eGFR*、UACR*
- ・ HbA1c、血清カリウム

- ・ LVEF*

その後、登録・割付時に、以下を記録し、EDCに入力する。

- ・ 同意取得年月日、同意取得時の年齢・生年月、性別
- ・ SGLT2 阻害薬の使用、eGFR*

*同意取得後に取得されたデータを優先するが、取得できない場合には同意取得前3ヶ月以内のデータは使用可能とする。

4.2.2. 患者背景情報

糖尿病罹病期間、合併症・既往症の有無（高血圧、脂質異常症、虚血性心疾患、脳卒中、下肢閉塞性動脈硬化症、心不全）、慢性腎臓病かの主たる原疾患（糖尿病性腎症、非糖尿病性腎症：慢性糸球体腎炎、腎硬化症、多発性嚢胞腎、膠原病関連腎症、その他）

4.3. 規定 Visit の観察・検査項目

1) ベースライン (Day 0)

原則として、同意取得から60日以内にベースライン検査を実施し、その翌日から試験薬の投薬を開始する。また、適格性判定とベースラインを同日に実施する場合、重複項目は同じデータを使用可能とする。

a. 身体所見：

身長*、体重、診察室血圧（収縮期・拡張期）、診察室脈拍
任意：家庭血圧（収縮期・拡張期）、家庭脈拍

b. CAVI：

CAVIを測定する機器（バセラ）は、一般名称「血圧脈波検査装置」の医療機器として認可されており、非観血血圧、心電図、心音図、脈波図等を測定し、動脈の伸展性又は下肢血管の血流障害の検査に用いられている。測定にあたっては、別紙2) バセラ検査ガイドを参照に実施する。

c. UACR**

d. 血清クレアチニン、eGFR、血清シスタチン C**

e. その他のバイオマーカー：（外注測定）

血液（ペントシジン）

尿（IV型コラーゲン、 α 1-MG、 β 2-MG、NGAL、NAG、L-FABPクレアチニン比）

f. プロテオミクス（外注測定）

g. 血液検査：

ヘモグロビン、ヘマトクリット、血清アルブミン、血清カリウム、HbA1c***、血漿（血清でも可）アルドステロン濃度、血漿（血清でも可）レニン活性もしくは濃度

h. 心臓超音波検査（任意）****：

LVEF、septal e'、lateral e'、僧帽弁口血流速波形 (E)、E/e'、LVMI、LAD、LAVI

i. 併用薬：

ACE 阻害薬、ARB、ARNI、 β 遮断薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬、スタチン、インスリン、メトホルミン、SGLT2 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬、DPP-4 阻害薬、鉄剤、ESA 製剤、HIF-PH 阻害薬、高カリウム血症治療薬

なお、観察期間中は、SGLT2 阻害薬の新規投与、および併用薬の用法・用量の変更は原則実施しない。

*同意取得後のデータを優先するが、取得できない場合には同意取得前 3 ヶ月以内のデータを使用可能とする。

**ベースラインのデータを優先するが、取得できない場合にはベースライン前 3 ヶ月以内のデータを使用可能とする。

***ベースラインのデータを優先するが、取得できない場合には適格性判定時のデータを使用可能とする。

****ベースラインのデータを優先するが、取得できない場合には同意取得前 3 ヶ月からベースラインまでのデータを使用可能とする。

2) 4 週 (Day 28、観察・検査の許容範囲：Day 21~35)

a. 身体所見：

体重、診察室血圧 (収縮期・拡張期)、診察室脈拍
任意：家庭血圧 (収縮期・拡張期)、家庭脈拍

b. 血清クレアチニン、eGFR

c. 血液検査：血清カリウム

3) 12 週 (Day 84、観察・検査の許容範囲：Day 70~98)

a. 身体所見：

体重、診察室血圧 (収縮期・拡張期)、診察室脈拍
任意：家庭血圧 (収縮期・拡張期)、家庭脈拍

b. UACR

c. 血清クレアチニン、eGFR、血清シスタチン C

d. 血液検査：血清カリウム、HbA1c

4) 24 週 (Day 168、観察・検査の許容範囲：Day 154~182)

a. 身体所見：

体重、診察室血圧 (収縮期・拡張期)、診察室脈拍
任意：家庭血圧 (収縮期・拡張期)、家庭脈拍

b. CAVI：

CAVIを測定する機器（バセラ）は、一般名称「血圧脈波検査装置」の医療機器として認可されており、非観血血圧、心電図、心音図、脈波図等を測定し、動脈の伸展性又は下肢血管の血流障害の検査に用いられている。測定にあたっては、別紙2）バセラ検査ガイドを参照に実施する。

- c. UACR
- d. 血清クレアチニン、eGFR、血清シスタチンC
- e. その他のバイオマーカー：（外注測定）
血液（ペントシジン）
尿（IV型コラーゲン、 α 1-MG、 β 2-MG、NGAL、NAG、L-FABPクレアチニン比）
- f. プロテオミクス（外注測定）
- g. 血液検査：
血清カリウム、HbA1c、血漿（血清でも可）アルドステロン濃度、血漿（血清でも可）レニン活性もしくは濃度
- h. 心臓超音波検査（任意）：
LVEF、septal e'、lateral e'、僧帽弁口血流速波形（E）、E/e'、LVMI、LAD、LAVI
- i. 併用薬：
ACE阻害薬、ARB、ARNI、 β 遮断薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬、スタチン、インスリン、メトホルミン、SGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬、DPP-4阻害薬、鉄剤、ESA製剤、HIF-PH阻害薬、高カリウム血症治療薬

※ 家庭血圧の測定方法は、日本高血圧協会の血圧手帳を参照し、原則、朝の測定結果を収集する。

4.4. 随時の観察・検査項目

- 1) 試験薬の服薬状況（各 Visit 含め服薬開始から24週まで）：
投与開始日、投与量（mg/日）、投与中止の場合の理由および投与終了日、用量変更（増量、減量）を行った場合の日付、変更用量、その理由、残薬数確認
- 2) 有害事象（同意取得から24週まで）：
有害事象名、発現日、重症度、重篤度（重篤/非重篤）、研究実施との因果関係の有無（“有”の場合、関連が疑われる薬剤名や検査項目名）、試験薬との因果関係、予測性（既知/未知）、転帰（回復、軽快、未回復、後遺症あり、死亡、不明）、転帰日

4.5. 中央測定検査

血液バイオマーカー（ペントシジン）、尿中バイオマーカー（IV型コラーゲン、 α 1-MG、 β 2-MG、NGAL、NAG、L-FABPクレアチニン比）は、株式会社エスアールエルにて中央測定を実施する。なお、匿名化された血液バイオマーカー、尿中バイオマーカー用検体の回収および測定は、株式会社エスアールエルが行う。また、プロテオミクス解析用の検体の回収に

については、株式会社エスアールエルが行い、冷凍保管後、株式会社ファーマフーズ アプロサイエンスグループに匿名化されたまま移送され、プロテオミクス解析が実施される。

なお、検体の回収・移送および測定、並びに測定結果の提供等の手順の詳細については、別途株式会社エスアールエルおよび株式会社ファーマフーズ アプロサイエンスグループがそれぞれ定める標準的な業務手順に従う。

4.6. 試験薬の概要

本研究では、バイエル薬品株式会社より提供を受けた以下の試験薬を用いる。詳細は最新の添付文書を参照する。

4.6.1. 実薬

一般名称：フィネレノン

販売名：ケレンディア®錠 10 mg/20 mg (Kerendia tablets 10 mg/20 mg)

