

審議結果報告書

令和7年9月2日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ネクセトール錠180mg
[一般名] ベムペド酸
[申請者名] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 令和6年11月26日

[審議結果]

令和7年8月29日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

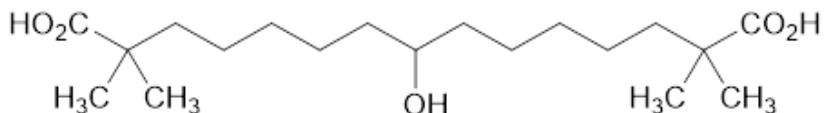
審査報告書

令和 7 年 8 月 8 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ネクセトール錠 180 mg
[一般名] ベムペド酸
[申請者] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 11 月 26 日
[剤形・含量] 1錠中にベムペド酸 180 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： C₁₉H₃₆O₅

分子量： 344.49

化学名：

(日本名) 8-ヒドロキシ-2,2,14,14-テトラメチルpentadecanoic acid
(英名) 8-Hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanoic acid

- [特記事項] なし

- [審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

[用法及び用量]

通常、成人にはベムペド酸として 180 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

別 紙

審査報告（1）

令和7年6月30日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] ネクセトール錠 180 mg
[一般名] ベムペド酸
[申請者] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 令和6年11月26日
[剤形・含量] 1錠中にベムペド酸 180 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはベムペド酸として 180 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	20
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	34
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	50
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	50

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、Esperion Therapeutics 社により創製された、ACL を阻害する低分子化合物である。本薬は肝臓中で代謝活性化されるプロドラッグであり、コレステロール生合成経路において HMG-CoA 還元酵素の上流に位置する ACL を阻害することで、肝臓におけるコレステロール生合成の抑制及び肝細胞表面上の LDLR の発現増加を誘導し、血中 LDL-C 値を低下させることが期待される。

本薬の臨床開発は Esperion Therapeutics 社により 20■ 年より開始され、2025 年 6 月現在、高コレステロール血症に係る効能・効果で欧米を含む 39 の国又は地域で承認されている。

本邦では、申請者により 20■ 年に本薬の臨床開発が開始され、今般、国内外の臨床試験成績等に基づき、高コレステロール血症（家族性を含む）に係る効能・効果で医薬品製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～オフホワイトの結晶性の粉末であり、性状、溶解性、粒子径、異性体、結晶多形、かさ密度及びタップ密度、熱分析（示差走査熱量分析及び熱重量分析）、吸湿性、粉体の流動性、pH、解離定数、分配係数並びにモル吸光係数について検討されている。

原薬の化学構造は、UV/VIS、NMR (¹H-、¹³C-NMR)、MS、IR、粉末 X 線回折測定法及び単結晶 X 線構造解析法により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法及び欠陥モード影響解析に基づく CPP の特定

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
有機不純物	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
元素不純物	製造方法、規格及び試験方法
強熱残分	規格及び試験方法
粒子径	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
定量法	規格及び試験方法
微生物限度	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、粗ペムペド酸の精製工程及び再結晶工程が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR、HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）、元素不純物（ICP-MS）〕、水分、強熱残分、粒子径、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表2 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25°C	60%RH	二重PE袋+HDPE製ドラム	■カ月
加速試験	実生産 3ロット	40°C	75%RH		6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のPE袋に入れ、これをPE又はHDPE製ドラムで室温保存するとき、■カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬180mgを含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライIIホワイト（85F18422）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は混合、造粒・整粒、乾燥・整粒、■、打錠、フィルムコーティング液調製・フィルムコーティング、■、包装・表示・保管・試験工程により製造される。なお、■、■、■及び■工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表3）。

- CQAの特定
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づくCPPの特定

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
硬度	製造方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法
含量均一性	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC、UV/VIS）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性（含量均一性）、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25°C	60%RH	PTP ^a 包装	48 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40°C	75%RH		6 カ月

a : PVC 及びアルミニウム箔

以上より、製剤の有効期間は、PVC 及びアルミニウム箔で PTP 包装し、紙箱に入れて室温保存するとき 48 カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 各種脂質の產生量に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.1-07 (参考資料))

本薬 (1~100 μmol/L) の添加により、ラット初代培養肝細胞におけるアセチル CoA、マロニル CoA 及び HMG-CoA の產生量が本薬濃度依存的に減少した一方、クエン酸の產生量は増加した。

3.1.1.2 本薬の CoA 活性体による ACL 阻害作用 (CTD 4.2.1.1-07 (参考資料))

ヒト組換え ACL の活性に対する本薬又は本薬の CoA 活性体である ETC-1002-CoA (それぞれ 0、1.2、3.7、11.1、33.3 及び 100 μmol/L) の阻害作用が検討された結果、濃度依存的に ETC-1002-CoA による ACL 活性の阻害が認められ、Ki は 2.0 μmol/L であった。一方、本薬による ACL 活性の阻害は認められなかった。

3.1.1.3 ACSVL1 による本薬の CoA 活性体への代謝 (CTD 4.2.1.1-08)

本薬は ETC-1002-CoA に代謝されることで薬理作用を示すと考えられたことから、ヒト肝臓ホモジネート画分を用いて、長鎖脂肪酸代謝に関与する酵素 ACSVL1 の発現量と [¹⁴C] -ETC-1002-CoA の生成速度との相関が検討された結果、相関係数は 0.984 であった。

陰性対照 siRNA 又は ACSVL1 siRNA (10 nmol/L) を導入したラット肝細胞癌由来 RH7777 細胞株に本薬 (30 μmol/L) 又は溶媒 (0.1%DMSO) を添加したときの ETC-1002-CoA の生成速度が検討された結果、本薬添加時において陰性対照 siRNA 群と比較して ACSVL1 siRNA 群では ETC-1002-CoA の生成速度が低下した。また、溶媒添加時と比較して、本薬添加時の陰性対照 siRNA 群ではコレステロール合成が抑制された一方、ACSVL1 siRNA 群ではコレステロール合成が抑制されなかった。

3.1.1.4 脂質合成に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-07 (参考資料))

ヒト初代培養肝細胞に本薬 (100 μmol/L) 又は溶媒 (0.1%DMSO) を添加したときの [³H]H₂O の SAP 及び non-SAP 脂質分画への取込みが検討された結果、いずれの脂質分画においても [³H]H₂O の取込みは溶媒群と比較して本薬群で約 50~60% 阻害された。

ヒト初代培養肝細胞に本薬 (0.3~300 μmol/L) 又は溶媒 (0.1%DMSO) を添加したときの [¹⁴C]酢酸の non-SAP 脂質分画への取込み速度が検討された結果、 [¹⁴C]酢酸の取込みは溶媒群と比較して最大 55% 阻害され、 IC₅₀ は 9.7 μmol/L であった。

3.1.1.5 LDLR の発現量及び細胞内への LDL 取込み量に対する影響 (CTD 4.2.1.1-07 (参考資料))

ラット肝細胞癌由来 RH7777 細胞株に本薬 (3~100 μmol/L) を添加したときの LDLR の発現量及び細胞内への LDL 取込み量が検討された結果、本薬の濃度依存的に LDLR の発現量及び細胞内への LDL の取込み量が増加した。

3.1.2 In vivo 試験

3.1.2.1 ラットの血清 LDL-C に対する作用 (CTD 4.2.1.1-24 (参考資料))

雄性ラットに本薬 (0.1~100 mg/kg) 又は溶媒¹⁾ が 14 日間経口投与され、投与 1 週間後の血清 LDL-C 値が検討された結果、本薬 10~100 mg/kg 群において、溶媒群と比較して LDL-C の低下が認められた。

3.1.2.2 動脈硬化症モデル動物における本薬の作用 (CTD 4.2.1.1-04、4.2.1.1-01 (参考資料))

高脂肪高コレステロール食摂餌下の雄性 ApoE^{-/-} KO マウス (各群 10 例) に本薬 (30 mg/kg) 又は溶媒 (0.5% カルボキシメチルセルロース) が 14 日間反復経口投与され、血清脂質に対する本薬の作用が評価された。その結果、溶媒群と比較して本薬群の LDL-C は有意に低下した。

高脂肪高コレステロール食摂餌下の雌雄 LDLR^{+/+} KO ミニブタ及び雌雄 LDLR^{-/-} KO ミニブタ (各群 6 例) に本薬 (120、240 mg) 又は溶媒 (不明) が 23 週間反復経口投与され、血漿中 LDL-C 濃度並びに大動脈病変及び腹部大動脈隆起病変の病変面積に対する本薬の作用が評価された。投与 23 週間後の LDL-C のベースラインからの変化率について、LDLR^{+/+} KO ミニブタではいずれの用量においても本薬群で有意な低下が認められ、LDLR^{-/-} KO ミニブタにおいても本薬群において低下傾向が認められた (表 5)。また、溶媒群と比較した大動脈病変及び腹部大動脈隆起病変の病変面積の変化率について、LDLR^{+/+} KO ミニブタ及び LDLR^{-/-} KO ミニブタのいずれの用量においても本薬群で病変面積の減少傾向が認められた (表 6)。

表 5 投与 23 週間後の LDL-C のベースラインからの変化率

	溶媒群	本薬 120 mg 群	本薬 240 mg 群
LDLR ^{+/+} KO ミニブタ	22%	-32% ^a	-41% ^a
LDLR ^{-/-} KO ミニブタ	10%	-17%	-19%

a : p<0.05

¹⁾ エタノール : PEG200=20 : 80 の混合液

表6 溶媒群と比較した大動脈病変及び腹部大動脈隆起病変の病変面積の変化率

	本薬 120 mg 群	本薬 240 mg 群
LDLR ^{+/+} KO ミニブタ	-65% ^a	-48%
LDLR ^{-/-} KO ミニブタ	-43%	-50% ^a

a : p<0.05

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体等に対する作用 (CTD 4.2.1.2-01 (参考資料))

57種類の受容体、チャネル、トランスポーター、酵素に対する本薬 (100 μmol/L) の阻害作用が検討された結果、いずれの分子に対しても 50%以上の阻害作用は示されなかった。

3.2.2 筋細胞に対する作用 (CTD 4.2.1.1-08)

ヒト初代培養筋細胞から分化させた筋管細胞に本薬 (100 μmol/L)、シンバスタチン (10 μmol/L)、アトルバスタチン (10 μmol/L) 又は溶媒 (0.5%DMSO) が添加され、筋管の形態変化が評価された。その結果、溶媒群と比較して、シンバスタチン群及びアトルバスタチン群において筋管の形態変化が認められた一方、本薬群において筋管の形態に影響は認められなかった。

ヒト初代培養筋細胞から分化させた筋管細胞に本薬 (100 μmol/L)、シンバスタチン (10 μmol/L)、アトルバスタチン (10 μmol/L) 又は溶媒が添加されたときの [¹⁴C] グルコースの non-SAP 脂質への取込みが検討された結果、シンバスタチン群及びアトルバスタチン群は [¹⁴C] グルコースの取込みを阻害した一方、本薬群では [¹⁴C] グルコースの取込みの阻害は認められなかった。

以上より、申請者は、本薬が筋細胞に対して薬理作用を示す可能性は低いと説明している。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は、表7のとおりであった。

表7 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	ラット (Wistar) (雄1群10例)	FOB 法	本薬 0 ^a 、10、30、 100 mg/kg 単回投与	経口	本薬 100 mg/kg : 熱に対する反応潜時短縮	4.2.1.3-02
心血管系	hERG チャネル安定発現 HEK293 細胞	hERG 電流	本薬 0 ^b 、10、100、300、 1000 μmol/L	<i>in vitro</i>	1000 μmol/L で hERG 電流を 5.4% 阻害	4.2.1.3-01
	カニクイザル (雄4例 ^c)	体温、心拍数、血圧、 心電図 (テレメトリー法)	本薬 0 ^a 、10、30、 100 mg/kg 単回投与	経口	影響なし	4.2.1.3-04
呼吸系	ラット (Wistar) (雄1群8例)	呼吸数、一回換気量、 分時換気量	本薬 0 ^a 、10、30、 100 mg/kg 単回投与	経口	影響なし	4.2.1.3-03

a : 0.5% (w/v) カルボキシメチルセルロース水溶液

b : HEPES 緩衝生理食塩液

c : 7日間の休薬期間を設け、本薬 0、10、30 及び 100 mg/kg の順に本薬が投与された。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の LDL-C 低下作用について

申請者は、本薬の LDL-C 低下作用について、以下のように説明した。

肝臓において、コレステロール生合成経路の出発物質であるアセチル CoA はクエン酸が ACL によって代謝されることで生成される。In vitro 試験の結果、本薬は肝臓に発現する ACSVL1 により CoA 活性体 (ETC-1002-CoA) に変換され、CoA 活性体が ACL を阻害することで肝臓における脂質合成が阻害されること、及び LDLR の発現が亢進することが示唆された。また、in vivo 試験において本薬は血清中の LDL-C 濃度を低下させ、動脈病変面積を減少させることが示された。

以上より、本薬について、既存の高コレステロール血症治療薬とは異なる標的分子 (ACL) の阻害を介して LDL-C を低下させることで、スタチンで効果不十分又はスタチン不耐の高コレステロール血症に対して効果を発揮することが期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

マウス、ラット及びサルにおける本薬及び ESP15228 (本薬の主代謝物) の血清中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限は、本薬ではそれぞれ 0.1 µg/mL、0.02~1 µg/mL 及び 0.1~1 µg/mL、ESP15228 ではそれぞれ 0.05 µg/mL、0.01~0.5 µg/mL 及び 0.05~0.5 µg/mL であった。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2-1)

雄性ラットに本薬 100 mg/kg を単回経口投与したときの本薬及び ESP15228 の PK パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8 雄性ラットに本薬 100 mg/kg を単回投与したときの本薬及び ESP15228 の PK パラメータ

測定対象	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _t (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/h/kg)	V _d /F (mL/kg)
本薬	619	8	26213	27	3.1	123
ESP15228	38.7	18	1229.5	22.8	—	—

3 例/時点、— : 算出せず

4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.2.2-5、4.2.3.2-2、4.2.3.2-11)

雌雄マウスに本薬を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したときの本薬及び ESP15228 の PK パラメータは表 9 のとおりであった。

表9 雌雄マウスに本薬を反復経口投与したときの本薬及びESP15228のPKパラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定時点 (日目)	本薬				ESP15228			
		C _{max} (μg/mL)		AUC _{0-24h} (μg·h/mL)		C _{max} (μg/mL)		AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
100	1	71.3	60.5	710	730	2.66	3.65	34.2	48.7
	91	20.7	32.8	390	449	0.852	1.80	15.4	21.9
300	1	382	300	3560	3390	16.0	17.8	193	224
	91	202	267	2040	2560	6.53	8.50	72.6	120
1000	1	573	625	7400	8670	25.8	36.6	477	649
	91	422	346	5270	4680	15.0	16.0	262	260

3例/時点

雌雄ラットに本薬を1日1回2週間反復経口投与したときの本薬及びESP15228のPKパラメータは表10のとおりであった。

表10 雌雄ラットに本薬を反復経口投与したときの本薬及びESP15228のPKパラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定時点 (日目)	本薬				ESP15228			
		C _{max} (μg/mL)		AUC _t (μg·h/mL)		C _{max} (μg/mL)		AUC _t (μg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
10	1	24.6	23.2	143	148	1.5	0.9	8.1	1.3
	14	10.5	9.43	52.7	28.7	0.5	0.2	1.0	0.1
50	1	241	204	3537	3011	17.6	7.4	261.1	137.0
	14	182	183	2888	2170	10.7	7.2	173.7	129.8
200	1	358	578	7539	9263	29.1	16.0	448.6	317.6
	14	306	418	6687	9279	12.7	12.5	327.7	357.9

3例/時点

雌雄サルに本薬を1日1回52週間反復経口投与したときの本薬及びESP15228のPKパラメータは表11のとおりであった。

表11 雌雄サルに本薬を反復経口投与したときの本薬及びESP15228のPKパラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定時点 (日目)	例数	本薬		ESP15228	
			C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)
6	1	8	10.5±5.30	87.3±20.9	0.754±0.401	10.8±4.92
	365	8	15.4±2.91	164±39.5	1.75±0.878	23.9±12.3
20	1	8	44.0±30.6	415±140	5.44±2.91	80.1±35.3
	365	8	51.6±19.8	665±242	10.5±6.14	156±101
60	1	8	199±66.4	2090±691	17.5±9.52	293±168
	365	8	319±43.6	3760±848	40.3±12.7	718±240

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.2-2)

雄性有色ラットに本薬の¹⁴C-標識体10mg/kgを単回経口投与し、投与2、8、24、72及び168時間後における各組織の放射能濃度を全身オートラジオグラフィーにより測定した(各時点1例)。放射能濃度は、大部分の組織で投与2時間後に最高値を示したが、眼では投与8時間後に最高値を示した。最高放射能濃度が血液中(6.66 μg eq./g)と比較して高かった組織は、肝臓(40.8 μg eq./g)及び腎皮質(21.1 μg eq./g)であった。メラニン含有組織である有色皮膚、眼及びぶどう膜の最高放射能濃度は2.67、

0.556 及び 2.69 $\mu\text{g eq./g}$ であり、血液中よりも低かった。評価した大部分の組織において投与 72 時間後には放射能濃度は検出下限 (0.026 $\mu\text{g eq./g}$) 未満となった。

雄性白色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、投与 2、8、24、72 及び 168 時間後における各組織の放射能濃度を全身オートラジオグラフィーにより測定した（各時点 1 例）。各時点での各組織への放射能の分布は、メラニン含有組織への分布がないことを除き、上記の雄性有色ラットを用いた検討結果と概ね類似していた。

4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-2)

マウス、ラット及びサルの血漿に本薬の ^{14}C -標識体 3~100 $\mu\text{g/mL}$ を添加したとき、血漿タンパク結合率はそれぞれ 94.1%~96.0%、93.6%~96.0% 及び 96.7%~97.2% であった。

マウス、ラット及びサルの血漿に本薬の ^{14}C -標識体 300 $\mu\text{g/mL}$ を添加したとき、血漿タンパク結合率はそれぞれ 86.0%、86.1% 及び 94.7% であった。

4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.2-2、4.2.2.2-4)

雄性ラット (3 例) 及び雄性サル (3 例) に本薬の ^{14}C -標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ に基づく放射能の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.57 及び 0.53 であった。

4.2.4 胎盤通過性 (CTD 4.2.3.5.2-2)

本薬の胎盤通過性は検討されていない。申請者は、ラットを用いた胚・胎児発生試験において胎児の骨格異常の発現頻度の有意な上昇が認められたこと（5.5 項参照）から、申請者は、本薬及びその代謝物は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性があると説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-1)

マウス、ラット及びサルの肝細胞に本薬の ^{14}C -標識体 10 又は 25 $\mu\text{g/mL}$ を添加したとき、主要な代謝物として、マウス及びラットでは M11（本薬のグルクロロン酸抱合体）及び M3（本薬のモノヒドロキシ体）、サルでは M11、M3、M15（ESP15228 のグルクロロン酸抱合体）及び M19（本薬の N-アセチルグルコサミン抱合体）が検出された。

