

# フィンレノン(ケレンディア)に関する公的分析の結果

**[第 1.0 版 2023 年 8 月 10 日]**

**[第 1.1 版 2023 年 9 月 7 日]**

## 【目次】

[略語表].....	4
0. 分析枠組み.....	6
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果 .....	8
1.1 評価結果の概要.....	8
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー .....	24
1.3 公的分析における参考事項 .....	24
2. 追加的有用性の評価.....	29
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー .....	29
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン .....	29
2.1.2 実施の流れ.....	29
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準.....	29
2.1.4 使用したデータベース .....	30
2.1.5 使用した検索式 .....	30
2.1.6 検索結果 .....	33
2.1.7 臨床試験の概要 .....	34
2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要 .....	44
2.2.1 製造販売業者によるシステムティックレビューについて.....	44
2.2.2 製造販売業者の実施したシステムティックレビューとの結果の差異について.....	44
2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要 .....	46
2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価.....	46
2.3.2 公的分析におけるレビュー結果 .....	47
2.4 追加的有用性の有無に関する評価 .....	51
3. 費用対効果の評価 .....	55
3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要.....	55
3.1.1 標準治療群と比較した費用効果分析の概要.....	55
3.1.2 標準治療群と比較した費用効果分析に対する見解 .....	58
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無 .....	59
3.3 実施が必要な再分析の概要 .....	60
3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの) .....	60

3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの) .....	60
3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容 .....	61
3.4.1 ベースラインの心血管イベント既往歴に関する患者分布について .....	61
3.4.2 腎イベントを含むパラメータの設定について .....	64
3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容 .....	67
4. 分析結果 .....	68
4.1 再分析における基本分析の結果 .....	68
4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比 .....	69
4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移 .....	71
4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因 ..	73
4.2 再分析における感度分析の結果 .....	74
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果 .....	77
4.3.1 腎イベントに関連した治療効果についてのシナリオ分析 .....	77
4.4 分析結果の解釈 .....	78
4.5 価格調整率の重み .....	79
5. 参考文献 .....	80
6. 別添 .....	82

**[略語表]**

略語	正式表記
95%CI	95% Confidence Interval
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
AUD	Australian Dollar
CAD	Canadian Dollar
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CKD	Chronic Kidney Disease
CV	Cardiovascular
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions 5-Level
ERG	Evidence Review Group
ESC	Economics Sub Committee
FAS	Full Analysis Set
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1
HAS	Haute Autorité de Santé
HF	Heart Failure
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HR	Hazard Ratio
HRQOL	Health Related Quality of Life
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MI	Myocardial Infarction
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
NNT	Number Needed to Treat
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality of Life
RAS	Renin-Angiotensin System

RCT	Randomized Controlled Trial
RRT	Renal Replacement Therapy
SBP	Systolic Blood Pressure
SGLT2	Sodium-Glucose Cotransporter 2
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	Service Médical Rendu
SR	Systematic Review
T2D	Type 2 Diabetes Mellitus
UACR	Urine Albumin-Creatinine Ratio

## **0. 分析枠組み**

本公的分析における対象品目名は、「フィネレノン(ケレンディア錠 10mg/ケレンディア錠 20mg)」で、製造販売業者名は、バイエル薬品株式会社である。フィネレノンは「2型糖尿病を合併する慢性腎臓病。ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。」を対象とした治療薬であり、2022年5月18日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に選定された。フィネレノンの市場規模予測は264億円で、費用対効果評価の区分はH1(市場規模が100億円以上)に該当する。フィネレノンに係る分析枠組みについては、2022年8月26日及び9月30日の費用対効果評価専門組織を経て、表0-1の通り設定された。

表 0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

分析対象集団（複数可）	2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。
分析対象集団を設定した理由(適宜記載)	
比較対照技術名	標準治療*(評価対象技術：フィネレノン+標準治療) *標準治療：アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬又はアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)
比較対照技術を選定した理由	ACE阻害薬又はARBによる治療は2型糖尿病を合併する慢性腎臓病に対して標準的に実施されており、フィネレノンは上記の標準治療に上乗せして使用される。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細: ) <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/>
効果指標としてQALY以外を使用する場合、その指標と理由	(該当せず)
その他	フィネレノンの有用性について、日本人集団でのデータを参照した分析も実施すること。

## **1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果**

### **1.1 評価結果の概要**

諸外国の医療技術評価機関におけるフィネレノンの評価結果を調査し、製造販売業者による報告と比較した。諸外国における評価の概要は表 1-1-1～1-1-8 に要約される。

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	・ 評価ステータス:ドラフト	・条件つき推奨(具体的に:標準治療に対する追加治療として等) ・ 評価ステータス: 最終ガイダンス [2023年3月]
	SMC	・ 推奨	左記に同じ [2022年11月]
フランス	HAS	・ SMR: Moderate ・ ASMR: IV ・ 効率性評価:未実施	左記に同じ [2022年10月]
ドイツ	IQWiG	・その他(評価中)	2型糖尿病を合併する慢性腎臓病(アルブミン尿を伴うステージ1及び2) ・No additional benefit 2型糖尿病を合併する慢性腎臓病(アルブミン尿を伴うステージ3及び4) ・No additional benefit [2023年6月]
カナダ	CADTH	・その他(評価中)	・条件つき推奨(具体的に:価格の引き下げ等)

			[2023年5月]
オーストラリア	PBAC	・非推奨	・推奨 [2023年6月]

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	評価中(ドラフトあり)	あり
	SMC	あり	左記に同じ
フランス	HAS	なし	左記に同じ
カナダ	CADTH	評価中	あり
オーストラリア	PBAC	あり	左記に同じ

表 1-1-3 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	NICE	
評価結果の URL など	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/TA877">https://www.nice.org.uk/guidance/TA877</a>	
評価対象技術	フィネレノン	左記に同じ
評価結果	該当しない	条件つき推奨
条件付き推奨の場合 は、その条件の詳細	ガイダンス案の作成中	<p>以下の場合にのみ推奨される。</p> <p>①最適化された標準治療に上乘せする場合。これには、不適當でない限り、認可された最高用量の以下が含まれる：ACE 阻害薬又は ARB と SGLT2 阻害薬かつ</p> <p>②eGFR が 25mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上である。</p>
評価対象疾患	T2D を合併しアルブミン尿を伴う CKD 3 及び 4 の成人慢性腎臓病患者	左記に同じ
使用方法(※)	1 日 1 回経口投与、10mg から投与を開始する。1 日の推奨最大用量は 20mg とする。投与開始及び継続は、血清カリウム及び eGFR に依存する。	左記に同じ
比較対照	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ACE 阻害薬、ARB、直接的レニン阻害薬の単独もしくは併用療法等のフィネレノンなしの状況下での確立した治療</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 標準治療(ACE 阻害薬又は ARB)</li> <li>● 標準治療(ACE 阻害薬又は ARB)+SGLT2 阻害薬</li> </ul>

	● SGLT2 阻害薬	
主要な 増分費用効果比の値	-	< £30,000/QALY(不確実性はあるが、ICER は、NICE が通常 NHS の資源の使用として許容できる範囲内)

表 1-1-4 イギリス(SMC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	SMC	
評価結果の URL など	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/finerenone-kerendia-full-smc2486/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/finerenone-kerendia-full-smc2486/</a>	
評価対象技術	フィネレノン	左記に同じ
評価結果	2 型糖尿病を合併しアルブミン尿を伴う CKD 3 及び 4 の成人慢性腎臓病患者を対象として、ランダム化二重盲検第Ⅲ相試験において、フィネレノンを標準治療（ACE 阻害薬又は ARB）に追加投与することにより、主要評価項目の腎複合エンドポイントのリスク（eGFR の 40%以上の持続的な減少及び腎関連死）を低減した。 スコットランドの保険償還で承認された。	推奨
条件付き推奨の 場合は、その条件の 詳細	該当しない	左記に同じ
評価対象疾患	2 型糖尿病を合併しアルブミン尿を伴う CKD 3 及び 4 の成人慢性腎臓病患者	左記に同じ
使用方法(※)	フィネレノンの目標用量及び推奨最大用量は 1 日 1 回 20mg とする。 推奨される開始用量は eGFR に基づく:	左記に同じ

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• eGFR <math>\geq</math> 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> の患者: 1 日 1 回 20mg</li> <li>• eGFR が 25~60mL/min/1.73m<sup>2</sup> の患者: 1 日 1 回 10mg</li> <li>• eGFR &lt; 25mL/min/1.73m<sup>2</sup> の患者には、フィネレノンは推奨されない。</li> </ul> <p>フィネレノンの継続と用量調整は直近の血清カリウム値に基づく。 詳細は Summary of product characteristics を参照。 錠剤は食事の有無を問わず、コップ一杯の水と服用される。グレープフルーツジュースとは服用するべきではない。</p>	
比較対照	標準治療 (ACE 阻害薬又は ARB 及び、 $\beta$ 遮断薬、利尿剤、カルシウム拮抗薬、スタチン、糖尿病治療剤等の基礎治療)	標準治療(ACE 阻害薬又は ARB)
主要な増分費用効果比の値	£11,578/QALY	左記に同じ

表 1-1-5 フランス(HAS)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	フランス	
機関名	HAS	
評価結果の URL など	<a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3385066/fr/kerendia-finerenone">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3385066/fr/kerendia-finerenone</a>	
評価対象技術	—	フィネレノン
評価結果	—	SMR: Moderate ASMR: IV 効率性評価: 未実施
条件付き推奨の 場合は、その条件の詳細	—	—
評価対象疾患	—	2 型糖尿病を合併する成人慢性腎臓病患者(アルブミン尿を伴う CKD ステージ 3 及び 4)
使用方法(※)	—	eGFR $\geq$ 15mL/min/1.73m <sup>2</sup> の患者において、血清カリウム値に応じて用量調整を行う。フィネレノンの 1 日推奨用量は 20mg とする。 <ul style="list-style-type: none"> <li>• eGFR <math>\geq</math> 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> の患者: 1 日 1 回 20mg</li> <li>• eGFR が 25~&lt; 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> の患者: 1 日 1 回 10mg</li> </ul>

比較対照	—	ACE 阻害薬又は ARB にて最適化された標準治療
主要な 増分費用効果比の値	—	費用効果分析なし

表 1-1-6 ドイツ(IQWiG)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	ドイツ	
機関名	IQWiG	
評価結果の URL など	<a href="https://www.iqwig.de/en/projects/a23-14.html">https://www.iqwig.de/en/projects/a23-14.html</a> <a href="https://www.iqwig.de/en/projects/a23-15.html">https://www.iqwig.de/en/projects/a23-15.html</a>	
評価対象技術	－	フィネレノン
評価結果	－	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病(アルブミン尿を伴うステージ 1 及び 2)</li> <li>No additional benefit</li> <li>• 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病(アルブミン尿を伴うステージ 3 及び 4)</li> <li>No additional benefit</li> </ul>
条件付き推奨の 場合は、その条件の詳細	－	－
評価対象疾患	－	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病(アルブミン尿を伴うステージ 1 及び 2)</li> <li>• 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病(アルブミン尿を伴うステージ 3 及び 4)</li> </ul>
使用方法(※)	－	フィネレノンの推奨最大用量は 1 日 1 回 20mg とする。

		<p>推奨される開始用量は eGFR 及び血清カリウム値に基づく:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 血清カリウム値 <math>\leq</math> 4.8 mmol/L の患者: フィネレノンの治療を開始する。</li> <li>• 血清カリウム値 <math>&gt;</math> 4.8~<math>&lt;</math>5.0 mmol/L の患者: 4 週間にわたって、血清カリウム値を監視した上で、フィネレノンの治療を検討する。</li> <li>• 血清カリウム値 <math>&gt;</math> 5.0mmol/L の患者: フィネレノンの開始は推奨されない。</li> <li>• eGFR <math>\geq</math> 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> の患者: 1 日 1 回 20mg</li> <li>• eGFR が 25~<math>&lt;</math> 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> の患者: 1 日 1 回 10mg</li> <li>• eGFR <math>&lt;</math> 25mL/min/1.73m<sup>2</sup> の患者には、フィネレノンの開始は推奨されない。</li> </ul>
比較対照	—	基礎疾患と一般的な併存疾患を考慮した最適な標準治療
主要な増分費用効果比の値	—	費用効果分析なし