製造販売元：バイエル薬品株式会社

4.6.2. プラセボ

外見は実薬と同一であるが、薬効成分を含まない錠剤

成分：素錠（乳糖水和物、結晶セルロースおよびステアリン酸マグネシウム）、フィルムコート（ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄および赤色三二酸化鉄）

4.6.3. 効能・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・効果に関連する注意>

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。
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。
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。
4. 臨床成績の内容を熟知し、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。

4.6.4. 用法・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・用量に関連する注意>

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。

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：20mg1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。

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

4.6.5. 使用上の注意

- 1) 禁忌（次の患者には投与しないこと）
 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 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
 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。〕
 4. 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者
 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。〕
- 2) 重要な基本的注意
 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 週間よりも前に追加の血清カリウム値測定を考慮すること。

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。
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。

4.6.6. 特定の背景を有する患者に関する注意

4.6.6.1. 合併症・既往歴等のある患者

4.6.6.1.1. 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。

4.6.6.1.2. 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。

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

4.6.6.2. 腎機能障害患者

4.6.6.2.1. 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。

4.6.6.3. 肝機能障害患者

4.6.6.3.1. 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。

4.6.6.3.2. 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。

4.6.6.4. 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。

4.6.6.5. 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。

4.6.6.6. 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。

4.6.6.7. 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

4.6.7. 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） ポサコナゾール（ノクサフィル） ポリコナゾール（ブイフェンド） リトナビル含有製剤（ノービア、カレトラ、パキロビッド） アタザナビル（レイアタツツ） ダルナビル（プリジスタ、プリジスタナイーブ） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） コビシスタット含有製剤（ゲンボイヤ、シムツー	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。

ザ、プレジコビックス) クラリスロマイシン (クラリス、クラリシッド) エンシトレルビル (ゾコーバ)		
---	--	--

4.6.8. 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度の CYP3A 阻害剤 エリスロマイシン ベラパミル フルコナゾール等 弱い CYP3A 阻害剤 アミオダロン フルボキサミン等	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	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 エプレレノン エサキセレノン	血清カリウム値上昇及び高カリウム血症が発現する危険性が增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。

	と。	
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增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增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（スピロラクトン）が阻害するとの報告がある。

4.6.9. 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。

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を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験16244/FIDELIO-DKD）において、副作用は、フィネレノン群で646/2,827例（22.9%）、プラセボ群で449/2,831例（15.9%）に認められた。主な事象は高カリウム血症がそれぞれ286例（10.1%）及び114例（4.0%）、血中カリウム増加が53例（1.9%）及び22例（0.8%）、血中クレアチニン増加が44例（1.6%）及び39例（1.4%）、低血圧が42例（1.5%）及び22例（0.8%）であった。

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

治験薬の投与中止に至った副作用は、フィネレノン群94例（3.3%）、プラセボ群59例（2.1%）に認められた。主な事象は、高カリウム血症が43例（1.5%）及び12例（0.4%）、血中カリウム増加が10例（0.4%）及び4例（0.1%）、血中クレアチニン増加が4例（0.1%）及び2例（<0.1%）、腎障害が4例（0.1%）及び3例（0.1%）、痒みが4例（0.1%）及び1例（<0.1%）、下痢が3例（0.1%）及び8例（0.3%）、急性腎障害が3例（0.1%）及び3例（0.1%）、発疹が3例（0.1%）及び1例（<0.1%）であった。

死亡に至った副作用（有効性評価イベントを除く）は認められなかった。（医薬品インタビューフォームより。）

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を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（試験17530/FIGARO-DKD）において、副作用は、フィネレノン群で560/3,683例（15.2%）、プラセボ群で413/3,658例（11.3%）に認められた。主な事象は高カリウム血症がそれぞれ210例（5.7%）及び100例（2.7%）、低血圧が50例（1.4%）及び11例（0.3%）、血中カリウム増加が32例（0.9%）及び17例（0.5%）、糸球体ろ過率減少が28例（0.8%）及び18例（0.5%）であった。

重篤な副作用は、フィネレノン群で35例（1.0%）、プラセボ群で27例（0.7%）に認められた。主な事象は、高カリウム血症がそれぞれ15例（0.4%）及び3例（0.1%未満）、急性腎障害が9例（0.2%）及び3例（0.1%未満）であった。治験薬の投与中止に至った副作用は、フィネレノン群97例（2.6%）、プラセボ群53例（1.4%）に認められた。主な事象は、高カリウム血症が28例（0.8%）及び5例（0.1%）、下痢が10例（0.3%）及び3例（<0.1%）、血中カリウム増加が7例（0.2%）及び0例、糸球体ろ過率減少が6例（0.2%）及び1例（<0.1%）、急性腎障害が5例（0.1%）及び1例（<0.1%）、発疹が4例（0.1%）及び4例（0.1%）であった。死亡に至った副作用（有効性評価イベントを除く）は、フィネレノン群では認められず、プラセボ群で肝細胞癌及び死亡（詳細不明）がそれぞれ1例（<0.1%）ずつであった。（医薬品インタビューフォームより。）

4.6.10. 重大な副作用

高カリウム血症（8.8%）

4.6.11. 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	

4.7. 観察期間中の併用薬規定

イトラコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、リトナビルを含有する製剤、アタザナビル、ダルナビル、ホスアンプレナビル、コビシスタットを含有する製剤、クラリスロマイシン、エンシトレルビルの併用を禁止する。

両群において、担当医師による研究参加者の病態も含めた総合的な臨床判断の下、試験薬以外の薬剤（2型糖尿病、慢性腎臓病およびその他の併存疾患に対する薬剤）の使用については原則制限を設けないが、観察期間中においては、SGLT2 阻害薬の新規投与は原則実施しない。また、試験薬以外の薬剤の用法・用量を原則変更しないが、研究参加者の医学的状況に応じて担当医師の判断による変更は許容される。

5. 有効性および安全性の評価

5.1 主要評価項目

ベースラインと比較したプロトコール治療開始後 24 週における CAVI の変化

5.2 副次評価項目

1. ベースラインと比較したプロトコール治療開始後 12 週および 24 週における幾何平均化した UACR の変化率（重要な副次評価項目）
2. ベースラインと比較したプロトコール治療開始後 24 週における幾何平均化した血液バイオマーカー（ペントシジン）および尿中バイオマーカー（IV 型コラーゲン、 α 1-MG、 β 2-MG、NGAL、NAG、L-FABP クレアチニン比）の変化率

5.3 その他の評価項目

1. プロトコール治療開始後 4 週、12 週、24 週におけるバイタルサイン（体重、BMI、eEV、診察室での血圧・脈圧・脈拍、家庭での血圧・脈圧・脈拍）のベースラインからの変化量
2. プロトコール治療開始後 4 週、12 週、24 週における採血指標（血清クレアチニン、eGFR、血清シスタチン C*、血清カリウム、HbA1c*、血漿（血清でも可）アルドステロン濃度**、血漿（血清でも可）レニン活性もしくは濃度**）のベースラインからの変化量（*ベースライン、12 週、24 週のみ実施、**ベースラインと 24 週のみ評

価)

