ネクセトール錠 180 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は大塚製薬株式会社にあります。
当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

大塚製薬株式会社

ネクセトール錠 180 mg

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....3
1.5.1 起原又は発見の経緯.....3
1.5.2 小児開発について 6
1.5.2.1　本邦においてベムペド酸の小児開発が必要と判断した理由 6
1.5.2.2　ベムペド酸の小児開発計画の概略.....7

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　　起原又は発見の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯の詳細については，第 2 部（5）（臨床に関する概括評価）及び第 2 部（4）非臨床試験の概括評価に記載した。第 2 部での当該内容の記載箇所を表 1.5-1 に示す。

表 1.5-1　　第 1 部（5）に関する内容の第 2 部での記載場所

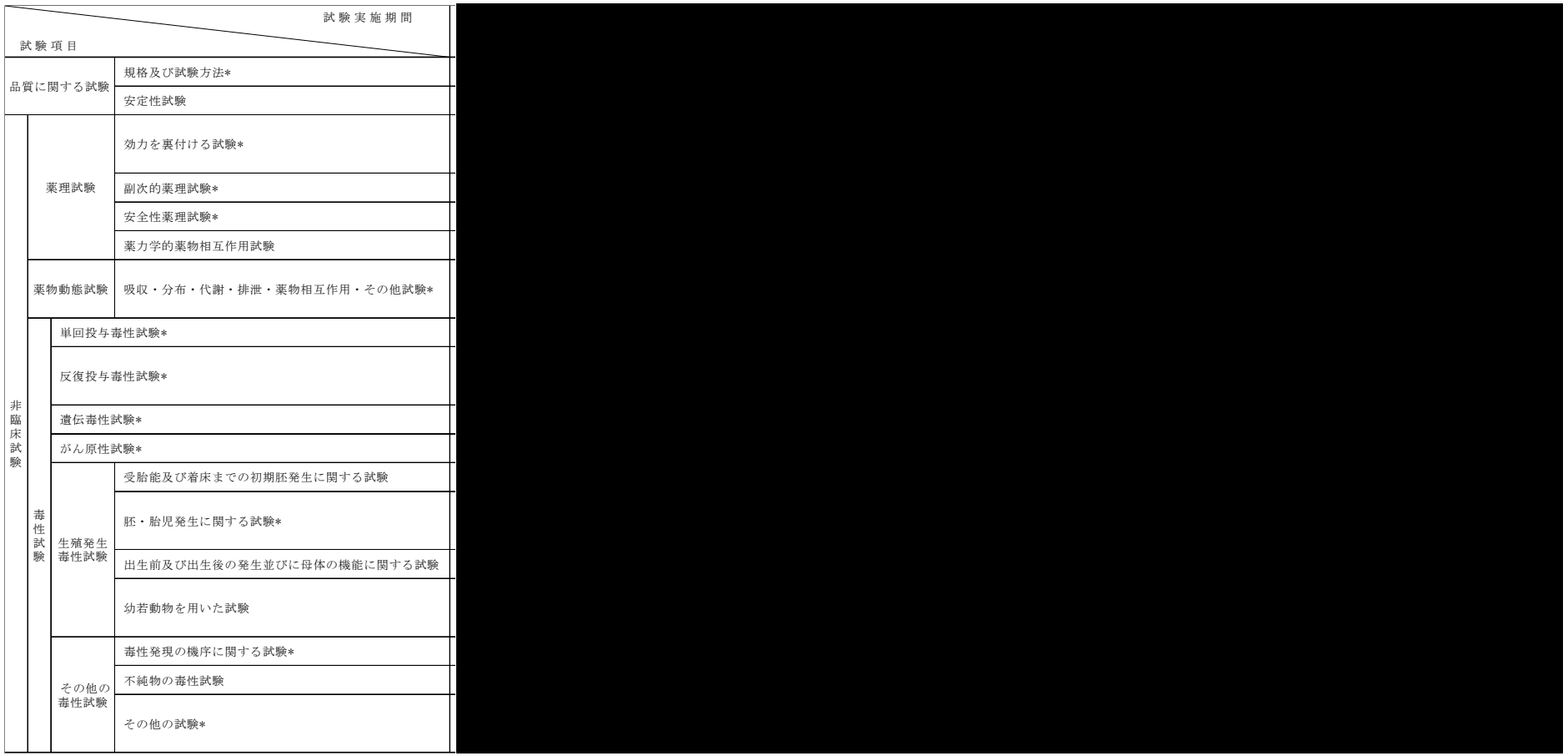
第 1 部（5）の内容	第 2 部での記載場所
起原又は発見の経緯，開発の経緯，臨床試験計画，規制当局による助言	2.5.1 製品開発の根拠
本剤の有効性及び安全性	2.5.4 有効性の概括評価 2.5.5 安全性の概括評価
非臨床試験成績	2.4 非臨床試験の概括評価

ベムペド酸（以下，本剤）は，Esperion Therapeutics 社（以下，「エスペリオン社」）が創製した，肝臓中のクエン酸を分解する酵素であるアデノシン三リン酸クエン酸リアーゼに作用することでコレステロール合成を阻害する新規の作用機序を有する薬剤である。

2020 年 4 月に大塚製薬株式会社はエスペリオン社とライセンス契約を締結し，本剤の日本における独占的開発販売権を取得して，高コレステロール血症に対する治療薬として開発を開始した。

今回，スタチンを中心とした既存の治療薬で LDL-C を十分にコントロールすることができない日本人高コレステロール血症患者を対象として臨床試験を実施した結果，本剤の有効性及び安全性が確認されたことから，製造販売承認申請を行うこととした。

本申請の開発の経緯図を図 1.5-1（品質及び非臨床試験）及び図 1.5-2（臨床試験）に示す。



：評価資料　　：参考資料

（20[redacted]年 [redacted]月現在 ）

* 複数試験の実施期間をまとめて記載

図 1.5-1　　開発の経緯図（品質及び非臨床試験）

試験項目 ＼ 試験実施期間			
生物薬剤学試験	第Ⅰ相	海外	生物学的同等性
			食事の影響
臨床薬物動態試験	第Ⅰ相	海外	マスバランス試験
			単回及び反復投与試験
			薬物相互作用試験*
	第Ⅳ相	海外	乳汁移行性試験
臨床薬力学試験及び薬物動態/薬力学試験	第Ⅰ相	海外	QT/QTc評価試験
			反復投与試験
			薬物相互作用試験
	第Ⅱ相	海外	プラセボ対照二重盲検試験
有効性及び安全性試験	第Ⅱ相	海外	プラセボ対照二重盲検試験*
			二重盲検比較試験
			用量検討試験
		国内	用量検討試験
	第Ⅲ相	海外	プラセボ対照二重盲検試験*
			心血管イベント抑制検討試験
			非盲検長期継続投与試験
		国内	プラセボ対照二重盲検試験
			非盲検長期投与試験

[redacted]

：評価資料　　：参考資料

（20[redacted]年[redacted]月現在）

QTc：心拍数補正QT

* 複数試験の実施期間をまとめて記載

図 1.5-2　　開発の経緯図（臨床試験）

1.5.2　小児開発について

1.5.2.1　本邦においてベムペド酸の小児開発が必要と判断した理由

小児における重要な脂質異常症として，家族性高コレステロール血症（familial hypercholesterolemia：FH）がある。FH は LDL 受容体およびその関連遺伝子変異に伴う遺伝性疾患であり，主として常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとる。

FH は小児期より粥状動脈硬化が進行することが知られている。そのため，小児 FH 診療ガイドライン[1]では，小児期から積極的に早期に診断し，治療介入を加えることにより動脈硬化症を予防することが重要とされている。

小児 FH の薬物療法は，原則として，10 歳以上で食事などの指導後も LDL-C 高値が持続する症例を対象とし，第一選択薬はスタチンである。スタチン単独で十分な効果が得られない場合は成人と同様に増量するか，より強力なスタチン製剤に変更・増量する，又はスタチンに加えて他の機序を有する脂質低下薬の併用を考慮する。本邦で小児の FH ヘテロ接合体（HeFH）患者への適応で承認されているスタチンは，ピタバスタチンのみである。

本剤は，成人高コレステロール血症患者及び FH 患者において，スタチン及び必要な患者では他の薬剤との併用療法における有効性及び安全性が示されている。また，LDL 受容体及びその関連遺伝子の変異による脂質代謝異常が本態であることは成人と小児で同様であり，病態の基礎に本質的な違いはないと考えられる[2]ことから，小児 FH 患者においても，有効な治療の選択肢となることが期待される。

このような背景より，大塚製薬は小児においても安全に使用できる治療選択肢を提供すべく，小児を対象とした臨床試験を実施し，承認を得ることを計画している。

なお，成人 FH ホモ接合体（HoFH）患者での使用経験はないことから，本剤の小児開発計画においても，小児 HeFH 患者のみを対象としている。

1.5.2.2　ベムペド酸の小児開発計画の概略

米国及び欧州の規制当局からの成人承認時の市販後コミットメントとして，本剤の導入元であるエスペリオン社により，表 1.5-2 に示す試験が実施中又は計画されている。

表 1.5-2　エスペリオン社で実施中または予定している小児試験

試験番号（相）	対象患者	投与量・投与期間	症例数	実施状況
1002-041（II）	小児[a] HeFH 患者	コホート 1（体重 16～30 kg 未満）：本剤 60 mg，90 mg（本剤 60 mg を 8 週間投与後，90 mg を 8 週間投与） コホート 2（体重 30～60 kg 未満）：本剤 120 mg，150 mg（本剤 120 mg を 8 週間投与後，150 mg を 8 週間投与） コホート 3（体重 60 kg 超）：本剤 180 mg（本剤 180 mg を 8 週間投与）	54 例	実施中
[redacted]（III）	小児 HeFH 患者	未定	未定	計画中
[redacted]（III）	小児 HoFH 患者	未定	未定	計画中

[a] 6 歳以上 18 歳未満

2023 年より 6 歳以上 18 歳未満の HeFH 患者を対象とした第II相試験（1002-041）が開始され，現在進行中である。第III相試験（[redacted]，[redacted]）の試験デザインは，1002-041 試験の結果に基づきエスペリオン社が決定する。

上記の状況から，本邦における小児開発計画は，エスペリオン社で実施中又は予定している小児試験を参考に，日本人小児 HeFH 患者を対象とした[redacted]試験を実施することを検討している。小児開発タイムライン案を図 1.5-3 に示した。小児計画の詳細については，エスペリオン社で実施している 1002-041 試験の結果を踏まえ，計画立案時点で別途相談することを考えている。

試験項目			
小児HeFH対象の薬物動態，薬力学及び安全性を評価する試験	第Ⅱ相	海外	1002-041試験
小児HeFH対象の有効性及び安全性を評価する験	第Ⅲ相	海外	[redacted]試験
小児HoFH対象の有効性及び安全性を評価する試験	第Ⅲ相	海外	[redacted]試験
小児HeFHの有効性及び安全性を評価する試験	第[redacted]相	国内	[redacted]試験

[redacted]

（20[redacted]年[redacted]月現在）

*：実施時期が確定している試験のみ，具体的な年月を示している。

図 1.5-3　小児開発タイムライン案

引用文献

1　日本小児科学会・日本動脈硬化学会合同小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン作成ワーキンググループ．小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2022；2022（要請に応じて提出）

2　厚生労働省．成人と合わせて評価可能な小児（10 歳又は 12 歳以上の小児）の臨床評価の留意点について（事務連絡　令和 2 年 6 月 30 日）

1.6　外国における使用状況等に関する資料

ベムペド酸は，2024 年 8 月末現在，米国，欧州，イギリス，スイス，トルコ，香港，タイ，ミャンマー，マカオの 34 の国又は地域で承認されている。

ベムペド酸の米国における剤形・含量，効能・効果，用法・用量を表 1.6-1 に，欧州における剤形・含量，効能・効果，用法・用量を表 1.6-2 示す。また，米国及び欧州の添付文書，企業中核データシート（CCDS）を添付する。

表 1.6-1　　米国におけるベムペド酸の剤形・含量，効能・効果，用法・用量

剤形・含量	NEXLETOLには以下の剤形がある • 錠剤：180 mg，白色～微黄白色の楕円形で，片面に「180」，もう片面に「ESP」と刻印されている。
効能・効果	NEXLETOL は以下を適応とする。 • 以下に該当し，推奨されるスタチン療法を受けられない成人患者（スタチン非服用患者を含む）の心筋梗塞及び冠動脈血行再建術のリスク低減： 　• 心血管疾患（CVD）と診断されている，又は 　• CVD イベントの発症リスクは高いが CVD と診断されていない • 食事療法の補助薬として，他の低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）低下薬との併用，又は LDL-C 低下薬との併用が不可の場合は NEXLETOL 単独による，ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症（HeFH）を含む原発性高脂血症の成人患者の LDL-C の低下
用法・用量	**推奨用量** NEXLETOLの推奨用量は，1日1回180 mgの経口投与とする。NEXLETOLは食事の有無にかかわらず投与できる。 NEXLETOL投与開始後8～12週間以内に脂質値を測定すること。
備考	2024年3月改訂

表 1.6-2　　欧州におけるベムペド酸の剤形・含量，効能・効果，用法・用量

剤形・含量	フィルムコーティング錠1錠中にベムペド酸180 mgを含有。 本剤に配合した公定書収載の添加剤 180 mgフィルムコーティング錠1錠中に乳糖28.5 mgを含有。
効能・効果	高コレステロール血症及び混合型脂質異常症 本剤は原発性高コレステロール血症（ヘテロ接合性家族性及び非家族性）又は混合型脂質異常症の成人に食事療法の補助として適応する。 • 最大耐用量のスタチンで LDL-C が目標値に達しない患者にスタチン又はスタチンとその他の脂質低下療法と併用投与する。 • スタチン不耐，又はスタチンが禁忌の患者に単剤投与又は他の脂質低下療法と併用投与する。 心血管疾患 本剤は LDL-C 値を低下させて心血管リスクを軽減させることを目的に，アテローム動脈硬化性心血管疾患を有する又はアテローム動脈硬化性心血管疾患リスクが高い成人に，他のリスク因子是正の補助として適応する。 • エゼチミブの併用有無を問わず，最大耐量のスタチンを投与されている患者に投与する。 • スタチン不耐，又はスタチンが禁忌の患者に単剤投与又はエゼチミブと併用投与する。
用法・用量	用量 本剤の推奨用量は，180 mgフィルムコーティング錠1錠の1日1回投与である。 *シンバスタチンとの併用投与* 本剤をシンバスタチンと併用投与する場合は，シンバスタチンの用量を最大20 mg/日（又は重度の高コレステロール血症を有し，心血管系合併症のリスクが高く，低用量では治療目標に達することができず，ベネフィットがリスクを上回ると予測される患者では40 mg/日）に制限すること。 特別な集団 *高齢患者* 高齢患者で用量調節は不要である。 *腎機能障害患者* 軽度又は中等度の腎機能障害患者で用量調節は不要である。重度の腎機能障害［推定糸球体濾過率（eGFR）＜30 mL/min/1.73 m^2と定義］患者について得られているデータは限られており，透析を受けている末期腎疾患（ESRD）患者を対象とした試験は実施していない。これらの患者に本剤を投与する際は，副作用の追加モニタリングが必要となる可能性がある。 *肝機能障害患者* 軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh A又はB）患者で用量調節は不要である。重度の肝機能障害（Child-Pugh C）患者のデータは得られていない。重度の肝機能障害患者では定期的な肝機能検査を考慮すること。 *小児集団* 18歳未満の小児における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。 用法 フィルムコーティング錠1錠を食事の有無にかかわらず経口投与する。錠剤は噛まずに飲み込むこと。
備考	2024年6月改訂

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use NEXLETOL® safely and effectively. See full prescribing information for NEXLETOL.

NEXLETOL (bempedoic acid) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2020

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1)	03/2024
Dosage and Administration (2.1)	03/2024
Contraindications (4)	03/2024
Warnings and Precautions (5.1, 5.2)	03/2024

----------INDICATIONS AND USAGE----------

NEXLETOL, an adenosine triphosphate-citrate lyase (ACL) inhibitor, is indicated:

- To reduce the risk of myocardial infarction and coronary revascularization in adults who are unable to take recommended statin therapy (including those not taking a statin) with:
  - established cardiovascular disease (CVD), or
  - a high risk for a CVD event but without established CVD. (1)
- As an adjunct to diet, in combination with other low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) lowering therapies, or alone when concomitant LDL-C lowering therapy is not possible, to reduce LDL-C in adults with primary hyperlipidemia, including heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH). (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

Administer 180 mg orally once daily with or without food. (2.1)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Tablets: 180 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

History of a serious hypersensitivity reaction to bempedoic acid or any of the excipients in NEXLETOL. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

Hyperuricemia: Elevations in serum uric acid have occurred. Assess uric acid levels periodically as clinically indicated. Monitor for signs and symptoms of hyperuricemia, and initiate treatment with urate-lowering drugs as appropriate. (5.1)

Tendon Rupture: Tendon rupture has occurred. Discontinue NEXLETOL at the first sign of tendon rupture. Avoid NEXLETOL in patients who have a history of tendon disorders or tendon rupture. (5.2)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Common adverse reactions in the (6.1):

- Primary hyperlipidemia trials (incidence ≥ 2% and more frequent than placebo) were upper respiratory tract infection, muscle spasms, hyperuricemia, back pain, abdominal pain or discomfort, bronchitis, pain in extremity, anemia, and elevated liver enzymes.
- Cardiovascular outcomes trial (incidence ≥ 2% and 0.5% greater than placebo) were hyperuricemia, renal impairment, anemia, elevated liver enzymes, muscle spasms, gout, and cholelithiasis.

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Esperion at 833-377-7633 (833 ESPRMED) or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch.*

----------DRUG INTERACTIONS----------

- *Simvastatin:* Avoid concomitant use of NEXLETOL with simvastatin greater than 20 mg. (7)
- *Pravastatin:* Avoid concomitant use of NEXLETOL with pravastatin greater than 40 mg. (7)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- *Pregnancy:* Based on mechanism of action, may cause fetal harm. (8.1)
- *Lactation:* Breastfeeding is not recommended with NEXLETOL. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling

Revised: 03/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hyperuricemia
5.2 Tendon Rupture
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Cardiovascular Outcomes Trial in Adults With CVD or at High Risk for CVD
14.2 Primary Hyperlipidemia in Adults
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

NEXLETOL is indicated:

- To reduce the risk of myocardial infarction and coronary revascularization in adults who are unable to take recommended statin therapy (including those not taking a statin) with:
  - established cardiovascular disease (CVD), or
  - a high risk for a CVD event but without established CVD.
- As an adjunct to diet, in combination with other low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) lowering therapies, or alone when concomitant LDL-C lowering therapy is not possible, to reduce LDL-C in adults with primary hyperlipidemia, including heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosage of NEXLETOL is 180 mg administered orally once daily. NEXLETOL can be taken with or without food.

After initiation of NEXLETOL, analyze lipid levels within 8 to 12 weeks.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

NEXLETOL is available as:

- Tablets: 180 mg, white to off-white, oval shaped, debossed with “180” on one side and “ESP” on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

NEXLETOL is contraindicated in patients with a prior serious hypersensitivity reaction to bempedoic acid or any of the excipients in NEXLETOL. Serious hypersensitivity reactions, such as angioedema, have occurred *[see Adverse Reactions (6.2)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hyperuricemia

NEXLETOL inhibits renal tubular OAT2 and may increase blood uric acid levels *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. In the primary hyperlipidemia trials *[see Clinical Studies (14.2)]*, 26% of NEXLETOL-treated patients with normal baseline uric acid values (versus 9.5% placebo) experienced hyperuricemia one or more times, and 3.5% of patients experienced clinically significant hyperuricemia reported as an adverse reaction (versus 1.1% placebo). Increases in uric acid levels usually occurred within the first 4 weeks of treatment initiation, persisted throughout treatment, and returned to baseline following discontinuation of treatment. After 12 weeks of treatment, the mean placebo-adjusted increase in uric acid compared to baseline was

0.8 mg/dL for patients treated with NEXLETOL. In the cardiovascular outcomes trial *[see Clinical Studies (14.1)]*, 16.4% of NEXLETOL-treated patients experienced clinically significant hyperuricemia reported as an adverse reaction (versus 8.2% placebo).

Elevated blood uric acid may lead to the development of gout. In the primary hyperlipidemia trials, gout was reported in 1.5% of patients treated with NEXLETOL and 0.4% of patients treated with placebo. In the cardiovascular outcomes trial, gout was reported in 3.2% of patients treated with NEXLETOL and 2.2% treated with placebo.

Advise patients to contact their healthcare provider if symptoms of hyperuricemia occur. Assess serum uric acid when clinically indicated. Monitor patients for signs and symptoms of hyperuricemia, and initiate treatment with urate-lowering drugs as appropriate.

5.2 Tendon Rupture

NEXLETOL is associated with an increased risk of tendon rupture or injury. In the primary hyperlipidemia trials *[see Clinical Studies (14.2)]*, tendon rupture occurred in 0.5% of patients treated with NEXLETOL versus 0% of placebo-treated patients and involved the rotator cuff (the shoulder), biceps tendon, or Achilles tendon. Tendon rupture occurred within weeks to months of starting NEXLETOL. In the cardiovascular outcomes trial *[see Clinical Studies (14.1)]*, tendon rupture events occurred in 1.2% of NEXLETOL-treated patients versus 0.9% of placebo-treated patients. Tendon rupture may occur more frequently in patients over 60 years of age, in those taking corticosteroid or fluoroquinolone drugs, in patients with renal failure, and in patients with previous tendon disorders.

Discontinue NEXLETOL immediately if the patient experiences rupture of a tendon. Consider discontinuing NEXLETOL if the patient experiences joint pain, swelling, or inflammation. Advise patients to rest at the first sign of tendinitis or tendon rupture and to contact their healthcare provider if tendinitis or tendon rupture symptoms occur. Consider alternative therapy in patients with a history of tendon disorders or tendon rupture.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Hyperuricemia *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Tendon Rupture *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The data in Table 1 reflect exposure to NEXLETOL in two placebo-controlled primary hyperlipidemia trials that included 2,009 patients treated with NEXLETOL for 52 weeks (median treatment duration of 52 weeks) *[see Clinical Studies (14.2)]*. The mean age for NEXLETOL-treated patients was 65 years, 29% were female, 95% were White, 3% were Black

or African American, 1% were Asian, and 1% were other races; 3% identified as Hispanic or Latino ethnicity. All patients received NEXLETOL 180 mg orally once daily plus maximally tolerated statin therapy alone or in combination with other lipid-lowering therapies. At baseline, 97% of patients had CVD and about 4% had a diagnosis of HeFH. Patients on simvastatin 40 mg/day or higher were excluded from the trials.

In the primary hyperlipidemia trials, adverse reactions led to discontinuation of treatment in 11% of NEXLETOL-treated patients and 8% of placebo-treated patients. The most common reasons for NEXLETOL treatment discontinuation were muscle spasms (0.5% versus 0.3% placebo), diarrhea (0.4% versus 0.1% placebo), and pain in extremity (0.3% versus 0.0% placebo). Adverse reactions reported in at least 2% of NEXLETOL-treated patients and more frequently than in placebo-treated patients are shown in Table 1.

Table 1. Adverse Reactions (≥ 2% and greater than placebo) in NEXLETOL-Treated Patients with Primary Hyperlipidemia and CVD or HeFH (Trials 2 and 3)

Adverse Reaction	Placebo[a] (N = 999) %	NEXLETOL[a] (N = 2,009) %
Upper respiratory tract infection	4.0	4.5
Muscle spasms	2.3	3.6
Hyperuricemia[b]	1.1	3.5
Back pain	2.2	3.3
Abdominal pain or discomfort[b]	2.2	3.1
Bronchitis	2.5	3.0
Pain in extremity	1.7	3.0
Anemia	1.9	2.8
Elevated liver enzymes[b]	0.8	2.1

[a]Background therapy included statin and ± other lipid-lowering therapies
[b]Grouped term that includes other related terms

In the cardiovascular outcomes trial, in which 7,001 patients were exposed to NEXLETOL and 6,964 patients were exposed to placebo for a median of 3.1 years *[see Clinical Studies, (14.1)]*, adverse reactions led to discontinuation of treatment in 11% of NEXLETOL-treated patients and 10% of placebo-treated patients. Adverse reactions reported in at least 2% of NEXLETOL-treated patients and 0.5% greater than than placebo are shown in Table 2.

Table 2. Adverse Reactions (≥ 2% and 0.5% greater than placebo) in NEXLETOL-Treated Patients with CVD or at High Risk for CVD (Trial 1)

Adverse Reaction	Placebo (N=6,964) %	NEXLETOL (N=7,001) %
Hyperuricemia[a]	8	16
Renal impairment[b]	9	11
Anemia	4	5
Elevated liver enzymes[a]	3	4
Muscle spasms	3	4
Gout	2	3
Cholelithiasis	1	2

[a] Grouped term that includes other related terms

[b] Renal impairment includes laboratory related terms including glomerular filtration rate decreased, blood creatinine increased and hematuria

Other Adverse Reactions

Tendon Rupture
In the hyperlipidemia trials, tendon rupture occurred in 0.5% of NEXLETOL-treated patients versus 0% of placebo-treated patients. In the cardiovascular outcomes trial, tendon rupture events occurred in 1.2% of NEXLETOL-treated patients versus 0.9% of placebo-treated patients.

Gout
In the hyperlipidemia trials, gout occurred in 1.5% of NEXLETOL-treated patients versus 0.4% of placebo-treated patients. In the cardiovascular outcomes trial, gout occurred in 3.2% of NEXLETOL-treated patients versus 2.2% of placebo-treated patients.

Laboratory Tests
NEXLETOL was associated with persistent changes in multiple laboratory tests that occurred within the first 4 weeks of treatment and returned to baseline following discontinuation of treatment.

Increase in Creatinine and Blood Urea Nitrogen
In the hyperlipidemia trials, there was a mean increase in serum creatinine of 0.05 mg/dL compared to baseline with NEXLETOL at Week 12. Approximately 3.8% of patients treated with NEXLETOL had blood urea nitrogen values that doubled (versus 1.5% placebo), and about 2.2% of patients had creatinine values that increased by 0.5 mg/dL (versus 1.1% placebo). In the cardiovascular outcomes trial, 7.1% of patients had creatinine values that increased by 0.5 mg/dL (versus 5.5% placebo) and 9.5% of patients in the NEXLETOL group had BUN values that increased $\geq$ 2x baseline (versus 6.2% placebo).

Decrease in Hemoglobin and Leukocytes
In the hyperlipidemia trials, approximately 5.1% of patients treated with NEXLETOL (versus 2.3% placebo) had decreases in hemoglobin levels of 2 or more g/dL and below the lower limit of normal on one or more occasion. Anemia was reported in 2.8% of patients treated with NEXLETOL and 1.9% of patients treated with placebo. Approximately 9.0% of NEXLETOL-treated patients with normal baseline leukocyte count had a decrease to less than the lower limit of normal on one or more occasion (versus 6.7% placebo). Leukocyte decrease was generally asymptomatic and did not require medical intervention. In the hyperlipidemia trials, there was a small imbalance in skin or soft tissue infections, including cellulitis (0.8% versus 0.4%), but there was no imbalance in other infections.

In the cardiovascular outcomes trial, 10.8% of patients (versus 7.4% placebo) had a decrease in hemoglobin of 2 or more g/dL and below the lower limit of normal. Anemia was reported in 4.7% of patients treated with NEXLETOL and 3.9% of patients treated with placebo. There were 9.3% of NEXLETOL-treated patients with a leukocyte count below the lower limit of normal (and normal at baseline) at any point (versus 6.8% placebo).

Increase in Platelet Count
In the hyperlipidemia trials, approximately 10.1% of patients (versus 4.7% placebo) had increases in platelet counts of 100× 10^9/L or more on one or more occasion. In the cardiovascular outcomes trial, 18.6% of patients in the NEXLETOL-treated group (versus 10.2% placebo) had an increase in platelet count of 100 x 10^9/L or more. Platelet count increase was asymptomatic and did not result in increased risk for thromboembolic events.

Increase in Liver Enzymes
In the hyperlipidemia trials, increases in hepatic transaminases (AST and/or ALT) were observed with NEXLETOL. In most cases, the elevations were transient and resolved or improved with continued therapy or after discontinuation of therapy. Increases to more than 3× the upper limit of normal (ULN) in AST occurred in 1.4% of patients treated with NEXLETOL versus 0.4% of placebo patients, and increases to more than 5× ULN occurred in 0.4% of NEXLETOL-treated versus 0.2% of placebo-treated patients. Increases in ALT occurred with similar incidence between NEXLETOL- and placebo-treated patients. Elevations in transaminases were generally asymptomatic and not associated with elevations ≥ 2× ULN in bilirubin or with cholestasis.

In the cardiovascular outcomes trial, the incidence of repeated and confirmed ALT and/or AST >3× ULN was 1.6% in the NEXLETOL-treated group (versus 1.0% placebo). A higher percentage of patients in the NEXLETOL-treated group had hepatic enzyme elevations versus placebo (4.5% versus 3.0%, respectively).

Increase in Creatine Kinase
In the hyperlipidemia trials, approximately 1.0% of patients (versus 0.6% placebo) had elevations of CK levels of 5 or more times the normal value on one or more occasions, and 0.4% of patients (versus 0.2% placebo) had elevations of CK levels of 10 or more times.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of NEXLETOL. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Immune System Disorders: Hypersensitivity reactions including: angioedema, wheezing, rash, and urticaria.

7 DRUG INTERACTIONS

Table 3 includes a list of drugs with clinically important drug interactions when administered concomitantly with NEXLETOL and instructions for preventing or managing them.

Table 3. Clinically Important Drug Interactions with NEXLETOL
Simvastatin

Clinical Impact:	Concomitant use of NEXLETOL with simvastatin causes an increase in simvastatin concentration and may increase the risk of simvastatin-related myopathy *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
Intervention:	Avoid concomitant use of NEXLETOL with simvastatin greater than 20 mg.
Pravastatin	
Clinical Impact:	Concomitant use of NEXLETOL with pravastatin causes an increase in pravastatin concentration and may increase the risk of pravastatin-related myopathy *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
Intervention:	Avoid concomitant use of NEXLETOL with pravastatin greater than 40 mg.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Discontinue NEXLETOL when pregnancy is recognized unless the benefits of therapy outweigh the potential risks to the fetus.

There are insufficient data on NEXLETOL use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, bempedoic acid was not teratogenic in rats and rabbits when administered at doses resulting in exposures up to 11 and 12 times, respectively, the human exposures at the maximum clinical dose, based on AUC *(see Data)*. NEXLETOL decreases cholesterol synthesis and possibly the synthesis of other biologically active substances derived from cholesterol; therefore, NEXLETOL may cause fetal harm when administered to pregnant women based on the mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. In addition, treatment of hyperlipidemia is not generally necessary during pregnancy. Atherosclerosis is a chronic process and the discontinuation of lipid-lowering drugs during pregnancy should have little impact on the outcome of long-term therapy of primary hyperlipidemia for most patients.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Report pregnancies to the Esperion Therapeutics, Inc. Adverse Event reporting line at 1-833-377-7633.

Data

Animal Data

Bempedoic acid was not teratogenic when given orally at doses of 60 and 80 mg/kg/day, resulting in 11 and 12 times the systemic exposure in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 180 mg to pregnant rats and rabbits, respectively. In an embryofetal

development study in rats, bempedoic acid was given orally to pregnant rats at 10, 30, and 60 mg/kg/day during the period of organogenesis from gestation day 6 to 17. There were increases in the incidence of non-adverse fetal skeletal variations (bent long bones and bent scapula and incomplete ossification) at doses ≥ 10 mg/kg/day (less than the clinical exposure) in the absence of maternal toxicity. At maternally toxic doses, bempedoic acid caused decreases in the numbers of viable fetuses, increases in post-implantation loss, and increased total resorptions at 60 mg/kg/day (11 times MRHD) and reduced fetal body weight at ≥ 30 mg/kg/day (4 times the MRHD). No adverse development effects were observed when bempedoic acid was given to pregnant rabbits during the period of organogenesis (gestation day 6 to 18) at doses up to 80 mg/kg/day (12 times MRHD).

In a pre- and post-natal development study in pregnant rats given oral doses of bempedoic acid at 5, 10, 20, 30 and 60 mg/kg/day throughout pregnancy and lactation (gestation day 6 to lactation day 20), there were adverse effects on delivery in the presence of maternal toxicity, including: increases in stillborn pups, reductions in numbers of live pups, pup survival, pup growth and slight delays in learning and memory at ≥ 10 mg/kg/day (at exposures equivalent to the MRHD).

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of NEXLETOL in human or animal milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. NEXLETOL decreases cholesterol synthesis and possibly the synthesis of other biologically active substances derived from cholesterol and may cause harm to the breastfed infant. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed infant, based on the mechanism of action, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with NEXLETOL *[see Use in Specific Populations (8.1), Clinical Pharmacology (12.1)]*.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of NEXLETOL have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Of the 3,009 adult patients in the primary hyperlipidemia trials of NEXLETOL, 1,753 (58%) were 65 years of age and older, while 478 (16%) were 75 years of age and older.

Of the 13,970 adult patients in the cardiovascular outcomes trial *[see Clinical Studies (14.2)]*, 8,204 (59%) were 65 years of age and older, while 2,107 (15%) were 75 years of age and older.

No overall differences in safety or effectiveness of NEXLETOL have been observed between patients 65 years of age and older and younger adult patients.

8.6 Renal Impairment

No dosage adjustment is necessary in patients with mild or moderate renal impairment. There is limited experience with NEXLETOL in patients with severe renal impairment

(eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2), and NEXLETOL has not been studied in patients with end-stage renal disease (ESRD) receiving dialysis *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Hepatic Impairment

No dosage adjustment is necessary in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh A or B) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) have not been studied.

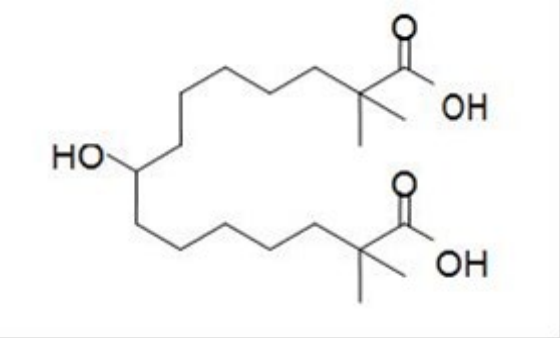
10 OVERDOSAGE

There is no clinical experience with NEXLETOL overdose. In the event of an overdosage, consider contacting the Poison Help line (1-800-222-1222) or a medical toxicologist for additional overdosage management recommendations.

11 DESCRIPTION

NEXLETOL tablets, for oral use, contain bempedoic acid, an adenosine triphosphate-citrate lyase (ACL) inhibitor. The chemical name for bempedoic acid is 8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethyl-pentadecanedioic acid. The molecular formula is $C_{19}H_{36}O_5$, and the molecular weight is 344.5 grams per mole. Bempedoic acid is a white to off-white crystalline powder that is highly soluble in ethanol, isopropanol and pH 8 phosphate buffer, and insoluble in water and aqueous solutions below pH 5.

Structural formula:



Each film-coated tablet of NEXLETOL contains 180 mg of bempedoic acid and the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, hydroxyl propyl cellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and sodium starch glycolate. The film coating comprises of partially hydrolyzed polyvinyl alcohol, polyethylene glycol, talc, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Bempedoic acid is an adenosine triphosphate-citrate lyase (ACL) inhibitor that lowers LDL-C by inhibition of cholesterol synthesis in the liver. ACL is an enzyme upstream of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase in the cholesterol biosynthesis pathway.

Bempedoic acid and its active metabolite, ESP15228, require coenzyme A (CoA) activation by very long-chain acyl-CoA synthetase 1 (ACSVL1) to ETC-1002-CoA and ESP15228-CoA, respectively. ACSVL1 is expressed primarily in the liver. Inhibition of ACL by ETC-1002-CoA results in decreased cholesterol synthesis in the liver and lowers LDL-C in blood via upregulation of low-density lipoprotein receptors.

12.2 Pharmacodynamics

Administration of bempedoic acid alone, or in combination with other lipid modifying agents, decreases LDL-C, non-high density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C), apolipoprotein B (apo B), and total cholesterol (TC) in patients with hyperlipidemia.

Cardiac Electrophysiology
At a dose of 240 mg (1.3 times the approved recommended dose), bempedoic acid does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

Bempedoic acid pharmacokinetic parameters are presented as the mean [standard deviation ± (SD)] unless otherwise specified. The steady-state maximum plasma concentration (C_{max}) and area under the curve (AUC) following multiple-dose administration of bempedoic acid at 180 mg/day were 20.6 ± 6.1 µg/mL and 289.0 ± 96.4 µg·h/mL, respectively. Bempedoic acid steady-state pharmacokinetics were generally linear over a range of > 60 mg to 220 mg (approximately 33% to 122% of the recommended dosage of 180 mg daily). There were no time-dependent changes in bempedoic acid pharmacokinetics following repeat administration at the recommended dosage, and bempedoic acid steady-state was achieved after 7 days. The mean accumulation ratio was approximately 2.3-fold.

The steady-state C_{max} and AUC of the active metabolite (ESP15228) of bempedoic acid were 2.8 ± 0.9 µg/mL and 51.2 ± 17.2 µg·h/mL, respectively. ESP15228 likely made a minor contribution to the overall clinical activity of bempedoic acid based on systemic exposure, relative potency, and pharmacokinetic properties.

Absorption
Pharmacokinetic data indicate that bempedoic acid is absorbed with a median time to maximum concentration of 3.5 hours when administered as NEXLETOL 180 mg tablets.

Effect of Food
Concomitant food administration had no effect on the oral bioavailability of bempedoic acid.

Distribution
The bempedoic acid apparent volume of distribution (V/F) was 18 L. Plasma protein binding of bempedoic acid, its glucuronide and its active metabolite, ESP15228, were 99.3%, 98.8% and 99.2%, respectively. Bempedoic acid does not partition into blood cells.

Elimination

The steady-state clearance (CL/F) of bempedoic acid was 11.2 mL/min after once-daily dosing; renal clearance of unchanged bempedoic acid represented less than 2% of total clearance. The mean ± SD half-life for bempedoic acid in humans was 21 ± 11 hours at steady-state.

Metabolism
The primary route of elimination for bempedoic acid is through metabolism of the acyl glucuronide. Bempedoic acid is also reversibly converted to an active metabolite (ESP15228) based on aldo-keto reductase activity observed *in vitro* from human liver. Mean plasma AUC metabolite/parent drug ratio for ESP15228 following repeat-dose administration was 18% and remained constant over time. Both compounds are converted to inactive glucuronide conjugates *in vitro* by UGT2B7. Bempedoic acid, ESP15228 and their respective conjugated forms were detected in plasma with bempedoic acid accounting for the majority (46%) of the $AUC_{0\text{-}48h}$ and its glucuronide being the next most prevalent (30%). ESP15228 and its glucuronide represented 10% and 11% of the plasma $AUC_{0\text{-}48h}$, respectively.

Excretion
Following single oral administration of 240 mg of bempedoic acid (1.3 times the approved recommended dose), approximately 70% of the total dose (bempedoic acid and its metabolites) was recovered in urine, primarily as the acyl glucuronide conjugate of bempedoic acid, and approximately 30% was recovered in feces. Less than 5% of the administered dose was excreted as unchanged bempedoic acid in feces and urine combined.

Specific Populations

Patients with Renal Impairment
Pharmacokinetics of bempedoic acid was evaluated in a single-dose pharmacokinetic study in subjects with varying degrees of renal function. The mean bempedoic acid AUC in subjects with mild renal impairment (n = 8) were 1.5-fold higher compared to those with normal renal function (n = 6). Relative to those with normal renal function, mean bempedoic acid AUCs were higher in patients with moderate (n = 5) or severe (n = 5) renal impairment by 2.3-fold and 2.4-fold, respectively.

A population pharmacokinetic analysis was performed on pooled data from all clinical trials (n = 2,261) to further evaluate the effects of renal function on the steady-state AUC of bempedoic acid. Compared to patients with normal renal function, the mean bempedoic acid exposures were higher in patients with mild or moderate renal impairment by 1.4-fold (90% CI: 1.3, 1.4) and 1.9-fold (90% CI: 1.7, 2.0), respectively. These differences were not clinically significant. Clinical studies of NEXLETOL did not include patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2) or patients with ESRD on dialysis *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Patients with Hepatic Impairment
The pharmacokinetics of bempedoic acid and its metabolite (ESP15228) was studied in patients with normal hepatic function or mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh A or B) following a single dose (n = 8/group). Compared to patients with normal hepatic function, the bempedoic acid mean C_{max} and AUC were decreased by 11% and 22%, respectively, in patients

with mild hepatic impairment and by 14% and 16%, respectively, in patients with moderate hepatic impairment. Compared to patients with normal hepatic function, the ESP15228 mean C_{max} and AUC were decreased by 13% and 23%, respectively, in patients with mild hepatic impairment and by 24% and 36%, respectively, in patients with moderate hepatic impairment. This is not expected to result in lower efficacy.

Bempedoic acid was not studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

Other Specific Populations
The pharmacokinetics of bempedoic acid were not affected by age, gender, race, or weight.

Drug Interaction Studies
Cytochrome P450 Substrates
In vitro metabolic interaction studies suggest that bempedoic acid, as well as its active metabolite and glucuronide forms are not metabolized by and do not interact with cytochrome P450 enzymes.

Transporter-mediated Drug Interactions
In vitro drug interaction studies suggest bempedoic acid, as well as its active metabolite and glucuronide form, are not substrates of commonly characterized drug transporters with the exception of bempedoic acid glucuronide, which is an OAT3 substrate. Bempedoic acid weakly inhibits OAT3 at high multiples of clinically relevant concentrations, and bempedoic acid and its glucuronide weakly inhibit OATP1B1, and OATP1B3 at clinically relevant concentrations. Bempedoic acid weakly inhibits OAT2 *in vitro*, which is likely the mechanism responsible for minor elevations in serum creatinine and uric acid *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Probenecid
Administration of bempedoic acid 180 mg with steady-state probenecid resulted in a 1.7- and a 1.2-fold increase in bempedoic acid AUC and C_{max}, respectively. AUC and C_{max} for bempedoic acid active metabolite (ESP15228) were increased 1.9- and 1.5-fold, respectively. These elevations are not clinically meaningful and do not impact dosing recommendations.

Statins
The pharmacokinetic interactions between bempedoic acid (at systemic exposure relevant to the indicated CVD population) and simvastatin 20 mg, atorvastatin 10 mg, pravastatin 40 mg, and rosuvastatin 10 mg were evaluated in clinical trials.

Simvastatin: Administration of simvastatin 20 mg with 240 mg of bempedoic acid or 40 mg with 180 mg of bempedoic acid in healthy subjects at steady-state resulted in approximately 2-fold (91% for 20 mg and 96% for 40 mg) and 1.5-fold (54% for 20 mg and 52% for 40 mg) increases in simvastatin acid AUC and C_{max}, respectively *[see Drug Interactions (7)]*.

Pravastatin: Administration of pravastatin 40 mg with steady-state bempedoic acid 240 mg in healthy subjects resulted in 99% (2-fold) and 104% (2-fold) increases in pravastatin acid AUC and C_{max}, respectively *[see Drug Interactions (7)]*.

Atorvastatin and Rosuvastatin: Elevations of 1.7-fold in AUC of atorvastatin, and rosuvastatin and/or their major metabolites were observed, suggesting a weak interaction. These elevations were generally within the individual statin exposures and do not impact dosing recommendations.

Ezetimibe
Increases in AUC and C_{max} for ezetimibe were less than 20% when a single dose of ezetimibe was taken with steady-state bempedoic acid. Total ezetimibe (ezetimibe and its glucuronide form) and ezetimibe glucuronide AUC and C_{max} increased approximately 1.6- and 1.8-fold, respectively. These elevations are not clinically meaningful and do not impact dosing recommendations.

Warfarin
In vitro studies indicate that bempedoic acid is not an inhibitor or inducer of CYP2C9. Because warfarin is primarily eliminated through CYP2C9, its pharmacokinetics is not expected to be altered by bempedoic acid.

Other
Bempedoic acid had no effect on the pharmacokinetics of metformin or the oral contraceptive Ortho-Novum 1/35.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Bempedoic acid was negative for mutagenicity in an *in vitro* Ames assay and negative for clastogenicity in the vitro human lymphocyte chromosome aberration assay. Bempedoic acid was negative in both *in vivo* mouse micronucleus and *in vivo* rat bone marrow micronucleus/liver comet assay. In a 2-year rat carcinogenicity study, Wistar rats were given oral doses of bempedoic acid at 3, 10 and 30 mg/kg/day. An increased incidence of liver hepatocellular adenomas and hepatocellular adenomas combined with carcinomas, thyroid gland follicular cell adenoma and follicular cell adenomas combined with carcinomas, and pancreatic islet cell adenomas combined with carcinomas were observed in male rats at the dose of 30 mg/kg/day (exposure equivalent to the maximum recommended human dose (MRHD), based on AUC). In a 2-year mice carcinogenicity study, CD-1 mice were given oral doses of bempedoic acid at 25, 75 and 150 mg/kg/day. Bempedoic acid-related increases in the incidence of liver hepatocellular adenomas, hepatocellular carcinomas and hepatocellular adenomas combined with carcinomas in male mice were observed at 75 and 150 mg/kg/day (exposures equivalent to the MRHD). Observations of liver and thyroid tumors are consistent with PPAR alpha agonism in rodents. The human relevance of pancreatic islet cell tumor findings is unknown.

In fertility and early embryofetal development study in rats, bempedoic acid was given orally to male and female rats at 10, 30 and 60 mg/kg/day. Males were dosed for 28 days prior to mating and females were dosed 14 days prior to mating through gestation day 7. No adverse effects on fertility were observed in females in the absence of maternal toxicity. No effects were observed

on male fertility outcomes, but decreases in sperm counts were observed at 60 mg/kg/day (9 times the MRHD).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Cardiovascular Outcomes Trial in Adults With CVD or at High Risk for CVD

Trial 1 (NCT02993406) was a randomized, double-blind, placebo-controlled, event-driven trial in 13,970 adult patients with established CVD (70%) or at high risk for a CVD event but without CVD (30%) who were not receiving recommended statin dosages. Patients with established CVD had documented history of coronary artery disease, symptomatic peripheral arterial disease, and/or cerebrovascular atherosclerotic disease. Patients without established CVD were considered at high risk for CVD based on meeting at least one of the following criteria:

(1) Diabetes mellitus (type 1 or type 2) in females over 65 years of age or males over 60 years of age;
(2) A Reynolds Risk score > 30% or a SCORE Risk score > 7.5% over 10 years. Reynolds risk score and SCORE risk score evaluate a 10-year risk of having a cardiovascular (CV) event. The Reynolds risk score is based on the following risk factors: sex, age, smoking status, systolic blood pressure, total cholesterol, HDL cholesterol, high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), and familial history of CVD events. LDL-C is an additional risk factor considered in SCORE risk score; or
(3) A coronary artery calcium score >400 Agatston units at any time in the past.

Patients were randomized 1:1 to receive either oral NEXLETOL 180 mg per day (n = 6,992) or placebo (n = 6,978), alone or as an add on to other background lipid-lowering therapies. Background therapy could include less than low-intensity statin dosages. Overall, 95.3% of adult patients were followed until the end of the trial or death. The median follow-up duration was 3.4 years.