4.3.2 *In vivo* 代謝

4.3.2.1 血漿中代謝物 (CTD 4.2.2.2-2、4.2.2.2-4)

雄性ラット (3 例) に本薬の ^{14}C -標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 2 時間後の血漿中には本薬が最も多く認められ、本薬由来の放射能の割合（試料中放射能に占める割合、以下同様）は 88.36% であった。また、血漿中代謝物として M1（ESP15228、5.21%）及び M2（本薬のモノヒドロキシメチル体、3.02%）が認められた。

雄性サル (3 例) に本薬の ^{14}C -標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0.5~2 時間後、4~8 時間後、24 時間後及び 36~48 時間後のプール血漿のいずれにおいても血漿中には本薬が最も多く認められ、本薬由来の放射能の割合は 63.49%~78.50% であった。また、血漿中代謝物として M1 (7.26%~17.36%)、P01（構造未同定、1.13~11.36%）、M11（5.63%~11.20%）及び M15（1.75%~2.68%）が認められた。

4.3.2.2 尿中、糞中及び胆汁中代謝物（CTD 4.2.2.2-2、4.2.2.2-4）

雄性ラット（3例）に本薬の¹⁴C-標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0～6 時間後、6～12 時間後及び 12～24 時間後のプール尿中には、M2（74.69%～80.72%）、M6（本薬のジヒドロキシメチル体、6.04%）、M4（ESP15228 のモノヒドロキシメチル体、3.05%～6.00%）、M3（本薬のモノヒドロキシ体、2.48%～4.29%）、M8（構造未同定、3.60%）及び M7（ESP15228 のジヒドロキシメチル体、3.32%）が認められた。また、投与 0～24 時間後のプール糞中には、本薬（31.13%）及び M2（65.95%）が認められた。

胆管カニューレを留置した雄性ラット（3例）に本薬の¹⁴C-標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0～6 時間後及び 6～12 時間後のプール胆汁中には、M11（30.2%～56.46%）、M2（21.08%～33.12%）、M10（本薬の S-アシルグルタチオン抱合体、4.54%～5.12%）、M12（M2 のグルクロン酸抱合体、5.40%～9.81%）、M6（3.60%）及び M4（2.85%）が認められた。

雄性サル（3例）に本薬の¹⁴C-標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0～6 時間後、6～12 時間後、12～24 時間後及び 24～48 時間後のプール尿中には、M11 を主成分とする共溶出物（72.17%～78.44%）及び M15 を主成分とする共溶出物（21.56%～27.83%）が認められた。また、投与 0～24 時間後、24～48 時間後、48～72 時間後及び 96～120 時間後のプール糞中には、本薬（21.01%～100.00%）、M13（本薬のタウリン抱合体、40.18%～78.99%）、F02（M2 と本薬のシステインスルフィン酸代謝物の共溶出物、11.25%）及び M1（6.01%）が認められた。

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄（CTD 4.2.2.2-2、4.2.2.2-4）

雄性ラット（3例）に本薬の¹⁴C-標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 120 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合、以下同様）は、それぞれ $17.44 \pm 4.08\%$ 及び $77.95 \pm 4.51\%$ であった。

胆管カニューレを留置した雄性ラット（3例）に本薬の¹⁴C-標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの放射能の尿中、糞中及び胆汁中排泄率は、それぞれ $4.94 \pm 1.69\%$ 、 $0.63 \pm 0.27\%$ 及び $85.84 \pm 6.19\%$ であった。

雄性サル（3例）に本薬の¹⁴C-標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 120 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率は、それぞれ $48.5 \pm 5.7\%$ 及び $29.1 \pm 3.9\%$ であった。

4.4.2 乳汁移行性

本薬の乳汁移行性については、動物では検討されず、ヒトにおいて検討されている（6.2.2.5 項参照）。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験の成績が提出された。特に記載のない限り、溶媒として 0.5%カルボキシメチルセルロースが用いられた。なお、各毒性試験及び臨床推奨用法・用量における曝露量は、特

に記載のない限り、本薬及びESP15228 の合算値²⁾で示す。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた単回投与毒性試験が実施された（表 12）。

表 12 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wister)	経口	0、1000	1000：体重増加量の低値（雄）、胃の膨満、網状の淡黄褐色の肝臓、ALP・総ビリルビン・BUN（雄）・非エステル化脂肪酸・A/G 比・Cr（雌）・Ca（雌）・TG（雌）高値、コレステロール・Cl・Glu・リン脂質・グロブリン低値、奇形赤血球症、肝重量高値、脾臓重量低値（雄）、胆管過形成、胃粘膜の脱落（雄）、腎尿細管上皮変性（雌）、甲状腺濾胞細胞変性（雌）	>1000	4.2.3.1-01 (参考資料)
雌雄カニクイザル	経口	0、50 ^a 、200 ^a 、500 ^a 、1000 ^a 、2000 ^a	200：嘔吐（雄） ≥200：ALT・AST・CK・UN・Cr（雄）高値 500：体重低値 ≥500：摂餌量低値 1000：嘔吐、体重低値	>2000	4.2.3.1-02 (参考資料)

a：各用量間に3、1、6、4、及び10日間の間隔を設けて漸増投与した

5.2 反復投与毒性試験

マウスを用いた反復投与毒性試験（13週間）、ラットを用いた反復投与毒性試験（最長26週間）、及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（最長52週）が実施された（表 13）。主な所見として、ラット及びカニクイザルにおいて肝臓（肝細胞における脂肪蓄積と考えられる空胞化、肝機能パラメータの高値、肝細胞壊死等）、腎臓（腎機能パラメータの変化）、赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット等）への影響が認められた。ラット（26週間）の反復投与毒性試験の無毒性量（雄：30 mg/kg/日、雌：10 mg/kg/日）における本薬等の曝露量（AUC_{24h}）は483 μg · h/mL（雄）及び71.7 μg · h/mL（雌）、カニクイザル（52週間）の反復投与毒性試験の無毒性量（60 mg/kg/日）における本薬等の曝露量（AUC_{24h}）は4205 μg · h/mL（雄）及び4761 μg · h/mL（雌）であり、ヒトに本薬を臨床推奨用法・用量で投与したときの定常状態におけるAUC_{tau}（447.4 μg · h/mL）のそれぞれ1.1倍（雄）及び0.2倍（雌）並びに9.4倍（雄）及び11倍（雌）であった。

表 13 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	経口	13週間	0、100、300、1000	死亡：1000（雌1/10例） 円背位、腹部膨満、体表温冷感、振戦 ≥100：肝重量高値、精巣・精嚢重量低値、肝細胞肥大・変性・細胞質変化 ≥300：単球数高値（雌）、ALP・ALT・AST高値、総ビリルビン高値（雌）、肝細胞单細胞壊死、クッパー細胞色素沈着、精細管の変性/萎縮 1000：摂餌量・体重高値（雌）、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット（雌）・MCH 低値、MCV 高値、総ビリルビン高値（雄）、肝細胞空胞化、精嚢分泌物減少、精巣上体細胞残渣	300 (MTD) ^a	4.2.3.2-02

²⁾ 本薬及びESP15228における薬理活性及び化学構造の類似性等から、曝露量比は合算値に基づき考察された。

試験系	投与経路	投与期間	用量(mg/kg/日)	主な所見	無毒性量(mg/kg/日)	添付資料CTD
雌雄ラット(Wistar)	経口	1カ月 +休薬4週間	0、10、30、100 ^b	<p>死亡 : 100 (雄 5/15 例、雌 1/15 例)</p> <p>≥10 : 赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値^c、網状赤血球の高値、血小板高値、PT短縮(雌)、総タンパク^d・アルブミン^d・グロブリン(雌)^d・グルコース(雌)^d・Ca(雌)・コレステロール(雌)の高値、肝重量高値、汎小葉性肝細胞肥大(雌)</p> <p>≥30 : 発声、鼻周囲の分泌物(雄)、被毛変色、一過性の摂餌量・体重低値、Ca高値、コレステロール高値、ALP高値、GGT高値、汎小葉性肝細胞肥大(雄)^e、肝細胞の空胞化、軽度の肝細胞壊死</p> <p>100 : 四肢機能障害、円背位、削瘦、活動性低下、運動失調、強直痙攣、虚脱、体温低下、横臥位、異常呼吸、眼/鼻周囲の分泌物、糞便減少/停止、排尿減少、散瞳、被毛状態不良、立毛、体重減少、白血球数・好中球数・単球数高値、血小板低値(雄)、APTT短縮、総ビリルビン・GGT・ALT(雄)・AST(雄)高値、Na・Cl(雄)・総タンパク(雄)・アルブミン(雄)低値、UN・TG(雌)・遊離脂肪酸(雌)高値、尿量の高値、尿比重の低値、尿中ビリルビン高値、肝臓黄褐色化・肥大(雄)、胸腺小型化(雄)、胆管過形成(雄)、小葉中心性又は限局性の肝細胞壊死、精細管変性/萎縮、精巣上体精子減少・細胞残渣</p> <p>回復性 : 一部あり^f</p>	10 ^g	4.2.3.2-04
雌雄ラット(Wistar)	経口	13週間 +休薬4週間	0、3、10、30、60	<p>≥10 : ALP(雄)・SDH(雌)の高値、コレステロール・TG・総タンパク・アルブミン高値、A/G比高値、Ca高値(雌)、肝肥大、肝重量高値、小葉中心性肝細胞肥大、脾臓髓外造血、タンパク円柱を伴う腎尿細管拡張(雌)、肝ペルオキシソーム酵素(CYP4A1及びACOX)活性の高値</p> <p>≥30 : 摂餌量・体重低値(雄)、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、APTT短縮、ALP(雌)・SDH(雄)・AST・ALT・GGT高値、グロブリン低値(雄)、クレアチニン高値(雌)、肝単細胞壊死・限局性胆管過形成(雄)、脾臓被膜纖維症(雄)、肝CYP4A1・ACOXI・PDK mRNA発現高値</p> <p>60 : 体重低値(雌)、総ビリルビン・クレアチニン(雄)・Ca・リン(雄)の高値、尿比重高値(雌)、脾臓肥大(雄)、肝細胞空胞化(雄)・オイルレッドO染色陽性(雄)、尿比重の高値、肝ペルオキシソーム增加</p> <p>回復性 : あり^h</p>	10 ^g	4.2.3.2-05
雌雄ラット(Wistar)	経口	26週間	0、10、30、60	<p>死亡 : 60 (雄 1/15 例)</p> <p>≥10 : ヘモグロビン・ヘマトクリットの低値、APTT短縮、PT短縮(雌)、総タンパク(雌)アルブミン(雌)・グロブリン(雌)の高値、尿pHの高値、肝重量高値、小葉中心性又は汎小葉性の肝細胞肥大、肝細胞色素沈着(雌)、肝ペルオキシソーム増加、尿細管上皮細胞顆粒状褐色色素沈着</p> <p>≥30 : 体重増加量の低値、リンパ球数・単球数の高値、アルブミンの高値(雄)、グロブリン減少(雄)、肝細胞単細胞壊死(雌)、小葉中心性肝細胞空胞化、肝細胞色素沈着(雄)</p> <p>60 : ALP・ALT・AST・総ビリルビン・GGT高値、コレステロール高値、肝細胞単細胞壊死(雄)、胆管過形成</p>	30(雄) ^g 10(雌) ^g	4.2.3.2-06

試験系	投与経路	投与期間	用量(mg/kg/日)	主な所見	無毒性量(mg/kg/日)	添付資料CTD
雌雄 カニクイ ザル	経口	1カ月 + 休薬4 週間	0、3、10、 30、60	≥30 : APTT 延長(雌)、UN(雄)・クレアチニン・遊離脂肪酸(雌)高値、小葉辺縁帯の肝細胞空胞化 ⁱ 、胸腺皮質リンパ球枯渇(雌) 60 : 赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、白血球数・好中球数の高値、APTT 延長(雄)、PT 延長(雄)、ALP 低値、BUN 高値(雌)、肝・副腎(雌)重量の高値、胸腺重量低値、胸腺小型、胸腺皮質リンパ球枯渇 回復性：あり	60 ^g	4.2.3.2-09
雌雄 カニクイ ザル	経口	13週間 + 休薬4 週間	0、3、10、 30、60 ^j	死亡：60(雄1/5例、雌3/5例) 摂餌量の低値/摂餌停止、活動性低下、虚脱、体重減少 ≥3: 肝ペルオキシソーム酵素(CYP4A1 及び ACOX)活性高値 ≥10: 肝重量高値(雌)、小葉中心性肝細胞肥大、肝CYP4A11 mRNA の発現高値 ≥30: 赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値(雄)、クレアチニン高値(雌)、肝重量高値(雄)、小葉辺縁部における肝細胞空胞化・オイルレッドO陽性、肝ペルオキシソーム増加 60: 摂餌量低値(雄)、活動性低下(雄)、クレアチニン高値、骨髄における細網内皮過形成及び軽度の顆粒球過形成の増加・初期の骨髄線維症を示す軽度～中等度の桃色の基質を有する紡錘形細胞の増加・空胞化マクロファージ 回復性：あり	30 ^g	4.2.3.2-10
雌雄 カニクイ ザル	経口	52週間	0、6、20、 60	≥6: APTT 延長、遊離脂肪酸高値(雌)、肝細胞ペルオキシソーム増加(雌) ≥20: 体重増加量の低値(雌)、クレアチニン高値、コレステロール低値、びまん性又は小葉辺縁性の肝細胞空胞化(雄)、オイルレッドO陽性(心臓、肝臓)、肝細胞ペルオキシソーム増加(雄)、肝細胞及び心筋細胞の脂質量増加 60: 体重増加量の低値(雄)、遊離脂肪酸高値(雄)、肝細胞空胞化(びまん性又は小葉辺縁性)	60 ^g	4.2.3.2-11

a : 当該試験はマウスがん原性試験の用量設定として実施されたため MTD が算出されている。

b : 投与早期に死亡が複数例で認められたため、雄は投与7日目、雌は投与14日目に投与中止し、回復群として雌雄各5匹を残して他はそれぞれ投与8日目及び投与15日目に安楽死させた。

c : 100 mg/kg 群の雄では剖検時(投与8日目)に認められていない。

d : 100 mg/kg 群において変化は認められなかった。

e : 大核、有糸分裂像の増加、多核細胞及び空胞化を伴うものも認められた。

f : 肝細胞肥大・空胞化を除く。

g : 当該用量以下の群で認められた所見は軽微で回復性を有すること、及び本薬の薬理活性に対する適応性変化であると考えられること等からいざれも毒性学的意義は低いと判断されている。

h : 体重低値、肝細胞肥大・空胞化を除く。

i : 30 mg/kg 群の雌と 60 mg/kg 群の雄で認められている。

j : 60 mg/kg 群の雌では、状態悪化のため投与12又は14日目から投与を中止し、投与62日目に再開した。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、並びに *in vivo* 試験として、マウスを用いた骨髄小核試験、ラットを用いた骨髄小核試験及び肝臓コメット試験が実施された(表14)。*In vitro* の染色体異常試験において細胞毒性が認められる濃度にて陽性であったものの、*in vivo* 試験では陰性であったことから、申請者は、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと説明している。

表 14 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化(処置)	濃度(μg/plate 又は μg/mL) 又は 用量(mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD	
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2uvrA	S9-	0 ^a 、100、500、1000、3000、5000	陰性	4.2.3.3.1-01	
			S9+				
	ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9- (3時間)	0 ^b 、0 ^a 、50、500、1250	陰性	4.2.3.3.1-02	
			S9+ (3時間)	0 ^b 、0 ^a 、50、500、1000	陽性 ^c (1000)		
				0 ^b 、0 ^a 、625、800、1000			
<i>in vivo</i>	マウス骨髓小核試験	雌雄マウス (CD-1) 骨髓		0、184.5、510、1242 (経口、単回)	陰性	4.2.3.3.2-01	
	ラット骨髓小核試験及び肝臓コメット試験	雄ラット (Wistar) 骨髓、肝臓		0、10、30、100 (経口、2日間1日1回)	陰性	4.2.3.3.2-02	

a : DMSO

b : 無処置对照群

c : 1000 μg/mL 群において、相対分裂指数は本試験及び確認試験でそれぞれ 58% 及び 40% であった。

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた 104 週間がん原性試験が実施された（表 15）。マウスにおいて肝細胞腺腫及び腺癌、ラットにおいて肝細胞腺腫、甲状腺濾胞細胞腺腫、膵島細胞腺腫並びに腺癌が認められた。マウスを用いたがん原性試験の非発がん量（雄 : 25 mg/kg/日、雌 : 150 mg/kg/日）における本薬等の曝露量 (AUC_{24h}) は 70.7 μg · h/mL (雄) 及び 1095 μg · h/mL (雌)、ラットを用いたがん原性試験の非発がん量（雄 : 10 mg/kg/日、雌 : 30 mg/kg/日）における本薬等の曝露量 (AUC_{24h}) は 61.3 μg · h/mL (雄) 及び 1582 μg · h/mL (雌) であり、ヒトに本薬を臨床推奨用法・用量で投与したときの定常状態における AUC_{tau} (447.4 μg · h/mL) のそれぞれ 0.2 倍 (雄) 及び 2.4 倍 (雌) 並びに 0.1 倍 (雄) 及び 3.5 倍 (雌) であった。

表 15 がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用	(mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				量	0	25	75	150		
				匹	雌雄 65	雌雄 65	雌雄 65	雌雄 65		
雌雄マウス (CD-1)	経口	104 週 (1 回/日)	腫瘍性病変				25 (雄)	150 (雌)	4.2.3.4.1-01 4.2.3.4.1-02	
			肝臓 : 肝細胞腺腫	雄	12	16	26	27		
			肝臓 : 肝細胞癌	雄	6	12	21	24		
			肝臓 : 小葉中心性肝細胞肥大	雄	1	1	1	2		
			肝臓 : 混合型細胞浸潤/炎症	雄	50	59	64	59		
			肝臓 : 限局性肝細胞壊死	雄	49	58	56	68		
			肝臓 : 好塩基性変異細胞巣	雄	9	7	17	23		
			肝臓 : 好酸性変異細胞巣	雄	5	10	12	18		
			その他の非腫瘍性病変	雄	2	7	21	25		
				雌	0	4	9	23		
				雄	3	6	3	6		
				雌	0	0	8	6		
雌雄ラット	経口	104 週 (1 回/日)	主な病変	用	(mg/kg/日)				10 (雄)	4.2.3.4.1-03 4.2.3.4.1-04
				量	0	3	10	30		
				匹	雌雄 65	雌雄 65	雌雄 65	雌雄 65		