3. プロトコル治療開始後 24 週における AI および%平均動脈圧のベースラインからの変化量
4. プロトコル治療開始後 24 週における心臓超音波検査で評価された心機能指標 (LVEF、septal e'、lateral e'、E、E/e'、LVMI、LAD、LAVI) のベースラインからの変化量
5. ベースラインと比較したプロトコル治療開始後 24 週におけるプロテオミクス解析 (Olink Target 96 CVDIII解析、Olink Target 96 Inflammation 解析) により網羅的に解析された最大 181 個のタンパク質量の変化 (探索的評価項目)

5.4. 安全性評価項目

プロトコル治療開始以降に発現した有害事象 (高カリウム血症を含む)

5.4.1. 有害事象の評価

有害事象の重症度、重篤性、予測性、研究の実施との因果関係および試験薬との因果関係の評価方法は、以下のとおりとする。

5.4.2. 重症度

有害事象の重症度は、軽度、中等度または重度のいずれかに判定する。それぞれの基準は、次のとおりとする。

- 1) 軽度 : 日常的活動が妨げられないもの
- 2) 中等度 : 日常的活動が妨げられるもの
- 3) 重度 : 日常的活動が不能となるもの

5.4.3. 重篤性

重篤性は、重篤または非重篤のいずれかに判定する。重篤とは、次の 1)から 7)のいずれかに該当するものとする。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのある疾病等
- 3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのある疾病等
- 6) 3)から 5)までならびに死亡および死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等
- 7) 後世代における先天性の疾病または異常

5.4.4. 研究の実施との因果関係

有害事象の研究治療実施との因果関係を、関連ありまたは関連なしのいずれかに判定する。
関連ありとは、当該有害事象と研究の実施との関連が否定できない場合とする。

5.4.5. 試験薬との因果関係

有害事象の試験薬との因果関係を、関連ありまたは関連なしのいずれかに判定する。
関連ありとは、当該有害事象が試験薬の服薬との関連が否定できない場合とする。関連ありと判断できない場合は関連なしと判定する。

5.4.6. 予測性

予測性は、予測できる有害事象（既知）または予測できない有害事象（未知）のいずれかに判定する。次に示す文書等に記載されておらず、予測することができない場合に、予測できない有害事象とする。

フィネレノンの最新の添付文書

なお、フィネレノンの添付文書第6版（2024年6月改訂）に記載されている副作用情報は、「4.6.9 副作用」の記述のとおりである。

5.4.7. 転帰と転帰日

有害事象の転帰は、回復・軽快・未回復・後遺症あり・死亡・不明のいずれかに判定する。
転帰日は、研究責任医師または分担医師がその転帰を確認した日とする。転帰が軽快、回復、後遺症ありまたは死亡のいずれかに至っておらず、未回復または不明の場合、当該研究参加者の観察期間が終了するまで追跡を継続し、転帰および転帰日をEDCに入力する。

5.5. 有害事象発生時の取り扱い

5.5.1. 有害事象、疾病等および副作用の定義

有害事象とは、研究との因果関係の有無を問わず、研究参加者に生じたあらゆる好ましくないまたは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状または病気をいう。

疾病等とは、本研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害、もしくは死亡または感染症に加え、臨床検査値の異常や諸症状を含む。

副作用とは、試験薬との因果関係が「関連あり」と判断された有害事象とする。

本研究では、同意取得日から観察期間終了までの間に研究参加者に発生する、全ての有害事象を収集する。

5.6. 有害事象が発現した場合の措置

5.6.1. 研究参加者への措置

研究責任医師または分担医師は、有害事象が発生した場合、研究参加者の安全確保のため必要に応じ研究参加者に対し、治療および試験薬投与の中止等、適切な措置を講じる。治療等が必要となった場合は、その旨を研究参加者に伝える。

5.6.2. 有害事象の報告

有害事象の発生を知った場合、研究責任医師または分担医師は、速やかに重篤性、研究の実施との因果関係、試験薬との因果関係、予測性および転帰の評価を行う。疾病等に該当する場合、研究責任医師は、「5.6.3 疾病等の報告」に従い報告を行う。なお、研究代表医師は、試験薬に関わる重篤な有害事象については、研究代表医師が知り得てから24時間以内にバイエル薬品株式会社へ報告する。

研究責任医師または分担医師は、有害事象に関する次の情報をEDCに入力する。

- 1) 有害事象名
- 2) 発現日
- 3) 重症度
- 4) 重篤性（重篤/非重篤）
- 5) 研究実施との因果関係の有無（“有”の場合、関連が疑われる薬剤名や検査項目名）
- 6) 試験薬との因果関係
- 7) 予測性（既知/未知）
- 8) 転帰（回復、軽快、未回復、後遺症あり、死亡、不明）
- 9) 転帰日

5.6.3. 疾病等の報告

本研究は、未承認または適応外の医薬品を用いる特定臨床研究以外の特定臨床研究に該当するため、研究代表医師は、臨床研究法（平成29年法律第16号）および臨床研究法施行規則（令和4年厚生労働省令第47号）の規定に従い、疾病等が発生した際には認定臨床研究審査委員会への疾病等の報告を行わなければならない。

重篤な疾病等の発生を知った場合、研究責任医師は、速やかに実施医療機関の管理者および研究代表医師に報告し、研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会に報告する。必ず認定臨床研究審査委員会に報告する前に実施医療機関の管理者に報告することをいうものではなく、状況に応じて報告の順番が前後することは差し支えない。

重篤な疾病等以外の疾病等の発生を知った場合、研究代表医師は、1年ごとに研究実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に定期報告を行う。なお、定期報告が受理されてから24時間以内にバイエル薬品株式会社へ報告する。その他、研究責任医師は各実施医療機関の報告義務を基準に対応する。

なお、上記の疾病等に該当しない重篤な有害事象については、研究代表医師が所属する機関の手順書に従い、研究責任医師は、研究代表医師へ速やかに情報を伝え、研究代表医師は、疾病等に該当しない重篤な有害事象の情報を入手した場合は、速やかに病院長および佐賀大学臨床研究審査委員会へ報告する。

手順の詳細および報告期限は、「疾病等の緊急報告に関する手順書」に別途定める。

6. 研究計画書の遵守と、不適合の管理

6.1. 研究計画書の遵守

研究責任医師および分担医師は、研究計画書を遵守して本研究を実施する。

不適合とは、本研究が臨床研究法および省令、または研究計画書に適合していない状態（逸脱）をいう。具体的には、施行規則、実施計画、研究計画書、手順書等の不遵守および研究データの改ざん、ねつ造等をいう。重大な不適合とは、研究参加者の人権や安全性、研究の結果の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいい、例えば、選択・除外基準や中止基準、併用禁止療法等の不遵守をいい、研究参加者の緊急の危険を回避するためなど、医療上やむを得ない理由により研究計画書にしたがわなかったものを含まない。

研究責任医師および分担医師は、認定臨床研究審査委員会の事前の承認を得ることなく逸脱を行わない。ただし、研究参加者の緊急の危険を回避するためなど、医療上やむを得ない場合、研究責任医師および分担医師は、認定臨床研究審査委員会の事前の承認なしに研究計画書からの逸脱を行うことができる。

6.2. 不適合の報告と記録

分担医師は、臨床研究が不適合であると知ったとき、速やかに研究責任医師に報告する。研究責任医師は、不適合であると知ったとき、速やかに実施医療機関の管理者に報告するとともに、これを研究代表医師に通知する。また、研究代表医師は、不適合であって、特に重大なものが判明した場合、速やかに認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。さらに、研究代表医師は、不適合であることを知ったとき、その旨を速やかに他の研究責任医師に情報提供する。