表 1-1-7 カナダ(CADTH)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	カナダ	
機関名	CADTH	
評価結果の URL など	<a href="https://www.cadth.ca/finerenone">https://www.cadth.ca/finerenone</a>	
評価対象技術	フィネレノン	左記に同じ
評価結果	—	条件つき推奨
条件付き推奨の場 合は、その条件の詳細	—	臨床基準: 2 型糖尿病を合併する成人慢性腎臓病患者 償還条件: フィネレノンの価格の引き下げ
評価対象疾患	—	2 型糖尿病を合併する成人慢性腎臓病患者で、eGFR が 25mL/min/1.73m <sup>2</sup> 以上でアルブミン尿を伴う
使用方法(※)	—	10mg 及び 20mg の 1 日 1 回の経口投与。 推奨される開始用量は eGFR に基づく。 • eGFR ≥ 60mL/min/1.73m <sup>2</sup> : 20mg • eGFR が 25~< 60mL/min/1.73m <sup>2</sup> : 10mg 血清カリウムと eGFR をモニタリングしながら治療の 継続と用量調節を行う。
比較対照	—	標準治療(禁忌又は忍容性がない場合を除き、ACE 阻 害薬又は ARB、SGLT2 阻害薬が含まれる)
主要な	—	提出された結果: CAD 18,225/QALY(カナダの適用条

増分費用効果比の値		件), CAD 30,822/QALY(希望償還条件) 再分析の結果 : CAD 70,052~CAD 2,994,490/QALY(分析における主要な制限に対処することが出来ず、ベースケース分析が定まらなかったために、複数の探索的分析を実施した)
-----------	--	--

表 1-1-8 オーストラリア(PBAC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	オーストラリア	
機関名	PBAC	
評価結果の URL など	<a href="https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/finerenone-kerendia-PSD-March-2023">https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/finerenone-kerendia-PSD-March-2023</a>	
評価対象技術	フィネレノン	左記に同じ
評価結果	非推奨。特に標準治療（ACE 阻害薬、ARB 又は SGLT2 阻害薬等）に対する増分効果等の臨床的証拠に信頼性が低く、フィネレノンの臨床的役割が申請で示唆されたものよりも限定的である。また、ICER を過小推計していることが考えられた。	推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	該当しない	左記に同じ
評価対象疾患	2 型糖尿病を合併しアルブミン尿を伴う成人慢性腎臓病患者	2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者(3 カ月以上経過)で、eGFR が>25mL/min/1.73m <sup>2</sup> かつ UACR ≥ 200mg/g を伴う。
使用方法(※)	フィネレノン 10mg 又は 20mg の経口錠剤を 1 日 1 回投与し、腎機能と血清カリウム値に基づいて用量を調整する。ACE 阻害薬又は ARB を含む標準治療と組み合わせて使用する（禁忌でない	標準治療と組み合わせて、フィネレノン 10mg 又は 20mg の経口錠剤を 1 日 1 回投与する。

	限り)。	
比較対照	プラセボ	プラセボ(ACE 阻害薬又は ARB、および SGLT2 阻害薬で構成される標準治療[禁忌を除く])
主要な増分費用効果比の値	AUD 5,000/QALY 以上 AUD 15,000/QALY 未満	左記に同じ

## 1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー

諸外国の医療技術評価機関の評価報告について、公的分析におけるレビューの結果、製造販売業者による報告書の提出後、新たに NICE、CADTH、IQWiG、PBAC による評価結果が公表されたため、公的分析ではこれらの情報を追加した。

## 1.3 公的分析における参考事項

諸外国の医療技術評価機関の報告において、公的分析の参考となりうる項目を下記に列挙した。

### <NICE>[1]

- イギリスにおける 2 型糖尿病(T2D)を合併する慢性腎臓病(CKD)に対する標準治療には、ACE 阻害薬と ARB があり、必要に応じて SGLT2 阻害薬が追加される。フィネレノンは、ACE 阻害薬や ARB の効果が不十分な場合に追加される。SGLT2 阻害薬の前でも後でも、あるいは併用でもよい。
- 臨床試験のエビデンスによると、フィネレノンはプラセボと比較して腎機能を改善し、疾患の悪化を遅らせる効果があることが示唆されている(SGLT2 阻害薬の併用の有無にかかわらず、標準治療と併用した場合)。SGLT2 阻害薬を含まない標準治療への上乗せとして使用した場合、フィネレノンと SGLT2 阻害薬との直接的な比較は存在しない。
- Appraisal committee(委員会)における費用対効果の検討の結果、不確実性に関する論点として以下が整理された。
  - フィネレノンと SGLT2 阻害薬との直接的な比較の欠如
  - 経時的に移行確率が不変と仮定することの妥当性
  - フィネレノンの治療効果が長期的に減弱しないと仮定することの妥当性
  - 心血管疾患の既往患者を考慮したモデル化の設定や方法
  - 感度分析の設定や方法
- 委員会は、フィネレノン+標準治療と標準治療単独(SGLT2 阻害薬を含まない)との比較について、企業及び ERG のベースケースの ICER が相対的に低いことを指摘した。また、標準治療に SGLT2 阻害薬を含む場合、すべてのシナリオ分析において、ICER は£30,000/QALY 未満であったことにも言及した。したがって、不確実性はあるものの、最も妥当な ICER は、NICE が通常 NHS の資源の使用として許容できる範囲内であることに同意した。委員会は、SGLT2 阻害薬を併用する標準治療、又は、併用しな

い標準治療と比較して、フィネレノンは NHS 資源の費用対効果の高い使用法であると結論づけた。

- 一方、フィネレノンは、SGLT2 阻害薬を含まない標準治療への上乗せ治療として SGLT2 阻害薬と直接比較が実施されていないため、SGLT2 阻害薬の代替となる治療技術として推奨することはできない。そのため、フィネレノンは、ACE 阻害薬又は ARB、SGLT2 阻害薬を含む最適化された標準治療への上乗せとして推奨される。

### <SMC>[2]

- 2022 年 5 月、SGLT2 阻害薬であるダパグリフロジンが、NHS Scotland において CKD の治療薬として条件付き推奨となった。この推奨は最近のものであるため、ダパグリフロジンは今回のフィネレノンの評価では比較対照技術として検討されていない。
- FIDELIO-DKD 試験及びそのサブグループ集団に基づく評価が行われた。フィネレノンの適応症 (2 型糖尿病を合併するステージ 3・4 の CKD 患者) を反映していると考えられるサブグループにおける事後解析は、FAS 解析の結果と同様であったが、事前計画されたものでないため、取り扱いに注意を要することが指摘された。
- SGLT2 阻害薬がガイドラインで推奨されたため、実診療において SGLT2 阻害薬を併用する患者の割合は、臨床試験の実施時の割合よりも高い可能性があるが、FIDELIO-DKD 試験で得られた SGLT2 阻害薬の併用患者のデータは限られており (SGLT2 阻害薬の併用割合は約 4.6%)、一般化可能性に限界があることについて指摘があった。
- 費用対効果の評価において、以下の限界が指摘された。
  - 経時的に移行確率が不変と仮定することの妥当性
  - フィネレノンの中止と長期的な治療効果に関する仮定の妥当性
  - SGLT2 阻害薬とフィネレノンの位置づけ、併用した場合の治療効果に関する不確実性

### <HAS>[3]

- FIDELIO-DKD 試験のエビデンスを用いた評価が行われ、臨床的に重要な腎複合エンドポイントの発現リスク低下において、プラセボに対するフィネレノンの優越性が示された。しかし、その効果は小さく、複合エンドポイントの構成要素である 4 週間以上持続するベースラインから eGFR が 40% 以上低下した患者数の減少のみに起因し、その他の構成要素である末期腎不全又は腎臓死については、統計学的な有意差を認めなかった。
- FIDELIO-DKD 試験では、ベースライン時点で SGLT2 阻害薬を投与されていた患者は約 5% にとどまっていた。このため、本試験では ACE 阻害薬又は ARB に SGLT2 阻害薬を加えた標準治療に対するフィネレノンの有効性を評価するものではない。

- フィネレノンの罹患率や死亡率、HRQOL に対する影響を証明するエビデンスは示されていない。

#### <IQWiG>[4, 5]

- 2 型糖尿病を合併するアルブミン尿を伴う成人 CKD 患者に対するフィネレノンの追加的有用性の評価にあたり、分析対象集団は CKD ステージ 1・2 とステージ 3・4 の 2 つに分割され、比較対照技術は基礎疾患と一般的な併存疾患を考慮した最適な標準治療と設定された。
- 追加的有用性の評価において FIDELIO-DKD 試験と FIGARO-DKD 試験のデータが参照された。
- CKD ステージ 1・2 の評価では、以下の理由により適切なデータが得られていないと判断された。
  - 2 つの臨床試験の関連する集団(心血管イベントの既往又は心血管リスクを有する患者)の大部分が診療ガイドラインのアルゴリズムに従って SGLT2 阻害薬又は GLP-1 受容体作動薬による治療を受けていないこと
  - 特に 2 試験の比較対照群では、高血圧に対する最適な治療が保証されておらず、経過観察中に起こる可能性のある浮腫や心不全の治療薬のいくつかは使用できなかったこと
- CKD ステージ 3・4 の評価では、以下の理由により適切なデータが得られていないと判断された。
  - 2 つの臨床試験の関連する集団の大部分が診療ガイドラインで使用が推奨されている SGLT2 阻害薬(ダパグリフロジン)による治療を受けていないこと
  - 特に 2 試験の比較対照群では、高血圧に対する最適な治療が保証されておらず、経過観察中に起こる可能性のある浮腫や心不全の治療薬のいくつかは使用できなかったこと

#### <CADTH>[6]

- FIDELIO-DKD 試験と FIGARO-DKD 試験のエビデンスを用いた評価が行われ、フィネレノンは、主に eGFR の 40%以上(又は 57%以上)の持続的な低下に依存する腎複合アウトカム、及び、主に心不全による入院に依存する心血管複合アウトカムにおいて、臨床的意義のある改善に寄与することが示された。
- フィネレノンが HRQOL に及ぼす影響については、試験結果の解釈が困難であるため、不明とされた。

- ベースライン時に SGLT2 阻害薬を服用していた患者は、両試験ともに少数であったため、ACE 阻害薬又は ARB に SGLT2 阻害薬を併用した標準治療にフィネレノンを追加した場合の有効性・安全性のエビデンスは限られている。
- 追加的に検討された NMA による間接比較の論文では、心血管・腎アウトカムの改善においてフィネレノンよりも SGLT2 阻害薬が有利であったが、研究数が限られていること、腎アウトカムの定義が研究間で異なること、各試験のベースラインの心血管・腎アウトカムに関するリスクの違いが十分検討されていないことなどから、確定的な結論は得られなかった。
- 製造販売業者が提出した費用対効果評価データに対して、以下のような課題が指摘された。
  - 企業のモデル構造は、CKD における進行性の性質を適切に反映していない可能性がある。具体的には、このモデルでは、eGFR が 15mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の患者が正常な腎機能に戻るまでに腎機能が改善する推計となっている。しかし、CADTH の臨床専門家は、この可能性は極めて低いと考えた。
  - 標準治療の構成要素としての SGLT2 阻害薬の影響が不明である。もし SGLT2 阻害薬がこの適応症の標準治療となった場合、フィネレノンの追加的な有用性がどのようになるかは不明である。
  - 透析減少の影響が不明である。このモデルでは、フィネレノンを投与された患者は、CKD ステージ 5 への進行速度が遅く、透析を受ける可能性が低くなる。さらに、フィネレノン投与中に CKD ステージ 5 に達した患者は、透析を必要とするリスクも低いと仮定され、透析実施率はさらに低下する。臨床試験のデータが後者の仮定をどの程度支持しているかは不明である。
  - モデルでは、フィネレノンを投与された患者の心筋梗塞と脳卒中が減少すると仮定しているが、心不全による入院は統計学的に有意に減少したものの、心筋梗塞と脳卒中の減少は限定的であった。企業は、臨床試験から得られたあらゆる心血管イベントの HR をもとに、フィネレノンがすべての心血管イベントを等しく減少させるように、すべての個々のイベントに適用されると仮定した。
  - 本試験で得られた効用値は、CKD に関する文献公表値よりも一貫して高く、特に解析対象集団が 2 型糖尿病も併存していることを考慮すると、より高い値であった。
  - 各健康状態における費用パラメータ推定において、関連する医療制度の費用が除外されている。このことは、標準治療群と比較したフィネレノン群の費用節減を過大評価することになる。
- CADTH は、モデル構造と利用可能な情報を考慮した上で、上記の主要な限界に対処することができず、基本分析を行うことができなかった。このため、上記による不確実性