(Wistar r)		腫瘍性病変					30 (雌)	
		肝臓：肝細胞腺腫	雄	0	0	1		
			雌	0	1	3		
		肝臓：肝細胞腺癌	雄	0	0	1		
			雌	0	0	0		
		甲状腺：濾胞細胞腺腫	雄	0	2	4		
			雌	4	2	5		
		甲状腺：濾胞細胞癌	雄	0	3	1		
			雌	1	0	0		
		膵臓：膵島細胞腺腫	雄	1	3	0		
			雌	1	1	0		
		膵臓：膵島細胞腺癌	雄	0	1	1		
			雌	1	1	0		
		非腫瘍性病変						
		肝臓：限局性囊胞変性	雄	0	1	11		
			雌	0	0	6		
		肝臓：小葉中心性肝細胞肥大	雄	0	0	61		
			雌	0	0	43		
		肝細胞：好酸性変異細胞巢	雄	14	18	31		
			雌	1	3	3		
		膵臓：腺房細胞限局性過形成	雄	0	0	3		
			雌	0	0	0		
		その他の非腫瘍性病変	胆汁うつ滞、肝単細胞壊死、肝微小空胞化、肝肥大に伴う圧迫性損傷による限局性単細胞壊死、肺胞組織球症、精巣ライディッヒ細胞過形成、進行性慢性腎症					

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、並びに幼若ラットを用いた試験が実施された（表 16 及び表 17）。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において胚致死作用及び骨格異常が認められ、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験における胚・胎児発生に対する無毒性量（10 mg/kg/日及び80 mg/kg/日）における本薬等の曝露量（AUC_{24h}）は 78.3 μg · h/mL 及び 3910 μg · h/mL であり、ヒトに本薬を臨床推奨用法・用量で投与したときの定常状態における AUC_{tau}（447.4 μg · h/mL）のそれぞれ 0.2 倍（ラット）及び 8.7 倍（ウサギ）であった。このことから申請者は、妊娠可能な女性には本薬投与中及び投与終了後 1 週間は適切な避妊を行うよう指導すること、及び、妊娠又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与は禁忌とすることを添付文書で注意喚起すると説明した。

また、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において F1 出生児の生存率低下及び学習遅延が認められ、F1 出生児の発達・生存・行動に対する無毒性量は 5 mg/kg/日であり、ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験における曝露量に基づく当該用量における曝露量の推定値はヒトに本薬を臨床推奨用法・用量で投与したときの定常状態における AUC_{tau}（447.4 μg · h/mL）の 0.1 倍であった。加えて、ヒトにおいて本薬の乳汁移行性が示されていること（6.2.2.5 項参照）も踏まえ、申請者は、本薬は授乳婦に対して授乳しないことが望ましいことを添付文書で注意喚起すると説明した。

表 16 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量(mg/kg/日)	主な所見	無毒性量(mg/kg/日)	添付資料CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄ラット(Wistar)	経口	交配前 28 日～剖検前(1回/日)	0、10、30、60	≥30：糞便減少/停止、削瘦、摂餌量低値、体重低値 60：活動性低下、被毛状態不良、生殖器肛門周囲の汚れ、総精子数の低値	一般毒性：10 生殖能：60 ^a	4.2.3.5.1-01
	雌ラット(Wistar)		交配前 14 日～妊娠 7 日(1回/日)		≥30：糞便減少/停止、削瘦、摂餌量低値、体重低値、黄体数・着床数・生存胚数・同腹児数低値 60：性周期の延長、発情期回数の低値、着床前死亡率高値	一般毒性：10 生殖能及び初期胚発生：10	
胚・胎児発生試験	雌ラット(Wistar)	経口	妊娠 6～17 日(1回/日)	0、10、30、60	親動物： ≥30：摂餌量・体重低値 60：削瘦、子宮重量低値 胚・胎児： ≥30：胎児体重低値、骨格異常(上腕骨弯曲/変形、橈骨弯曲、尺骨弯曲、大腿骨弯曲、肩甲骨弯曲) 60：生存胎児数・同腹児数低値、着床後死亡率・総吸收胚数高値	母動物(一般毒性)：10 胚・胎児発生：10	4.2.3.5.2-02
	雌ウサギ(NZW)	経口	妊娠 6～18 日(1回/日)	0、20、50、80	親動物： ≥50：摂餌量低値 80：一過性の体重・体重増加量の低値 胚・胎児： 特記所見なし	母動物(一般毒性)：50 胚・胎児発生：80	4.2.3.5.2-04
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	雌ラット(Wistar)	経口	妊娠 6 日～授乳 20 日(1回/日)	0、5、10、20、30 ^b 、60 ^b	親動物： 死亡：60(2/25例) ≥20：体重・体重増加量・摂餌量の低値 ≥30：排便減少、削瘦、蒼白 F1 出生児： ≥10：死産児数増加、授乳 4 日目における出生児生存率低値、学習遅延 20：体重低値	母動物(一般毒性)：10 F1 出生児：5(発達、生存、行動)、20(成熟及び生殖能)	4.2.3.5.3-01

a : 60 mg/kg 群で認められた総精子数の低値は、授胎能及び生殖能に影響が認められなかったことから毒性学的意義の低い変化と判断されている。

b : 母動物毒性及び分娩時の新生児死亡率の高値が認められたため、授乳早期に全例を安楽殺した。

表 17 幼若動物試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット(Wistar)	経口	28日間(出生後15～43日) (1回/日)	0、3、10、 60/30 ^a	死亡: 60/30 (雌1/5例) ≥10: 体重・体重増加量の低値、コレステロール高値(雌) 60/30: 赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、網状赤血球高値、リンパ球低値、コレステロール高値(雄)、肝重量高値		4.2.3.5.4-01 (参考資料)
雌雄ラット(Wistar)	経口	11週間、(出生後15日～93日) (1回/日) + 休薬6週間	0、1、3、10	10: 赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・網状赤血球数(雄)の低値、コレステロール高値(雌)、総タンパク・アルブミン・グロブリン高値(雌)、Ca高値(雌)、肝重量高値、汎小葉性肝細胞肥大(雌) 回復性: あり	10 ^b	4.2.3.5.4-02 ^c

a: 投与7日目に30 mg/kgに減量した。

b: 10 mg/kg/日群で認められた所見は軽微で回復性を有すること等から毒性学的意義は低いと判断されている。

c: 検査項目: 死亡、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、FOB、自発運動量、受動的回避、性成熟、性周期、聴覚性驚愕反応、骨成長測定、剖検、臨床病理検査、精子検査、及び病理組織学的検査(神経病理組織学的評価を含む)。

5.6 その他の試験

5.6.1 不純物の遺伝毒性評価

本薬合成過程の不純物である、

不純物A*

及び 不純物B*

不純物C*

について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、いずれも変異原性は陰性であった。

5.6.2 併用投与毒性試験

5.6.2.1 エゼチミブとの併用投与毒性試験

本薬とエゼチミブの併用投与により発現する毒性評価を目的として、ラットを用いた13週間反復投与毒性試験(表18)及び胚・胎児発生に関する試験が実施された(表19)。本薬とエゼチミブの併用投与により、毒性プロファイルの変化及び毒性の増強は認められなかった。

表 18 本薬とエゼチミブを併用投与する反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^a (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット(Wistar)	経口	13週間 (1回/日) + 休薬4週間	【溶媒群】 0/0 【本薬群】 30/0 【エゼチミブ群】 0/250 (雌)、 0/750 (雄) 【併用群】 30/50 (雌)、 30/125 (雌)、 30/150 (雄)、 30/250 (雌)、 30/375 (雄)、 30/750 (雄)	【エゼチミブ群】 特記所見なし 【本薬群、併用投与群】 ヘモグロビン・MCH・MCV 低値、赤血球分布幅高値、血小板高値、APTT・PT (雌) 短縮、フィブリノーゲン低値 (雄、本薬群を除く)、ALP・アルブミン高値、Ca・コレステロール高値・TG 高値(併用投与群の雄を除く)、肝重量高値、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞好酸性変化 回復性：あり	【併用群】 30/750 (雄) 30/250 (雌)	4.2.3.7.7-02

a : 本薬／エゼチミブの順で表記

表 19 本薬とエゼチミブを併用投与する胚・胎児発生に関する試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^a (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌ラット(Wistar)	経口	妊娠6～17日 (1回/日)	【溶媒群】 0/0 【本薬群】 30/0 【エゼチミブ群】 0/183、0/720 【併用投与群】 30/183、30/720	【本薬群、併用投与群】 親動物： 摂餌量・体重増加量・体重低値 胚・胎児： 体重低値、骨格異常(四肢、鎖骨～上腕骨、肋骨の弯曲)、頭蓋骨骨化遅延	/	4.2.3.7.7-04

a : 本薬／エゼチミブの順で表記

5.6.2.1 アトルバスタチンとの併用投与毒性試験

本薬とアトルバスタチンの併用投与により発現する毒性評価を目的として、カニクイザルを用いた13週間反復投与毒性試験が実施された(表20)。アトルバスタチンの臨床最高用量(40 mg/日)における曝露量と比較して約10倍となる投与量(40 mg/kg/日)で本薬と併用投与した際に過度の毒性が認められた一方で、臨床最高用量(40 mg/日)と同程度の曝露量となる投与量(5 mg/kg/日)のアトルバスタチンと本薬を併用投与した際に本薬とアトルバスタチンの併用投与による毒性プロファイルの変化及び毒性の増強は認められなかった。

表 20 本薬とアトルバスタチンを併用投与する反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^a (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	経口	13週間 (1回/日) + 休薬4週間	【溶媒群】 0/0 【本薬群】 60/0 【アトルバスタチン群】 ^b 0/40 【併用投与群】 ^b 10/40、30/40、 60/40	【アトルバスタチン群】 赤色・水様便 【併用投与群】 死亡：10/40（雄1/5例）、30/40（雄4/5例、雌2/5例）、60/40（雄2/5例、雌5/5例） 主に一般状態の悪化、肝毒性（肝細胞肥大・空胞化・壊死）、腎毒性（尿細管空胞化・壊死）、消化管毒性（大腸の出血・混合細胞炎症・粘膜腺の拡張・びらん・壊死）		4.2.3.7.7-05
雌雄カニクイザル	経口	13週間 (1回/日) + 休薬4週間	【溶媒群】 0/0 【本薬群】 20/0 【アトルバスタチン群】 0/5 【併用投与群】 6/5、20/5	【本薬群】 便異常（変色便、粘液便、軟便、水様便）、HDL-C・LDL-C（雌）低値、クレアチニン高値、汎小葉性肝細胞肥大 【アトルバスタチン群】 便異常（変色便、粘液便、軟便、水様便）、HDL-C 低値 【併用投与群】 便異常（変色便、粘液便、軟便、水様便）、赤血球量の低値（雄）、HDL-C・LDL-C 低値、クレアチニン高値、肝臓の赤色化（雄）、汎小葉性肝細胞肥大 回復性：あり	【併用投与群】 20/5	4.2.3.7.7-07

a : 本薬／アトルバスタチンの順で表記

b : 過度の毒性が認められたため投与6日目にすべての併用投与群で投与を中止した。投与20日目にアトルバスタチン群及び併用投与群の動物を安楽死した。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験で認められた肝細胞の空胞化について

ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において肝細胞の空胞化（脂肪滴の蓄積）が認められたことについて、申請者は以下の理由から、脂肪肝を有する患者を含むヒトにおいて本薬の投与が脂肪肝の悪化及び肝障害を及ぼす可能性は低いと説明した。

- げっ歯類とヒト及びカニクイザルでは脂質合成が阻害された際の適応性変化が異なることから（Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 5264-8, Ann Med 1991; 23: 177-80等）、カニクイザルにおける検討結果に基づき、臨床推奨用法・用量で投与したときの肝細胞の空胞化の影響を評価することが適切と考えられること
- カニクイザルを用いた52週間反復投与毒性試験において肝細胞の空胞化が認められた用量（雄：20 mg/kg/日、雌：60 mg/kg/日）における本薬等の曝露量（AUC_{24h}）は雄で 912 μg · h/mL であり、ヒトに本薬を臨床推奨用法・用量で投与したときの定常状態における AUC_{tau} (447.4 μg · h/mL) の約2倍以上の曝露量で認められる所見であったこと。

機構は以下のように考える。ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において肝細胞の空胞化が認められた曝露量について、臨床曝露量に対し十分な安全域が確保されていないことを踏まえると（5.2項参照）、毒性試験成績に基づき同様の所見がヒトで生じる可能性を否定することは困難である

ため、当該所見を添付文書で情報提供する必要があると考える。臨床使用時における注意喚起の必要性については、臨床試験成績も踏まえて 7.R.3.4 項で引き続き検討する。

5.R.2 マウス及びラットを用いたがん原性試験で認められた腫瘍性病変について

申請者は、本薬の薬理作用及び遺伝毒性試験成績からがん原性リスクは想定されていないことに加え、それぞれ以下の点から、マウス及びラットを用いたがん原性試験で認められた①肝臓及び甲状腺腫瘍、並びに②膵臓腫瘍が、ヒトにおいて認められる可能性は低いと考える旨を説明した。

①肝臓及び甲状腺腫瘍

- ・ *In vitro* 試験において本薬によりヒト PPAR α のわずかな活性化のみが認められたものの (CTD 4.2.3.7.3-01) 、ラットを用いた反復投与毒性試験において PPAR の下流因子である肝酵素 (CYPA1、ACOX) の活性亢進及び肝臓のペルオキシソーム数の増加等が認められたことから、ラットにおいて本薬は PPAR α アゴニスト作用を示すと考えられること。
- ・ PPAR α の活性化を介した肝臓腫瘍はげっ歯類特異的に認められることが報告されており、本薬のマウス及びラットがん原性試験で認められた肝臓腫瘍は本薬の PPAR α アゴニスト作用に起因したものであると考えられること (Crit Rev Toxicol 2003; 33: 655-780、Crit Rev Toxicol 2014; 44: 1-49)
- ・ 甲状腺ホルモン減少による甲状腺腫瘍はラット特異的に認められることが報告されており (Cancer Lett 1995; 92: 193-202、Hum Exp Toxicol 2005; 24: 643-54) 、本薬のラットがん原性試験で認められた甲状腺腫瘍は本薬の PPAR α アゴニスト作用により甲状腺ホルモンの代謝が亢進したことに起因するラット特異的な所見と考えられること (Regul Toxicol Pharmacol 2004; 39: 348-62) 。

②膵臓腫瘍

- ・ 雄ラットで膵島細胞腺腫及び膵島細胞腺癌の合算値について統計的に有意な発生頻度の増加が認められたものの、膵島細胞腺腫及び膵島細胞腺癌に関する個々の腫瘍の発生頻度は試験実施施設等の背景値と同程度であったこと
- ・ 膵臓腫瘍は雄ラットでのみ認められ、雌ラット、マウス及びサルにおいて同様の所見は認められていないこと
- ・ ラットにおける膵島細胞腫瘍はヒトの膵島細胞腫瘍と腫瘍生物学的な特性（増殖能、転移頻度、周囲組織への浸潤性等）が異なることが知られていること

申請者は、上記①及び②の検討を踏まえ、腫瘍性病変がヒトで認められる可能性は低いと考える一方、がん原性試験で腫瘍性病変が認められた用量の曝露量は臨床推奨用法・用量で投与したときの曝露量と同程度であることから、添付文書でマウス及びラットがん原性試験で腫瘍性病変が認められたことについて情報提供を行うと説明した。

機構は、申請者の考察及び添付文書における対応は妥当と考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国内第Ⅲ相試験（346-102-00002 試験、346-102-00003 試験）で使用された製剤（処方 2、180 mg 錠）は、市販予定製剤と同一であった。また、食事の影響試験（1002-016 試験）で使用された製剤（処方 1、180 mg 錠）は、BE 試験（1002-062 試験）により市販予定製剤との BE が示されている。

本薬の血漿中濃度は、LC-MS/MS により測定され、定量下限は 20.0 ng/mL であった。

6.1.1 食事の影響試験（1002-016 試験、CTD 5.3.1.1-1、実施期間 20■年■月～■月）

外国人健康成人 17 例を対象に、本薬 180 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの本薬の PK に及ぼす食事（高脂肪食）の影響を検討する目的で、4 群³⁾ 4 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14 日間）。

空腹時投与に対する食後投与の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.875 [0.787、0.973] 及び 0.981 [0.931、1.03] であった。

6.1.2 BE 試験（1002-062 試験、CTD 5.3.1.2-1、実施期間 20■年■月～20■年■月）

外国人健康成人 62 例を対象に、本薬 180 mg 錠（処方 1）及び本薬 180 mg 錠（処方 2）を単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14 日間）。

本薬 180 mg 錠（処方 1）投与時に対する本薬 180 mg 錠（処方 2）投与時の本薬の C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.983 [0.9421、1.0263]、1.012 [0.9855、1.0398] 及び 1.016 [0.9876、1.0454] であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 血漿タンパク結合（CTD 5.3.2.1-1）

ヒトの血漿に本薬 5 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、血漿タンパク結合率は 99.3% であった。

6.2.1.2 *In vitro* 代謝

6.2.1.2.1 本薬の代謝（CTD 4.2.2.4-1）

ヒトの肝細胞（3 例）に本薬の ^{14}C -標識体 10 又は 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を添加したとき、本薬の主要な代謝物として、M3（本薬のモノヒドロキシ体）、M11（本薬のグルクロロン酸抱合体）及び M15（ESP15228 のグルクロロン酸抱合体）が検出された。

6.2.1.2.2 本薬の代謝に関する酵素の同定（CTD 5.3.2.2-1、2）

ヒト肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 1 又は 60 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、NADPH の存在下でインキュベーションしたとき、本薬の残存率は 97.4%～99.2% であった。

ヒトの各 UGT 分子種（UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 及び UGT2B15）を発現させたヒト肝ミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 60 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、M11 が UGT2B7 の発現系においてのみ認められた（総放射能に対する割合は 2.02%）。

³⁾ 本薬 180 mg を、空腹時に錠剤（180 mg 錠）として投与する群、空腹時にカプセル剤として投与する群、食後に錠剤（180 mg 錠）として投与する群、空腹時に錠剤（60 mg 錠）として投与する群の 4 群。本薬を錠剤（180 mg 錠）として投与した群における食事の影響を記載した。

6.2.1.3 酵素阻害

6.2.1.3.1 CYP 分子種に対する阻害作用 (CTD 5.3.2.2-5、6)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4) の基質⁴⁾ を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬 0.3~300 μmol/L 及び M11 0.182~133 μmol/L の阻害作用を検討した。本薬及び M11 はいずれの CYP 分子種に対しても阻害作用を示さなかった。

6.2.1.3.2 UGT 分子種に対する阻害作用 (CTD 5.3.2.2-7)

ヒト肝ミクロソーム及び各 UGT 分子種 (UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A9、UGT2B7 及び UGT2B15) の基質⁵⁾ を用いて、UGT 分子種の基質の代謝に対する本薬 200 μg/mL 及び M11 70 μg/mL の阻害作用を検討した。本薬は UGT1A1 及び UGT1A3 の基質の代謝をそれぞれ 62.5% 及び 52.5% 阻害したが、その他の UGT 分子種の基質の代謝に対する阻害率は 50% 未満であった。また、M11 は UGT1A1 の基質の代謝を 54.3% 阻害したが、その他の UGT 分子種の基質の代謝に対する阻害率は 50% 未満であった。