研究責任医師および分担医師は、研究計画書から逸脱した行為を理由の如何によらず、全て記録する。

6.3. 実施医療機関における実施許可の取得

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会の意見を聴き、各実施医療機関の管理者の実施可否の承認を得た上で、実施計画を厚生労働大臣に提出する。

7. 統計解析

7.1. 目標症例数

全体の目標症例数：100例（フィネレノン群：50例、プラセボ群：50例）

ただし、目標症例数に達した時点ですでに同意を取得している対象患者に関しては、目標症例数に達した後でも登録できるものとする。

【設定根拠】

研究計画の策定時点において、2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者におけるフィネレノンの血管ステイフネスやバイオマーカー等のサロゲートマーカーに対する効果に関する臨床的エビデンスは乏しい状況である。そこで、フィネレノンと同系統の薬剤のサロゲートマーカーに対する効果を検証した臨床試験と、別系統の薬剤ではあるものの、本研究と類似したサロゲートマーカーに対する効果を検証した二つの臨床試験結果を元に症例数を設定した。

まず、2021年に報告されたフィネレノンとは別のMRAであるエプレレノンを用いた臨床試験（MIRAD: Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Type 2 Diabetes）において¹⁾、26週間のエプレレノンの投与が、2型糖尿病患者の心疾患に関連するサロゲートマーカーの値をプラセボと比較して有意に改善したことが示されている。同試験における解析対象者の総数は104名であり、本研究とは対象者や評価項目は異なるものの、同程度の症例数によりMRAによる心腎疾患に関連するサロゲートマーカーに対する有効性を検証しうるものと考えた。

次に、HF_rEF患者を対象としたEMPA-TROPISM試験のサブ解析において²⁾、SGLT2阻害剤であるエンパグリフロジンを6ヶ月投与したところ、大動脈脈波伝播速度で評価した血管ステイフネスの変化量がエンパグリフロジン群では -0.58 cm/s (-0.36 SD)、プラセボ群では $+0.60$ cm/s ($+0.60$ SD) となり、エンパグリフロジンによる有意な改善（効果量の見積もりはおおよそ -0.36 SD -0.60 SD= -0.96 SD）が示されたと同時に、プロテオミクス解析による一部の炎症性バイオマーカーの減少が認められた。また、CKD患者に限定されてはいないが、2型糖尿病患者を対象としたPROTECT試験（jRCT1071220089）において、CAVI値の平均値は9程度、SDは1.5程度であり（論文未発表データ）、その値を参考にした場合、 -0.6 SDはおおよそCAVI値が -1 となると推定されるため、本研究では約9程度のCAVI値を1程度下げる効果が見込まれる。糖尿病患者や一般集団を対象とした研究では^{3,4)}、約10年の加齢でCAVI値が0.5増加していることから、CAVI値を1程度下げるとは、動脈ステイフネスの進展を約20年遅延させることに相当し、臨床的に有意義であると考えた。

以上の先行研究の結果から、フィネレノンとエンパグリフロジンの臨床的効果を直接比較したデータはないものの、フィネレノンがEMPA-TROPISM試験で認められたエンパグリフロジンと同様に血管ステイフネスに対する改善効果を有すると仮定した場合、ベースラインから治療開始24週間までのSD単位のCAVIが、フィネレノン群ではプラセボ群より -0.6 （EMPA-TROPISM試験で検出された効果量の63%、 $-0.96 \times 0.63 = -0.6$ として計算）以上減少すると保守的に推定し、有意水準両側5%、検出力80%の条件、脱落率10%の設定の下、両群間の有意差を検出するために必要な最小症例数を100例（各群50例）と設定した。

参考文献

1. Brandt-Jacobsen NH, Lav Madsen P, Johansen ML, Rasmussen JJ, Forman JL, Holm MR, Rye Jørgensen N, Faber J, Rossignol P, Schou M, Kistorp C. Mineralocorticoid Receptor Antagonist Improves Cardiac Structure in Type 2 Diabetes: Data From the MIRAD Trial. *JACC Heart Fail.* 2021 Aug;9(8):550-558.
2. Requena-Ibáñez JA, Santos-Gallego CG, Rodriguez-Cordero A, Vargas-Delgado AP, Mancini D, Sartori S, Atallah-Lajam F, Giannarelli C, Macaluso F, Lala A, Sanz J, Fuster V, Badimon JJ. Mechanistic insights of empagliflozin in nondiabetic patients with HFrEF: from the EMPA-TROPISM study. *JACC Heart Fail.* 2021 Aug;9(8):578-589.
3. Chung SL, Yang CC, Chen CC, Hsu YC, Lei MH. Coronary Artery Calcium Score Compared with Cardio-Ankle Vascular Index in the Prediction of Cardiovascular Events in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22(12):1255-65.
4. Wohlfahrt P, Cífková R, Movsisyan N, Kunzová Š, Lešovský J, Homolka M, Soška V, Dobšák P, Lopez-Jimenez F, Sochor O. Reference values of cardio-ankle vascular index in a random sample of a white population. *J Hypertens.* 2017 Nov;35(11):2238-2244.

7.2. 解析対象集団

7.2.1. 有効性解析対象集団

7.2.1.1. 最大の解析対象集団（FAS）

Intention-to-treat の原則に準じ、以下の症例を除いた最大の解析対象集団（FAS）を有効性解析対象集団とする。

- ・ 登録後に同意を撤回した症例
- ・ 登録後に不適格症例であることが判明した症例
- ・ 割付後にプロトコル治療を1回も受けていない症例
- ・ プロトコル治療開始後の有効性に関わるデータが全くない症例

7.2.1.2. プロトコル遵守集団（PPS）

FASのうち、重大な研究計画からの逸脱のない患者集団をプロトコル遵守集団（PPS）として、有効性の補足的解析のための対象集団とする。

データセンターは症例の集積にあわせて研究計画からの逸脱を評価し、研究データの固定までに研究代表医師、統計解析責任者、データセンター、モニタリング業務従事者による症例検討会を開催し、重大な研究計画からの逸脱症例を定義・抽出する。

7.2.2. 安全性解析対象集団（SS）

無作為割付された患者で、プロトコル治療を少なくとも1回以上受けた症例を安全性解析対象集団（SS）とする。

7.3. 解析方法

有効性に関しては FAS を主たる解析対象集団とし、感度解析として、PPS を対象とした補足的解析も実施する。全ての統計学的検定の有意水準は両側 0.05 とする。プロテオミクス解析以外では検定の多重性の調整は行わない。なお、本研究計画書に記載されていない解析の詳細や外れ値を含む異常データについては、統計解析を実施する前に取り扱い方法を検討し、データ固定までに統計解析計画書を作成し定める。なお、研究計画書の変更を伴う統計解析計画の変更を行う場合は、研究計画書および統計解析計画書を改訂し、当該研究の総括報告書において改訂の経緯を説明する。

7.3.1. 症例構成

同意取得例、未登録症例、登録・割付症例、中止例、完了例、主要評価項目解析可能例のフロー図を作成する。

7.3.2. 解析対象例

FAS、PPS、SS ごとにその症例数を表記する。除外例は除外理由別に集計し、除外例一覧表を作成する。

7.3.3. 患者背景およびベースライン値について

FAS の患者背景について、定量変数は要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、第 1 四分位数 [Q1: 25 percentile]、中央値、第 3 四分位数 [Q3: 75 percentile]、最大値）、定性変数は症例数および割合（%）を治療群ごとに求める。また、合併症および前治療薬の使用状況についても、症例数および割合（%）を治療群ごとに求める。