Baseline Demographics and Disease Characteristics

At baseline, the mean age was 66 years (range 21 to 92 years), 59% were 65 years of age and older, 15% were 75 years of age and older, 48% were female, 91% were White, 2% were Black or African American, 4% were American Indian or Alaska Native, 2% were Asian, and 1% were other races; 17% identified as Hispanic or Latino ethnicity.

Selected additional baseline characteristics included hypertension (85%), diabetes mellitus (46%), current tobacco user (22%), eGFR < 60 mL/min per 1.73 m^2 (21%), and a mean body mass index of 30 kg/m^2. The mean baseline LDL-C was 139 mg/dL. At baseline, 38% of patients were taking at least one lipid-modifying therapy, including less than low-intensity statin dosages (23%), ezetimibe (12%), or fibrates (5%). Most patients were taking at least one other CV medication including acetylsalicylic acid (57%), selective beta blockers (52%), angiotensin converting enzyme inhibitors (40%), or angiotensin receptor blockers (32%).

Efficacy Results

The risk for the primary composite endpoint (MACE-4: time to first occurrence of CV death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or coronary revascularization; p= 0.0037) and the

key secondary composite endpoint (MACE-3: time to first occurrence of CV death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke; p= 0.0058) was significantly reduced in NEXLETOL-treated patients compared to placebo-treated patients (see Table 4). The difference between the NEXLETOL and placebo groups in mean percent change in LDL-C from baseline to Month 6 was -20% (95% CI: -21%, -19%).

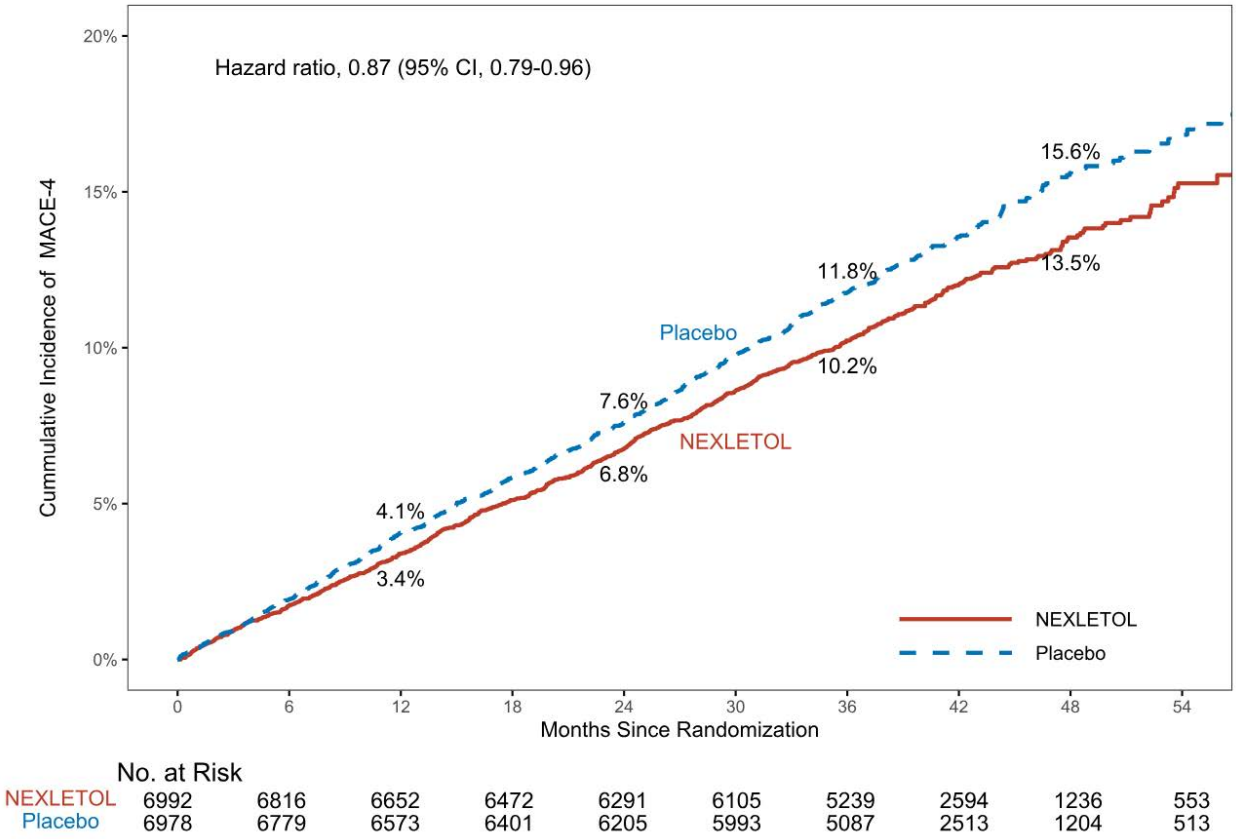
Table 4: Major Cardiovascular Events in Adults with Established CVD or at High Risk for CVD (Trial 1)

	NEXLETOL N=6,992	**Placebo N=6,978**	**NEXLETOL vs. Placebo**
Endpoint	**n (%)**	**n (%)**	**Hazard Ratio (95% CI)**
Primary Composite Endpoint			
Cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, coronary revascularization (MACE-4)	819 (11.7)	927 (13.3)	0.87 (0.79, 0.96)
Key Secondary Endpoint			
Cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke (MACE-3)	575 (8.2)	663 (9.5)	0.85 (0.76, 0.96)
Components of Primary Composite Endpoint			
Non-fatal myocardial infarction	236 (3.4)	317 (4.5)	0.73 (0.62, 0.87)
Coronary revascularization	435 (6.2)	529 (7.6)	0.81 (0.72, 0.92)
Non-fatal stroke	119 (1.7)	144 (2.1)	0.82 (0.64, 1.05)
Cardiovascular death	269 (3.8)	257 (3.7)	1.04 (0.88, 1.24)

CI = confidence interval; MACE = major adverse cardiac event.
[a]Hazard ratio and corresponding 95% CI were based on a Cox proportional hazard model fitting treatment as explanatory variable.
This table also presents the time to first occurrence for each of the components of MACE-4; patients may have been included in more than one category

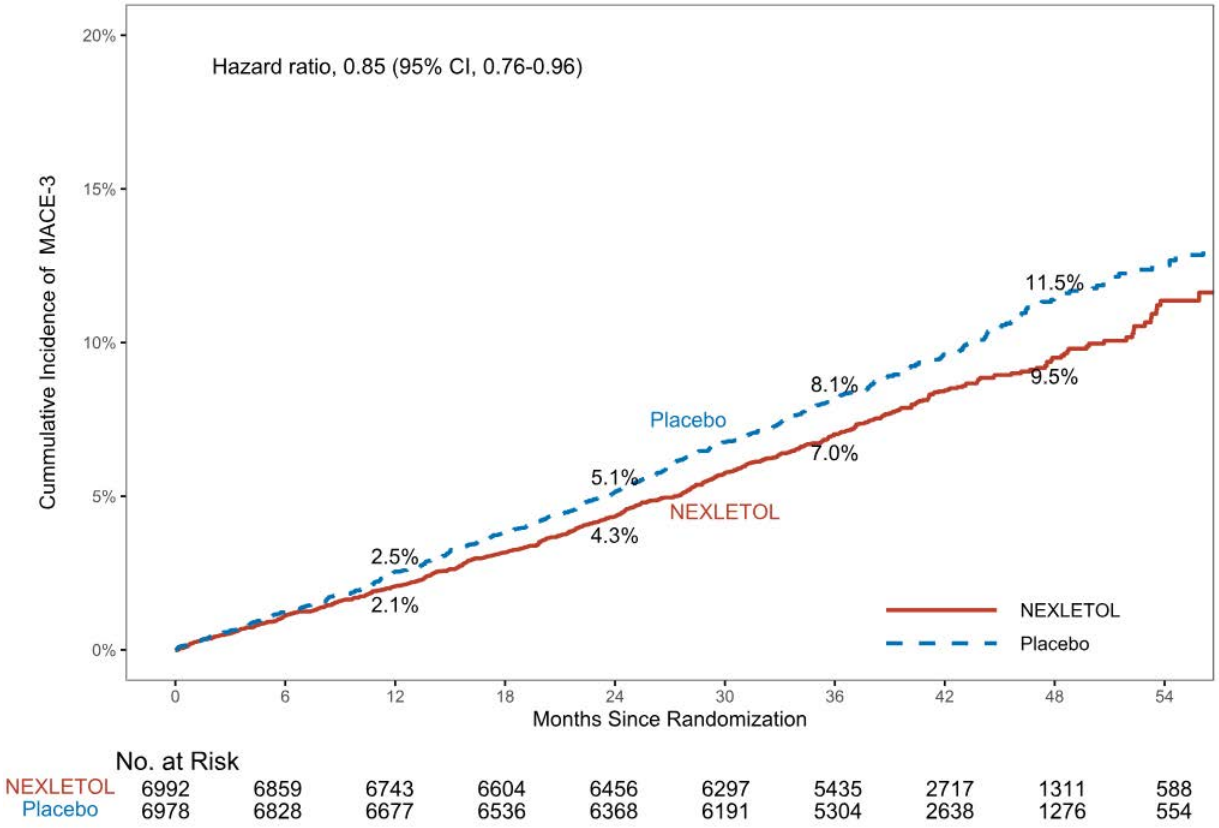
The Kaplan-Meier estimates of the cumulative incidence of the MACE-4 and MACE-3 endpoints are shown in Figure 1 and 2 below.

Figure 1: Cumulative Incidence of Primary Composite Endpoint (MACE-4) Over 4.5 Years in Adults with Established CVD or at High Risk for CVD (Trial 1)



MACE = major adverse cardiac event
MACE-4 was defined as the time to first occurrence of the composite endpoint of CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, or coronary revascularization.

Figure 2: Cumulative Incidence of Composite Endpoint (MACE-3) Over 4.5 Years in Adults with Established CVD or at High Risk for CVD (Trial 1)



MACE = major adverse cardiac event
MACE-3 was defined as time to first occurrence of the composite endpoint of CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke.

14.2 Primary Hyperlipidemia Trials in Adults

The efficacy of NEXLETOL as an adjunct to diet and statin therapy, to reduce elevated LDL-C in adults with primary hyperlipidemia (including HeFH) was investigated in two multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trials that enrolled 3,009 adult patients with HeFH or established CVD who were on maximally tolerated statin therapy (Trials 2 and 3). Demographics and baseline disease characteristics were balanced between the treatment arms in these trials. In both trials, the maximum LDL-C lowering effects occurred at Week 4. These results were consistent across all subgroups studied in any of the trials, including age, sex, race, ethnicity, region, history of diabetes, baseline LDL-C, body mass index (BMI), HeFH status, and background therapies.

Trial 2 (NCT02666664)

Trial 2 was a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, primary hyperlipidemia (52-week) trial in adult patients with HeFH and/or CVD. Efficacy of NEXLETOL was evaluated at Week 12. The trial included 2,230 patients randomized 2:1 to receive either oral NEXLETOL (n = 1,488) or placebo (n = 742) as add-on to a maximally

tolerated lipid-lowering therapy. Maximally tolerated lipid-lowering therapy was defined as a maximally tolerated statin dose alone or in combination with other lipid-lowering therapies. Patients were stratified by presence of HeFH and by baseline statin intensity. Patients on simvastatin 40 mg per day or higher and patients taking PCSK9 inhibitors were excluded from the trial.

Baseline Demographics and Disease Characteristics: Overall, the mean age at baseline was 66 years (range: 24 to 88 years), 61% were 65 years of age and older, 27% were female, 96% were White, 3% were Black or African American , and 1% were Asian; 2% identified as Hispanic or Latino ethnicity. Ninety-five percent (95%) of patients had established CVD, and 5% of patients had HeFH. Twenty-nine percent (29%) of patients had diabetes at baseline. The mean baseline LDL-C was 103.2 mg/dL. At the time of randomization, all patients were receiving statin therapy and 50% were receiving high-intensity statin therapy.

Efficacy Results: The primary efficacy outcome measure of the trial was the percent change from baseline to Week 12 in LDL-C. The difference between the NEXLETOL and placebo groups in mean percent change in LDL-C from baseline to Week 12 was -18% (95% CI: -20%, -16%; $p < 0.001$). High-density lipoprotein (HDL) and triglycerides (TG) were examined as exploratory endpoints and were not included in the statistical hierarchy. The difference between the NEXLETOL and placebo groups in mean percent change from baseline to Week 12 was -6% for HDL and median percent change from baseline to Week 12 was +3% for TG. For additional results see Table 4 and Figure 3.

Table 4: Lipid Parameters in Adult Patients with HeFH and/or CVD on Maximally Tolerated Statin Therapy (Mean % Change from Baseline to Week 12 in Trial 2)

	LDL-C[b,c]	Non-HDL-C[c]	apo B[c]	TC[c]
NEXLETOL (180 mg/day; n = 1488[a])	-17	-12	-9	-10
Placebo (n = 742[a])	2	2	3	1
Mean Difference from Placebo (95% CI)	-18 (-20, -16)	-13 (-15, -12)	-12 (-14, -10)	-11 (-13, -10)

apo B = apolipoprotein B; CI = confidence interval; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; TC = total cholesterol.
Background statin: atorvastatin, simvastatin, pravastatin, and/or other lipid-lowering therapies

a. Number of randomized subjects at baseline
b. 4.3% of subjects on NEXLETOL and 2.3% of patients on placebo had missing LDL-C data at primary endpoint (Week 12). By the end of the trial (Week 52), 8.3% of patients on NEXLETOL and 7.7% of patients on placebo had missing LDL-C measurements.
c. Percent change from baseline was analyzed using analysis of covariance (ANCOVA), with treatment and randomization strata (HeFH versus CVD, and high intensity statin versus other statin) as factors and baseline lipid parameter as a covariate. Missing data for LDL-C, non-HDL-C, TC and apo B were imputed through multiple imputation using a pattern mixture model (PMM) account for treatment adherence.

Trial 3 (NCT02991118)

Trial 3 was a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, primary hyperlipidemia (52-week) trial in patients with HeFH and/or CVD. Efficacy of NEXLETOL was evaluated at Week 12. The trial included 779 patients randomized 2:1 to receive either oral

NEXLETOL (n = 522) or placebo (n = 257) as add-on to a maximally tolerated lipid-lowering therapy. Maximally tolerated lipid-lowering therapy was defined as a maximally tolerated statin dose alone or in combination with other lipid-lowering therapies. Patients were stratified by presence of HeFH and baseline statin intensity. Patients on simvastatin 40 mg/day or higher were excluded from the trial.

Baseline Demographics and Disease Characteristics: Overall, the mean age at baseline was 64 years (range: 28 to 91 years), 51% were 65 years of age and older, 36% were female, 94% were White, 5% were Black or African American, and 1% were Asian; 8% identified as Hispanic or Latino ethnicity. Ninety-five percent (95%) of patients had established CVD, and 5% of patients had HeFH. Thirty percent (30%) of patients had diabetes at baseline. The mean baseline LDL-C was 120.4 mg/dL. At the time of randomization, 90% of patients were receiving statin therapy, 53% were receiving high-intensity statin therapy, and 0.3% were receiving PCSK9 inhibitors.

Efficacy Results: The primary efficacy outcome measure of the trial was the percent change from baseline to Week 12 in LDL-C. The difference between the NEXLETOL and placebo groups in mean percent change in LDL-C from baseline to Week 12 was -17% (95% CI: -21%, -14%; $p < 0.001$). HDL and TG were exploratory endpoints and not included in the statistical hierarchy. The difference between the NEXLETOL and placebo groups in mean percent change from baseline to Week 12 was -6% for HDL and the median percent change from baseline was -2% for TG. For additional results see Table 5 and Figure 3.

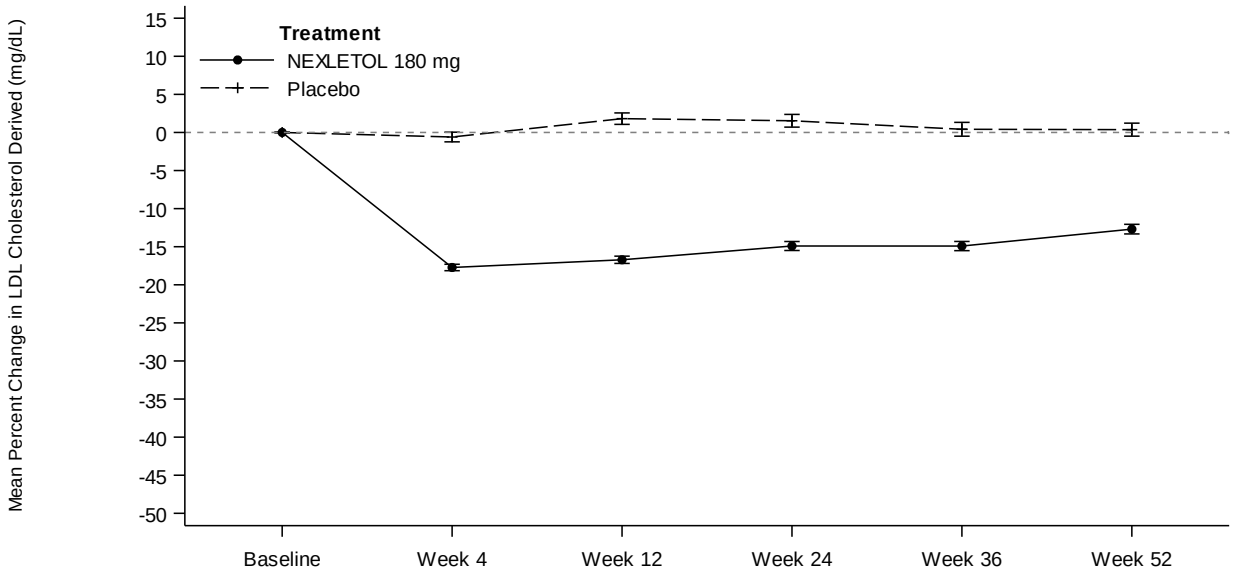
Table 5. Lipid Parameters in Adult Patients with HeFH and/or CVD on Maximally Tolerated Statin Therapy (Mean % Change from Baseline to Week 12 in Trial 3)

	LDL-C[b,c]	Non-HDL-C[c]	apo B[c]	TC[c]
NEXLETOL (180 mg/day; n = 522[a])	-15	-11	-9	-10
Placebo (n = 257[a])	2	2	4	1
Difference from Placebo (95% CI)	-17 (-21, -14)	-13 (-16, -10)	-13 (-16, -10)	-11 (-14, -9)

apo B = apolipoprotein B; CI = confidence interval; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; TC = total cholesterol.
Background statin: atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, and lovastatin ± other lipid-lowering therapies

a. Number of randomized patients at baseline
b. 4.6% of patients on NEXLETOL and 1.6% of patients on placebo had missing LDL-C data at primary endpoint (Week 12). By the end of the trial (Week 52), 10.5% of patients on NEXLETOL and 7.8% of patients on placebo had missing LDL-C measurements.
c. Percent change from baseline was analyzed using analysis of covariance (ANCOVA), with treatment and randomization strata (HeFH versus CVD, and high intensity statin versus other statin) as factors and baseline lipid parameter as a covariate. Missing data for LDL-C, non-HDL-C, TC and apo B were imputed through multiple imputation using a pattern mixture model (PMM) account for treatment adherence.

Figure 3: Mean Percent Change from Baseline in LDL-C Over 52 Weeks in Adult Patients with HeFH and/or CVD on Maximally Tolerated Statin Treated with NEXLETOL or Placebo (Trial 2 and Trial 3)



No. of Subjects (n)						
NEXLETOL 180 mg	2010	1934	1922	1882	1491	1831
Placebo	999	980	978	954	756	922

LDL-C derived is calculated from the Friedewald equation: LDL-C = TC - HDL-C - TG/5 in mg/dL.
The error bars represent standard error.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

NEXLETOL tablets are supplied as follows:

Tablet Strength	Description	Package Configuration	NDC No.
180 mg	White to off white and oval, debossed with “180” on one side and “ESP” on the other side	Bottle of 30 tablets with child-resistant cap	72426-118-03
		Bottle of 90 tablets with child-resistant cap	72426-118-09

Storage and Handling

Store at 68°F to 77°F (20°C to 25°C); excursions permitted to 59°F to 86°F (15°C to 30°C) *[see USP Controlled Room Temperature]*. Store and dispense in the original package.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Risk of Hyperuricemia
Advise patients of the risk of elevated serum uric acid levels, including development of gout. Inform patients that serum uric acid levels may be monitored during treatment with NEXLETOL. Patients with signs or symptoms of hyperuricemia should contact their healthcare provider if symptoms occur *[See Warnings and Precautions (5.1)]*

Risk of Tendon Rupture
Inform patients of the risk of tendon rupture. Advise patients to rest at the first sign of tendinitis or tendon rupture and to immediately contact their healthcare provider if tendinitis or tendon rupture symptoms occur *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Risk of Myopathy with Concomitant Use of Simvastatin or Pravastatin
Advise patients to notify their healthcare provider(s) if they are taking, or plan to take simvastatin or pravastatin. The risk of myopathy occurring with the use of simvastatin or pravastatin may be increased when taken with NEXLETOL *[see Drug Interactions (7)]*.

Pregnancy
Advise pregnant women of the potential risk to a fetus based on NEXLETOL's mechanism of action. Advise females to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy. Advise patients that there is a pregnancy safety study that monitors pregnancy outcomes in patients exposed to NEXLETOL during pregnancy. Encourage these patients to report their pregnancy to Esperion at 1-833-377-7633 *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Manufactured for:
Esperion Therapeutics, Inc.
3891 Ranchero Drive, Suite 150
Ann Arbor, MI 48108

NEXLETOL® (bempedoic acid) tablets
© 2024 Esperion Therapeutics, Inc.

ESPERION®

PATIENT INFORMATION
NEXLETOL® (NEX-le-tol)
(bempedoic acid)
tablets, for oral use

What is NEXLETOL?

NEXLETOL is a prescription medicine used:

- to lower the risk of heart attack and heart procedures like stent placement or bypass surgery, in adults who are unable to take recommended statin treatment (a cholesterol-lowering medicine), or are not taking a statin, who:
  - have known heart disease, or
  - are at high risk for heart disease but without known heart disease.
- along with diet and other cholesterol-lowering medicines, or alone when use with other cholesterol-lowering medicines is not possible, to reduce low-density lipoprotein (LDL, or bad cholesterol) in adults with high blood cholesterol levels called primary hyperlipidemia, including a type of high blood cholesterol called heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH).

It is not known if NEXLETOL is safe and effective in children.

Do not take NEXLETOL if you are allergic to bempedoic acid or any of the ingredients in NEXLETOL. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients in NEXLETOL. Stop taking NEXLETOL and call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away if you have any signs or symptoms of an allergic reaction including:

- swelling of your face, lips, mouth or tongue
- wheezing
- severe itching
- fast heart beat or pounding in your chest
- trouble breathing
- skin rashes, redness, or swelling
- dizziness or fainting

Before you start taking NEXLETOL, tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:

- have or had gout.
- have or had tendon problems.
- are pregnant or think you may be pregnant. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant while taking NEXLETOL. You and your healthcare provider will decide if you should take NEXLETOL while you are pregnant. If you are pregnant during NEXLETOL treatment, you are encouraged to call Esperion at 1-833-377-7633 to share information about the health of you and your baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if NEXLETOL passes into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will take NEXLETOL or breastfeed. You should not do both.
- have severe kidney problems.
- have severe liver problems.

NEXLETOL may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how NEXLETOL works. **Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.**

Especially tell your healthcare provider if you take or plan to take simvastatin or pravastatin (other cholesterol-lowering medicines). Taking simvastatin or pravastatin with NEXLETOL may increase your risk of developing muscle pain or weakness (myopathy).

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take NEXLETOL?

- Take NEXLETOL exactly as your healthcare provider tells you to take it. Check with your healthcare provider or pharmacist if you are not sure.
- Take 1 NEXLETOL tablet by mouth each day.
- You may take NEXLETOL with or without food.
- Your healthcare provider may do blood tests to check your LDL-C levels between 8 to 12 weeks after starting treatment with NEXLETOL.
- In case of overdose, get medical help or contact a live Poison Center expert right away at 1-800-222-1222. Advice is also available online at poisonhelp.org.

What are possible side effects of NEXLETOL?
NEXLETOL may cause serious side effects, including:

- **increased levels of uric acid in your blood (hyperuricemia).** This can happen within 4 weeks of you starting NEXLETOL and continue throughout your treatment. Your healthcare provider may monitor your blood uric acid levels while you are taking NEXLETOL. High levels of blood uric acid may lead to gout. Call your healthcare provider if you have the following symptoms of hyperuricemia and gout:
  - severe foot pain especially in the toe joint
  - warm joints
  - swelling
  - tender joints
  - joint redness
- **tendon rupture or injury. Tendon problems can happen in people who take NEXLETOL.** Tendons are tough cords of tissue that connect muscles to bones. Symptoms of tendon problems may include pain, swelling, tears, and inflammation of tendons, most commonly with the rotator cuff (the shoulder), the biceps tendon (upper arm), and Achilles tendon at the back of the ankle. This can also happen with other tendons. Tendon ruptures can happen within weeks or months of starting NEXLETOL.
  - **The risk of getting tendon problems while you take NEXLETOL is higher if you:**
    - are over 60 years of age
    - are taking antibiotics (fluoroquinolones)
    - have had tendon problems
    - are taking steroids (corticosteroids)
    - have renal failure
  - **Stop taking NEXLETOL immediately and get medical help right away if you get any of the following signs or symptoms of a tendon rupture:**
    - hear or feel a snap or pop in a tendon area
    - bruising right after an injury in a tendon area
    - unable to move the affected area or put weight on the affected area

    Avoid exercise and using the affected area.

The most common side effects of NEXLETOL in people with primary hyperlipidemia include:

- symptoms of the common cold, flu, or flu-like symptoms
- muscle spasms
- back pain
- stomach pain
- bronchitis
- pain in shoulder, legs, or arms
- anemia
- increased liver enzymes

The most common side effects of NEXLETOL in people with heart problems include:

- kidney problems
- anemia
- increased liver enzymes
- muscle spasms
- gallstones

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away. These are not all the possible side effects of NEXLETOL.

For more information, ask your healthcare provider or pharmacist. **Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.**

How should I store NEXLETOL?

- Store NEXLETOL in the original package at room temperature between 68ºF to 77ºF (20ºC to 25ºC).

Keep NEXLETOL and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of NEXLETOL.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. **Do not** use NEXLETOL for a condition for which it was not prescribed. **Do not** give NEXLETOL to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.
You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about NEXLETOL that is written for healthcare professionals.

What are the ingredients in NEXLETOL?

- **active ingredient:** bempedoic acid
- **inactive ingredients:** colloidal silicon dioxide, hydroxyl propyl cellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and sodium starch glycolate
- **tablet coating:** partially hydrolyzed polyvinyl alcohol, polyethylene glycol, talc, and titanium dioxide

Manufactured for:
Esperion Therapeutics, Inc.
3891 Ranchero Drive, Suite 150
Ann Arbor, MI 48108

© 2024 Esperion Therapeutics, Inc.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Revised: 03/2024

添付文書の重要事項

この重要事項にはNEXLETOL®の安全かつ有効な使用に必要なすべての情報が含まれているわけではない。NEXLETOLの添付文書全文を参照すること。

NEXLETOL（ベムペド酸）錠（経口用）
初回米国承認：2020年

----------最近の主な変更点----------

効能・効果(1)	2024年3月
用法・用量(2.1)	2024年3月
禁忌(4)	2024年3月
警告及び使用上の注意(5.1, 5.2)	2024年3月

----------効能・効果----------

アデノシン三リン酸クエン酸リアーゼ（ACL）阻害薬であるNEXLETOLは，以下を適応とする。

- 以下のいずれかに該当し，推奨されるスタチン療法を受けられない成人患者（スタチン非服用患者を含む）の心筋梗塞及び冠動脈血行再建術のリスク低減：
  - 心血管疾患（CVD）と診断されている
  - CVDイベントの発症リスクは高いがCVDと診断されていない(1)
- 食事療法の補助薬として，他の低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）低下薬との併用，又はLDL-C低下薬との併用が不可の場合はNEXLETOL単独による，ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症（HeFH）を含む原発性高脂血症の成人患者のLDL-Cの低下(1)

----------用法・用量----------

180 mgを1日1回食事の有無にかかわらず経口投与する。(2.1)

----------剤形及び含量----------

錠剤：180 mg (3)

----------禁忌----------

ベムペド酸又はNEXLETOLの添加剤に対する重篤な過敏症反応の既往歴がある患者。(4)

----------警告及び使用上の注意----------

*高尿酸血症：*血清中の尿酸値の上昇が発現している。臨床上必要と考えられる場合は尿酸値を定期的に測定すること。高尿酸血症の徴候及び症状をモニターし，必要に応じて尿酸降下薬の投与を開始する。(5.1)
*腱断裂：*腱断裂が発現している。腱断裂の最初の徴候が認められた時点でNEXLETOLの服用を中止すること。腱障害又は腱断裂の既往がある患者へのNEXLETOLの投与は避ける。(5.2)

----------副作用----------

下記試験において多く認められた副作用は以下のとおりである(6.1)。

- 原発性高脂血症試験で認められた副作用（発現割合が2%以上で，かつプラセボより高い）は，上気道感染，筋痙縮，高尿酸血症，背部痛，腹痛又は腹部不快感，気管支炎，四肢痛，貧血，肝酵素増加であった。
- 心血管アウトカム試験で認められた副作用（発現割合が2%以上で，かつプラセボより0.5%超高い）は，高尿酸血症，腎機能障害，貧血，肝酵素増加，筋痙縮，痛風，胆石症であった。

副作用の疑いがある場合は，エスペリオン社［833-377-7633（833 ESPRMED）］又はFDA（1-800-FDA-1088又は*www.fda.gov/medwatch*）まで連絡すること。

----------薬物相互作用----------

- *シンバスタチン：*NEXLETOLと20 mgを超える用量のシンバスタチンを併用しないこと。(7)
- *プラバスタチン：*NEXLETOLと40 mgを超える用量のプラバスタチンを併用しないこと。(7)

----------特定の患者集団への投与----------

- *妊娠*：作用機序に基づき，胎児に有害作用を及ぼす可能性がある。(8.1)
- *授乳*：NEXLETOL服用中の授乳は推奨されない。(8.2)

患者に伝えるべき情報及びFDA承認済みの患者向け添付文書情報については17項参照のこと。

改訂日：2024年3月

添付文書全文：目次*

1 効能・効果
2 用法・用量
2.1 推奨用量
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 高尿酸血症
5.2 腱断裂
6 副作用
6.1 臨床試験結果
6.2 市販後の使用経験
7 薬物相互作用
8 特定の患者集団への投与
8.1 妊娠
8.2 授乳
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 腎機能障害
8.7 肝機能障害
10 過量投与
11 性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性試験
13.1 がん原性，変異原性，受胎能障害
14 臨床試験
14.1 CVD又はCVDリスクの高い成人患者を対象とする心血管アウトカム試験
14.2 成人の原発性高脂血症
16 包装/保管及び取り扱い上の注意
17 患者に伝えるべき情報

***添付文書全文から省かれた項目又は小項目は記載されていない。**

添付文書全文

1　効能・効果

NEXLETOLは以下を適応とする。

- 以下に該当し，推奨されるスタチン療法を受けられない成人患者（スタチン非服用患者を含む）の心筋梗塞及び冠動脈血行再建術のリスク低減：
  - 心血管疾患（CVD）と診断されている，又は
  - CVDイベントの発症リスクは高いがCVDと診断されていない
- 食事療法の補助薬として，他の低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）低下薬との併用，又はLDL-C低下薬との併用が不可の場合はNEXLETOL単独による，ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症（HeFH）を含む原発性高脂血症の成人患者のLDL-Cの低下

2　用法・用量

2.1　推奨用量

NEXLETOLの推奨用量は，1日1回180 mgの経口投与とする。NEXLETOLは食事の有無にかかわらず投与できる。

NEXLETOL投与開始後8～12週間以内に脂質値を測定すること。

3　剤形及び含量

NEXLETOLには以下の剤形がある

- 錠剤：180 mg，白色～微黄白色の楕円形で，片面に「180」，もう片面に「ESP」と刻印されている。

4　禁忌

NEXLETOLは，ベムペド酸又はNEXLETOLの添加剤に対する重篤な過敏症反応の既往歴がある患者では禁忌である。血管浮腫などの重篤な過敏症反応が発現している*［副作用（6.2）参照］*。

5　警告及び使用上の注意

5.1　高尿酸血症

NEXLETOLは腎尿細管のOAT2を阻害し，血中尿酸高値をきたす可能性がある*［臨床薬理（12.3）参照］*。原発性高脂血症試験*［臨床試験（14.2）参照］*において，ベースラインの尿酸値が正常であったNEXLETOL群の患者の26%（プラセボ群では9.5%）で高尿酸血症が1回以上発現し，NEXLETOL群の3.5%（プラセボ群では1.1%）で副作用として臨床的に意義のある高尿酸血症が報告された。尿酸値の上昇は通常服用開始から4週間以内に発現し，服用期間を通して継続し，服用中止後にベースライン値まで回復した。12週間の服用後，NEXLETOL群におけるベ

ースラインからの尿酸値の平均上昇量はプラセボ群に対して調整したとき0.8 mg/dLであった。心血管アウトカム試験［*臨床試験（14.1）参照*］では，NEXLETOL群の16.4%（プラセボ群では8.2%）で，副作用として臨床的に意義のある高尿酸血症が報告された。

血中尿酸高値によって痛風発症の可能性がある。原発性高脂血症試験では，痛風がNEXLETOL群の1.5%及びプラセボ群の0.4%で報告された。心血管アウトカム試験では，痛風はNEXLETOL群の3.2%，プラセボ群の2.2%で報告された。

高尿酸血症の症状が現れた場合は医療機関に連絡するよう患者を指導すること。臨床上必要と考えられる場合は血清尿酸値を測定すること。高尿酸血症の徴候及び症状をモニターし，必要に応じて尿酸降下薬の投与を開始する。

5.2　腱断裂

NEXLETOLは，腱断裂又は腱損傷のリスクの増加と関連している。原発性高脂血症試験［*臨床試験（14.2）参照*］において，腱断裂がNEXLETOL群の0.5%で発現したのに対しプラセボ群では0%であり，回旋筋腱板（肩），二頭筋腱，アキレス腱などの断裂が報告された。腱断裂はNEXLETOL服用開始の数週間から数ヵ月以内に生じた。心血管アウトカム試験［*臨床試験（14.1）参照*］では，腱断裂イベントはNEXLETOL群の1.2%，プラセボ群の0.9%で発現した。腱断裂は60歳超の高齢患者，副腎皮質ステロイド又はフルオロキノロン系薬を服用中の患者，腎不全を有する患者，腱障害の既往がある患者で高頻度に発現する可能性がある。

腱断裂が発現した患者ではNEXLETOLの服用を直ちに中止すること。関節に疼痛，腫脹又は炎症をきたした患者ではNEXLETOLの服用中止を考慮する。腱炎又は腱断裂の最初の徴候を認めた場合は休養し，腱炎又は腱断裂の症状が現れた場合は医療機関に連絡するよう患者を指導すること。腱障害又は腱断裂の既往がある患者には別の治療法を検討する。

6　副作用

以下の臨床的に意義のある副作用については，本添付文書の他の項に記載されている。

- 高尿酸血症［*警告及び使用上の注意（5.1）参照*］
- 腱断裂［*警告及び使用上の注意（5.2）参照*］

6.1　臨床試験結果

臨床試験はさまざまな異なる条件下で実施されるため，ある薬剤の臨床試験での副作用発現割合を別の薬剤の臨床試験での発現割合と直接比較することはできず，実臨床での発現割合を反映しない可能性がある。

表 1に記載するデータは，NEXLETOLを52週間服用した患者2,009例を含む，プラセボ対照の2つの原発性高脂血症試験（服用期間の中央値は52週間）で得られた［*臨床試験（14.2）参照*］。NEXLETOL群の平均年齢は65歳，29%が女性，95%が白人，3%が黒人又はアフリカ系アメリカ人，1%がアジア人，1%がその他の人種であった。そのうち3%がヒスパニック系又はラテン系と特定された。最大耐用量のスタチンのみとの併用又は最大耐用量のスタチン及び他の脂質低下薬との併用により，すべての患者がNEXLETOL 180 mgを1日1回服用した。ベースラインでは，患者の97%がCVDを有し，約4%がHeFHの診断を受けていた。シンバスタチンを1日40 mg以上の用

量で服用している患者は試験から除外された。

原発性高脂血症試験では，治験薬の投与中止に至った副作用がNEXLETOL群の11%，プラセボ群の8%で発現した。NEXLETOLの投与中止理由で最も多かったのは筋痙縮（0.5%，プラセボ群では0.3%），下痢（0.4%，プラセボ群では0.1%），四肢痛（0.3%，プラセボ群では0.0%）であった。NEXLETOL群の2%以上で報告され，かつプラセボ群よりも高い割合で報告された副作用を表 1に示す。

表 1：　NEXLETOL群の原発性高脂血症及びCVD又はHeFHを有する患者で報告された副作用（発現割合2%以上かつプラセボ群よりも高頻度）（試験2及び試験3）

副作用	プラセボ[a] (999例) %	NEXLETOL[a] (2,009例) %
上気道感染	4.0	4.5
筋痙縮	2.3	3.6
高尿酸血症[b]	1.1	3.5
背部痛	2.2	3.3
腹痛又は腹部不快感[b]	2.2	3.1
気管支炎	2.5	3.0
四肢痛	1.7	3.0
貧血	1.9	2.8
肝酵素増加[b]	0.8	2.1

[a] 基礎療法にはスタチン単独及び±他の脂質低下薬との併用が含まれる
[b] 他の関連用語を含むグループ語

心血管アウトカム試験では，患者7,001例がNEXLETOLを，6,964例がプラセボを3.1年間（中央値）投与され*［臨床試験（14.1）参照］*，NEXLETOL群の11%及びプラセボ群の10%が副作用により投与中止に至った。NEXLETOL群で2%以上かつプラセボ群より0.5%超報告され，発現割合が高かった副作用を表 2に示す。

表 2：　NEXLETOL群のCVD又はCVD高リスクの患者で報告された副作用（発現割合2%以上かつプラセボ群より0.5%超高い）（試験1）

副作用	プラセボ (6,964例) %	NEXLETOL (7,001例) %
高尿酸血症[a]	8	16
腎機能障害[b]	9	11
貧血	4	5
肝酵素増加[a]	3	4
筋痙縮	3	4
痛風	2	3
胆石症	1	2

[a] 他の関連用語を含むグループ語

[b] 腎機能障害には，糸球体濾過率減少，血中クレアチニン増加及び血尿を含む臨床検査関連用語が含まれる

その他の副作用

腱断裂

原発性高脂血症試験では，腱断裂の発現割合はNEXLETOL群の0.5%に対しプラセボ群では0%であった。心血管アウトカム試験では，腱断裂イベントの発現割合はNEXLETOL群の1.2%に対しプラセボ群では0.9%であった。

痛風

原発性高脂血症試験では，痛風の発現割合はNEXLETOL群の1.5%に対しプラセボ群では0.4%であった。心血管アウトカム試験では，痛風の発現割合はNEXLETOL群の3.2%に対しプラセボ群では2.2%であった。

臨床検査

NEXLETOLの投与に伴い，複数の臨床検査値の持続的な変化が投与開始から4週間以内に生じ，投与中止後にベースライン値まで回復した。

クレアチニン及び血中尿素窒素値の上昇

原発性高脂血症試験では，NEXLETOL群の血清中クレアチニンがベースラインと比べて12週目に平均で0.05 mg/dL上昇した。NEXLETOL群の患者の約3.8%（プラセボ群では1.5%）で血中尿素窒素値が倍増し，約2.2%（プラセボ群では1.1%）でクレアチニン値が0.5 mg/dL上昇した。心血管アウトカム試験では，NEXLETOL群の7.1%（プラセボ群では5.5%）でクレアチニン値が0.5 mg/dL上昇し，9.5%（プラセボ群では6.2%）で血中尿素窒素値がベースライン値から2倍以上上昇した。

ヘモグロビン値及び白血球数の低下

原発性高脂血症試験では，NEXLETOL群の患者の約5.1%（プラセボ群では2.3%）で，ヘモグロビン値が2 g/dL以上低下し，基準値下限未満となったことが1回以上あった。貧血がNEXLETOL群の2.8%及びプラセボ群の1.9%で報告された。ベースラインの白血球数が正常であったNEXLETOL群の患者の約9.0%（プラセボ群では6.7%）で，白血球数が基準値下限未満まで低下したことが1回以上あった。通常白血球数の低下は症状を伴わず，医学的介入は不要であった。原発性高脂血症試験において，蜂巣炎などの皮膚感染又は軟部組織感染の発現割合にわずかな不均衡がみられたが（NEXLETOL群では0.8%，プラセボ群では0.4%），その他の感染症の発現割合には不均衡はみられなかった。

心血管アウトカム試験では，NEXLETOL群の患者の10.8%（プラセボ群では7.4%）で，ヘモグロビン値が2 g/dL以上低下し，基準値下限未満となった。貧血がNEXLETOL群の4.7%及びプラセボ群の3.9%で報告された。ベースラインの白血球数が正常であったNEXLETOL群の患者の9.3%（プラセボ群では6.8%）で，白血球数がいずれかの時点で基準値下限未満となった。

血小板数増加

原発性高脂血症試験では，NEXLETOL群の患者の約10.1%（プラセボ群では4.7%）で，100×10^9/L以上の血小板数増加が1回以上認められた。心血管アウトカム試験では，NEXLETOL群の18.6%（プラセボ群では10.2%）で，100×10^9/L以上の血小板数増加が認められた。血小板数増加は症状を伴わず，血栓塞栓症イベントのリスクも上昇しなかった。

肝酵素増加

原発性高脂血症試験では，NEXLETOLにより，肝トランスアミナーゼ（AST及び/又はALT）値の上昇が認められた。ほとんどの場合，上昇は一過性であり，投与継続中又は投与中止後に回復又は改善した。基準値上限（ULN）の3倍を超えるAST値の上昇はNEXLETOL群の1.4%に対してプラセボ群が0.4%，ULNの5倍を超える上昇はNEXLETOL群の0.4%に対してプラセボ群が0.2%であった。ALT値上昇の発現割合はNEXLETOL群とプラセボ群の間で同様であった。トランスアミナーゼ上昇は通常症状を伴わず，ULNの2倍以上のビリルビン上昇又は胆汁うっ滞を伴わなかった。

心血管アウトカム試験では，ULNの3倍を超えるALT値及び/又はAST値が複数回認められた割合は，NEXLETOL群で1.6%（プラセボ群では1.0%）であった。肝酵素増加が認められた患者の割合は，NEXLETOL群がプラセボ群よりも高かった（それぞれ4.5%及び3.0%）。

クレアチンキナーゼ増加

原発性高脂血症試験では，NEXLETOL群の患者の約1.0%（プラセボ群では0.6%）で，CK値が正常値の5倍以上に上昇したことが1回以上あり，NEXLETOL群の患者の0.4%（プラセボ群では0.2%）でCK値が10倍以上に上昇した。

6.2　市販後の使用経験

NEXLETOLの承認後の使用において，以下の副作用が確認されている。ただし，これらは母数が特定できない集団から任意に報告された副作用であることから，必ずしも発現割合を正確に推算したり，本剤との因果関係を立証できるとは限らない。

*免疫系障害：*血管浮腫，喘鳴，発疹，蕁麻疹などの過敏症反応

7　薬物相互作用

表 3には，NEXLETOLと併用投与した際に臨床的に重要な薬物相互作用を生じる薬剤の一覧及びその防止策又は処置方法を示す。

表 3：　NEXLETOLとの併用による臨床的に重要な薬物相互作用	
シンバスタチン	
臨床的影響：	NEXLETOLとシンバスタチンを併用するとシンバスタチン濃度が上昇し，シンバスタチンに関連したミオパチーのリスクが上昇する可能性がある［*臨床薬理（12.3）参照*］。
介入：	NEXLETOLと20 mgを超える用量のシンバスタチンを併用しないこと。

プラバスタチン	
臨床的影響：	NEXLETOLとプラバスタチンを併用するとプラバスタチン濃度が上昇し，プラバスタチンに関連したミオパチーのリスクが上昇する可能性がある*［臨床薬理（12.3）参照］*。
介入：	NEXLETOLと40 mgを超える用量のプラバスタチンを併用しないこと。

8　特定の患者集団への投与

8.1　妊娠

リスクの要約

妊娠が判明した場合は，治療効果が胎児への潜在的なリスクを上回らない限り，NEXLETOLの服用を中止すること。

妊婦へのNEXLETOLの使用に関するデータは不十分であり，薬剤に関連した重大な先天性異常，流産，母体又は胎児の有害転帰のリスクは評価できない。動物を用いた生殖試験において，ラット及びウサギに対し，AUCに基づくヒトへの最大臨床用量の曝露量のそれぞれ11倍及び12倍までに相当する用量のベムペド酸を投与したとき，催奇形性は認められなかった*（データ参照）*。NEXLETOLはコレステロール合成を抑制し，コレステロールに由来するその他の生理活性物質の合成を抑制する可能性がある。したがってこの作用機序に基づけば，NEXLETOLを妊婦に投与した場合は胎児に害を及ぼすおそれがある*［臨床薬理（12.1）参照］*。また，妊娠中の高脂血症の治療は一般に不要である。アテローム性動脈硬化は慢性の経過をたどるため，多くの患者では妊娠中に脂質低下薬を中断しても原発性高脂血症に対する長期治療の結果への影響は少ない。

対象患者集団における重大な先天性異常及び流産の推定背景リスクは不明である。米国の一般集団では，臨床的に確認された妊娠における重大な先天性異常及び流産の推定背景リスクはそれぞれ2%～4%及び15%～20%である。

妊娠に関する情報は，Esperion Therapeutics, Inc. Adverse Event reporting line（有害事象報告ライン）の電話番号1-833-377-7633まで報告すること。

データ

動物試験のデータ

妊娠ラット及びウサギに対し，それぞれ60及び80 mg/kg/日のベムペド酸（180 mgの最大推奨臨床用量（MRHD）によるヒトへの全身曝露量の11倍及び12倍となる）を経口投与しても，催奇形性は認められなかった。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において，妊娠ラットに対して妊娠6日目から17日目までの器官形成期に10，30及び60 mg/kg/日のベムペド酸を経口投与した。母体毒性を示さない10 mg/kg/日（臨床曝露量未満）以上の用量で，非有害性の胎児骨格変異（長骨弯曲，肩甲骨弯曲，不完全骨化）の発現割合が上昇した。母体毒性を示すベムペド酸の用量では，60 mg/kg/日（MRHDの11倍）で生存胎児数の減少，着床後死亡の増加及び全胚吸収の増加，30 mg/kg/日（MRHDの4倍）以上で胎児体重の減少が認められた。妊娠ウサギに対して器官形成期（妊娠6～18日目）に80 mg/kg/日（MRHDの12倍）までのベムペド酸を投与したとき，発生への有害な影響は認められなかった。

妊娠ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において，妊娠及び授乳期間中（妊

娠6日目から授乳20日目まで）に5，10，20，30及び60 mg/kg/日のベムペド酸を経口投与したとき，母体毒性とともに出産に対する有害な影響が認められ，10 mg/kg/日（MRHDと同等の曝露量）以上で死産児数の増加，生存児数の減少，出生児の生存率の低下，出生児の成長の遅延，学習及び記憶のわずかな遅延が認められた。