6.2.1.4 酵素誘導

6.2.1.4.1 CYP 分子種に対する誘導作用 (CTD 5.3.2.2-3)

ヒト初代培養肝細胞 (3 例) に本薬 3~300 μmol/L を添加したときの CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 に対する誘導作用を検討した。溶媒を添加時と比較した CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP2C19 の mRNA 発現量の増加は、濃度非依存的又は 2 倍以下であり、本薬は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP2C19 に対する誘導作用を示さなかった。3 例中 2 例の肝細胞において、溶媒添加時と比較した CYP2C8 及び CYP3A4 の mRNA 発現量の増加は濃度依存的であり、それぞれ 2.42~3.37 倍 (本薬 30 又は 300 μmol/L 添加時) 及び 5.51~11.1 倍 (本薬 300 μmol/L 添加時) であった。

6.2.1.4.2 UGT 分子種に対する誘導作用 (CTD 5.3.2.2-4)

ヒト初代培養肝細胞 (3 例) に本薬 0.3~300 μmol/L を添加したときの UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B4 及び UGT2B7 対する誘導作用を検討した。溶媒添加時と比較した UGT1A3、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7 の mRNA 発現量の増加は、濃度非依存的又は 2 倍以下であり、本薬は UGT1A3、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7 に対する誘導作用を示さなかった。3 例中 1 例の肝細胞において、溶媒添加時と比較した UGT1A1、UGT1A4 及び UGT2B4 の mRNA 発現量の増加は濃度依存的であり、それぞれ 2.42 倍 (本薬 100 μmol/L 添加時)、2.34 倍 (本薬 100 μmol/L 添加時) 及び 2.43 倍 (本薬 300 μmol/L 添加時) であった。

⁴⁾ 各 CYP 分子種の基質として用いられた化合物は次のとおりである。CYP1A2 : フェナセチン (50 又は 63 μmol/L)、CYP2B6 : ブプロピオン (60 又は 75 μmol/L)、CYP2C8 : バクリタキセル (5 μmol/L) 又はアモジアキン (2 μmol/L)、CYP2C9 : ジクロフェナク (5 又は 10 μmol/L)、CYP2C19 : S-メフェニトイント (40 又は 50 μmol/L)、CYP2D6 : デキストロメトルファン (5 μmol/L) 又はブフランノール (7 μmol/L)、CYP3A4 : ミダゾラム (2 又は 2.5 μmol/L) 及びテストステロン (50 又は 55 μmol/L)

⁵⁾ 各 UGT 分子種の基質として用いられた化合物は次のとおりである。UGT1A1、UGT1A3、UGT1A9、UGT2B7、UGT2B15 : 7-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル) クマリン (50 μmol/L)、UGT1A4 : トリフルオペラジン (50 μmol/L)

6.2.1.5 トランスポーターに関する検討

6.2.1.5.1 トランスポーターによる本薬の輸送 (CTD 5.3.2.2-8~10)

OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K を発現させたイヌ腎臓尿細管上皮由来 MDCK-II 細胞株に本薬 1~200 µg/mL⁶⁾ を添加したとき、本薬の細胞内取込み量はコントロール細胞と同程度であった。

P-gp を発現させたイヌ腎臓尿細管上皮由来 MDCK 細胞株に本薬 2~200 µg/mL を添加したとき、本薬の排出比 ($P_{app\ B \rightarrow A}/P_{app\ A \rightarrow B}$) は 1.59~7.56 であったが、P-gp 阻害剤 (ケトコナゾール、50 µmol/L 又はエラクリダール、3 µmol/L) の存在下で顕著な低下は認められなかった。

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株に本薬 200 µg/mL を添加したとき、本薬の排出比 ($P_{app\ B \rightarrow A}/P_{app\ A \rightarrow B}$) は 4.05 であったが、P-gp 阻害剤 (ベラパミル、100 µmol/L) の存在下で顕著な低下は認められなかった。

BCRP を発現させたイヌ腎臓尿細管上皮由来 MDCK 細胞株に本薬 200 µg/mL を添加したとき、本薬の排出比 ($P_{app\ B \rightarrow A}/P_{app\ A \rightarrow B}$) は 10.4 であったが、BCRP 阻害剤 (Ko143、1 µmol/L) の存在下で顕著な低下は認められなかった。

6.2.1.5.2 トランスポーターに対する阻害作用 (CTD 5.3.2.2-13~15、17)

P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 若しくは MATE2-K を発現させたイヌ腎臓尿細管上皮由来 MDCK-II 細胞株又はヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株、及び各トランスポーターの基質⁷⁾ を用いて、各トランスポーターに対する本薬及び M11 の阻害作用を検討した結果は、表 21 のとおりであった。

⁶⁾ 各トランスポーターについて、検討された本薬濃度は次のとおりである。OAT1 及び OAT3 : 1~40 µg/mL、OCT2 : 1~40 µg/mL、OATP1B1 及び OATP1B3 : 2~200 µg/mL、MATE1 及び MATE2-K : 20~200 µg/mL

⁷⁾ 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は次のとおりである。P-gp : キニジン (0.1 µmol/L) 又はジゴキシン (0.1 µmol/L)、BCRP : プラゾシン (2 µmol/L) 又はゲニステイン (0.025 µmol/L)、OAT1 : p-アミノ馬尿酸 (2 µmol/L)、OAT3 : p-アミノ馬尿酸 (10 µmol/L) 又はエストロン-3-硫酸 (0.1 µmol/L)、OATP1B1 : エストラジオール-17β-グルクロニド (2 µmol/L)、OATP1B3 : CCK-8 (2 µmol/L)、OCT2 : メトホルミン (10 µmol/L)、MATE1 : メトホルミン (10 µmol/L)、MATE2-K : メトホルミン (10 µmol/L)

表 21 本薬及び M11 のトランスポーターに対する阻害作用

トランスポーター	被験物質	検討濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	IC_{50} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
P-gp	本薬	20~200	>200
	M11	10~70	>70
BCRP	本薬	20~200	>200
	M11	10~70	>70
OAT1	本薬	10~40	>40
	M11	3.5~14	>14
OAT3	本薬	3.5~207	65
	M11	3.5~14	>14
OCT2	本薬	10~40	>40
	M11	3.5~14	>14
OATP1B1	本薬	3.5~241	189
	M11	5.2~104	81
OATP1B3	本薬	3.5~241	180
	M11	5.2~104	51
MATE1	本薬	200	>200
	M11	76.5	>76.5
MATE2-K	本薬	200	>200
	M11	76.5	>76.5

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 外国人健康成人における単回投与試験 (1002-001 試験、CTD 5.3.3.1-1、実施期間 20■年■月～20■年■月)

外国人健康成人に、本薬 2.5、10、45、125 又は 250 mg を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは、表 22 のとおりであった。

表 22 本薬を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{\max}^{a} (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/min)	V_z/F (L)
2.5	6	0.106±0.0525	2.000	0.304±0.124 ^b	—	—	—
10	6	0.567±0.252	1.000	3.060±0.972 ^b	—	—	—
45	6	2.417±0.392	3.500	33.96±13.36 ^c	27.78±27.20 ^c	24.70±8.958 ^c	47.46±25.13 ^c
125	6	8.902±2.413	3.000	139.5±22.55	19.10±3.456	15.28±2.557	24.83±3.336
250	6	19.58±3.098	3.000	348.5±52.43	25.00±10.74	12.19±1.933	25.85±9.491

— : 算出せず

a : 中央値、b : AUC_{0-t} 、c : 5 例

6.2.2.2 日本人、白人及び中国人を対象とした単回及び反復投与試験 (1002-063 試験、CTD 5.3.3.3-1、実施期間 20■年■月～20■年■月)

日本人、白人及び中国人の健康成人に、本薬 60、120 又は 180 mg を単回経口投与したとき、本薬の PK パラメータは表 23 のとおりであった。また、本薬 180 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、投与 14 日目における本薬の PK パラメータは表 24 のとおりであった。

表 23 本薬を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

対象	投与量 (mg)	例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max}^a (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
日本人	60	6	6.17±1.66	2.00	66.2±30.3	14.8±4.25	1.07±0.458	21.4±7.22
	120	6	11.3±1.62	4.00	175±37.5	17.5±3.01	0.711±0.145	17.8±4.12
	180	6	17.8±2.99	2.00	280±59.3	20.1±4.18	0.668±0.146	19.3±5.62
白人	180	6	13.7±2.41	2.00	187±38.7 ^b	18.9±4.67 ^b	0.996±0.194 ^b	27.0±6.78 ^b
中国人	180	6	17.9±1.92	2.00	214±33.1	16.5±2.38	0.859±0.147	20.2±3.10

a : 中央値、b : 5 例

表 24 本薬 180 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの本薬の PK パラメータ

対象	例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max}^a (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
日本人	6	30.7±6.57	2.00	759±261 ^b	25.2±4.83	0.494±0.143	18.0±5.90
白人	6	21.5±5.45	1.50	487±72.4 ^b	23.9±4.43 ^b	0.695±0.232	26.3±9.39
中国人	6	24.7±2.80	2.00	504±131 ^b	20.0±4.87 ^b	0.592±0.110	19.2±5.01

a : 中央値、b : 5 例

6.2.2.3 外国人健康成人における反復投与試験（1002-004 試験、CTD 5.3.4.1-3、実施期間 2011 年 10 月～2012 年 1 月）

外国人健康成人に、本薬 140、180 又は 220 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、投与 14 日目における本薬の PK パラメータは表 25 のとおりであった。

表 25 本薬を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	測定時点 (日目)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max}^a (h)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
140	6	1	7.145±1.712 ^b	—	—	—
	6	14	14.750±3.353	3.000	211.6±79.572	27.83±10.50
180	6	1	9.818±2.186 ^b	—	—	—
	6	14	20.617±6.139	3.500	288.8±96.367	21.08±11.35
220	6	1	11.94±2.410 ^b	—	—	—
	6	14	27.100±6.245	3.000	404.5±135.7	23.65±6.755

— : 算出せず

a : 中央値、b : 投与 4 時間後の血漿中本薬濃度

6.2.2.4 マスバランス試験（1002-011 試験、CTD 5.3.3.1-2、実施期間 2013 年 12 月）

外国人健康成人 6 例に、本薬の ^{14}C -標識体 240 mg を単回経口投与したとき、投与 240 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合、以下同様）は、それぞれ 62.1% 及び 25.4% であった。投与 240 時間後までの尿中には、主に M11 (32.0%～41.5%)、M15 (10.2%～14.0%) 及び本薬 (0.9%～3.3%) が排泄され、糞中には、本薬の酸化代謝物、ESP15228 のモノヒドロキシメチル体及び本薬のタウリン抱合体の共溶出物 (3.1%～22.9%) が主要成分として検出された。また、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に基づく放射能の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.489 及び 0.498 であった。

6.2.2.5 乳汁移行性試験（1002FDC-075 試験、CTD 5.3.3.1-3、実施期間 2023 年 8 月～2024 年 3 月）

授乳中の健康成人女性 8 例を対象に、本薬 180 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したとき、6 日目の投与 24 時間後における血漿中本薬濃度に対する乳汁中本薬濃度の幾何平均値の比は 0.005 であった。ま

た、本薬の乳児の 1 日薬物摂取量⁸⁾ 及び相対的乳児薬物投与量⁹⁾ は、0.0331 mg/日及び 0.479% と推定された。

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 肝機能の影響（1002-032 試験、CTD 5.3.3.3-3、試験期間 20■年■月～20■年■月）

外国人の軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者、並びに正常な肝機能を有する被験者を対象に、本薬 180 mg を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 26 のとおりであった。正常な肝機能を有する被験者と比較して、軽度及び中等度肝機能障害患者における本薬（タンパク結合形+非結合形）の $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 0.78 倍及び 0.84 倍、 C_{max} はそれぞれ 0.89 倍及び 0.86 倍であり、本薬（タンパク非結合形）の $AUC_{0-\infty, u}$ はそれぞれ 0.73 倍及び 1.31 倍、 $C_{max, u}$ はそれぞれ 0.81 倍及び 1.38 倍であった。

表 26 本薬を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

対象	例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$C_{max, u}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max}^a (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	$AUC_{0-\infty, u}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	f_u^b
正常な肝機能を有する被験者	8	15.4±5.02	0.456±0.152	2.50	273±69.7	8.18±2.82	27.2±17.1	0.0295±0.00396
軽度肝機能障害患者	8	13.3±2.67	0.371±0.0821	2.00	214±60.2	6.00±2.14	25.3±17.0	0.0279±0.00331
中等度肝機能障害患者	8	13.2±3.98	0.628±0.351	3.00	232±85.9	10.7±5.77	20.7±14.5	0.0489±0.0313

a : 中央値、b : 非結合形分率は投与 3 時間後の血漿サンプルを用いて測定された。

6.2.4.2 腎機能の影響①（1002-023 試験、CTD 5.3.3.3-2、試験期間 20■年■月～■月）

外国人の軽度（eGFR : 60 mL/min/1.73m² 以上 90 mL/min/1.73m² 未満）、中等度（eGFR : 30 mL/min/1.73m² 超 60 mL/min/1.73m² 未満）、重度（eGFR : 30 mL/min/1.73m² 以下）の腎機能障害患者、並びに正常な腎機能（CLcr : 90 mL/min 以上）を有する被験者を対象に、本薬 180 mg を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 27 のとおりであった。正常な腎機能を有する被験者と比較して、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者における本薬の $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 1.177 倍、1.761 倍及び 1.897 倍、 C_{max} はそれぞれ 1.230 倍、1.153 倍及び 0.967 倍であった¹⁰⁾。

表 27 本薬を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

対象	例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max}^a (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
正常な腎機能を有する被験者	6	10.4±1.71	3.50	208±54.7	17.5±4.50
軽度腎機能障害患者	6	13.2±3.95	3.00	257±98.9	18.5±4.01
中等度腎機能障害患者	6	12.2±2.73	2.50	398±214	48.2±21.4
重度腎機能障害患者	6	11.0±5.03	3.00	423±226	30.0±11.8

a : 中央値

⁸⁾ 投与 6 日目の各乳汁採取区間における乳汁中薬物濃度（mg/mL）×乳汁量（mL）について、投与 24 時間後までの累積値を求ることにより算出

⁹⁾ $100 \times (\text{乳児の推定 1 日薬物摂取量 (mg/kg/日)}) / (\text{母体の 1 日薬物摂取量 (mg/kg/日)})$ で算出。乳児の推定 1 日薬物摂取量は、投与 6 日目の投与 24 時間後までの平均乳汁中薬物濃度（mg/mL）×150（mL/kg/日）で算出。

¹⁰⁾ 本薬の血漿タンパク非結合形分率はいずれの群でも同程度であった。

6.2.4.3 腎機能の影響② (1002-071 試験、CTD 5.3.3.3-4、試験期間 20■年■月～20■年■月)

外国人の末期腎不全患者 (eGFR : 15 mL/min 未満)、及び正常な腎機能 (eGFR : 90 mL/min 以上) を有する被験者を対象に、本薬 180 mg を単回経口投与¹¹⁾ したときの本薬の PK パラメータは表 28 のとおりであった。正常な腎機能を有する被験者と比較して、末期腎不全患者における本薬の AUC_{0-∞} の幾何平均比は 1.47 倍 (透析前投与時) 及び 1.75 倍 (透析後投与時)、C_{max} の幾何平均比は 0.84 倍 (透析前投与時) 及び 0.83 倍 (透析後投与時) であった¹²⁾。

表 28 本薬を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

対象	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (μg· h/mL)	t _{1/2} (h)
正常な腎機能を有する被験者	10	16.3±3.01	2.00	290±101	28.5±29.2
末期腎不全患者 (透析前投与時)	11	14.1±4.75	2.00	474±276	68.3±53.7
末期腎不全患者 (透析後投与時)	10	13.9±3.81	2.00	594±418	86.0±105

a : 中央値

6.2.5 薬物相互作用の検討

6.2.5.1 スタチンとの薬物相互作用試験 (1002-012 試験、CTD 5.3.3.4-1、実施期間 20■年■月～■月、1002-037 試験、CTD 5.3.3.4-4、実施期間 20■年■月～■月、1002-007 試験、5.3.4.2-1、実施期間 2013 年 1 月～6 月、1002-035 試験、CTD 5.3.4.2-2、実施期間 2015 年 12 月～2016 年 6 月)

1002-012 試験において、外国人健康成人 12 例を対象に、第 1 期にはシンバスタチン 20 mg、プラバスタチン 40 mg 又はロスバスタチン 10 mg を単回経口投与し、第 2 期には本薬 240 mg を 1 日 1 回 16 日間反復経口投与し、投与 12 日目に本薬と併用して第 1 期に投与されたスタチンを単回経口投与した (休薬期間 : 5 日間)。

1002-037 試験において、外国人健康成人 12 例を対象に、第 1 期にはアトルバスタチン 80 mg、シンバスタチン 40 mg、プラバスタチン 80 mg 又はロスバスタチン 40 mg を単回経口投与し、第 2 期には本薬 180 mg を 1 日 1 回 16 日間反復経口投与し、投与 12 日目に本薬と併用して第 1 期に投与されたスタチンを単回経口投与した (休薬期間 : 5 日間)。

1002-007 試験において、外国人の高コレステロール血症患者¹³⁾40 例を対象に、アトルバスタチン 10 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した後、アトルバスタチン 10 mg と併用して本薬 60～240 mg を 1 日 1 回 8 週間反復経口投与¹⁴⁾ した。

1002-035 試験において、外国人の高コレステロール血症患者¹⁵⁾41 例を対象に、アトルバスタチン 80 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した後、アトルバスタチン 80 mg と併用して本薬 180 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した。

各試験の結果を踏まえたスタチン単独投与時に対する本薬併用投与時のスタチン及び活性代謝物の C_{max} 及び AUC の幾何平均比は、表 29 のとおりであった。

¹¹⁾ 末期腎不全患者群は、透析開始 1 時間前又は透析開始約 23 時間後に本薬 180 mg を単回経口投与するクロスオーバー形式で実施された (休薬期間 : 5 日間)。

¹²⁾ 本薬の血漿タンパク非結合形分率はいずれの群でも同程度であった。

¹³⁾ スタチンで治療中の患者については、空腹時 LDL-C 値が 100 mg/dL 以上 220 mg/dL 以下、かつ TG 値が 350 mg/dL 未満の患者。スタチンで治療中でない患者については、空腹時 LDL-C 値が 110 mg/dL 以上 270 mg/dL 以下の患者。

¹⁴⁾ 本薬 60 mg/日を 2 週間、本薬 120 mg/日を 2 週間、本薬 180 mg/日を 2 週間、本薬 240 mg/日を 2 週間の順に漸増した。

¹⁵⁾ 高強度スタチンで治療中の患者については、空腹時 LDL-C 値が 100 mg/dL 以上 220 mg/dL 以下、かつ TG 値が 400 mg/dL 以下の患者。低強度又は中強度スタチンで治療中の患者については、空腹時 LDL-C 値が 115 mg/dL 以上 220 mg/dL 以下かつ TG 値が 400 mg/dL 以下の患者。