7.4. 有効性の解析

7.4.1. 有効性の解析

A) 主要評価項目の解析

ベースラインと比較したプロトコル治療開始後 24 週における CAVI の変化について、治療群を固定効果因子、ベースラインの CAVI 値を共変量とした線形回帰モデルを用いて解析し、24 週時点の両治療群の平均値とその 95%信頼区間、および治療群間の平均値の差で推定される治療効果とその 95%信頼区間を算出する。治療効果差が 0 であるという帰無仮説に対する検定を実施する。

B) 副次評価項目の解析

- a. ベースラインと比較したプロトコル治療開始後 12 週および 24 週における幾何平均化した UACR の変化率（重要な副次評価項目）：

ベースラインからプロトコル治療開始後 12、24 週における対数変換した UACR 値の

変化量について、治療群を固定効果因子、ベースライン値と時点を共変量とし、群と時点の交互作用を加えたMMRMを用いて解析する。元のUACR値のスケールに戻し、12、24週時点の両治療群の幾何平均の変化率とその95%信頼区間、および治療群間の変化率の比で推定される治療効果とその95%信頼区間を算出する。各時点で治療効果比が1であるという帰無仮説に対する検定を実施する。

- b. ベースラインと比較したプロトコール治療開始後24週における幾何平均化した血液バイオマーカー（ペントシジン）および尿中バイオマーカー（IV型コラーゲン、 α 1-MG、 β 2-MG、NGAL、NAG、L-FABPクレアチニン比）の変化率：

ベースラインからプロトコール治療開始後24週における対数変換した各項目値の変化量について、治療群を固定効果因子、ベースライン値を共変量とした線形回帰モデルを用いて解析する。元の項目値のスケールに戻し、24週時点の両治療群の幾何平均の変化率とその95%信頼区間、および治療群間の変化率の比で推定される治療効果とその95%信頼区間を算出する。治療効果比が1であるという帰無仮説に対する検定を実施する。

C) その他の評価項目の解析

- a. プロトコール治療開始後4週、12週、24週におけるバイタルサイン（体重、BMI、eEV、診察室での血圧・脈圧・脈拍、家庭での血圧・脈圧・脈拍）のベースラインからの変化量：

ベースラインと比較したプロトコール治療開始後の各時点における各項目値の変化量について、治療群を固定効果因子、ベースライン値と時点を共変量とし、群と時点の交互作用を加えたMMRMを用いて解析し、各時点における両治療群の平均値とその95%信頼区間、および治療群間の平均値の差で推定される治療効果とその95%信頼区間を算出する。治療効果差が0であるという帰無仮説に対する検定を実施する。

- b. プロトコール治療開始後4週、12週、24週における採血指標（血清クレアチニン、eGFR、血清シスタチンC*、血清カリウム、HbA1c*、血漿（血清でも可）アルドステロン濃度**、血漿（血清でも可）レニン活性もしくは濃度**）のベースラインからの変化量（*ベースライン、12週、24週のみ実施、**ベースラインと24週のみ評価）

ベースラインと比較したプロトコール治療開始後の各時点における各項目値の変化量について、治療群を固定効果因子、ベースライン値を共変量とした線形回帰モデル、あるいは治療群を固定効果因子、ベースライン値と時点を共変量とし、群と時点の交

相互作用を加えた MMRM を用いて解析する。各時点における両治療群の平均値とその 95%信頼区間、および治療群間の平均値の差で推定される治療効果とその 95%信頼区間を算出する。治療効果差が 0 であるという帰無仮説に対する検定を実施する。値の分布が正規分布から大きく外れる場合は、適宜適切なスケール変換を実施する。

c. プロトコール治療開始後 24 週における AI および%平均動脈圧のベースラインからの変化量

ベースラインと比較したプロトコール治療開始後 24 週における各項目値の変化量について、治療群を固定効果因子、ベースライン値を共変量とした線形回帰モデルを用いて解析し、24 週時点の両治療群の平均値とその 95%信頼区間、および治療群間の平均値の差で推定される治療効果とその 95%信頼区間を算出する。治療効果差が 0 であるという帰無仮説に対する検定を実施する。値の分布が正規分布から大きく外れる場合は、適宜適切なスケール変換を実施する。

d. プロトコール治療開始後 24 週における心臓超音波検査で評価された心機能指標 (LVEF、septal e'、lateral e'、E、E/e'、LVMI、LAD、LAVI) のベースラインからの変化量

ベースラインと比較したプロトコール治療開始後 24 週における各項目値の変化量について、治療群を固定効果因子、ベースライン値を共変量とした線形回帰モデルを用いて解析し、24 週時点の両治療群の平均値とその 95%信頼区間、および治療群間の平均値の差で推定される治療効果とその 95%信頼区間を算出する。治療効果差が 0 であるという帰無仮説に対する検定を実施する。値の分布が正規分布から大きく外れる場合は、適宜適切なスケール変換を実施する。

e. ベースラインと比較したプロトコール治療開始後 24 週におけるプロテオミクス解析 (Olink Target 96 CVDIII解析、Olink Target 96 Inflammation 解析) により網羅的に解析された最大 181 個のタンパク質量の変化 (探索的評価項目) :

各評価項目について t 検定による群間比較を網羅的に実施する。多重比較実施下における false discovery rate を 5%に制御するため Benjamini-Hochberg 法を用いる。

7.4.2. 安全性の解析

報告された有害事象は、医薬品規制用語集日本語版 (MedDRA/J) 辞書を用いて下層語 (LLT) コードを割り当てる。解析に用いる MedDRA/J のバージョンは、データベース固定時の最新版とする。

プロトコル治療開始以降に発現した有害事象（TEAE）を集計する。試験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を副作用とする。

一例中に同一の基本語（PT）の有害事象が複数回発現した場合は、発現した回数を件数とし、例数は1例として別途集計する。

全ての有害事象および副作用について、発現件数、発現例数、並びに発現割合およびその95%信頼区間を治療群ごとに求める。

器官別大分類（SOC）およびPTの区分で発現件数、発現例数および発現割合を治療群ごとに求める。

8. 中間解析

実施しない。

9. 原資料等の閲覧

本研究では、本研究に関連するモニタリングならびに認定臨床研究審査委員会および規制当局の調査の際に、研究責任医師および研究実施医療機関は、原資料等の全ての関連記録を直接閲覧に供する。

10. 品質管理および品質保証

10.1. モニタリングの方法

本研究では、別途作成する「モニタリングに関する手順書」に従い、モニタリングを実施する。モニタリングに従事する者（モニター）は、モニタリング手順書に従い、研究期間を通じて次に掲げる事項について確認する。なお、モニターはその業務上知りえた情報を漏らしてはならない。

- 1) 本研究の研究参加者の人権の保護および安全の確保が図られていること。
- 2) 本研究が最新の研究計画書、実施計画および規制要件を遵守して実施されていること。
- 3) CRF が正確であることについて、原資料等に照らして検証できること。

11. 倫理的な配慮に関する事項

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に則り、臨床研究法（平成29年法律第16号）、同法施行規則（令和4年4月1日厚生労働省令第47号）およびこれらに関連する通知を遵守して実施する。