8.2　授乳

リスクの要約

ヒト又は動物の母乳中のNEXLETOLの検出，授乳児に対する本剤の影響又は母乳産生に対する本剤の影響に関する情報はない。NEXLETOLはコレステロール合成を抑制し，コレステロールに由来するその他の生理活性物質の合成を抑制する可能性があり，授乳児に害を及ぼすおそれがある。この作用機序に基づけば，授乳児で重篤な副作用が現れる可能性があるため，NEXLETOL服用中は授乳を行わないよう患者を指導すること*［特定の患者集団への投与（8.1），臨床薬理（12.1）参照］*。

8.4　小児への投与

小児患者でのNEXLETOLの安全性及び有効性は確立されていない。

8.5　高齢者への投与

NEXLETOLの原発性高脂血症試験に参加した成人患者3,009例中1,753例（58%）が65歳以上，478例（16%）が75歳以上であった。

心血管アウトカム試験*［臨床試験（14.2）参照］*に参加した成人患者13,970例中8,204例（59%）が65歳以上，2,107例（15%）が75歳以上であった。

65歳以上の患者と若年成人患者との間でNEXLETOLの安全性及び有効性に全般的な差は認められていない。

8.6　腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者での用量調節は必要ない。重度の腎機能障害（eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2）を有する患者でのNEXLETOLの投与経験は少なく，透析を受ける末期腎不全（ESRD）患者でNEXLETOLは検討されていない*［臨床薬理（12.3）参照］*。

8.7　肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類A又はB）を有する患者での用量調節は必要ない*［臨床薬理（12.3）参照］*。重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）を有する患者では検討されていない。

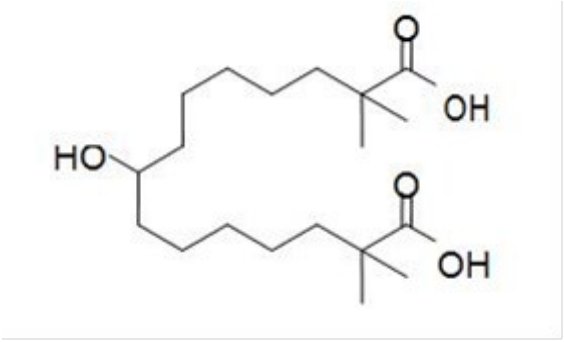
10　過量投与

NEXLETOLの過量投与に関する臨床経験はない。過量投与した場合，中毒事故ヘルプライン（1-800-222-1222）又は医療毒物学者に連絡して過量投与の対処方法についてさらに助言を求めることを検討する。

11　性状

NEXLETOL錠（経口用）には，アデノシン三リン酸クエン酸リアーゼ（ACL）阻害薬であるベムペド酸が含有される。ベムペド酸の化学名は8-ヒドロキシ-2,2,14,14-テトラメチルペンタデカン二酸で，分子式は$C_{19}H_{36}O_5$，分子量は1モルあたり344.5グラムである。ベムペド酸は白色～オフホワイトの結晶性粉末で，エタノール，イソプロパノール及びpH 8のリン酸緩衝液には非常に溶けやすく，水及びpH 5未満の水溶液には溶けない。

構造式：



NEXLETOLの各フィルムコート錠は，180 mgのベムペド酸と，添加剤として軽質無水ケイ素，ヒドロキシプロピルセルロース，乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，結晶セルロース，デンプングリコール酸ナトリウムを含有する。フィルムコーティングはポリビニルアルコール（部分けん化物），マクロゴール4000，タルク，二酸化チタンからなる。

12　臨床薬理

12.1 作用機序

ベムペド酸はアデノシン三リン酸クエン酸リアーゼ（ACL）阻害薬で，肝臓のコレステロール合成を阻害することによりLDL-Cを低下させる。ACLはコレステロール生合成経路の3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムA（HMG-CoA）還元酵素の上流酵素である。ベムペド酸及びその活性代謝物ESP15228が，それぞれETC-1002-CoA及びESP15228-CoAに変換されるには，極長鎖アシルCoA合成酵素1（ACSVL1）による補酵素A（CoA）活性化を必要とする。ACSVL1は主に肝臓で発現している。ETC-1002-CoAによってACLが阻害されると肝臓のコレステロール合成が低下し，低比重リポ蛋白質受容体の発現誘導によって血中のLDL-Cが低下する。

12.2 薬力学

ベムペド酸を単独又は他の脂質低下薬と併用することで，高脂血症患者のLDL-C，非高比重リポ蛋白質コレステロール（non-HDL-C），アポリポ蛋白B（apo B）及び総コレステロール（TC）が低下する。

心臓電気生理学

用量240 mg（承認推奨用量の1.3倍）のベムペド酸で，臨床的に問題となる程度のQT間隔延長は認められない。

12.3 薬物動態

ベムペド酸の薬物動態パラメータは，特に記載のない限り平均値 ± 標準偏差（SD）で表される。ベムペド酸180 mg/日を反復投与したときの定常状態の最高血漿中濃度（C_{max}）及び曲線下面積（AUC）はそれぞれ20.6 ± 6.1 µg/mL及び289.0 ± 96.4 µg·h/mLであった。ベムペド酸の定常状態での薬物動態は，概ね60 mg超～220 mg（推奨用量180 mg/日の約33%～122%）の範囲において線形であった。推奨用量で反復投与したときの薬物動態に時間依存的な変化はなく，ベムペド酸は投与開始から7日以降に定常状態に達した。累積係数の平均値は約2.3倍であった。

ベムペド酸活性代謝物（ESP15228）の定常状態でのC_{max}及びAUCはそれぞれ2.8 ± 0.9 µg/mL及び51.2 ± 17.2 µg·h/mLであった。全身曝露量，相対効力及び薬物動態特性に基づき，ESP15228はベムペド酸の全体的な臨床活性への寄与は小さいと考えられる。

吸収

NEXLETOL 180 mg錠として投与したときの薬物動態データから，ベムペド酸は最高濃度到達時間の中央値が3.5時間で吸収された。

食事の影響

食事と同時に服用してもベムペド酸の経口バイオアベイラビリティに影響はなかった。

分布

ベムペド酸の見かけの分布容積（V/F）は18 Lであった。ベムペド酸，そのグルクロン酸抱合体，活性代謝物（ESP15228）の血漿蛋白結合率はそれぞれ99.3%，98.8%，99.2%であった。ベムペド酸は血球に分布しない。

消失

ベムペド酸を1日1回服用したときの定常状態でのクリアランス（CL/F）は11.2 mL/minであり，未変化体の腎クリアランスは総クリアランスの2%未満であった。ヒトにおけるベムペド酸の定常状態での半減期の平均値 ± SDは，21 ± 11時間であった。

代謝

ベムペド酸の主要な消失経路はアシルグルクロン酸抱合体への代謝を介する。ベムペド酸は，*in vitro*で認められたヒト肝臓由来のアルド・ケト還元酵素の活性によって，可逆的に活性代謝物（ESP15228）にも変換される。反復投与したときのESP15228の親化合物に対する平均血漿中AUC比は18%であり，長時間一定に維持された。両化合物とも，*in vitro*でUGT2B7によって不活性のグルクロン酸抱合体に変換される。ベムペド酸，ESP15228及びそれぞれの抱合体が血漿中に検出され，$AUC_{0\text{-}48h}$に占める割合はベムペド酸が最も高く（46%），その次はベムペド酸のグルクロン酸抱合体であった（30%）。ESP15228及びそのグルクロン酸抱合体が血漿中$AUC_{0\text{-}48h}$に占める割合はそれぞれ10%及び11%であった。

排泄

ベムペド酸240 mg（承認推奨用量の1.3倍）を単回経口投与したとき，総用量（ベムペド酸及

びその代謝物）の約70%が主にベムペド酸のアシルグルクロン酸抱合体として尿中に排泄され，約30%が糞便中に排泄された。投与用量の5%未満が未変化のベムペド酸として尿中及び糞便中に排泄された。

特定の患者集団

腎機能障害を有する患者

腎機能の程度が異なる被験者を対象とした単回投与薬物動態試験でベムペド酸の薬物動態を検討した。軽度の腎機能障害を有する被験者（8例）におけるベムペド酸のAUCの平均値は正常な腎機能を有する被験者（6例）と比べて1.5倍高かった。正常な腎機能の患者と比べて，中等度（5例）又は重度（5例）の腎機能障害患者ではベムペド酸のAUCの平均値がそれぞれ2.3倍及び2.4倍高かった。

すべての臨床試験の統合データ（2,261例）で母集団薬物動態解析を実施し，定常状態でのベムペド酸のAUCに対する腎機能の影響をさらに評価した。正常な腎機能を有する患者と比べて，軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者でのベムペド酸の平均曝露量はそれぞれ1.4倍（90% CI：1.3～1.4）及び1.9倍（90% CI：1.7～2.0）高かった。これらの差は臨床的に意義のあるものではなかった。NEXLETOLの臨床試験に重度の腎機能障害を有する患者（eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2）又は透析を受けるESRDの患者は含まれていなかった*［特定の患者集団への投与（8.6）参照］*。

肝機能障害を有する患者

正常な肝機能を有する患者及び軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類A又はB）を有する患者を対象とした試験で，単回投与後のベムペド酸及びその代謝物（ESP15228）の薬物動態を検討した（各群8例）。正常な肝機能を有する患者と比べて，ベムペド酸の平均C_{max}及びAUCは軽度の肝機能障害を有する患者ではそれぞれ11%及び22%減少し，中等度の肝機能障害を有する患者ではそれぞれ14%及び16%減少した。正常な肝機能を有する患者と比べて，ESP15228の平均C_{max}及びAUCは軽度の肝機能障害を有する患者ではそれぞれ13%及び23%減少し，中等度の肝機能障害を有する患者ではそれぞれ24%及び36%減少した。これによって有効性が低下するとは考えられない。

重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）を有する患者ではベムペド酸が検討されていない*［特定の患者集団への投与（8.7）参照］*。

その他の特定の患者集団

ベムペド酸の薬物動態は年齢，性別，人種又は体重の影響を受けなかった。

薬物相互作用試験

チトクロームP450の基質

*In vitro*の薬物相互作用試験で，ベムペド酸並びにその活性代謝物及びグルクロン酸抱合体はチトクロームP450酵素で代謝されず相互作用もしないことが示されている。

トランスポータを介した薬物相互作用

*In vitro*の薬物相互作用試験で，ベムペド酸のグルクロン酸抱合体がOAT3の基質であること以外，ベムペド酸並びにその活性代謝物及びグルクロン酸抱合体は一般的によく知られている薬物トランスポータの基質ではないことが示されている。ベムペド酸は臨床で想定される濃度をはるかに上回る濃度でOAT3を弱く阻害し，ベムペド酸及びそのグルクロン酸抱合体は臨床で想定される濃度でOATP1B1及びOATP1B3を弱く阻害する。ベムペド酸はOAT2を*in vitro*で弱く阻害し，これが血清中クレアチニン及び尿酸のわずかな上昇をもたらす機序である可能性がある*［副作用（6.1）参照］*。

プロベネシド

定常状態のプロベネシドとともにベムペド酸180 mgを投与すると，ベムペド酸のAUC及びC_{max}がそれぞれ1.7倍及び1.2倍に上昇した。ベムペド酸活性代謝物（ESP15228）のAUC及びC_{max}はそれぞれ1.9倍及び1.5倍に上昇した。これらの上昇は臨床的に意義のあるものではなく，推奨用量には影響しない。

スタチン

臨床試験においてベムペド酸（適応されるCVD集団に相当する全身曝露量）とシンバスタチン20 mg，アトルバスタチン10 mg，プラバスタチン40 mg又はロスバスタチン10 mgとの間の薬物動態的相互作用を検討した。

シンバスタチン：健康被験者を対象としてシンバスタチン20 mgをベムペド酸240 mgの定常状態で，又はシンバスタチン40 mgをベムペド酸180 mgの定常状態で投与したとき，シンバスタチン酸のAUC及びC_{max}がそれぞれ約2倍（20 mgで91%，40 mgで96%）及び1.5倍（20 mgで54%，40 mgで52%）上昇した*［薬物相互作用（7）参照］*。

プラバスタチン：健康被験者を対象としてプラバスタチン40 mgをベムペド酸240 mgの定常状態で投与したとき，プラバスタチンのAUC及びC_{max}がそれぞれ99%（2倍）及び104%（2倍）上昇した*［薬物相互作用（7）参照］*。

アトルバスタチン及びロスバスタチン：アトルバスタチン，ロスバスタチン及び/又はその主要代謝物のAUCが1.7倍上昇し，弱い相互作用が示唆された。これらの上昇は概して個々のスタチン曝露量の範囲内であり，推奨用量には影響しない。

エゼチミブ

定常状態のベムペド酸とともにエゼチミブを単回投与したとき，エゼチミブのAUC及びC_{max}の上昇は20%未満であった。総エゼチミブ（エゼチミブ及びそのグルクロン酸抱合体）及びエゼチミブグルクロン酸抱合体のAUC及びC_{max}はそれぞれ約1.6倍及び1.8倍上昇した。これらの上昇は臨床的に意義のあるものではなく，推奨用量には影響しない。

ワルファリン

*In vitro*の試験で，ベムペド酸はCYP2C9を阻害も誘導もしないことが示されている。ワルファリンは主にCYP2C9を介して消失するため，その薬物動態はベムペド酸によって変化しないと考えられる。

その他

ベムペド酸はメトホルミン又は経口避妊薬Ortho-Novum 1/35の薬物動態に影響しなかった。

13　非臨床毒性試験

13.1 がん原性，変異原性，受胎能障害

ベムペド酸は*in vitro*のAmes試験において変異原性が陰性，*in vitro*のヒトリンパ球染色体異常試験において染色体異常誘発能が陰性であった。ベムペド酸は*in vivo*のマウス小核試験及び*in vivo*のラット骨髄小核/肝臓コメット試験の両方において陰性であった。ラットを用いた2年間発がん性試験において，Wistarラットにベムペド酸3，10及び30 mg/kg/日を経口投与した。30 mg/kg/日の用量［AUCに基づいた最大推奨臨床用量（MRHD）と同等の曝露量］で，雄ラットに肝細胞腺腫及び肝細胞腺腫/癌，甲状腺濾胞細胞腺腫及び濾胞細胞腺腫/癌，膵島細胞腺腫/癌の発生割合の増加が認められた。マウスを用いた2年間発がん性試験において，CD-1マウスにベムペド酸25，75及び150 mg/kg/日を経口投与した。75及び150 mg/kg/日（MRHDと同等の曝露量）で雄マウスにベムペド酸と関連した肝細胞腺腫，肝細胞癌，肝細胞腺腫/癌の発生割合の増加が認められた。肝臓及び甲状腺の腫瘍は，げっ歯類におけるPPARαアゴニスト作用と一致する。膵島細胞腫所見のヒトでの関連性は不明である。

ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験において，ベムペド酸10，30及び60 mg/kg/日を雌雄ラットに経口投与した。雄ラットは交配前28日間，雌ラットは交配14日前から妊娠7日目まで投与を行った。雌では母体毒性はなく受胎能に対する有害な影響は認められなかった。雄の受胎能に影響は認められなかったが，60 mg/kg/日（MRHDの9倍）で精子数の減少が認められた。

14　臨床試験

14.1 CVD又はCVD高リスクの成人患者を対象とする心血管アウトカム試験

試験1（NCT02993406）は，推奨用量のスタチン投与を受けていない，CVDと診断された成人患者（70%）又はCVDイベントのリスクは高いがCVDではない成人患者（30%）13,970例を対象とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照，event-driven試験であった。CVDと診断された患者には，冠動脈疾患，症候性末梢動脈疾患及び/又は脳血管のアテローム動脈硬化性疾患の既往歴が記録されていた。CVDと診断されていない患者については，以下の基準のうち1つ以上に該当する場合にCVDの発症リスクが高いとみなした。

1) 糖尿病（1型又は2型）を有する，65歳超の女性患者又は60歳超の男性患者。
2) Reynoldsリスクスコアが30%超又はSystematic Coronary Risk Evaluation（SCORE）（系統的冠動脈リスク評価）リスクスコアが7.5%超の患者。Reynoldsリスクスコア及びSCOREリスクスコアによって心血管（CV）イベントの10年発症リスクを評価する。Reynoldsリスクスコアは，性別，年齢，喫煙状況，収縮期血圧，総コレステロール，HDLコレステロール，高感度C反応性蛋白質（hsCRP）及びCVDイベントの家族歴のリスク因子に基づく。LDL-

Cは，SCOREリスクスコアにおいて付加的に検討されるリスク因子である。

3) 過去のいずれかの時点で冠動脈カルシウムスコアが400 Agatston unitを超えた患者。

患者を1：1の比率で経口NEXLETOL 180 mg/日群（6,992例）又はプラセボ群（6,978例）に無作為に割付け，単独投与又は他の基礎脂質低下療法に追加投与した。基礎療法は低強度スタチンの用量未満も可能であった。全体で，成人患者の95.3%について試験終了又は死亡まで追跡調査した。追跡調査期間の中央値は3.4年であった。

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性

ベースライン時の平均年齢は66歳（21～92歳の範囲）であり，59%が65歳以上，15%が75歳以上，48%が女性，91%が白人，2%が黒人又はアフリカ系アメリカ人，4%がアメリカ先住民又はアラスカ先住民，2%がアジア人，1%がその他の人種であった。そのうち17%がヒスパニック系又はラテン系と特定された。

さらに特定のベースライン特性には，高血圧（85%），糖尿病（46%），現喫煙者（22%），eGFRが60 mL/min/1.73 m^2未満（21%）及び平均BMI 30 kg/m^2があった。ベースライン時の平均LDL-Cは139 mg/dLであった。ベースライン時は，患者の38%が，低強度スタチンの用量未満（23%），エゼチミブ（12%）又はフィブラート（5%）を含む脂質低下薬を1剤以上服用していた。大半の患者は，アセチルサリチル酸（57%），選択的β遮断薬（52%），アンギオテンシン変換酵素阻害薬（40%）又はアンギオテンシン受容体阻害薬（32%）を含むその他のCV薬を1剤以上服用していた。

有効性の結果

主要複合評価項目（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初発までの時間，p = 0.0037）及び主要副次複合評価項目（MACE-3：心血管死，非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中の初発までの時間，p = 0.0058）のリスクは，プラセボ群と比較してNEXLETOL群で有意に低下した（表 4参照）。NEXLETOL群とプラセボ群のベースラインから6ヵ月目までのLDL-Cの平均変化率の差は−20%（95% CI：−21%～−19%）であった。

表 4：　CVDと診断された又はCVD高リスクの成人患者における主要心血管イベント（試験1）

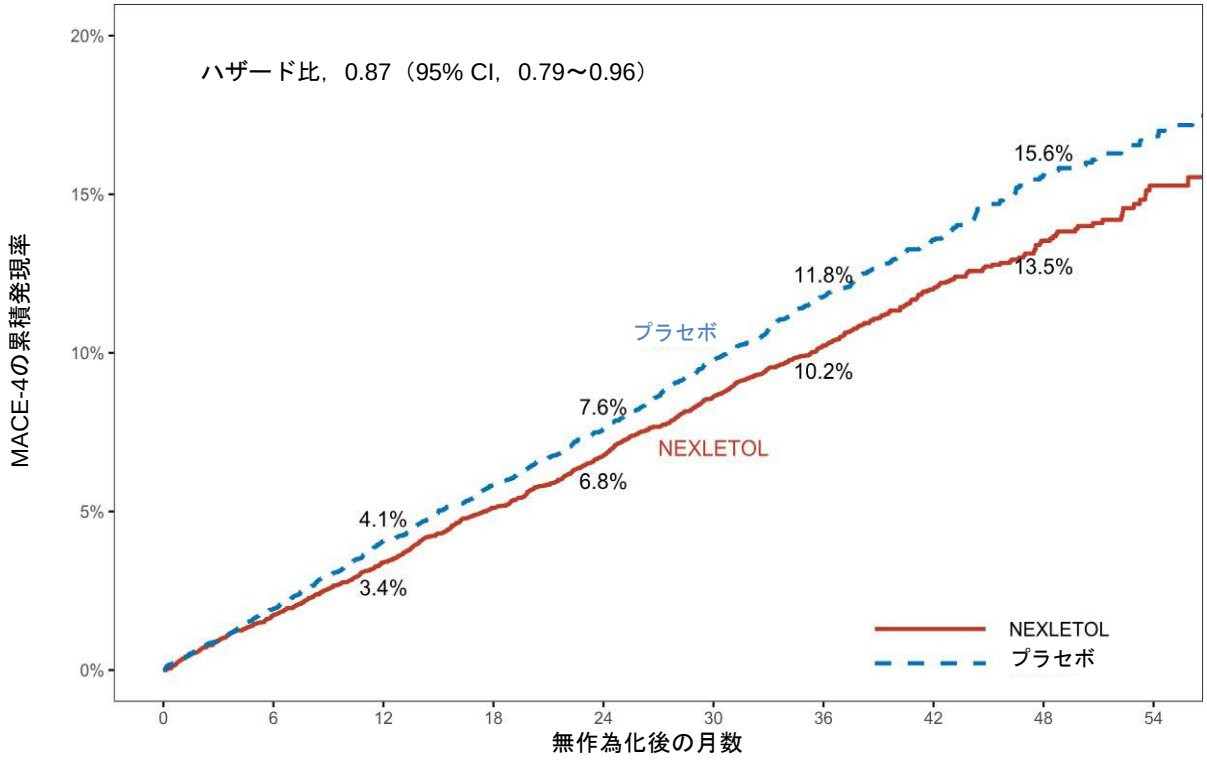
評価項目	NEXLETOL 6,992例 n (%)	プラセボ 6,978例 n (%)	NEXLETOL 対 プラセボ ハザード比 (95% CI)
主要複合評価項目			
心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，冠動脈血行再建術（MACE-4）	819 (11.7)	927 (13.3)	0.87 (0.79, 0.96)
主要副次評価項目			
心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中（MACE-3）	575 (8.2)	663 (9.5)	0.85 (0.76, 0.96)
主要複合評価項目の構成要素			
非致死性心筋梗塞	236 (3.4)	317 (4.5)	0.73 (0.62, 0.87)
冠動脈血行再建術	435 (6.2)	529 (7.6)	0.81 (0.72, 0.92)
非致死性脳卒中	119 (1.7)	144 (2.1)	0.82 (0.64, 1.05)
心血管死	269 (3.8)	257 (3.7)	1.04 (0.88, 1.24)

CI = 信頼区間，MACE = 主要有害心イベント

[a] ハザード比及び対応する95% CIは，治療薬を説明変数としてあてはめたCox比例ハザードモデルに基づく。上記の表はMACE-4の各構成要素の初発までの時間についても示している。同一の患者が複数の項目に重複して含まれている可能性がある。

評価項目MACE-4及びMACE-3の累積発現率のカプラン・マイヤー推定値を図 1及び図 2に示す。

図 1：　CVDと診断された又はCVD高リスクの成人患者における主要複合評価項目（MACE-4）の4.5年間の累積発現率（試験1）



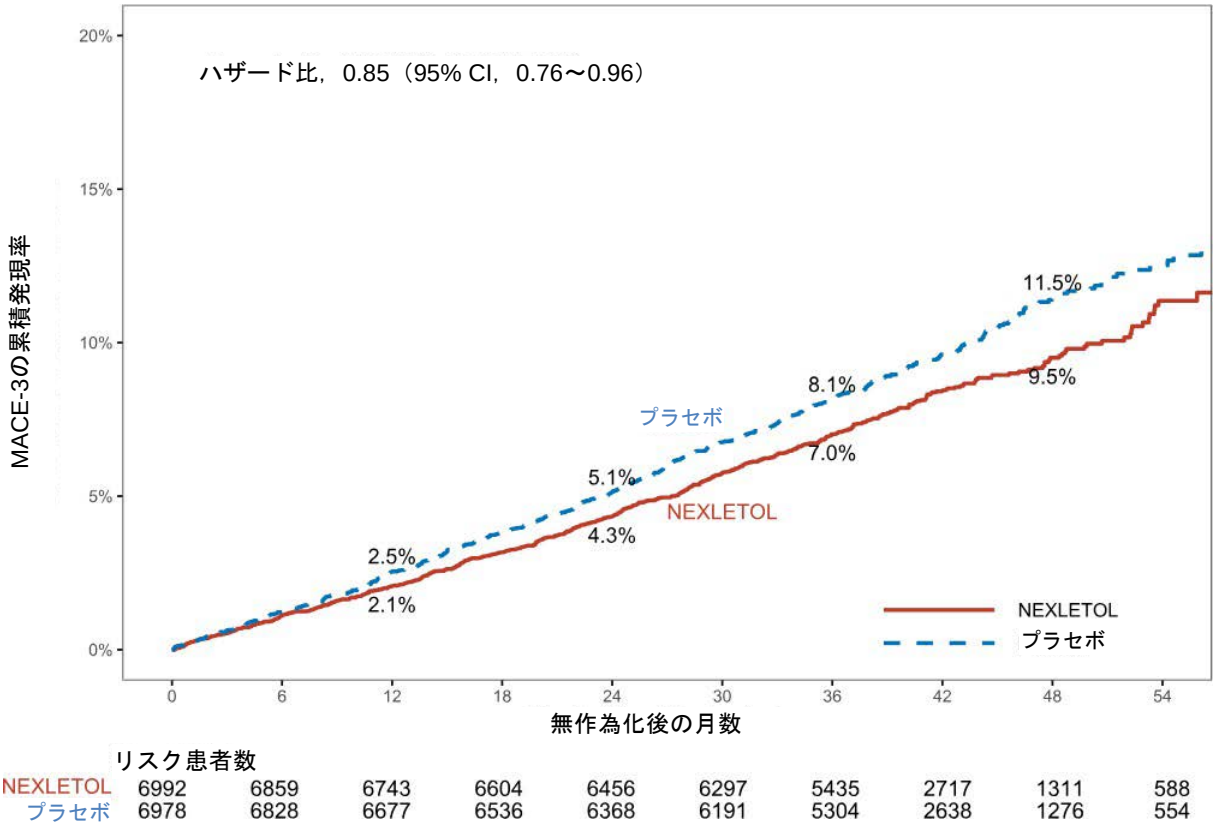
リスク患者数

NEXLETOL	6992	6816	6652	6472	6291	6105	5239	2594	1236	553
プラセボ	6978	6779	6573	6401	6205	5993	5087	2513	1204	513

MACE = 主要有害心イベント

MACE-4は，複合評価項目の心血管死，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初発までの時間と定義した。

図 2： CVDと診断された又はCVD高リスクの成人患者における複合評価項目（MACE-3）の4.5年間の累積発現率（試験1）



MACE = 主要有害心イベント
MACE-3は，複合評価項目の心血管死，非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中の初発までの時間と定義した。

14.2 成人患者を対象とした原発性高脂血症試験

最大耐用量のスタチン療法を受けているHeFH成人患者又はCVDの確定診断を受けた成人患者3,009例を組入れた2つの多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験において，成人の原発性高脂血症（HeFHを含む）におけるLDL-Cの上昇抑制について，食事療法及びスタチン療法の補助薬としてのNEXLETOLの有効性を検討した（試験2及び試験3）。これらの試験では患者背景及びベースラインの疾患特性は治療群間で均衡していた。両試験で，4週目に最大のLDL-C低下作用がみられた。これらの結果は，年齢，性別，人種，民族性，地域，糖尿病の既往，ベースラインのLDL-C，BMI，HeFHの有無，基礎療法など，両試験のすべてのサブグループで一貫していた。

試験2（NCT02666664）

試験2は，HeFH及び/又はCVDを有する成人患者を対象とする多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照の原発性高脂血症（52週間）試験であった。NEXLETOLの有効性を12週目に評価した。本試験では患者2,230例を2：1の比率で経口NEXLETOL群（1,488例）又はプラセボ群（742例）に無作為に割付け，最大耐用量の脂質低下薬との併用投与を行った。最大耐用量の脂質低下薬は，単独又は他の脂質低下薬と併用した最大耐用量のスタチンと定義した。HeFHの有

無及びベースラインのスタチン強度によって患者を層別化した。シンバスタチンを1日40 mg以上の用量で服用している患者及びPCSK9阻害薬を使用している患者は試験から除外した。

*ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性：*全体で，ベースラインの平均年齢は66歳（24～88歳の範囲），61%が65歳以上，27%が女性，96%が白人，3%が黒人又はアフリカ系アメリカ人，1%がアジア人であった。そのうち2%がヒスパニック系又はラテン系と特定された。患者の95%がCVDの確定診断を受けており，5%がHeFH患者であった。患者の29%がベースラインで糖尿病に罹患していた。ベースラインの平均LDL-Cは103.2 mg/dLであった。無作為割付け時に，全患者がスタチンを服用し，50%が高強度スタチンを服用していた。

*有効性の結果：*本試験の主要な有効性評価項目はベースラインから12週目までのLDL-C変化率であった。NEXLETOL群とプラセボ群の間のベースラインから12週目までの平均LDL-C変化率の差は−18%（95% CI：−20%～−16%，p < 0.001）であった。高比重リポ蛋白質（HDL）及びトリグリセリド（TG）を探索的評価項目として検討し，統計的階層には含めなかった。NEXLETOL群とプラセボ群の間のベースラインから12週目までの平均HDL変化率の差は−6%，ベースラインから12週目までのTG変化率中央値の差は+3%であった。その他の結果を表 4及び図 3に示す。

表 4：　最大耐用量のスタチンを服用しているHeFH及び/又はCVDの成人患者の脂質パラメータ（試験2のベースラインから12週目までの平均変化率）

	LDL-C[b,c]	Non-HDL-C[c]	apo B[c]	TC[c]
NEXLETOL（180 mg/日，1488例[a]）	−17	−12	−9	−10
プラセボ（742例[a]）	2	2	3	1
プラセボとの差の平均（95% CI）	−18 (−20, −16)	−13 (−15, −12)	−12 (−14, −10)	−11 (−13, −10)

apo B = アポリポ蛋白B，CI = 信頼区間，HDL-C = 高比重リポ蛋白質コレステロール，LDL-C = 低比重リポ蛋白質コレステロール，TC = 総コレステロール。

併用スタチン：アトルバスタチン，シンバスタチン，プラバスタチン及び/又は他の脂質低下薬

a. ベースラインでの無作為割付け例数

b. NEXLETOL群の患者の4.3%及びプラセボ群の患者の2.3%で主要評価項目であるLDL-Cデータ（12週目）が欠測であった。試験終了（52週目）までに，NEXLETOL群の患者の8.3%及びプラセボ群の患者の7.7%でLDL-Cデータが欠測していた。

c. 治療及び層別因子（HeFH対CVD，高強度スタチン対その他のスタチン）を因子，ベースラインの脂質パラメータを共変量とした共分散分析（ANCOVA）により，ベースラインからの変化率を解析した。LDL-C，non-HDL-C，TC及びapo Bの欠測データは，治療順守を考慮したパターン混合モデル（PMM）を用いた多重補完法により補完した。

試験3（NCT02991118）

試験3は，HeFH及び/又はCVDを有する患者を対象とする多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照の原発性高脂血症（52週間）試験であった。NEXLETOLの有効性を12週目に評価した。本試験では患者779例を2：1の比率で経口NEXLETOL群（552例）又はプラセボ群（257例）に無作為に割付け，最大耐用量の脂質低下薬との併用投与を行った。最大耐用量の脂質低下

薬は，単独又は他の脂質低下薬と併用した最大耐用量のスタチンと定義した。HeFHの有無及びベースラインのスタチン強度によって患者を層別化した。シンバスタチンを1日40 mg以上の用量で服用している患者は試験から除外した。

*ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性：*全体で，ベースラインの平均年齢は64歳（28～91歳の範囲），51%が65歳以上，36%が女性，94%が白人，5%が黒人又はアフリカ系アメリカ人，1%がアジア人であった。そのうち8%がヒスパニック系又はラテン系と特定された。患者の95%がCVDの確定診断を受けており，5%がHeFH患者であった。患者の30%がベースラインで糖尿病に罹患していた。ベースラインの平均LDL-Cは120.4 mg/dLであった。無作為割付け時に，患者の90%がスタチンを服用し，53%が高強度スタチンを服用し，0.3%がPCSK9阻害薬を使用していた。

*有効性の結果：*本試験の主要な有効性評価項目はベースラインから12週目までのLDL-C変化率であった。NEXLETOL群とプラセボ群の間のベースラインから12週目までの平均LDL-C変化率の差は−17%（95% CI：−21%～−14%，$p < 0.001$）であった。HDL及びTGは探索的評価項目であり，統計的階層には含めなかった。NEXLETOL群とプラセボ群の間のベースラインから12週目までの平均HDL変化率の差は−6%，ベースラインからのTG変化率中央値の差は−2%であった。その他の結果を表 5及び図 3に示す。

表 5：　最大耐用量のスタチンを服用しているHeFH及び/又はCVDの成人患者の脂質パラメータ（試験3のベースラインから12週目までの平均変化率）

	LDL-C[b,c]	Non-HDL-C[c]	apo B[c]	TC[c]
NEXLETOL（180 mg/日，522例[a]）	−15	−11	−9	−10
プラセボ（257例[a]）	2	2	4	1
プラセボとの差（95% CI）	−17 (−21, −14)	−13 (−16, −10)	−13 (−16, −10)	−11 (−14, −9)

apo B = アポリポ蛋白B，CI = 信頼区間，HDL-C = 高比重リポ蛋白質コレステロール，LDL-C = 低比重リポ蛋白質コレステロール，TC = 総コレステロール。

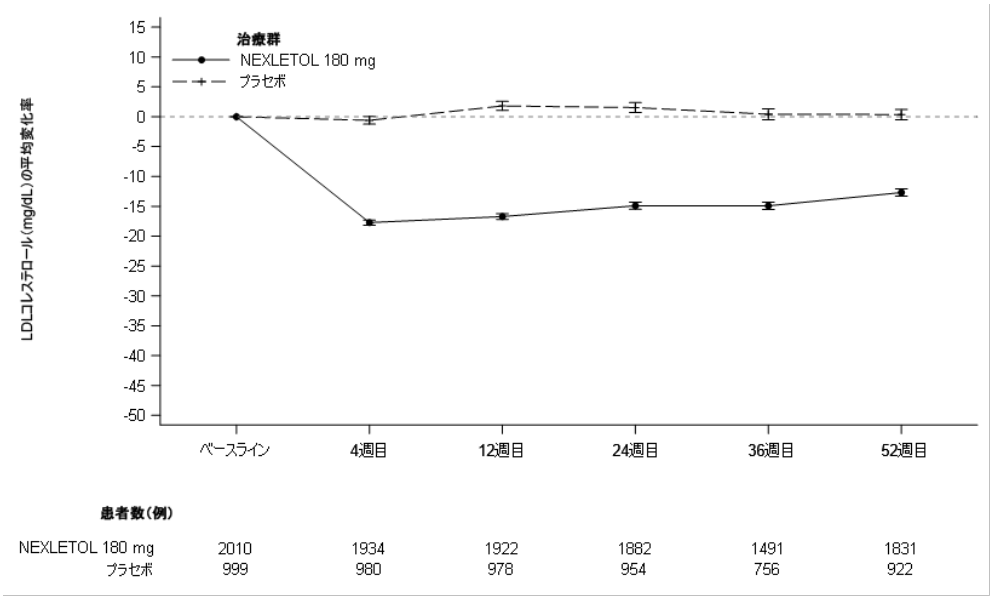
併用スタチン：アトルバスタチン，シンバスタチン，ロスバスタチン，プラバスタチン，フルバスタチン，ピタバスタチン，ロバスタチン及び/又は他の脂質低下薬

a. ベースラインでの無作為割付け例数

b. NEXLETOL群の患者の4.6%及びプラセボ群の患者の1.6%で主要評価項目であるLDL-Cデータ（12週目）が欠測であった。試験終了（52週目）までに，NEXLETOL群の患者の10.5%及びプラセボ群の患者の7.8%でLDL-Cデータが欠測していた。

c. 治療及び層別因子（HeFH対CVD，高強度スタチン対その他のスタチン）を因子，ベースラインの脂質パラメータを共変量とした共分散分析（ANCOVA）により，ベースラインからの変化率を解析した。LDL-C，non-HDL-C，TC及びapo Bの欠測データは，治療順守を考慮したパターン混合モデル（PMM）を用いた多重補完法により補完した。

図 3：　最大耐用量のスタチンとNEXLETOL又はプラセボを併用したHeFH及び/又はCVDの成人患者における52週間を通したベースラインからの平均LDL-C変化率（試験2及び試験3）



LDL-CはFriedewaldの式により計算：LDL-C = TC − HDL-C − TG/5（mg/dL）。
エラーバーは標準誤差を示す。

16　包装/保管及び取り扱い上の注意

包装

NEXLETOL錠の包装は以下のとおり。

錠剤含量	性状	包装形態	NDC番号
180 mg	白色～微黄白色の楕円形で，片面に「180」，もう片面に「ESP」と刻印されている	30錠入りボトル，チャイルドレジスタンスキャップ付き	72426-118-03
		90錠入りボトル，チャイルドレジスタンスキャップ付き	72426-118-09

保管及び取り扱い

20°C～25°C（68°F～77°F）で保管すること。15°C～30°C（59°F～86°F）でも可*［USP室温制御参照］*。元の包装のまま保管し処方する。

17　患者に伝えるべき情報

FDA承認済みの患者用添付文書（患者情報）を読むように患者を指導すること。

高尿酸血症のリスク

痛風の発症を含む血清中尿酸高値のリスクを患者に知らせること。NEXLETOL服用中に血清中尿酸値を測定する可能性があることを患者に知らせること。高尿酸血症の徴候又は症状がある患者は，症状が現れた場合は医療機関に連絡しなければならない*［警告及び使用上の注意*

（5.1）参照］

腱断裂のリスク

腱断裂のリスクを患者に知らせること。腱炎又は腱断裂の最初の徴候を認めた場合は休養し，腱炎又は腱断裂の症状が現れた場合は直ちに医療機関に連絡するよう患者を指導すること*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

シンバスタチン又はプラバスタチンの併用によるミオパチーのリスク

シンバスタチン又はプラバスタチンを服用しているか服用を予定している場合は医療機関に知らせるよう患者を指導すること。シンバスタチン又はプラバスタチンの使用によるミオパチーのリスクがNEXLETOLの併用によって高まる可能性がある*［薬物相互作用（7）参照］*。

妊娠

NEXLETOLの作用機序に基づく胎児への潜在的なリスクを妊婦に知らせること。妊娠した場合又は妊娠の可能性がある場合は医療機関に知らせるよう女性患者を指導すること。妊娠中にNEXLETOLに曝露した患者の妊娠の転帰をモニタリングする妊娠安全性試験があることを患者に知らせること。妊娠に関する情報をEsperion（電話番号1-833-377-7633）に報告するよう，当該患者に促すこと*［特定の患者集団への投与（8.1）参照］*。

販売元：
Esperion Therapeutics, Inc.（エスペリオン・セラピューティクス社）
3891 Ranchero Drive, Suite 150
Ann Arbor, MI 48108
NEXLETOL®（ベムペド酸）錠
© 2024 Esperion Therapeutics, Inc.

ESPERION®

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Nilemdo 180 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 180 mg of bempedoic acid.

Excipient(s) with known effect

Each 180 mg film-coated tablet contains 28.5 mg of lactose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

White to off-white, oval, film-coated tablet of approximately 13.97 mm × 6.60 mm × 4.80 mm debossed with “180” on one side and “ESP” on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia

Nilemdo is indicated in adults with primary hypercholesterolaemia (heterozygous familial and non-familial) or mixed dyslipidaemia, as an adjunct to diet:

- in combination with a statin or statin with other lipid-lowering therapies in patients unable to reach LDL-C goals with the maximum tolerated dose of a statin (see sections 4.2, 4.3, and 4.4) or,
- alone or in combination with other lipid-lowering therapies in patients who are statin-intolerant, or for whom a statin is contraindicated.

Cardiovascular disease

Nilemdo is indicated in adults with established or at high risk for atherosclerotic cardiovascular disease to reduce cardiovascular risk by lowering LDL-C levels, as an adjunct to correction of other risk factors:

- in patients on a maximum tolerated dose of a statin with or without ezetimibe or,
- alone or in combination with ezetimibe in patients who are statin-intolerant, or for whom a statin is contraindicated.

For study results with respect to effects on LDL-C, cardiovascular events and populations studied see section 5.1.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended dose of Nilemdo is one film-coated tablet of 180 mg taken once daily.

Concomitant simvastatin therapy
When Nilemdo is coadministered with simvastatin, simvastatin dose should be limited to 20 mg daily (or 40 mg daily for patients with severe hypercholesterolaemia and high risk for cardiovascular complications, who have not achieved their treatment goals on lower doses and when the benefits are expected to outweigh the potential risks) (see sections 4.4 and 4.5).

Special populations

Elderly patients
No dose adjustment is necessary in elderly patients (see section 5.2).

Patients with renal impairment
No dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate renal impairment. There are limited data available in patients with severe renal impairment (defined as estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 30 mL/min/1.73 m^2), and patients with end-stage renal disease (ESRD) on dialysis have not been studied. Additional monitoring for adverse reactions may be warranted in these patients when Nilemdo is administered (see section 4.4).

Patients with hepatic impairment
No dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh A or B). No data are available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C). Periodic liver function tests should be considered for patients with severe hepatic impairment (see section 4.4).

Paediatric population
The safety and efficacy of Nilemdo in children aged less than 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Each film-coated tablet should be taken orally with or without food. Tablet should be swallowed whole.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Pregnancy (see section 4.6).
- Breast-feeding (see section 4.6).
- Concomitant use with simvastatin > 40 mg daily (see sections 4.2, 4.4, and 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Potential risk of myopathy with concomitant use of statins

Bempedoic acid increases plasma concentrations of statins (see section 4.5). Patients receiving Nilemdo as adjunctive therapy to a statin should be monitored for adverse reactions that are associated with the use of high doses of statins. Statins occasionally cause myopathy. In rare cases, myopathy may take the form of rhabdomyolysis with or without acute renal failure secondary to myoglobinuria, and can lead to fatality. All patients receiving Nilemdo in addition to a statin should be advised of the potential increased risk of myopathy and told to report promptly any unexplained muscle pain, tenderness, or weakness. If such symptoms occur while a patient is receiving treatment with Nilemdo and a statin, a lower maximum dose of the same statin or an alternative statin, or discontinuation of

Nilemdo and initiation of an alternative lipid-lowering therapy should be considered under close monitoring of lipid levels and adverse reactions. If myopathy is confirmed by a creatine phosphokinase (CPK) level > 10× upper limit of normal (ULN), Nilemdo and any statin that the patient is taking concomitantly should be immediately discontinued.

Myositis with a CPK level > 10× ULN was rarely reported with bempedoic acid and background simvastatin 40 mg therapy. Doses of simvastatin > 40 mg should not be used with Nilemdo (see sections 4.2 and 4.3).

Increased serum uric acid

Bempedoic acid may raise the serum uric acid level due to inhibition of renal tubular OAT2 and may cause or exacerbate hyperuricaemia and precipitate gout in patients with a medical history of gout or predisposed to gout (see section 4.8). Treatment with Nilemdo should be discontinued if hyperuricaemia accompanied with symptoms of gout appear.

Elevated liver enzymes

In clinical trials, elevations of > 3× ULN in the liver enzymes alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) have been reported with bempedoic acid. These elevations have been asymptomatic and not associated with elevations ≥ 2× ULN in bilirubin or with cholestasis and have returned to baseline with continued treatment or after discontinuation of therapy. Liver function tests should be performed at initiation of therapy. Treatment with Nilemdo should be discontinued if an increase in transaminases of > 3× ULN persists (see section 4.8).

Renal impairment

There is limited experience with bempedoic acid in patients with severe renal impairment (defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2), and patients with ESRD on dialysis have not been studied (see section 5.2). Additional monitoring for adverse reactions may be warranted in these patients when Nilemdo is administered.

Hepatic impairment

Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) have not been studied (see section 5.2). Periodic liver function tests should be considered for patients with severe hepatic impairment.

Contraception

Women of childbearing potential must use effective contraception during treatment. Patients should be advised to stop taking Nilemdo before stopping contraceptive measures if they plan to become pregnant.

Excipients

Nilemdo contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 180 mg film-coated tablet (daily dose), that is to say essentially ‘sodium-free’.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other medicinal products on bempedoic acid

Transporter-mediated drug interactions
In vitro drug interaction studies suggest bempedoic acid, as well as its active metabolite and glucuronide form, are not substrates of commonly characterised drug transporters with the exception of bempedoic acid glucuronide, which is an OAT3 substrate.

Probenecid
Probenecid, an inhibitor of glucuronide conjugation, was studied to evaluate the potential effect of these inhibitors on the pharmacokinetics of bempedoic acid. Administration of bempedoic acid 180 mg with steady-state probenecid resulted in a 1.7-fold increase in bempedoic acid area under the curve (AUC) and a 1.9-fold increase in bempedoic acid active metabolite (ESP15228) AUC. These elevations are not clinically meaningful and do not impact dosing recommendations.

Effects of bempedoic acid on other medicinal products

Statins
The pharmacokinetic interactions between bempedoic acid 180 mg and simvastatin 40 mg, atorvastatin 80 mg, pravastatin 80 mg, and rosuvastatin 40 mg were evaluated in clinical trials. Administration of a single dose of simvastatin 40 mg with steady-state bempedoic acid 180 mg resulted in a 2-fold increase in simvastatin acid exposure. Elevations of 1.4-fold to 1.5-fold in AUC of atorvastatin, pravastatin, and rosuvastatin (administered as single doses) and/or their major metabolites were observed when coadministered with bempedoic acid 180 mg. Higher elevations have been observed when these statins were coadministered with a supratherapeutic 240 mg dose of bempedoic acid (see section 4.4).

Transporter-mediated drug interactions
Bempedoic acid and its glucuronide weakly inhibit OATP1B1 and OATP1B3 at clinically relevant concentrations. Coadministration of bempedoic acid with medicinal products that are substrates of OATP1B1 or OATP1B3 (i.e., bosentan, fimasartan, asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir, and statins such as atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, and simvastatin [see section 4.4]) may result in increased plasma concentrations of these medicinal products.

Bempedoic acid inhibits OAT2 *in vitro*, which may be the mechanism responsible for minor elevations in serum creatinine and uric acid (see section 4.8). Inhibition of OAT2 by bempedoic acid may also potentially increase plasma concentrations of medicinal products that are substrates of OAT2. Bempedoic acid may also weakly inhibit OAT3 at clinically relevant concentrations.

Ezetimibe
Total ezetimibe (ezetimibe and its glucuronide form) and ezetimibe glucuronide AUC and C_{max} increased approximately 1.6- and 1.8-fold, respectively, when a single dose of ezetimibe was taken with steady-state bempedoic acid. This increase is likely due to inhibition of OATP1B1 by bempedoic acid, which results in decreased hepatic uptake and subsequently decreased elimination of ezetimibe-glucuronide. Increases in AUC and C_{max} for ezetimibe were less than 20%. These elevations are not clinically meaningful and do not impact dosing recommendations.

Other interactions studied
Bempedoic acid had no effect on the pharmacokinetics or pharmacodynamics of metformin or the pharmacokinetics of oral contraceptive norethindrone/ethinyl estradiol.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Nilemdo is contraindicated during pregnancy (see section 4.3).

There are no or limited amount of data from the use of bempedoic acid in pregnant women. Studies in animals with bempedoic acid have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Because bempedoic acid decreases cholesterol synthesis and possibly the synthesis of other cholesterol derivatives needed for normal foetal development, Nilemdo may cause foetal harm when administered to pregnant women. Nilemdo should be discontinued prior to conception or as soon as pregnancy is recognized (see section 4.3).

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment (see section 4.4).

Breast-feeding

It is unknown whether bempedoic acid/metabolites are excreted in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions, women taking Nilemdo should not breast-feed their infants. Nilemdo is contraindicated during breast-feeding (see section 4.3).