表 29 スタチン単独投与時に対する本薬併用投与時の
スタチン及び活性代謝物の C_{max} 及び AUC の幾何平均比

スタチンの種類	本薬併用時の各種スタチンの曝露量比	
	C_{max}	AUC ^a
アトルバスタチン	0.994～1.685	1.29～1.767
ロスバスタチン	1.682～2.077	1.454～1.690
シンバスタチン（未変化体）	0.987～0.998	1.198～1.289
シンバスタチン酸（活性代謝物）	1.430～1.518	1.911～1.957
プラバスタチン	1.360～2.037	1.461～1.985

a : 1002-012 試験及び 1002-037 試験については AUC_{0-∞}、1002-007 試験及び 1002-035 試験について
は AUC_{0-24h}

6.2.5.2 エゼチミブとの薬物相互作用試験（1002FDC-049 試験、CTD 5.3.3.4-5、実施期間 20■年■月～■月）

外国人健康成人 40 例を対象に、群 1（20 例）では、第 1 期に本薬 180 mg を単回経口投与し、第 2 期にエゼチミブ 10 mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与し、投与 8 日目にエゼチミブと併用して本薬 180 mg を単回経口投与した（休薬期間：9 日間）。群 2（20 例）では、第 1 期にエゼチミブ 10 mg を単回経口投与し、第 2 期に本薬 180 mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与し、投与 8 日目に本薬と併用してエゼチミブ 10 mg を単回経口投与した（休薬期間：9 日間）。本薬単独投与時に対するエゼチミブ併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.076 [0.982, 1.179] 及び 1.052 [1.015, 1.090] であった。エゼチミブ単独投与時に対する本薬併用投与時のエゼチミブの C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.161 [0.989, 1.362] 及び 1.108 [0.854, 1.438]、並びにエゼチミブのグルクロロン酸抱合体の C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.799 [1.568, 2.063] 及び 1.665 [1.458, 1.901] であった。

6.2.5.3 プロベネシドとの薬物相互作用試験（1002-031 試験、CTD 5.3.3.4-3、実施期間 20■年■月～■月）

外国人健康成人 20 例を対象に、第 1 期には本薬 180 mg を単回経口投与し、第 2 期にはプロベネシド 500 mg を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与し、投与 6 日目にプロベネシドと併用して本薬 180 mg を単回経口投与した（休薬期間：5 日間）。本薬単独投与時に対するプロベネシド併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.2282 [1.1100, 1.3589] 及び 1.7431 [1.6103, 1.8868] であった。

6.2.5.4 メトホルミンとの薬物相互作用試験（1002-013 試験、CTD 5.3.4.2-3、実施期間 20■年■月～■月）

2 型糖尿病患者 19 例を対象に、メトホルミン 500 mg を 1 日 2 回 28 日間反復経口投与した後、メトホルミンを併用して本薬 180 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。メトホルミン単独投与時に対する本薬併用投与時のメトホルミンの C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.036 [0.960, 1.118] 及び 0.970 [0.908, 1.036] であった。

6.2.5.5 経口避妊薬との薬物相互作用試験（1002-017 試験、CTD 5.3.3.4-2、実施期間 20■年■月～■月）

外国人健康成人 16 例を対象に、群 1（8 例）では第 1 期に経口避妊薬（ノルエンドロン（1 mg）／エチニルエストラジオール（0.035 mg）配合剤）を単回経口投与し、第 2 期に本薬 180 mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与し、投与 11 日目に本薬と併用して経口避妊薬を単回経口投与した（休薬期間：3 日間）。群 2（8 例）では、第 1 期に本薬 180 mg を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与し、投与 11 日目に本薬と併用して経口避妊薬を単回経口投与し、第 2 期に経口避妊薬を単回経口投与した（休薬期間：12 日間）。経口避妊薬単独投与時に対する本薬併用投与時のエチニルエストラジオールの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.09 [0.989, 1.20] 及び 0.964 [0.879, 1.06]、並びにノルエンドロンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.22 [1.09, 1.37] 及び 1.03 [0.939, 1.13] であった。

6.2.6 薬力学試験

6.2.6.1 QT/QTc 評価試験（1002-022 試験、CTD 5.3.4.1-1、実施期間 20■年■月～■月）

外国人健康成人 162 例を対象に、本薬を反復投与したときの QT 間隔への影響を検討する目的で、プラセボ若しくは本薬 240 mg を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与、又はモキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）を単回経口投与¹⁶⁾ する無作為化並行群間比較試験が実施された。

本薬 240 mg を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与したとき、投与 9 日目における本薬の t_{max} （中央値）は 8.08 時間、 C_{max} は 30.4212 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

本薬 240 mg 群における QTcF のベースラインの変化量の平均値のプラセボ群との群間差（ $\Delta\Delta\text{QTcF}$ ）[90%CI] は最大で 0.2 [-4.3, 4.8] ms であり、90%CI の上限値は投与 48 時間後までのいずれの評価時点においても 10 ms 未満であった。なお、モキシフロキサシン群における $\Delta\Delta\text{QTcF}$ [90%CI] は最大で 10.2 [5.7, 14.8] ms であり、90%CI の下限値は、投与 2~4 時間後において 5 ms を超えていた。

6.2.7 PPK 解析、PPK/PD 解析（CTD 5.3.3.5-1）

<PPK 解析>

外国人の健康成人、高コレステロール血症患者等を対象とした第 I 相、第 II 相及び第 III 試験 22 試験並びに日本人、中国人及び白人健康成人を対象とした第 I 相試験（1002-063 試験）、日本人高コレステロール血症患者を対象とした第 II 相試験（346-102-00001 試験）における被験者 2403 例から得られた 11905 時点の血漿中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された（NONMEM Version 7.4.3 以降）。

解析対象集団の主な背景因子は、性別は男性 1439 例、女性 964 例、人種はコーカシアン 1984 例、アフリカ系アメリカ人 205 例、アジア人 189 例、アメリカ先住民又はアラスカ先住民 6 例、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民 6 例、その他 3 例、不明 10 例、服用タイミングは空腹時投与 938 例、食後投与 16 例、不明 1465 例、被験者背景は健康被験者 214 例、脂質異常症患者 1765 例、2 型糖尿病患者 424 例、日本人／非日本人の別は日本人 159 例、非日本人 2244 例、エゼチミブの併用はあり 322 例、なし 2081 例、シンバスタチンの併用はあり 179 例、なし 2224 例、アトルバスタチンの併用はあり 669 例、なし 1734 例、年齢（中央値 [最小値、最大値]、以下同様）は 62 [18, 89] 歳、体重は 82.80 [42.50, 151.80] kg、eGFR は 88.20 [16.90, 286.10] mL/min であり、これらの背景因子が共変量候補とされた。

¹⁶⁾ プラセボを 1 日 1 回 8 日間投与し、投与開始 9 日目にモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与した。

本薬のPKは、トランジットコンパートメントを有する吸収過程、及び1次消失過程を伴う2コンパートメントモデルで記述され、モデルパラメータには、相対バイオアベイラビリティ(F1)、吸収速度定数(Ka)、中心コンパートメントの見かけの分布容積(V2/F)、中心コンパートメントからの見かけのクリアランス(CL/F)、中心コンパートメントから末梢コンパートメントへの分布速度定数(K23)、末梢コンパートメントから中心コンパートメントへの分布速度定数(K32)が含まれた。

最終PPKモデルには、共変量として、CL/Fに対して性別、体重、アフリカ系アメリカ人、脂質異常症患者、2型糖尿病患者、eGFR及びエゼチミブの併用、V2/Fに対して性別、年齢、体重、日本人及びシンバスタチンの併用、Kaに対して食後投与、F1に対してアトルバスタチンの併用の影響が組み込まれた。最終PPKモデルのモデルパラメータの母集団平均は、CL/Fが0.745L/h、V2/Fが16.2L、Kaが1.54/h、K23が0.186/h、K32が0.146/hであり、個体間変動(変動係数%)はCL/Fが31.4%、V2/Fが103%、Kaが89.6%であった。

<PPK/PD解析>

本薬の曝露量とLDL-Cの関係を検討するため、外国人の健康成人、高コレステロール血症患者等を対象とした第I相、第II相及び第III試験15試験、並びに1002-063試験及び346-102-00001試験における被験者4670例から得られた28877時点のLDL-C値を用いて、PPK/PD解析が実施された(NONMEM Version 7.4.3以降)。なお、最終PPKモデルを用いて経験ベイズ推定により各被験者のPKパラメータを算出し、当該PKパラメータに基づいて推定された中心コンパートメントにおける血漿中本薬濃度を本薬の曝露量の指標として用いた。

解析対象集団の主な背景因子は、性別は男性2985例、女性1685例、人種はコーカシアン4118例、アフリカ系アメリカ人265例、アジア人249例、コーカシアンとアフリカ系アメリカ人のミックス12例、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島住民9例、アメリカ先住民又はアラスカ先住民5例、その他12例、2型糖尿病はあり1006例、なし3664例、HeFHはあり286例、なし4384例、スタチン強度は高強度1537例、中強度1416例、低強度250例、スタチンなし1467例、エゼチミブの併用はあり644例、なし4026例、run-in期におけるスタチン併用はあり58例、それ以外4612例、run-in期におけるエゼチミブの併用はあり244例、それ以外4426例、日本人/非日本人の別は日本人196例、非日本人4474例、体重は84[39.2, 170]kgであり、これらの背景因子が共変量候補とされた。

本薬の曝露量とLDL-C値の経時的推移との関係は、生成阻害型の間接反応モデルで記述され、モデルパラメータには、ベースラインのLDL-C値、最大阻害作用(I_{max})、 IC_{50} 及びLDL-Cのターンオーバー時間が含まれた。

最終PPK/PDモデルにおいて、共変量として、 I_{max} に対して性別、体重、アフリカ系アメリカ人、低/中/高強度スタチン、エゼチミブの併用及びrun-in期におけるスタチンの併用、ベースラインLDL-Cに対して低/中/高強度スタチンの併用、HeFH、2型糖尿病、日本人及びrun-in期におけるスタチン/エゼチミブの併用の影響が組み込まれた。最終PPK/PDモデルのモデルパラメータの母集団平均は、ベースラインのLDL-C値が142mg/dL、 I_{max} が0.352、 IC_{50} が3.81 μ g/mL、LDL-Cのターンオーバー時間が68.6時間であり、個体間変動(変動係数%)は、ベースラインのLDL-C値が24.0%、 I_{max} が46.1%であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 スタチンとの併用について

機構は、本薬との併用によりアトルバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン及びプラバスタチンの未変化体又は活性代謝物の曝露量（ C_{max} 及び AUC）が増加したこと（6.2.5.1 項参照）から、各種スタチンと本薬を併用した際の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。アトルバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、シンバスタチン酸（シンバスタチンの活性代謝物）及びプラバスタチンについて、本薬併用時に曝露量が増加した（6.2.5.1 項参照）。

スタチンは曝露量の増加に伴い筋障害リスクが増加することが知られている（Lancet 2010; 376: 1658-69、Clin Ther 2007; 29: 253-60 等）。しかしながら、スタチンに本薬又はプラセボを併用投与した国内臨床試験（346-102-00001 試験及び 346-102-00002 試験）及び海外第Ⅲ相試験統合データ¹⁷⁾において、本薬群とプラセボ群の間で筋障害関連の有害事象の発現割合及び重症度に大きな違いは認められなかった（7.R.3.3 項参照）。

以上の検討から、スタチンと本薬との併用注意等の注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験において本薬とスタチンを併用した際に筋障害関連の有害事象の発現状況に明らかな影響は認められていない。しかしながら、スタチンに起因する筋障害リスクはスタチンの曝露量と相関があることを踏まえると、提示された試験成績から本薬とスタチン併用時に筋障害を含む有害事象のリスクが増加する可能性は否定できない。以下の点を踏まえると、本邦で承認されている各種スタチンについて、本薬の併用によりこれらの薬剤の曝露量が増加するおそれがあるため、スタチンの曝露量増加に伴う有害事象の発現に対して注意喚起することが妥当と判断する。

- アトルバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン及びプラバスタチンは、本薬との併用により曝露量増加が認められていること。
- フルバスタチン及びピタバスタチンについては、薬物相互作用試験は実施されていないものの、OATP1B1/1B3 及び BCRP の基質であるといった薬物動態特性が各種スタチンで類似していることを踏まえると、その他のスタチンと同様に、本薬との併用により曝露量が増加する可能性があること。

また、本薬は主にスタチンとの併用で使用することを前提とした薬剤であること（7.R.4 項参照）、スタチンは有効性及び安全性を確認しながら必要最小限の用量となるよう調節を行う薬剤であることを踏まえると、本薬の臨床使用においては、本薬との併用によりスタチンの曝露量が増加する可能性があることを医師や患者が予め把握しておく必要がある。

以上を踏まえ、添付文書において、本薬とスタチンを併用する際には、スタチンの曝露量増加に伴う有害事象の発現にも十分注意し、当該事象が発現した場合には、スタチンの減量や本薬の中止等を検討し、患者の状態を慎重に観察する旨を注意喚起する必要があると判断する。

6.R.2 腎機能障害患者に対する投与について

機構は、腎機能正常被験者と比較して、中等度及び重度腎機能障害患者並びに末期腎不全患者では本薬の曝露量が高値を示したこと（6.2.4.2 項及び 6.2.4.3 項参照）、腎機能障害患者に本薬を投与してスタ

¹⁷⁾ 海外第Ⅲ相試験（1002-040 試験、1002-046 試験、1002-047 試験及び 1002-048 試験）の統合データ。

チンの曝露が増加する場合、横紋筋融解症等の筋障害リスクがさらに高まる可能性があることから、腎機能障害患者への投与に際して、腎機能障害の程度に応じた適切な注意喚起を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。スタチンの曝露量増加及び腎機能障害はいずれも横紋筋融解症のリスク因子であるが、臨床試験において腎機能障害の程度に依存して筋障害関連有害事象¹⁸⁾の発現割合が高くなる傾向は認められなかつたこと（表 30）を踏まえると、中等度腎機能障害患者において腎機能が正常な患者よりも筋障害のリスクが高まる懸念は示されていないと考える。加えて、有害事象全般について腎機能障害の程度に依存して発現割合が高くなる傾向は認められなかつたこと（表 31）も踏まえると、中等度腎機能障害患者への本薬の投与に関して特に注意が必要なリスクは想定されないことから、当該患者に対する注意喚起は不要と考える。

表 30 国内外の臨床試験における腎機能障害の程度別の筋障害関連有害事象の発現割合

試験名	患者の腎機能		
	正常 ^a	軽度の障害 ^b	中等度の障害 ^c
プラセボ対照試験統合データ ^d	0 (0/10)	7.7 (5/65)	4.8 (1/21)
長期投与試験 ^e	21.4 (3/14)	5.0 (4/80)	8.3 (3/36)
海外第III相試験統合データ ^f	11.3 (60/530)	13.8 (212/1532)	11.0 (40/362)

% (例数)

a : eGFR (mL/min/1.73m²) が 90 以上

b : eGFR (mL/min/1.73m²) が 60 以上 90 未満

c : eGFR (mL/min/1.73m²) が 30 以上 60 未満

d : 国内第 II 相試験 (346-102-00001 試験) 及び国内第 III 相試験 (346-102-00002 試験) の統合データ

e : 国内長期投与試験 (346-102-00003 試験)

f : 海外第 III 相試験 (1002-040 試験、1002-046 試験、1002-047 試験、1002-048 試験) の統合データ

表 31 国内外の臨床試験における腎機能障害の程度別の有害事象の発現割合

解析対象集団	患者の腎機能		
	正常 ^a	軽度の障害 ^b	中等度の障害 ^c
プラセボ対照試験統合データ ^d	20.0 (2/10)	60.0 (39/65)	66.7 (14/21)
長期投与試験 ^e	85.7 (12/14)	83.8 (67/80)	83.3 (30/36)
海外第 III 相試験統合データ ^f	69.4 (368/530)	73.5 (1126/1532)	76.6 (275/359)

% (例数)

a : eGFR (mL/min/1.73m²) が 90 以上

b : eGFR (mL/min/1.73m²) が 60 以上 90 未満

c : eGFR (mL/min/1.73m²) が 30 以上 60 未満

d : 国内第 II 相試験 (346-102-00001 試験) 及び国内第 III 相試験 (346-102-00002 試験) の統合データ

e : 国内長期投与試験 (346-102-00003 試験)

f : 海外第 III 相試験 (1002-040 試験、1002-046 試験、1002-047 試験、1002-048 試験) の統合データ

また、重度腎機能障害又は末期腎不全の HC 患者に本薬を投与したときの臨床試験成績は得られていないものの、以下の点を踏まえると、重度腎機能障害及び末期腎不全患者において、腎機能が正常な患者と比較して筋障害を含む有害事象のリスクが高まる可能性は低いと考えることから、本薬の投与に際し、特段の注意喚起は不要と考える。

¹⁸⁾ MedDRA PT 「筋力低下」、「筋壊死」、「筋痙攣」、「筋肉痛」、「筋炎」、「血中ミオグロビン增加」、「血中ミオグロビン陽性」、「尿中ミオグロビン陽性」、「ミオグロビン血症」、「ミオグロビン尿」、「ミオパシー」、「中毒性ミオパシー」、「壊死性筋炎」、「四肢痛」、「横紋筋融解症」、「血中クレアチニンホスホキナーゼ異常」、「血中クレアチニンホスホキナーゼ增加」、「血中クレアチニンホスホキナーゼ MM 増加」

- ・ 腎機能正常被験者と比較した重度腎機能障害及び末期腎不全患者における本薬の曝露量の増加の程度は、中等度腎機能障害患者における本薬の曝露量の増加と同程度又はそれ以下であったこと（1002-023 試験及び 1002-071 試験）。
- ・ PPK 解析の結果、日本人の重度腎機能障害患者に本薬 180 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における本薬の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-24,ss}$ の推定値¹⁹⁾（35.76 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 553.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）は、臨床試験で忍容性が確認されている本薬の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-24,ss}$ （35.328 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 504.748 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）²⁰⁾ を大きく上回らないと推測されていること。

機構は、申請者の説明は妥当と判断する。

6.R.3 肝機能障害患者に対する投与について

機構は、肝機能正常被験者と比較して、中等度肝機能障害患者では本薬の非結合形分率が高い傾向が認められていること（6.2.4.1 項参照）から、重度肝機能障害患者において本薬の非結合形の曝露量が増加することで安全性の懸念が生じる可能性及び当該患者への本薬の投与に関する注意喚起の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。重度肝機能障害患者における本薬の血漿中濃度に関するデータは得られていないが、本薬の薬物動態特性等を踏まえ、当該患者で予測される非結合形の曝露量の増加の程度について考察した。