11.1. 研究参加者に生じる利益および負担並びに予測される不利益

本研究で使用するフィネレノン、一般市販薬のフィネレノンとは異なるルートで製造・納入されるが、市販薬と同様の効能が期待され、市販薬と同じ用法・用量で使用するた

め、日常臨床を超えた危険性は少ないと考えられる。しかし、市販薬のフィネレノンと同一の副作用が発現する可能性がある。また、プラセボには治療効果は期待されないが、フィネレノンは海外のガイドラインにおいて心臓・腎臓の保護を目的とした追加治療薬の位置付けとされており、原則として他治療薬の使用を禁じておらず、また、本研究は24週間という比較的短い観察期間のため、適切な治療を講じることによって不利益は最小限にとどめることが可能である。なお、プラセボ群に係る治療上の利益を受けられなかったとしても、補償の対象とはならない。

また、本研究で実施する血液バイオマーカー、プロテオミクスの中央測定に伴い、通常診療と比べて採血量が1回あたり約5 mL増加する。なお、本研究で規定された観察・検査等を行うため、医療機関における滞在時間が延長する可能性がある。

本研究の成果により、フィネレノンの2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者に対する安全性・有効性が確認され、有用な治療法である可能性が確認されれば、将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

本研究は、原則として、通常の保険診療の範囲内で行われるため、本研究期間中の観察・検査、使用薬剤等には研究参加者の健康保険が適用される。ただし、ベースライン、24週に実施する一部の検査（血液バイオマーカー、尿中バイオマーカー、プロテオミクス）については、健康保険が適用されないため、検査費用を研究費で負担する。また、本研究へ参加することにより、通常診療で行う採血以外に、血液バイオマーカー、プロテオミクス測定のために追加採血が必要であり、ベースラインに約5 mL、24週に約5 mLが追加で採血される。

本研究に参加し、試験薬を服薬することにより起こりうる副作用は「4.6.9 副作用」に記載されている。

研究責任医師または分担医師は、有害事象（副作用を含む）の発生時は速やかに適切な診察と処置を行う。また、有害事象による不利益を最小化するために、本研究を安全に実施するうえで必要な情報を収集し、必要に応じて研究計画書を変更するなど適切な対応を行う。

11.2. 個人情報の取扱い

研究責任医師および分担医師は、CRFの作成、取扱いなどについて各研究参加者の個人情報保護に十分配慮する。各研究参加者は、患者識別番号で特定する。研究責任医師および分担医師は、研究参加者個人を識別するための匿名化対応表を作成して研究実施医療機関内で適切に保管・管理し、これを研究実施医療機関の外へ提供しない。

本研究結果を公表の際には、各研究参加者個人を特定できないよう、個人情報の取り扱いに十分留意する。

研究責任医師は、研究参加者本人から、保有個人情報のうち本人を識別することができるものについて開示を求められた場合には、その求めをした本人に対し、遅滞なく、該当する個人情報を開示する。また、研究計画および研究の内容についても開示する。

12. 記録（データを含む）の取扱いおよび保存に関する事項

研究代表医師は、本研究に係る以下の情報等および関連する記録について、少なくとも当該研究の終了後5年を経過した日まで、適切に保存しなければならない。なお、各実施医療機関で採取し測定済みの試料は、各実施医療機関で適切に廃棄される。

- 1) 研究参加者を特定する資料（匿名化対応表）
- 2) 研究参加者の診療録および検査記録
- 3) 研究参加者の同意書（署名のある原本）
- 4) 株式会社エスアールエルおよび株式会社ファーマフーズ アプロサイエンスグループから研究代表医師に送付される中央測定結果に関する紙帳票もしくはデータ
- 5) 本研究の研究計画書および説明文書および同意書
- 6) 実施計画など、認定臨床研究審査委員会へ提出した書類
- 7) 認定臨床研究審査委員会の結果通知書
- 8) モニタリングに関する文書
- 9) 本研究の実施に関して締結した契約書（資金提供者と締結した契約を除く）
- 10) その他、本研究に関する文書と記録

研究に用いるデータは、EDCを通じて研究実施医療機関からデータセンターへ提供される。なお、研究事務局、モニタリング業務従事者、統計解析業務従事者は、EDCのユーザーID、パスワード等による特定のアクセス権限に基づき、データセンターで保管される収集データにアクセスすることが許容される。データセンターは、提供された情報を、研究責任医師へのデータ納品を完了するまで、適切に保管・管理する。

保管期間終了後は、紙媒体に関してはシュレッダーで裁断し破棄する。その他の情報は、匿名化のうえ、適切な方法で廃棄する。

13. 金銭の支払いおよび補償に関する事項

13.1. 研究に伴う金銭の負担について

研究治療および本研究にて実施される検査および検査の費用は、通常の診療と同様、研究参加者負担とする。ただし、試験薬については研究費負担とする。

本研究は、原則として、通常の保険診療の範囲内で行われるため、本研究期間中の観察・検査、使用薬剤等には研究参加者の健康保険が適用され、保険適応外の薬剤投与および検査実施は行わない。ただし、ベースライン、24週および中止時に実施する一部の検査（血液バイオマーカー、尿中バイオマーカー、プロテオミクス）については、健康保険が適用されないため、検査費用を研究費で負担する。なお、研究参加者に対しては、負担軽減費としてベースライン 10,000 円、24 週 10,000 円、合計 20,000 円を QUO カード等で支給する。

13.2. 研究によって生じた健康被害に対する補償並びに賠償

本研究に参加したことによる健康被害が発生した時には、研究責任医師および分担医師は、研究参加者に対し適切な治療・処置を行う。この場合の治療等は保険診療として行い、研究参加者は自己負担分の医療費を支払う。また、本研究における治療は医薬品副作用被害救済制度の対象であるため、健康被害が生じた場合は当該制度が適用される可能性がある。ただし、重大な健康被害（障害1級・障害2級・死亡）に対する補償責任、医療費・医療手当（未知・既知の副作用担保）に備え、研究代表医師は臨床研究保険の賠償責任保険に加入する。それ以外については研究参加者の健康保険を用いて治療する。また、本研究で使用される試験薬に起因して健康被害が生じた場合、生産物賠償責任保険の対象となる。

13.2.1. 臨床研究保険の補償内容

1. 補償金（死亡・後遺障害補償金）

(1) 研究参加者が患者の場合（研究参加者1人あたり）

（後遺障害等級は医薬品副作用救済・研究振興調査機構に定める等級に従うものとする。）

保険金区分	支払区分	1研究参加者 てん補限度額		1事故・1臨床 研究てん補限 度額
死亡補償保険金	研究参加者が生計 維持者の場合	2,000万円		1億円
	研究参加者が生計 維持者以外の場合	700万円		
後遺障害補償保険金	研究参加者が生計 維持者の場合	後遺障害1級	3,000万円	
		後遺障害2級	2,400万円	
	研究参加者が生計 維持者以外の場合	後遺障害1級	2,000万円	
		後遺障害2級	1,600万円	

2. 医療費補償および医療手当補償

	保険金額・てん補限度額				免責金額	支払限 度月数
	担保 種類	被害者1名 につき	1事故に つき	期間中	1事故に つき	
医療費補償およ び医療手当補償に 関する追加条項 (医療費)	身体 障害	100万円	1,000万円	1,000万円	0円	12か月
医療費補償および 医療手当補償に関	身体 障害	月額37,000 円	1,000万円	1,000万円	0円	12か月