Fertility

No data on the effect of Nilemdo on human fertility are available. Based on animal studies, no effect on reproduction or fertility is expected with Nilemdo (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Nilemdo has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety profile of bempedoic acid has been studied in 4 placebo-controlled phase 3 primary hyperlipidaemia studies (N=3 621) including patients with hypercholesterolemia on maximum tolerated statin dose (2 studies; n=3 008) and patients on no or low dose statins (2 studies; n=613). The most commonly reported adverse reactions with bempedoic acid during pivotal trials were hyperuricaemia (3.8%), pain in extremity (3.1%), anaemia (2.5%), and gout (1.4%). More patients on bempedoic acid compared to placebo discontinued treatment due to muscle spasms (0.7% versus 0.3%), diarrhoea (0.5% versus <0.1%), pain in extremity (0.4% versus 0), and nausea (0.3% versus 0.2%), although differences between bempedoic acid and placebo were not significant. The safety profile in the cardiovascular outcomes study (CLEAR Outcomes; N=13 965) was consistent with the overall safety profile described in the phase 3 primary hyperlipidaemia studies.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported with bempedoic acid, based on incidence rates from phase 3 primary hyperlipidaemia studies and exposure adjusted incidence rates from CLEAR Outcomes study, are displayed by system organ class and frequency in table 1.

Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); very rare (< 1/10 000); and not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1: Adverse reactions

System organ class (SOC)	Adverse reactions	Frequency categories
Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	Common
	Haemoglobin decreased	Uncommon
Metabolism and nutrition disorders	Gout	Common
	Hyperuricaemia[a]	Common
	Weight decreased[b]	Uncommon
Hepatobiliary disorders	Aspartate aminotransferase increased	Common
	Alanine aminotransferase increased	Uncommon
	Liver function test increased	Uncommon
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Pain in extremity	Common
Renal and urinary disorders	Glomerular filtration rate decreased	Common
	Blood creatinine increased	Uncommon
	Blood urea increased	Uncommon

a. Hyperuricaemia includes hyperuricaemia and blood uric acid increased

b. (CLEAR Outcomes study) Weight decrease was observed only in patients with a baseline body mass index (BMI) of ≥30 kg/m^2, with a mean body weight reduction of -2.28 kg at month 36. Mean reduction in body weight was ≤0.5 kg in patients with a baseline BMI of 25 to <30 kg/m^2. Bempedoic acid was not associated with a mean change in body weight in patients with a baseline BMI of < 25 kg/m^2

Description of selected adverse reactions

Hepatic enzyme elevations

Increases in serum transaminases (AST and/or ALT) have been reported with bempedoic acid. In the phase 3 primary hyperlipidaemia studies, the incidence of elevations (≥ 3× ULN) in hepatic transaminase levels was 0.7% for patients treated with bempedoic acid and 0.3% for placebo. In the CLEAR Outcomes study, the incidence of elevations ≥ 3× ULN in hepatic transaminase levels also occurred more frequently in bempedoic acid-treated patients (1.6%) than in placebo-treated patients (1.0%). These elevations in transaminases were not associated with other evidence of liver dysfunction (see section 4.4).

Increased serum uric acid

Increases in serum uric acid were observed in clinical trials with bempedoic acid possibly related to inhibition of renal tubular OAT2 (see section 4.5). In the phase 3 primary hyperlipidemia studies, a mean increase of 47.6 micromole/L (0.8 mg/dL) in uric acid compared to baseline was observed with bempedoic acid at week 12. The elevations in serum uric acid usually occurred within the first 4 weeks of treatment and returned to baseline following discontinuation of treatment. In the phase 3 primary hyperlipidemia studies, gout was reported in 1.4% of patients treated with bempedoic acid and 0.4% of patients treated with placebo (see section 4.4). In the CLEAR Outcomes study, a mean increase of 47.6 micromole/L (0.8 mg/dL) in uric acid compared to baseline was observed in bempedoic acid-treated patients at month 3, and gout was also reported more frequently in bempedoic acid-treated patients (3.1%) than placebo-treated patients (2.1%). In both treatment groups, patients who reported gout were more likely to have a medical history of gout and/or baseline levels of uric acid above the ULN.

Effects on serum creatinine and blood urea nitrogen

Bempedoic acid has been shown to increase serum creatinine and blood urea nitrogen (BUN). In the phase 3 primary hyperlipidemia studies, a mean increase of 4.4 micromole/L (0.05 mg/dL) in serum

creatinine and a mean increase of 0.61 mmol/L (1.7 mg/dL) in BUN compared to baseline was observed with bempedoic acid at week 12. The elevations in serum creatinine and BUN usually occurred within the first 4 weeks of treatment, remained stable, and returned to baseline following discontinuation of treatment. Similar mean increases in serum creatinine (5.8 micromole/L (0.066 mg/dL)) and BUN (0.82 mmol/L (2.3 mg/dL)) were observed with bempedoic acid in the CLEAR Outcomes study.

The observed elevations in serum creatinine may be associated with bempedoic acid inhibition of OAT2-dependent renal tubular secretion of creatinine (see section 4.5), representing a drug-endogenous substrate interaction and does not appear to indicate worsening renal function. This effect should be considered when interpreting changes in estimated creatinine clearance in patients on Nilemdo therapy, particularly in patients with medical conditions or receiving medicinal products that require monitoring of estimated creatinine clearance.

Decreased haemoglobin
Decreases in haemoglobin were observed in clinical trials with bempedoic acid. In the phase 3 primary hyperlipidaemia studies, a decrease in haemoglobin from baseline of ≥ 20 g/L and < lower limit of normal (LLN) was observed in 4.6% of patients in the bempedoic acid group compared with 1.9% of patients on placebo. Greater than 50 g/L and < LLN decreases in haemoglobin were reported at similar rates in bempedoic acid and placebo groups (0.2% versus 0.2%, respectively). The decreases in haemoglobin usually occurred within the first 4 weeks of treatment and returned to baseline following discontinuation of treatment. Among patients who had normal haemoglobin values at baseline, 1.4% in the bempedoic acid group and 0.4% in the placebo group experienced haemoglobin values below LLN while on treatment. In the phase 3 primary hyperlipidemia studies, anaemia was reported in 2.5% of patients treated with bempedoic acid and 1.6% of patients treated with placebo. In the CLEAR Outcomes study, similar decreases in haemoglobin were observed, and anaemia was also reported more frequently in bempedoic acid-treated patients (4.7%) compared to placebo-treated patients (3.9%).

Elderly population

Of the 3 621 patients treated with bempedoic acid in the phase 3 primary hyperlipidemia studies, 2 098 (58%) were > 65 years old. In the CLEAR Outcomes study, 4 141 patients (59%) treated with bempedoic acid were ≥65 years of age and 1 066 patients (15%) treated with bempedoic acid were ≥75 years of age. No overall difference in safety was observed between elderly and the younger population.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Doses up to 240 mg/day (1.3 times the approved recommended dose) have been administered in clinical trials with no evidence of dose limiting toxicity.

No adverse events were observed in animal studies at exposures up to 14-fold higher than those in patients treated with bempedoic acid at 180 mg once daily.

There is no specific treatment for a Nilemdo overdose. In the event of an overdose, the patient should be treated symptomatically, and supportive measures instituted as required.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Lipid modifying agents, other lipid modifying agents, ATC code: C10AX15

Mechanism of action

Bempedoic acid is an adenosine triphosphate citrate lyase (ACL) inhibitor that lowers low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) by inhibition of cholesterol synthesis in the liver. ACL is an enzyme upstream of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase in the cholesterol biosynthesis pathway. Bempedoic acid requires coenzyme A (CoA) activation by very long-chain acyl-CoA synthetase 1 (ACSVL1) to ETC-1002-CoA. ACSVL1 is expressed primarily in the liver and not in skeletal muscle. Inhibition of ACL by ETC-1002-CoA results in decreased cholesterol synthesis in the liver and lowers LDL-C in blood via upregulation of low-density lipoprotein receptors. Additionally, inhibition of ACL by ETC-1002-CoA results in concomitant suppression of hepatic fatty acid biosynthesis.

Pharmacodynamic effects

Administration of bempedoic acid alone and in combination with other lipid modifying medicinal products decreases LDL-C, non-high density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C), apolipoprotein B (apo B), total cholesterol (TC), and C-reactive protein (CRP) in patients with hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia.

Because patients with diabetes are at elevated risk for atherosclerotic cardiovascular disease, the clinical trials of bempedoic acid included patients with diabetes mellitus. Among the subset of patients with diabetes, lower levels of HbA1c were observed as compared to placebo (on average 0.2%). In patients without diabetes, no difference in HbA1c was observed between bempedoic acid and placebo and there were no differences in the rates of hypoglycaemia.

Cardiac electrophysiology
At a dose of 240 mg (1.3 times the approved recommended dose), bempedoic acid does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

Clinical efficacy and safety

Clinical efficacy and safety in primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia
The efficacy of Nilemdo was investigated in four multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 primary hyperlipidaemia studies involving 3 623 adult patients with hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia, with 2 425 patients randomised to bempedoic acid. All patients received bempedoic acid 180 mg or placebo orally once daily. In two trials, patients were taking background lipid-modifying therapies consisting of a maximum tolerated dose of statin, with or without other lipid-modifying therapies. Two trials were conducted in patients with documented statin intolerance. The primary efficacy endpoint in all Phase 3 trials was the mean percent reduction from baseline in LDL-C at week 12 as compared with placebo.

Combination therapy with statins
CLEAR Wisdom (Study 1002-047) was a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 52-week phase 3 primary hyperlipidaemia study in patients with hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. Efficacy of Nilemdo was evaluated at week 12. The trial included 779 patients randomised 2:1 to receive either bempedoic acid (n=522) or placebo (n=257) as add-on to a maximum tolerated lipid lowering therapy. Maximum tolerated lipid lowering therapy was defined as a maximum tolerated statin dose (including statin regimens other than daily dosing and no to very low doses) alone or in combination with other lipid-lowering therapies. Patients on simvastatin 40 mg/day or higher were excluded from the trial.

Overall, the mean age at baseline was 64 years (range: 28 to 91 years), 51% were ≥ 65 years old, 36% were women, 94% were White, 5% were Black, and 1% were Asian. The mean baseline LDL-C was 3.1 mmol/L (120.4 mg/dL). At the time of randomisation, 91% of patients were receiving statin therapy and 53% were receiving high-intensity statin therapy. Bempedoic acid significantly reduced LDL-C from baseline to week 12 compared with placebo ($p < 0.001$). Bempedoic acid also significantly reduced non-HDL-C, apo B, and TC.

CLEAR Harmony (Study 1002-040) was a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled 52-week phase 3 primary hyperlipidaemia study evaluating safety and efficacy of bempedoic acid in patients with hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. Efficacy of Nilemdo was evaluated at week 12. The trial included 2 230 patients randomised 2:1 to receive either bempedoic acid (n=1 488) or placebo (n=742) as add-on to a maximum tolerated lipid lowering therapy. Maximum tolerated lipid lowering therapy was defined as a maximum tolerated statin dose (including statin regimens other than daily dosing and very low doses) alone or in combination with other lipid lowering therapies. Patients on simvastatin 40 mg per day or higher and patients on PCSK9 inhibitors were excluded from the trial.

Overall, the mean age at baseline was 66 years (range: 24 to 88 years), 61% were ≥ 65 years old, 27% were women, 96% were White, 3% were Black, and 1% were Asian. The mean baseline LDL-C was 2.7 mmol/L (103.2 mg/dL). At the time of randomisation, all patients were receiving statin therapy and 50% were receiving high-intensity statin therapy. Bempedoic acid significantly reduced LDL-C from baseline to week 12 compared with placebo ($p < 0.001$). A significantly higher proportion of patients achieved an LDL-C of < 1.81 mmol/L (< 70 mg/dL) in the bempedoic acid group as compared with placebo at week 12 (32% versus 9%, $p < 0.001$), bempedoic acid also significantly reduced non-HDL-C, apo B, and TC (see table 2).

Table 2. Treatment effects of Nilemdo compared with placebo in patients with primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia - mean percent change from baseline to week 12

	CLEAR Wisdom (Study 1002-047) (N=779)		**CLEAR Harmony (Study 1002-040) (N=2 230)**	
	Nilemdo n=522	**Placebo n=257**	**Nilemdo n=1 488**	**Placebo n=742**
LDL-C[a], n	498	253	1 488	742
LS Mean	-15.1	2.4	-16.5	1.6
non-HDL-C[a], n	498	253	1 488	742
LS Mean	-10.8	2.3	-11.9	1.5
apo B[a], n	479	245	1 485	736
LS Mean	-9.3	3.7	-8.6	3.3
TC[a], n	499	253	1 488	742
LS Mean	-9.9	1.3	-10.3	0.8

apo B=apolipoprotein B; HDL-C=high-density lipoprotein cholesterol; LDL C=low-density lipoprotein cholesterol; LS=least squares; TC=total cholesterol.
Background statin (1002-047): atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, and lovastatin.
Background statin (1002-040): atorvastatin, simvastatin, pravastatin.
a. Percent change from baseline was analysed using analysis of covariance (ANCOVA), with treatment and randomisation strata as factors and baseline lipid parameter as a covariate.

Statin intolerant patients
CLEAR Tranquility (Study 1002-048) was a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled 12-week phase 3 primary hyperlipidaemia study evaluating the efficacy of Nilemdo versus placebo in lowering LDL-C when added to ezetimibe in patients with elevated LDL-C who had a history of statin intolerance and were unable to tolerate more than the lowest approved starting dose of a statin. The trial included 269 patients randomised 2:1 to receive either bempedoic acid (n=181) or placebo (n=88) as add-on to ezetimibe 10 mg daily for 12 weeks.

Overall, the mean age at baseline was 64 years (range: 30 to 86 years), 55% were ≥ 65 years old,

61% were women, 89% were White, 8% were Black, 2% were Asian, and 1% were other. The mean baseline LDL-C was 3.3 mmol/L (127.6 mg/dL). At the time of randomisation, 33% of patients on bempedoic acid versus 28% on placebo were receiving statin therapy at less than or equal to lowest approved doses. Bempedoic acid significantly reduced LDL-C from baseline to week 12 compared with placebo ($p < 0.001$). Bempedoic acid also significantly reduced non-HDL-C, apo B, and TC (see table 3).

CLEAR Serenity (Study 1002-046) was a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled 24-week phase 3 primary hyperlipidaemia study evaluating the efficacy of Nilemdo versus placebo in patients with elevated LDL-C who were statin-intolerant or unable to tolerate two or more statins, one at the lowest dose. Patients able to tolerate a dose that was less than the approved starting dose of a statin were allowed to stay on that dose during the study. Efficacy of bempedoic acid was evaluated at week 12. The trial included 345 patients randomised 2:1 to receive either bempedoic acid (n=234) or placebo (n=111) for 24 weeks. At the time of randomisation, 8% of patients on bempedoic acid versus 10% on placebo were receiving statin therapy at less than the lowest approved doses and 36% of patients on bempedoic acid versus 30% of patients on placebo were on other nonstatin lipid-modifying therapies.

Overall, the mean age at baseline was 65 years (range: 26 to 88 years), 58% were ≥ 65 years old, 56% were women, 89% were White, 8% were Black, 2% were Asian, and 1% were other. The mean baseline LDL-C was 4.1 mmol/L (157.6 mg/dL).

Bempedoic acid significantly reduced LDL-C from baseline to week 12 compared with placebo ($p < 0.001$). Bempedoic acid also significantly reduced non-HDL-C, apo B, and TC (see table 3).

Treatment in the absence of lipid-modifying therapies
In CLEAR Serenity (Study 1002-046), 133 patients in the bempedoic acid group and 67 patients in the placebo group were on no background lipid-modifying therapies. Bempedoic acid significantly reduced LDL-C from baseline to week 12 compared with placebo in this subgroup. The difference between bempedoic acid and placebo in mean percent change in LDL-C from baseline to week 12 was -22.1% (CI: -26.8%, -17.4%; $p < 0.001$).

Table 3. Treatment effects of Nilemdo compared with placebo in statin intolerant patients - mean percent change from baseline to week 12

	CLEAR Tranquility (Study 1002-048) (N=269)		**CLEAR Serenity (Study 1002-046) (N=345)**	
	Nilemdo n=181	**Placebo n=88**	**Nilemdo n=234**	**Placebo n=111**
LDL-C[a], n	175	82	224	107
LS Mean	-23.5	5.0	-22.6	-1.2
non-HDL-C[a], n	175	82	224	107
LS Mean	-18.4	5.2	-18.1	-0.1
apo B[a], n	174	81	218	104
LS Mean	-14.6	4.7	-14.7	0.3
TC[a], n	176	82	224	107
LS Mean	-15.1	2.9	-15.4	-0.6

apo B=apolipoprotein B; HDL-C=high-density lipoprotein cholesterol; LDL C=low-density lipoprotein cholesterol; LS=least squares; TC=total cholesterol.
Background statin (1002-048): atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin, lovastatin
Background statin (1002-046): atorvastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, pravastatin, lovastatin
a. Percent change from baseline was analysed using analysis of covariance (ANCOVA), with treatment and randomisation strata as factors and baseline lipid parameter as a covariate.

In all four trials, the maximum LDL-C lowering effects were observed as early as week 4 and efficacy was maintained throughout the trials. These results were consistent across all subgroups studied in any

of the trials, including age, gender, race, ethnicity, region, history of diabetes, baseline LDL-C, body mass index (BMI), HeFH status, and background therapies.

Clinical efficacy and safety in prevention of cardiovascular events
CLEAR Outcomes (Study 1002-043) was a multi-centre randomised, double-blind, placebo-controlled, event-driven trial in 13 970 adult patients with established atherosclerotic cardiovascular disease (CVD) (70%), or at high risk for atherosclerotic CVD (30%). Patients with established CVD had documented history of coronary artery disease, symptomatic peripheral arterial disease, and/or cerebrovascular atherosclerotic disease. Patients without established CVD were considered at high risk for CVD based on meeting at least one of the following criteria: (1) diabetes mellitus (type 1 or type 2) in women over 65 years of age, or men over 60 years of age, or (2) a Reynolds Risk score >30% or a SCORE Risk score >7.5% over 10 years, or 3) a coronary artery calcium score >400 Agatston units at any time in the past. Patients were randomised 1:1 to receive either Nilemdo 180 mg per day (n = 6 992) or placebo (n = 6 978) alone or as an add on to other background lipid lowering therapies that could include very low doses of statins. Overall, more than 95% of patients were followed until the end of the trial or death, and less than 1% were lost to follow up. The median follow-up duration was 3.4 years.

At baseline, the mean age was 65.5 years, 48% were women, 91% were White. Selected additional baseline characteristics included hypertension (85%), diabetes mellitus (46%), pre-diabetes mellitus (42%), current tobacco user (22%), eGFR < 60 mL/min per 1.73 m^2 (21%), and a mean body mass index 29.9 kg/m^2. The mean baseline LDL-C was 3.6 mmol/L (139 mg/dL). At baseline, 41% of patients were taking at least one lipid modifying therapy including ezetimibe (12%), and very low dose of statins (23%).

Nilemdo significantly reduced the risk for the primary composite endpoint of major adverse cardiovascular events (MACE-4) consisting of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or coronary revascularization by 13% compared to placebo (Hazard Ratio: 0.87; 95% CI: 0.79, 0.96; p = 0.0037); and the risk of the key secondary MACE-3 composite endpoint (cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke) was significantly reduced by 15% compared to placebo (Hazard Ratio: 0.85; 95% CI: 0.76, 0.96; p = 0.0058). The primary composite endpoint result was generally consistent across prespecified subgroups (including baseline age, race, ethnicity, sex, LDL-C category, statin use, ezetimibe use, and diabetes). Impact of Nilemdo on the individual components of the primary endpoint included a 27% reduction in the risk of non-fatal myocardial infarction and a 19% reduction in the risk of coronary revascularization compared to placebo. There was no statistically significant difference in the reduction of non-fatal stroke and risk of cardiovascular death compared to placebo. The results of the primary and key secondary efficacy endpoints are shown in Table 4. The Kaplan-Meier curve estimates of the cumulative incidence of the MACE-4 primary and the MACE-3 secondary endpoint are shown in Figures 1 and 2 below. The cumulative incidence of the MACE-4 primary endpoint is separated by month 6.

Further, the difference between Nilemdo and placebo in mean percent change in LDL-C from baseline to month 6 was -20% (95% CI: -21%, -19%).

Table 4: Effect of Nilemdo on Major Cardiovascular Events

	Nilemdo N=6 992	**Placebo N=6 978**	**Nilemdo vs. Placebo**
Endpoint	**n (%)**	**n (%)**	**Hazard Ratio[a] (95% CI) *p*-value[b]**
Primary Composite Endpoint			
Cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, coronary revascularization (MACE-4)	819 (11.7)	927 (13.3)	0.87 (0.79, 0.96) 0.0037

Components of Primary Endpoint			
Non-fatal myocardial infarction	236 (3.4)	317 (4.5)	0.73 (0.62, 0.87)
Coronary revascularization	435 (6.2)	529 (7.6)	0.81 (0.72, 0.92)
Non-fatal stroke	119 (1.7)	144 (2.1)	0.82 (0.64, 1.05)
Cardiovascular death	269 (3.8)	257 (3.7)	1.04 (0.88, 1.24)
Key Secondary Endpoints			
Cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke (MACE-3)	575 (8.2)	663 (9.5)	0.85 (0.76, 0.96) 0.0058
Fatal and non-fatal myocardial infarction	261 (3.7)	334 (4.8)	0.77 (0.66, 0.91) 0.0016
Coronary revascularization	435 (6.2)	529 (7.6)	0.81 (0.72, 0.92) 0.0013
Fatal and non-fatal stroke	135 (1.9)	158 (2.3)	0.85 (0.67, 1.07) NS

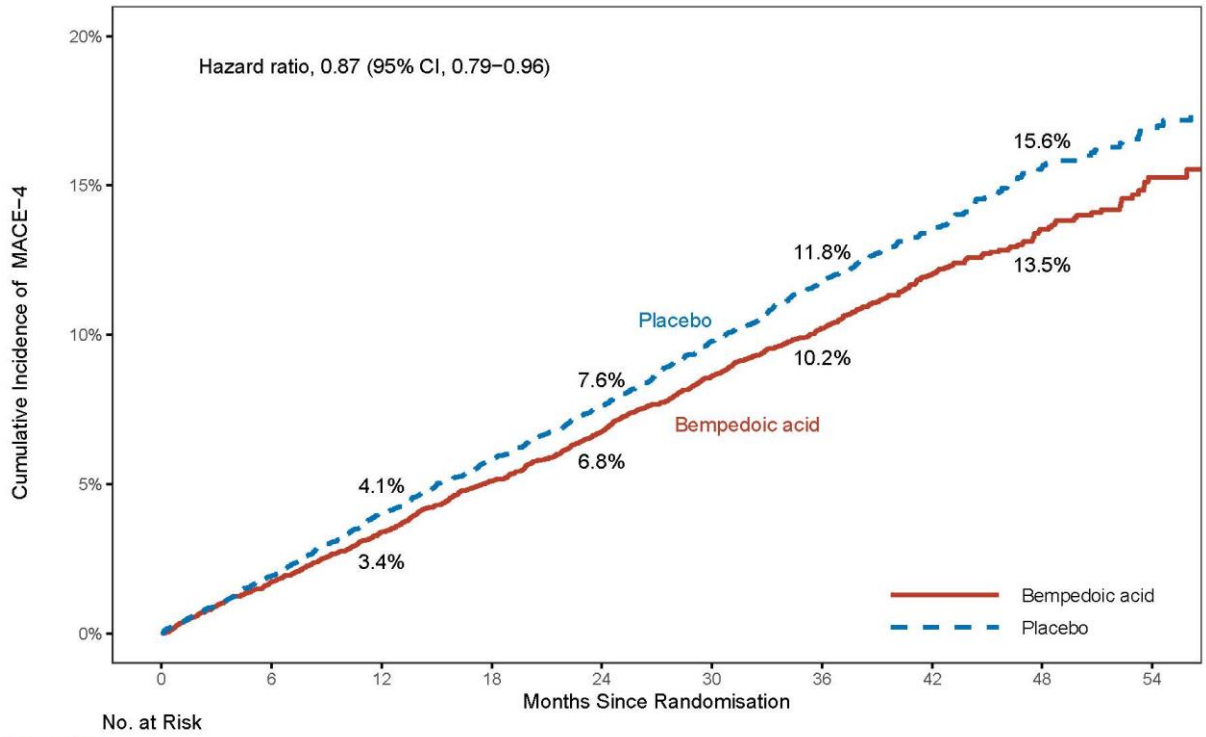
CI = confidence interval; MACE = major adverse cardiovascular event; NS=not significant

a. Hazard ratio and corresponding 95% CI were based on a Cox proportional hazard model fitting treatment as explanatory variable.

b. p-value was based on log rank test.

Note: this table also presents the time to first occurrence for each of the components of MACE; patients may be included in more than 1 category

Figure 1: Kaplan-Meier Curve for Time to First Occurrence of MACE-4



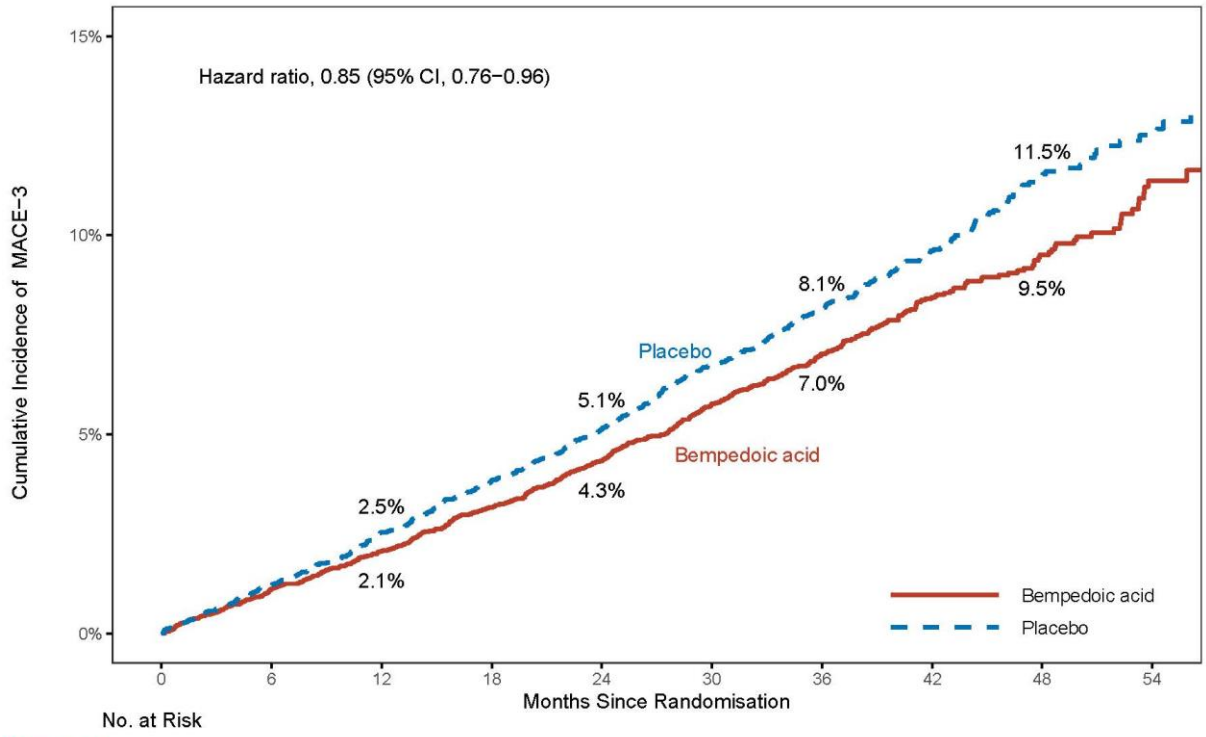
No. at Risk

Bempedoic acid	6992	6816	6652	6472	6291	6105	5239	2594	1236	553
Placebo	6978	6779	6573	6401	6205	5993	5087	2513	1204	513

MACE = major adverse cardiovascular event

Note: MACE-4 defined as the composite endpoint of CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke, or coronary revascularization.

Figure 2: Kaplan-Meier Curve for Time to First Occurrence of MACE-3



No. at Risk

Bempedoic acid	6992	6859	6743	6604	6456	6297	5435	2717	1311	588
Placebo	6978	6828	6677	6536	6368	6191	5304	2638	1276	554

MACE = major adverse cardiovascular event

Note: MACE-3 defined as the composite endpoint of CV death, non-fatal MI, or non-fatal stroke.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with bempedoic acid in paediatric population from 4 to less than 18 years of age in the treatment of elevated cholesterol. See section 4.2 for information on paediatric use.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Pharmacokinetic data indicate that bempedoic acid is absorbed with a median time to maximum concentration of 3.5 hours when administered as Nilemdo 180 mg tablets. Bempedoic acid pharmacokinetic parameters are presented as the mean [standard deviation (SD)] unless otherwise specified. Bempedoic acid can be considered a prodrug that is activated intracellularly by ACSVL1 to ETC-1002-CoA. The steady-state C_{max} and AUC following multiple dose administration in patients with hypercholesterolaemia were 24.8 (6.9) microgram/mL and 348 (120) microgram·h/mL, respectively. Bempedoic acid steady-state pharmacokinetics were generally linear over a range of 120 mg to 220 mg. There were no time-dependent changes in bempedoic acid pharmacokinetics following repeat administration at the recommended dose, and bempedoic acid steady-state was achieved after 7 days. The mean accumulation ratio of bempedoic acid was approximately 2.3-fold.

Concomitant food administration had no effect on the oral bioavailability of bempedoic acid when administered as Nilemdo 180 mg tablets. Food slows the absorption rate of bempedoic acid; the absorption rate constant with food is 0.32/h.

Distribution

The bempedoic acid apparent volume of distribution (V/F) was 18 L. Plasma protein binding of bempedoic acid, its glucuronide and its active metabolite, ESP15228, were 99.3%, 98.8% and 99.2%, respectively. Bempedoic acid does not partition into red blood cells.

Biotransformation

In vitro metabolic interaction studies suggest that bempedoic acid, as well as its active metabolite and glucuronide forms are not metabolised by and do not inhibit or induce cytochrome P450 enzymes.

The primary route of elimination for bempedoic acid is through metabolism to the acyl glucuronide. Bempedoic acid is also reversibly converted to an active metabolite (ESP15228) based on aldo-keto reductase activity observed *in vitro* from human liver. Mean plasma AUC metabolite/parent drug ratio for ESP15228 following repeat-dose administration was 18% and remained constant over time. Both compounds are converted to inactive glucuronide conjugates *in vitro* by UGT2B7. Bempedoic acid, ESP15228 and their respective conjugated forms were detected in plasma with bempedoic acid accounting for the majority (46%) of the AUC_{0-48h} and its glucuronide being the next most prevalent (30%). ESP15228 and its glucuronide represented 10% and 11% of the plasma AUC_{0-48h}, respectively.

The steady-state C_{max} and AUC of the equipotent active metabolite (ESP15228) of bempedoic acid in patients with hypercholesterolaemia were 3.0 (1.4) microgram/mL and 54.1 (26.4) microgram·h/mL, respectively. ESP15228 likely made a minor contribution to the overall clinical activity of bempedoic acid based on systemic exposure and pharmacokinetic properties.

Elimination

The steady-state clearance (CL/F) of bempedoic acid determined from a population PK analysis in patients with hypercholesterolaemia was 12.1 mL/min after once-daily dosing; renal clearance of unchanged bempedoic acid represented less than 2% of total clearance. The mean (SD) half-life for bempedoic acid in humans was 19 (10) hours at steady-state.

Following single oral administration of 240 mg of bempedoic acid (1.3 times the approved recommended dose), 62.1% of the total dose (bempedoic acid and its metabolites) was recovered in urine, primarily as the acyl glucuronide conjugate of bempedoic acid, and 25.4% was recovered in faeces. Less than 5% of the administered dose was excreted as unchanged bempedoic acid in faeces and urine combined.

Special populations

Renal impairment
Pharmacokinetics of bempedoic acid was evaluated in a population PK analysis performed on pooled data from all clinical trials (n=2 261) to assess renal function on the steady-state AUC of bempedoic acid and in a single-dose pharmacokinetic study in subjects with varying degrees of renal function. Compared to patients with normal renal function, the mean bempedoic acid exposures were higher in patients with mild or moderate renal impairment by 1.4-fold (90% PI: 1.3, 1.4) and 1.9-fold (90% PI: 1.7, 2.0), respectively (see section 4.4).

There is limited information in patients with severe renal impairment; in a single dose study, the bempedoic acid AUC was increased by 2.4-fold in patients (n=5) with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2) compared to those with normal renal function. Clinical studies of bempedoic acid did not include patients with ESRD on dialysis (see section 4.4).

Hepatic impairment
The pharmacokinetics of bempedoic acid and its metabolite (ESP15228) was studied in patients with normal hepatic function or mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh A or B) following a single dose (n=8/group). Compared to patients with normal hepatic function, the bempedoic acid mean C_{max} and AUC were decreased by 11% and 22%, respectively, in patients with mild hepatic impairment and by 14% and 16%, respectively, in patients with moderate hepatic impairment. This is not expected to result in lower efficacy. Therefore, no dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate hepatic impairment.

Bempedoic acid was not studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C).

Other special populations
The pharmacokinetics of bempedoic acid were not affected by age, gender, or race. Body weight was a statistically significant covariate. The lowest quartile of body weight (< 73 kg) was associated with an approximate 30% greater exposure. The increase in exposure was not clinically significant and no dose adjustments are recommended based on weight.

5.3 Preclinical safety data

The standard battery of genotoxicity studies has not identified any mutagenic or clastogenic potential of bempedoic acid. In full lifetime carcinogenicity studies in rodents, bempedoic acid increased the incidence of hepatocellular and thyroid gland follicular tumours in male rats and hepatocellular tumours in male mice. Because these are common tumours observed in rodent lifetime bioassays and the mechanism for tumourigenesis is secondary to a rodent-specific PPAR alpha activation, these tumours are not considered to translate to human risk.

Increased liver weight and hepatocellular hypertrophy were observed in rats only and were partially reversed after the 1-month recovery at ≥ 30 mg/kg/day or 4 times the exposure in humans at 180 mg. Reversible, non-adverse changes in laboratory parameters indicative of these hepatic effects, decreases in red blood cell and coagulation parameters, and increases in urea nitrogen and creatinine were observed in both species at tolerated doses. The NOAEL for adverse response in the chronic studies was 10 mg/kg/day and 60 mg/kg/day associated with exposures below and 15 times the human exposure at 180 mg in rats and monkeys, respectively.

Bempedoic acid was not teratogenic or toxic to embryos or foetuses in pregnant rabbits at doses up to 80 mg/kg/day or 12 times the systemic exposure in humans at 180 mg. Pregnant rats given bempedoic

acid at 10, 30, and 60 mg/kg/day during organogenesis had decreased numbers of viable foetuses and reduced foetal body weight at ≥ 30 mg/kg/day or 4 times the systemic exposure in humans at 180 mg. An increased incidence of foetal skeletal findings (bent scapula and ribs) were observed at all doses, at exposures below the systemic exposure in humans at 180 mg. In a pre- and post-natal development study, pregnant rats administered bempedoic acid at 5, 10, 20 and 30 mg/kg/day throughout pregnancy and lactation had adverse maternal effects at ≥ 20 mg/kg/day and reductions in numbers of live pups and pup survival, pup growth and learning and memory at ≥ 10 mg/kg/day, with maternal exposures at 10 mg/kg/day, less than the exposure in humans at 180 mg.

No data are available on the effect of Nilemdo on human fertility. Administration of bempedoic acid to male and female rats prior to mating and through gestation day 7 in females resulted in changes in estrous cyclicity, decreased numbers of corpora lutea and implants at ≥ 30 mg/kg/day with no effects on male or female fertility or sperm parameters at 60 mg/kg/day (4 and 9 times the systemic exposure in humans at 180 mg, respectively).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose (E460)
Sodium starch glycolate (Type A grade)
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Magnesium stearate (E470b)
Silica, colloidal anhydrous (E551)

Film-coating

Partially hydrolysed poly(vinyl alcohol) (E1203)
Talc (E553b)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol/PEG (E1521)

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

36 months

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Polyvinyl chloride (PVC)/aluminum blisters.
Pack sizes of 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 or 100 film-coated tablets.
Polyvinyl chloride (PVC)/aluminum perforated unit dose blisters.
Pack sizes of 10 x 1, 50 x 1 or 100 x 1 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1425/001 - 011

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 01/04/2020

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

▼本製剤は追加モニタリングの対象である。これにより新規安全性情報を迅速に特定することが可能である。医療関係者は副作用と疑われる事象をすべて報告すること。副作用の報告方法については 4.8 項を参照のこと。

1. 販売名

Nilemdo 180 mgフィルムコーティング錠

2. 成分及び含量

フィルムコーティング錠1錠中にベムペド酸180 mgを含有。

本剤に配合した公定書収載の添加剤

180 mgフィルムコーティング錠1錠中に乳糖28.5 mgを含有。

すべての添加剤の一覧については，6.1項を参照のこと。

3. 剤形

フィルムコーティング錠

白色～微黄白色，楕円形のフィルムコーティング錠（約13.97 mm × 6.60 mm × 4.80 mm）で片面に「180」及びもう一方の片面に「ESP」の刻印がある。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

高コレステロール血症及び混合型脂質異常症

本剤は原発性高コレステロール血症（ヘテロ接合性家族性及び非家族性）又は混合型脂質異常症の成人に食事療法の補助として適応する。

- 最大耐用量のスタチンでLDL-Cが目標値に達しない患者にスタチン又はスタチンとその他の脂質低下療法と併用投与する（4.2 項，4.3 項，及び 4.4 項を参照）。
- スタチン不耐，又はスタチンが禁忌の患者に単剤投与又は他の脂質低下療法と併用投与する。

心血管疾患

本剤はLDL-C値を低下させて心血管リスクを軽減させることを目的に，アテローム動脈硬化性心血管疾患を有する又はアテローム動脈硬化性心血管疾患リスクが高い成人に，他のリスク因子是正の補助として適応する。

- エゼチミブの併用有無を問わず，最大耐用量のスタチンを投与されている患者に投与する。
- スタチン不耐，又はスタチンが禁忌の患者に単剤投与又はエゼチミブと併用投与する。

LDL-C，各種心血管イベント，及び各種患者集団に対する治療効果を示した試験成績は，5.1項を参照のこと。

4.2 用法・用量

用量

本剤の推奨用量は，180 mgフィルムコーティング錠1錠の1日1回投与である。

シンバスタチンとの併用投与

本剤をシンバスタチンと併用投与する場合は，シンバスタチンの用量を最大20 mg/日（又は重度の高コレステロール血症を有し，心血管系合併症のリスクが高く，低用量では治療目標に達することができず，ベネフィットがリスクを上回ると予測される患者では40 mg/日）に制限すること（4.4項及び4.5項を参照）。

特別な集団

高齢患者

高齢患者で用量調節は不要である（5.2項を参照）。

腎機能障害患者

軽度又は中等度の腎機能障害患者で用量調節は不要である。重度の腎機能障害［推定糸球体濾過率（eGFR） < 30 mL/min/1.73 m^2と定義］患者について得られているデータは限られており，透析を受けている末期腎疾患（ESRD）患者を対象とした試験は実施していない。これらの患者に本剤を投与する際は，副作用の追加モニタリングが必要となる可能性がある（4.4項を参照）。

肝機能障害患者

軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh A又はB）患者で用量調節は不要である。重度の肝機能障害（Child-Pugh C）患者のデータは得られていない。重度の肝機能障害患者では定期的な肝機能検査を考慮すること（4.4項を参照）。

小児集団

18歳未満の小児における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。

用法

フィルムコーティング錠1錠を食事の有無にかかわらず経口投与する。錠剤は噛まずに飲み込むこと。

4.3　禁忌

- 本剤の有効成分又は 6.1 項に記載した添加剤に対する過敏症
- 妊婦（4.6 項を参照）
- 授乳婦（4.6 項を参照）
- 40 mg/日を超えるシンバスタチンとの併用（4.2 項，4.4 項，及び 4.5 項を参照）

4.4　特別な警告及び使用上の注意

スタチンとの併用によるミオパチーのリスク

ベムペド酸はスタチンの血漿中濃度を上昇させる（4.5項を参照）。スタチンの補助療法として本剤を投与されている患者では，高用量のスタチンの使用に伴う副作用に対するモニタリングを行うこと。ときに，スタチンはミオパチーを引き起こすことがある。まれに，ミオパチーはミオグロビン尿に続発する急性腎不全を伴う又は伴わない横紋筋融解症の形を呈し，死亡に至るおそれがある。本剤とスタチンを併用投与するすべての患者にミオパチーのリスクが上昇する可能性があることを説明し，原因不明の筋肉痛，圧痛，又は脱力が発現した場合は直ちに報告するよう指導すること。本剤とスタチンを投与中の患者にこのような症状が発現した場合は，スタチンの最大用量の減量又は別のスタチンへの変更，又は本剤の中止及び別の脂質低下療法の開始を検討し，脂質値と副作用を慎重にモニタリングすること。クレアチンホスホキナーゼ（CPK）値が基準値上限（ULN）の10倍を超えてミオパチーが確認された場合は，本剤及び患者が併用しているスタチンを直ちに中止すること。

ベムペド酸と基礎治療のシンバスタチン40 mg投与でULNの10倍を超えるCPK値を伴う筋炎がまれに報告されている。40 mgを超えるシンバスタチンと本剤を併用してはならない（4.2項及び4.3項を参照）。

血清尿酸増加

ベムペド酸は腎尿細管OAT2を阻害するため，血清尿酸値を上昇させる可能性があり，痛風の

既往歴又は痛風の素因がある患者で高尿酸血症が発現又は悪化し，痛風を引き起こすことがある（4.8項を参照）。痛風の症状を伴う高尿酸血症が発現した場合は，本剤の投与を中止すること。

肝酵素増加

臨床試験で，ベムペド酸投与後に肝酵素であるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）のULNの3倍を超える増加が報告されている。これらの増加は無症候性かつビリルビンのULNの2倍以上の増加又は胆汁うっ滞を伴わず，投与継続中又は投与中止後にベースラインに回復した。投与開始時に肝機能検査を実施すること。トランスアミナーゼのULNの3倍を超える増加が持続する場合は，本剤の投与を中止すること（4.8項を参照）。

腎機能障害

重度の腎機能障害［推定糸球体濾過率（eGFR） < 30 mL/min/1.73 m^2と定義］患者におけるベムペド酸の使用経験は限られており，透析を受けているESRD患者を対象とした試験は実施していない（5.2項を参照）。これらの患者に本剤を投与する際は，副作用の追加モニタリングが必要となる可能性がある。

肝機能障害

重度の肝機能障害（Child-Pugh C）患者を対象とした試験は実施していない（5.2項を参照）。重度の肝機能障害患者では，定期的な肝機能検査を考慮すること。

避妊

妊娠可能な女性は投与中に有効な避妊法を用いなければならない。妊娠の計画がある場合は，本剤の服用を中止してから避妊を中止するよう患者に指導すること。

添加剤

本剤には乳糖が含まれる。まれな遺伝的問題であるガラクトース不耐症，総ラクターゼ欠乏症，又はグルコース・ガラクトース吸収不良症がある患者には，本剤を投与しないこと。

本剤の180 mgフィルムコーティング錠1錠中（1日量）に含まれるナトリウムは1 mmol（23 mg）未満であり，実質的にナトリウムを含まないといえる。

4.5　その他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用形態

その他の薬剤がベムペド酸に及ぼす影響

トランスポーターを介する薬物相互作用

*In vitro*薬物相互作用試験から，ベムペド酸グルクロン酸抱合体がOAT3の基質であることを除き，ベムペド酸とその活性代謝物及びグルクロン酸抱合体は，一般的によく知られている薬物トランスポーターの基質ではないことが示唆される。

プロベネシド

プロベネシドはグルクロン酸抱合の阻害剤であり，これらの阻害剤がベムペド酸の薬物動態に及ぼす影響を評価する試験を実施した。ベムペド酸180 mgを定常状態のプロベネシドと併用投与すると，ベムペド酸の曲線下面積（AUC）が1.7倍に増加し，ベムペド酸の活性代謝物（ESP15228）のAUCが1.9倍に増加した。これらの増加に臨床的な意味はなく，推奨用量に影響を及ぼさない。

ベムペド酸がその他の薬剤に及ぼす影響

スタチン

臨床試験で，ベムペド酸180 mgとシンバスタチン40 mg，アトルバスタチン80 mg，プラバスタチン80 mg，及びロスバスタチン40 mgの薬物動態学的相互作用を評価した。定常状態のベムペド酸（180 mg）とシンバスタチン40 mgを単回併用投与すると，シンバスタチン酸の曝露量が2倍に増加した。ベムペド酸180 mgと併用投与したとき，アトルバスタチン，プラバスタチン，及びロスバスタチン（単回投与）及び/又はこれらの主要代謝物のAUCが1.4～1.5倍に増加した。これらのスタチンを治療域以上の用量である240 mgのベムペド酸と併用投与すると，さらなるAUCの増加が認められた（4.4項を参照）。

トランスポーターを介する薬物相互作用

ベムペド酸とそのグルクロン酸抱合体は，臨床で想定される濃度でOATP1B1及びOATP1B3を弱く阻害する。ベムペド酸をOATP1B1又はOATP1B3の基質となる薬剤［ボセンタン，fimasartan（日本未承認），アスナプレビル，グレカプレビル，グラゾプレビル，voxilaprevir（日本未承認），並びにアトルバスタチン，プラバスタチン，フルバスタチン，ピタバスタチン，ロスバスタチン，及びシンバスタチンなどのスタチン（4.4項を参照）］と併用投与すると，これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

ベムペド酸は*in vitro*でOAT2を阻害し，血清クレアチニンと尿酸のわずかな上昇の原因となる機序である可能性がある（4.8項を参照）。また，ベムペド酸がOAT2を阻害することにより，OAT2の基質となる薬剤の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。ベムペド酸は臨床で想定される濃度でOAT3を弱く阻害する可能性もある。

エゼチミブ

エゼチミブを定常状態のベムペド酸と単回併用投与すると，総エゼチミブ（エゼチミブ及びそのグルクロン酸抱合体）及びエゼチミブグルクロン酸抱合体のAUC及びC_{max}がそれぞれ約1.6倍及び1.8倍に増加した。この増加は，ベムペド酸がOATP1B1を阻害してエゼチミブグルクロン酸抱合体の肝取込みを減少させ，その後の消失を減少させるためと考えられる。エゼチミブのAUC及びC_{max}の増加は20%未満であった。これらの増加に臨床的な意味はなく，推奨用量に影響を及ぼさない。

検討したその他の相互作用

ベムペド酸はメトホルミンの薬物動態又は薬力学に影響を及ぼさず，経口避妊薬であるノルエチンドロン/エチニルエストラジオールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

4.6　受胎能，妊娠，及び授乳

妊娠

本剤の妊娠中の投与は禁忌である（4.3項を参照）。

妊婦へのベムペド酸の使用に関するデータはない，又は症例数が限られている。動物を用いたベムペド酸の試験で生殖毒性が示されている（5.3項を参照）。

ベムペド酸はコレステロール合成を減少させるとともに，正常な胎児の発生に必要なコレステロール誘導体の合成を減少させる可能性があるため，本剤を妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。妊娠を予定する場合又は妊娠が判明したら直ちに本剤の投与を中止すること（4.3項を参照）。