に対処するための複数の探索的分析を実施した。その結果、ICER は CAD 70,052~CAD 2,994,490/QALY の範囲に分布した。

#### <PBAC>[7]

- 製造販売業者より以下の点が述べられた。
  - フィネレノンは、2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者の中でも、UACR が 200mg/g 以上の患者(左室駆出率の低下した心不全[HFrEF]を除く)において、ACE 阻害薬又は ARB、及び SGLT2 阻害薬で構成される標準治療(禁忌を除く)に上乘せする場面において使用されること
  - FIGARO-DKD 試験、FIDELIO-DKD 試験及びこれらの統合解析である FIDELITY 試験のエビデンスより、フィネレノンがプラセボと比べて有効性の点で優れ、安全性の点で劣ること
- PBAC は、フィネレノンによる治療が、プラセボと比較して、複合腎イベント及び複合心血管イベント初発までの期間を統計学的に有意に短縮することに言及し、費用対効果が高いことを認めた。また、高カリウム血症のリスクを考慮して、安全性の点で劣る可能性があることに同意した。
- FIGARO-DKD 試験と FIDELIO-DKD 試験は、糖尿病性腎症患者に対する SGLT2 阻害薬と GLP-1 アナログ製剤の投与を推奨したガイドラインの勧告以前に実施された臨床試験であることが指摘された。当該試験におけるこれらの治療薬の使用率は非常に小さく、臨床現場を代表するデータではない可能性があるとした。
- フィネレノンを、SGLT2 阻害薬を含む標準治療と併用して使用することによる、慢性腎臓病及び心血管イベント減少がわずかで不確実であることに加えて、高カリウム血症の発症を考慮すると、フィネレノンの治療は位置づけが限定的であることが指摘された。

## 2. 追加的有用性の評価

### 2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

2 型糖尿病を合併する CKD 患者におけるフィネレノンの追加的有用性を検討するために、ランダム化比較試験(RCT)を対象としたシステマティックレビュー(SR)を実施した。

#### 2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション

公的分析が設定したリサーチクエスションを、表 2-1-1 に示す。

表 2-1-1 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスション

項目	内容
対象集団	2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者
介入	フィネレノン
比較対照	標準治療*(評価対象技術：フィネレノン+標準治療) *標準治療： ACE 阻害薬又 ARB
アウトカム	有効性(心血管イベント、腎臓イベントなど)・安全性
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2023 年 7 月 5 日まで

#### 2.1.2 実施の流れ

SR の文献検索作業においては、医学情報サービス・文献検索の専門家が、疾患名や薬剤名、研究デザイン、検索対象期間等の条件を組み合わせることにより、検索式を構築した。論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための臨床研究を特定する作業は、2 名の独立したレビューアーが盲検下にて実施した。論文の採否は事前に設定した組み入れ基準、除外基準に従い判定され、これらの作業過程において生じたレビューアー間の不一致等は、両者の協議により解消された。

#### 2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

SR の主な組み入れ基準と除外基準を以下に示す。

**表 2-1-3 適格基準**

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者	—
介入	フィネレノン	—
比較対照	標準治療*(評価対象技術：フィネレノン+標準治療) *標準治療：ACE阻害薬又はARB	—
アウトカム	有効性(心血管イベント、腎臓イベントなど)・安全性	—
研究デザイン	RCT	左記以外
文献の種類	原著論文	左記以外
言語	英語・日本語	左記以外

#### 2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、PubMed、Embase/Embase Preprints、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、医中誌 web を用いた。

#### 2.1.5 使用した検索式

SR の検索式を以下の表 2-1-5-1~2-1-5-4 に示す。

**表 2-1-5-1 PubMed に対して用いた検索式**

最終検索日 2023 年 7 月 5 日

通番	検索式	結果数
1	"Diabetic Nephropathies"[MH] OR "diabetic nephropath*"[TW] OR (diabet*[TIAB] AND (nephropath*[TIAB] OR kidney[TIAB] OR ckd[TIAB])) OR "kimmelstiel wilson"[TIAB] OR "intracapillary glomerulosclerosis"[TIAB]	80,649
2	"finerenone"[NM] or finerenone[TIAB] or "bay 94 8862"[TIAB] or kerendia[TIAB]	326
3	#1 AND #2	226
4	#3 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR random*[TW] OR placebo[TIAB])	85

**表 2-1-5-2 Embase に対して用いた検索式**

最終検索日 2023 年 7 月 5 日

通番	検索式	結果数
s1	(EMB.EXACT.EXPLODE("diabetic nephropathy")) OR ab("diabetic nephropath*") OR ti("diabetic nephropath*") OR (ab("diabetic") AND (ab("nephropath*") OR ab("kidney") OR ab("CKD"))) OR ti("intracapillary glomerulosclerosis") OR ab("intracapillary glomerulosclerosis")	128,899
s2	EMB.EXACT("finerenone") OR ab("finerenone") OR ti("finerenone") OR ab("bay 94 8862") OR ab("bay 94-8862") OR ab("bay-94-8862") OR ab("bay94-8862") OR ab("kerendia") OR ti("kerendia")	696
s3	S2 AND S1	374
s4	(EMB.EXACT.EXPLODE("randomized controlled trial")) OR ti(random*) OR ab(random*) OR ab(placebo)	2,068,344
s5	S4 AND S3	138

**表 2-1-5-3 CENTRAL に対して用いた検索式**

最終検索日 2023 年 7 月 5 日

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Diabetic Nephropathies] explode all trees	1,793
#2	(diabetic NEXT nephropath*):ti,ab,kw OR (diabetic AND (nephropath* OR kidney OR ckd)):ti,ab,kw OR ("kimmelstiel wilson"):ti,ab,kw OR ("intracapillary glomerulosclerosis"):ti,ab,kw	14,466
#3	#1 OR #2	14,466
#4	(finerenone):ti,ab,kw OR ("bay 94 8862" OR "bay 94-8862" OR "bay-94-8862" OR "bay94-8862"):ti,ab,kw OR (kerendia):ti,ab,kw	139
#5	#3 AND #4	107

**表 2-1-5-4 医中誌に対して用いた検索式**

最終検索日 2023 年 7 月 5 日

通番	検索式	結果数
#1	糖尿病性腎症/TH or ((糖尿病/TI or diabetic/TI) and (腎/TI or ネフロ/TI or kidney/TI or nephropath*/TI))	41,035
#2	"Finerenone"/TH or "finerenone"/TA or "bay 94 8862"/TA or "bay 94-8862"/TA or "bay-94-8862"/TA or "bay94-8862"/TA or kerendia/TA or ケレンディア/TA or フィネレノン/TA	63
#3	#1 and #2	37
#4	#3 and (PT=原著論文,会議録除く)	29
#5	#4 not PT=解説,総説,図説,Q&A,講義	2

## 2.1.6 検索結果

SRの結果、2型糖尿病を合併するCKDを対象としたRCTの原著論文は25件特定された。第II相臨床試験はARTS-DN(n=2)とARTS-DN Japan(n=1)が特定され、第III相臨床試験はFIGARO-DKD(n=3)とFIDELIO-DKD(n=9)、及びこれらの統合解析であるFIDELITY(n=10)が特定された(図2-1-6-1)。特定された論文リストは別添に示す。

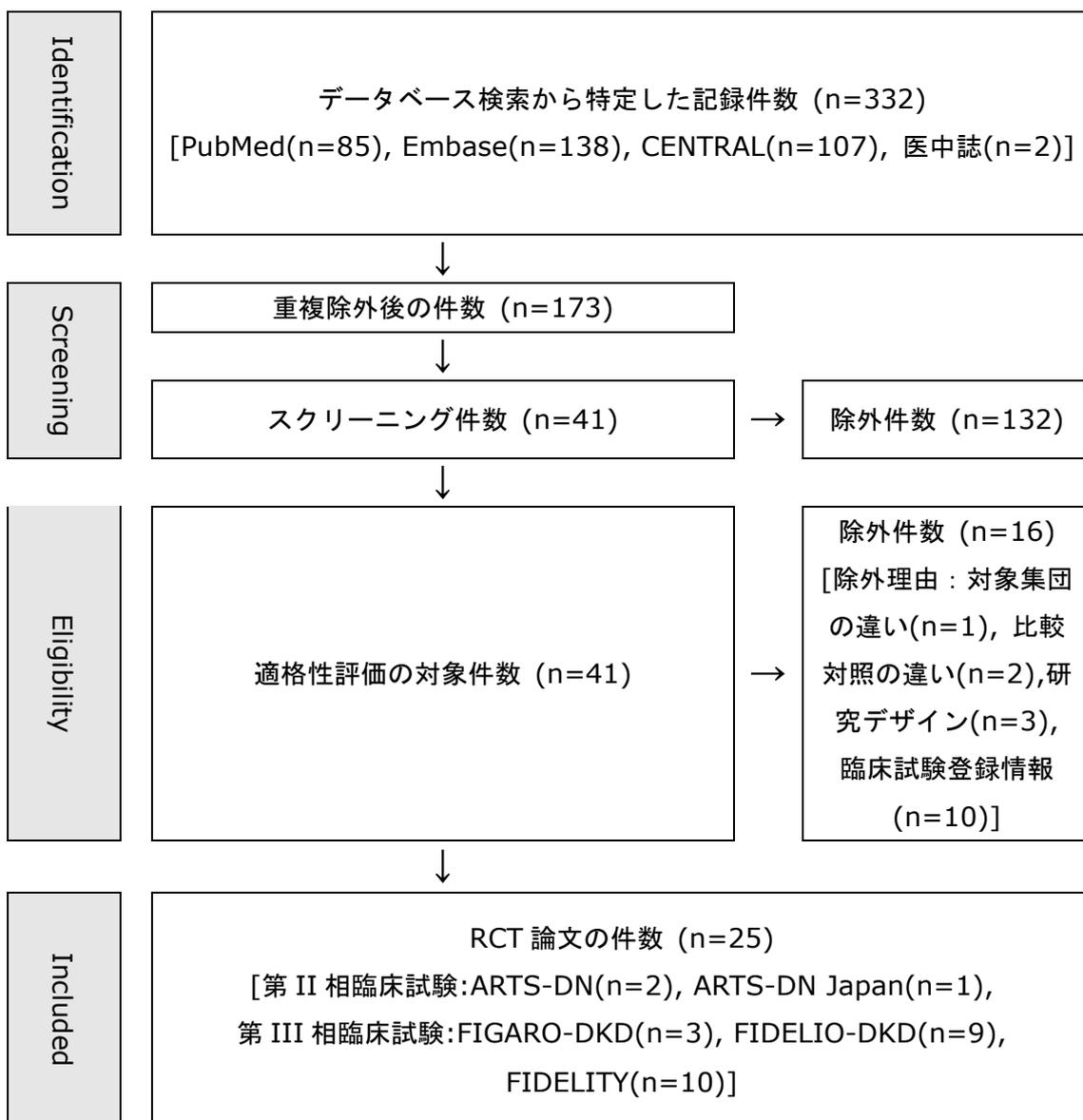


図 2-1-6-1 フローチャート

### 2.1.7 臨床試験の概要

SR で特定された臨床試験のうち主要なエビデンスである FIGARO-DKD 試験、FIDELIO-DKD 試験、及び、これらの統合解析である FIDELITY 試験について、試験概要を表 2-1-7-1~2-1-7-3 に要約する。

表 2-1-7-1 臨床試験の概要

試験名	FIGARO-DKD[8]
書誌情報	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. doi: 10.1056/NEJMoa2110956. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34449181.
臨床試験登録情報	NCT02545049
試験を実施した場所	日本を含む 48 か国
試験の登録期間	2015 年 9 月~2018 年 10 月
対象集団	2 型糖尿病を合併する CKD 患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● RAS 阻害薬の最大用量の投与に対して許容できない副作用を来さなかった患者</li> <li>● UACR が 30mg/g 以上~300mg/g 未満、かつ、eGFR が 25mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上~90mL /min/1.73m<sup>2</sup> 以下</li> <li>● UACR が 300mg/g 以上~5,000mg/g 以下、かつ、eGFR が 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上</li> <li>● スクリーニング時に血清カリウム値が 4.8mmol/L 以下であること</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 非糖尿病性腎疾患</li> <li>● コントロールされていない高血圧</li> <li>● HbA1c &gt;12%</li> <li>● SBP &lt;90 mmHg</li> <li>● 症候性 HFrEF</li> <li>● 最近の CVD イベント</li> <li>● 急性腎不全による透析</li> <li>● 腎移植</li> </ul>
介入方法の詳細	10 mg 又は 20 mg のフィネレノン錠を 1 日 1 回経口投与(n=3,686)