する追加条項 (医療手当)						
------------------	--	--	--	--	--	--

14. 研究に関する情報の公表に関する事項

14.1. 研究計画の登録

研究代表医師は、臨床研究等提出・公開システム（jRCT）および ClinicalTrials.gov に当該研究の概要を、実施に先立って登録し、実施計画の変更および研究の進捗に応じて適宜更新する。研究を終了したときは、遅滞なく当該研究の結果を登録する。

14.2. 結果の公表

結果を公表する際は、研究参加者とその関係者の人権、および本研究に関わる者とその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で行う。

研究代表医師は、次の期間内に、主要評価項目報告書、並びに総括報告書およびその概要を作成する。作成したときは、研究代表医師は、実施計画に記載された認定臨床研究審査委員会の意見を聴き、その後速やかに実施医療機関の管理者に提出するとともに、その概要をjRCTに登録する。なお、主要評価項目報告書および総括報告書の作成が同時期の場合は、総括報告書の作成により主要評価項目報告書の作成もしたものとみなされる。

1) 主要評価項目報告書

主たる評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了してから原則1年以内

2) 総括報告書およびその概要

全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了してから原則1年以内

15. 研究期間

15.1. 研究期間

症例登録期間：臨床研究等提出・公開システム（jRCT）公開日～2024年7月31日

観察期間：24週間

研究実施期間：臨床研究等提出・公開システム（jRCT）公開日～2026年7月31日

15.2. 研究の終了

厚生労働省が整備するデータベースである jRCT に結果が公表された時点を本研究の終了とする。研究代表医師は公表の内容を各実施医療機関の研究責任医師に情報提供する。研究責任医師は、研究代表医師より提供された情報を実施医療機関の管理者へ報告する。

16. 研究参加者に対する説明および同意

16.1. インフォームド・コンセントを受ける手続

- 1) 患者の研究参加に先立ち研究責任医師または分担医師は、認定臨床研究審査委員会

の承認が得られた説明文書および同意書を患者に手渡し、「16.2 研究参加者に対する説明事項」に示す内容について口頭にて十分な説明を行う。患者が本研究への参加について判断するのに十分な時間を与え、患者が内容を良く理解したことを確認したうえで、研究への参加について患者本人の自由意思による同意を文書により得る。

- 2) 同意文書には、患者に対して説明を行った研究責任医師または分担医師が記名捺印または署名し、その日付を記載する。なお、研究協力者が補足的に説明した場合は当該研究協力者も記名捺印または署名し、その日付を記載する。
- 3) 記名捺印または署名と日付が記載された同意書の原本は、研究責任医師または分担医師が研究実施医療機関の規定に従って保存する。患者には、その同意書の写しを手渡す。
- 4) 研究参加者の同意に影響を及ぼすと考えられる情報が得られた場合または研究参加者の同意に影響を及ぼすような研究計画書の変更が行われるときは、研究責任医師または分担医師は、当該情報を速やかに研究参加者に伝える。研究実施医療機関が定める方法がある場合は、その方法に従い記録を残す。また、事前に認定臨床研究審査委員会の承認を得て説明文書および同意書の改訂を行い、研究参加者の再同意を文書により得る。

16.2. 研究参加者に対する説明事項

説明文書には、以下の事項を記載する。

- 1) 実施する特定臨床研究の名称、本特定臨床研究の実施について実施医療機関の管理者の承認を受けている旨および厚生労働大臣に実施計画を提出している旨
- 2) 実施研究機関の名称並びに研究責任医師の氏名および職名（特定臨床研究を多施設共同研究として実施する場合にあっては、研究代表医師の氏名および職名並びに他の実施医療機関の名称並びに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名および職名を含む。）
- 3) 特定臨床研究の対象者として選定された理由
- 4) 特定臨床研究の実施により予期される利益および不利益
- 5) 特定臨床研究への参加を拒否することは任意である旨
- 6) 同意の撤回に関する事項
- 7) 特定臨床研究への参加を拒否することまたは同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨
- 8) 特定臨床研究に関する情報公開の方法
- 9) 特定臨床研究の対象者またはその代諾者の求めに応じて、研究計画書その他の特定臨床研究の実施に関する資料を入手または閲覧できる旨およびその入手または閲覧の方法
- 10) 特定臨床研究の対象者の個人情報の保護に関する事項

- 11) 試料等の保管および廃棄の方法
- 12) 特定臨床研究に対する研究資金等の提供その他の関与に関する状況
- 13) 苦情および問合せへの対応に関する体制
- 14) 特定臨床研究の実施に係る費用に関する事項
- 15) 他の治療法の有無および内容並びに他の治療法により予期される利益および不利益との比較
- 16) 特定臨床研究の実施による健康被害に対する補償および医療の提供に関する事項
- 17) 特定臨床研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他本特定臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項
- 18) その他特定臨床研究の実施に関し必要な事項

16.3. 説明文書および同意文書の改訂

説明文書または同意書を改訂する必要があると認める情報を得た場合は、研究代表医師は、速やかに当該情報に基づき説明文書または同意書を改訂する。研究代表医師は、説明文書または同意書を改訂した場合、実施計画に規定した認定臨床研究審査委員会に提出し、承認を受ける。その後、各研究責任医師は、研究実施医療機関の管理者の承認を受ける。

16.4. 同意の撤回

研究参加者が、同意の撤回を申し出た場合、研究責任医師または分担医師は同意撤回書を用いて、研究参加者の同意の撤回の内容について確認する。研究参加者は、同意撤回書の同意の撤回の内容について該当する項目にチェックを付け、同意撤回日を記入し、署名する。研究責任医師または分担医師は、同意撤回書の内容について確認し、確認日を記入し、署名する。研究責任医師または分担医師は、署名した同意撤回書の写しを研究参加者に交付し、原本を当該医療機関で保管する。

16.5. 研究参加者から取得した試料・情報について、将来の研究のために用いられる可能性ベースライン、24 週の血液バイオマーカー、尿中バイオマーカー測定後の残存試料は、研究終了後、株式会社エスアールエルの手順に基づき一定期間保管後、廃棄される。また、プロテオミクス解析後の残存検体は、株式会社ファーマフーズ アプロサイエンスグループの手順に基づき一定期間保管後、廃棄される。

なお、本研究の同意において研究実施後の試料・情報の保管・使用に関する同意を取得した後に提供者本人からの同意撤回があれば、直ちに本人の意向に沿って研究に伴う試料・情報を廃棄する。

また、本研究により取得した試料・情報等を、将来において新たに計画された研究に使用する場合は、新たに研究計画を策定し、研究内容に応じ適切な倫理審査委員会で承認を受けた後に、研究参加者個人を特定できない形で、当該研究実施者に対してデータを提供する。

17. 研究資金および利益相反

17.1. 資金源および財政上の関係

本研究は、バイエル薬品株式会社より佐賀大学との研究者主導臨床研究契約に基づき資金提供を受け実施される。研究の実施責任は佐賀大学にあり、開発業務受託機関と請負契約を締結し、契約に沿って、モニタリング・データマネジメント・統計解析・調整管理に関わる支援業務を行なわせる。バイエル薬品株式会社は、フィネレノンに関する情報を提供し、研究計画書、総括報告書等への情報、意見提供は行うが、研究の実施、解析、結果の解釈や報告に係わることはない。また、正当な理由がある場合を除き、研究結果の公表等を拒否しない。

