

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ィフネスと
心腎バイオマーカーに対する効果
(FIVE-STAR)

Effects of FInerenone on Vascular stiffnEss and cardiorenal biomarkerS
in Type 2 diAbetes and chRonic kidney disease
(FIVE-STAR)

統計解析計画書

研究代表医師

所属： 佐賀大学医学部附属病院 循環器内科

氏名： 野出 孝一

統計解析責任者

所属： 一般社団法人 臨床医学推進機構 臨床研究部門

氏名： 今井 匠

作成年月日：2024 年 10 月 31 日 (1.1 版)

作成 / 改訂履歴

版番号	作成 / 改訂日	作成 / 改訂内容	作成者
1.0	2024年9月30日	初版作成	今井匠
1.1	2024年10月31日	CAVIデータの取り扱いについての記載を追加	今井匠

内容

統計解析計画書	1
1. 本計画書の目的	5
1.1 研究計画書からの変更点	5
1.2 略語の定義	5
2. 研究概要	7
2.1 研究目的	7
2.2 試験薬	7
2.3 研究デザイン	7
2.4 研究対象者	7
2.5 目標症例数	7
2.6 研究方法	8
3. 解析対象集団	8
3.1 割付例 (Randomized)	8
3.2 有効性解析対象集団	8
3.2.1 最大の解析対象集団 (FAS)	8
3.2.2 プロトコール遵守集団 (PPS)	8
3.3 安全性解析対象集団 (SS)	8
4. 評価項目	9
4.1 主要評価項目	9
4.2 副次評価項目	9
4.3 その他の評価項目	9
4.4 安全性の評価項目	9
5. データの取扱い	10
5.1 欠測値の取扱い	10
5.2 中止時検査の取扱い	10
5.3 算出項目の定義	10
5.4 CAVI データの取り扱い	10
6. 出力する統計量および仮説検定の有意水準	11
6.1 記述統計	11
6.2 推測統計	11
6.3 線型モデル、線型混合モデル (MMRM) による解析	11
6.4 頻度集計	11
6.5 検定の多重性への対応	11
7. 統計解析	11
7.1 被験者の分類と内訳	11

7.2 人口統計学および臨床的特性	12
7.3 服薬状況の記述	13
7.4 併用薬使用状況の記述	13
7.5 主要評価項目の解析	13
7.6 副次評価項目の解析	13
7.7 その他の評価項目の解析	14
7.8 主要評価項目についてのサブグループ解析	16
7.9 安全性の評価項目	17
8. 統計解析及び作表ソフト	18

1. 本計画書の目的

1. 本統計解析計画書は、「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）」研究（以下「本研究」）における統計解析の実施方法について、研究計画書に定められた統計解析計画を明確にし、詳細を規定することを目的とする。

1.1 研究計画書からの変更点

なし

1.2 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）
ABI	ankle brachial index	足関節上腕血圧比
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-nepilysin 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

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）
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
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

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）
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。

2. 研究概要

2.1 研究目的

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ィ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。

2.2 試験薬

フィネレノン（販売名：ケレンディア®錠 10 mg/20 mg）

2.3 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

2.4 研究対象者

2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者

2.5 目標症例数

100 例（フィネレノン群：50 例、プラセボ群：50 例）

2.6 研究方法

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。

3. 解析対象集団

3.1 割付例（Randomized）

登録後、割付が実施された集団とする。

3.2 有効性解析対象集団

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。

3.2.1 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

3.2.2 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。

3.3 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。

4. 評価項目

4.1 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

4.2 副次評価項目

- a. 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）
- 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

4.3 その他の評価項目

- 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
- 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）
- 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
- 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
* E/e'として、E/septal e'、E/lateral e'、E/average(septal e', lateral e')**の 3 種を評価する
** average(septal e', lateral e')=(septal e'+lateral e')/2 とするが、septal e'が欠測の場合、average(septal e', lateral e')=lateral e'、lateral e'が欠測の場合は average(septal e', lateral e')=septal e'、両者が欠測の場合は average(septal e', lateral e')も欠測とする
- 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）

4.4 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）

5. データの取扱い

5.1 欠測値の取扱い

特に記載のある場合を除き、欠測値があった場合、他のデータにて補完せずに欠測値として取り扱い、集計及び記述統計量算出の対象としない。

5.2 中止時検査の取扱い

中止時検査のデータは、安全性の解析においては中止時検査の実施までに規定されている検査時点以降の直近の検査時点のデータとして取り扱う。なお、中止時検査が規定された最終の検査時点以降に実施された場合は、集計及び記述統計量算出の対象とはしない。