妊娠可能な女性

妊娠可能な女性は投与中に有効な避妊法を用いなければならない（4.4項を参照）。

授乳

ベムペド酸/代謝物がヒト乳汁中に移行するか否かは不明である。重篤な副作用が発現する可能性があるため，本剤を投与中の女性は授乳をしてはならない。授乳中の本剤の投与は禁忌である（4.3項を参照）。

受胎能

本剤がヒトの受胎能に及ぼす影響に関するデータは得られていない。動物を用いた試験に基づ

くと，本剤は生殖又は受胎能に影響を及ぼさないと予測される（5.3項を参照）。

4.7　自動車の運転及び機械の操作に対する影響

本剤は自動車の運転及び機械の操作を行う能力に全く影響を及ぼさない，又は影響はごくわずかである。

4.8　副作用

安全性プロファイルの要約

プラセボ対照第III相原発性高脂血症試験4試験（3621例）に，高コレステロール血症を有し，最大耐用量のスタチンを投与されている患者（2試験，3008例）及びスタチンを投与されていない又はスタチンを低用量で投与されている患者（2試験，613例）を組入れ，ベムペド酸の安全性プロファイルを検討した。ピボタル試験中に高頻度に報告されたベムペド酸の副作用は，高尿酸血症（3.8%），四肢痛（3.1%），貧血（2.5%），及び痛風（1.4%）であった。ベムペド酸ではプラセボより筋痙縮（ベムペド酸群0.7%，プラセボ群0.3%），下痢（ベムペド酸群0.5%，プラセボ群< 0.1%），四肢痛（ベムペド酸群0.4%，プラセボ群0%），及び悪心（ベムペド酸群0.3%，プラセボ群0.2%）で投与中止に至った患者が多かったが，両群間に有意差は認められなかった。心血管アウトカム試験（CLEAR Outcomes試験，13965例）の安全性プロファイルは，上記の第III相原発性高脂血症試験全体の安全性プロファイルと一貫していた。

副作用の一覧表

ベムペド酸で報告された副作用を，器官別大分類別及び頻度別（第III相原発性高脂血症試験から得られた発現割合データ及びCLEAR Outcomes試験から得られた曝露量で補正した発現割合データに基づく）に表 1に示す。

頻度の定義：極めて高頻度（≥ 1/10），高頻度（≥ 1/100～< 1/10），低頻度（≥ 1/1000～< 1/100），まれ（≥ 1/10000～< 1/1000），極めてまれ（< 1/10000），頻度不明（入手したデータから推定不可）

表 1：　　副作用

器官別大分類（SOC）	副作用	発現頻度カテゴリー
血液およびリンパ系障害	貧血	高頻度
	ヘモグロビン減少	低頻度
代謝および栄養障害	痛風	高頻度
	高尿酸血症[a]	高頻度
	体重減少[b]	低頻度
肝胆道系障害	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	高頻度
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	低頻度
	肝機能検査値上昇	低頻度
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	高頻度
腎および尿路障害	糸球体濾過率減少	高頻度
	血中クレアチニン増加	低頻度
	血中尿素増加	低頻度

[a] 高尿酸血症には，高尿酸血症及び血中尿酸増加が含まれる。

[b] （CLEAR Outcomes試験）体重減少の副作用が認められたのはベースライン時の体格指数（BMI）が30 kg/m^{2}以上であった患者に限られており，Month 36までの平均体重減少量は–2.28 kgであった。ベースライン時のBMIが25～30 kg/m^{2}未満の患者の平均体重減少量は0.5 kg以下であり，ベースライン時のBMIが25 kg/m^{2}未満の患者にはベムペド酸投与に伴う平均体重変化は認められなかった。

特定の副作用について

肝酵素増加

ベムペド酸の投与に伴って，血清トランスアミナーゼ（AST及び/又はALT）増加が報告されている。第III相原発性高脂血症試験での肝トランスアミナーゼ値増加（3× ULN以上）の発現割合は，ベムペド酸群で0.7%及びプラセボ群で0.3%であった。CLEAR Outcomes試験でも，ベムペド酸群（1.6%）の方がプラセボ群（1.0%）よりも3× ULNを上回る肝トランスアミナーゼ値の増加が高頻度に発現していた。これらのトランスアミナーゼ増加には肝機能不全を示すエビデンスは伴わなかった（4.4項を参照）。

血清尿酸増加

臨床試験においてベムペド酸の投与に伴って血清尿酸増加が認められ，腎尿細管OAT2の阻害に関連している可能性がある（4.5項を参照）。第III相原発性高脂血症試験では，ベムペド酸群で認められた尿酸のベースラインからWeek 12までの平均増加量は47.6 μmol/L（0.8 mg/dL）であった。通常，血清尿酸増加は投与開始から4週間以内に発現し，投与を中止するとベースラインに回復した。第III相原発性高脂血症試験で痛風が報告されたのは，ベムペド酸群の1.4%及びプラセボ群の0.4%であった（4.4項を参照）。CLEAR Outcomes試験のベムペド酸群で認められた尿酸のベースラインからMonth 3までの平均増加量は47.6 μmol/L（0.8 mg/dL）であり，痛風の報告頻度もベムペド酸群（3.1%）の方がプラセボ群（2.1%）よりも多かった。いずれの投与群においても，痛風が報告された患者には痛風の既往歴があるか，ベースラインの尿酸値がULNを超えている傾向があった。

血清クレアチニン及び血中尿素窒素に及ぼす影響

ベムペド酸で血清クレアチニン及び血中尿素窒素（BUN）の増加が認められている。第III相原発性高脂血症試験では，ベムペド酸群で認められたベースラインからWeek 12までの平均増加量は血清クレアチニンで4.4 µmol/L（0.05 mg/dL）及びBUNで0.61 mmol/L（1.7 mg/dL）であった。通常，血清クレアチニンとBUNの増加は投与開始から4週間以内に発現して安定となり，投与を中止するとベースラインに回復した。CLEAR Outcomes試験でも，ベムペド酸群の血清クレアチニン及びBUNの平均増加量［それぞれ5.8 µmol/L（0.066 mg/dL）及び0.82 mmol/L（2.3 mg/dL）］に同様の傾向がみられた。

認められた血清クレアチニン増加は，ベムペド酸によるOAT2依存的腎尿細管クレアチニン分泌の阻害に関連している可能性があり（4.5項を参照），薬物-内在性基質相互作用を示し，腎機能の悪化を示すものではないと考えられる。本剤を投与している患者で，特にクレアチニンクリアランス推定値のモニタリングを要する医学的状態にあるか，そのような薬剤を投与されている患者では，クレアチニンクリアランス推定値の変化を解釈する際に，この影響を考慮すること。

ヘモグロビン減少

ベムペド酸の臨床試験でヘモグロビン減少が認められた。第III相原発性高脂血症試験では，ヘモグロビンのベースラインからの20 g/L以上かつ基準値下限（LLN）未満への減少がベムペド酸群の4.6%及びプラセボ群の1.9%で認められた。ヘモグロビンの50 g/L超かつLLN未満への減少が報告された患者の割合は，ベムペド酸群とプラセボ群で同程度であった（ベムペド酸群0.2%，プラセボ群0.2%）。通常，ヘモグロビン減少は投与開始から4週間以内に発現し，投与を中止するとベースラインに回復した。ベースラインのヘモグロビン値が正常であった患者のうち，ベムペド酸群の1.4%及びプラセボ群の0.4%が投与期間中にLLN未満に減少した。第III相原発性高脂血症試験では，貧血はベムペド酸群の2.5%及びプラセボ群の1.6%で報告された。CLEAR Outcomes試験でも同様のヘモグロビン減少が観察され，貧血の報告頻度もベムペド酸群（4.7%）の方がプラセボ群（3.9%）よりも多かった。

高齢集団

第III相原発性高脂血症試験でベムペド酸を投与された3621例中2098例（58%）が66歳以上であった。CLEAR Outcomes試験でベムペド酸を投与された患者は，4141例（59%）が65歳以上であり，1066例（15%）が75歳以上であった。高齢集団と若年集団で安全性に全体的な差異は認められなかった。

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより，当該医薬品のベネフィット/リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能となる。医療関係者は付録Vに

記載した国内報告システムを用いて，副作用と疑われる事象をすべて報告すること。

4.9　過量投与

臨床試験では240 mg/日（承認推奨用量の1.3倍）までの用量で投与しており，用量制限毒性を示すエビデンスは示されていない。

動物を用いた試験では，ベムペド酸180 mgを1日1回投与した患者における曝露量の14倍の曝露量で有害事象は認められなかった。

本剤の過量投与に特異的な治療法はない。過量投与が発生した場合は，対症療法を行い，必要に応じて支持療法を行うこと。

5.　薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

薬効分類群：脂質改善薬，その他の脂質改善薬，ATCコード：C10AX15

作用機序

ベムペド酸はアデノシン三リン酸クエン酸リアーゼ（ACL）阻害剤であり，肝臓でのコレステロール合成を阻害して低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）を低下させる。ACLは，コレステロール生合成経路で3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムA（HMG-CoA）還元酵素の上流に存在する酵素である。ベムペド酸は極長鎖アシルCoAシンテターゼ1（ACSVL1）によってコエンザイムA（CoA）が付加し活性化されてETC-1002-CoAとなることが必要である。ACSVL1は主に肝臓で発現し，骨格筋では発現しない。ETC-1002-CoAによってACLが阻害されると，肝臓でのコレステロール合成が減少し，低比重リポ蛋白受容体が発現誘導され，血中LDL-Cが低下する。また，ETC-1002-CoAによってACLが阻害されると，肝臓における脂肪酸の生合成が同時に抑制される。

薬力学的効果

高コレステロール血症又は混合型脂質異常症患者にベムペド酸を単剤投与及び他の脂質改善薬と併用投与すると，LDL-C，非高比重リポ蛋白コレステロール（non-HDL-C），アポリポ蛋白B（apo B），総コレステロール（TC），及びC-反応性蛋白（CRP）を低下させる。

糖尿病患者は動脈硬化性心血管疾患のリスクが高いため，ベムペド酸の臨床試験に糖尿病患者を組入れた。糖尿病患者のサブセットでは，プラセボ群と比較してHbA1c値の低下が認められた（平均0.2%）。糖尿病のない患者では，ベムペド酸群とプラセボ群でHbA1c値に差が見られず，

低血糖の発現割合にも差は認められなかった。

心臓電気生理学

ベムペド酸は240 mg（承認推奨用量の1.3倍）で臨床的に問題となる程度のQT間隔の延長を引き起こさなかった。

臨床的有効性及び安全性

原発性高コレステロール血症及び混合型脂質異常症における臨床的有効性及び安全性

多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照第III相原発性高脂血症試験4試験に高コレステロール血症又は混合型脂質異常症成人患者3623例を組入れ，2425例をベムペド酸群に無作為割付けして本剤の有効性を検討した。すべての患者にベムペド酸180 mg又はプラセボを1日1回経口投与した。2試験の患者は基礎治療の脂質改善療法として，最大耐用量のスタチンをその他の脂質改善療法と併用又は非併用で投与されていた。2試験はスタチン不耐であることの記録のある患者を対象に実施した。すべての第III相試験の有効性主要評価項目は，プラセボと比較したLDL-CのベースラインからWeek 12までの平均低下率であった。

スタチンとの併用投与

CLEAR Wisdom試験（1002-047試験）は，高コレステロール血症又は混合型脂質異常症患者を対象とした多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，52週間第III相原発性高脂血症試験であった。本剤の有効性をWeek 12に評価した。本試験に779例を組入れ，最大耐用量の脂質低下療法の上乗せとしてのベムペド酸（522例）又はプラセボ（257例）投与に2:1の比率で無作為割付けした。最大耐用量の脂質低下療法は，最大耐用量のスタチン（連日投与以外のスタチン療法及びスタチンなし又は超低用量スタチンを含む）の単剤投与又は他の脂質低下療法との併用投与と定義した。シンバスタチンを40 mg/日以上で投与されていた患者は試験から除外した。

ベースライン時の全体の平均年齢は64歳（範囲：28～91歳），51%が65歳以上，36%が女性，94%が白人，5%が黒人，及び1%がアジア人であった。ベースラインの平均LDL-Cは3.1 mmol/L（120.4 mg/dL）であった。無作為化の時点で，91%の患者がスタチン療法を受けており，53%が高強度のスタチン療法を受けていた。ベムペド酸はプラセボと比較してLDL-CをベースラインからWeek 12まで有意に低下させた（$p < 0.001$）。ベムペド酸はnon-HDL-C，apo B，及びTCも有意に低下させた。

CLEAR Harmony試験（1002-040試験）は，高コレステロール血症又は混合型脂質異常症患者を対象にベムペド酸の安全性及び有効性を評価する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，52週間第III相原発性高脂血症試験であった。本剤の有効性をWeek 12に評価した。本試験に2230例を組入れ，最大耐用量の脂質低下療法の上乗せとしてのベムペド酸（1488例）又はプラセボ（742例）投与に2:1の比率で無作為割付けした。最大耐用量の脂質低下療法は，最大耐用量のスタチン（連日投与以外のスタチン療法及び超低用量スタチンを含む）の単剤投与又は他の脂質低下療法との併用投与と定義した。40 mg/日以上のシンバスタチン及びPCSK9阻害剤を投与され

ていた患者は試験から除外した。

ベースライン時の全体の平均年齢は66歳（範囲：24～88歳），61%が65歳以上，27%が女性，96%が白人，3%が黒人，及び1%がアジア人であった。ベースラインの平均LDL-Cは2.7 mmol/L（103.2 mg/dL）であった。無作為化の時点で，すべての患者がスタチン療法を受けており，50%が高強度のスタチン療法を受けていた。ベムペド酸はプラセボと比較してLDL-Cをベースラインから Week 12まで有意に低下させた（$p < 0.001$）。ベムペド酸群ではプラセボ群と比較してWeek 12にLDL-Cが1.81 mmol/L（70 mg/dL）未満となった患者の割合が有意に高く（ベムペド酸群32%，プラセボ群9%，$p < 0.001$），ベムペド酸はnon-HDL-C，apo B，及びTCも有意に低下させた（表 2を参照）。

表 2. 原発性高コレステロール血症又は混合型脂質異常症患者におけるプラセボと比較した本剤の治療効果 - ベースラインからWeek 12までの平均変化率

	CLEAR Wisdom試験（1002-047試験）（N=779）		CLEAR Harmony試験（1002-040試験）（N=2230）	
	本剤 n=522	プラセボ n=257	本剤 n=1488	プラセボ n=742
LDL-C[a], n	498	253	1488	742
LS平均値	-15.1	2.4	-16.5	1.6
non-HDL-C[a], n	498	253	1488	742
LS平均値	-10.8	2.3	-11.9	1.5
apo B[a], n	479	245	1485	736
LS平均値	-9.3	3.7	-8.6	3.3
TC[a], n	499	253	1488	742
LS平均値	-9.9	1.3	-10.3	0.8

apo B=アポリポ蛋白B，HDL-C=高比重リポ蛋白コレステロール，LDL C=低比重リポ蛋白コレステロール，LS=最小二乗，TC=総コレステロール

基礎治療のスタチン（1002-047試験）：アトルバスタチン，シンバスタチン，ロスバスタチン，プラバスタチン，フルバスタチン，ピタバスタチン，及びlovastatin（日本未承認）

基礎治療のスタチン（1002-040試験）：アトルバスタチン，シンバスタチン，プラバスタチン

[a] ベースラインからの変化率は，治療と無作為化層別因子を要因及びベースラインの脂質パラメータを共変量とする共分散分析を用いて解析した。

スタチン不耐患者

CLEAR Tranquility試験（1002-048試験）は，LDL-C高値でスタチン不耐の既往歴があり，承認最小開始用量を超えるスタチンに忍容性のない患者を対象としてエゼチミブに上乗せしたときの本剤のLDL-C低下効果をプラセボと比較して評価する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，12週間第III相原発性高脂血症試験であった。本試験に269例を組入れ，エゼチミブ10 mg/日の上乗せとしてのベムペド酸（181例）又はプラセボ（88例）の12週間投与に2:1の比率で無作為割付けした。

ベースライン時の全体の平均年齢は64歳（範囲：30～86歳），55%が65歳以上，61%が女性，89%が白人，8%が黒人，2%がアジア人，及び1%がその他であった。ベースラインの平均LDL-Cは3.3 mmol/L（127.6 mg/dL）であった。無作為化の時点で，ベムペド酸群の33%及びプラセボ群

の28%が承認最小用量以下のスタチン療法を受けていた。ベムペド酸はプラセボと比較してLDL-CをベースラインからWeek 12まで有意に低下させた（$p < 0.001$）。ベムペド酸はnon-HDL-C，apo B，及びTCも有意に低下させた（表 3を参照）。

CLEAR Serenity試験（1002-046試験）は，LDL-C高値でスタチンに対し不耐，すなわち2種類以上（うち1つは最小用量）のスタチンに忍容性がない患者を対象に，本剤の有効性をプラセボと比較して評価する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照24週間第III相原発性高脂血症試験であった。承認開始用量未満のスタチンに忍容性のある患者は，試験期間中，その用量を維持することが許可された。ベムペド酸の有効性をWeek 12に評価した。本試験に345例を組入れ，ベムペド酸（234例）又はプラセボ（111例）の24週間投与に2:1の比率で無作為割付けした。無作為化の時点で，ベムペド酸群の8%及びプラセボ群の10%が承認最小用量未満のスタチン療法を受けており，ベムペド酸群の36%及びプラセボ群の30%がその他のスタチン以外の脂質改善療法を受けていた。

ベースライン時の全体の平均年齢は65歳（範囲：26～88歳），58%が65歳以上，56%が女性，89%が白人，8%が黒人，2%がアジア人，及び1%がその他であった。ベースラインの平均LDL-Cは4.1 mmol/L（157.6 mg/dL）であった。

ベムペド酸はプラセボと比較してLDL-CをベースラインからWeek 12まで有意に低下させた（$p < 0.001$）。ベムペド酸はnon-HDL-C，apo B，及びTCも有意に低下させた（表 3を参照）。

脂質改善療法未実施下での投与

CLEAR Serenity試験（1002-046試験）では，ベムペド酸群の133例及びプラセボ群の67例が基礎治療の脂質低下療法を受けていなかった。ベムペド酸はプラセボと比較してこのサブグループのLDL-CをベースラインからWeek 12まで有意に低下させた。ベムペド酸とプラセボにおけるLDL-CのベースラインからWeek 12までの平均変化率の差は–22.1%（CI：–26.8%, –17.4%，$p < 0.001$）であった。

表 3.　スタチン不耐患者におけるプラセボと比較した本剤の治療効果 - ベースラインからWeek 12までの平均変化率

	CLEAR Tranquility試験（1002-048試験）（N=269）		CLEAR Serenity試験（1002-046試験）（N=345）	
	本剤 n=181	プラセボ n=88	本剤 n=234	プラセボ n=111
LDL-C[a], n	175	82	224	107
LS平均値	-23.5	5.0	-22.6	-1.2
non-HDL-C[a], n	175	82	224	107
LS平均値	-18.4	5.2	-18.1	-0.1
apo B[a], n	174	81	218	104
LS平均値	-14.6	4.7	-14.7	0.3
TC[a], n	176	82	224	107
LS平均値	-15.1	2.9	-15.4	-0.6

apo B=アポリポ蛋白B，HDL-C=高比重リポ蛋白コレステロール，LDL C=低比重リポ蛋白コレステロール，LS=最小二乗，TC=総コレステロール

基礎治療のスタチン（1002-048試験）：アトルバスタチン，シンバスタチン，ロスバスタチン，プラバスタチン，lovastatin

基礎治療のスタチン（1002-046試験）：アトルバスタチン，シンバスタチン，ピタバスタチン，ロスバスタチン，プラバスタチン，lovastatin

a ベースラインからの変化率は，治療と無作為化層別因子を要因及びベースラインの脂質パラメータを共変量とする共分散分析を用いて解析した。

4試験すべてで，最大のLDL-C低下効果はWeek 4に認められ，試験期間を通して効果が持続した。これらの結果はいずれかの試験で検討した，年齢，性別，人種，民族，地域，糖尿病の既往歴，ベースラインのLDL-C，体格指数（BMI），HeFHの有無，及び基礎治療などのすべてのサブグループで一貫していた。

心血管イベント予防投与における臨床的有効性及び安全性

CLEAR Outcomes試験（1002-043試験）は，アテローム動脈硬化性心血管疾患（CVD）を有する又はアテローム動脈硬化性CVDリスクが高い成人患者13970例（前者が70%，後者が30%）を対象とした多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，イベント主導型（event-driven）試験であった。冠動脈疾患，症候性の末梢動脈疾患，及び/又はアテローム動脈硬化性脳血管疾患の病歴が記録されている者を，CVDを有する患者とみなした。CVDを発症していないものの，（1）糖尿病（1型又は2型）を有する65歳超の女性又は60歳超の男性，又は（2）Reynoldsリスクスコアが30%超又はSCOREリスクスコアが7.5%超である（10年間発症リスク），又は（3）過去に冠動脈カルシウムスコア（Agatston unit）が400を超えたことがある，の3基準のうち1つでも該当する者を，CVDに対する高リスク患者とみなした。ベムペド酸180 mg/日（6992例）又はプラセボ（6978例）を単独投与又は超低用量スタチンを含む基礎治療の脂質低下療法への上乗せとして併用投与する各群に1:1の比率で無作為割付けした。試験終了又は死亡時まで追跡できた患者は95%を上回り，追跡不能となった患者は1%に満たなかった。追跡期間の中央値は3.4年であった。

ベースライン時の平均年齢は65.5歳で，48%が女性，91%が白人であった。その他の特定のベ

ースライン特性として高血圧（85%），糖尿病（46%），糖尿病前症（42%），現喫煙者（22%），eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2（21%）が挙げられ，体格指数の平均値は29.9 kg/m^2であった。ベースラインの平均LDL-Cは3.6 mmol/L（139 mg/dL）であった。ベースライン時点で，患者の41%がエゼチミブ（12%）や超低用量スタチン（23%）などの脂質改善療法を少なくとも1種類受けていた。

本剤は，主要複合評価項目である主要心血管イベント（MACE-4）（心血管死，非致死的心筋梗塞，非致死的脳卒中，又は冠動脈血行再建術）のリスクをプラセボと比較して13%有意に低下させ（ハザード比：0.87，95% CI：0.79, 0.96，p = 0.0037），重要な副次複合評価項目であるMACE-3（心血管死，非致死的心筋梗塞，又は非致死的脳卒中）のリスクをプラセボと比較して15%有意に低下させた（ハザード比：0.85，95% CI：0.76, 0.96，p = 0.0058）。主要複合評価項目に関する結果は，事前に規定したサブグループ間（ベースライン時の年齢，人種，民族，性別，LDL-Cカテゴリー，スタチンの使用有無，エゼチミブの使用有無，及び糖尿病）でおおむね一貫していた。主要評価項目を構成する個々の心血管イベント別にみると，本剤はプラセボと比較して非致死的心筋梗塞のリスクを27%，冠動脈血行再建術のリスクを19%低下させた。非致死的脳卒中と心血管死リスクの低下については，プラセボと比較した統計学的有意差は認められなかった。主要評価項目及び重要な副次評価項目に関する結果を表 4に示す。また，図 1及び図 2には，MACE-4（主要評価項目）及びMACE-3（副次評価項目）の累積発生割合の推定量をKaplan-Meier曲線を用いて示す。MACE-4（主要評価項目）の累積発生割合は，Month 6までに投与群間で差が開き始めている。

また，ベムペド酸とプラセボにおけるLDL-CのベースラインからMonth 6までの平均変化率の差は–20%（95% CI：–21%, –19%）であった。

表 4.　　主要心血管イベントに対する本剤の治療効果

評価項目	本剤 （N=6992） n (%)	プラセボ （N=6978） n (%)	両群の比較 ハザード比[a] （95% CI） *p*値[b]
主要複合評価項目			
心血管死，非致死的心筋梗塞，非致死的脳卒中，冠動脈血行再建術（MACE-4）	819 (11.7)	927 (13.3)	0.87 (0.79, 0.96) 0.0037
主要評価項目を構成する個々の心血管イベント			
非致死的心筋梗塞	236 (3.4)	317 (4.5)	0.73 (0.62, 0.87)
冠動脈血行再建術	435 (6.2)	529 (7.6)	0.81 (0.72, 0.92)
非致死的脳卒中	119 (1.7)	144 (2.1)	0.82 (0.64, 1.05)
心血管死	269 (3.8)	257 (3.7)	1.04 (0.88, 1.24)
重要な副次評価項目			
心血管死，非致死的心筋梗塞，非致死的脳卒中（MACE-3）	575 (8.2)	663 (9.5)	0.85 (0.76, 0.96) 0.0058
心筋梗塞（致死的及び非致死的）	261 (3.7)	334 (4.8)	0.77 (0.66, 0.91) 0.0016
冠動脈血行再建術	435 (6.2)	529 (7.6)	0.81 (0.72, 0.92) 0.0013
脳卒中（致死的及び非致死的）	135 (1.9)	158 (2.3)	0.85 (0.67, 1.07) NS

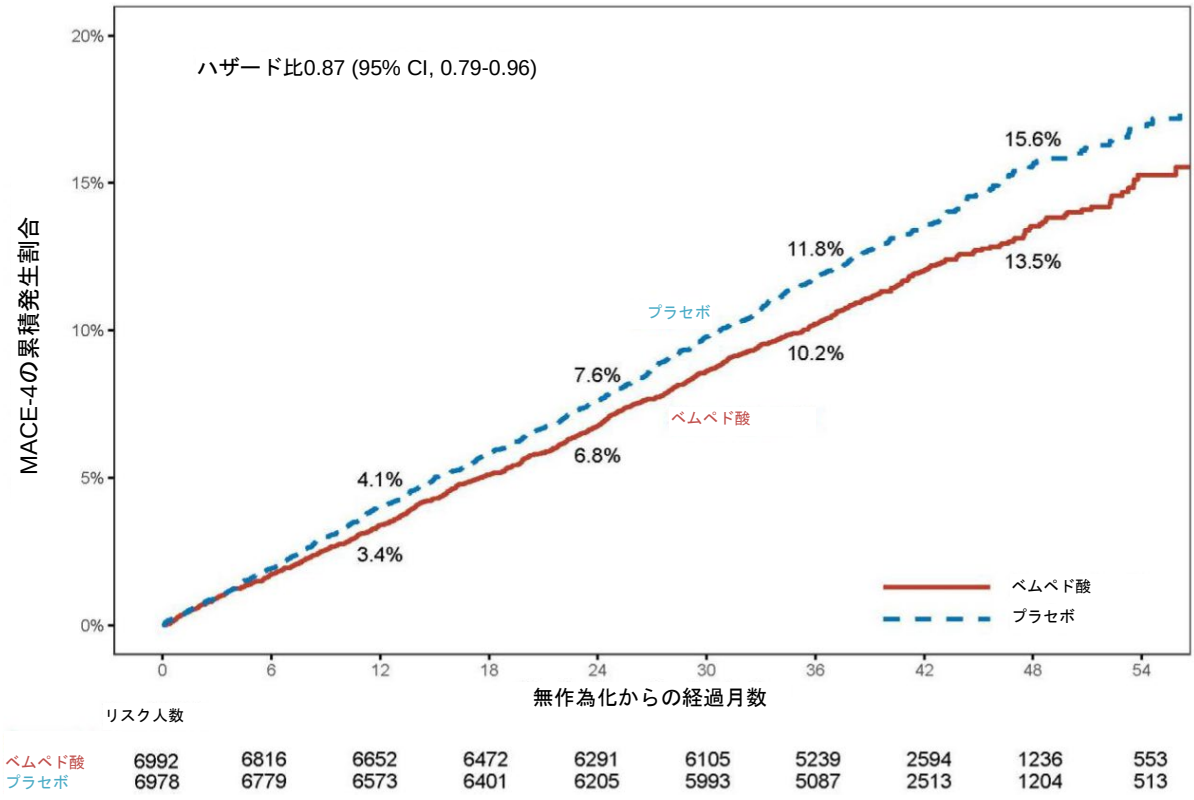
CI=信頼区間，MACE=主要心血管イベント，NS=有意差なし

a. ハザード比と95% CIは，投与群を説明変数とするCox比例ハザードモデルを用いて算出した。

b. p値はログランク検定を用いて算出した。

注：本表はMACEを構成する各心血管イベントの初回発生までの期間を併示した表であり，患者のなかには複数のカテゴリーにカウントされている者も存在し得る。

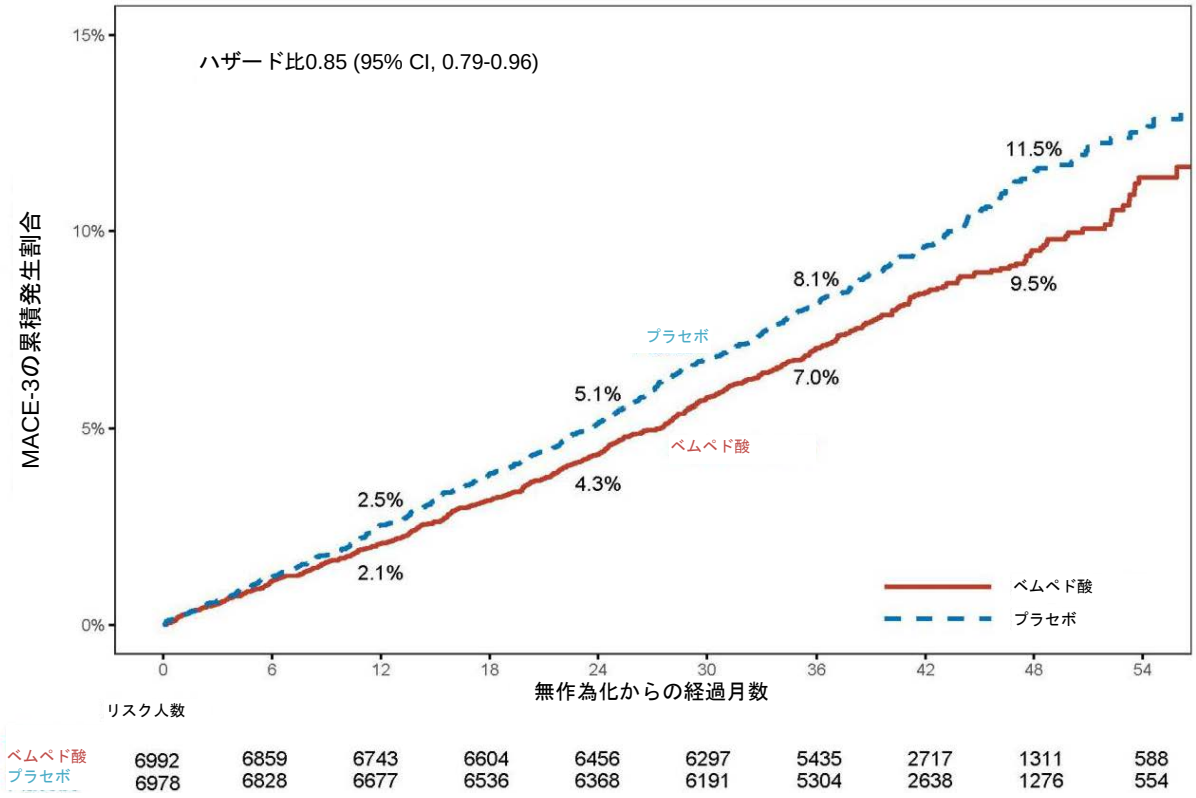
図 1.　　MACE-4の初回発生までの期間（Kaplan-Meier曲線）



MACE=主要心血管イベント

注：MACE-4とは心血管死，非致死的心筋梗塞，非致死的脳卒中，冠動脈血行再建術からなる複合評価項目と定義する。

図 2.　　MACE-3の初回発生までの期間（Kaplan-Meier曲線）



MACE=主要心血管イベント

注：MACE-3とは心血管死，非致死的心筋梗塞，非致死的脳卒中からなる複合評価項目と定義する。

小児集団

欧州医薬品庁は4歳以上18歳未満の小児集団の高コレステロールの治療にベムペド酸を用いる試験の結果の提出義務を延期している。小児への使用に関する情報については，4.2項を参照のこと。

5.2　薬物動態学的特性

吸収

薬物動態データから，本剤180 mg錠を投与したとき，ベムペド酸の吸収後の最高濃度到達時間の中央値は3.5時間であることが示されている。特に記載しない限り，ベムペド酸の薬物動態パラメータは平均値［標準偏差（SD）］で示す。ベムペド酸はプロドラッグであり，細胞内でACSVL1によって活性化されてETC-1002-CoAに変換されると考えられる。高コレステロール血症患者に反復投与したときの定常状態のC_{max}及びAUCは，それぞれ24.8（6.9） μg/mL及び348（120） μg·h/mLであった。ベムペド酸の定常状態の薬物動態は，120～220 mgの範囲で概ね線形であった。ベムペド酸を推奨用量で反復投与後の薬物動態に時間依存的な変化は認められず，ベムペド酸は7日後に定常状態に達した。ベムペド酸の平均累積比は約2.3倍であった。

本剤180 mg錠を食事とともに投与しても，ベムペド酸の経口バイオアベイラビリティに対する影響は認められなかった。食事はベムペド酸の吸収速度を遅延し，食事と投与したときの吸収速度定数は0.32/hである。

分布

ベムペド酸のみかけの分布容積（V/F）は18 Lであった。ベムペド酸，そのグルクロン酸抱合体，及びその活性代謝物であるESP15228の血漿蛋白結合率は，それぞれ99.3%，98.8%，及び99.2%であった。ベムペド酸は赤血球に移行しない。

代謝

*In vitro*薬物相互作用試験で，ベムペド酸とその活性代謝物及びグルクロン酸抱合体は，チトクロームP450酵素による代謝を受けず，チトクロームP450酵素を阻害又は誘導しないことが示唆された。

ベムペド酸の主要消失経路はアシルグルクロン酸抱合体への代謝である。また，*in vitro*においてヒト肝臓で認められたアルド・ケト還元酵素活性に基づくと，ベムペド酸は可逆的に活性代謝物（ESP15228）に変換される。反復投与後のESP15228の平均血漿中AUCの代謝物/親化合物比は18%であり，一定のまま推移した。ベムペド酸及びESP15228はいずれも*in vitro*でUGT2B7により不活性のグルクロン酸抱合体に変換される。ベムペド酸，ESP15228，及びそれらの各抱合体が血漿中で検出され，$AUC_{0\text{-}48h}$の大半（46%）をベムペド酸が占め，次に多かったのはそのグルクロン酸抱合体（30%）であった。ESP15228及びそのグルクロン酸抱合体は血漿中$AUC_{0\text{-}48h}$のそれぞれ10%及び11%存在した。

高コレステロール血症患者におけるベムペド酸と同力価の活性代謝物（ESP15228）の定常状態のC_{max}及びAUCは，それぞれ3.0（1.4） μg/mL及び54.1（26.4） μg·h/mLであった。全身曝露量及び薬物動態特性に基づくと，ベムペド酸の全体的な臨床活性に対するESP15228の寄与は小さいと考えられる。

排泄

高コレステロール血症患者を対象とした母集団薬物動態解析で算出したベムペド酸を1日1回投与後の定常状態のクリアランス（CL/F）は，12.1 mL/minであった。ベムペド酸の未変化体の腎クリアランスは全身クリアランスの2%未満であった。ヒトにおけるベムペド酸の半減期の平均値（SD）は，定常状態で19（10）時間であった。

ベムペド酸240 mg（承認推奨用量の1.3倍）を単回経口投与したとき，総投与量の62.1%（ベムペド酸とその代謝物）が主にベムペド酸のアシルグルクロン酸抱合体として尿中に回収され，25.4%が糞中に回収された。糞中及び尿中を合わせて投与量の5%未満がベムペド酸の未変化体として排泄された。

特別な集団

腎機能障害

腎機能の程度が様々な被験者を対象とした単回投与薬物動態試験でベムペド酸の薬物動態を評価し，また，すべての臨床試験の統合データ（2261例）を用いて母集団薬物動態解析を実施することにより，腎機能がベムペド酸の定常状態のAUCに及ぼす影響を評価した。軽度又は中等度の腎機能障害患者におけるベムペド酸の曝露量の平均値は，正常腎機能患者のそれぞれ1.4倍（90% PI：1.3, 1.4）及び1.9倍（90% PI：1.7, 2.0）であった（4.4項を参照）。

重度の腎機能障害患者での情報は限られている。単回投与試験では，重度の腎機能障害（eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2）患者におけるベムペド酸のAUCは正常腎機能患者の2.4倍（5例）であった。ベムペド酸の臨床試験には，透析を受けているESRD患者は組入れなかった（4.4項を参照）。

肝機能障害

正常肝機能患者，軽度又は中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh A又はB）を対象に，単回投与後のベムペド酸及びその代謝物（ESP15228）の薬物動態を検討した（8例/群）。正常肝機能患者と比較すると，軽度の肝機能障害患者ではベムペド酸の平均C_{max}及びAUCがそれぞれ11%及び22%減少し，中等度の肝機能障害患者ではそれぞれ14%及び16%減少した。これが有効性の低下を引き起こすとは予測されない。したがって，軽度又は中等度の肝機能障害患者で用量調節は不要である。

重度の肝機能障害患者（Child-Pugh C）を対象としたベムペド酸の試験は実施していない。

その他の特別な集団

ベムペド酸の薬物動態は年齢，性別，又は人種による影響を受けなかった。体重は統計学的に有意な共変量であった。最低四分位の体重（73 kg未満）では曝露量が約30%増加した。この曝露量の増加は臨床的に重要ではなく，体重による用量調節は推奨されない。

5.3 非臨床安全性データ

標準的な一連の遺伝毒性試験で，ベムペド酸の変異原性又は染色体異常誘発性は認められなかった。げっ歯類を用いたがん原性の生涯試験において，ベムペド酸は雄ラットで肝細胞腫瘍及び甲状腺濾胞細胞腫瘍の発現割合を上昇させ，雄マウスで肝細胞腫瘍の発現割合を上昇させた。これらはげっ歯類の生涯試験で多く認められる腫瘍であり，腫瘍形成の機序はげっ歯類に特異的なPPARαの活性化による二次的なものであるため，これらの腫瘍がヒトでも生じるリスクは示されていないと考えられる。

30 mg/kg/日（ヒトにおける180 mgでの曝露量の4倍）以上で，ラットにおいて肝臓重量増加と肝細胞肥大が認められたが，1ヵ月間の回復期間終了後に回復傾向がみられた。ラット及びサル

において，これらの肝臓への影響を示す臨床検査パラメータの可逆的かつ有害ではない変化，赤血球及び凝固パラメータの低下，及び尿素窒素とクレアチニンの上昇が，忍容性が認められている用量で観察された。慢性試験でのNOAELはラット及びサルでそれぞれ10 mg/kg/日及び60 mg/kg/日であり，それぞれ180 mgでのヒト曝露量未満及びヒト曝露量の15倍の曝露量であった。

妊娠ウサギでベムペド酸は80 mg/kg/日（180 mgでのヒト全身曝露量の12倍）までの用量で催奇形性又は胚・胎児毒性を示さなかった。ベムペド酸を妊娠ラットの器官形成期に10，30，及び60 mg/kg/日で投与したところ，30 mg/kg/日（180 mgでのヒト全身曝露量の4倍）以上で生存胎児数の減少及び胎児体重減少が認められた。すべての用量（180 mgでのヒト全身曝露量未満の曝露量）で，胎児の骨格変異（肩甲骨湾曲及び肋骨湾曲）の発現割合が上昇した。出生前後試験で，妊娠ラットにベムペド酸を5，10，20，及び30 mg/kg/日の用量で妊娠及び授乳期間を通して投与したところ，20 mg/kg/日以上で母体毒性が認められ，10 mg/kg/日以上で生存児数の減少及び出生児の生存率低下，発育遅延，及び学習と記憶の遅延が認められた。10 mg/kg/日における母動物の曝露量は180 mgでのヒト曝露量未満である。

本剤がヒトの受胎能に及ぼす影響に関するデータは得られていない。雌雄ラットに交配前から妊娠7日目までベムペド酸を投与すると，30 mg/kg/日以上で性周期の変化と黄体数及び着床数の減少が認められたが，60 mg/kg/日でも雌雄の受胎能及び精子パラメータに対する影響は認められなかった（それぞれヒトに180 mgを投与した場合の全身曝露量の4倍及び9倍に相当）。

6. 製剤特性

6.1 添加剤一覧

内核錠

乳糖水和物
結晶セルロース（E460）
デンプングリコール酸ナトリウム（Type Aグレード）
ヒドロキシプロピルセルロース（E463）
ステアリン酸マグネシウム（E470b）
軽質無水ケイ酸（E551）

フィルムコーティング

ポリビニルアルコール（部分けん化物）（E1203）
タルク（E553b）
酸化チタン（E171）

マクロゴール4000（E1521）

6.2　配合禁忌

配合変化試験を実施していないため，本剤を他の薬剤と混合してはならない。

6.3　有効期間

36ヵ月

6.4　保管上の特別な注意

本剤に特別な保管条件は不要である。

6.5　容器の種類と内容物

ポリ塩化ビニル（PVC）/アルミニウムブリスター
包装サイズ：フィルムコーティング錠10，14，28，30，84，90，98，又は100錠入り
ポリ塩化ビニル（PVC）/アルミニウムユニットドーズブリスター（ミシン目入り）
包装サイズ：フィルムコーティング錠10 x 1，50 x 1，又は100 x 1錠入り

すべての包装サイズが販売されるとは限らない。

6.6　廃棄に関する特別な注意

未使用の医薬品又は廃棄物は地域の規制に従って廃棄すること。

7.　医薬品市販承認取得者

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Germany

8. 販売承認番号

EU/1/20/1425/001 - 011

9. 初回販売承認日/販売承認更新日

初回販売承認日：2020年4月1日

10. 本文書の改訂日

本剤の詳細な情報は欧州医薬品庁のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）で入手可能である。

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Nonproprietary Name: Bempedoic acid

Proprietary Names: NEXLETOL, NILEMDO

[redacted]

（2～29頁 非公表のため削除）

1.7　同種同効品一覧表

インクリシランナトリウム，エボロクマブ（遺伝子組換え）及びエゼチミブを同種同効品一覧表（表 1.7-1）に記載した。

表 1.7-1　　同種同効品一覧表

販売名	ネクセトール錠 180 mg	レクビオ皮下注 300 mg シリンジ	レパーサ皮下注 140 mg ペン	ゼチーア錠 10 mg
一般的名称	ベムペド酸	インクリシランナトリウム	エボロクマブ（遺伝子組換え）	エゼチミブ
会社名	大塚製薬株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	アムジェン株式会社／ アステラス製薬株式会社	オルガノン株式会社
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	家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症 ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。 • 心血管イベントの発現リスクが高い • HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分、又は HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない	家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症 ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。 • 心血管イベントの発現リスクが高い • HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分、又は HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、ホモ接合体性シトステロール血症
添付文書改訂日	－	2023 年 11 月改訂	2024 年 10 月改訂	2023 年 7 月改訂

2023年11月改訂（第2版）
2023年9月作成（第1版）

貯法：室温保存

有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
872189

持続型LDLコレステロール低下siRNA製剤
インクリシランナトリウム注射剤

承認番号	30500AMX00279000
販売開始	2023年11月

レクビオ®皮下注300mgシリンジ

LEQVIO® for s.c. injection syringe 300mg

最適使用推進ガイドライン対象品目

処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	レクビオ皮下注300mgシリンジ
有効成分	（1シリンジ1.5mL中） インクリシランナトリウム300mg （インクリシランとして284mg）
添加剤	pH調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	レクビオ皮下注300mgシリンジ
性状	無色～微黄色の澄明な液
pH	6.0～8.5
浸透圧	260～360mOsm/kg

4．効能又は効果

家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症
ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。
・心血管イベントの発現リスクが高い
・HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分、又はHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 適用の前に十分な診察及び検査を実施し、家族性高コレステロール血症又は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。

5.2 家族性高コレステロール血症以外の患者では、最新のガイドライン等を参考に、動脈硬化性心血管疾患、末梢動脈疾患、糖尿病、慢性腎臓病等の罹患又は既往歴等から、心血管イベントの発現リスクが高いことを確認し、本剤投与の要否を判断すること。［17.1.1、17.1.3、17.1.4参照］

5.3 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、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性について十分に理解した上で、本剤による治療の適否を慎重に判断すること。［17.1.5参照］

〈HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない場合〉

5.4 本剤は以下に示す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

6．用法及び用量

通常、成人にはインクリシランナトリウムとして1回300mgを初回、3ヵ月後に皮下投与し、以降6ヵ月に1回の間隔で皮下投与する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 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。［8.2参照］

7.2 初回投与後の血中脂質値を測定し、患者の状態等も考慮して継続の可否を検討すること。投与を継続する場合は血中脂質値を定期的に検査し、本剤に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

8．重要な基本的注意

8.1 本剤投与にあたっては、あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法、禁煙、他の虚血性心疾患のリスクファクター（糖尿病、高血圧症等）の軽減等も十分考慮すること。

8.2 HMG-CoA還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬と併用する場合は、併用する薬剤の電子添文の2.禁忌、8.重要な基本的注意、9.特定の背景を有する患者に関する注意及び11.1重大な副作用の記載を必ず確認すること。［7.1参照］

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットでは本剤の皮下投与により乳汁中への移行が確認されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位発疹等）	－
肝胆道系障害	－	肝機能障害

14．適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 異物がないか目視により確認し、異常が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下にのみ投与すること。

14.2.2 注射部位は腹部、上腕部又は大腿部とする。サンバーン、皮疹、炎症、皮膚感染症等、活動性の皮膚疾患や損傷がある部位には注射しないこと。

14.2.3 本剤は1回投与分を充填したプレフィルドシリンジである。1シリンジは1回のみの使用とすること。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外第Ⅲ相試験において、1830例に抗薬物抗体の検査を実施した。陽性が確認された患者は、投与前では1.8%（33/1830例）、18ヵ月間の本剤投与期間中では4.9%（90/1830例）であった。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

高コレステロール血症患者（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を含む）を対象に、本剤100mgから300mgを皮下投与[注)]したときの血漿中濃度推移を下図に、薬物動態パラメータを下表

®登録商標

にそれぞれ示す。200mg又は300mgを投与したときの見かけの分布容積は158～319Lであった[1)]。

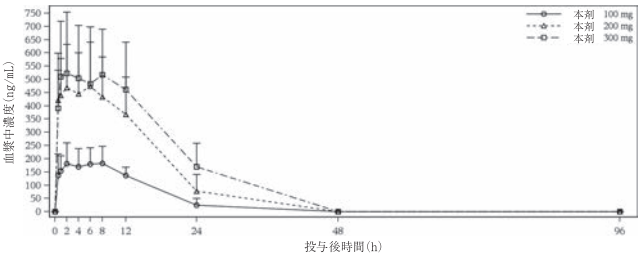


図 本剤100～300mgを皮下投与[注)]したときの血漿中濃度推移
（平均値±標準偏差、各8例）

表 本剤100～300mgを皮下投与[注)] したときの薬物動態パラメータ

投与量（mg）	100	200	300
Cmax（ng/mL）	211±80.3	539±183	607±218
$AUC_{0\text{-}48h}$（ng・h/mL）	3150±755	8580±2210	11200±4320
Tmax* （h）	3.83（0.50-8.00）	3.83（0.433-6.00）	6.04（1.00-11.7）
$T_{1/2}$（h）	NA	6.80 ± 2.00 [a]	6.98，8.18 [b]

n=8、平均値±標準偏差
a：n=4、b：個別値（n=2）、NA：該当なし
＊中央値（最小値-最大値）

16.1.2 反復投与

LDLコレステロール高値の被験者を対象に、本剤300mgを1ヵ月間隔で2回皮下投与[注)]したときのCmax及び$AUC_{0\text{-}24h}$に基づく累積係数は、スタチン非併用群で1.00及び0.967、スタチン併用群で1.31及び1.12であった。反復投与による明らかな累積は認められなかった[2)]（外国人データ）。