比較対照の詳細	プラセボを 1 日 1 回経口投与(n=3,666)																												
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化比較試験																												
盲検化法	二重盲検																												
主要評価項目	心血管複合エンドポイント(心血管系の原因による死亡、非致死的心筋梗塞、非致死脳卒中、心不全による入院)																												
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 腎複合エンドポイント(腎不全の発生、4 週間以上持続する 40%以上の持続的な eGFR の低下、又は腎臓の原因による死亡)</li> <li>● 全ての原因による死亡、など</li> </ul>																												
有効性	<p>フィネレノン群(n=3,686), プラセボ群(n=3,666)</p> <p>主要評価項目</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>HR(95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心血管複合エンドポイント</td> <td>0.87(0.76-0.98)</td> </tr> <tr> <td>心血管死</td> <td>0.90(0.74-1.09)</td> </tr> <tr> <td>非致死的心筋梗塞</td> <td>0.99(0.76-1.31)</td> </tr> <tr> <td>非致死脳卒中</td> <td>0.97(0.74-1.26)</td> </tr> <tr> <td>心不全による入院</td> <td>0.71(0.56-0.90)</td> </tr> </tbody> </table> <p>主な副次的評価項目</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>HR(95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>腎複合エンドポイント(eGFR40%)</td> <td>0.87(0.76-1.01)</td> </tr> <tr> <td>腎不全の発症</td> <td>0.72(0.49-1.05)</td> </tr> <tr> <td>末期腎不全</td> <td>0.64(0.41-1.00)</td> </tr> <tr> <td>4 週間以上持続する eGFR が 15mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満に低下</td> <td>0.71(0.43-1.16)</td> </tr> <tr> <td>4 週間以上持続する 40%以上の持続的な eGFR の低下</td> <td>0.87(0.75-1.00)</td> </tr> <tr> <td>腎臓死</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>全ての原因の死亡</td> <td>0.89(0.77-1.04)</td> </tr> </tbody> </table>		HR(95%CI)	心血管複合エンドポイント	0.87(0.76-0.98)	心血管死	0.90(0.74-1.09)	非致死的心筋梗塞	0.99(0.76-1.31)	非致死脳卒中	0.97(0.74-1.26)	心不全による入院	0.71(0.56-0.90)		HR(95%CI)	腎複合エンドポイント(eGFR40%)	0.87(0.76-1.01)	腎不全の発症	0.72(0.49-1.05)	末期腎不全	0.64(0.41-1.00)	4 週間以上持続する eGFR が 15mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満に低下	0.71(0.43-1.16)	4 週間以上持続する 40%以上の持続的な eGFR の低下	0.87(0.75-1.00)	腎臓死	-	全ての原因の死亡	0.89(0.77-1.04)
	HR(95%CI)																												
心血管複合エンドポイント	0.87(0.76-0.98)																												
心血管死	0.90(0.74-1.09)																												
非致死的心筋梗塞	0.99(0.76-1.31)																												
非致死脳卒中	0.97(0.74-1.26)																												
心不全による入院	0.71(0.56-0.90)																												
	HR(95%CI)																												
腎複合エンドポイント(eGFR40%)	0.87(0.76-1.01)																												
腎不全の発症	0.72(0.49-1.05)																												
末期腎不全	0.64(0.41-1.00)																												
4 週間以上持続する eGFR が 15mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満に低下	0.71(0.43-1.16)																												
4 週間以上持続する 40%以上の持続的な eGFR の低下	0.87(0.75-1.00)																												
腎臓死	-																												
全ての原因の死亡	0.89(0.77-1.04)																												
安全性	全体的な有害事象の頻度には群間で大きな差はなかった。高カリウム血症に関連した試験レジメンの中止の発生率は、プラセボ群(0.4%)よりもフィネレノン群(1.2%)の方が高かった。																												

	た。																
日本人集団における有効性	フィネレノン群(n=250), プラセボ群(n=253)																
	主要評価項目																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>HR(95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心血管複合エンドポイント</td> <td>0.65(0.31-1.36)</td> </tr> <tr> <td>心血管死</td> <td>0.64(0.11-3.83)</td> </tr> <tr> <td>非致死的心筋梗塞</td> <td>1.59(0.26-9.52)</td> </tr> <tr> <td>非致死の脳卒中</td> <td>0.48(0.17-1.42)</td> </tr> <tr> <td>心不全による入院</td> <td>0.48(0.09-2.64)</td> </tr> </tbody> </table>		HR(95%CI)	心血管複合エンドポイント	0.65(0.31-1.36)	心血管死	0.64(0.11-3.83)	非致死的心筋梗塞	1.59(0.26-9.52)	非致死の脳卒中	0.48(0.17-1.42)	心不全による入院	0.48(0.09-2.64)				
		HR(95%CI)															
	心血管複合エンドポイント	0.65(0.31-1.36)															
	心血管死	0.64(0.11-3.83)															
	非致死的心筋梗塞	1.59(0.26-9.52)															
	非致死の脳卒中	0.48(0.17-1.42)															
	心不全による入院	0.48(0.09-2.64)															
	主な副次的評価項目																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>HR(95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>腎複合エンドポイント(eGFR40%)</td> <td>1.16(0.63-2.14)</td> </tr> <tr> <td>腎不全の発症</td> <td>4.53(0.50-40.94)</td> </tr> <tr> <td>末期腎不全</td> <td>1.56(0.26-9.33)</td> </tr> <tr> <td>4週間以上持続する eGFR が 15mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満に 低下</td> <td>4.53(0.50-40.94)</td> </tr> <tr> <td>4週間以上持続する 40%以上の 持続的な eGFR の低下</td> <td>1.18(0.64-2.19)</td> </tr> <tr> <td>腎臓死</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>全ての原因の死亡</td> <td>0.46(0.16-1.32)</td> </tr> </tbody> </table>		HR(95%CI)	腎複合エンドポイント(eGFR40%)	1.16(0.63-2.14)	腎不全の発症	4.53(0.50-40.94)	末期腎不全	1.56(0.26-9.33)	4週間以上持続する eGFR が 15mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満に 低下	4.53(0.50-40.94)	4週間以上持続する 40%以上の 持続的な eGFR の低下	1.18(0.64-2.19)	腎臓死	-	全ての原因の死亡	0.46(0.16-1.32)
		HR(95%CI)															
	腎複合エンドポイント(eGFR40%)	1.16(0.63-2.14)															
腎不全の発症	4.53(0.50-40.94)																
末期腎不全	1.56(0.26-9.33)																
4週間以上持続する eGFR が 15mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満に 低下	4.53(0.50-40.94)																
4週間以上持続する 40%以上の 持続的な eGFR の低下	1.18(0.64-2.19)																
腎臓死	-																
全ての原因の死亡	0.46(0.16-1.32)																
日本人集団における安全性	NA																

表 2-1-7-2 臨床試験の概要

試験名	FIDELIO-DKD[9]
書誌情報	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. doi: 10.1056/NEJMoa2025845. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33264825.
臨床試験登録情報	NCT02540993
試験を実施した場所	日本を含む 48 か国
試験の登録期間	2015 年 9 月~2018 年 6 月
対象集団	2 型糖尿病を合併する CKD 患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● RAS 阻害薬の最大用量の投与に対して許容できない副作用を来さなかった患者</li> <li>● UACR が 30mg/g 以上~300mg/g 未満、かつ、eGFR が 25mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上~60mL /min/1.73m<sup>2</sup> 未満</li> <li>● UACR が 300mg/g 以上~5,000mg/g 以下、かつ、eGFR が 25mL/min/1.73m<sup>2</sup> 以上~75mL /min/1.73m<sup>2</sup> 未満</li> <li>● スクリーニング時に血清カリウム値が 4.8mmol/L 以下であること</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 非糖尿病性腎疾患</li> <li>● コントロールされていない高血圧</li> <li>● HbA1c &gt;12%</li> <li>● SBP &lt;90 mmHg</li> <li>● 症候性 HFrEF</li> <li>● 最近の CVD イベント</li> <li>● 急性腎不全による透析</li> <li>● 腎移植</li> </ul>
介入方法の詳細	10 mg 又は 20 mg のフィネレノン錠を 1 日 1 回経口投与(n=2,833)

比較対照の詳細	プラセボを 1 日 1 回経口投与(n=2,841)																												
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化比較試験																												
盲検化法	二重盲検																												
主要評価項目	腎複合エンドポイント(腎不全の発生、4 週間以上持続する 40%以上の持続的な eGFR の低下、又は腎臓の原因による死亡)																												
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 心血管複合エンドポイント(心血管系の原因による死亡、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中、心不全による入院)</li> <li>● 全ての原因による死亡、など</li> </ul>																												
有効性	<p>フィネレノン群(n=2,833), プラセボ群(n=2,841)</p> <p>主要評価項目</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>HR(95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>腎複合エンドポイント(eGFR40%)</td> <td>0.82(0.73-0.93)</td> </tr> <tr> <td>腎不全の発症</td> <td>0.87(0.72-1.05)</td> </tr> <tr> <td>末期腎不全</td> <td>0.86(0.67-1.10)</td> </tr> <tr> <td>4 週間以上持続する eGFR が 15mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満に低下</td> <td>0.82(0.67-1.01)</td> </tr> <tr> <td>4 週間以上持続する 40%以上の持続的な eGFR の低下</td> <td>0.81(0.72-0.92)</td> </tr> <tr> <td>腎臓死</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>主な副次的評価項目</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>HR(95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心血管複合エンドポイント</td> <td>0.86(0.75-0.99)</td> </tr> <tr> <td>心血管死</td> <td>0.86(0.68-1.08)</td> </tr> <tr> <td>非致死的心筋梗塞</td> <td>0.80(0.58-1.09)</td> </tr> <tr> <td>非致死の脳卒中</td> <td>1.03(0.76-1.38)</td> </tr> <tr> <td>心不全による入院</td> <td>0.86(0.68-1.08)</td> </tr> <tr> <td>全ての原因の死亡</td> <td>0.90(0.75-1.07)</td> </tr> </tbody> </table>		HR(95%CI)	腎複合エンドポイント(eGFR40%)	0.82(0.73-0.93)	腎不全の発症	0.87(0.72-1.05)	末期腎不全	0.86(0.67-1.10)	4 週間以上持続する eGFR が 15mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満に低下	0.82(0.67-1.01)	4 週間以上持続する 40%以上の持続的な eGFR の低下	0.81(0.72-0.92)	腎臓死	-		HR(95%CI)	心血管複合エンドポイント	0.86(0.75-0.99)	心血管死	0.86(0.68-1.08)	非致死的心筋梗塞	0.80(0.58-1.09)	非致死の脳卒中	1.03(0.76-1.38)	心不全による入院	0.86(0.68-1.08)	全ての原因の死亡	0.90(0.75-1.07)
	HR(95%CI)																												
腎複合エンドポイント(eGFR40%)	0.82(0.73-0.93)																												
腎不全の発症	0.87(0.72-1.05)																												
末期腎不全	0.86(0.67-1.10)																												
4 週間以上持続する eGFR が 15mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満に低下	0.82(0.67-1.01)																												
4 週間以上持続する 40%以上の持続的な eGFR の低下	0.81(0.72-0.92)																												
腎臓死	-																												
	HR(95%CI)																												
心血管複合エンドポイント	0.86(0.75-0.99)																												
心血管死	0.86(0.68-1.08)																												
非致死的心筋梗塞	0.80(0.58-1.09)																												
非致死の脳卒中	1.03(0.76-1.38)																												
心不全による入院	0.86(0.68-1.08)																												
全ての原因の死亡	0.90(0.75-1.07)																												
安全性	全体的な有害事象の頻度には群間で大きな差はなかった。高カリウム血症に関連した試験レジメンの中止の発生率は、プ																												