5.3 算出項目の定義

ある時点 t における評価項目 A の変化量（被験者レベル）を以下の式で定義する。

評価項目 A の変化量 = 評価項目 $A(t)$ - 評価項目 $A(\text{baseline})$

ある時点 t における評価項目 A の変化率（被験者レベル）を以下の式で定義する。

評価項目 A の変化率 = 評価項目 $A(t)$ / 評価項目 $A(\text{baseline})$

ある時点 t における評価項目 A の平均値の変化量（集団レベル）を以下の式で定義する。

評価項目 A の平均値の変化量(t) = 評価項目 A の平均値(t) - 評価項目 A の平均値(baseline)

ある時点 t における評価項目 A の幾何平均値の変化率（集団レベル）を以下の式で定義する。

$$\begin{aligned} \text{評価項目 } A \text{ 幾何平均の変化率}(t) &= \text{評価項目 } A \text{ 幾何平均}(t) / \text{評価項目 } A \text{ 幾何平均}(\text{baseline}) \\ &= \exp(\ln(\text{評価項目 } A) \text{ 平均値}(t) - \ln(\text{評価項目 } A) \text{ 平均値}(\text{baseline})) \\ &= \exp(\ln(\text{評価項目 } A) \text{ 平均値の変化量}(t)) \end{aligned}$$

5.4 CAVI データの取り扱い

ABI 低値 (0.9 以下) 側の CAVI データは、信頼性が担保できないため集計・解析に使用しない。両側の CAVI データが使用可能な場合は平均化して集計・解析に使用する。片側の CAVI データのみが使用可能な場合は当該 CAVI データを集計・解析に使用する。

6. 出力する統計量および仮説検定の有意水準

6.1 記述統計

例数、平均値、標準偏差、最小値、25%点、中央値、75%点、最大値及び欠測数を出力する。

6.2 推測統計

平均値、および t 分布あるいは Wald 法に基づく 95%信頼区間を出力する。なお、残差の正規性が成り立たないと考えられる項目については、自然対数スケールにおける平均値、および t 分布あるいは Wald 法に基づく 95%信頼区間を計算し、逆対数変換を行い元のスケールに戻した数値を出力する。

6.3 線型モデル、線型混合モデル (MMRM) による解析

群効果の推定結果（推定値、t 分布あるいは Wald 法に基づく 95%信頼区間）、および「群効果なし」という帰無仮説に対する仮説検定の P 値を出力する。検定の有意水準は両側 5%とする。なお、残差の正規性が成り立たないと考えられる項目については、自然対数スケールにおいて解析を実施し、推定値及び 95%信頼区間は逆対数変換により元のスケールに戻した値を出力する。

6.4 頻度集計

例数及び割合 (%) を出力する。必要に応じて Clopper-Pearson 法による割合の 95%信頼区間を出力する。

6.5 検定の多重性への対応

本研究における治療効果の判定は FAS を対象にした主要評価項目に対する主要な解析により行うこととし、主要評価項目に対する補足的な解析、PPS に対する解析、副次評価項目に対する解析等の中で実施される検定において、多重性の調整は実施しない。なお、プロテオミクス解析については例外として、プロテオミクス解析内にて検定の多重性への対応法を別途規定する。

7. 統計解析

7.1 被験者の分類と内訳

同意取得例を対象に、以下の例数を集計する。

- ・ 同意取得例数
- ・ 登録例数
- ・ 未登録例数
- ・ 割付例数
- ・ 未割付例数

- ・ 各治療群内の SS の例数
- ・ 各治療群内の SS から除外となった例数
- ・ 各治療群内の FAS 例数
- ・ 各治療群内の FAS から除外となった例数
- ・ 各治療群内の PPS 例数
- ・ 各治療群内の PPS から除外となった例数
- ・ FAS の各治療群内の 24 週追跡完遂例数
- ・ FAS の各治療群内の 24 週追跡未完遂例数
- ・ FAS の各治療群内の 24 週治療完遂例数
- ・ FAS の各治療群内の 24 週治療未完遂例数

未割付例については割付を実施しなかった理由の内訳を一覧表で記述する。割付登録例の内、治療開始前の中止例・治療開始後の中止例について、その理由の内訳を治療群毎に一覧表で記述する。割付例の内 SS から除外された症例、SS の内 FAS で除外された症例、FAS の内 PPS で除外された症例について、除外理由の内訳を治療群毎に一覧表で記述する。各治療群の 24 週追跡未完遂例・24 週治療未完遂例について、それらの理由の内訳を一覧表で記述する。