16.3 分布

血漿蛋白結合率は濃度依存的に低下し、0.5μg/mLで87.4%、50μg/mLで17.0%であった[3)]（*in vitro*）。

16.4 代謝

本剤は、エキソヌクレアーゼ及びエンドヌクレアーゼによる加水分解を介して代謝される[3)]（*in vitro*）。

16.5 排泄

健康成人に本剤300mgを単回皮下投与したとき、投与量の約16%が未変化体として尿中排泄された[3)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健康成人（クレアチニンクリアランス（CLcr）90mL/min以上）、軽度腎機能障害患者（CLcr 60～89mL/min）、中等度腎機能障害患者（CLcr 30～59mL/min）、重度腎機能障害患者（CLcr 15～29mL/min）に本剤300mgを単回皮下投与したとき、健康成人に比べ、Cmaxがそれぞれ約2.3倍、約2.0倍、約3.3倍、及び$AUC_{0\text{-}48h}$が約1.6倍、約1.8倍、約2.3倍に増加した。本剤投与後60日目の健康成人、軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者における血清中LDLコレステロールのベースラインからの変化率は、それぞれ-57.6%、-35.1%、-53.1%及び-49.2%であり、血漿中PCSK9のベースラインからの変化率は、それぞれ-68.1%、-74.2%、-79.8%及び-67.9%であった[4)]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

健康成人、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh分類A）、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）に本剤300mg単回皮下投与したとき、健康成人に比べ、Cmaxがそれぞれ約1.1倍、約2.1倍、及び$AUC_{0\text{-}48h}$が約1.3倍、約2.1倍に増加した。本剤投与後60日目の健康成人、軽度肝機能障害患者、及び中等度肝機能障害患者における血清中LDLコレステロールのベースラインからの変化率は、それぞれ-51.9%、-53.2%及び-39.7%であり、血漿中PCSK9のベースラインからの変化率は、それぞれ-73.9%、-70.3%及び-38.9%であった[5)]（外国人データ）。

注）本剤の承認された用法及び用量は1回300mgを初回、3ヵ月後に皮下投与し、以降6ヵ月に1回の間隔で皮下投与である。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（ORION-15）

最大耐用量[注1)]のHMG-CoA還元酵素阻害剤が投与されている、又は1種類以上のHMG-CoA還元酵素阻害剤に不耐である、日本人高コレステロール血症患者[注2)]312例を対象に、ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを初回、3ヵ月後に皮下投与し、その6ヵ月後に皮下投与した。主要評価項目である投与180日目のLDLコレステロールのベースラインからの変化率は下表のとおりであった。また、投与180日目までのLDLコレステロールのベースラインからの変化率の推移は下図のとおりであった。なお、本剤群については、本剤の用法・用量である300mg投与時の結果のみを記載した。

注1）忍容性が認められ、継続投与可能な最大用量
注2）以下のいずれかに該当する患者
・冠動脈疾患の既往を有する
・以下に該当する動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版で「高リスク」に分類される
　・糖尿病
　・慢性腎臓病
　・非心原性脳梗塞又は末梢動脈疾患を有する
　・吹田スコア56点以上
・家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体を有する

表 LDLコレステロールの変化率

	プラセボ群（57例）	本剤300mg群（99例）
ベースライン値[a]	113.1±32.23	112.2±35.50
180日目の測定値[a]	117.4±39.73[d]	44.6±28.29[e]
180日目のLDLコレステロールのベースラインからの変化率（%）[b、c]	9.0［3.5，14.5］[d]	-56.3［-61.1，-51.4］[e]
プラセボ群との変化率の差（%）[c]	-65.3［-72.0，-58.6］	
p値[b]	p<0.0001	

a：平均値±標準偏差（mg/dL）
b：投与群、評価時点、評価時点と群の交互作用、ベースライン時のスタチン又はその他の脂質低下剤の有無を固定効果、ベースラインのLDLコレステロール値を共変量としたmixed-effect model with repeated measures（MMRM）（本剤の各用量群とプラセボ群の比較についてはDunnett法により検定の多重性を調整）による解析。
c：最小二乗平均値［95%信頼区間］
d：56例、e：96例

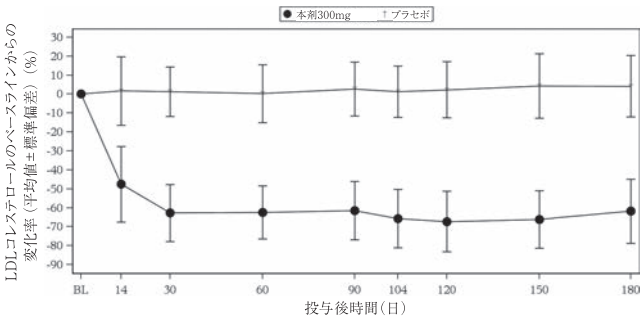


図 LDLコレステロールのベースラインからの変化率

1年間の治療期間中の副作用の発現割合は、本剤300mg群で13.1%（13/99例）であった。主な副作用は、注射部位反応5.1%（5/99例）であった[1)]。［5.2参照］

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（ORION-9試験）

最大耐用量[注1)]のHMG-CoA還元酵素阻害剤が投与されている又はHMG-CoA還元酵素阻害剤に不耐の外国人家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者482例を対象に、ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを初回、3ヵ月後に皮下投与し、以降6ヵ月に1回の間隔で2回皮下投与した。主要評価項目である投与510日目のLDLコレステロールのベースラインからの変化率及び投与90日後から540日目までのLDLコレステロールのベースラインからの期間平均変化率は下表のとおりであった。

注1）忍容性が認められ、継続投与可能な最大用量

表 LDLコレステロールの変化率

	プラセボ群（240例）	本剤群（242例）
ベースライン値[a]	154.7±58.07	151.4±50.36
510日目の測定値[a]	162.4±69.21[f]	91.5±56.07[g]
510日目のLDLコレステロールのベースラインからの変化率（%）[b, c]	8.22 [4.27, 12.16]	−39.67 [−43.72, −35.62]
プラセボ群との変化率の差（%）[b]	−47.89［−53.52, −42.26］	
p値[e]	p＜0.0001	
90日後から540日目までの期間平均変化率（%）[b, d]	6.22 [3.26, 9.17]	−38.08 [−41.03, −35.14]
プラセボ群との変化率の差（%）[b]	−44.30［−48.48, −40.12］	
p値[e]	p＜0.0001	

a：平均値±標準偏差（mg/dL）、b：最小二乗平均値［95%CI］
c：欠測値は、多重代入法（multiple imputation washout model）により補完した。補完後のデータセットに対して、投与群を固定効果、ベースラインのLDLコレステロールを共変量とした共分散分析を適用し、Rubinの方法により併合した。
d：欠測値は、多重代入法（control-based pattern mixture model）により補完した。補完後のデータセットに対して、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインのLDLコレステロールを共変量としたmixed-effect model with repeated measures（MMRM）を適用し、Rubinの方法により併合した。
e：固定順序法により検定の多重性を調整（投与510日目のLDLコレステロールのベースラインからの変化率、投与90日後から540日目までのLDLコレステロールのベースラインからの期間平均変化率の順）、有意水準5%（両側）
f：229例、g：231例

副作用の発現割合は、本剤群で24.1%（58/241例）であった。主な副作用は、注射部位反応 9.1%（22/241例）、注射部位紅斑 3.7%（9/241例）、注射部位疼痛 2.5%（6/241例）、注射部位そう痒感 2.5%（6/241例）であった[6]。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（ORION-10試験）

最大耐用量[注1)]のHMG-CoA還元酵素阻害剤が投与されている又はHMG-CoA還元酵素阻害剤に不耐で、動脈硬化性心血管疾患の既往を有する外国人高コレステロール血症患者1561例を対象に、ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを初回、3ヵ月後に皮下投与し、以降6ヵ月に1回の間隔で2回皮下投与した。主要評価項目である投与510日目のLDLコレステロールのベースラインからの変化率及び投与90日後から540日目までのLDLコレステロールのベースラインからの期間平均変化率は下表のとおりであった。

注1）忍容性が認められ、継続投与可能な最大用量

表 LDLコレステロールの変化率

	プラセボ群（780例）	本剤群（781例）
ベースライン値[a]	104.8±37.03	104.5±39.57
510日目の測定値[a]	102.3±43.00[f]	45.7±32.90[g]
510日目のLDLコレステロールのベースラインからの変化率（%）[b, c]	0.96 [−1.48, 3.40]	−51.28 [−53.76, −48.81]
プラセボ群との変化率の差（%）[b]	−52.24［−55.65, −48.83］	
p値[e]	p＜0.0001	
90日後から540日目までの期間平均変化率（%）[b, d]	2.51 [0.77, 4.25]	−51.27 [−53.00, −49.54]
プラセボ群との変化率の差（%）[b]	−53.78［−56.23, −51.33］	
p値[e]	p＜0.0001	

a：平均値±標準偏差（mg/dL）、b：最小二乗平均値［95%CI］
c：欠測値は、多重代入法（multiple imputation washout model）により補完した。補完後のデータセットに対して、投与群を固定効果、ベースラインのLDLコレステロールを共変量とした共分散分析を適用し、Rubinの方法により併合した。
d：欠測値は、多重代入法（control-based pattern mixture model）により補完した。補完後のデータセットに対して、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインのLDLコレステロールを共変量としたmixed-effect model with repeated measures（MMRM）を適用し、Rubinの方法により併合した。
e：固定順序法により検定の多重性を調整（投与510日目のLDLコレステロールのベースラインからの変化率、投与90日後から540日目までのLDLコレステロールのベースラインからの期間平均変化率の順）、有意水準5%（両側）
f：666例、g：691例

副作用の発現割合は、本剤群で13.4%（105/781例）であった。主な副作用は、注射部位疼痛 2.9%（23/781例）、注射部位反応 1.7%（13/781例）であった[7]。［5.2参照］

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（ORION-11試験）

最大耐用量[注1)]のHMG-CoA還元酵素阻害剤が投与されている又はHMG-CoA還元酵素阻害剤に不耐で、動脈硬化性心血管疾患の既往を有する又は動脈硬化性心血管疾患と同等のリスク[注2)]を有する外国人高コレステロール血症患者1617例を対象に、ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを初回、3ヵ月後に皮下投与し、以降6ヵ月に1回の間隔で2回皮下投与した。主要評価項目である投与510日目のLDLコレステロールのベースラインからの変化率及び投与90日後から540日目までのLDLコレステロールのベースラインからの期間平均変化率は下表のとおりであった。

注1）忍容性が認められ、継続投与可能な最大用量
注2）2型糖尿病、家族性高コレステロール血症又はフラミンガムリスクスコア若しくは同等のもので評価した心血管イベントの10年リスクが20%以上（目標LDLコレステロール100mg/dL未満）

表 LDLコレステロールの変化率

	プラセボ群（807例）	本剤群（810例）
ベースライン値[a]	103.7±36.39	107.2±41.81
510日目の測定値[a]	105.3±43.77[f]	53.5±35.10[g]
510日目のLDLコレステロールのベースラインからの変化率（%）[b, c]	4.04 [1.76, 6.31]	−45.82 [−48.16,-43.48]
プラセボ群との変化率の差（%）[b]	−49.85［−53.07, −46.64］	
p値[e]	p＜0.0001	
90日後から540日目までの期間平均変化率（%）[b, d]	3.35 [1.65, 5.05]	−45.82 [−47.52, −44.13]
プラセボ群との変化率の差（%）[b]	−49.17［−51.57, −46.77］	
p値[e]	p＜0.0001	

a：平均値±標準偏差（mg/dL）、b：最小二乗平均値［95%CI］
c：欠測値は、多重代入法（multiple imputation washout model）により補完した。補完後のデータセットに対して、投与群を固定効果、ベースラインのLDLコレステロールを共変量とした共分散分析を適用し、Rubinの方法により併合した。
d：欠測値は、多重代入法（control-based pattern mixture model）により補完した。補完後のデータセットに対して、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインのLDLコレステロールを共変量としたmixed-effect model with repeated measures（MMRM）を適用し、Rubinの方法により併合した。
e：固定順序法により検定の多重性を調整（投与510日目のLDLコレステロールのベースラインからの変化率、投与90日後から540日目までのLDLコレステロールのベースラインからの期間平均変化率の順）、有意水準5%（両側）
f：739例、g：724例

副作用の発現割合は、本剤群で15.2%（123/811例）であった。主な副作用は、注射部位反応 2.2%（18/811例）、注射部位紅斑 1.6%（13/811例）、注射部位疼痛 1.0%（8/811例）であった[8]。［5.2参照］

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（ORION-5試験）

最大耐用量[注1)]のHMG-CoA還元酵素阻害剤が投与されている又はHMG-CoA還元酵素阻害剤に不耐である外国人家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者56例を対象に、ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤300mg又はプラセボを初回、3ヵ月後に皮下投与した。主要評価項目である投与150日目のLDLコレステロールのベースラインからの変化率は下表のとおりであった。

注1）忍容性が認められ、継続投与可能な最大用量

表 LDLコレステロールの変化率

	プラセボ群（19例）	本剤群（37例）
ベースライン値[a]	356.7±122.37	294.0±136.29
150日目の測定値[a]	351.7±186.32[d]	282.7±149.48[e]
150日目のLDLコレステロールのベースラインからの変化率（%）[b, c]	2.39 [−19.98, 24.75]	0.70 [−14.03, 15.44]
プラセボ群との変化率の差（%）[b]	−1.68［−29.19, 25.83］	
p値	p=0.9047	

a：平均値±標準偏差（mg/dL）、b：最小二乗平均値［95%CI］
c：欠測値は、多重代入法（multiple imputation washout model）により補完した。補完後のデータセットに対して、二重盲検期間の投与群を固定効果、ベースラインのLDLコレステロールを共変量として、投与群間の不等分散を仮定した共分散分析を適用し、Rubinの方法により併合した。
d：18例、e：34例

なお、LDLアフェレシスの実施有無別及びLDL受容体の遺伝子型別の部分集団における投与150日目のLDLコレステロールのベースラインからの変化率（事後解析）は下表のとおりであった。

表 LDLコレステロールの変化率（部分集団解析）

	プラセボ群[c, d]	本剤群[c, d]	群間差[e]
LDLアフェレシス			
実施[a]	1.65 [-45.23, 48.53] (7)	19.95 [-7.90, 47.80] (13)	18.30 [-35.36, 71.97]
非実施	6.51 [-22.51, 35.53] (12)	-11.56 [-27.18, 4.05] (24)	-18.07 [-51.70, 15.56]
LDL受容体遺伝子型			
null/null型[b]	7.97 [-31.64, 47.58] (3)	8.41 [-12.05, 28.87] (10)	0.44 [-45.61, 46.49]
非null/null型	2.49 [-23.81, 28.79] (16)	-2.83 [-21.57, 15.90] (27)	-5.32 [-38.44, 27.79]

a：すべての患者で主要評価項目の評価時点である投与150日目まで、LDLコレステロールの測定時期はアフェレシス実施後と規定されていた。LDLアフェレシス実施後2週間以内は、LDLコレステロール測定値がLDLアフェレシスによる影響を受けるとされており（動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド2023年版）、アフェレシス実施有の部分集団では、本剤群の76.9%（10/13例）及びプラセボ群の57.1%（4/7例）で、アフェレシス実施後2週間以内にLDLコレステロールのベースライン値が測定されていた。

b：肝細胞表面にLDL受容体を発現しない家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者

c：最小二乗平均値［95%CI］（例数）

d：欠測値は、多重代入法（multiple imputation washout model）により補完した。補完後のデータセットに対して、二重盲検期間の投与群を固定効果、ベースラインのLDLコレステロールを共変量として、投与群間の不等分散を仮定した共分散分析を適用し、Rubinの方法により併合した。

e：最小二乗平均値［95%CI］

副作用の発現割合は、本剤群で5.4%（2/37例）であり、注射部位反応及び肝機能障害は認められなかった[9]。［5.3参照］

18．薬効薬理

18.1 作用機序

インクリシランナトリウムは、*PCSK9* mRNAを標的とした二本鎖の低分子干渉リボ核酸（siRNA）であり、センス鎖に結合する3分岐型N-アセチルガラクトサミンを介して肝臓に取り込まれ、肝臓の*PCSK9* mRNAの分解を促進する。これにより、肝細胞上のLDL受容体の発現は増加し、LDLコレステロールの取り込みが促進され、血中LDLコレステロール値は低下する[10]。

18.2 血漿中PCSK9及び血清中LDLコレステロールに対する低下作用

カニクイザルへの単回又は反復皮下投与により、用量依存的かつ持続的な血漿中PCSK9及び血清中LDLコレステロール濃度低下作用が示され、最大93%及び74%の低下が認められた[11]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

インクリシランナトリウム（Inclisiran Sodium）

本質

インクリシランナトリウムは、プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン9型（PCSK9）に対するsiRNA誘導体のナトリウム塩であり、センス鎖の3'末端に3つのGalNAcを含むリガンド部が結合している。siRNA部分は、部分的に化学修飾された21個のヌクレオチド残基からなるセンス鎖及び化学修飾された23個のヌクレオチド残基からなるアンチセンス鎖から構成される2本鎖オリゴヌクレオチドである。

分子式

$C_{529}H_{664}F_{12}N_{176}Na_{43}O_{316}P_{43}S_6$

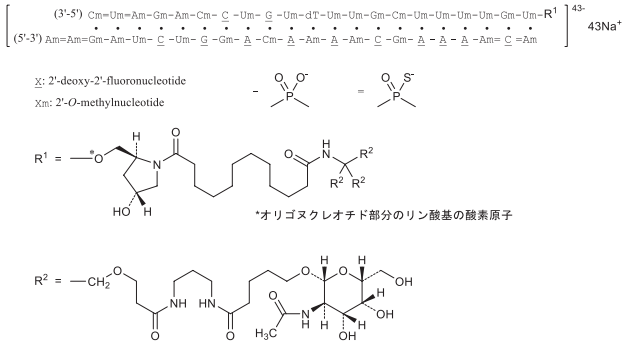
分子量

17,284.72

性状

白色～微黄色の塊

化学構造式



21．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。

22．包装

1シリンジ

23．主要文献

1）社内資料：国内第Ⅱ相試験（ORION-15）（2023年9月25日承認、CTD 2.7.6-4.1.4）［20230053］

2）社内資料：海外第Ⅰ相試験（ALN-PCSSC-001）（2023年9月25日承認、CTD 2.7.6-2.1.1）［20230058］

3）社内資料：吸収・分布・代謝・排泄（2023年9月25日承認、CTD 2.7.2-3.1）［20230054］

4）社内資料：腎機能障害患者試験（2023年9月25日承認、CTD 2.7.2-2.4.2）［20230055］

5）Kallend D, et al.：J Clin Lipidol. 2022;16(2):208-219［20230047］

6）社内資料：海外第Ⅲ相試験（ORION-9）（2023年9月25日承認、CTD 2.7.6-4.1.1）［20230062］

7）社内資料：海外第Ⅲ相試験（ORION-10）（2023年9月25日承認、CTD 2.7.6-4.1.2）［20230063］

8）社内資料：海外第Ⅲ相試験（ORION-11）（2023年9月25日承認、CTD 2.7.6-4.1.3）［20230064］

9）社内資料：海外第Ⅲ相試験（ORION-5）（2023年9月25日承認、CTD 2.7.6-4.1.6）［20230068］

10）社内資料：作用機序の検討（2023年9月25日承認、CTD 2.6.2-2.2）［20230056］

11）社内資料：*In vivo*薬理作用（2023年9月25日承認、CTD 2.6.2-2.3）［20230057］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門１－２３－１

（02）

AMGEN

astellas

2024年10月改訂（第2版）
2021年8月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
872189

ヒト抗PCSK9モノクローナル抗体製剤
エボロクマブ（遺伝子組換え）注

レパーサ®皮下注140mgペン

Repatha® Subcutaneous Injection Pens

最適使用推進ガイドライン対象品目

承認番号	22800AMX00023000
販売開始	2016年7月

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

生物由来製品、
処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	レパーサ皮下注140mg ペン	1mL中の分量
有効成分	エボロクマブ（遺伝子組換え）注)	140mg
添加剤	L-プロリン 氷酢酸 ポリソルベート80 pH調節剤	25mg 1.2mg 0.1mg 適量

注）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状	無色～微褐色の液で、半透明～白色の非晶質の微粒子を含むことがある。
pH	4.7～5.3
浸透圧比	1.0～1.2（日局生理食塩液に対する比）

4．効能又は効果

家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症
ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。
・心血管イベントの発現リスクが高い
・HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分、又はHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 適用の前に十分な診察及び検査を実施し、家族性高コレステロール血症又は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。

5.2 家族性高コレステロール血症以外の患者では、冠動脈疾患、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患、糖尿病、慢性腎臓病等の罹患又は既往歴等から、心血管イベントの発現リスクが高いことを確認し、本剤投与の要否を判断すること。[17.1.1-17.1.5参照]

〈HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない場合〉

5.3 本剤は以下に示す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

6．用法及び用量

〈家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体及び高コレステロール血症〉

通常、成人にはエボロクマブ（遺伝子組換え）として140mgを2週間に1回又は420mgを4週間に1回皮下投与する。

〈家族性高コレステロール血症ホモ接合体〉

通常、成人にはエボロクマブ（遺伝子組換え）として420mgを4週間に1回皮下投与する。効果不十分な場合には420mgを2週間に1回皮下投与できる。なお、LDLアフェレーシスの補助として本剤を使用する場合は、開始用量として420mgを2週間に1回皮下投与することができる。

7．用法及び用量に関連する注意

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。[8.3参照]

8．重要な基本的注意

8.1 本剤投与にあたっては、あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法、禁煙、他の虚血性心疾患のリスクファクター（糖尿病、高血圧症等）の軽減等も十分考慮すること。

8.2 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、本剤に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

8.3 HMG-CoA還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬と併用する場合は、併用する薬剤の電子添文の2.禁忌、8.重要な基本的注意、9.特定の背景を有する患者に関する注意及び11.1重大な副作用の記載を必ず確認すること。[7.参照]

8.4 自己投与の実施について

8.4.1 自己投与を実施するにあたっては、医師がその妥当性を慎重に検討した上で、患者に対して医師又は医療従事者が十分な自己投与に向けての教育・訓練を実施すること。その後、患者自ら確実に自己投与ができることを医師が確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。

8.4.2 自己投与の実施後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、速やかに医療施設に連絡するよう指導し、直ちに自己投与を中止させるなど適切な処置を行うこと。

8.4.3 本剤は1回使用の製剤である。使用後、再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法に関する指導を徹底すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類C）

これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用する場合は、投与しないこと。HMG-CoA還元酵素阻害剤において、動物実験で出生児数の減少、生存・発育に対する影響、胎児の生存率の低下と発育抑制及び胎児の骨格奇形が報告され、ヒトでは胎児の先天性奇形があらわれたとの報告がある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用する場合は、投与しないこと。HMG-CoA還元酵素阻害剤においてラットで乳汁中への移行が確認されている。

9.7 小児等

〈家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体及び高コレステロール血症〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。

〈家族性高コレステロール血症ホモ接合体〉

9.7.2 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	0.5%以上	0.5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血	
心臓障害		心筋虚血、動悸	
胃腸障害		下痢、鼓腸、胃粘膜病変、食道静脈瘤	悪心
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（疼痛、紅斑、内出血、腫脹等）	無力症、倦怠感、末梢腫脹	インフルエンザ様疾患
肝胆道系障害	肝機能異常		
傷害、中毒及び処置合併症		肉離れ、腱断裂	
臨床検査	CK上昇、頚動脈内膜中膜肥厚度増加	低比重リポ蛋白減少、血小板凝集亢進、尿中蛋白陽性、尿中ビリルビン増加	
代謝及び栄養障害	糖尿病		
筋骨格系及び結合組織障害	筋肉痛、筋痙縮	関節痛、背部痛、四肢不快感、四肢痛、筋力低下	
神経系障害		感覚鈍麻、頭痛	
精神障害		不眠症	
生殖系及び乳房障害		女性化乳房	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		慢性気管支炎、咳嗽	上咽頭炎、上気道感染
皮膚及び皮下組織障害		発疹、そう痒性皮疹、皮膚炎、皮膚しわ、蕁麻疹	血管浮腫
血管障害		潮紅	
感染症及び寄生虫症			インフルエンザ

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前30分程度、遮光した状態で室温に戻してから投与すること。

14.1.2 激しく振とうしないこと。

14.1.3 内容物を目視により確認し、変色、にごり、浮遊物が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下にのみ投与すること。

14.2.2 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一部位への反復投与は行わないこと。皮膚が敏感なところ、挫傷、発赤又は硬結している部位への注射は避けること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者に対する国内で実施した臨床試験において、抗エボロクマブ抗体の検査を実施し、555例中2例（0.4%）に本剤に対する抗エボロクマブ抗体が認められた。家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者に対する臨床試験99例（日本人7例を含む）において、抗エボロクマブ抗体は認められなかった。中和抗体の産生はいずれの試験においても認められなかった[1)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にエボロクマブ70mgから420mgを単回皮下投与[注)]したときの血清中エボロクマブの濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1にそれぞれ示す[2)]。健康成人に単回皮下投与したときのエボロクマブのC_{max}及びAUCは、210mgから420mgの間で用量にほぼ比例して増加した。

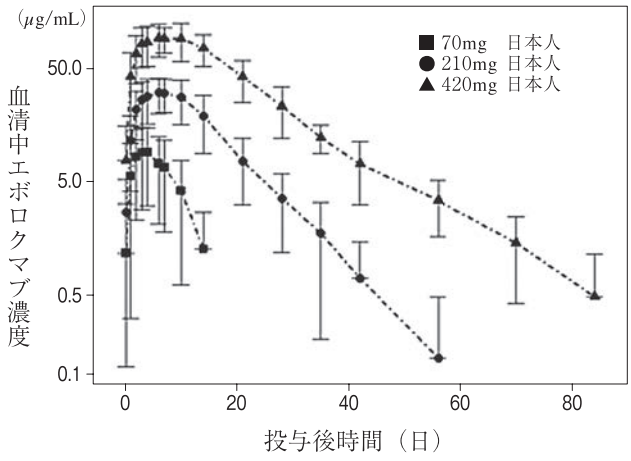


図1 健康成人にエボロクマブを単回皮下投与したときの血清中エボロクマブの濃度時間推移（平均値±標準偏差）

表1　健康成人にエボロクマブを単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用量	N	AUC_{last} (day・μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)
70mg	6	76.3（58.0）	9.53（6.37）	3.0(2.0 – 4.0)
210mg	6	501（218）	31.9（11.1）	6.5(4.0 – 9.0)
420mg	6	1970（749）	104（31.4）	6.5（3.0 – 10）

AUC_{last}及びC_{max}：平均値（標準偏差）
t_{max}：中央値（最小値 – 最大値）

健康成人にエボロクマブ420mgを単回静脈内投与[注)]したとき、定常状態の分布容積[平均値（標準偏差）]は3.3（0.5）L、全身クリアランス[平均値（標準偏差）]は11.6（2.26）mL/hrであった[3)]（外国人データ）。

注）本剤の承認用法・用量は140mgを2週間に1回皮下投与、あるいは420mgを4週間に1回皮下投与である。

16.1.2 反復投与

高コレステロール血症患者にエボロクマブを2週間に1回140mg、あるいは4週間に1回420mgを反復皮下投与したとき、エボロクマブの薬物動態パラメータは表2のとおりであった[4)]。また、定常状態におけるエボロクマブの血清中トラフ濃度（C_{min}）は初回投与時の約2～3倍であった[4)]。

表2　高コレステロール血症患者にエボロクマブを反復皮下投与したときの薬物動態パラメータ

用法	用量	N	$AUC_{week8\text{-}12}$[注)] (day・μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	C_{min} (μg/mL)
2週間に1回	140mg	21	490（277）	26.3（12.6）	12.3（9.84）
4週間に1回	420mg	20	1140（544）	68.8（27.0）	17.2（10.9）

平均値（標準偏差）
注）$AUC_{week8\text{-}12}$：投与8週から12週の血清中濃度－時間曲線下面積

16.2 吸収

エボロクマブの母集団薬物動態解析で得られた絶対バイオアベイラビリティは、約72%であった[5)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度肝機能障害患者（Child-Pugh分類A）、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）、健康成人各8例にエボロクマブを140mg単回皮下投与したとき、軽度あるいは中等度肝機能障害患者におけるエボロクマブのC_{max}は、健康成人と比べてそれぞれ21%あるいは34%低下し、AUCはそれぞれ39%あるいは47%低下したが、LDL-コレステロールの低下効果に大きな違いはなかった[6)]（外国人データ）。[9.3参照]

16.6.2 腎機能障害患者

エボロクマブの臨床試験で得られた血清中濃度を用いた母集団薬物動態解析により、軽度（クレアチニンクリアランス50～80mL/min）あるいは中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス30～50mL/min）におけるエボロクマブの薬物動態は、健康成人と比較して大きな違いはなかった[5)]（外国人データ）。重度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス＜30mL/min）、透析患者、健康成人各6例にエボロクマブを140mg単回皮下投与したとき、重度腎機能障害患者あるいは透析患者におけるエボロクマブのC_{max}は、健康成人と比べてそれぞれ35%あるいは63%低下し、AUCはそれぞれ37%あるいは67%低下したが、LDL-コレステロールの低下効果に大きな違いはなかった[7)]（外国人データ）。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

HMG-CoA還元酵素阻害剤で治療を受けている[注1)]心血管イベントの発現リスクが高い[注2)]高コレステロール血症患者404例（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験[8)]において、アトルバスタチン5mg又は20mgとの併用にて、エボロクマブ140mgを2週間に1回又はエボロクマブ420mgを4週間に1回、プラセボを2週間に1回又は4週間に1回投与した結果、投与10週後と12週後のベースラインからの平均LDL-コレステロール変化率の差は表1のとおりであった。

非盲検長期継続投与試験[9,10)]において、エボロクマブ140mgを2週間に1回又はエボロクマブ420mgを4週間に1回投与した結果、1年後のベースラインからのLDL-コレステロール変化率（平均値）は-65～-70%で推移した。

副作用の発現割合は、エボロクマブ群で1.0%（2/202例）、プラセボ群で4.5%（9/202例）であった。本剤群で発現割合0.5%以上の副作用は、尿中蛋白陽性0.5%（1/202例）、尿中ビリルビン増加0.5%（1/202例）、糖尿病0.5%（1/202例）であった。[5.2参照]

注1）同一の用法・用量で4週間以上のHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療を受けており、かつLDL-コレステロールが100mg/dL以上の患者

注2）心血管イベントの発現リスクに関する主な選択基準は以下のとおりであった。
以下のいずれかに該当する患者
○冠動脈性疾患の既往
○閉塞性動脈硬化症／末梢動脈疾患
○非心原性脳梗塞の既往
○家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体
○慢性腎疾患
○2型糖尿病
○下記の危険因子のうち3項目以上が認められる患者
・男性で年齢45歳以上、女性で年齢55歳以上
・過去に高血圧との診断、又はスクリーニング時に血圧高値（少なくとも3回の測定において収縮期血圧（SBP）140mmHg超又は拡張期血圧（DBP）90mmHg超）
・空腹時血糖110mg/dL超
・喫煙歴
・第1度近親者に冠動脈疾患の早期発症の病歴のある患者がいる（早期発症とは男性で55歳以下、女性で65歳以下の発症）
・HDL-コレステロール40mg/dL未満

表1　高コレステロール血症患者（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者を含む）を対象とした二重盲検試験の結果－アトルバスタチン5mg併用－

投与群	2週間に1回投与		4週間に1回投与	
	プラセボ (n=49)	エボロクマブ 140mg (n=50)	プラセボ (n=50)	エボロクマブ 420mg (n=50)
LDL-コレステロール（mg/dL）				
ベースライン	115.7 (75, 187)	121.9 (61, 352)	114.0 (71, 213)	118.8 (71, 279)
10週	111.9 (75, 208)	31.1 (5, 192)	113.1 (65, 216)	28.7 (1, 84)
12週	114.1 (74, 184)	30.6 (10, 147)	117.7 (57, 251)	38.6 (9, 128)
12週のベースラインからの変化量及びプラセボ群とエボロクマブ群の差	-1.5 (-42, 39)	-92.0 (-205, -39)	3.9 (-28, 59)	-80.3 (-151, -46)
	-90.8 (-100.9, -80.7) [注)]		-83.6 (-92.5, -74.8) [注)]	
12週のベースラインからの変化率及びプラセボ群とエボロクマブ群の差（%）	-0.28 (-33.3, 33.9)	-75.16 (-92.8, -38.2)	2.67 (-23.0, 37.1)	-67.26 (-91.6, -51.1)
	-74.85# (-80.22, -69.47) [a, 注)]		-69.91# (-74.60, -65.23) [a, 注)]	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化量及びプラセボ群とエボロクマブ群の差	-2.6 (-42, 30)	-91.1 (-195, -44)	1.0 (-43, 42)	-85.2 (-176, -49)
	-89.3 (-98.4, -80.2) [注)]		-86.3 (-95.1, -77.5) [注)]	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化率及びプラセボ群とエボロクマブ群の差(%)	-1.28 (-33.3, 26.1)	-75.28 (-88.2, -47.1)	0.80 (-34.4, 33.0)	-71.62 (-90.1, -50.0)
	-73.97# (-78.54, -69.41) [a, 注)]		-72.89# (-77.22, -68.57) [a, 注)]	

－アトルバスタチン20mg併用－

投与群	2週間に1回投与		4週間に1回投与	
	プラセボ (n=52)	エボロクマブ 140mg (n=51)	プラセボ (n=51)	エボロクマブ 420mg (n=51)
LDL-コレステロール（mg/dL）				
ベースライン	90.9 (44, 184)	95.8 (52, 175)	90.7 (48, 171)	98.0 (49, 185)
10週	88.9 (45, 187)	25.0 (2, 65)	89.0 (56, 172)	17.4 (0, 43)
12週	91.3 (50, 146)	26.8 (2, 91)	87.4 (56, 202)	29.4 (9, 117)
12週のベースラインからの変化量及びプラセボ群とエボロクマブ群の差	0.0 (−38, 57)	−69.1 (−149, −27)	−2.8 (−38, 33)	−68.6 (−172, −18)
	−69.6（−76.5, −62.6）注)		−65.5（−73.8, −57.1）注)	
12週のベースラインからの変化率及びプラセボ群とエボロクマブ群の差（%）	2.77 (−27.7, 129.5)	−72.48 (−97.1, −32.5)	−1.94 (−34.1, 43.8)	−69.05 (−93.0, −26.0)
	−75.85#（−83.55, −68.15）a, 注)		−66.87#（−72.88, −60.87）a, 注)	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化量及びプラセボ群とエボロクマブ群の差	−1.2 (−31, 47)	−69.3 (−149, −18)	−2.4 (−36, 24)	−74.6 (−169, −35)
	−68.7（−75.3, −62.1）注)		−72.0（−79.5, −64.6）注)	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化率及びプラセボ群とエボロクマブ群の差(%)	0.96 (−26.3, 105.7)	−72.55 (−96.4, −31.6)	−1.28 (−27.1, 34.8)	−75.62 (−92.6, −47.9)
	−74.41#（−81.21, −67.61）a, 注)		−74.27#（−78.93, −69.60）a, 注)	

a：主要評価項目

#: p <0.001（投与群、層別因子、来院時期、投与群と来院時期の交互作用を固定効果とした反復測定混合効果モデル）

注）プラセボ群とエボロクマブ群との差については最小二乗平均値（95%信頼区間）、それ以外の箇所には平均値（最小値，最大値）を示した。

17.1.2 国際共同長期試験

家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者100例（日本人7例を含む）にエボロクマブ420mgを2週間に1回又は4週間に1回投与（登録時又は登録前8週間以内にアフェレーシスを受けていなかった患者は4週間に1回で投与を開始し、受けていた患者は2週間に1回で投与を開始）した非盲検試験[11]の結果、24週に到達した67例（日本人5例を含む）のLDL-コレステロールはベースラインと比較して23.4±28.8%（平均値±標準偏差、以下同様）低下した。

副作用の発現割合は、18.0%（18/100例）であり、発現割合2%以上の副作用は、注射部位紅斑4.0%（4/100例）、頚動脈内膜中膜肥厚度増加4.0%（4/100例）、注射部位疼痛2.0%（2/100例）、発疹2.0%（2/100例）、蕁麻疹2.0%（2/100例）であった。[5.2参照]

17.1.3 海外第Ⅱ／Ⅲ相試験

外国人家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者49例にエボロクマブ420mgを4週間に1回投与したプラセボ対照二重盲検比較試験[12]の結果、12週時点のベースラインからのLDL-コレステロールの変化率はエボロクマブ群で−26.1±23.2%及びプラセボ群で6.1±18.3%であった。

副作用の発現割合は、エボロクマブ群で0.0%（0/33例）、プラセボ群で12.5%（2/16例）であり、本剤群で発現した副作用はなかった。[5.2参照]

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

HMG-CoA還元酵素阻害剤で治療を受けている[注3]心血管系疾患患者27564例（日本人429例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験[13,14]において、最大耐用量のHMG-CoA還元酵素阻害剤[注4]との併用にて、エボロクマブ140mgを2週間に1回若しくはエボロクマブ420mgを4週間に1回、又はプラセボを2週間に1回若しくは4週間に1回26.1カ月間（日本人では25.3カ月間、いずれも中央値）投与した主要評価項目[注5]及び重要な副次評価項目[注6]の結果は表2、図1のとおりであった。エボロクマブ群では、プラセボ群と比較して主要評価項目である心血管イベント発現リスクが有意に低かった（p < 0.0001、層別ログランク検定）。

副作用の発現割合は、27525例（日本人428例を含む）中、エボロクマブ群で9.7%（1341/13769例）、プラセボ群で9.0%（1240/13756例）であった。本剤群で発現割合0.4%以上の副作用は、筋肉痛0.9%（123/13769例）、糖尿病0.5%（66/13769例）、下痢0.4%（56/13769例）、疲労0.4%（53/13769例）であった。[5.2参照]

注3）2週間以上の安定した脂質低下療法の後にLDL-コレステロールが70mg/dL以上又はnon-HDL-コレステロールが100mg/dL以上の患者

注4）アトルバスタチン20mg／日又は同等用量以上：アトルバスタチン20～80mg／日、シンバスタチン40～80mg／日、ロスバスタチン5～40mg／日、ピタバスタチン4mg／日

注5）心血管系疾患に起因する死亡、心筋梗塞、脳卒中、冠動脈血行再建又は不安定狭心症による入院のいずれかが最初に発生するまでの時間

注6）心血管系疾患に起因する死亡、心筋梗塞又は脳卒中のいずれかが最初に発生するまでの時間

表2　心血管系疾患患者を対象とした二重盲検試験の結果

	全体集団			日本人集団		
投与群	プラセボ (N=13780) n (%)	エボロクマブ (N=13784) n (%)	ハザード比# (95%信頼区間)	プラセボ (N=225) n (%)	エボロクマブ (N=204) n (%)	ハザード比# (95%信頼区間)
主要評価項目	1563 (11.34)	1344 (9.75)	0.85 (0.79, 0.92)	28 (12.44)	12 (5.88)	0.47 (0.24, 0.92)
重要な副次評価項目	1013 (7.35)	816 (5.92)	0.80 (0.73, 0.88)	11 (4.89)	6 (2.94)	0.61 (0.23, 1.65)
主要評価項目の各構成要素						
心血管系疾患に起因する死亡	240 (1.74)	251 (1.82)	1.05 (0.88, 1.25)	1 (0.44)	3 (1.47)	3.27 (0.34, 31.42)
致死性、非致死性心筋梗塞	639 (4.64)	468 (3.40)	0.73 (0.65, 0.82)	6 (2.67)	3 (1.47)	0.57 (0.14, 2.28)
致死性、非致死性脳卒中	262 (1.90)	207 (1.50)	0.79 (0.66, 0.95)	6 (2.67)	2 (0.98)	0.37 (0.07, 1.83)
冠動脈血行再建	965 (7.00)	759 (5.51)	0.78 (0.71, 0.86)	22 (9.78)	9 (4.41)	0.46 (0.21, 0.99)
不安定狭心症による入院	239 (1.73)	236 (1.71)	0.99 (0.82, 1.18)	3 (1.33)	2 (0.98)	0.76 (0.13, 4.57)

#: 無作為化層別因子（最終スクリーニング時のLDL-コレステロールと地域）によって層別化したCoxモデルに基づく

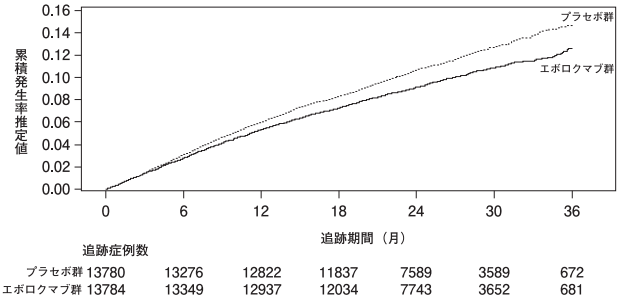


図1　主要評価項目[注5]の累積発生率推定値（全体集団）

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

筋肉関連の副作用のため有効用量のHMG-CoA還元酵素阻害剤が投与できず[注7]、LDL-コレステロールをコントロールできない日本人高コレステロール血症患者61例（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者6例を含む）を対象としたエゼチミブ対照二重盲検比較試験[15]の二重盲検期において、単独又は有効量以下のHMG-CoA還元酵素阻害剤との併用下で、エボロクマブ140mgを2週間に1回若しくはエボロクマブ420mgを4週間に1回、又はエゼチミブ10mgを1日1回投与した結果、投与10週後と12週後のベースラインからの平均LDL-コレステロール変化率の差は表3のとおりであった。

また、同試験[15]の非盲検期において、エボロクマブ140mgを2週間に1回又はエボロクマブ420mgを4週間に1回投与した結果、同試験[15]開始1年後のベースラインからのLDL-コレステロール変化率（平均値）は約-60%で推移した。

副作用の発現割合は、二重盲検期においては61例中、エボロクマブ群で17.5%（7/40例）、エゼチミブ群で14.3%（3/21例）であった。そのうち2例以上の症例において認められた副作用は、本剤群で注射部位疼痛5.0%（2/40例）であった。また、非盲検期における副作用の発現割合は58例中、12.1%（7/58例）であった。そのうち2例以上の症例において認められた副作用は、肝機能異常3.4%（2/58例）であった。[5.2参照]

注7）2種類以上のHMG-CoA還元酵素阻害剤の投与を試み、そのうち1種類以上のHMG-CoA還元酵素阻害剤で以下に記載した平均1日量又はそれ以下の用量で、耐え難いミオパチー、すなわち筋肉痛（CK値上昇を伴わない筋肉の疼痛、うずき又は筋力低下）、筋炎（CK値上昇を伴う筋肉症状）又は横紋筋融解症（CK値の顕著な上昇を伴う筋肉症状）のため、HMG-CoA還元酵素阻害剤投与継続が困難であった患者
○アトルバスタチン 10mg
○フルバスタチン 20mg
○プラバスタチン 10mg
○ロスバスタチン 2.5mg
○シンバスタチン 5mg
○ピタバスタチン 1mg

表3　HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない高コレステロール血症患者を対象とした二重盲検試験の結果

投与群	エゼチミブ (n=21)	エボロクマブ[注8] (n=40)
LDL-コレステロール（mg/dL）		
ベースライン	181.9 (120，364)	192.8 (129，415)
10週	146.4 (78，390)	78.4 (25，210)
12週	151.0 (76，378)	79.7 (34，239)
12週のベースラインからの変化量及びエゼチミブ群とエボロクマブ群の差	−32.8 (−66，24)	−114.3 (−213，8)
	−79.4# (−96.7，−62.0) [注9]	
12週のベースラインからの変化率及びエゼチミブ群とエボロクマブ群の差（%）	−18.95 (−36.4，16.7)	−59.45 (−77.8，5.1)
	−40.14# (−48.68，−31.60) [a，注9]	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化量及びエゼチミブ群とエボロクマブ群の差	−35.1 (−69，20)	−113.9 (−209，4)
	−77.6# (−93.9，−61.3) [注9]	
10週と12週の平均値のベースラインからの変化率及びエゼチミブ群とエボロクマブ群の差（%）	−20.26 (−35.6，7.3)	−59.79 (−79.3，2.2)
	−39.35# (−47.23，−31.48) [a，注9]	

a：主要評価項目
#：p <0.001（投与群、層別因子、来院時期、投与群と来院時期の交互作用を固定効果とした反復測定混合効果モデル）
注8）エボロクマブを2週間に1回投与した群とエボロクマブを4週間に1回投与した群の合計
注9）エゼチミブ群とエボロクマブ群との差については最小二乗平均値（95%信頼区間）、それ以外の箇所には平均値（最小値，最大値）を示した。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

エボロクマブはLDL受容体分解促進タンパク質であるPCSK9に高い親和性を示し[16]、PCSK9のLDL受容体への結合を阻害した[17]。また、培養ヒト肝細胞系において、PCSK9刺激によって低下したLDL取り込みを増加させた[18]（*in vitro*）。

18.2 血中コレステロールに対する作用

ハムスターにおいて、エボロクマブは肝臓のLDL受容体タンパク量を上昇させ、非HDL-コレステロールを低下させた[19]。サルにおいて、LDL-コレステロールを低下させた[20]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：エボロクマブ（遺伝子組換え）
Evolocumab（Genetical Recombination）
本　質：エボロクマブは、ヒトプロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン9型（PCSK9）に対する遺伝子組換えヒトIgG2モノクローナル抗体である。エボロクマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エボロクマブは、441個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ2鎖）2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（λ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約144,000）である。

20．取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて保存すること。
20.2 本剤は外箱に入れた状態で保存すること。外箱開封後は遮光して保存すること。

21．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。

22．包装

ペン1本

23．主要文献

1）社内資料：Integrated Immunogenicity Report
2）社内資料：20110121試験 日本人第I相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.10）
3）社内資料：20080397試験 海外第I相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.9）
4）社内資料：20110231試験 日本人第II相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.21）
5）社内資料：ポピュレーションPK試験報告書（2016年1月22日承認、CTD 2.7.2.3.5.8）
6）社内資料：20120341試験 肝機能障害患者における薬物動態（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.7）
7）社内資料：20140213試験 腎機能障害患者における薬物動態（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.8）
8）社内資料：20120122試験 日本人第III相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.22）
9）社内資料：20110110試験 国際共同長期投与試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.23）
10）社内資料：20120138試験 国際共同長期投与試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.24）
11）社内資料：20110271試験 家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象とした国際共同長期試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.28）
12）社内資料：20110233試験 家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を対象とした海外第II/III相試験（2016年1月22日承認、CTD 2.7.6.27）
13）Sabatine MS，Giugliano RP，Keech AC，et al. :N Engl J Med. 2017; 376:1713-1722.
14）社内資料：20110118試験 日本人結果報告書
15）社内資料：20140234試験 日本人第III相試験（2019年6月18日承認、CTD 2.7.4.2及びCTD 2.7.6.1）
16）社内資料：R20080178 ヒトPCSK9に対する結合親和性試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.1.1）
17）社内資料：R20080177 PCSK9とLDL受容体の結合に対する影響試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.1.2）
18）社内資料：R20080176 肝細胞へのLDLの取り込み試験（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.1.4）
19）社内資料：R20080179 ハムスターにおける血清コレステロールと肝臓LDL受容体に対する作用（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.2.1）
20）社内資料：R20090025 カニクイザルの血清脂質に対する作用（2016年1月22日承認、CTD 2.6.2.2.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