17.2. 成果の帰属

本研究で得られた特許その他の成果の帰属は、バイエル薬品株式会社に帰属し、研究代表医師と研究代表医師が所属する実施医療機関は、本成果を非独占的、無償かつ自由に利用できるものとする。

17.3. 利益相反の管理

研究代表医師は、実施しようとする臨床研究に関する利益相反管理基準を作成し、研究責任医師に通知する。研究責任医師は、利益相反の確認結果（研究者利益相反自己申告書）により把握した利益相反状況および実施医療機関の管理者または所属機関の長からの報告書（利益相反状況確認報告書）の内容を踏まえ、各機関で利益相反管理計画を作成し、研究代表医師へ提出する。研究代表医師は、利益相反管理基準および利益相反管理計画について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く（変更する場合も含む）。認められた利益相反管理基準および利益相反管理計画に従って、適切に利益相反管理を行う。

17.4. 利益相反状況

バイエル薬品株式会社より、年間合計 100 万円以上の個人的収入を得ている研究分担医師がいるが、このことにより当該企業から本研究の結果等について不当な影響を受けることはない。

18. 認定臨床研究審査委員会

18.1. 認定臨床研究審査委員会

本研究は、以下の認定臨床研究審査委員会において審査を受け、実施される。

名称：公立大学法人福島県立医科大学臨床研究審査委員会（認定番号 CRB2200002）

所在地：福島県福島市光が丘 1 番地

連絡先：fmucrb@fmu.ac.jp

TEL：024-547-1825（臨床研究審査委員会事務局）

18.2. 認定臨床研究審査委員会等への報告

18.2.1. 定期報告

(1) 臨床研究審査委員会への定期報告

研究代表医師は、本研究の実施状況について、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して1年ごとに、その期間が満了した後2月以内に、以下の事項について、認定臨床研究審査委員会に報告する。

なお、定期報告を行う際には、あわせて研究実施医療機関の管理者に報告を行う。

- 1) 参加した研究参加者の数
- 2) 疾病等の発生状況およびその後の経過
- 3) 不適合の発生状況およびその後の対応
- 4) 安全性および科学的妥当性についての評価
- 5) 利益相反管理基準に定める医薬品等製造販売業者等の関与に関する事項

(2) 厚生労働大臣への定期報告

研究代表医師は、研究の実施状況について、実施計画に記載された認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して1月以内に、以下の事項について厚生労働大臣に報告する。

- 1) 実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会の名称
- 2) 認定臨床研究審査委員会による研究の継続の適否
- 3) 参加した研究参加者の数
- 4) 疾病等の発生状況およびその後の経過
- 5) 不適合の発生状況およびその後の対応
- 6) 安全性および科学的妥当性についての評価
- 7) 利益相反管理基準に定める医薬品等製造販売業者等の関与に関する事項

18.2.2. その他の報告

研究実施期間中、研究代表医師は以下の場合には認定臨床研究審査委員会に報告しなければならない。

- 1) 疾病等の発生を知ったとき
- 2) 重大な不適合が判明したとき
- 3) 主要評価項目報告書または総括報告書およびその概要を作成したとき

19. 研究計画書等の変更

研究代表医師は、本研究開始後に研究計画書の改訂が必要になった場合、実施計画の変更の

可能性があることから、改訂した研究計画書およびその改訂履歴（改訂内容とその理由）を文書で作成した上で、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。

なお、以下の1)、2)のいずれかに該当する軽微な変更である場合を除く。

- 1) 臨床研究に従事する者の氏名の変更であって、臨床研究に従事する者の変更を伴わないもの（婚姻状態の変更等に伴う氏名の変更）
- 2) 地域の名称の変更または地番の変更に伴う変更（所在地は変わらないもの）

研究責任医師は、研究代表医師より研究計画書の改訂について報告を受けた後、必要に応じて、実施医療機関の審査組織等に提出する（実施医療機関において軽度と判断される変更内容については、報告事項として承認される事項もある）。

改訂中に症例登録を中断する必要がある場合には、研究代表医師は、研究責任医師および分担医師、データセンター、並びに統計解析責任者にその旨を連絡する。改訂後、研究代表医師は改訂後の研究計画書または改訂内容を、研究責任医師および分担医師、データセンター、並びに統計解析責任者に送付する。なお、研究代表医師は研究計画書の改訂内容に応じて研究参加者への説明文書を改訂する。

本研究継続中に、特定の実施医療機関において研究を継続しなくなった場合は、当該実施医療機関における研究参加者に対する観察期間が終了した後に、研究代表医師が実施計画の変更を提出する。

20. 実施医療機関の管理者への報告内容およびその方法

- 1) 研究責任医師は、研究の倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう事実もしくは情報または損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに実施医療機関の管理者へ報告し、必要に応じて、研究を停止し、もしくは中止し、または研究計画書を変更しなければならない。
- 2) 研究責任医師は、研究の実施の適正性もしくは研究結果の信頼を損なう事実もしくは情報または損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに実施医療機関の管理者へ報告し、必要に応じて、研究を停止し、もしくは中止し、または研究計画書を変更しなければならない。
- 3) 研究責任医師は、臨床研究が省令または研究計画書に適合していない状態（不適合）であると知ったときは、速やかに、実施医療機関の管理者に報告するとともに、これを研究代表医師に通知しなければならない。
- 4) 研究責任医師は、研究計画書に定めるところにより（原則として年1回）、研究の進捗状況および研究の実施に伴う疾病等の発生状況を実施医療機関の管理者に報告しなければならない。
- 5) 研究責任医師は、研究を終了もしくは中止したときは、その旨および研究の結果概要を文書により遅滞なく実施医療機関の管理者に報告しなければならない。

- 6) 研究責任医師は、重篤な疾病等もしくは本研究の実施に起因すると疑われる感染症による疾病等の発生のうち試験薬の使用上の注意等から予測することのできないものの発生を知ったときは、これを実施医療機関の管理者に報告した上で、研究代表医師に通知しなければならない。研究代表医師は、その旨を速やかに他の研究責任医師に情報提供しなければならない。
- 7) 研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会から意見を述べられた場合には、速やかに、その意見の内容について、実施医療機関の管理者に対し報告を行うとともに、これを他の研究責任医師に対し情報提供しなければならない。研究代表医師から情報提供を受けた他の研究責任医師は、速やかに当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告しなければならない。
- 8) 研究代表医師は、主要評価項目報告書または総括報告書およびその概要を作成したときは、予め認定臨床研究審査委員会の意見を聞いた上で、遅滞なく実施医療機関の管理者に提出するとともに、主要評価項目報告書または総括報告書の概要を公表しなければならない。研究代表医師は、総括報告書の概要を提出したときは、当該総括報告書の概要および研究計画書並びに統計解析計画書を厚生労働大臣に提出し、速やかに実施医療機関の管理者に報告するとともに、その旨を他の研究責任医師に情報提供しなければならない。この場合、当該他の研究責任医師は、速やかに当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告しなければならない。
- 9) 研究責任医師は、研究を終了したときは、遅滞なく研究参加者等およびその関係者の人権または研究者等およびその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で、当該研究の結果を公表しなければならない。また、結果の最終の公表を行ったときは、遅滞なく研究実施施設の管理者へ報告しなければならない。

21. 研究参加者への研究実施後における医療の提供に関する対応

本研究終了後の治療については規定を設けない。研究責任医師および分担医師は、研究終了後も研究参加者が最善の予防、診断および治療を受けることができるよう努める。

22. 実施体制

別紙 1) 研究実施体制に記載