7.2 人口統計学および臨床的特性

各解析対象集団（Randomized、FAS、PPS、SS）について、集団全体および治療群ごとに以下の項目の記述統計および頻度集計を行う。

- ・ 年齢（登録時）
- ・ eGFR（登録時）
- ・ UACR（登録時）
- ・ HbA1c（登録時）
- ・ 血清カリウム（登録時）
- ・ LVEF（登録時）
- ・ 糖尿病罹病期間（登録時）
- ・ 身長（ベースライン時）
- ・ 体重（ベースライン時）
- ・ BMI（ベースライン時）
- ・ 診察室血圧（収縮期・拡張期）（ベースライン時）
- ・ 診察室脈拍（ベースライン時）
- ・ 家庭血圧（収縮期・拡張期）（ベースライン時）
- ・ 家庭脈拍（ベースライン時）
- ・ 性別（登録時）
- ・ SGLT2 阻害薬の使用（登録時）
- ・ 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）（登録時）

- ・ 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）（登録時）

7.3 服薬状況の記述

SS および FAS を対象に、服薬状況について治療群ごと、評価時期ごとに記述統計、頻度集計を実施する。

7.4 併用薬使用状況の記述

FAS を対象に、併用薬の使用状況について治療群ごと、評価時期ごとに記述統計、頻度集計を実施する。併用薬の内訳は次の通り：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。

7.5 主要評価項目の解析

主解析として FAS を対象に以下の解析を行う。また、結果の頑健性の確認のために PPS を対象とした解析も行う。

- (1) CAVI およびその被験者レベルの変化量・変化率について、治療群ごと、評価時期ごとの記述統計量の算出およびヒストグラム描出を行う。治療群ごとに集団レベルの CAVI の平均値およびその変化量、幾何平均およびその変化率について、評価時期ごとの推測統計量を算出する。
- (2) 主要評価項目に対する主要な解析として、24 週時点の CAVI に対し、ベースライン値を共変量、割付を固定効果とした線形回帰モデルによる分析を行う。治療効果として、24 週時点の最小二乗平均に基づく CAVI 変化量の群間差 (ref. プラセボ薬群) を推定する。変化量の群間差が 0 であるという帰無仮説に対する検定の P 値を出力し、両側有意水準 5% の基準により治療効果の有無を判定する。
- (3) 主要評価項目に対する補足的な解析として、24 週時点の CAVI の対数値に対し、ベースライン値の対数値を共変量、割付を固定効果とした線形回帰モデルによる分析を行う。治療効果として、24 週時点の最小二乗平均に基づく CAVI 幾何平均の変化率の群間比 (ref. プラセボ薬群) を推定する。群間比が 1 であるという帰無仮説に対する検定の P 値を出力する。

7.6 副次評価項目の解析

FAS を対象に以下の解析を行う。

- a. 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）：

- (1) UACR およびその被験者レベルの変化率について、治療群ごと、評価時期ごとの記述統計量の算出およびヒストグラム描出を行う。治療群ごとに集団レベルの UACR の幾何平均およびその変化率について、評価時期ごとの推測統計量を算出する。
 - (2) 12 週および 24 週時点の UACR の対数値に対して、ベースライン値の対数値を共変量、割付、評価時期及びその交互作用を固定効果、患者を変量効果とした混合効果モデル(MMRM)による分析を行う。解析には REML (Restricted Maximum Likelihood) 法を用い、周辺共分散構造としては複合対称構造を指定する。自由度の計算には Kenward and Roger 法を用いる。治療効果として、12 週時点の最小二乗平均に基づく UACR 幾何平均の変化率の群間比 (ref. プラセボ薬群)、24 週時点の最小二乗平均に基づく UACR 幾何平均の変化率の群間比 (ref. プラセボ薬群) を推定する。各時点において、群間比が 1 であるという帰無仮説に対する検定の P 値を出力する。
- 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、 $\alpha 1$ -MG、 $\beta 2$ -MG、NGAL、NAG、L-FABP クレアチニン比）の変化率：
- (1) 各項目およびその被験者レベルの変化率について、治療群ごと、評価時期ごとの記述統計量の算出およびヒストグラム描出を行う。治療群ごとに集団レベルの幾何平均およびその変化率について、評価時期ごとの推測統計量を算出する。
 - (2) 24 週時点の各項目の対数値に対し、ベースライン値の対数値を共変量、割付を固定効果とした線形回帰モデルによる分析を行う。治療効果として、24 週時点の最小二乗平均に基づく幾何平均の変化率の群間比 (ref. プラセボ薬群) を推定する。群間比が 1 であるという帰無仮説に対する検定の P 値を出力する。