本薬は主に肝代謝によって消失する薬剤であること、本薬の血液中濃度に基づく全身クリアランスは最大でも 1.4 L/h ²¹⁾ であり肝血流量（約 90 L/h 、Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と比較して小さいことから、本薬の非結合形の曝露量（AUC）は、肝固有クリアランス（グルクロロン酸抱合能）の影響を受けると考えられる。本薬と同様に主にグルクロロン酸抱合による代謝を受けて消失する薬物である、ナルメフェン（UGT2B7 の基質）及びオキサゼパム（UGT2B15 の基質）の曝露量に及ぼす重度肝機能障害の影響に関する知見（「セリンクロ錠」審査報告書（平成 30 年 10 月 29 日）、Hepatology 1990; 11: 951-6）を踏まえると、本薬を重度肝機能障害患者に投与した場合、非結合形の曝露量は最高で 6 倍²²⁾ 程度増加する可能性があり、臨床試験で忍容性が確認されている用量の曝露量の上限（約 2 倍²³⁾）を上回る可能性は否定できない。しかしながら、複数用量での本薬の安全性を評価した国内第Ⅱ相試験（346-102-00001 試験）及び海外臨床試験（1002-003 試験、1002-008 試験及び 1002-009 試験）において、本薬の用量依存的に有害事象の発現割合又は重症度が増す傾向は示されていないことを踏まえると、重度肝機能障害患者において本薬の非結合形の曝露量が臨床試験で忍容性の確認されている曝露量を超えたとしても、安全性上の重大な懸念はないと考える。

¹⁹⁾ 最終 PPK モデル（6.2.7 項参照）を用いて、経験ペイズ推定により算出された 1002-023 試験における外国人の重度腎機能障害患者の PK パラメータに基づく $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-24,ss}$ の推定値（24.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 450 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ） 、並びに外国人に対する日本人の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-24,ss}$ の比の推定値（1.49 及び 1.23）に基づき算出された。

²⁰⁾ 高コレステロール血症患者を対象に、アトルバスタチン 10 mg との併用で本薬を 240 mg まで 1 日 1 回 8 週間漸増投与した試験（1002-007 試験）における投与 8 週目における値。

²¹⁾ 1002-032 試験の肝機能正常被験者における血漿中本薬濃度に基づく全身クリアランス CL/F（0.702 L/h ）において F を 1 とし、血液/血漿中濃度比（0.498）を用いて算出した。

²²⁾ 肝機能正常被験者と比較して、重度肝機能障害患者ではオキサゼパムの非結合形クリアランスが約 0.16 倍であったこと（Hepatology 1990; 11: 951-6）を踏まえ、重度肝機能障害患者では本薬の肝固有クリアランスが 0.16 倍になると仮定して算出した。

²³⁾ 最終 PPK モデルを用いて、解析に含まれた中等度腎障害患者に本薬 180 mg を反復経口投与したときの $AUC_{24,ss}$ は、腎機能正常被験者と比較して 1.88 倍に増加すると推定されたことに基づく。

以上を踏まえ、重度肝機能障害患者への本薬の投与に関する注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。本申請では、重度肝機能障害患者における本薬の血漿中濃度に関するデータが得られておらず、他剤（ナルメフェン及びオキサゼパム）の情報に基づき本薬の非結合形の曝露量の増加の程度を正確に予測することは困難であることから、重度肝機能障害患者における非結合形の曝露量増加の程度は不明である。本薬の非結合形の曝露量が臨床試験で忍容性が確認されている用量の曝露量の上限を上回る可能性は否定できないものの、国内外の臨床試験の結果から重度肝機能障害患者における明確なリスクは示唆されていない。したがって、当該患者を本薬の投与対象とすることは可能と考えるもの本薬の非結合形の血中濃度が増加するおそれがある旨を添付文書で注意喚起することが妥当と判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 32 に示す 4 試験が提出された。

表 32 主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	1002-063	I	健康成人	40 例	単回投与コホート： プラセボ、本薬 60 又は 120 mg を単回経口投与 反復投与コホート： プラセボ又は本薬 180 mg を投与 1 日目に単回経口投与後、投与 4～17 日目に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与	安全性 PK PD
	国内	346-102-00001	II	HC 患者	188 例	プラセボ、本薬 60、120 mg 又は 180 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与	有効性 安全性
	国内	346-102-00002	III	HC 患者	96 例	プラセボ又は本薬 180 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与	有効性 安全性
	国内	346-102-00003	III	HC 患者	130 例	本薬 180 mg を 1 日 1 回 52 週間経口投与	安全性

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験（1002-063 試験、CTD 5.3.3.3-01、実施期間 20■ 年 ■ 月～20■ 年 ■ 月）

18 歳以上 60 歳以下の日本人及び外国人健康成人を対象に、本薬を単回又は反復投与したときの安全性、PK 及び PD を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が米国 1 施設で実施された〔目標症例数：40 例（単回投与コホート 16 例、反復投与コホート 24 例）〕。

本試験は、単回投与コホート及び反復投与コホートから構成され、被験者は各コホートで 1:3 の比でプラセボ群又は本薬群に無作為割付けされた。

用法・用量は、単回投与コホートでは、プラセボ又は本薬 60 若しくは 120 mg を経口投与することとされた。反復投与コホートでは、投与 1 日目にプラセボ又は本薬 180 mg を単回経口投与した後、投与 4～17 日目にプラセボ又は本薬 180 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与することとされた。

登録された 40 例（単回投与コホート：日本人 16 例、反復投与コホート：日本人、中国人又は白人各 8 例）全例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象の発現割合は、単回投与コホートにおける本薬 120 mg 群で 16.7% (1/6 例) であり、反復投与コホートにおけるプラセボ群で 50.0% (3/6 例) であった。いずれのコホートにおいても死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 国内第Ⅱ相試験（346-102-00001 試験、CTD 5.3.5.1-02、実施期間 2021 年 3 月～2022 年 5 月）

日本人 HC 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が国内 48 施設で実施された [目標症例数：176 例（各群 44 例）²⁴⁾]。

本試験は、1 週間のスクリーニング期、4 週間の placebo run-in 期²⁵⁾、12 週間の治療期及び 4 週間の後観察期から構成され、治療期に組み入れられた患者はスタチンに対する反応性（スタチン効果不十分²⁶⁾ 又はスタチン不耐²⁷⁾）を層別因子として、プラセボ群、本薬 60 mg 群、120 mg 群又は 180 mg 群に 1 : 1 : 1 : 1 の比で無作為割付けされた。

主な選択基準は、スクリーニング時及び治療期 1 週間前の LDL-C が表 33 の管理目標値を達成していない、かつスクリーニング時の空腹時 TG が 400 mg/dL 未満の、スタチン効果不十分又はスタチン不耐と判断された 20 歳以上 75 歳未満の日本人 HC 患者とされた。

表 33 LDL-C の管理目標値

	既往又は合併症等	LDL-C 値
①	冠動脈疾患の既往	100 mg/dL 未満
	HeFH と診断	
②	非心原性脳梗塞の既往	120 mg/dL 未満
	末梢動脈疾患を合併	
	慢性腎臓病を合併（腎機能障害、腎炎症候群又は腎炎の既往又は合併症を有する、スクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73m ² 以下の患者は除く）	
③	2 型糖尿病を合併（スクリーニング時の HbA1c が 9% 以上のコントロール不良の 2 型糖尿病患者を除く）	120 mg/dL 未満
	吹田スコアの合計が 56 点以上（高リスク）	140 mg/dL 未満
	吹田スコアの合計が 41 点以上 55 点以下（中リスク）	140 mg/dL 未満

主な除外基準は、以下のとおりであった。

- HoFH
- スクリーニング時の 4 週間以上前から治療期が終了するまでに PCSK9 阻害剤を使用した、又は使用予定がある

²⁴⁾ 海外第Ⅲ相試験の成績に基づき、投与 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率について、本薬群とプラセボ群との差を 19%、標準偏差を 25% と仮定した。有意水準を 5% (両側)、検出力を 90%、脱落割合を 12.5% とすると、本薬の少なくとも一つの用量群でプラセボ群に対する優越性を示すために必要な症例数は 176 例（各群 44 例）であった。

²⁵⁾ スクリーニング時に投与していた HC 治療薬は種類及び用法・用量を変更せずに継続投与しながら单盲検下でプラセボを投与。

²⁶⁾ 承認用量のスタチン及び（必要な場合）スタチン以外の HC 治療薬をスクリーニング時の 4 週間以上前（フィブラーート系薬剤の場合はスクリーニング時の 6 週間以上前）から投与しているものの、LDL-C の管理目標値を達成できない患者。

²⁷⁾ スタチン不耐と診断され、最小承認用量若しくはそれ以下のスタチン、及び／又はスタチン以外の HC 治療薬をスクリーニング時の 4 週間以上前（フィブラーート系薬剤の場合はスクリーニング時の 6 週間以上前）から投与しているものの、LDL-C の管理目標値を達成できない患者。

- スクリーニング時の 3 カ月以上前から治療期が終了するまでに LDL アフェレーシス療法を実施した、又は実施予定がある

用法・用量は、プラセボ、本薬 60、120 又は 180 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。ベースライン時に投与していた HC 治療薬は種類及び用法・用量を変更せずに継続投与することとされた。

無作為化された 188 例（プラセボ群 47 例、本薬 60 mg 群 47 例、本薬 120 mg 群 46 例、本薬 180 mg 群 48 例、以下同順）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。治験薬が投与された患者のうち、治療期に一度も LDL-C が測定されなかった本薬 60 mg 群 2 例を除く 186 例（47 例、45 例、46 例、48 例）が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は、6 例（1 例、3 例、0 例、2 例）であり、主な中止理由は、有害事象（1 例、1 例、0 例、2 例）であった。

有効性について、主要評価項目である投与 12 週時の LDL-C（直接法）のベースラインからの変化率は表 34 のとおりであり、本薬 60、120 及び 180 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 34 投与 12 週時の LDL-C（直接法）のベースラインからの変化率（FAS）

	プラセボ群	本薬 60 mg 群	本薬 120 mg 群	本薬 180 mg 群
ベースライン値（mg/dL） 平均値±標準偏差	134.7±20.64 (47 例)	135.4±25.39 (45 例)	134.9±31.79 (46 例)	133.7±21.03 (48 例)
12 週時の測定値（mg/dL） 平均値±標準偏差	133.5±19.24 (46 例)	121.2±24.88 (44 例)	107.4±27.92 (46 例)	107.3±24.90 (46 例)
12 週時の変化率（%） 最小二乗平均値±標準誤差 ^a	-1.9±2.12	-10.6±2.15	-21.9±2.16	-21.3±2.10
プラセボ群との変化率の差 最小二乗平均値 [95%CI] ^a p 値 ^b	-	-8.7 [-14.22, -3.12] 0.002	-19.9 [-25.45, -14.41] <0.001	-19.4 [-24.81, -13.88] <0.001

- : 該当なし

a : 投与群、スタチンに対する反応性（スタチン効果不十分／スタチン不耐）を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析。欠測値は LOCF 法により補完された。

b : 有意水準 5%（両側）、検定の多重性は固定順序法（本薬 180 mg 群、本薬 120 mg 群、本薬 60 mg 群の順にプラセボ群と比較）により調整された。

副次評価項目である投与 12 週時の TC、HDL-C、non-HDL-C 及び TG のベースラインからの変化率は表 35 のとおりであった。

表 35 投与 12 週時の各脂質パラメータのベースラインからの変化率 (FAS)

		プラセボ群 (47 例)	本薬 60 mg 群 (45 例)	本薬 120 mg 群 (46 例)	本薬 180 mg 群 (48 例)
TC	ベースライン値 (mg/dL) 平均値±標準偏差	214.2±26.80	218.1±32.49	214.4±35.11	211.2±25.80
	12 週時の測定値 (mg/dL) ^a 平均値±標準偏差	214.0±25.50	203.7±34.04	186.7±30.92	185.1±30.89
	12 週時の変化率 (%) 最小二乗平均値±標準誤差 ^b	-0.6±1.62	-6.4±1.67	-13.6±1.65	-13.6±1.60
HDL-C	ベースライン値 (mg/dL) 平均値±標準偏差	51.3±11.44	54.9±15.37	51.7±14.85	51.6±11.59
	12 週時の測定値 (mg/dL) ^a 平均値±標準偏差	52.2±12.45	54.7±17.01	51.4±18.57	48.0±15.58
	12 週時の変化率 (%) 最小二乗平均値±標準誤差 ^b	3.1±2.16	0.2±2.21	-0.7±2.19	-7.3±2.14
Non-HDL-C	ベースライン値 (mg/dL) 平均値±標準偏差	162.9±23.43	163.2±28.36	162.7±32.72	159.5±23.35
	12 週時の測定値 (mg/dL) ^a 平均値±標準偏差	161.8±20.57	149.1±28.48	135.4±29.75	137.1±31.32
	12 週時の変化率 (%) 最小二乗平均値±標準誤差 ^b	-1.6±1.99	-8.9±2.02	-18.3±2.02	-16.0±1.96
TG	ベースライン値 (mg/dL) 平均値±標準偏差	140.0±57.62	126.0±72.29	131.2±45.00	120.7±46.56
	12 週時の測定値 (mg/dL) ^a 平均値±標準偏差	139.3±57.51	115.4±84.44	130.0±65.00	140.7±108.05
	12 週時の変化率 (%) 最小二乗平均値±標準誤差 ^b	-0.1±6.22	-9.1±6.29	-5.6±6.29	9.2±6.15

a : プラセボ群 46 例、本薬 60 mg 群 44 例、本薬 120 mg 群 46 例、本薬 180 mg 群 46 例

b : 投与群、スタチンに対する反応性（スタチン効果不十分／スタチン不耐）を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析。欠測値は LOCF 法により補完された。

安全性について、有害事象の発現状況は表 36 のとおりであった。

表 36 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (47 例)	本薬 60 mg 群 (47 例)	本薬 120 mg 群 (46 例)	本薬 180 mg 群 (48 例)
すべての有害事象	38.3 (18)	57.4 (27)	54.3 (25)	58.3 (28)
主な有害事象 ^a				
肝機能異常	0 (0)	4.3 (2)	0 (0)	10.4 (5)
倦怠感	0 (0)	2.1 (1)	6.5 (3)	6.3 (3)
ALT 増加	4.3 (2)	0 (0)	4.3 (2)	6.3 (3)
高尿酸血症	0 (0)	0 (0)	4.3 (2)	6.3 (3)
筋肉痛	6.4 (3)	2.1 (1)	2.2 (1)	6.3 (3)
湿疹	4.3 (2)	2.1 (1)	0 (0)	6.3 (3)
頭痛	0 (0)	0 (0)	10.9 (5)	4.2 (2)
関節痛	0 (0)	6.4 (3)	4.3 (2)	4.2 (2)
発熱	4.3 (2)	10.6 (5)	8.7 (4)	2.1 (1)
血中尿酸増加	0 (0)	4.3 (2)	6.5 (3)	2.1 (1)
下痢	2.1 (1)	6.4 (3)	2.2 (1)	2.1 (1)
ワクチン接種部位疼痛	2.1 (1)	2.1 (1)	6.5 (3)	0 (0)
上腹部痛	0 (0)	8.5 (4)	2.2 (1)	0 (0)

% (例数)

a : いずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例（歯嚢胞）及び本薬 180 mg 群 1 例（尿路結石）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1 例（関節周囲炎）、本薬 60 mg 群 1 例（節外性辺縁帶 B 細胞リンパ腫（MALT 型））及び本薬 180 mg 群 2 例（血中クレアチニンホスホキナーゼ增加・血中乳酸脱水素酵素增加 1 例、腹部不快感・肝機能異常・高尿酸血症・腎機能障害 1 例）に認められ、血中クレアチニンホスホキナーゼ增加、血中乳酸脱水素酵素增加、腹部不快感、肝機能異常、高尿酸血症、腎機能障害は治験薬との因果関係ありと判断された。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 国内第Ⅲ相試験（346-102-00002 試験、CTD 5.3.5.1-01、実施期間 2023 年 2 月～2024 年 3 月）

日本人 HC 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が国内 28 施設で実施された〔目標症例数：84 例（各群 42 例）²⁸⁾〕。

本試験は、1 週間のスクリーニング期、4 週間の placebo run-in 期²⁵⁾、12 週間の治療期及び 4 週間の後観察期から構成され、治療期に組み入れられた患者はスタチンに対する反応性（スタチン効果不十分²⁶⁾又はスタチン不耐²⁷⁾）を層別因子として、プラセボ群又は本薬 180 mg 群に 1 : 1 の比で無作為割付けされた。

主な選択基準は、国内第Ⅱ相試験（346-102-00001 試験）と同様の基準を満たす 18 歳以上 85 歳以下の日本人 HC 患者とされ、主な除外基準も国内第Ⅱ相試験と同様とされた。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 180 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。ベースライン時に投与していた HC 治療薬は種類及び用法・用量を変更せずに継続投与することとされた。

無作為化された 96 例（プラセボ群 48 例、本薬群 48 例、以下同順）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は、5 例（3 例、2 例）であり、主な中止理由は、有害事象（1 例、1 例）及び同意撤回（2 例、0 例）であった。

有効性について、主要評価項目である投与 12 週時の LDL-C（直接法）のベースラインからの変化率は表 37 のとおりであり、本薬群のプラセボ群に対する優越性が示された。

²⁸⁾ 国内第Ⅱ相試験（346-102-00001 試験）及び海外第Ⅲ相試験の成績に基づき、投与 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率について、本薬群とプラセボ群との差を 19%、標準偏差を 25% と仮定した。有意水準を 5%（両側）、検出力を 90%、脱落割合を 10% とするとき、必要症例数は 84 例（各群 42 例）と算出された。スタチン不耐の患者は全体の 20% 以上組み入れることとされた。

表 37 投与 12 週時の LDL-C (直接法) のベースラインからの変化率 (FAS)

	プラセボ群	本薬 180 mg 群
ベースライン値 (mg/dL) 平均値±標準偏差	137.7±21.66 (48 例)	134.5±25.13 (48 例)
12 週時の測定値 (mg/dL) 平均値±標準偏差	130.9±21.53 (45 例)	99.9±21.58 (46 例)
12 週時の変化率 (%) 最小二乗平均値±標準誤差 ^a	-3.5±1.90	-25.3±1.86
プラセボ群との変化率の差 最小二乗平均値 [95%CI] ^a	-	-21.8 [-26.71, -16.85] <i>p</i> 値 ^a <0.001

- : 該当なし

a : 投与群、スタチンに対する反応性 (スタチン効果不十分／スタチン不耐) 、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、ベースライン値、ベースライン値と評価時期の交互作用を共変量とした MMRM (共分散構造は無構造) 、有意水準 5% (両側)。

副次評価項目である投与 12 週時の TC、HDL-C、non-HDL-C 及び TG のベースラインからの変化率は表 38 のとおりであった。

表 38 投与 12 週時の各脂質パラメータのベースラインからの変化率 (FAS)