アムジェン株式会社
メディカルインフォメーションセンター
〒107-6239 東京都港区赤坂九丁目7番1号
0120-790-549

アステラス製薬株式会社
メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
フリーダイヤル 0120-189-371

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

アムジェン株式会社

東京都港区赤坂九丁目7番1号

26.2 発売

アステラス製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

**2023年 7 月改訂（第 4 版）
*2022年 6 月改訂（第 3 版）

日本標準商品分類番号
872189

貯法：室温保存
有効期間：34箇月

小腸コレステロールトランスポーター阻害剤
―高脂血症治療剤―

承認番号	21900AMY00021000
販売開始	2007年 6 月

エゼチミブ錠

ゼチーア®錠10mg

処方箋医薬品：注意―医師等の処方箋により使用すること

Zetia® Tablets 10mg

ORGANON

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

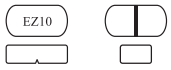
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 本剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤を併用する場合、重篤な肝機能障害のある患者［8.3、9.3.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ゼチーア®錠10mg
有効成分	エゼチミブ
1錠中の分量	10mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	ゼチーア®錠10mg
性状・剤形	白色素錠（割線入り）
外形	
大きさ	長径：8.1mm、短径：4.1mm、厚さ：2.4mm
質量	100mg
識別コード	EZ10

4. 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、ホモ接合体性シトステロール血症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、ホモ接合体性シト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。
5.2 ホモ接合体性家族性高コレステロール血症については、HMG-CoA還元酵素阻害剤及びLDLアフェレーシス等の非薬物療法の補助として、あるいはそれらの治療法が実施不能な場合に本剤の適用を考慮すること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはエゼチミブとして1回10mgを1日1回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

8. 重要な基本的注意

8.1 あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。
8.2 甲状腺機能低下症、閉塞性胆のう胆道疾患、慢性腎不全、膵炎等の疾患の合併、血清脂質に悪影響を与える薬剤の服用等の二次的要因により高脂血症を呈している場合は、原疾患の治療、薬剤の切り替え等を可能な限り実施した上で本剤での治療を考慮すること。
**8.3 本剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤を併用する場合、併用するHMG-CoA還元酵素阻害剤の電子添文を必ず参照し、禁忌、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、重大な副作用等の記載を確認すること。また、肝機能検査を、併用開始時及び併用するHMG-CoA還元酵素阻害剤の電子添文で推奨されている時期に実施すること。［2.2、9.3.1、11.1.2 参照］
8.4 フィブラート系薬剤との併用に関しては、使用経験が限られている。併用する場合は、胆石症などの副作用の発現に注意すること。フィブラート系薬剤では胆汁へのコレステロール排泄を増加させ、胆石形成がみられることがある。本剤はイヌで胆のう胆汁中のコレステロール濃度の上昇が報告されている。［15.1、15.2 参照］
8.5 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病患者
空腹時血糖の上昇が報告されている。［17.1.5 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 本剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤を併用する場合、重篤な肝機能障害のある患者
投与しないこと。［2.2、8.3 参照］

9.3.2 中等度又は重度の肝機能障害のある患者
投与しないことが望ましい。本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。［16.6.2 参照］

9.3.3 軽度の肝機能障害のある患者
［16.6.2 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。なお、HMG-CoA還元酵素阻害剤は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して禁忌であるため、本剤との併用投与は行わないこと。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
ヒト母乳中への移行の有無は不明であるが、妊娠後から授乳期まで投与したラットで乳児への移行が認められている。なお、HMG-CoA還元酵素阻害剤は、授乳婦に対して禁忌であるため、本剤との併用投与は行わないこと。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
陰イオン交換樹脂（コレスチミド、コレスチラミン等）［16.7.3 参照］	本剤の血中濃度の低下がみられた。本剤は陰イオン交換樹脂の投与前2時間あるいは投与後4時間以上の間隔をあけて投与すること。	本剤が陰イオン交換樹脂と結合し、吸収が遅延あるいは減少する可能性がある。
シクロスポリン［16.7.5 参照］	本剤及びシクロスポリンの血中濃度の上昇がみられた。併用する場合は、シクロスポリンの血中濃度のモニターを十分に行うこと。	機序不明
クマリン系抗凝固剤（ワルファリン等）	プロトロンビン時間国際標準比（INR）の上昇がみられた。併用する場合には適宜INR検査を行うこと。	機序不明

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症（頻度不明）

アナフィラキシー、血管神経性浮腫、発疹を含む過敏症状があらわれたとの報告がある。

11.1.2 横紋筋融解症（頻度不明）

本剤との因果関係は確立していないが、まれに横紋筋融解症、ミオパチーの報告があるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

11.1.3 肝機能障害（頻度不明）

AST上昇、ALT上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、しびれ、めまい、坐骨神経痛	抑うつ、錯感覚
消化器	便秘、下痢、腹痛、腹部膨満、悪心・嘔吐	アミラーゼ上昇、食欲不振、消化不良、逆流性食道炎、鼓腸放屁、口内炎、胃炎	膵炎、胆石症、胆のう炎、口内乾燥
肝臓	ALT上昇[注1)]、γ-GTP上昇	AST上昇、ビリルビン上昇	肝炎
腎臓	蛋白尿	BUN上昇	
循環器		期外収縮、動悸、血圧上昇、胸痛	ほてり
筋肉	CK上昇[注2)]	関節痛、背部痛、四肢痛	筋肉痛、筋力低下、筋痙縮
血液		白血球減少	血小板減少
皮膚	発疹	そう痒	蕁麻疹、多形紅斑
その他	コルチゾール上昇	テストステロン低下、TSH上昇、尿酸上昇、リン値上昇、疲労、浮腫（顔面・四肢）、帯状疱疹、単純疱疹、結膜炎、咳嗽	無力症、疼痛

注1）本剤単独投与時は1.5%、HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用した場合は3.5%

注2）本剤単独投与時は1.7%、HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用した場合は2.7%

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

複合型高脂血症患者を対象にした海外の多施設二重盲検プラセボ対照試験（625例が12週間以内、576例が1年以内の投与）において、血清トランスアミナーゼの上昇（基準値上限の3倍を超える連続した上昇）の発現率（曝露期間で調整）は、フェノフィブラート単独群で4.5%、本剤とフェノフィブラート併用群で2.7%であった。同様に、胆のう摘出術の発現率は、フェノフィブラート単独群で0.6%、本剤とフェノフィブラート併用群で1.7%であった。CK上昇（基準値上限の10倍を超える）については、本試験のいずれの群でも認められなかった。また、本剤とフェノフィブラート併用における一般的な有害事象は腹痛であった。なお、本試験は、頻繁に発現しない有害事象を群間で比較するようにはデザインされていない[1),2)]。[8.4 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌで1ヵ月間投与（0.03mg/kg/日以上）により、胆のう胆汁コレステロール濃度が約2～3倍増加したとの報告がある[3)]。しかし、300mg/kg/日をイヌに12ヵ月間投与しても胆石あるいは肝・胆管系への影響はみられなかった[4)]。マウスに2週間投与（5mg/kg/日）しても胆のう胆汁コレステロール濃度への影響はみられなかった[5)]。[8.4 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性（20例）に本剤10mgを食後に単回経口投与したとき、血漿中エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体濃度の薬物動態パラメータは表1に、濃度推移は図に示したとおりであった[6)]。

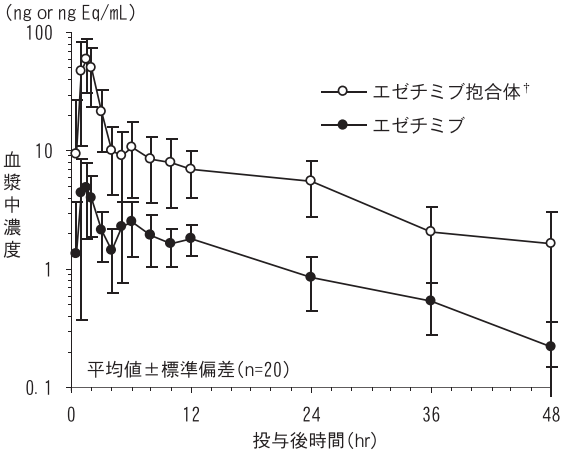
表1　本剤10mg単回経口投与時のエゼチミブ及びエゼチミブ抱合体の薬物動態パラメータ

エゼチミブ（非抱合体）			エゼチミブ抱合体†		
T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng・hr/mL)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng Eq/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng Eq・hr/mL)
2.10（92）	6.03（56）	55.6（30）	1.48（28）	72.3（38）	333（40）

各値は20例の平均値（CV%）

†血漿中エゼチミブ抱合体濃度は、等モルのエゼチミブ相当量として表記

図　本剤10mg単回経口投与時の血漿中エゼチミブ及びエゼチミブ抱合体濃度



† 血漿中エゼチミブ抱合体濃度は、等モルのエゼチミブ相当量として表記

16.1.2 反復投与

健康成人男性（9例）に本剤20mg[注1)]を1日1回14日間経口投与したとき、血漿中エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体濃度はいずれも連投開始後3日までに定常状態に到達し、AUCについて算出した累積係数はエゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体についてそれぞれ1.54及び1.37であった[7)]。

16.2 吸収

健康成人男性（20例）に本剤10mgを食後又は空腹時に単回経口投与したとき、血漿中エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体濃度のいずれにおいても、食事によるAUCへの明らかな影響は認められなかった[6)]。

健康成人男性（各6例）に本剤10、20[注1)]、40mg[注1)]を食後に単回経口投与したとき、エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体のいずれについても投与量に応じたC_{max}及びAUCの上昇が認められた[8)]。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合

ヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は、^{3}H-エゼチミブ99.5%～99.8%、^{3}H-エゼチミブ抱合体87.8%～92.0%であった。肝機能障害や腎機能障害による血漿蛋白結合率への影響は認められていない[9)]。

16.4 代謝

エゼチミブは、主に小腸における初回通過効果によって主要活性代謝物であるエゼチミブ抱合体（フェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合体）に代謝される。

健康成人男性（外国人8例）に^{14}C-エゼチミブカプセル20mg[注1)]を単回経口投与したとき、血漿中の総放射能に占めるエゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体の割合（AUC比）はそれぞれ11%及び82%（合計93%）であった[10)]。

16.5 排泄

16.5.1 尿・糞中排泄

健康成人男性（外国人8例）に^{14}C-エゼチミブカプセル20mg[注1)]を単回経口投与したとき、投与後240時間までの放射能排泄率は糞中に78%、尿中に11%であった[10)]。

健康成人男性（各6例）に本剤10、20[注1)]、40mg[注1)]を単回経口投与したとき、投与後72時間までのエゼチミブ（非抱合体）としての尿中排泄率は0.05%未満であり、尿中総エゼチミブ（非抱合体+抱合体）排泄率は8.7%～11%であった[8)]。

＊16.5.2 胆汁中排泄（腸肝循環）

エゼチミブ抱合体は胆汁中に排泄されたのち、腸内細菌叢による脱抱合をうけ、一部はエゼチミブ（非抱合体）として再吸収される（腸肝循環）[10)]。

胆管カニューレを施した雌雄ラットに^{14}C-エゼチミブを単回経口投与したとき、投与後48時間までに排泄された放射能は、胆汁中に40%～63%、尿中には3%以下であり、未吸収のまま糞中に排泄

された放射能は21%～32%であった。採取された胆汁を別ラットの十二指腸内へ投与したとき、投与放射能の54%～81%が再吸収ののち再び胆汁中に排泄された[11]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の慢性腎機能障害患者（外国人8例、クレアチニンクリアランス10～29mL/min）に本剤10mgを単回経口投与したとき、健康成人（外国人9例、クレアチニンクリアランス＞80mL/min）と比較して血漿中エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体濃度のAUCにそれぞれ約1.6倍及び1.5倍の上昇が認められた[12]。

16.6.2 肝機能障害患者

軽度、中等度又は重度の慢性肝機能障害患者（外国人、各4例）若しくは健康成人（外国人8例）に本剤10mgを単回経口投与したとき、血漿中エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体濃度の薬物動態パラメータは表2に示したとおりであった。肝機能障害患者では肝機能障害の程度に応じた血漿中薬物濃度の上昇が認められた[13]。[9.3.2、9.3.3 参照]

表2　肝機能障害患者における本剤10mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

肝機能障害	エゼチミブ（非抱合体）			エゼチミブ抱合体†		
	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng・hr/mL)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng Eq/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng Eq・hr/mL)
正常（n=8）	7.00 (59)	3.86 (118)	54.6 (36)	1.81 (95)	95.3 (50)	864 (45)
軽度（n=4）	6.25 (72)	4.10 (37)	75.8 (54)	1.25 (23)	138 (32)	1468 (14)
中等度（n=4）	9.50 (26)	13.1 (41)	316 (51)	2.75 (79)	171 (24)	2685 (16)
重度（n=4）	7.00 (49)	16.2 (43)	265 (57)	2.88 (46)	178 (31)	3418 (41)

各値は平均値（CV%）
†血漿中エゼチミブ抱合体濃度は、等モルのエゼチミブ相当量として表記

16.6.3 高齢者

高齢者（12例、年齢65～75歳）に本剤10mgを1日1回10日間経口投与したとき、非高齢対照群（11例、年齢20～24歳）と比較して血漿中エゼチミブ抱合体濃度のAUCに約2.4倍の上昇が認められたが、血漿中エゼチミブ（非抱合体）濃度のAUCに明らかな変化は認められなかった[14]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 チトクロムP450酵素系への影響

健康成人（外国人12例）を対象として、本剤20mg[注1)]と各種チトクロムP450酵素系の基質となる代表的な指標薬を併用したとき、CYP1A2、CYP2C8/9、CYP2D6及びCYP3A4活性、並びに*N*-アセチルトランスフェラーゼ活性への影響は認められなかった[9]。

16.7.2 HMG-CoA還元酵素阻害剤との相互作用

成人を対象として、各種HMG-CoA還元酵素阻害剤（シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン）と本剤10mgを併用で1日1回、7又は14日間経口投与した結果[注2)]、エゼチミブはいずれのHMG-CoA還元酵素阻害剤の薬物動態に対しても明らかな影響を及ぼさず、また、いずれのHMG-CoA還元酵素阻害剤もエゼチミブの薬物動態に明らかな影響を与えなかった[9]。

16.7.3 コレスチラミンによる影響

成人（外国人8例、LDLコレステロール値≧130mg/dL）を対象として、コレスチラミン4g（1日2回）と本剤10mg（1日1回）を併用したとき、血漿中エゼチミブ（非抱合体）及びエゼチミブ抱合体濃度のAUCはそれぞれ約1/5及び1/2に低下した[15]。[10.2 参照]

16.7.4 フェノフィブラートとの相互作用

成人（外国人8例、LDLコレステロール値≧130mg/dL）を対象として、フェノフィブラート200mg（1日1回）と本剤10mg（1日1回）を併用したとき、血漿中エゼチミブ抱合体濃度のC_{max}及びAUCはそれぞれ約1.7倍及び1.5倍上昇したが、臨床上意味のあるものではなかった。フェノフィブラートの薬物動態に及ぼすエゼチミブの影響は認められなかった[16]。

16.7.5 シクロスポリン製剤との相互作用

クレアチニンクリアランスが50mL/minを超え、かつ、一定用量（75～150mg1日2回）のシクロスポリン製剤を服用中の腎移植患者（外国人8例）に本剤10mgを単回投与したとき、総エゼチミブ（非抱合体+抱合体）のAUCは健康成人と比較して約3.4倍高値を示した[17]。別の試験で、重度の腎機能障害のため腎移植を行い、シクロスポリン製剤を含む複数の薬剤による治療を受けていた患者（外国人1例、クレアチニンクリアランス：13.2mL/min）に本剤10mgを単回投与したとき、総エゼチミブ（非抱合体+抱合体）のAUCは健康成人と比較して約12倍高値を示した[18]。健康成人（外国人12例）を対象として、本剤20mg[注1)]（1日1回8日間）の連投7日目にシクロスポリン製剤100mgを単回経口投与したとき、血液中シクロスポリン濃度のC_{max}及びAUCはシクロスポリン単独投与と比較してそれぞれ10%及び15%上昇した[19]。[10.2 参照]

16.7.6 その他の薬物動態学的相互作用

薬物相互作用に関する臨床試験（外国人）で、本剤10mgとワルファリン、ジゴキシン、経口避妊薬（エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル）を併用した結果、これらの薬物動態への影響は認められなかった。シメチジンと本剤10mgを併用した結果、本剤のバイオアベイラビリティに対する影響は認められなかった[9]。制酸剤（水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムを含有）と本剤10mgを併用したとき、血漿中エゼチミブ抱合体濃度のC_{max}は約30%低下したが、AUCへの影響は認められなかった[20]。

注1）本剤の承認用量は1日1回10mgである。
注2）ピタバスタチン以外は外国人（LDLコレステロール値≧130mg/dL）を対象とした試験

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症〉

17.1.1 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

高コレステロール血症患者100例に本剤10mgを1日1回食後に12週間投与した結果、LDLコレステロールは18.1%、総コレステロールは12.8%、トリグリセリドは2.2%低下し、HDLコレステロールは5.9%上昇した。
副作用の発現頻度は18.6%（22/118例）で、主な副作用は便秘3.4%（4/118例）、ALT上昇2.5%（3/118例）であった[21]。

17.1.2 国内第Ⅲ相長期投与試験

高コレステロール血症患者178例に本剤10mgを1日1回食後に52週間投与した。効果が不十分な場合は、16週目以降にHMG-CoA還元酵素阻害剤の併用を可とし、本剤単独投与終了時の値を投与終了時の値とした。その結果、投与終了時でLDLコレステロールは16.8%、総コレステロールは13.0%、トリグリセリドは0.6%低下し、HDLコレステロールは4.9%上昇した。また、本剤とHMG-CoA還元酵素阻害剤を併用投与した65例では、LDLコレステロールは33.5%低下した。
副作用の発現頻度は、本剤単独投与期間中で36.0%（64/178例）及びHMG-CoA還元酵素阻害剤併用中で22%（15/67例）であった。主な副作用は、本剤単独投与期間中ではγ-GTP上昇3.4%（6/178例）、CK上昇2.8%（5/178例）で、HMG-CoA還元酵素阻害剤併用中ではγ-GTP上昇4%（3/67例）、ALT上昇及びテストステロン低下3%（2/67例）であった[22]。

17.1.3 HMG-CoA還元酵素阻害剤でコントロール不良の高コレステロール血症患者に対する国内第Ⅲ相試験

HMG-CoA還元酵素阻害剤により治療中でLDLコレステロールが治療目標値まで低下していない高コレステロール血症患者39例（ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症患者29例を含む）に本剤10mgを12週間投与した。本剤服用前のLDLコレステロール（平均値）は185mg/dL、総コレステロール（平均値）は267mg/dLであったが、本剤の併用投与により、LDLコレステロールは23.0%、総コレステロールは17.0%低下した。
副作用の発現頻度は25%（10/40例）で、主な副作用は尿中蛋白陽性8%（3/40例）、CK上昇5%（2/40例）であった[23]。

17.1.4 ホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者に対する国内第Ⅲ相試験

LDLアフェレーシスを施行中であり、かつHMG-CoA還元酵素阻害剤を服用しているホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者6例に本剤10mgを12週間投与した結果、LDLアフェレーシス施行前のLDLコレステロールは9.6%、総コレステロールは9.1%低下した。
副作用の発現頻度は50%（3/6例）で、主な副作用は疲労33%（2/6例）であった[24]。

17.1.5 糖代謝に及ぼす影響を検討した国内第Ⅲ相試験

高コレステロール血症及び2型糖尿病を合併している患者27例に本剤10mgを12週間投与した結果、血清脂質の改善が認められ、空腹時血糖の上昇は認められたが、HbA1c及びグリコアルブミンに変化はなく、糖代謝への影響は認められなかった。[9.1.1 参照]
副作用の発現頻度は30%（9/30例）で、主な副作用は腹部膨満10%（3/30例）、腹痛及び便秘7%（2/30例）であった[25]。

17.1.6 ホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者に対する海外第Ⅲ相試験

HMG-CoA還元酵素阻害剤を服用しているホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者に本剤10mgを投与した結果、LDLコレステロール及び総コレステロールはHMG-CoA還元酵素阻害剤単独投与時と比較して低下した。
有害事象の発現頻度は73%（24/33例）で、主な有害事象は頭痛、月経過多及び上気道感染12%（4/33例）、腹痛及び咽頭炎9%（3/33例）であった[26]。

〈ホモ接合体性シトステロール血症〉

17.1.7 海外第Ⅲ相試験

二重盲検プラセボ対照試験において、ホモ接合体性シトステロール血症患者に本剤10mg（30例）又はプラセボ（7例）を8週間投与した結果、本剤投与によりシトステロールは21.0%、カンペステロールは24.3%低下した。
有害事象の発現頻度は70%（21/30例）で、主な有害事象は嘔気13%（4/30例）、下痢、上気道感染及び筋骨格痛10%（3/30例）であった[27]。

なお、上述の臨床試験等によって、本剤は動脈硬化性疾患に関連する種々の脂質因子の改善（総コレステロール低下、LDLコレステロール低下、HDLコレステロール上昇）を認めたが、本剤の単独投与、又はHMG-CoA還元酵素阻害剤の併用による心血管系の罹患率及び死亡率に対する効果は確立されていない（国内承認時）。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エゼチミブは食事性及び胆汁性コレステロールの吸収を阻害する。エゼチミブの作用部位は小腸であり、ハムスター等を用いた動物試験において、小腸でのコレステロールの吸収を選択的に阻害し、その結果、肝臓のコレステロール含量を低下させ、血中コレステロールを低下させた[28) -31)]。エゼチミブは小腸壁細胞に存在する蛋白質（Niemann-Pick C1 Like 1）を介してコレステロール及び植物ステロールの吸収を阻害する[32) -34)]。このことから、エゼチミブの作用機序は他の高脂血症治療剤（HMG-CoA還元酵素阻害剤、陰イオン交換樹脂、フィブラート系薬剤、植物ステロール）とは異なる。18例の高コレステロール血症患者を対象とした海外の臨床薬理試験において、エゼチミブは2週間の投与により小腸でのコレステロール吸収をプラセボ群に比し54%阻害した[35)]。

エゼチミブは小腸でのコレステロール吸収阻害により肝臓のコレステロール含量を低下させるが、肝臓でのコレステロールの生合成が代償的に亢進する。コレステロールの生合成を抑制するHMG-CoA還元酵素阻害剤との併用により、血中コレステロールが相補的に低下することが、イヌを用いた試験[30)]及び海外の高コレステロール血症患者を対象とした試験[36) -38)]において示された。

また、ラット等において、エゼチミブはコレステロール及び植物ステロールの吸収を選択的に阻害するが、脂肪酸、胆汁酸、プロゲステロン、エチニルエストラジオール並びに脂溶性ビタミンA及びDの吸収には影響しなかった[28)]。

18.2 血中コレステロール低下作用

高脂飼料負荷イヌ[30)]及びアカゲザル[31)]を用いて、エゼチミブのコレステロール低下作用を検討した。エゼチミブは反復混餌投与により血漿総コレステロールの上昇を抑制した。

18.3 粥状動脈硬化病変進展抑制作用

高脂飼料負荷ウサギ[28)]を含む各種粥状動脈硬化モデル[29)]において、エゼチミブは反復混餌投与により、大動脈又は頸動脈の粥状動脈硬化病変の進展を抑制した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：エゼチミブ（Ezetimibe）

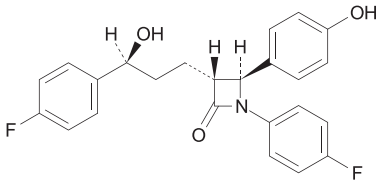
化学名：(3*R*,4*S*)-1-(4-Fluorophenyl)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyphenyl)azetidin-2-one

分子式：$C_{24}H_{21}F_2NO_3$

分子量：409.4

性　状：本品は白色の粉末で、メタノール、エタノール（99.5）又は*N*,*N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

構造式：



融　点：約163℃

22. 包装

100錠［10錠（PTP）×10］

23. 主要文献

1）Farnier M, et al. Eur Heart J. 2005；26：897-905.
2）McKenney JM, et al. J Am Coll Cardiol. 2006；47：1584-7.
3）社内資料：肝臓・胆汁への影響（2007年4月18日承認、CTD 2.6.6.8）
4）社内資料：毒性試験（2007年4月18日承認、CTD 2.6.6.3）
5）社内資料：胆汁コレステロールへの影響（2007年4月18日承認、CTD 2.6.6.8）
6）三上洋、他. 臨床医薬. 2007；23：417-25.
7）深瀬広幸、他. 臨床医薬. 2007；23：407-15.
8）深瀬広幸、他. 臨床医薬. 2007；23：397-406.
9）Kosoglou T, et al. Clin Pharmacokinet. 2005；44：467-94.
10）Patrick JE, et al. Drug Metab Dispos. 2002；30：430-7.
11）社内資料：胆汁中排泄（2007年4月18日承認、CTD 2.6.4.6）
12）社内資料：腎機能障害患者における薬物動態（2007年4月18日承認、CTD 2.7.2.2）
13）社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（2007年4月18日承認、CTD 2.7.2.2）
14）三上洋、他. 臨床医薬. 2007；23：427-35.
15）社内資料：コレスチラミンとの相互作用（2007年4月18日承認、CTD 2.7.2.2）
16）社内資料：フェノフィブラートとの相互作用（2007年4月18日承認、CTD 2.7.2.2）
17）Bergman AJ, et al. J Clin Pharmacol. 2006；46：328-36.
18）社内資料：シクロスポリン投与症例における薬物動態（2007年4月18日承認、CTD 2.7.2.2）
19）Bergman AJ, et al. J Clin Pharmacol. 2006；46：321-7.
20）社内資料：制酸剤との相互作用（2007年4月18日承認、CTD 2.7.2.2）
21）齋藤康、他. 臨床医薬. 2007；23：493-522.
22）山田信博、他. 臨床医薬. 2007；23：523-54.
23）朔啓二郎、他. 臨床医薬. 2007；23：555-70.
24）Yamamoto A, et al. Atherosclerosis. 2006；186：126-31.
25）清野弘明、他. 臨床医薬. 2007；23：571-88.
26）Gagné C, et al. Circulation. 2002；105：2469-75.
27）Salen G, et al. Circulation. 2004；109：966-71.
28）社内資料：薬理試験（2007年4月18日承認、CTD 2.6.2.1）
29）Davis HR Jr, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001；21：2032-8.
30）Davis HR Jr, et al. Metabolism. 2001；50：1234-41.
31）van Heek M, et al. Eur J Pharmacol. 2001；415：79-84.
32）Altmann SW, et al. Science. 2004；303：1201-4.
33）Davis HR Jr, et al. J Biol Chem. 2004；279：33586-92.
34）Garcia-Calvo M, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2005；102：8132-7.
35）Sudhop T, et al. Circulation. 2002；106：1943-8.
36）Davidson MH, et al. J Am Coll Cardiol. 2002；40：2125-34.
37）Melani L, et al. Eur Heart J. 2003；24：717-28.
38）Ballantyne CM, et al. Circulation. 2003；107：2409-15.

** 24. 文献請求先及び問い合わせ先

オルガノン株式会社　カスタマーサポートセンター
東京都港区南青山1-24-3
フリーダイヤル 0120-095-213

** 26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

オルガノン株式会社
東京都港区南青山1－24－3

7008189602

© 2023 Organon group of companies. All rights reserved.

ネクセトール錠 180 mg

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

※ 添付文書（案）は審査段階のものであり，
最新の添付文書を参照すること。

大塚製薬株式会社

※ 新薬承認情報提供時に記載

目次

目次.....2
1.8　添付文書（案）.....3
1.8.1　添付文書（案）.....3
1.8.2　「効能又は効果」,「用法及び用量」及び「使用上の注意」の設定根拠.....9
1.8.2.1　「効能又は効果」（案）とその設定根拠.....9
1.8.2.1.1　「効能又は効果」（案）.....9
1.8.2.1.2　「効能又は効果」（案）の設定根拠.....9
1.8.2.2　「用法及び用量」（案）とその設定根拠.....9
1.8.2.2.1　「用法及び用量」（案）.....9
1.8.2.2.2　「用法及び用量」（案）の設定根拠.....10
1.8.2.3　「使用上の注意」（案）とその設定根拠.....12

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

貯　　法：室温保存
有効期間：48 箇月

日本標準商品分類番号
872189

承認番号	
販売開始	

ATP クエン酸リアーゼ阻害剤

ベムペド酸錠

ネクセトール®錠 180 mg

NEXLETOL® tablets 180 mg

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ネクセトール錠 180mg	1 錠中 ベムペド酸 180mg	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、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク

3.2 製剤の性状

販売名	性状	外形	径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	識別コード
ネクセトール錠 180mg	白色～微黄白色の楕円形のフィルムコーティング錠		約 14 (長径) 約 7 (短径)	約 5	約 337	ES180

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 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。
5.2 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
5.3 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。

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意
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。［8.3 参照］

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤投与にあたっては、あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法、禁煙、他の虚血性心疾患のリスクファクター（糖尿病、高血圧症等）の軽減等も十分考慮すること。
8.2 本剤投与中は血中脂質値を定期的に検査し、本剤に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。
8.3 HMG-CoA 還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬と併用する場合は、併用する薬剤の電子添文の 2.禁忌、8.重要な基本的注意、9.特定の背景を有する患者に関する注意及び 11.1 重大な副作用の記載を必ず確認すること。［7.参照］
8.4 本剤は HMG-CoA 還元酵素阻害剤の血中濃度を上昇させることから、横紋筋融解症等の副作用があらわれるおそれがある。本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用する場合は、定期的に CK を測定するなど患者の状態を十分に観察すること。また、これらの副作用の症状又は徴候があらわれた場合には速やかに医師に相談するよう患者に指導すること。［16.7.2 参照］
8.5 本剤投与により尿酸値が上昇し、高尿酸血症又は高尿酸血症の悪化があらわれるおそれがあるため、血清尿酸値の測定等の観察を十分行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 痛風の既往歴のある患者又は高尿酸血症の患者
症状が悪化し痛風を引き起こすおそれがある。
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 C）
本剤の非結合形の血中濃度が上昇するおそれがある。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.2 参照］

9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法に

ついて説明すること。［9.5 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で臨床用量に相当又は下回る曝露で、胎児の骨格所見（肩甲骨と肋骨の弯曲）の発現頻度の増加が報告されている。また、動物実験（妊娠期及び授乳期ラット）で臨床用量の曝露量以下で、出生児の学習能力の遅延、死産児数の増加・生存率低下、及び体重の低値が報告されている。［2.2、9.4、9.6 参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトで乳汁中への移行が報告されている。［9.5、16.3.2 参照］

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液				貧血、ヘモグロビン減少
代謝	高尿酸血症	痛風		
肝臓		肝機能異常、肝機能検査値上昇	AST 上昇、ALT 上昇	
腎臓・泌尿器				血中クレアチニン増加、血中尿素増加、糸球体濾過率減少
その他			四肢痛	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験（雄ラット又は雄マウス）において、臨床用量と同程度の曝露量で、肝細胞腺腫及び癌、甲状腺濾胞細胞腺腫、又は膵島細胞腺腫と癌の合計値の増加が報告されている。肝臓及び甲状腺の腫瘍は、雄だけで認められており、げっ歯類特異的な PPARα アゴニスト作用による影響と一致していることからヒトリスクが低いと考えられている。膵臓腫瘍については、ヒトでの関連性は不明である [1]。

15.2.2 動物実験（カニクイザル）において、臨床用量の約 2 倍の曝露量で、肝細胞の空胞化（脂肪滴の蓄積）が報告されている。肝細胞の空胞化（脂肪滴の蓄積）のヒトへの影響は不明である [1]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤 180 mg を空腹時に単回経口投与した時の、血漿中ベムペド酸濃度推移及び薬物動態パラメータを図 16-1 及び表 16-1 に示す [2]。

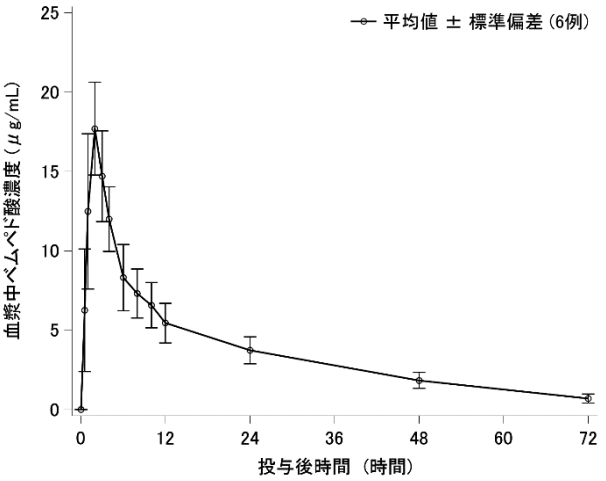


図 16-1　健康成人における本剤単回経口投与時の血漿中ベムペド酸濃度推移

表 16-1　本剤単回経口投与後の血漿中ベムペド酸の薬物動態パラメータ

用量	例数	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
180 mg	6	2.00 (1.00 - 2.00)	17.8 (2.99)	280 (59.3)	20.1 (4.18)

平均値（標準偏差）、t_{max} のみ中央値（最小値 - 最大値）

16.1.2 反復投与

健康成人に本剤 180 mg を空腹時に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した時の、血漿中ベムペド酸の薬物動態パラメータを表 16-2 に示す。14 日間反復経口投与後の AUC_{tau} と単回経口投与後の AUC_{24} の比により算出したベムペド酸の累積係数の平均値は 2.35 であった [2]。

表 16-2　本剤 1 日 1 回 14 日間反復経口投与後の血漿中ベムペド酸の薬物動態パラメータ

用量	例数	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{tau} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
180 mg	6	2.00 (2.00 - 3.00)	30.7 (6.57)	391 (118)	25.2 (4.83)

平均値（標準偏差）、t_{max} のみ中央値（最小値 - 最大値）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 17 例に本剤 180 mg を単回経口投与した時、空腹投与時に対する食後投与時のベムペド酸の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比はそれぞれ 0.88 及び 0.98 であった [3]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ベムペド酸のヒト血漿蛋白結合率は 99.3%であった [4]

（*in vitro*、平衡透析法）。

16.3.2 乳汁移行

授乳中の健康成人女性 8 例に本剤 180 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与した時、乳汁中への移行が認められた。乳児の平均 1 日摂取量は 0.0331 mg/日、相対的乳児投与量は 0.479%と推定された[5]（外国人データ）。［9.6 参照］

16.4 代謝

ベムペド酸の代謝への CYP の寄与は小さく、主に NADPH 依存性の酸化及び UGT2B7 によるグルクロン酸抱合により代謝される[6]（*in vitro*）。

16.5 排泄

健康成人 6 例に ^{14}C-ベムペド酸 240 mg[注)] を単回経口投与した時、投与放射能量の 62.1%が尿中から、25.4%が糞便中から回収された。糞便中及び尿中にそれぞれ投与量の 5%未満が未変化体として排泄された[7]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

本剤 180 mg を単回経口投与した時、正常な腎機能を有する被験者（Ccr：90 mL/min 以上、6 例）と比較し、軽度（eGFR：60～89 mL/min/1.73 m^2、6 例）、中等度（eGFR：30 超～59 mL/min/1.73 m^2、6 例）及び重度（eGFR：30 mL/min/1.73 m^2 以下、6 例）の腎機能障害のある被験者では、ベムペド酸の Cmax はそれぞれ 1.23 倍、1.15 倍及び 0.97 倍、AUC はそれぞれ 1.18 倍、1.76 倍及び 1.90 倍であった[8]（外国人データ）。透析中の末期腎不全の被験者（eGFR：15 mL/min 未満、11 例）に本剤 180 mg を透析 1 時間前及び透析 23 時間後に単回経口投与した時、正常な腎機能を有する被験者（10 例）と比較し、ベムペド酸の Cmax はそれぞれ 0.84 倍及び 0.83 倍、AUC はそれぞれ 1.47 倍及び 1.75 倍であった[9]（外国人データ）。

本剤を投与された 2,403 例（日本人 159 例を含む）を対象とした母集団薬物動態解析の結果より、正常な腎機能を有する患者と比較し、軽度及び中等度の腎機能障害のある患者では、ベムペド酸の定常状態における AUC はそれぞれ 1.39 倍及び 1.88 倍であった[10]。

16.6.2 肝機能障害患者

本剤 180 mg を単回経口投与した時のベムペド酸の C_{max} 及び AUC は、正常な肝機能を有する被験者（8 例）と比較し、軽度の肝機能障害のある被験者（Child-Pugh 分類 A、8 例）ではそれぞれ 0.89 倍及び 0.78 倍、中等度の肝機能障害のある被験者（Child-Pugh 分類 B、8 例）ではそれぞれ 0.86 倍及び 0.84 倍であった。軽度及び中等度の肝機能障害被験者における非結合形のベムペド酸の Cmax は 0.81 倍及び 1.38 倍、AUC は 0.73 倍及び 1.31 倍であった[11]（外国人データ）。［9.3.1 参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 プロベネシド

健康成人 20 例において、プロベネシド（UGT 阻害剤）500 mg 1 日 2 回投与と併用して本剤 180 mg を単回経口投与した時、ベムペド酸単独投与時と比較して、ベムペド酸の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.23 倍及び 1.74 倍であった[12]（外国人データ）。

16.7.2 HMG-CoA 還元酵素阻害剤

以下の①～④の 4 試験において、本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤の薬物相互作用が検討された。

①健康成人 11～12 例に本剤 240 mg[注)] とシンバスタチン 20 mg、プラバスタチン 40 mg 又はロスバスタチン 10 mg を併用投与した。②健康成人 12 例に本剤 180 mg とアトルバスタチン 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 を併用投与した。③高コレステロール血症患者 40 例に本剤 120 mg[注)] 又は 240 mg[注)] とアトルバスタチン 10 mg を併用投与した。④高コレステロール血症患者 41 例に本剤 180 mg とアトルバスタチン 80 mg を併用投与した。

上記の試験の結果、HMG-CoA 還元酵素阻害剤単独投与時と比較して、アトルバスタチンの Cmax 及び AUC はそれぞれ 0.99～1.69 倍及び 1.29～1.77 倍、ロスバスタチンの Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.68～2.08 倍及び 1.45～1.69 倍、シンバスタチン酸（活性代謝物）の Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.43～1.52 倍及び 1.91～1.96 倍、プラバスタチンの Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.36～2.04 倍及び 1.46～1.99 倍であった[13, 14, 15, 16]（外国人データ）。［8.4 参照］

16.7.3 エゼチミブ

健康成人 40 例において、本剤 180 mg 1 日 1 回投与と併用してエゼチミブ 10 mg を単回経口投与した時、エゼチミブ単独投与時と比較して、エゼチミブの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.16 倍及び 1.11 倍、エゼチミブのグルクロン酸抱合体の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.80 倍及び 1.67 倍であった。エゼチミブ 10 mg 1 日 1 回投与と併用して本剤 180 mg を単回経口投与した時、ベムペド酸単独投与時と比較して、ベムペド酸の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.08 倍及び 1.05 倍であった[17]（外国人データ）。

16.7.4 メトホルミン

2 型糖尿病被験者 19 例に本剤 180 mg 及びメトホルミン 500 mg を併用投与した時、メトホルミン単独投与時と比較して、メトホルミンの Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.04 倍及び 0.97 倍であった[18]（外国人データ）。

16.7.5 経口避妊薬

健康成人 16 例に本剤 180 mg 及び経口避妊薬（ノルエチンドロン 1 mg 及びエチニルエストラジオール 0.035 mg）を併用投与した時、経口避妊薬単独投与時と比較して、ノルエチンドロンの Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.22 倍及び 1.03 倍、エチニルエストラジオールの Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.09 倍及び 0.96 倍であった[19]（外国人データ）。

注）本剤の承認された用量は、1 日 1 回 180 mg である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

HMG-CoA 還元酵素阻害剤及び/又は HMG-CoA 還元酵素阻害剤以外の高コレステロール血症治療薬を投与中[注1)]のコントロールが不十分又は不耐の高 LDL コレステロール血症患者[注2)] 96 例（家族性高コレステロール血症患者を含む）を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検

並行群間比較試験を実施した。本剤 180 mg を 1 日 1 回 12 週間投与した結果、主要評価項目である投与 12 週時における LDL-コレステロールのベースラインからの変化率は表 17-1 のとおりであった。また、LDL-コレステロールの平均変化率の推移は図 17-1 のとおりであった[20]。

注 1）同一の用法・用量で 4 週間以上の高コレステロール血症治療薬（フィブラート系薬剤及び選択的 PPARαモジュレーターは 6 週間以上）による治療を受けている患者

注 2）以下のいずれかに該当する患者

・冠動脈疾患の既往を有する又は家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体を有し、LDL-コレステロール値が 100 mg/dL 以上の患者

・以下に該当する動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版で「高リスク」に分類され、LDL-コレステロール値が 120 mg/dL 以上の患者

・非心原性脳梗塞の既往又は末梢動脈疾患を有する
・慢性腎臓病
・2 型糖尿病
・吹田スコア 56 点以上

・動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版で「中リスク」に分類され、LDL-コレステロール値が 140 mg/dL 以上の患者

表 17-1　LDL-コレステロールの変化率（FAS）

	プラセボ群	本剤群
ベースライン値（mg/dL）[a]	137.67±21.661 （48 例）	134.50±25.134 （48 例）
12 週時（mg/dL）[a]	130.91±21.528 （45 例）	99.89±21.579 （46 例）
変化率（%）[b, d]	−3.46±1.901	−25.25±1.864
群間差（%）[c, d]	-	−21.78 ［−26.71，−16.85］
p 値 [d]	-	<0.001

a:平均値±標準偏差

b:最小二乗平均値±標準誤差

c:最小二乗平均値［両側 95%信頼区間］

d:投与群、HMG-CoA 還元酵素阻害剤への反応別（HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分／HMG-CoA 還元酵素阻害剤に不耐）、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て含め、誤差共分散構造は unstructured とした MMRM 解析、有意水準 5%（両側）。

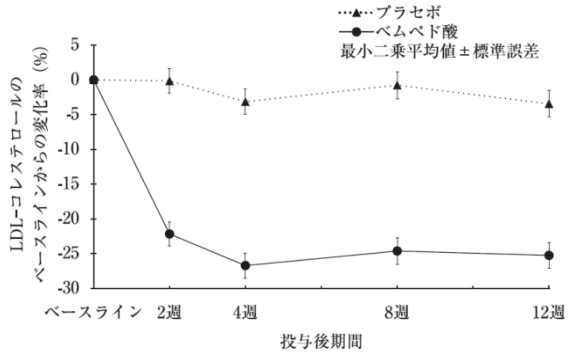


図 17-1 LDL-コレステロールの平均変化率の推移（FAS、MMRM 解析）

副作用発現頻度は、48 例中 3 例（6.3%）であり、副作用は関節痛、筋痙縮及び四肢不快感が各 1 例（2.1%）であった。

17.1.2 国内長期投与試験

HMG-CoA 還元酵素阻害剤及び/又は HMG-CoA 還元酵素阻害剤以外の高コレステロール血症治療薬を投与中[注 3)]のコントロールが不十分又は不耐の高 LDL コレステロール血症患者[注 4)] 130 例（国内第 III 相試験からの継続例 29 例及び新たに組み入れられた 101 例、家族性高コレステロール血症患者を含む）を対象に、非盲検非対照長期試験を実施した。本剤 180 mg を 1 日 1 回 52 週間投与した結果、最終評価時における LDL-コレステロールのベースラインからの変化率は表 17-2 のとおりであった。また、LDL-コレステロールの平均変化率の推移は図 17-2 のとおりであった[21]。

注 3）同一の用法・用量で 4 週間以上の高コレステロール血症治療薬（フィブラート系薬剤及び選択的 PPARαモジュレーターは 6 週間以上、PCSK9 阻害剤は 3 箇月以上）による治療を受けている患者

注 4）以下のいずれかに該当する患者

・冠動脈疾患の既往を有する又は家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体を有し、LDL-コレステロール値が 100 mg/dL 以上の患者

・以下に該当する動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版で「高リスク」に分類され、LDL-コレステロール値が 120 mg/dL 以上の患者

・非心原性脳梗塞の既往又は末梢動脈疾患を有する
・慢性腎臓病
・2 型糖尿病
・吹田スコア 56 点以上

・動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版で「中リスク」に分類され、LDL-コレステロール値が 140 mg/dL 以上の患者

表 17-2　LDL-コレステロールの変化率（有効性解析対象集団）

	継続例 29 例	新規例 101 例
ベースライン値 [a]（mg/dL）	119.1±24.51	136.9±25.12
最終評価時 [a,b]（mg/dL）	104.9±20.72	99.5±23.85
変化率 [c]（%）	-9.52±3.614	-26.32±1.691

a:平均値±標準偏差

b:52 週投与完了例及び中止例の最終評価

c:平均値±標準誤差

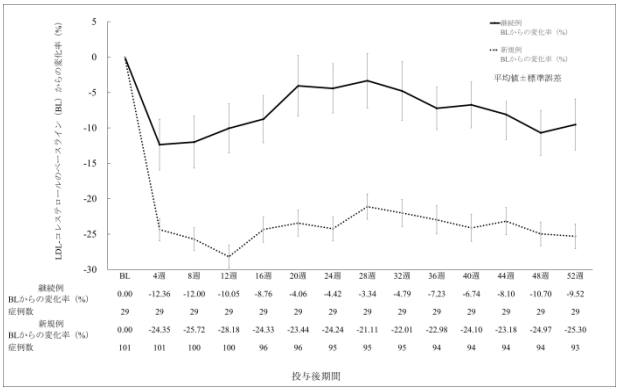


図 17-2 LDL-コレステロールの平均変化率の推移（有効性解析対象集団）

副作用発現頻度は、130 例中 19 例（14.6%）であり、主な副作用は高尿酸血症 8 例（6.2%）、血中尿酸増加 3 例（2.3%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ベムペド酸は肝臓において ETC-1002 コエンザイム A（ETC-1002-CoA）へと活性化されてから、アデノシン三リン酸クエン酸リアーゼ（ACL）を阻害する。ACL はコレステロール生合成経路の 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイム A（HMG-CoA）還元酵素の上流酵素である。ETC-1002-CoA によって ACL が阻害されると、肝臓のコレステロール合成が低下し、低比重リポ蛋白質受容体（LDLR）の発現誘導によって血中の低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）が低下する。

18.2 ACL 阻害作用

ベムペド酸の CoA 活性体である ETC-1002-CoA は、ヒト ACL 活性阻害作用を発揮した[22]（*in vitro*）。

18.3 脂質合成阻害作用と LDLR 誘導作用

ヒト初代肝細胞において、ベムペド酸は脂質合成を阻害し、LDLR 蛋白の発現量を増加させた[22]（*in vitro*）。また、ベムペド酸はマウス肝臓において LDLR 蛋白の発現を促進させた[23]。

18.4 血中脂質低下作用

食事誘発性の高コレステロール血症モデル動物において、ベムペド酸は血中の LDL-C を低下させた[24, 25]（ハムスター、マウス）。

18.5 動脈硬化進展抑制作用

食事誘発性の高コレステロール血症モデル動物において、ベムペド酸は動脈硬化病変面積を低下させた[23, 26]（マウス、ミニブタ）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ベムペド酸〔Bempedoic Acid (JAN)〕