7.7 その他の評価項目の解析

FAS を対象に以下の解析を行う。

- 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：
 - (1) 各項目およびその被験者レベルの変化量について、治療群ごと、評価時期ごとの記述統計量の算出およびヒストグラム描出を行う。治療群ごとに集団レベルの平均値およびその変化量について、評価時期ごとの推測統計量を算出する。
 - (2) 各時点の各項目に対して、ベースライン値を共変量、割付、評価時期及びその交互作用を固定効果、患者を変量効果とした混合効果モデル(MMRM)による分析を行う。解析には REML (Restricted Maximum Likelihood) 法を用い、周辺共分散構造としては複合対称構造を指定する。自由度の計算には Kenward and Roger 法を用いる。各時点の治療効果として、最小二乗平均に基づく平均値の変化量の群間差 (ref. プラセボ薬群) を推定する。各時点において、

群間比差 0 であるという帰無仮説に対する検定の P 値を出力する。

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）：

- (1) 各項目およびその被験者レベルの変化量について、治療群ごと、評価時期ごとの記述統計量の算出およびヒストグラム描出を行う。治療群ごとに集団レベルの平均値およびその変化量について、評価時期ごとの推測統計量を算出する。値の分布が正規分布から大きく外れる場合は、適宜、変化率の記述・幾何平均およびその変化率の推定に切り替える。
- (2) 「*」の項目においては、各時点の各項目に対して、ベースライン値を共変量、割付、評価時期及びその交互作用を固定効果、患者を変量効果とした混合効果モデル（MMRM）による分析を行う。解析には REML（Restricted Maximum Likelihood）法を用い、周辺共分散構造としては複合対称構造を指定する。自由度の計算には Kenward and Roger 法を用いる。各時点の治療効果として、最小二乗平均に基づく平均値の変化量の群間差（ref. プラセボ薬群）を推定する。各時点において、群間比差 0 であるという帰無仮説に対する検定の P 値を出力する。

「**」の項目においては、24 週時点の各項目に対し、ベースライン値を共変量、割付を固定効果とした線形回帰モデルによる分析を行う。治療効果として、24 週時点の最小二乗平均に基づく変化量の群間差（ref. プラセボ薬群）を推定する。変化量の群間差が 0 であるという帰無仮説に対する検定の P 値を出力する。

なお、いずれの解析においても、値の分布が正規分布から大きく外れる場合は、適宜、対数値に対する解析に切り替える。

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：

- (1) 各項目およびその被験者レベルの変化量について、治療群ごと、評価時期ごとの記述統計量の算出およびヒストグラム描出を行う。治療群ごとに集団レベルの平均値およびその変化量について、評価時期ごとの推測統計量を算出する。値の分布が正規分布から大きく外れる場合は、適宜、変化率の記述・幾何平均およびその変化率の推定に切り替える。
- (2) 24 週時点の各項目に対し、ベースライン値を共変量、割付を固定効果とした線形回帰モデルによる分析を行う。治療効果として、24 週時点の最小二乗平均に基づく変化量の群間差（ref. プラセボ薬群）を推定する。変化量の群間差が 0 であるという帰無仮説に対する検定の P 値を出力する。なお、値の分布が正規分布から大きく外れる場合は、適宜、対数値に対する解析に切り替える。

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：

- (1) 各項目およびその被験者レベルの変化量について、治療群ごと、評価時期ごとの記述統計量の算出およびヒストグラム描出を行う。治療群ごとに集団レベルの平均値およびその変化量について、評価時期ごとの推測統計量を算出する。値の分布が正規分布から大きく外れる場合は、適宜、変化率の記述・幾何平均およびその変化率の推定に切り替える。
 - (2) 24週時点の各項目に対し、ベースライン値を共変量、割付を固定効果とした線形回帰モデルによる分析を行う。治療効果として、24週時点の最小二乗平均に基づく変化量の群間差 (ref. プラセボ薬群) を推定する。変化量の群間差が 0 であるという帰無仮説に対する検定の P 値を出力する。なお、値の分布が正規分布から大きく外れる場合は、適宜、対数値に対する解析に切り替える。
- 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) :
- (1) 各項目およびその被験者レベルの変化量について、治療群ごと、評価時期ごとの記述統計量の算出を行う。値の分布が正規分布から大きく外れる場合は、適宜、変化率の記述に切り替える。
 - (2) 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。