	ラセボ群(0.9%)よりもフィネレノン群(2.3%)の方が高かった。																												
日本人集団における有効性	<p>フィネレノン群(n=208)、プラセボ群(n=207)</p> <p>主要評価項目</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>HR(95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>腎複合エンドポイント(eGFR40%)</td> <td>0.91(0.60-1.39)</td> </tr> <tr> <td>腎不全の発症</td> <td>1.35(0.70-2.62)</td> </tr> <tr> <td>末期腎不全</td> <td>2.19(0.67-7.10)</td> </tr> <tr> <td>4週間以上持続する eGFR が 15mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満に 低下</td> <td>1.38(0.70-2.73)</td> </tr> <tr> <td>4週間以上持続する 40%以上の 持続的な eGFR の低下</td> <td>0.93(0.61-1.43)</td> </tr> <tr> <td>腎臓死</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>主な副次的評価項目</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>HR(95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心血管複合エンドポイント</td> <td>1.12(0.53-2.35)</td> </tr> <tr> <td>心血管死</td> <td>0.74(0.16-3.29)</td> </tr> <tr> <td>非致死的心筋梗塞</td> <td>0.31(0.03-2.98)</td> </tr> <tr> <td>非致死的大脑卒中</td> <td>1.34(0.43-4.22)</td> </tr> <tr> <td>心不全による入院</td> <td>4.83(0.56-41.32)</td> </tr> <tr> <td>全ての原因の死亡</td> <td>0.30(0.11-0.81)</td> </tr> </tbody> </table>		HR(95%CI)	腎複合エンドポイント(eGFR40%)	0.91(0.60-1.39)	腎不全の発症	1.35(0.70-2.62)	末期腎不全	2.19(0.67-7.10)	4週間以上持続する eGFR が 15mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満に 低下	1.38(0.70-2.73)	4週間以上持続する 40%以上の 持続的な eGFR の低下	0.93(0.61-1.43)	腎臓死	-		HR(95%CI)	心血管複合エンドポイント	1.12(0.53-2.35)	心血管死	0.74(0.16-3.29)	非致死的心筋梗塞	0.31(0.03-2.98)	非致死的大脑卒中	1.34(0.43-4.22)	心不全による入院	4.83(0.56-41.32)	全ての原因の死亡	0.30(0.11-0.81)
		HR(95%CI)																											
	腎複合エンドポイント(eGFR40%)	0.91(0.60-1.39)																											
	腎不全の発症	1.35(0.70-2.62)																											
	末期腎不全	2.19(0.67-7.10)																											
	4週間以上持続する eGFR が 15mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満に 低下	1.38(0.70-2.73)																											
	4週間以上持続する 40%以上の 持続的な eGFR の低下	0.93(0.61-1.43)																											
	腎臓死	-																											
		HR(95%CI)																											
	心血管複合エンドポイント	1.12(0.53-2.35)																											
心血管死	0.74(0.16-3.29)																												
非致死的心筋梗塞	0.31(0.03-2.98)																												
非致死的大脑卒中	1.34(0.43-4.22)																												
心不全による入院	4.83(0.56-41.32)																												
全ての原因の死亡	0.30(0.11-0.81)																												
日本人集団における安全性	NA																												

表 2-1-7-3 臨床試験の概要

試験名	FIDELITY[10]
書誌情報	Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Gebel M, Ruilope LM, Bakris GL; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. Eur Heart J. 2022 Feb 10;43(6):474-484. doi: 10.1093/eurheartj/ehab777. Erratum in: Eur Heart J. 2022 May 21;43(20):1989. PMID: 35023547; PMCID: PMC8830527.
臨床試験登録情報	FIGARO-DKD, FIDELIO-DKD と同じ
試験を実施した場所	
試験の登録期間	
対象集団	
適格基準	
主な除外基準	
介入方法の詳細	10 mg 又は 20 mg のフィネレノン錠を 1 日 1 回経口投与(n=6,519)
比較対照の詳細	プラセボを 1 日 1 回経口投与(n=6,507)
試験デザイン	2 つの RCT(FIGARO-DKD 試験, FIDELIO-DKD 試験)の事前規定された統合解析
盲検化法	二重盲検
主要評価項目 (探索的評価)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 心血管複合エンドポイント(心血管系の原因による死亡、非致死的心筋梗塞、非致死的大脑卒中、心不全による入院)</li> <li>● 腎複合エンドポイント(腎不全の発生、4 週間以上持続する 57%以上の持続的な eGFR の低下、又は腎臓の原因による死亡)</li> </ul>
主な副次的評価項目	安全性

有効性	フィネレノン群 (n=6,519)、プラセボ群(n=6,507)	
		HR(95%CI)
	心血管複合エンドポイント	0.86(0.78-0.95)
	心血管死	0.88(0.76-1.02)
	非致死的心筋梗塞	0.91(0.74-1.12)
	非致死脳卒中	0.99(0.82-1.21)
	心不全による入院	0.78(0.66-0.92)
	腎複合エンドポイント(eGFR57%)	0.77(0.67-0.88)
	腎不全の発症	0.84(0.71-0.99)
	末期腎不全	0.80(0.64-0.99)
	4週間以上持続する eGFR が 15mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満に 低下	0.81(0.67-0.98)
	4週間以上持続する 57%以上の 持続的な eGFR の低下	0.70(0.60-0.83)
	腎臓死	0.53(0.10-2.91)
	全ての原因の死亡	0.89(0.79-1.00)
腎複合エンドポイント(eGFR40%)	0.85(0.77-0.93)	
安全性	全体的な有害事象の頻度には群間で大きな差はなかった。高カリウム血症に関連した試験レジメンの中止の発生率は、プラセボ群(0.6%)よりもフィネレノン群(1.7%)の方が高かった。	
日本人集団における有効性	フィネレノン群(n=458), プラセボ群(n=460)	
		HR(95%CI)
	心血管複合エンドポイント	0.88(0.52-1.49)
	心血管死	0.76(0.24-2.43)
	非致死的心筋梗塞	1.00(0.25-4.03)
	非致死脳卒中	0.75(0.35-1.60)
	心不全による入院	1.36(0.43-4.39)
	腎複合エンドポイント(eGFR40%)	1.00(0.70-1.42)
	腎不全の発症	1.56(0.83-2.93)
	末期腎不全	2.06(0.77-5.50)

	4週間以上持続する eGFR が 15mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満に 低下	1.60(0.84-3.06)	
	4週間以上持続する 40%以上の 持続的な eGFR の低下	1.02(0.71-1.45)	
	腎臓死	-	
	全ての原因の死亡	0.35(0.17-0.72)	
	腎複合エンドポイント(eGFR57%)	1.30(0.76-2.23)	
日本人集団における安全性	NA		

## 2.2 製造販売業者によるシステマティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要

### 2.2.1 製造販売業者によるシステマティックレビューについて

製造販売業者は、費用対効果評価専門組織で決定された分析対象集団、比較対照技術を含めた広い条件で、CKDにおける臨床エビデンスの評価を目的としたSRを実施した。リサーチクエスチョンは費用対効果評価専門組織で決定されたフィネレノンに係る公的分析の枠組みよりも広くエビデンスの検索が行われており、製造販売業者によるSRの方法に大きな問題はない。

### 2.2.2 製造販売業者の実施したシステマティックレビューとの結果の差異について

- 企業によるSRの結果、2型糖尿病を合併するCKDを対象としたRCTの原著論文等は24件特定された。フィネレノンの代表的な臨床試験としては、第II相臨床試験であるARTS-DNとARTS-DN Japan、第III相臨床試験であるFIGARO-DKD試験とFIDELIO-DKD試験、及び第III相臨床試験の統合解析であるFIDELITY試験が特定された。
- なお、製造販売業者がSRで特定したCREDESCENCE試験はSGLT2阻害薬の臨床試験であるため、製造販売業者はこれを追加的有用性の評価に適していないと判断したことは妥当である。
- また、製造販売業者が特定した下記の原著論文については、(フィネレノンとは異なる)KBP-5074の第II相臨床試験であり、必ずしも2型糖尿病を合併するCKD患者のみを対象とした臨床試験ではないため、同じく追加的有用性の評価に適していないと考えられた。

Bakris G, Pergola PE, Delgado B, Genov D, Doliashvili T, Vo N, et al. Effect of KBP-5074 on Blood Pressure in Advanced Chronic Kidney Disease: Results of the BLOCK-CKD Study. *Hypertension*. 2021;78(1):74-81.

- 公的分析のSRの結果、製造販売業者と同様に、第II相臨床試験はARTS-DN(n=2)とARTS-DN Japan(n=1)が特定され、第III相臨床試験はFIGARO-DKD(n=3)とFIDELIO-DKD(n=9)、及びこれらの統合解析であるFIDELITY(n=10)が特定された。
- 製造販売業者のSRとは異なり、公的分析のSRでは、会議録や臨床試験の登録情報は除外した。一方で、製造販売業者のSRで特定された追加的有用性の評価において重要と考えられるフィネレノンの臨床試験の原著論文は、いずれも公的分析のSRにおいて特定された。

**【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】**

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

- 完全に一致している。
- おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれている。
- 結果に解離があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。
- その他( )

## 2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

### 2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価

製造販売業者は、FIGARO-DKD 試験及び FIDELIO-DKD 試験の統合解析である FIDELITY 試験をもとに、フィネレノンの追加的有用性の評価を行った。全体集団では、フィネレノンは心血管複合エンドポイント及び腎複合エンドポイントにおいて、プラセボと比較して統計学的に有意な治療効果が認められたことを報告した(それぞれ HR=0.86 [95% CI: 0.78-0.95; P = 0.0018]、HR=0.77 [95% CI: 0.67-0.88; P = 0.0002] )。また、複合エンドポイントの構成要素となる個々のエンドポイントについても統計学的に有意にイベントが少ないこともあわせて報告した。上記より、製造販売業者はフィネレノンが追加的有用性を有すると主張した。

日本人データのみを参照した場合についても、FIDELITY 試験の日本人サブグループ解析の結果から、以下の理由をもとにフィネレノンが追加的有用性を有することを主張した。

- 心血管複合エンドポイント及び複数の構成要素（心血管死、非致命的脳卒中）で、フィネレノンの標準治療に対する HR は点推定値で 1 を下回った（心血管複合エンドポイント HR=0.88 [95% CI: 0.52-1.49]）。
- 腎複合エンドポイント(eGFR 40%) において、フィネレノンの標準治療に対する HR は点推定値で 1 を下回った（HR=0.9985 [95% CI: 0.70-1.42] ）。
- 全死亡と全入院において、フィネレノンの標準治療に対する HR は 5%の有意水準において統計的に有意に 1 を下回った(全死亡: HR=0.35 [95% CI: 0.17-0.72], 全入院: HR=0.80 [95% CI: 0.66-0.98])。

### 2.3.2 公的分析におけるレビュー結果

公的分析では追加的有用性評価にあたり、FIGARO-DKD 試験、FIDELIO-DKD 試験、FIDELITY 試験を用いることとした。アウトカムはこれらの第 III 相臨床試験において主要評価項目に位置付けられた心血管複合エンドポイント及び腎複合エンドポイントを中心に評価を行った。

製造販売業者は「FIDELITY 解析全体集団」と「FIDELITY 解析日本人集団」それぞれで追加的有用性の有無の評価を行ったと説明している。誤解を防ぐために正確に表現すれば、評価対象となるのはあくまで「日本人集団」であり、日本人集団における追加的有用性を評価するにあたって、どのデータを参照するのか(「全体集団のデータ」「日本人集団のデータ」)、そしてその結果をどのように解釈するのかが論点になっているものと認識している。

その場合、通常は日本人集団の追加的有用性を評価するにあたって、「全体集団のデータ」のみ、あるいは「日本人集団のデータ」のみをもって検討することはあり得ず、両者を総合的に判断しながら行うべきものである。よって、公的分析ではそのような 2 つの独立した追加的有用性の評価は行わず、両者のデータをもって総合的に追加的有用性を判断し、その上で費用効果分析を実施することとした。

なお、分析枠組みでは専門組織の指示により「日本人集団でのデータを参照した分析も実施すること」と記載されている。この指示については、上記の分析についてもそれに該当するものと判断している。一方で、製造販売業者が提出した「FIDELITY 解析日本人集団」のデータを用いた分析に相当するものについては、費用効果分析において検討を行った。

#### 全体集団のデータ

FIGARO-DKD 試験の結果、主要評価項目である心血管複合エンドポイントにおいて、フィネレノンはプラセボに対して統計学的に有意な改善を示した(HR=0.87[95%CI: 0.76-0.98])。腎複合エンドポイントについては、統計学的有意差は認めないものの、点推定値では、プラセボに対するフィネレノンの HR は 1 を下回った (HR=0.87[95%CI: 0.76-1.01])。

FIDELIO-DKD 試験の結果、主要評価項目である腎複合エンドポイントにおいて、フィネレノンはプラセボに対して統計学的に有意な改善を示した(HR=0.82[95%CI: 0.73-0.93])。心血管複合エンドポイントについても、統計学的に有意な改善が認められた(HR=0.86[95%CI: 0.75-0.99])。

両者の事前に規定された統合解析である FIDELITY 試験の結果、心血管複合エンドポイント及び腎複合エンドポイントにおいて、フィネレノンはプラセボに対して統計学的に有意な改善を示した(それぞれ HR=0.86[95%CI: 0.78-0.95], HR=0.77[95%CI: 0.67-

0.88])。なお、FIDELITY 試験における腎複合エンドポイントの定義は、FIGARO-DKD 試験と FIDELIO-DKD 試験における定義と異なることに留意する必要がある。

#### **FIGARO-DKD 試験、FIDELIO-DKD 試験の腎複合エンドポイントの定義**

腎複合エンドポイント(eGFR40%)：腎不全、末期腎不全、4 週間以上持続する eGFR が 15mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満に低下、4 週間以上持続する 40%以上の持続的な eGFR の低下、腎臓死