		プラセボ群 (48 例)	本薬 180 mg 群 (48 例)
TC	ベースライン値 (mg/dL) 平均値±標準偏差	218.3±24.94	219.3±27.18
	12 週時の測定値 (mg/dL) ^a 平均値±標準偏差	212.0±27.35	181.6±23.78
	12 週時の変化率 (%) 最小二乗平均値±標準誤差 ^b	-2.2±1.41	-16.4±1.41
	ベースライン値 (mg/dL) 平均値±標準偏差	56.6±12.94	58.2±15.89
HDL-C	12 週時の測定値 (mg/dL) ^a 平均値±標準偏差	55.7±11.69	54.7±16.81
	12 週時の変化率 (%) 最小二乗平均値±標準誤差 ^b	-0.9±2.50	-6.8±2.49
	ベースライン値 (mg/dL) 平均値±標準偏差	161.8±21.17	161.2±27.24
	12 週時の測定値 (mg/dL) ^a 平均値±標準偏差	156.4±22.35	126.9±24.78
Non-HDL-C	12 週時の変化率 (%) 最小二乗平均値±標準誤差 ^b	-2.8±1.72	-20.3±1.70
	ベースライン値 (mg/dL) 平均値±標準偏差	114.7±51.46	123.9±66.57
	12 週時の測定値 (mg/dL) ^a 平均値±標準偏差	117.0±54.09	118.5±59.74
	12 週時の変化率 (%) 最小二乗平均値±標準誤差 ^b	2.9±5.51	4.9±5.47

a : プラセボ群 45 例、本薬群 46 例

b : 投与群、スタチンに対する反応性 (スタチン効果不十分／スタチン不耐) 、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、ベースライン値、ベースライン値と評価時期の交互作用を共変量とした MMRM (共分散構造は無構造)

安全性について、有害事象の発現状況は表 39 のとおりであった。

表 39 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (48 例)	本薬 180 mg 群 (48 例)
すべての有害事象	50.0 (24)	56.3 (27)
主な有害事象 ^a		
上咽頭炎	10.4 (5)	14.6 (7)
背部痛	2.1 (1)	6.3 (3)
関節痛	0 (0)	6.3 (3)
% (例数)		

a : いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

死亡は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1 例（肝機能異常）及び本薬群 1 例（関節痛）に認められ、いずれも治験薬との因果関係ありと判断された。

7.3.2 国内第Ⅲ相長期投与試験（346-102-00003 試験、CTD 5.3.5.2-01、実施期間 2023 年 2 月～2024 年 11 月）

日本人 HC 患者を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 26 施設で実施された〔目標症例数：120 例〕。

本試験は、2 週間のスクリーニング期、52 週間の治療期及び 4 週間の後観察期から構成された。

主な選択基準は、国内第Ⅲ相試験（346-102-00002 試験）の治療期を完了した患者、及び国内第Ⅱ相試験（346-102-00001 試験）と同様の基準を満たす 18 歳以上 85 歳以下の日本人 HC 患者とされた。なお、スタチン効果不十分及びスタチン不耐の定義として以下が追加された。

- HC 治療薬として PCSK9 阻害剤を使用している場合、スクリーニング時の 3 カ月以上前から投与しているものの、LDL-C の管理目標値を達成できない患者。
- （スタチン効果不十分のみ）過去に承認用量のスタチンを 4 週間以上投与しても LDL-C の管理目標値を達成できなかつた経験を有し、スタチン以外の HC 治療薬のみをスクリーニング時の 4 週間以上前から投与しているものの、LDL-C の管理目標値を達成できない患者。

主な除外基準は、PCSK9 阻害剤の使用に関する規定がないことを除き、国内第Ⅱ相試験と同様とされた。

用法・用量は、本薬 180 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。ベースライン時に投与していた HC 治療薬は種類及び用法・用量を変更せずに継続投与することとされた。

組み入れられた 130 例（新規例 101 例、継続例 29 例、以下同順）に治験薬が投与され、全例が有効性及び安全性解析対象集団とされた。中止例は、8 例（8 例、0 例）であり、主な中止理由は、有害事象（6 例、0 例）であった。

有効性について、投与 52 週時までの LDL-C のベースラインからの変化率は表 40 のとおりであった。

表 40 投与 52 週時までの LDL-C のベースラインからの変化率（有効性解析対象集団）

		新規例 (101 例)	継続例 (29 例)	合計 (130 例)
ベースライン	測定値 (mg/dL)	136.9±25.12	119.1±24.51	132.9±25.98
4 週時	例数	101	29	130
	測定値 (mg/dL)	102.2±24.32	102.0±22.46	102.2±23.83
	ベースラインからの変化率 (%)	-24.4±15.94	-12.4±19.39	-21.7±17.43
12 週時	例数	100	29	129
	測定値 (mg/dL)	96.2±21.26	104.5±19.77	98.0±21.14
	ベースラインからの変化率 (%)	-28.2±16.28	-10.1±18.77	-24.1±18.43
24 週時	例数	95	29	124
	測定値 (mg/dL)	101.3±23.11	111.0±19.39	103.5±22.60
	ベースラインからの変化率 (%)	-24.2±16.46	-4.4±18.77	-19.6±18.93
52 週時	例数	93	29	122
	測定値 (mg/dL)	100.5±23.86	104.9±20.72	101.5±23.15
	ベースラインからの変化率 (%)	-25.3±16.92	-9.5±19.46	-21.6±18.73

平均値±標準偏差

有効性について、投与 52 週時までのリスク区分別の LDL-C が管理目標値（表 33）に達した患者割合は表 41 のとおりであった。

表 41 52 週時までのリスク区分別の LDL-C が管理目標値に達した患者割合（有効性解析対象集団）

	新規例 (101 例)	継続例 (29 例)	合計 (130 例)
4 週時	68.3 (69/101)	62.1 (18/29)	66.9 (87/130)
12 週時	78.0 (78/100)	62.1 (18/29)	74.4 (96/129)
24 週時	71.6 (68/95)	51.7 (15/29)	66.9 (83/124)
36 週時	60.6 (57/94)	62.1 (18/29)	61.0 (75/123)
52 週時	65.6 (61/93)	65.5 (19/29)	65.6 (80/122)

達成割合 (%) (達成例数/投与例数)

安全性について、有害事象の発現状況は表 42 のとおりであった。

表 42 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	新規例 (101 例)	継続例 (29 例)	合計 (130 例)
すべての有害事象	84.2 (85)	82.8 (24)	83.8 (109)
主な有害事象 ^a			
上咽頭炎	23.8 (24)	17.2 (5)	22.3 (29)
COVID-19	12.9 (13)	10.3 (3)	12.3 (16)
背部痛	6.9 (7)	13.8 (4)	8.5 (11)
関節痛	6.9 (7)	6.9 (2)	6.9 (9)
高尿酸血症	7.9 (8)	3.4 (1)	6.9 (9)
咽頭炎	3.0 (3)	13.8 (4)	5.4 (7)
高血圧	5.9 (6)	3.4 (1)	5.4 (7)
血中尿酸增加	5.9 (6)	3.4 (1)	5.4 (7)

% (例数)

a : 全体集団で 5% 以上に認められた有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、8 例（腰部脊柱管狭窄症、突発性難聴、前立腺炎、筋力低下、気胸、白内障、胆管炎・眼瞼下垂、軟骨新生生物各 1 例）で認められたが、いずれも本薬との因果

関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、6例（痛風、高TG血症、肝機能異常、脱水、COVID-19、肝機能検査値上昇各1例）で認められ、痛風、高TG血症、肝機能異常、脱水、肝機能検査値上昇は治験薬との因果関係ありと判断された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、HC及びHeFH患者における本薬の有効性について、以下のように説明した。

国内第Ⅱ相試験では、主要評価項目である投与12週時のLDL-Cのベースラインからの変化率は表34のとおりであり、プラセボ群と比較していずれの本薬群においてもLDL-Cの有意な低下が認められ、本薬60mg群よりも本薬120mg群及び本薬180mg群で変化率が大きく、本薬120mg群と本薬180mg群では大きな差は認められなかった。

国内第Ⅲ相試験では、主要評価項目である投与12週時のLDL-Cのベースラインからの変化率は表37のとおりであり、本薬群のプラセボ群に対する優越性が示された。また、投与12週時にLDL-Cが管理目標値（表33）を達成した患者の割合は、プラセボ群で8.3%（4/48例）、本薬群で62.5%（30/48例）であり、プラセボ群と比較して本薬群で高かった。

加えて、プラセボ対照試験統合データ²⁹⁾に対する部分集団解析の結果、スタチンに対する反応性の有無（スタチン効果不十分又はスタチン不耐）、スタチン併用の有無又はHeFH及び非HeFHにおける投与12週時のLDL-Cのベースラインからの変化率は表43のとおりであり、いずれの部分集団についても全体集団と同様のLDL-Cの低下傾向が認められた。

表43 プラセボ対照試験統合データにおける患者背景別の投与12週時のLDL-Cの
ベースラインからの変化率（%）（有効性解析対象集団）

		プラセボ群 最小二乗平均値±標準誤差 ^a (例数)	本薬群 最小二乗平均値±標準誤差 ^a (例数)	群間差 ^a 最小二乗平均値 [95%CI]
全体集団		−2.9±1.43 (91)	−23.3±1.41 (92)	−20.4 [−24.13, −16.66]
スタチンに対する 反応性	効果不十分	−1.7±1.57 (71)	−19.5±1.56 (72)	−17.9 [−22.23, −13.49]
	不耐	−2.0±2.38 (20)	−30.8±2.37 (20)	−28.8 [−35.51, −22.08]
スタチンの併用	あり	−1.7±2.01 (73)	−19.5±1.84 (79)	−17.7 [−21.95, −13.48]
	なし	−1.7±1.92 (18)	−35.8±2.25 (13)	−34.2 [−40.21, −28.13]
HeFH	HeFH	−3.5±2.82 (18)	−20.9±2.18 (29)	−17.4 [−23.97, −10.89]
	非HeFH	−2.7±1.66 (73)	−24.2±1.78 (63)	−21.6 [−26.12, −17.00]

a：投与群、試験、スタチンに対する反応性（スタチン効果不十分／スタチン不耐）、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、ベースライン値、ベースライン値と評価時期の交互作用を共変量としたMMRM（共分散構造は無構造、スタチンに対する反応性別の部分集団解析ではスタチンに対する反応性を固定効果から除いた）

²⁹⁾ 国内第Ⅱ相試験と国内第Ⅲ相試験の統合データ。各試験の症例数は限られており、両試験の試験デザインは同様であることから、国内第Ⅱ相試験と国内第Ⅲ相試験を統合したデータに対して部分集団解析が実施された。本薬群は本薬180mg群の統合データを記載。

長期投与時の本薬の有効性については、国内長期投与試験における、投与 52 週までの LDL-C のベースラインからの変化率及びリスク区分別の LDL-C が管理目標値に達した患者割合は表 40 及び 41 のとおりであり、本薬の LDL-C 低下効果は投与後 4 週時から認められ、その効果は投与後 52 週まで持続した。なお、心血管疾患有する又はそのリスクが高いスタチン不耐の HC 患者を対象とした、海外第Ⅲ相試験（1002-043 試験³⁰⁾）において、主要評価項目である MACE-4（心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、又は冠動脈血行再建術の複合エンドポイント）の初回発現までの期間について、プラセボ群に対する本薬群のハザード比 [95%CI]³¹⁾ は 0.87 [0.79, 0.96] であり、MACE-4 の発現割合は、プラセボ群で 13.3% (927/6978 例)、本薬群で 11.7% (819/6992 例) であった（N Engl J Med. 2023; 388: 1353-64）。ことから、本薬による LDL-C の低下が、スタチンや PCSK9 阻害剤と同様に心血管イベント発現のリスクの減少に寄与することが示された。

機構は、提示された HC 患者を対象とした国内臨床試験の結果等を踏まえると、スタチンで効果不十分、又はスタチンに不耐の HC 患者及び HeFH 患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

7.R.2 LDL-C 以外の脂質パラメータへの影響について

申請者は、LDL-C 以外の脂質パラメータへの影響について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験の結果は表 38 のとおりであり、LDL-C と同様に TC 及び non-HDL-C はプラセボ群と比較して本薬群で改善する傾向を示した一方、HDL-C は悪化する傾向を示した。HDL-C への影響は国内第Ⅱ相試験及び国内長期投与試験並びに海外第Ⅲ相試験（1002-043 試験）においても同様の傾向が認められたが、いずれの試験においても HDL-C 低下に関連する有害事象は認められなかった。1002-043 試験において本薬の投与によって心血管イベントが増加する傾向は示されず、安全性についても特段の懸念がなかったことも踏まえると、HDL-C の低下が臨床上問題となることはないと考える。なお、TG に対して本薬は明らかな作用を示さなかった。

機構は、国内外の臨床試験において、本薬投与により HDL-C の悪化傾向が認められたものの、HDL-C 低下に関連する有害事象は認められていないこと等を踏まえると、本薬の脂質合成阻害作用により LDL-C 以外の脂質が低減することが安全性上の懸念となる可能性は低いと考える。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討結果を踏まえると、HC 患者及び HeFH 患者における本薬の安全性は許容可能と考える。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、本薬の臨床試験における有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

プラセボ対照試験統合データ及び国内長期投与試験における有害事象の発現状況は、表 44 のとおりであった。

³⁰⁾ 心血管疾患有する又はそのリスクが高いスタチン不耐の HC 患者を対象とした、本薬による心血管イベントの抑制効果を評価するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験。

³¹⁾ 投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルにより推定。

表 44 国内臨床試験における有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	プラセボ対照試験統合データ		国内長期投与試験 (130 例)
	プラセボ群 (95 例)	本薬群 (96 例)	
すべての有害事象	44.2 (42)	57.3 (55)	83.8 (109)
死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	1.1 (1)	1.0 (1)	6.2 (8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2.1 (2)	3.1 (3)	4.6 (6)
% (例数)			

プラセボ対照試験統合データ及び国内長期投与試験において、本薬と因果関係の否定できない致死的な有害事象及び予後不良な有害事象は認められなかった。また、本薬の長期投与に伴い、発現割合が増加する特有の有害事象は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験統合データ³²⁾ 及び海外長期投与試験（1002-050 試験）での有害事象の発現割合について、国内臨床試験と異なる傾向は認められなかった。海外製造販売後の安全性情報³³⁾においても新たに懸念されるような事象は報告されていない。

機構は、提示された国内外の臨床試験成績等を踏まえると、HC 患者及び HeFH 患者を対象とした本薬の安全性プロファイルについて臨床的に問題となるような懸念は示されていないと判断するが、本薬の作用機序、スタチンとの相互作用及び非臨床試験で観察された所見を踏まえ、血中尿酸増加、筋障害、肝機能障害について、次項以降で引き続き検討する。

7.R.3.2 血中尿酸増加について

申請者は、本薬による血中尿酸増加について、以下のように説明した。本薬は、尿酸の輸送に関与する腎尿細管の OAT2 を阻害するため、尿酸値を上昇させる可能性がある (Gout and Nucleic Acid Metabolism 2009; 33: 7-15、Cardiovasc Drugs Ther 2021; 35: 853-64)。

尿酸値上昇に関連する有害事象³⁴⁾ の発現割合は、プラセボ対照試験統合データではプラセボ群 0% (0/95 例)、本薬群 5.2% (5/96 例) であり、国内長期投与試験では 12.3% (16/130 例) であった。このうち、治験薬の投与中止に至った有害事象がプラセボ対照試験統合データの本薬群 1 例 (高尿酸血症)、国内長期投与試験 1 例 (痛風) に認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、転帰は回復であった。プラセボ対照試験統合データ及び国内長期投与試験で認められた尿酸値上昇に関連する有害事象の初回発現時期に明らかな偏りは認められなかった。なお、国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験のいずれにおいても、試験への組入れ前から試験中にかけて尿酸降下薬を使用していた患者割合、及び治験薬投与開始以降に尿酸降下薬を投与開始又は增量した患者割合は本薬群とプラセボ群との間で大きな差は認められなかった。

また、国内外の臨床試験において、痛風の既往歴又は高尿酸血症を有する患者における尿酸値上昇に関連する有害事象の発現割合は表 45 のとおりであり、痛風の既往歴のある患者及び高尿酸血症患者では、プラセボ群と比較して本薬群で尿酸値上昇に関連する有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。

³²⁾ 海外第Ⅲ相試験（1002-040 試験、1002-046 試験、1002-047 試験及び 1002-048 試験）の統合データ。

³³⁾ PBRER/PSUR（2022 年 8 月 21 日～2023 年 2 月 20 日）に基づく。

³⁴⁾ MedDRA PT 「血中尿酸増加」、「高尿酸血症」、「痛風」

表45 国内外の臨床試験における痛風の既往又は高尿酸血症の有無別の
尿酸値上昇に関する有害事象の発現割合

群	痛風の既往 又は 高尿酸血症	国内			海外				
		第Ⅱ相 試験 ^a	第Ⅲ相 試験	長期投与 試験	1002-047 試験	1002-040 試験	1002-046 試験	1002-048 試験	1002-043 試験
プラセボ群	あり	0 (0/12)	0 (0/5)	—	6.7 (2/30)	1.5 (1/67)	11.1 (1/9)	0 (0/6)	19.8 (171/862)
	なし	0 (0/35)	0 (0/43)	—	2.6 (6/227)	0.9 (6/675)	0 (0/102)	2.5 (2/81)	8.6 (524/6102)
本薬群	あり	18.2 (2/11)	0 (0/4)	16.7 (3/18)	26.6 (17/64)	8.1 (10/123)	13.3 (2/15)	7.1 (1/14)	29.2 (291/997)
	なし	5.4 (2/37)	2.3 (1/44)	11.6 (13/112)	6.1 (28/458)	3.1 (42/1364)	3.2 (7/219)	8.4 (14/167)	17.0 (1021/6004)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）

a：本薬群は本薬 180 mg 群の結果を記載。

以上より、本薬による血中尿酸増加が臨床的に問題となる可能性は低いと考えるもの、本薬の作用機序を考慮し、本薬投与中は高尿酸血症の発現リスクに注意し、血清尿酸値の測定等のモニタリングを行う必要があること、及び痛風の既往歴のある患者又は高尿酸血症の患者では本薬の投与により症状が悪化する可能性があることを添付文書において注意喚起する。

機構は、本薬の投与中は尿酸値上昇及びそれに伴う痛風の発症や悪化に注意する必要があり、申請者の提示した注意喚起は妥当と考える。

7.R.3.3 筋障害について

申請者は、本薬投与による筋障害について、以下のように説明した。本薬はスタチンの血中濃度を上昇することが示されている（6.R.1 項参照）。筋障害に関する有害事象³⁵⁾の発現割合は、プラセボ対照試験統合データではプラセボ群 5.3%（5/95 例）、本薬群で 6.3%（6/96 例）であり、同程度であった。治験薬の投与中止に至った血中クレアチニンホスホキナーゼ增加が本薬群で 1 例に発現したが、転帰は回復であった。国内長期投与試験では 7.7%（10/130 例）に発現し、重篤な筋力低下が 1 例で認められたが、転帰は回復であった。

海外第Ⅲ相試験統合データにおいて筋障害に関する有害事象は、プラセボ群 10.4%（125/1197 例）、本薬群 12.9%（312/2424 例）で認められ、発現割合の高かった事象は、筋肉痛（プラセボ群：5.3%（63/1197 例）、本薬群：4.9%（118/2424 例）、以下同順）、筋痙攣（2.6%（31/1197 例）、3.7%（89/2424 例））、四肢痛（1.8%（21/1197 例）、3.1%（75/2424 例））、血中クレアチニンホスホキナーゼ增加（1.3%（16/1197 例）、1.9%（47/2424 例））であった。海外第Ⅲ相試験（1002-040 試験）の本薬群 3 例で筋炎が認められ、うち 1 例は重篤な有害事象であり、本薬との因果関係ありと判断された。当該患者は、シンバスタチン 40 mg と本薬を併用しており、治験薬の投与中止後に回復した。残りの 2 例は、それぞれアトルバ