7.8 主要評価項目についてのサブグループ解析

主要評価項目については、FAS を対象に以下の変数に基づくサブグループ解析を実施する。サブグループの定義に関わる情報が欠測の場合、当該症例はサブグループ解析から除外する。

- ▶ 年齢 (登録時) (median 以上未満)
- ▶ 年齢 (登録時) (70 歳以上未満)
- ▶ 性別 (男女)
- ▶ BMI (ベースライン時) (median 以上未満)
- ▶ 診察室収縮期血圧 (ベースライン時) (median 以上未満)
- ▶ 診察室収縮期血圧 (ベースライン時) (130mmHg 以上未満)
- ▶ CAVI (ベースライン時) (median 以上未満)
- ▶ CAVI (ベースライン時) (9 以上未満)
- ▶ eGFR (登録時) (median 以上未満)
- ▶ eGFR (登録時) (45mL/min/1.73m² 以上未満)
- ▶ eGFR (登録時) (60mL/min/1.73m² 以上未満)
- ▶ UACR (登録時) (median 以上未満)
- ▶ UACR (登録時) (300 mg/g.cr. 以上未満)
- ▶ HbA1c (登録時) (median 以上未満)

- ▶ 血清カリウム（登録時）（median 以上未満）
- ▶ LVEF（登録時）（median 以上未満）
- ▶ LVEF（登録時）（40%以上未満）
- ▶ LVEF（登録時）（60%以上未満）
- ▶ 糖尿病罹病期間（登録時）（median 以上未満）
- ▶ 高血圧既往有無（登録時）
- ▶ 虚血性心疾患、脳卒中、下肢閉塞性動脈硬化症のいずれかの既往有無（登録時）
- ▶ 心不全既往有無（登録時）
- ▶ ACE 阻害薬、ARB、ARNI のいずれかの併用有無（ベースライン時）
- ▶ SGLT2 阻害薬併用有無（ベースライン時）
- ▶ GLP-1 受容体作動薬併用有無（ベースライン時）
- ▶ KDIGO による慢性腎臓病の重症度分類（登録時）（moderate、high、very high）

7.9 安全性の評価項目

SS を対象に以下の解析を行う。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。

a. 血清カリウム（血液検査項目）

- (1) 血清カリウムおよびその被験者レベルの変化量について、治療群ごと、評価時期ごとの記述統計量の算出およびヒストグラム描出を行う。治療群ごとに集団レベルの平均値およびその変化量について、評価時期ごとの推測統計量を算出する。値の分布が正規分布から大きく外れる場合は、適宜、変化率の記述・幾何平均およびその変化率の推定に切り替える。
- (2) 各時点の血清カリウムに対して、ベースライン値を共変量、割付、評価時期及びその交互作用を固定効果、患者を変量効果とした混合効果モデル (MMRM) による分析を行う。解析には REML (Restricted Maximum Likelihood) 法を用い、周辺共分散構造としては複合対称構造を指定する。自由度の計算には Kenward and Roger 法を用いる。各時点の治療効果として、最小二乗平均に基づく平均値の変化量の群間差 (ref. プラセボ薬群) を推定する。各時点において、群間比差 0 であるという帰無仮説に対する検定の P 値を出力する。
- (3) ベースライン、プロトコール治療開始後 4 週、12 週、24 週における血清カリウムについて、5.5mEq/L を超える、6.0mEq/L を超える、3.5mEq/L を下回る、のそれぞれの事象について頻度集計を実施する。
- (4) プロトコール治療開始後 4 週、12 週、24 週のいずれかの時点において、血清カリウムが 5.5mEq/L を超える、6.0mEq/L を超える、3.5mEq/L を下回る、のそれぞれの事象について頻度集計を実施する。集計の分母は、SS の内、プロトコール治療開始後の血清カリウムのデータがある症例とする。

b. 高カリウム血症（有害事象）

有害事象として報告された高カリウム血症について頻度集計を実施する。集計の分母は SS とする。

c. 有害事象および副作用

プロトコー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 Clopper-Pearson 法による 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. 統計解析及び作表ソフト

OS	Microsoft Windows 11 以降
統計解析ソフトウェア	R4.2.0 以降
作表ソフトウェア	R 及び Microsoft Excel

以上