#### **FIDELITY 試験の腎複合エンドポイントの定義**

腎複合エンドポイント(eGFR57%)：腎不全、末期腎不全、4 週間以上持続する eGFR が 15mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満に低下、4 週間以上持続する 57%以上の持続的な eGFR の低下、腎臓死

FIDELITY 試験では、eGFR の 57%以上の持続的な低下(血清クレアチニンの倍加に相当)が糖尿病性腎症の研究で古典的なアウトカムであり、eGFR の 40%以上の持続的な低下よりも頑健な腎不全の代用アウトカムであるため、特に eGFR の初期変化が生じた場合にこのアウトカムが選択された。さらに、このアウトカムは、補完的試験においてあらかじめ定義されたアウトカムであったと報告されている。

なお、分析前協議の段階から、製造販売業者は統合解析の結果である FIDELITY 試験を用いて評価を行うことを公的分析側に説明しており、このこと(分析前協議段階での説明)は以後の分析内容を拘束しないことが原則であるものの、FIDELITY 試験を結果の解釈にあたって中心的な試験として位置づけることは、一貫性のある対応である。

#### **日本人集団のデータ**

FIGARO-DKD 試験のサブグループ解析の結果、主要評価項目である心血管複合エンドポイントにおいて、点推定値ではプラセボに対するフィネレノンの HR は 1 を下回った (HR=0.65[95%CI: 0.31-1.36])。腎複合エンドポイントでは、点推定値でフィネレノンの HR が 1 を超過しており (HR=1.16[95%CI: 0.63-2.14])、各構成要素においても同様の結果であった。

FIDELIO-DKD 試験のサブグループ解析の結果、主要評価項目である腎複合エンドポイントにおいて、点推定ではプラセボに対するフィネレノンの HR は 1 を下回った (HR=0.91[95%CI: 0.60-1.39])。一方で、構成要素である「末期腎不全」や「4 週間以上持続する eGFR が 15mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満に低下」では、プラセボに対するフィネレノンの HR は 1 を超過した。心血管複合エンドポイントでは、点推定ではフィネレノンの HR

が1を超過しており(HR=1.12[95%CI: 0.53-2.35])、構成要素である「非致命的脳卒中」や「心不全による入院」においても同様の結果であった。

両試験を統合した FIDELITY 試験のサブグループ解析の結果、心血管複合エンドポイントにおいて、点推定値ではプラセボに対するフィネレノンの HR は 1 を下回った(HR=0.88[95%CI: 0.52-1.49])。一方、構成要素である「非致命的心筋梗塞」や「心不全による入院」では HR の点推定値が 1 を超過した。腎複合エンドポイント(eGFR40%)では、プラセボに対するフィネレノンの HR の点推定値は、1.00 であった(HR=1.00[95%CI: 0.70-1.42])。なお、製造販売業者は、HR が小数点 3 桁以下まで計算すると 0.9985 であることをもって、点推定値で 1 を下回っていると主張しているが、小数点 3 位目を四捨五入すれば 1.00 となることから、そのような見解を公的分析は取らない。同様に、各構成要素の HR は全て 1 以上であった。なお、FIDELITY 試験において採用された定義である腎複合エンドポイント(eGFR57%)においては、点推定値ではプラセボに対するフィネレノンの HR は 1 を超過した(HR=1.30[95%CI: 0.76-2.23])。

これらの結果について公的分析は、FIDELITY 試験の全体集団でのデータにおいて、プラセボに対するフィネレノンの心血管複合エンドポイント抑制効果が示されている(HR=0.86[95%CI: 0.78-0.95])ことに加えて、日本人集団のデータにおいても、点推定値ではプラセボに対するフィネレノンの HR は 1 を下回った(HR=0.88[95%CI: 0.52-1.49])。FIDELIO-DKD 試験のサブグループ解析では、心血管複合エンドポイントについて、点推定値では HR が 1 を上回っていたものの、FIDELITY 試験を結果の解釈にあたって中心的な試験として位置づけていることから、心血管複合エンドポイントについては、フィネレノンは比較対照技術に対して追加的有用性を有すると判断した。

一方で、腎複合エンドポイントについては、日本人集団のサンプルサイズは限られており、得られた結果の不確実性は大きいものの、FIDELITY 試験では上述のように日本人集団において(複合エンドポイントもその構成要素も)一貫性を持って HR が 1 以上であることから、結果の一定の解釈が可能であると推測される。また、腎複合エンドポイントの構成要素である「末期腎不全」などは、統合前の FIGARO-DKD 試験、FIDELIO-DKD 試験の両者において一貫して HR が 1 を上回るなどしている。

また、統合解析である FIDELITY 試験において、またそれらを構成する 2 つの無作為化比較試験においても全体集団と比べて日本人集団における HR は一貫して値が大きくなっており、添付文書においても「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」と注意喚起されている。その治療成績についても、腎複合エンドポイントを主要評価項目とし、日本人集団で点推定値が 1 を下回っている FIDELIO 試験を参照した場合での、得られた HR の点推定値は 0.91 であり、治療効果として必ずしも大きなものとは言えない。

加えて、承認条件として「腎複合エンドポイントの発現抑制効果を、本剤非投与患者と比較することとし、(中略)、本剤群の比較対照群に対するハザード比の点推定値が 1.0 を下回ることを確認する計画」(2022 年 2 月 25 日 薬事・食品衛生審議会 医薬品第一部会議事録)の製造販売後調査が検討されており、日本人集団に対する腎保護作用については現時点では必ずしも明確に示されていると判断されているわけではないことに留意が必要である。[11]

これらを鑑みて、腎複合エンドポイントについては、現時点ではフィネレノンが比較対照技術に対して現時点で追加的有用性を有すると判断できる明確な根拠が欠けており、追加的有用性を有すると判断することは困難であると評価した。

## 2.4 追加的有用性の有無に関する評価

表 2-4-1 フィネレノンの追加的有用性に関する評価(心血管複合エンドポイント)

対象集団	2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。
介入	フィネレノン+標準治療 *標準治療：ACE 阻害薬又は ARB
比較対照	標準治療
アウトカム	心血管複合エンドポイント
追加的有用性の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」 <input type="checkbox"/> その他( )
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input checked="" type="checkbox"/> その他(2 つの RCT の事前規定された統合解析)
追加的有用性の有無を判断した理由	FIDELITY 試験の全体集団でのデータにおいて、プラセボに対するフィネレノンの心血管複合エンドポイント抑制効果が示されている(HR=0.86[95%CI: 0.78-0.95])ことに加えて、日本人集団のデータにおいても、点推定値ではプラセボに対するフィネレノンの HR は 1 を下回った(HR=0.88[95%CI: 0.52-1.49])ことを考慮して、心血管複合エンドポイントについて、フィネレノンは比較対照技術に対して追加的有用性を有すると判断した。

表 2-4-2 フィネレノンの追加的有用性に関する評価(腎複合エンドポイント)

対象集団	2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。
介入	フィネレノン+標準治療 *標準治療：ACE阻害薬又はARB
比較対照	標準治療
アウトカム	腎複合エンドポイント
追加的有用性の有無	<input type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input checked="" type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」 <input type="checkbox"/> その他( )
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCTのメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一のRCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCTの間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input checked="" type="checkbox"/> その他(2つのRCTの事前規定された統合解析)
追加的有用性の有無を判断した理由	<p>日本人集団のサンプルサイズは限られており、得られた結果の不確実性は大きいものの、FIDELITY試験では上述のように日本人集団において(複合エンドポイントもその構成要素も)一貫性を持ってHRが1以上であることから、結果の一定の解釈が可能であると推測される。また、腎複合エンドポイントの構成要素である「末期腎不全」などは、統合前のFIGARO-DKD試験、FIDELIO-DKD試験の両者において一貫してHRが1を上回るなどしている。</p> <p>また、統合解析であるFIDELITY試験において、またそれらを構成する2つの無作為化比較試験においても全体集団と比べて日本人集団におけるHRは一貫して大きくなっており、添付文書において「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」と注意喚起されている。その治療成績についても、腎複合エンドポイントを主要評価項目とし、日本人集団で点推定値が1を下回っているFIDELIO-DKD試験を参照しても、得られたHRの点推定値は0.91であり、治療効果として必ずしも大きなものとは言えない。</p> <p>承認条件として「腎複合エンドポイントの発現抑制効果を、本剤非投与患者と比較することとし、(中略)、本剤群の比較対照群に対するハザード比の点推定値が1.0を下回ることを確認する計画」(2022年</p>

	2月25日 薬事・食品衛生審議会 医薬品第一部会 議事録)の製造販売後調査が検討されており、日本人集団に対する腎保護作用については現時点では明確に示されているわけではない。
--	--

【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

- 追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である。
- その他(腎複合エンドポイントについて現時点で追加的有用性を有するとは判断できる明確な根拠に欠けているが、心血管複合エンドポイントについて追加的有用性を有するとしたため、費用効果分析が妥当である)

### 3. 費用対効果の評価

#### 3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

##### 3.1.1 標準治療群と比較した費用効果分析の概要

製造販売業者はフィネレノンの費用対効果の評価にあたり、CKD 及び心血管イベントに焦点を当てたマルコフモデルを用いた(図 3-1-1-1)。モデルでは、2 型糖尿病を合併した CKD 患者の健康状態を、CKD の重症度を考慮した 6 状態に分けて定義し、治療に応じた遷移確率に従い CKD の病態が進展することを想定した。なお、仮想コホートは心血管イベントの既往がない CKD 状態から移行を開始し、サイクルごとに一定の確率で心血管イベントを経験するものとし、次サイクルは、よりリスクの高い心血管イベント既往ありの CKD 状態に移行するものと仮定した。

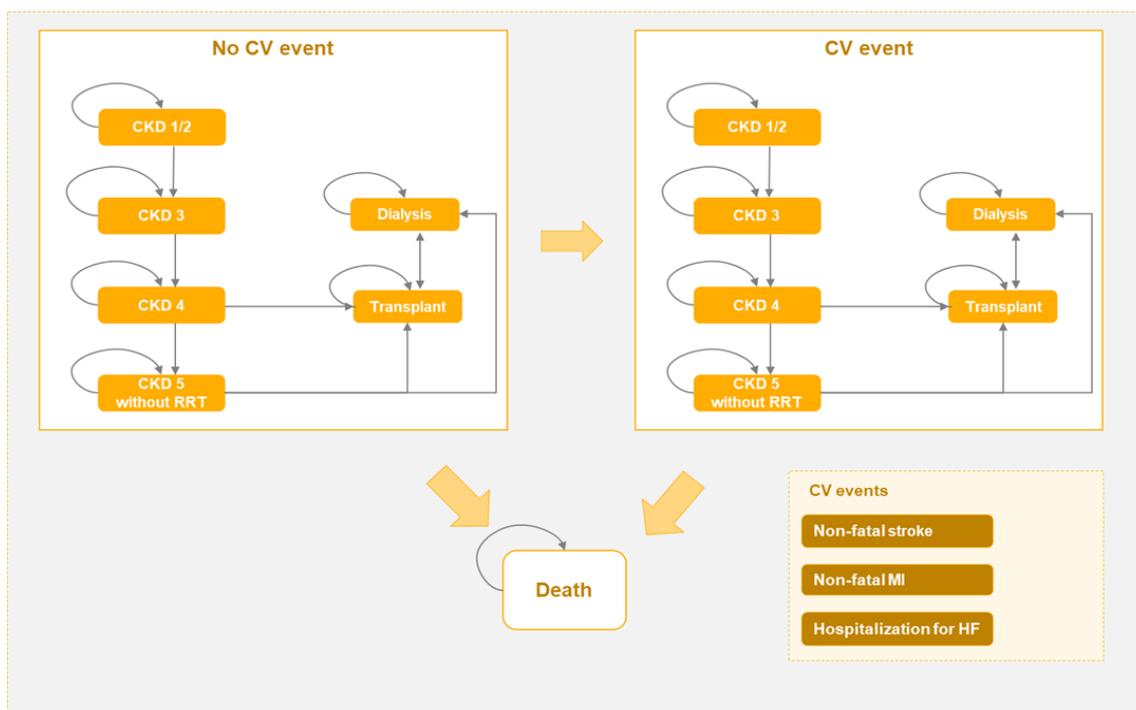


図 3-1-1-1 費用効果分析のモデル構造(製造販売業者の報告書より)

CKD: 慢性腎臓病; CV: 心血管; HF: 心不全; MI: 心筋梗塞; RRT: 腎代替療法

開始時点の各 CKD 状態の患者分布やベースラインのリスク、治療効果、治療中止率のパラメータは FIDELITY 試験のデータを用いて、全体集団及び日本人集団のそれぞれについ