³⁵⁾ MedDRA PT 「筋力低下」、「筋壊死」、「筋痙攣」、「筋肉痛」、「筋炎」、「血中ミオグロビン增加」、「血中ミオグロビン陽性」、「尿中ミオグロビン陽性」、「ミオグロビン血症」、「ミオグロビン尿」、「ミオパシー」、「中毒性ミオパシー」、「壊死性筋炎」、「四肢痛」、「横紋筋融解症」、「血中クレアチニンホスホキナーゼ異常」、「血中クレアチニンホスホキナーゼ增加」、「血中クレアチニンホスホキナーゼMM增加」

スタチン 20 mg 及びアトルバスタチン 80 mg と本薬を併用しており、認められた筋炎は非重篤で重症度は中等度であった。1002-050 試験において筋障害に関連する有害事象は 8.5% (124/1462 例) に認められ、発現割合の高かった事象は、筋痙攣 (3.3% (48/1462 例)) 、四肢痛及び筋肉痛 (各 2.8% (41/1462 例)) であった。1 例で重篤な四肢痛が認められ、当該事象は治験薬との因果関係ありと判断されたが、当該患者は治験薬の投与継続が可能であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、筋肉痛 (0.6% (9/1462 例)) 、筋痙攣 (0.5% (8/1462 例)) 並びに筋力低下及び四肢痛 (各 0.2% (3/1462 例)) であった。

以上の結果を踏まえると、本薬の投与により筋障害に関連した有害事象の発現が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。1002-040 試験の本薬群で筋炎を発現した 3 例は高用量のスタチンを併用していたこと、及び 6.R.1 項で記載したとおり、本薬がスタチンの曝露量を増加させ、スタチンによる筋障害関連の有害事象の発現が増加する可能性があることから、本薬とスタチンを併用する際には定期的に CK を測定する等、筋障害関連の有害事象の発現に十分に注意する必要がある旨を添付文書において注意喚起することが適切と判断する。

7.R.3.4 肝機能障害について

機構は、脂質合成経路がヒトと近いサルにおいて、臨床推奨用法・用量で投与したときの曝露量の約 2 倍の曝露量で肝細胞の空胞化（脂肪滴の蓄積）が認められた（5.2 項及び 5.R.1 項参照）ことから、臨床試験における肝機能障害の発現状況に基づき、ヒトで同様のリスクが生じる可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。肝機能障害に関連する有害事象³⁶⁾ の発現割合について、プラセボ対照試験統合データでは、プラセボ群 3.2% (3/95 例) 、本薬群 10.4% (10/96 例) であり、プラセボ群と比較して本薬群で高い傾向が認められたが、いずれも非重篤で重症度は軽度又は中等度であった。海外第Ⅲ相試験統合データでは、プラセボ群 1.3% (15/1197 例) 、本薬群で 2.8% (67/2424 例) であり、ULN の 3 倍超の ALT 又は AST の上昇がプラセボ群 0.3% (3/1197 例) 、本薬群 0.7% (18/2424 例) に認められたが、いずれの投与群においても Hy's law に該当する患者は認められず、かつ転帰は回復であった。

プラセボ対照試験統合データにおける、脂肪肝の既往のある患者はプラセボ群 19 例、本薬群 16 例、既往のない患者はプラセボ群 76 例、本薬群 80 例であった。脂肪肝の既往の有無にかかわらず投与 12 週時の肝機能検査値（ALT、AST 等）のベースラインからの変化量について、プラセボ群と本薬群で大きな違いは認められなかった。

以上から、現時点で本薬について重大な肝機能障害や脂肪肝の悪化リスクは示唆されておらず、肝機能障害が臨床使用時に問題となる可能性は低いと考えられることから、添付文書において肝機能障害について注意喚起する必要はないと考える。なお、臨床試験で認められた ALT 及び AST 上昇については添付文書において情報提供する。

³⁶⁾ MedDRA PT 「アラニンアミノトランスフェラーゼ異常」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「血中ビリルビン異常」、「血中ビリルビン増加」、「肝酵素異常」、「肝酵素上昇」、「高トランスアミナーゼ血症」、「肝機能検査異常」、「肝機能検査値上昇」、「トランスアミナーゼ異常」、「トランスアミナーゼ上昇」、「肝機能異常」

機構は、申請者の説明について了承した。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。HC は動脈硬化の発症及び進展に関与する危険因子の 1 つであり、動脈硬化性疾患の予防には LDL-C を管理目標値より低値に維持することが重要である。JAS ガイドライン 2022 年版では、患者のリスクに応じて治療方針及び LDL-C の管理目標値が決められており、第一選択薬であるスタチンでは効果不十分又は不耐の場合には、スタチンと異なる作用機序の LDL-C 低下薬の使用が推奨されている。しかしながら、既存の LDL-C 低下薬でも LDL-C の管理目標を達成できない患者が存在すること（JAtheroscler Thromb 2023; 30: 1622-34）から、新たな作用機序を有する治療薬が求められている。

本薬は、肝臓中の ACL 阻害を介してコレステロール生合成を抑制する新規低分子化合物であり、欧米のガイドラインでは以下のとおり推奨されている。

- 米国の診療ガイドライン（Circulation 2025; 151: e771-e862）：スタチンで効果不十分又は不耐の HC 患者に対し、エゼチミブ、PCSK9 阻害剤又は本薬を単独又は併用で追加投与する。
- 欧州の診療ガイドライン（Eur Heart J 2024; 45: 3415-537）：スタチンで効果不十分又は不耐の HC 患者に対し、エゼチミブを投与しても LDL-C の管理目標値を達成できない場合に本薬又は PCSK9 阻害剤を追加投与する。

スタチンで効果不十分又は不耐の HC 患者及び HeFH 患者において、スタチンに対する反応性、スタチンの併用の有無によらず本薬の有効性及び安全性が確認されたこと(7.R.1 項及び 7.R.3 項参照)から、本薬はエゼチミブや PCSK9 阻害剤と同様の位置付けで、スタチンで効果不十分又は不耐の HC 患者及び HeFH 患者に投与可能な薬剤と考える。

また、国内外の臨床試験の結果、以下のとおりエゼチミブ又は PCSK9 阻害剤との併用投与時の有効性が示唆されたことを踏まえると、本薬は、エゼチミブや PCSK9 阻害剤を投与しても LDL-C の管理目標値を達成できない患者に対して追加投与による効果が期待できると考える。

- 国内第Ⅲ相試験における投与 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率の群間差（本薬 180 mg 群—プラセボ群）の最小二乗平均値 [95%CI] において、エゼチミブ併用ありは -27.8 [-36.27, -19.32] %、併用なしは -19.8 [-25.74, -13.79] % であった
- PCSK9 阻害剤を投与中の HC 患者に、本薬による LDL-C 低下作用を検討することを目的として実施された海外第Ⅱ相試験（1002-039 試験）において、投与 2 カ月時の LDL-C のベースラインから変化率の群間差（本薬 180 mg 群—プラセボ群）の最小二乗平均値 [95%CI] は -30.26 [-41.32, -19.20] % であった

機構は、申請者の説明を了承した。なお、本薬と同様の臨床的位置付けで使用されるエゼチミブ又は PCSK9 阻害剤と本薬の有効性及び安全性を直接比較した臨床試験成績は得られていないこと等から、現時点で各薬剤の使い分けは不明であり、有効性、安全性、投与経路等を考慮し、個々の患者の状態に応じて医療現場において適切な薬剤が選択されると考える。

7.R.5 投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明した。スタチン効果不十分又はスタチン不耐の HC 及び HeFH を対象に実施された国内第Ⅲ相試験において本薬の有効性が検証されたことから、効能・効果を「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症」とし、添付文書の効能・効果に関連する注意の項においてスタチンで効果不十分又はスタチン不耐の患者に使用するよう注意喚起することが妥当と考えた。

HoFH 患者では、第一選択薬であるスタチンで効果不十分又は不耐の場合、エゼチミブ又は PCSK9 阻害剤等の併用療法や LDL アフェレーシスの導入が推奨されている（成人家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2022）。また、HoFH 患者に対してはロミタピドメシル酸塩やエビナクマブ（遺伝子組換え）のような新たな治療薬の使用が可能となっている。臨床試験において HoFH 患者に対する本薬の使用経験はなく、本薬の作用機序を考慮すると、LDLR 活性が完全に又はほぼ失われている HoFH 患者ではスタチンと同様に本薬も十分な効果が得られにくいと考えられる。しかしながら、LDLR 活性が残存している一部の HoFH 患者では効果が得られる可能性があることから、LDL アフェレーシス等で治療中の HoFH 患者に対して治療上やむを得ないと判断される場合に限り、本薬を補助的に使用することも考慮され得ると考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験の結果、スタチン効果不十分又はスタチン不耐の HC 及び HeFH 患者に対する本薬の臨床的有用性が確認されたこと、並びに本邦の診療ガイドラインにおいて、第一選択薬であるスタチンでは効果不十分又は不耐の HC 患者に対し、スタチンと異なる作用機序の薬剤との併用療法が推奨されていること（JAS ガイドライン 2022 年版）を踏まえると、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を申請のとおり設定することは可能と判断する。

HoFH 患者について、本薬の有効性及び安全性は検討されていないものの、本薬の作用機序を踏まえると LDLR 活性が残在する HoFH 患者に対し一定の治療効果が認められる可能性はある LDL アフェレーシス等で治療中の HoFH 患者に対して、治療選択肢を増やすことは重要と考えられることから、LDLR 活性が残在している可能性のある HoFH 患者に対し、治療上やむを得ない場合に限り補助的に使用する薬剤として本薬を投与することは許容可能と判断する。

以上の検討を踏まえ、効能・効果は「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症」とした上で、効能・効果に関連する注意は以下のようにすることが妥当と考える。

[効能・効果に関連する注意]

- 適用の前に十分な診察及び検査を実施し、高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
- HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分、又は以下に示す HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない患者に使用すること。
 - 副作用の既往等により HMG-CoA 還元酵素阻害剤の使用が困難な患者
 - HMG-CoA 還元酵素阻害剤の使用が禁忌とされる患者
- 家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については使用経験がないので、治療上やむを得ないと判断される場合のみ、LDL アフェレーシス等の非薬物療法の補助として本剤の適用を考慮すること。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。本薬の日本人 HC 患者における用量反応関係を検討した国内第Ⅱ相試験において、60 mg 群と比較して 120 mg 群及び 180 mg 群でより大きな LDL-C 低下効果が示され、120 mg 群と 180 mg 群において安全性に大きな違いは認められなかつた。国内第Ⅱ相試験の結果、及び 180 mg 1 日 1 回投与で実施された海外第Ⅲ相試験において本薬の有効性及び安全性が示され、欧米において承認されていることを踏まえ、国内第Ⅲ相試験での本薬の用法・用量は 180 mg 1 日 1 回とされた。国内第Ⅲ相試験の結果、日本人 HC 患者での有効性及び安全性が示されたことから、当該試験の用法・用量を本薬の用法・用量として設定した。

機構は、以下のように考える。提出された試験成績等を踏まえると、本薬の用法・用量を、申請どおり、本薬 180 mg を 1 日 1 回経口投与とすることは可能と判断する。また、7.R.4 項で示した本薬の臨床的位置付けを踏まえ、用法・用量に関連する注意は以下のようにすることが妥当と判断する。

[用法・用量に関する注意]

HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない場合を除き、HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用すること。

7.R.7 小児への投与について

申請者は、海外において 6 歳以上 18 歳未満の HeFH 患者を対象とした本薬の開発を行っており、本邦でも当該患者を対象とした開発を検討中である。

機構は、小児の HeFH の罹患状況、小児の HeFH の治療は成人の治療アルゴリズムに準拠すること等を踏まえると、本薬について小児の HeFH 患者を対象とした開発を行う必要性はあると判断する。また、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和 6 年 1 月 12 日付け医薬薬審発 0112 第 3 号）に基づき、本薬の小児の HeFH 患者に対する開発計画を確認した。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。

国内外の臨床試験において、関連する有害事象の発現割合がプラセボ群と比較して本薬群で高かつたことから、尿酸値上昇及び肝機能障害は本薬の特定されたリスクと考える(7.R.3.2 及び 7.R.3.4 項参照)。一方で、国内臨床試験で認められた尿酸値上昇及び肝機能障害に関連する有害事象はいずれも非重篤であったため、重要なリスクとの判断には至らなかつた。

また、HoFH 患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、HoFH 患者における本薬の安全性は確立していないことから、HoFH 患者を重要な不足情報として設定することが適切と考えるが、HoFH 患者数は 100 万人に 1 人程度と推定され、製造販売後調査での患者確保は困難であることから、当該患者に係る安全性情報は通常の医薬品安全性監視活動を通じて収集することとする。

以上より、市販直後調査及び通常の安全性監視活動による情報収集に加えて、製造販売後調査を実施して検討すべき事項は認められないことから、本薬の製造販売後調査は不要と考える。

機構は、以下のとおり考える。下記の点を考慮すると、本薬について、現時点での製造販売後調査を実施して検討すべき事項は認められない。本薬の製造販売後調査は行わず、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動を行うとした申請者の方針は妥当と判断する。

- 本薬はコレステロール生合成経路において HMG-CoA 還元酵素の上流に位置する ACL を阻害する新規作用機序の薬剤であるものの、HMG-CoA 還元酵素阻害剤と比較して血中尿酸増加及び肝機能障害を除いて新たな懸念は示されていないこと。
- 本薬の臨床試験で認められた血中尿酸増加及び肝機能障害はいずれも非重篤であり、定期的な検査により管理可能であること（7.R.3.2 及び 7.R.3.4 項参照）。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の高コレステロール血症（家族性を含む）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。本品目は肝臓中の ACL を阻害する低分子化合物であり、新規作用機序を有することから、高コレステロール血症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。また、臨床的位置付け、本薬の投与対象、添付文書における注意喚起の内容、及び製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和7年8月8日

申請品目

[販売名]	ネクセトール錠 180 mg
[一般名]	ベムペド酸
[申請者]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	令和6年11月26日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け20達第8号）の規定により、指名した。

専門協議において、審査報告（1）に記載した有効性、臨床的位置付け、投与対象及び効能・効果、用法・用量並びに製造販売後の検討事項に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.1 安全性について

専門協議において、審査報告（1）の7.R.3項に記載した機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、以下の意見が出された。

- 本薬によりスタチンの曝露量が増加するという情報に基づき、横紋筋融解症等のリスクを回避するために自己判断でスタチン又は本薬の服薬を中止することのないよう、臨床試験における筋障害に関連する事象の発現状況（7.R.3.3項参照）も含め、本薬の安全性に関する情報を患者に適切に説明し、理解を得ることが重要である。

機構は、上記の専門委員の意見を踏まえ、医療従事者及び患者が本薬の安全性上のリスクを正しく理解し、服用に際して必要な情報が確認できるよう、適切な資材の作成及び情報提供を申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の7.R.8項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表46に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表47に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 46 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 該当なし	・ 高尿酸血症、痛風	・ HoFH 患者への投与
有効性に関する検討事項		
・ 該当なし		

表 47 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査	・ 市販直後調査による情報提供

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8年と判断する。

[効能・効果]

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

[用法・用量]

通常、成人にはベムペド酸として 180 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACL	Adenosine triphosphate citrate lyase	アデノシン三リン酸クエン酸リアーゼ
ACOX	Acyl-Coenzyme A oxidase	アシルコエンザイムAオキシダーゼ
ACSLV1	Acyl-CoA synthetase long-chain V1	極長鎖アシルコエンザイムAシンテターゼ1
A/G 比	—	アルブミン／グロブリン比
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _t	AUC from time zero to the last measured time point	投与後0時間から最終測定可能時間までのAUC
AUC _{tau}	—	投与間隔におけるAUC
AUC _{0-24h}	—	投与後0時間から24時間までのAUC
AUC _{0-∞}	—	投与後0時間から無限大時間までのAUC
ApoE	Apolipoprotein E	アポリポ蛋白E
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
Ca	Calcium	カルシウム
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
Cl	Chloride	クロール
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CoA	Coenzyme A	コエンザイムA
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CPT-I	Carnitine palmitoyltransferase I	カルニチンパルミトイル基転移酵素I
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
Cr	Creatinine	クレアチニン
CYP	Cytochrome P450	チトクロムP450
DKO	Double knockout	ダブルノックアウト
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FOB	Functional observation battery	機能観察総合評価
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
Glu	Glucose	グルコース
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビンA1c
HC	Hypercholesterolemia	高コレステロール血症
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HDPE	High-density polyethylene	高密度ポリエチレン

HeFH	Heterozygous familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体
HEPES	4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタノスルホン酸
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go related gene
HFCD	High-fat, high-cholesterol diet	高脂肪高コレステロール食
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症ホモ接合体
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号)
ICP-MS	Inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析法
IC ₅₀	Concentration causing a 50% reduction	50%阻害濃度
I _{max}	Maximum inhibitory drug effect	最大阻害作用
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
KO	Knockout	ノックアウト
Ki	Inhibitor concentration producing half-maximal inactivation	最大不活性化速度の 50% の速度をもたらす阻害薬の濃度
LC-MS/MS	Liquid chromatograph – mass/mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LDL	Low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
LDLR	Low density lipoprotein receptor	低比重リポ蛋白受容体
LOCF	Last observation carried forward	—
MACE	Major adverse cardiovascular events	主要心血管イベント
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MDCK	Martin-Darby canine kidney	イヌ腎臓尿細管上皮由来
MedDRA PT	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version Preferred terms	ICH 国際医薬用語集 基本語
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャー リボ核酸
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
m/z	—	質量電荷比
Na	Sodium	ナトリウム
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸

NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
Non-HDL-C	Non-high-density lipoprotein cholesterol	non-HDL コレステロール
Non-SAP	Non saponification	非けん化
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントransポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントransポーター
P _{app}	Apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
P _{app A→B}	—	頂端膜側から基底膜側への P _{app}
P _{app B→A}	—	基底膜側から頂端膜側への P _{app}
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン9型
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PDK	Pyruvate dehydrogenase kinase	ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ
PE	Polyethylene	ポリエチレン
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor	ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PTP	Press through packaging	—
PVC	Polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
QTcF	Fridericia-corrected QT Interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
SAP	Saponification	けん化
SD	Sprague-Dawley	—
SDH	Sorbitol dehydrogenase	ソルビトール脱水素酵素
siRNA	Small interfering RNA	低分子干渉リボ核酸
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TG	Triglycerides	トリグリセリド
t _{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
UN	Urea nitrogen	尿素窒素
UV/VIS	Ultraviolet/visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V _d /F	Apparent distribution volume	見かけの分布容積
V _z /F	Apparent volume of distribution at terminal phase	消失相における見かけの分布容積
VLDL	Very low density lipoprotein	超低比重リポ蛋白
WT	Wild type	野生型
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
日局	—	日本薬局方
本剤	—	ネクセトール錠
本薬	—	ベムペド酸