て推定された。なお、治療効果のパラメータについては標準治療にするハザード比として以下のイベントについて設定された。

#### 腎イベントに関する治療効果のパラメータ

- eGFR 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の 4 週間以上の持続
- 透析への移行
- 腎移植への進行
- 腎臓死
- 4 週間以上持続するベースライン値から 40%以上の eGFR の低下

#### 心血管イベントに関する治療効果のパラメータ

- 初回の心血管イベントの発生
- 心血管イベントの再発
- 心房細動／心房粗動の新規発症
- 心血管死

#### 高カリウム血症イベントに関する治療効果のパラメータ

- 入院に至った高カリウム血症
- 入院に至らなかった高カリウム血症

フィネレノンの薬剤費は、FIDELITY 試験における 1 日投与量が 10mg の患者割合と 20mg の患者割合を用いて加重平均により推定された。標準治療の薬剤費は MDV 社のレセプトデータ解析をもとに、標準投与量や使用割合を用いて推定された。その他の費用パラメータも MDV 社のレセプトデータ解析をもとに設定された。QOL 値は主に、FIDELITY 試験の日本人集団で得られた EQ-5D-5L のレスポンススコアを日本人の換算表を用いて変換することにより推定された。なお、年齢に応じた QOL 値の減少が考慮された。サイクルの長さは臨床試験におけるエンドポイントの評価間隔にあわせるために 4 カ月間が採用され、生涯にわたるコホートシミュレーションが実施された。

モデルで使用された主な仮定は以下の通りであった。

- 次の CKD ステージへの進行は現在のステージにのみ依存し、遷移確率は時間の経過とともに変化しない。
- 透析患者の初回心血管イベントリスクは、腎代替療法(RRT)未実施の CKD 5 患者と同等であり、腎移植患者の初回心血管イベントリスクは CKD ステージ 4 患者と同等で

ある。

- 腎移植患者の心血管死亡リスクは、CKD ステージ 4 患者の死亡リスクと同等である。
- 心不全による入院に伴う死亡率の増加は、心筋梗塞に伴う死亡率の増加と同等である。
- 初回と再発時の心血管イベントの発現については、それぞれ発生確率が異なる。
- その他の健康イベントは、腎疾患イベント、心血管イベント及び生存リスクに影響を与えない。
- フィネレノン群の患者が、モデル内でフィネレノンを中止した場合、標準治療の有効性と費用を考慮する。

製造販売業者による基本分析の結果は以下の表 3-1-1-1 及び 3-1-1-2 の通りであった。

**表 3-1-1-1 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果(FIDELITY 解析全体集団)**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
フィネレノン	9.39	0.14	8,912,601	274,052	1,959,516
標準治療	9.25		8,638,549		

**表 3-1-1-2 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果(FIDELITY 解析日本人集団)**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
フィネレノン	10.16	-0.26	8,227,142	941,652	劣位 (dominated)
標準治療	10.43		7,285,490		

### 3.1.2 標準治療群と比較した費用効果分析に対する見解

公的 analysis によるレビューの結果、製造販売業者が用いたモデルの構造や QOL 値・費用パラメータの設定方法はおおむね妥当と考えられた。一方で、以下の論点が挙げられた。

#### ベースラインの心血管イベント既往歴に関する患者分布について

製造販売業者は、費用対効果分析において、モデルに組み入れられた患者が心血管イベントの既往がない状態でいずれかの CKD ステージの健康状態に入ることを仮定した。一方で、モデルのパラメータ推定の主な根拠となっている FIDELITY 試験では、45.6%の患者がベースライン時に CVD の既往を有していたことが報告されている。モデルでは CVD の既往がある患者が CVD の既往がない患者と比べて、CVD や腎イベント、高カリウム血症のリスクが高く設定されていることから、ベースラインの患者分布について再分析を行うことを検討する必要がある。

#### 腎複合エンドポイントに関連した分析パラメータについて

フィネレノン(ケレンディア錠 10mg/ケレンディア錠 20mg)の添付文書における効能又は効果に関連する注意として、「FIDELIO-DKD 試験及び FIGARO-DKD 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」とされており、少なくとも諸外国と比べて治療効果の異質性があることが示唆されている。また、上記「2.4 追加的有用性の有無に関する評価」に記載の通り日本人集団におけるデータでは腎複合イベントについて、追加的有用性が示されているとは言えないと評価した。このことから、このような治療効果の異質性をどのように分析に反映させるかを検討する必要がある。

### 3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

特になし → 本節で終了

あり → 以下に続く

その他( )

### **3.3 実施が必要な再分析の概要**

#### **3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)**

- a) ベースラインの心血管イベント既往歴に関する患者分布
- b) 腎イベントを含むパラメータの設定について

#### **3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)**

該当なし

### 3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

#### 3.4.1 ベースラインの心血管イベント既往歴に関する患者分布について

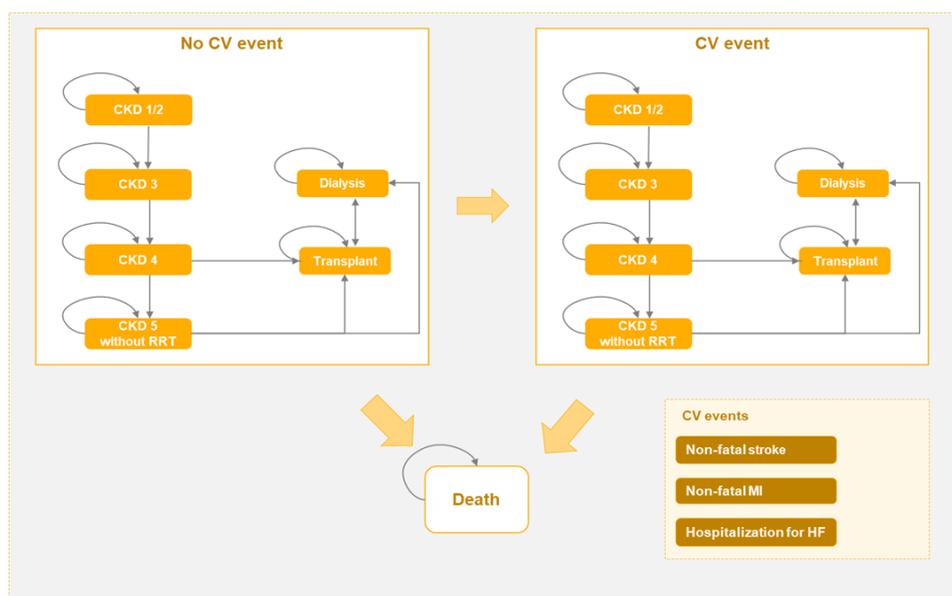
表 3-4-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.1.1 費用対効果の算出方法	P62-63	図 3
企業モデル「ケレンディア HTA_CE model_v1.0」	シート「Settings」	D24-I24
企業モデル「ケレンディア HTA_CE model_JP Sub population_v1.0」	シート「Settings」	D24-I24

#### 【報告書等の記述】

本分析で用いたモデル構造を図 1 に示した。モデルに組み入れられた患者は、心血管イベントの既往がない状態でいずれかの CKD ステージの健康状態に入る。

図 1 モデル構造



CKD: 慢性腎臓病; CV: 心血管; HF: 心不全; MI: 心筋梗塞; RRT: 腎代替療法。

【報告書等の記述】

ベースラインの患者分布(全体集団)

	CKD1/2	CKD3	CKD4	CKD5 w/o RRT	Dialysis	Kidney Transplant
Baseline patients distribution	39.9%	53.3%	6.8%	0.0%	0.0%	0.0%

ベースラインの患者分布(日本人集団)

	CKD1/2	CKD3	CKD4	CKD5 w/o RRT	Dialysis	Kidney Transplant
Baseline patients distribution						

### 【具体的な再分析の内容】

FIDELITY 試験の全体集団と日本人集団における CKD の重症度に基づくベースラインの患者分布について、心血管イベントの既往で層別化したデータを製造販売業者より提供された。これをもとにマルコフモデルの各健康状態におけるベースライン分布の設定を行った。

表 3-4-1-2 ベースラインの患者分布(FIDELITY 解析全体集団)

	CKD1/2	CKD3	CKD4	CKD5 w/o RRT	Dialysis	Kidney Transplant
Without past CVD	26.6%	25.1%	3.0%	0.0%	0.0%	0.0%
With past CVD	15.1%	27.3%	2.9%	0.0%	0.0%	0.0%

表 3-4-1-3 ベースラインの患者分布(FIDELITY 解析日本人集団)

	CKD1/2	CKD3	CKD4	CKD5 w/o RRT	Dialysis	Kidney Transplant
Without past CVD						
With past CVD						

### 3.4.2 腎イベントを含むパラメータの設定について

表 3-4-2-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
企業モデル「ケレンディア HTA_CE model_v1.0」	シート「HR finerenone」	D10,D11,D12,D17,D27

<b>【報告書等の記述】</b>	
全体集団における治療効果の設定	
Hazard ratios	
Treatment efficacy in terms of CKD progression, finerenone + BT relative to BT	
Onset of eGFR decrease < 15 mL/min sustained over at least 4 weeks	0.806
Progression to dialysis	0.819
Progression to kidney transplant	1
Treatment efficacy in terms of mortality, finerenone + BT relative to BT	
CV death	0.879
Renal death, CKD 5 w/o RRT	0.534
Treatment efficacy in terms of other health events, finerenone + BT relative to BT	
Sustained decrease in eGFR $\geq$ 40% from baseline (over at least 4 weeks)	0.839

## 【具体的な再分析の内容】

2.4に記述した通り、腎複合エンドポイントについては、フィネレノンが必ずしも追加的有用性を有するとは判断できないと公的分析では評価した。このことから、製造販売業者の分析においては、全体集団データあるいは日本人集団データにおける推定値をそのままモデルに入力していたが、日本人集団データでは腎イベントのHRが1を超過している。フィネレノンの追加的有用性が認められないからといって、一方で現時点においてフィネレノンが腎機能を悪化させることも想定しがたいところである。このことから、モデルにおける腎イベントに関連した治療効果のHRをすべて1.0に置換して公的分析を実施した。

心イベントの治療効果やその他の推移確率など必ずしもデータの異質性が認められないものについては、サンプル数の少ない日本人集団データを用いることによる不確実性の上昇を鑑みて、全体集団データの値を用いた。ただし、年齢、性別、ベースライン患者分布などの背景因子については、日本人集団データの値に一致させた。

一方で、製造販売業者が提出した「FIDELITY 解析日本人集団」のデータを用いた分析に相当するものについてもあわせて実施した。「FIDELITY 解析全体集団」のデータを用いた解析(ただし背景因子やベースラインリスク等については日本人集団データを用いたもの)については、日本人集団への単純な外挿は適切ではないとの判断の下で、シナリオ分析として提示した。

**表 3-4-2-2 公的における治療効果の設定**

Hazard ratios

Treatment efficacy in terms of CKD progression, finerenone + BT relative to BT

Onset of eGFR decrease < 15 mL/min sustained over at least 4 weeks	1
Progression to dialysis	1
Progression to kidney transplant	1

Treatment efficacy in terms of mortality, finerenone + BT relative to BT

CV death	0.879
Renal death, CKD 5 w/o RRT	1

Treatment efficacy in terms of other health events, finerenone + BT relative to BT

Sustained decrease in eGFR $\geq$ 40% from baseline (over at least 4 weeks)	1
---	---

### **3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容**

該当なし

## **4. 分析結果**

### **4.1 再分析における基本分析の結果**

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)</li><li><input type="checkbox"/> 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)</li><li><input type="checkbox"/> その他( )</li></ul> |
|--|

#### 4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

表 4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果(FIDELITY 解析全体集団)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
フィネレノン群	9.39	0.14	8,912,601	274,052	1,959,516
標準治療群	9.25		8,638,549		

表 4-1-1-2 製造販売業者による基本分析の結果(FIDELITY 解析日本人集団)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
フィネレノン群	10.16	-0.26	8,227,142	941,652	劣位 (dominated)
標準治療群	10.43		7,285,490		

**表 4-1-1-3 再分析における基本分析の結果(基本分析)**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
フィネレノン群	9.16	0.04	11,006,747	240,794	6,846,308
標準治療群	9.13		10,765,952		

**表 4-1-1-4 再分析における基本分析の結果(FIDELITY 解析日本人集団)**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
フィネレノン群	9.64	-0.27	9,569,716	1,048,316	劣位 (dominated)
標準治療群	9.91		8,521,400		

#### 4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

表 4-1-2-1 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移(基本分析)

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本 分析の結果(全体集 団)	0.140	274,052	1,959,516
a	CVD 既往に関する ベースライン患者分 布を変更	0.089	166,990	1,868,959
a+b	全体集団モデルの背 景因子を日本人集団 に変更	0.106	203,315	1,926,642
a+b+c	腎イベントのハザー ド比を 1.0 に変更 (再分析における基 本分析の結果)	0.035	240,794	6,846,308

**表 4-1-2-2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移(FIDELITY 解析日本人集団)**

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本分析の結果(日本人集団)	-0.263	941,652	劣位 (dominated)
a	CVD 既往に関するベースライン患者分布を変更	-0.270	1,048,316	劣位 (dominated)

※製造販売業者の日本人集団モデルをベースとして使用したために、a+b 及び a+b+c の分析(表 4-1-2-1)は実施しない。

#### 4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因

2型糖尿病患者において、腎機能悪化を抑制する薬剤として SGLT2 阻害薬が挙げられる。日本糖尿病学会の 2 型糖尿病の薬物療法のアルゴリズムにおいて、慢性腎臓病を合併する 2 型糖尿病患者に対しては、SGLT2 阻害薬の投与を考慮する必要があることが明示されている。[12]しかし、FIDELITY 試験において、SGLT2 阻害薬が投与された症例は限られており(6.7%)、フィネレノンと SGLT2 阻害薬の相対的な有用性や、フィネレノンを SGLT2 阻害薬に上乗せして使用した場合の有用性については検討できていない。

## 4.2 再分析における感度分析の結果

表 4-2-1 一元感度分析の結果(基本分析)

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲	
	下限	上限		下限	上限
基本分析の ICER: 6,846,308 円/QALY					
HR: First CV event, FIN + BT vs BT	0.76	1.03	95%CI	2,407,176	16,803,638
HR: Subsequent CV event, FIN + BT vs BT	0.68	1.05	95%CI	1,647,574	13,720,895
HR: CV death, FIN + BT vs BT	0.76	1.02	95%CI	3,060,015	劣位 (dominated)
HR: Progression to dialysis, FIN + BT vs BT	0.65	1.03	95%CI	2,359,829	7,793,126
Increased mortality risk, HR due to CKD4	5.19	9.50	95%CI	5,910,618	11,267,444
Discount rate for health outcomes [per year]	0.0%	4.0%	C2H ガイドライン	5,755,157	8,033,416
Four-month risk of subsequent CV event, post-CV event	0.059	0.075	±20%	7,586,543	6,075,552
Four-month CV death probability, CKD1/2	0.004	0.006	±20%	7,663,671	6,158,038

※FIN:フィネレノン, BT:標準治療

表 4-2-2 一元感度分析の結果(FIDELITY 解析日本人集団)

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	増分費用の範囲	
	下限	上限		下限	上限
基本分析の増分費用: 1,048,316 円					
HR: Subsequent CV event, FIN + BT vs BT	0.32	9.54	95%CI	465,827	3,951,131
HR: First CV event, FIN + BT vs BT	0.49	1.56	95%CI	813,330	1,408,803
HR: Progression to dialysis, FIN + BT vs BT	0.88	7.06	95%CI	827,978	1,285,836
Increased mortality risk, HR due to Dialysis (post-acute)	4.42	12.26	企業の仮定	1,317,828	917,032
HR: CV death, FIN + BT vs BT	0.24	2.43	95%CI	1,118,136	834,248
HR: Onset of eGFR decrease < 15 mL/min, FIN+BT vs BT	0.84	3.06	95%CI	954,964	1,188,361
HR: Hyperkalaemia not-leading to hospitalisation, FIN + BT vs BT	1.90	4.54	95%CI	1,018,284	1,225,533
Discount rate for costs [per year]	0.0%	4.0%	C2H ガイドライン	1,150,391	955,163

※FIN:フィネレノン, BT:標準治療

※全て劣位であったため、増分費用と増分 QALY の結果を提示する。

表 4-2-3 一元感度分析の結果(FIDELITY 解析日本人集団 増分 QALY)

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	増分 QALY の範囲	
	下限	上限		下限	上限
基本分析の増分 QALY:-0.270					
HR: Onset of eGFR decrease < 15 mL/min, FIN+BT vs BT	0.84	3.06	95%CI	-0.077	-0.553
HR: CV death, FIN + BT vs BT	0.24	2.43	95%CI	-0.182	-0.543
HR: Progression to dialysis, FIN + BT vs BT	0.88	7.06	95%CI	-0.188	-0.426
HR: First CV event, FIN + BT vs BT	0.49	1.56	95%CI	-0.195	-0.383
Discount rate for health outcomes [per year]	0.0%	4.0%	C2H ガイドライン	-0.371	-0.201
Increased mortality risk, HR due to Dialysis (post-acute)	4.42	12.26	企業の仮定	-0.158	-0.327
Increased mortality risk, HR due to CKD4	5.19	9.50	95%CI	-0.294	-0.230
HR: Sustained decrease in eGFR $\geq$ 40% from baseline, FIN + BT vs BT	0.72	1.45	95%CI	-0.251	-0.296

※FIN:フィネレノン, BT:標準治療

※全て劣位であったため、増分費用と増分 QALY の結果を提示する。

### 4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

#### 4.3.1 腎イベントに関連した治療効果についてのシナリオ分析

FIDELITY 試験の全体集団データをそのまま用いた分析が製造販売業者より提出されている。これらの前提をそのまま用いて(ただし背景因子やベースラインリスク等については日本人集団データを用いた)、公的 analysis としてのシナリオ分析を実施した。

表 4-3-1-1 FIDELITY 試験全体集団のデータを利用したシナリオ分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
フィネレノン群	9.23	0.11	10,969,268	203,315	1,926,642
標準治療群	9.13		10,765,952		

#### 4.4 分析結果の解釈

表 4-4 分析結果の解釈

分析対象集団	2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。
比較対照技術	標準治療* *標準治療：ACE 阻害薬又は ARB
ICER の基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> ドミナント(比較対照技術に対し効果が増加し、かつ費用が削減) <input type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 200 万円/QALY 未満 <input type="checkbox"/> 200 万円/QALY 以上(200 万円/QALY 以上)かつ 500 万円/QALY 未満(750 万円/QALY 未満) <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円/QALY 以上(750 万円/QALY 以上)かつ 750 万円/QALY 未満(1125 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 750 万円/QALY 以上(1125 万円/QALY 以上)かつ 1000 万円/QALY 以下(1500 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 1000 万円/QALY 以上(1500 万円/QALY 以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他( )
そのように判断した理由	再分析における基本分析の結果から、ICER は 6,846,308 円/QALY であることが示された。製造販売業者が実施した「FIDELITY 解析日本人集団」のデータを用いた分析に相当する公的分析結果については、不確実性が大きく解釈が困難であり、一方で「FIDELITY 解析全体集団」のデータを用いた解析については、日本人集団への単純な外挿は適切ではないと判断した。

#### 4.5 価格調整率の重み

該当なし

## 5. 参考文献

1. National Institute for Health and Care Excellence. Finerenone for treating chronic kidney disease in type 2 diabetes Technology appraisal guidance [TA877]. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA877>. 2023.
2. Scottish Medicines Agency. finerenone 10mg and 20mg film-coated tablets (Kerendia®)SMC2486. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/finerenone-kerendia-full-smc2486/>. 2022.
3. Haute Autorité de Santé. KERENDIA (finérénone). [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3385066/fr/kerendia-finerenone](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3385066/fr/kerendia-finerenone). 2022.
4. Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A23-14] Finerenone (CKD stage 1 and 2) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. <https://www.iqwig.de/en/projects/a23-14.html>. 2023.
5. Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A23-15] Finerenone (CKD stage 2 and 3) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. <https://www.iqwig.de/en/projects/a23-15.html>. 2023.
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Reimbursement Review finerenone. <https://www.cadth.ca/finerenone>. 2023.
7. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Finerenone: Tablet 10 mg, Tablet 20 mg; Kerendia®. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/finerenone-kerendia-PSD-March-2023>. 2023.
8. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252-63.
9. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219-29.
10. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(6):474-84.
11. 薬事・食品衛生審議会 医薬品第一部会 議事録(2022年2月25日). [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_25779.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_25779.html). 2022.
12. 坊内良太郎, 近藤龍也, 太田康晴, 後藤温, 田中大祐, 佐藤博亮他. 2型糖尿病の薬

物療法のアプローチ. 糖尿病. 2022;65(8):419-434.

## **6. 別添**

### 公的分析の SR により特定された文献リスト

#### **ARTS-DN**

1. Agarwal, R., et al., Effect of finerenone on ambulatory blood pressure in chronic kidney disease in type 2 diabetes. *J Hypertens*, 2023. 41(2): p. 295-302.
2. Bakris, G.L., et al., Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2015. 314(9): p. 884-94.

#### **ARTS-DN Japan**

3. Katayama, S., et al., A randomized controlled study of finerenone versus placebo in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications*, 2017. 31(4): p. 758-765.

#### **FIGARO-DKD**

4. Filippatos, G., et al., Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses From the FIGARO-DKD Trial. *Circulation*, 2022. 145(6): p. 437-447.
5. Pitt, B., et al., Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2021. 385(24): p. 2252-2263.
6. Ruilope, L.M., et al., Kidney outcomes with finerenone: an analysis from the FIGARO-DKD study. *Nephrol Dial Transplant*, 2023. 38(2): p. 372-383.

#### **FIDELIO-DKD**

7. Agarwal, R., et al., Hyperkalemia Risk with Finerenone: Results from the FIDELIO-DKD Trial. *J Am Soc Nephrol*, 2022. 33(1): p. 225-237.
8. Bakris, G.L., et al., Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2020. 383(23): p. 2219-2229.
9. Filippatos, G., et al., Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation*, 2021. 143(6): p. 540-552.
10. Filippatos, G., et al., Finerenone Reduces New-Onset Atrial Fibrillation in

Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 2021. 78(2): p. 142-152.

11. Filippatos, G., et al., Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial. *Eur J Heart Fail*, 2022. 24(6): p. 996-1005.
12. Rossing, P., et al., Efficacy and safety of finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by GLP-1RA treatment: A subgroup analysis from the FIDELIO-DKD trial. *Diabetes Obes Metab*, 2022. 24(1): p. 125-134.
13. Rossing, P., et al., Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes According to Baseline HbA1c and Insulin Use: An Analysis From the FIDELIO-DKD Study. *Diabetes Care*, 2022. 45(4): p. 888-897.
14. Rossing, P., et al., Finerenone in Predominantly Advanced CKD and Type 2 Diabetes With or Without Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy. *Kidney Int Rep*, 2022. 7(1): p. 36-45.
15. Ruilope, L.M., et al., Blood Pressure and Cardiorenal Outcomes With Finerenone in Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Hypertension*, 2022. 79(12): p. 2685-2695.

## **FIDELITY**

16. Agarwal, R., et al., Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*, 2022. 43(6): p. 474-484.
17. Bakris, G.L., et al., A prespecified exploratory analysis from FIDELITY examined finerenone use and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Kidney Int*, 2023. 103(1): p. 196-206.
18. Filippatos, G., et al., Finerenone and effects on mortality in chronic kidney disease and type 2 diabetes: a FIDELITY analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2023. 9(2): p. 183-191.
19. Filippatos, G., et al., Finerenone efficacy in patients with chronic kidney disease, type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2022. 9(1): p. 85-93.
20. Filippatos, G., et al., Finerenone and Heart Failure Outcomes by Kidney Function/Albuminuria in Chronic Kidney Disease and Diabetes. *JACC Heart*

Fail, 2022. 10(11): p. 860-870.

21. McGill, J.B., et al., Effects of finerenone in people with chronic kidney disease and type 2 diabetes are independent of HbA1c at baseline, HbA1c variability, diabetes duration and insulin use at baseline. *Diabetes Obes Metab*, 2023. 25(6): p. 1512-1522.
22. Pitt, B., et al., Association of Finerenone Use With Reduction in Treatment-Emergent Pneumonia and COVID-19 Adverse Events Among Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: A FIDELITY Pooled Secondary Analysis. *JAMA Netw Open*, 2022. 5(10): p. e2236123.
23. Rossing, P., et al., Finerenone in patients across the spectrum of chronic kidney disease and type 2 diabetes by glucagon-like peptide-1 receptor agonist use. *Diabetes Obes Metab*, 2023. 25(2): p. 407-416.
24. Rossing, P., et al., Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment: The FIDELITY Analysis. *Diabetes Care*, 2022. 45(12): p. 2991-2998.
25. Sarafidis, P., et al., Outcomes with Finerenone in Participants with Stage 4 CKD and Type 2 Diabetes: A FIDELITY Subgroup Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2023.