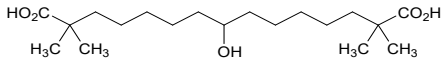
化学名：8-Hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid

分子式：$C_{19}H_{36}O_5$

分子量：344.49

性　状：白色～オフホワイトの固体である。*N,N*-ジメチルアセトアミド及びエタノール（99.5）に溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

化学構造式：



22. 包装

PTP：100 錠（10 錠×10）

23. 主要文献

1) 社内資料：毒性試験（2025 年◆月◆日承認、CTD 2.6.6）
2) 社内資料：単回及び反復投与試験（2025 年◆月◆日承認、CTD 2.7.6.2）
3) 社内資料：食事の影響試験（2025 年◆月◆日承認、CTD 2.7.6.1）
4) 社内資料：*In vitro* 血漿蛋白結合試験（2025 年◆月◆日承認、CTD2.7.2.2）
5) 社内資料：乳汁移行性試験（2025 年◆月◆日承認、CTD 2.7.6.2）
6) 社内資料：*In vitro* 代謝試験（2025 年◆月◆日承認、CTD2.7.2.2）
7) 社内資料：マスバランス試験（2025 年◆月◆日承認、CTD 2.7.6.2）
8) 社内資料：腎障害患者を対象とした単回投与試験（2025 年◆月◆日承認、CTD 2.7.6.2）
9) 社内資料：透析中の末期腎不全患者を対象とした単回投与試験（2025 年◆月◆日承認、CTD 2.7.6.2）
10) 社内資料：母集団薬物動態及び薬力学解析（2025 年◆月◆日承認、CTD 2.7.2.3）
11) 社内資料：肝障害患者を対象とした単回投与試験（2025 年◆月◆日承認、CTD 2.7.6.2）
12) 社内資料：プロベネシドとの薬物相互作用試験（2025 年◆月◆日承認、CTD 2.7.6.2）
13) 社内資料：スタチンとの薬物相互作用試験 1（2025 年◆月◆日承認、CTD 2.7.6.2）
14) 社内資料：スタチンとの薬物相互作用試験 2（2025 年◆月◆日承認、CTD 2.7.6.2）
15) 社内資料：スタチンとの薬物相互作用試験 3（2025 年◆月◆日承認、CTD 2.7.6.3）
16) 社内資料：スタチンとの薬物相互作用試験 4（2025 年◆月◆日承認、CTD 2.7.6.3）
17) 社内資料：エゼチミブとの薬物相互作用試験（2025 年◆月◆日承認、CTD 2.7.6.2）
18) 社内資料：メトホルミンとの薬物相互作用試験（2025 年◆月◆日承認、CTD 2.7.6.3）
19) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用試験（2025 年◆月◆日承認、CTD 2.7.6.2）
20) 社内資料：高コレステロール血症患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験（2025 年◆月◆日承認、CTD 2.7.6.4）
21) 社内資料：高コレステロール血症患者を対象とした国内長期投与試験（2025 年◆月◆日承認、CTD 2.7.6.4）
22) 社内資料：作用機序；ACL 阻害作用、脂質合成阻害作用、及び LDLR 誘導作用（2025 年◆月◆日承認、CTD2.6.2.2）
23) 社内資料：高コレステロール血症モデルマウスにおける肝 LDLR 誘導作用と動脈硬化進展抑制作用（2025 年◆月◆日承認、CTD2.6.2.2）
24) 社内資料：高コレステロール血症モデルハムスターにおける血漿脂質低下作用（2025 年◆月◆日承認、CTD2.6.2.2）
25) 社内資料：高コレステロール血症モデルマウスにおける血清脂質低下作用（2025 年◆月◆日承認、CTD2.6.2.2）
26) 社内資料：高コレステロール血症モデルミニブタにおける動脈硬化進展抑制作用（2025 年◆月◆日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社　医薬情報センター
〒108-8242　東京都港区港南 2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話　0120-189-840
FAX　03-6717-1414

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

1.8.2 「効能又は効果」，「用法及び用量」及び「使用上の注意」の設定根拠

1.8.2.1 「効能又は効果」（案）とその設定根拠

1.8.2.1.1 「効能又は効果」（案）

4．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

1.8.2.1.2 「効能又は効果」（案）の設定根拠

スタチン及び/又はスタチン以外の高コレステロール血症治療薬を投与中のコントロールが不十分な日本人高コレステロール血症及び家族性高 LDL コレステロール血症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（346-102-00002 試験）及び国内長期投与試験（346-102-00003 試験）成績に基づき，効能又は効果を設定した。

346-102-00002 試験では，家族性高コレステロール血症患者を含む高 LDL コレステロール血症患者を対象とし，既存の高コレステロール血症治療薬と併用し，ベムペド酸 180 mg/日の有効性の検証及び安全性の検討を行った。治療期に移行し無作為割付された 96 例（ベムペド酸群 48 例，プラセボ群 48 例）の全例に治験薬が 1 回以上投与され，全例を有効性解析対象集団である FAS とした。中止に至った被験者数はベムペド酸群で 2 例，プラセボ群で 3 例であった。主要評価項目である LDL-コレステロールのベースラインから 12 週時までの変化率は，ベムペド酸群で−25.25%（最小二乗平均値，以下同様），プラセボ群で−3.46%であり，プラセボ群と比較してベムペド酸群で統計学的に有意な LDL-コレステロールの低下が認められた（$p < 0.001$）。また，LDL-コレステロールの低下は本剤投与 2 週後から確認された。スタチン反応別の LDL-コレステロールのベースラインから 12 週時までの変化率は，スタチン効果不十分の集団でベムペド酸群−23.29%，プラセボ群−3.12%，スタチン不耐の集団でベムペド酸群−30.41%，プラセボ群−4.65%であり，いずれの集団でもプラセボ群と比較してベムペド酸群で LDL-コレステロールの低下が認められた（$p < 0.001$）。スタチン反応別でも全体の結果と同様に，本剤投与 2 週後から LDL-コレステロールの低下が確認された。

346-102-00003 試験では，新規例及び 346-102-00002 試験からの継続例を含め，130 例が治療期に移行し本剤が投与された。LDL-コレステロールのベースラインからの変化率は，本剤投与 4 週後から確認され，最終評価時点まで低下が持続した。

本剤の安全性においては，346-102-00002 試験及び 346-102-00003 試験のいずれでも，本剤の良好な安全性プロファイルが確認され，臨床上で大きな問題となる副作用はなく，特段の懸念は認められなかった。

1.8.2.2 「用法及び用量」（案）とその設定根拠

1.8.2.2.1 「用法及び用量」（案）

6．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。

1.8.2.2.2 「用法及び用量」（案）の設定根拠

用法の設定根拠

海外で実施した高 LDL コレステロール血症患者を対象としたベムペド酸の第Ⅲ相 Pivotal 試験では，用法は 1 日 1 回経口投与で実施し，米国及び欧州等では同用法が承認されていることから，国内第Ⅱ相試験（346-102-00001 試験），第Ⅲ相試験（346-102-00002 試験）及び長期投与試験（346-102-00003 試験）でも同様に，1 日 1 回経口投与する用法で実施した。その結果，本剤の有効性及び安全性が確認できたことから，用法は 1 日 1 回経口投与とすることが妥当と考えた。

用量の設定根拠

高 LDL コレステロール血症患者を対象とした海外第 III 相 Pivotal 試験では，ベムペド酸 180 mg/日の有効性が検証されており，米国及び欧州等で承認された臨床推奨用量は 180 mg/日である。国内で臨床試験計画を立案するにあたり，高コレステロール血症の診断基準や治療環境に国内外で大きな違いはないと考え，また薬物動態試験（1002-063 試験）の結果，日本人健康成人にベムペド酸を投与した際の安全性に問題はなく忍容性は良好であることを確認した。これらを踏まえ，日本人の高コレステロール血症患者でもベムペド酸 180 mg/日が有効性を示す可能性が高いと考え，346-102-00001 試験の用量は，ベムペド酸 180 mg/日を最高用量として設定した。さらに，1002-063 試験の結果では白人と比較し日本人では C_{max} と AUC がやや高い傾向が認められたことから，120 mg/日及び 60 mg/日の用量を設定した。

346-102-00001 試験では，主要評価項目である LDL-コレステロールのベースラインから 12 週時までの変化率から，プラセボ群と比較してすべてのベムペド酸群で統計学的に有意な LDL-コレステロールの低下が認められた（プラセボ群との群間差，60 mg 群：−8.67%，120 mg 群：−19.93%，180 mg 群：−19.35%）。LDL-コレステロールのベースラインから 12 週時までの変化率は 60 mg 群よりも 120 mg 群及び 180 mg 群で高く，120 mg 群と 180 mg 群とで大きな差は認められなかった。安全性に関しては，すべてのベムペド酸群で忍容性は良好であり，用量増加に伴う有害事象の発現割合の増加傾向はなく，180 mg/日までの安全性に大きな懸念事項は認められなかった。また，部分集団解析の結果から，スタチン効果不十分，スタチン不耐いずれの集団でもプラセボ群と比較して，120 mg 群及び 180 mg 群で LDL-コレステロールの低下が認められ，安全性に関しても大きな違いは認められなかった。346-102-00001 試験結果に加え，海外での試験結果，米国及び欧州等での本剤の承認用量も考慮し，346-102-00002 試験で検討するベムペド酸の用量は 180 mg/日とした。

346-102-00002 試験では，主要評価項目である LDL-コレステロールのベースラインから 12 週時までの変化率は，ベムペド酸群で−25.25%であり，プラセボ群と比較してベムペド酸群で統計学的に有意な LDL-コレステロールの低下が認められた［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p 値，−21.78%（−26.71%，−16.85%）$p < 0.001$］。安全性に関しては，有害事象の発現割合は，ベムペド酸群 56.3%（27/48 例），プラセボ群 50.0%（24/48 例）と大きく異ならず，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，及び重症度が高度の事象は認められなかった。ベムペド酸群での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群と同じであった。これらのことから，ベムペド酸 180 mg/日投与による安全性に大きな問題はなく，忍容性は良好であること

が示された。また，部分集団解析の結果から，スタチン効果不十分，スタチン不耐いずれの集団でもプラセボ群と比較して，ベムペド酸群で LDL-コレステロールの低下が認められた。

プラセボ対照試験統合（346-102-00001，346-102-00002 試験）データを用いた部分集団解析の結果では，スタチン効果不十分，スタチン不耐いずれの集団でもプラセボ群と比較してベムペド酸 180 mg/日投与で LDL-コレステロールの低下が認められ，安全性に関しても大きな違いは認められなかった。また，ベムペド酸による LDL-コレステロールの低下作用は，性別，年齢，BMI，eGFR 値，家族性高コレステロール血症の有無，糖尿病の有無，LDL-コレステロールのベースライン値，スタチン使用の有無，スタチン強度，スタチンの種類にかかわらず一貫して認められた。安全性に関しても大きな違いは認められなかった。

346-102-00003 試験では，ベムペド酸 180 mg/日を投与した結果，LDL-コレステロールの低下が投与期間を通じて持続することが示された。安全性に関しては，有害事象の発現割合は全体で 83.8%（109/130 例）であり，死亡に至った有害事象はなく，重篤な有害事象は 8 例認められたが，いずれもベムペド酸との関連性はなしと判断され，転帰は軽快であった 1 例を除きすべて回復であった。また，重症度が高度の事象は認められなかった。有害事象のうち，投与期間の延長に伴い発現割合が増加する事象はなかった。これらのことから，ベムペド酸の長期投与による安全性に大きな問題はなく，忍容性は良好であることが示された。

以上より，本剤の用量は 180 mg/日とすることが妥当であると判断した。

1.8.2.3　「使用上の注意」（案）とその設定根拠

使用上の注意（案）	設定の根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］	2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合，過敏症症状が発現する可能性が考えられることから，禁忌とした。 2.2 動物実験（ラット）において，臨床用量に相当する又は下回る曝露で胎児の骨格所見（肩甲骨と肋骨の弯曲）の発現頻度の増加が報告されたことから，これらの患者での投与は禁忌とした。
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 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。 5.2 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 5.3 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。	5.1 本剤適用の前に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する必要があることから設定した。 5.2 本剤はスタチンで効果不十分，又はスタチンによる治療が適さない患者層を対象としているため設定した。また，スタチンによる治療が適さない場合について，本剤の投与対象となる患者をより明確にするために設定した。 5.3 家族性高コレステロール血症のうち，ホモ接合体家族性高コレステロール血症はきわめて稀な遺伝性

	の疾患である。これらの患者ではLDLコレステロールの代謝に必要なLDL受容体の活性がほとんどないか，あってもごく僅かであり，高コレステロール血症治療剤による薬物療法のみでは十分な効果が得られない。本剤の作用機序から，肝臓のコレステロール合成が減少し，LDL受容体の発現が誘発されて肝臓へのコレステロールの取り込みが増加するが，ホモ接合体の患者では十分な効果が得られにくいものと考えられる。また，本剤は承認時までの臨床試験でホモ接合体に対する使用経験はない。以上のことから，治療上やむを得ないと判断される場合に限って，LDLアフェレーシス等の非薬物療法の補助的手段として，本剤を使用することとした。
7．用法及び用量に関連する注意 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。［8.3参照］	7 動脈硬化性疾患予防ガイドラインではスタチンが高コレステロール血症治療の第一選択薬に位置付けられていること，国内第Ⅲ相試験及び長期投与試験において，スタチン効果不十分又はスタチン不耐の患者で本剤の有効性及び安全性を評価したことより，設定した。

8. 重要な基本的注意 8.1 本剤投与にあたっては、あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法、禁煙、他の虚血性心疾患のリスクファクター（糖尿病、高血圧症等）の軽減等を十分考慮すること。 8.2 本剤投与中は血中脂質値を定期的に検査し、本剤に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。 8.3 HMG-CoA 還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬と併用する場合は、併用する薬剤の電子添文の 2.禁忌、8.重要な基本的注意、9.特定の背景を有する患者に関する注意及び 11.1 重大な副作用の記載を必ず確認すること。［7.参照］ 8.4 本剤は HMG-CoA 還元酵素阻害剤の血中濃度を上昇させることから、横紋筋融解症等の副作用があらわれるおそれがある。本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用する場合は、定期的に CK を測定するなど患者の状態を十分に観察すること。また、これらの副作用の症状又は徴候があらわれた場合には速やかに医師に相談するよう患者に指導すること。［16.7.2 参照］ 8.5 本剤投与により、尿酸値が上昇し、高尿酸血症又は高尿酸血症の悪化があらわれるおそれがあるため、血清尿酸値の測定等の観察を十分行うこと。	8.1 高コレステロール血症治療剤に共通する注意事項として設定した。 8.2 高コレステロール血症治療剤に共通する注意事項として設定した。 8.3 本剤とスタチン及び他の脂質異常症治療薬を併用する場合は，併用する薬剤の注意事項も遵守する必要があることから設定した。 8.4 薬物相互作用試験の結果，本剤とスタチン併用によりスタチンの血中濃度上昇がみとめられており、横紋筋融解症等の副作用があらわれるおそれがあるため，設定した。 8.5 本剤の作用機序により，尿酸値が上昇する可能性があり，その結果，高尿酸血症又は高尿酸血症の悪化のリスクがあるため，設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 痛風の既往歴のある患者又は高尿酸血症の患者** 症状が悪化し痛風を引き起こすおそれがある。 **9.3 肝機能障害患者** **9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 C）** 本剤の非結合形の血中濃度が上昇するおそれがある。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.2 参照］ **9.4 生殖能を有する者** 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］ **9.5 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験	9.1.1 本剤の作用機序により，尿酸値が上昇する可能性が考えられる。痛風の既往歴がある又は高尿酸血症の患者では，痛風を引き起こすリスクが高まるおそれがあるため，設定した。 9.3 肝機能正常被験者と

<table>
<tr>
<td>（ラット）で臨床用量に相当する又は下回る曝露で、胎児の骨格所見（肩甲骨と肋骨の弯曲）の発現頻度の増加が報告されている。また、動物実験（妊娠期及び授乳期ラット）で臨床用量の曝露量以下で、出生児の学習能力の遅延、死産児数の増加・生存率低下、及び体重の低値が報告されている。［2.2、9.4、9.6 参照］
9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。ヒトで乳汁中への移行が報告されている。［9.5、16.3.2 参照］
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td>
<td>比較して，中等度肝機能障害被験者では本剤の非結合形の血中濃度が高い傾向が認められていること，及び重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。
9.4
動物実験（ラット）において臨床用量に相当する又は下回る曝露で胎児の骨格所見が認められているため，設定した。
9.5
動物実験（ラット）において臨床用量に相当する又は下回る曝露で胎児の骨格所見の発現頻度の増加，及び動物実験（妊娠期及び授乳期ラット）で臨床用量の曝露量以下での影響が報告されていることから，設定した。
9.6
本剤のヒトにおける乳汁中への移行が報告されていることから設定した。
9.7
低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児を対象とした国内臨床試験を実施していない。</td>
</tr>
<tr>
<td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%
未満</th><th>1%未満</th><th>頻度
不明</th></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td></td><td></td><td>貧血、ヘモグロビン減少</td></tr>
<tr><td>代謝</td><td>高尿酸血症</td><td>痛風</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>肝機能異常、肝機能</td><td>AST 上昇、ALT 上昇</td><td></td></tr>
</table>
</td>
<td>11.2
本剤の承認時までに実施した国内の第III相試験及び長期投与試験に基づく。頻度不明は海外臨床試験でのみ認められた副</td>
</tr>
</table>

		検査値上昇		
腎臓・泌尿器				血中クレアチニン増加、血中尿素増加、糸球体濾過率減少
その他			四肢痛	

作用を頻度不明として記載した。
MedDRA PT（基本語）から分かりやすい用語へ読替え，類似事象を統合した。
読替え及び統合内容を「その他の副作用用語読替え表」に示した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14
日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付）及び製剤の特性を考慮し設定した。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験（雄ラット又は雄マウス）において、臨床用量と同程度の曝露量で、肝細胞腺腫及び癌，甲状腺濾胞細胞腺腫、又は膵島細胞腺腫と癌の合計値の増加が報告されている。肝臓及び甲状腺の腫瘍は、雄だけで認められており、げっ歯類特異的な PPARα アゴニスト作用による影響と一致していることからヒトリスクが低いと考えられている。膵臓腫瘍については、ヒトでの関連性は不明である。

15.2.2 動物実験（カニクイザル）において、臨床用量の約 2 倍の曝露量で、肝細胞の空胞化（脂肪滴の蓄積）が報告されている。肝細胞の空胞化（脂肪滴の蓄積）のヒトへの影響は不明である。

15.2.1
動物実験において，本薬による腫瘍形成への影響が報告されており，臨床曝露量と同程度であることから設定した。
15.2.2
動物実験において，本薬による肝細胞の空胞化（脂肪滴の蓄積）が報告されていることから設定した。

その他の副作用 用語読替え表

分類	読替え・統合後の副作用用語*	読替え前の PT（基本語）
代謝	高尿酸血症	高尿酸血症、血中尿酸増加
その他	四肢痛	四肢不快感

* 統合による合算した頻度を「その他の副作用」に反映した。

1.9　一般的名称に係る文書

〔JAN〕

令和3年10月12日付 薬生薬審発 1012第1号により通知された。

一般的名称：（日本名）　ベムペド酸

（英　名）　Bempedoic Acid

化学名：

（日本名）　8-ヒドロキシ-2,2,14,14-テトラメチルペンタデカン二酸

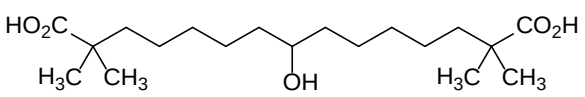
（英　名）　8-Hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid

〔INN〕

bempedoic acid（r-INN List 72，WHO Drug Information Vol.28, No.3, 2014）

医薬品一般的名称届出書（INN 収載品目）

［３０３－１－Ｂ１］

医薬品一般的名称	英　　名	日　本　名
	Bempedoic Acid	ベムペド酸
ＩＮＮ　収載名称	英　　名	日　本　名（字訳）
	bempedoic acid	ベムペド酸
ＩＮＮ　掲載誌	WHO Drug Information, Vol.28, No.3, 2014, page 380 (Recommended INN: List 72)	
化学名 又は 本質記載	[英　名] 8-Hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid [日本名] 8-ヒドロキシ-2,2,14,14-テトラメチルペンタデカン二酸	
化学構造式 又は アミノ酸配列等		
分子式及び分子量	（分子式）$C_{19}H_{36}O_5$　　（分子量）344.49	
ＣＡＳ　登録番号	*738606-46-7*	
薬理作用	（薬理作用）アデノシン三リン酸　（薬効分類番号）218 （ATP）クエン酸リアーゼ（ACL） 阻害作用	
備考	2021 年 2 月　第Ⅱ相試験 30 日調査終了 令和 3 年 8 月 25 日付照会事項により改訂	

上記 INN 収載済みの品目に係る医薬品の一般的名称について、参考資料を添えて届け出ます。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

住所　東京都千代田区神田司町二丁目９番地
氏名　大塚製薬株式会社
代表取締役社長　井上　眞

担当者連絡先 [redacted]
TEL: [redacted]，FAX: [redacted]
業務用個人携帯：[redacted]

厚生労働省医薬食品局長　殿

薬生薬審発 1012 第 1 号
令 和 3 年 10 月 12 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

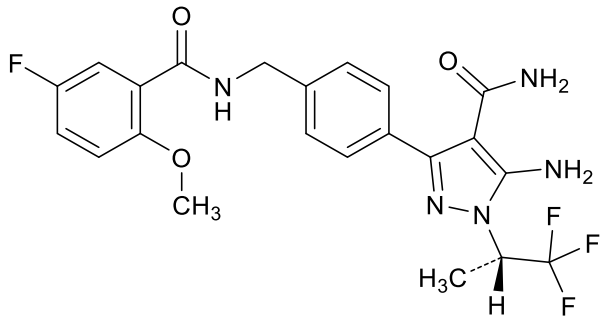
（別表１）INN との整合性が図られる可能性のあるもの

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表１）

登録番号　303-1-A4

JAN（日本名）：ピルトブルチニブ

JAN（英　名）：Pirtobrutinib



$C_{22}H_{21}F_4N_5O_3$

5-アミノ-3-{4-[(5-フルオロ-2-メトキシベンズアミド)メチル]フェニル}-1-[(2*S*)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1*H*-ピラゾール-4-カルボキシアミド

5-Amino-3-{4-[(5-fluoro-2-methoxybenzamido)methyl]phenyl}-1-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-1*H*-pyrazole-4-carboxamide

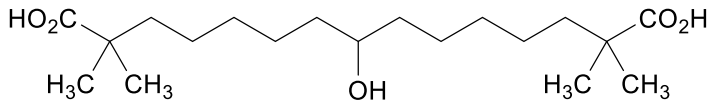
（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　303-1-B1

JAN（日本名）：ベムペド酸

JAN（英　名）：Bempedoic Acid



$C_{19}H_{36}O_5$

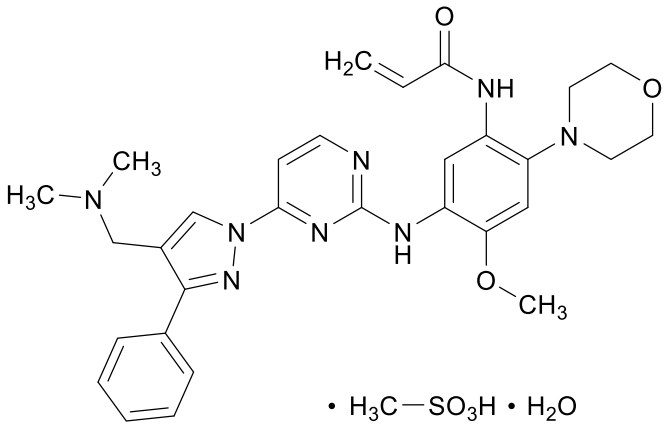
8-ヒドロキシ-2,2,14,14-テトラメチルペンタデカン二酸

8-Hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid

登録番号　303-1-B4

JAN（日本名）：ラゼルチニブメシル酸塩水和物

JAN（英　名）：Lazertinib Mesilate Hydrate



$C_{30}H_{34}N_8O_3 \cdot CH_4O_3S \cdot H_2O$

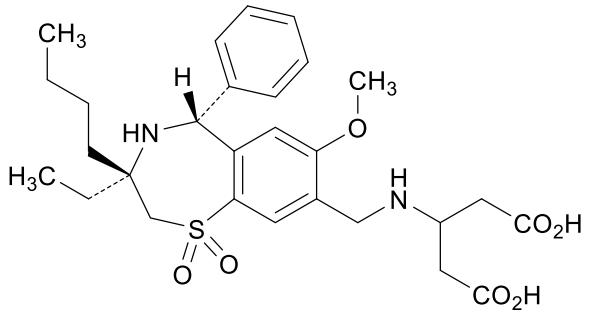
N-{5-[(4-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]-3-フェニル-1*H*-ピラゾール-1-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]-4-メトキシ-2-(モルホリン-4-イル)フェニル}プロパ-2-エンアミド　一メタンスルホン酸塩一水和物

N-{5-[(4-{4-[(Dimethylamino)methyl]-3-phenyl-1*H*-pyrazol-1-yl}pyrimidin-2-yl)amino]-4-methoxy-2-(morpholin-4-yl)phenyl}prop-2-enamide monomethanesulfonate monohydrate

登録番号　303-1-B5

JAN（日本名）：リネリキシバット

JAN（英　名）：Linerixibat



$C_{28}H_{38}N_2O_7S$

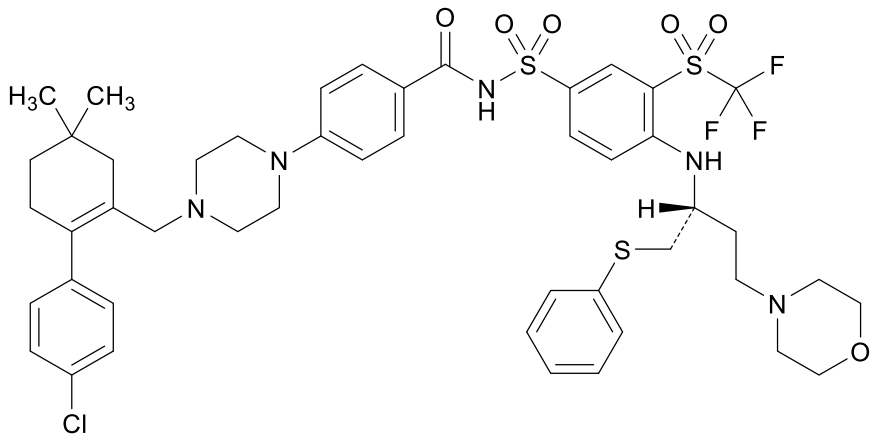
3-({[(3*R*,5*R*)-3-ブチル-3-エチル-7-メトキシ-1,1-ジオキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1λ⁶,4-ベンゾチアアゼピン-8-イル]メチル}アミノ)ペンタン二酸

3-({[(3*R*,5*R*)-3-Butyl-3-ethyl-7-methoxy-1,1-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1λ^6,4-benzothiazepin-8-yl]methyl}amino)pentanedioic acid

登録番号　303-1-B7

JAN（日本名）：ナビトクラクス

JAN（英　名）：Navitoclax



$C_{47}H_{55}ClF_3N_5O_6S_3$

4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-5,5-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-*N*-[4-{[(2*R*)-4-(モルホリン-4-イル)-1-(フェニルスルファニル)ブタン-2-イル]アミノ}-3-(トリフルオロメタンスルホニル)ベンゼンスルホニル]ベンズアミド

4-(4-{[2-(4-Chlorophenyl)-5,5-dimethylcyclohex-1-en-1-yl]methyl}piperazin-1-yl)-*N*-[4-{[(2*R*)-4-(morpholin-4-yl)-1-(phenylsulfanyl)butan-2-yl]amino}-3-(trifluoromethanesulfonyl)benzenesulfonyl]benzamide

登録番号　303-2-B1

JAN（日本名）：シルガビマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Cilgavimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSVL YSSNNKNYLA WYQQKPGQPP
KLLMYWASTR ESGVPDRFSG SGSGAEFTLT ISSLQAEDVA IYYCQQYYST
LTFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

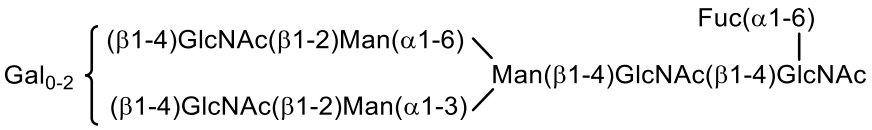
H 鎖

EVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFR DVWMSWVRQA PGKGLEWVGR
IKSKIDGGTT DYAAPVKGRF TISRDDSKNT LYLQMNSLKT EDTAVYYCTT
AGSYYYDTVG PGLPEGKFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS
GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV
TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPEFEG
GPSVFLFPPK PKDTLYITRE PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN
AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPASIEKTI
SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ
PENNYKTTPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY
TQKSLSLSPG K

H 鎖 N311：糖鎖結合；H 鎖 K461：部分的プロセシング

L 鎖 C219－H 鎖 C234，H 鎖 C240－H 鎖 C240，H 鎖 C243－H 鎖 C243：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6626}H_{10218}N_{1750}O_{2078}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2254}H_{3474}N_{594}O_{694}S_{15}$

L 鎖　$C_{1059}H_{1639}N_{281}O_{345}S_{7}$

シルガビマブは，遺伝子組換え抗 SARS-CoV-2 スパイクタンパク質モノクローナル抗体であり，ヒト IgG1 に由来する．H 鎖の 248，249，266，268，270 及び 345 番目のアミノ酸残基は，それぞれ Phe，Glu，Tyr，Thr，Glu 及び Ser に置換されている．シルガビマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．シルガビマブは，461 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 152,000）である．

Cilgavimab is a recombinant anti-SARS-CoV-2 spike protein monoclonal antibody derived from human IgG1. In the H-chain, amino acid residues at positions 248, 249, 266, 268, 270 and 345 are substituted by Phe, Glu, Tyr, Thr, Glu and Ser, respectively. Cilgavimab is produced in Chinese hamster ovary cells. Cilgavimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 152,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 461 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.

登録番号　303-2-B2

JAN（日本名）：チキサゲビマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Tixagevimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

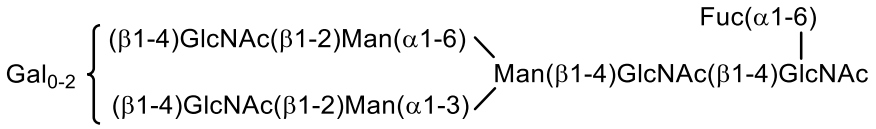
EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY
GASSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ HYGSSRGWTF
GQGTKVEIKR TVAAPSVFIF PPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQW
KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYSLSST LTLSKADYEK HKVYACEVTH
QGLSSPVTKS FNRGEC

H 鎖

QMQLVQSGPE VKKPGTSVKV SCKASGFTFM SSAVQWVRQA RGQRLEWIGW
IVIGSGNTNY AQKFQERVTI TRDMSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAAPY
CSSISCNDGF DIWGQGTMVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
TQTYICNVNH KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEF EGGPSVFLFP
PKPKDTLYIT REPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPASIEK TISKAKGQPR
EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS
PGK

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N303：糖鎖結合；H 鎖 K453：部分的プロセシング
L 鎖 C216－H 鎖 C226，H 鎖 C232－H 鎖 C232，H 鎖 C235－H 鎖 C235：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6488}H_{10034}N_{1746}O_{2038}S_{50}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2209}H_{3417}N_{589}O_{684}S_{20}$

L 鎖　$C_{1035}H_{1604}N_{284}O_{335}S_{5}$

チキサゲビマブは, 遺伝子組換え抗 SARS-CoV-2 スパイクタンパク質モノクローナル抗体であり, ヒト IgG1 に由来する．H 鎖の 240，241，258，260，262 及び 337 番目のアミノ酸残基は，それぞれ Phe，Glu，Tyr，Thr，Glu 及び Ser に置換されている．チキサゲビマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．チキサゲビマブは，461 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 216 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

Tixagevimab is a recombinant anti-SARS-CoV-2 spike protein monoclonal antibody derived from human IgG1. In the H-chain, amino acid residues at positions 240, 241, 258, 260, 262 and 337 are substituted by Phe, Glu, Tyr, Thr, Glu and Ser, respectively. Tixagevimab is produced in Chinese hamster ovary cells. Tixagevimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 461 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 216 amino acid residues each.

登録番号　303-2-B3

JAN（日本名）：ペグバリアーゼ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Pegvaliase (Genetical Recombination)

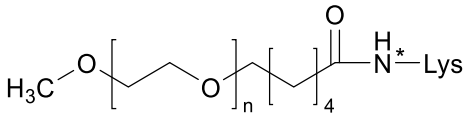
アミノ酸配列

MKTLSQAQSK TSSQQFSFTG NSSANVIIGN QKLTINDVAR VARNGTLVSL
TNNTDILQGI QASCDYINNA VESGEPIYGV TSGFGGMANV AISREQASEL
QTNLVWFLKT GAGNKLPLAD VRAAMLLRAN SHMRGASGIR LELIKRMEIF
LNAGVTPYVY EFGSIGASGD LVPLSYITGS LIGLDPSFKV DFNGKEMDAP
TALRQLNLSP LTLLPKEGLA MMNGTSVMTG IAANCVYDTQ ILTAIAMGVH
ALDIQALNGT NQSFHPFIHN SKPHPGQLWA ADQMISLLAN SQLVRDELDG
KHDYRDHELI QDRYSLRCLP QYLGPIVDGI SQIAKQIEIE INSVTDNPLI
DVDNQASYHG GNFLGQYVGM GMDHLRYYIG LLAKHLDVQI ALLASPEFSN
GLPPSLLGNR ERKVNMGLKG LQICGNSIMP LLTFYGNSIA DRFPTHAEQF
NQNINSQGYT SATLARRSVD IFQNYVAIAL MFGVQAVDLR TYKKTGHYDA
RASLSPATER LYSAVRHVVG QKPTSDRPYI WNDNEQGLDE HIARISADIA
AGGVIVQAVQ DILPSLH

4

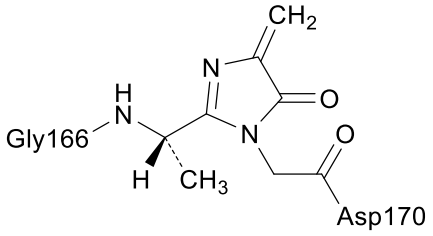
K10，K32，K115，K145，K195，K301，K335，K413，K493，K494，K522：主な PEG 結合部位
A167-S168-G169：メチリデンイミダゾロン化部位

ポリエチレングリコールの結合様式



*Lys残基のε-アミノ基

メチリデンイミダゾロン部の構造



$C_{10904}H_{17284}N_{3052}O_{3312}S_{80}$（タンパク質部分，4 量体）
単量体　$C_{2726}H_{4321}N_{763}O_{828}S_{20}$

ペグバリアーゼは，遺伝子組換え *Anabaena variabilis* フェニルアラニンアンモニアリアーゼ（EC 4.3.1.24）類縁体であり，503 及び 565 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ser に置換され，167～169 番目の Ala-Ser-Gly からメチリデンイミダゾロンが形成され，サブユニット当たり平均 9 個のメトキシポリエチレングリコール鎖（分子量：約 20,000）がカルボニル基を介して結合している（主な PEG 結合部位：Lys 残基）．ペグバリアーゼは，567 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 4 個から構成される PEG 化タンパク質（分子量：約 917,000）である．

Pegvaliase is a recombinant *Anabaena variabilis* phenylalanine ammonia-lyase (EC 4.3.1.24) analogue, whose amino acid residues at positions 503 and 565 are substituted by Ser, respectively, and in which methylidene imidazolone is formed from Ala-Ser-Gly at positions 167-169, in addition, to which an average of approximately 9 methoxy polyethylene glycol polymers (molecular weight: ca. 20,000) per subunit are bound via carbonyl groups (major pegylation sites: Lys residues). Pegvaliase is a pegylated protein (molecular weight: ca. 917,000) composed of 4 subunits consisting of 567 amino acid residues each.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 72

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–109) and Recommended (1–70) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 15, 2013* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 72

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–109) et recommandées (1–70) dans la *Liste récapitulative No. 15, 2013* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 72

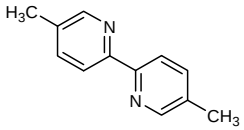
De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–109) y Recomendadas (1–70) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 15, 2013* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish: *Recommended INN*	*Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula*
DCI Recommandée	*Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée*
DCI Recomendada	*Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada*

abametapirum

abametapir	5,5'-dimethyl-2,2'-bipyridinyl
abamétapir	5,5'-diméthyl-2,2'-bipyridinyle
abametapir	5,5'-dimetil-2,2'-bipiridinilo

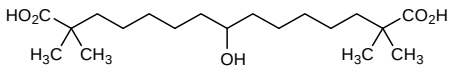
$C_{12}H_{12}N_2$



acidum bempedoicum

bempedoic acid	8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid
acide bempédoïque	acide 8-hydroxy-2,2,14,14-tétraméthylpentadécanedioïque
ácido bempedoico	ácido 8-hidroxi-2,2,14,14-tetrametilpentadecanodióco

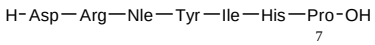
$C_{19}H_{36}O_5$



aclerastidum

aclerastide	[3-(L-2-aminohexanoic acid)]angiotensin II-(1-7)-peptide
aclérastide	[3-(acide L-2-aminohexanoïque)]angiotensine II-(1-7)-peptide
aclerastida	[3-(ácido L-2-aminohexanoico)]angiotensina II-(1-7)-péptido

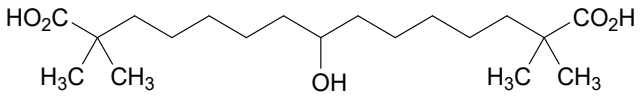
$C_{42}H_{64}N_{12}O_{11}$



aducanumabum #

aducanumab	immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* amyloid beta (Abeta, Aβ) peptide], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-453) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ6*03) [8.8.17] (1-124) -IGHG1*03 (CH1 (125-222), hinge (223-237), CH2 (238-347), CH3 (348-452), CHS K2>del (453)) (125-453)], (227-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39*01 (100.00%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimer (233-233'':236-236'')-bisdisulfide

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="6">8-Hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="6">高コレステロール血症，家族性高コレステロール血症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="6">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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="6">―</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分･分量</td><td colspan="6">原体：ベムペド酸
製剤：ネクセトール錠180 mg（1錠中にベムペド酸180 mg を含有）</td></tr>
<tr><td rowspan="8">毒性</td><td colspan="6">単回</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td colspan="2">投与経路</td><td colspan="3">概略致死量（mg/kg）</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td colspan="2">経口</td><td colspan="3">♂♀：＞1000</td></tr>
<tr><td>サル</td><td colspan="2">経口</td><td colspan="3">♂♀：＞2000</td></tr>
<tr><td colspan="6">反復</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量 (mg/kg/日)</td><td>無毒性量 (mg/kg/日)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4週間</td><td>経口</td><td>0，10，30，100</td><td>♂♀：10</td><td>100 mg/kg/日：♂♀：死亡・瀕死状態，四肢機能障害，円背位，削痩，活動性低下，運動失調，強直痙攣，虚脱，体表温低下，横臥位，異常呼吸，
♂：肝臓の黄褐色化・肥大，胸腺小型，胆管過形成
30 mg/kg/日以上：♂♀：体重・摂餌量の減少，肝細胞肥大・単細胞壊死・空胞化
10 mg/kg/日以上：♂♀：肝臓重量の増加，♀：肝細胞肥大</td></tr>
<tr><td></td><td>13週間</td><td>経口</td><td>0，3，10，30，60</td><td>♂♀：3</td><td>60 mg/kg/日：♂：脾臓肥大，脾臓重量の増加，肝細胞の空胞化，オイルレッドO染色性増加，♀：体重減少
30 mg/kg/日以上：♂♀：肝臓の単細胞壊死，♂：体重・摂餌量の減少，脾臓の被膜繊維症，胆管過形成
10 mg/kg/日以上：♂♀：肝臓肥大，肝臓重量の増加，肝細胞肥大，脾臓の髄外造血，♀：腎臓尿細管拡張</td></tr>
<tr><td></td><td>26週間</td><td>経口</td><td>0，10，30，60</td><td>♂：30
♀：10</td><td>60 mg/kg/日：♂：肝細胞の単細胞壊死，胆管の過形成，♀：瀕死状態
30 mg/kg/日以上：♂♀：肝細胞の空胞化，♂：肝臓の色素増加，♀：肝細胞の単細胞壊死
10 mg/kg/日以上：♂♀：肝臓重量の増加，肝細胞肥大，♀：肝臓の色素増加</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="6"></td><td rowspan="5">サル</td><td>2
週間</td><td>経口</td><td>0，50，
150，
500/300</td><td>♂♀：50</td><td>150 mg/kg/日以上：♂♀：死亡・瀕死状態，嘔吐，活動性低下，円背位，糞便減少/停止，体重・摂餌量の減少，肝臓の変色・淡色化，肝細胞の空胞化，腎臓近位尿細管の空胞化・変性/壊死，尿細管上皮の変性/壊死/再生，リンパ組織のリンパ球・骨髄細胞の枯渇
50 mg/kg/日以上：♂♀：肝臓重量の増加</td></tr>
<tr><td>2
週間</td><td>経口</td><td>0，50，
100，150</td><td>♂♀：50</td><td>150 mg/kg/日：♂：瀕死状態，腎臓尿細管変性，全身性のリンパ球枯渇，♂♀：嘔吐，運動失調，体表温冷感，♀：骨髄萎縮
100 mg/kg/日以上：♂♀：活動性低下，円背位，腎臓尿細管空胞化，♂：肝細胞空胞化，骨髄萎縮，♀：脾臓リンパ球枯渇
50 mg/kg/日以上：♂♀：糞便停止/減少，体重・摂餌量の減少，肝臓重量の増加，♀：肝細胞空胞化</td></tr>
<tr><td>4
週間</td><td>経口</td><td>0，3，
10，30，
60</td><td>♂♀：60</td><td>60 mg/kg/日：♂♀：肝臓・副腎重量の増加，胸腺小型，胸腺皮質リンパ球枯渇，♂：肝細胞空胞化
30 mg/kg/日：♀：肝細胞空胞化，胸腺皮質リンパ球枯渇</td></tr>
<tr><td>13
週間</td><td>経口</td><td>0，3，
10，30，
60</td><td>♂♀：10</td><td>60 mg/kg/日：♂♀：瀕死状態，活動性低下，虚脱，体重減少，摂餌量低下/停止，肝臓肥大
30 mg/kg/日以上：♂♀：肝細胞空胞化，オイルレッドO染色性増加，♂：肝臓重量の増加
10 mg/kg/日以上：♂♀：肝細胞肥大，♀：肝臓重量の増加</td></tr>
<tr><td>52
週間</td><td>経口</td><td>0，6，
20，60</td><td>♂♀：60</td><td>有害な変化なし</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>13
週間</td><td>経口</td><td>0，100，
300，1000</td><td>該当なし</td><td>1000 mg/kg/日：♂：精嚢の分泌低下，精巣上体の細胞残渣の増加，♀：死亡・瀕死状態，円背位，腹部膨満，体表温冷感，振戦，体重・摂餌量の増加
300 mg/kg/日以上：♂♀：肝細胞の単細胞壊死，♂：精細管の変性/萎縮
100 mg/kg/日以上：♂♀：肝臓重量の増加，肝細胞肥大・変性・細胞質変化・空胞化，クッパー細胞の色素増加，♂：精巣・精嚢重量の減少</td></tr>
<tr><td>副作用
（臨床検査値の異常を含む）</td><td colspan="6">副作用発現率　32（副作用発現例数）/213（臨床例数）＝15.0%
<table><tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td></tr><tr><td>高尿酸血症</td><td>10</td></tr><tr><td>肝機能異常</td><td>6</td></tr><tr><td>血中尿酸増加</td><td>4</td></tr></table>等</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td colspan="6">大塚製薬株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.S.1.1	Nomenclature	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.1.2	Structure	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.1.3	General Properties	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.2.1	Manufacturer	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.2.2	Manufacturing Process and Controls	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.2.3	Control of Materials	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.2.4	Control of Critical Steps	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.2.5	Process Validation and Evaluation	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.3.2	Impurities	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.3.2-01	Nitrosamine Risk Assessment DS Corden	[redacted]	20[redacted]年[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	―	―	評価資料	―
3.2.S.3.2-02	Addendum to the Assessment of Risk Corden Pharma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	―	―	評価資料	―
3.2.S.3.2-03	Nitrosamine Risk Assessment CION-04 Neuland	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	―	―	評価資料	―
3.2.S.3.2-04	Nitrosamine Risk Assessment DS Neuland	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	―	―	評価資料	―
3.2.S.3.2-05	Nitrosamine Risk Assessment CION-04 Blue Jet	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	―	―	評価資料	―
3.2.S.3.2-06	Nitrosamine Risk Assessment DS Fareva	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.1	Specification	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.4	Batch Analyses	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.4.5	Justification of Specification	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.6	Container Closure Systems	―	―	―	―	―	評価資料	―
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	―	―	―	―	―	評価資料	―

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.S.7.2	Post Approval Stability Protocol_Stability Commitment	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.S.7.3	Stability Data	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.2.2	Pharmaceutical Development	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.2.2-01	ベムペド酸フィルムコーティング錠の溶出同等性の判定 報告書	大塚製薬株式会社 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	－	－	評価資料	－
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.2.4	Container Closure System	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.2.6	Compatibility	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.3.2	Batch Formula	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Control	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.4.1	Specifications	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.4.4	Justification of specifications	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.4.6	Novel Excipients	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.5.3-01	Analytical Method Validation Report-Identification Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	－	－	評価資料	－
3.2.P.5.3-02	Analytical Method Validation Report-Related substances Ver 1		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	－	－	評価資料	－
3.2.P.5.3-03	Analytical Method Validation Report-Related substances Ver 2		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	－	－	評価資料	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.P.5.3-04	Analytical Method Validation Report-Content Blend Uniformity	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	－	－	評価資料	－
3.2.P.5.3-05	Analytical Method Validation Report-Dissolution		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	－	－	評価資料	－
3.2.P.5.4	Batch Analyses	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.5.5-01	Nitrosamine Risk Assessment DP Piramal Morpeth	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	－	－	評価資料	
3.2.P.5.5-02	ニトロソアミン不純物調査結果	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	－	－	評価資料	
3.2.P.5.5-03	Nitrosamine Risk Assessment tablets	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	－	－	評価資料	
3.2.P.5.6	Justification of Specification	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.7	Container Closure System	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.P.8.3	安定性データ	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.A.1	製造施設及び設備	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	－	－	－	－	－	評価資料	－
3.2.A.3	新規添加剤	－	－	－	－	－	評価資料	－
4.2.1.1-01	RR 1002-150-012: ETC-1002 Studies in Yucatan Miniature Pigs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.1.1-02	RR 1002-150-017: Effects of ETC-1002 on Cholesterol Metabolism and Experimental Atherosclerosis in Apoe-/- and Apoe-/- / Ampkβ1-/- Double Knockout Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.1-03	RR 1002-500-063: Evaluation of the Potential for Inhibition of Lipid Synthesis in Mouse Hepatocytes by ETC-1002, ETC-1002-Glucuronide and ESP15228-Glucuronide	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.1-04	RR 1002-150-008: ETC -1002: A 14-Day Multiple Oral Dose Inhibition of Progression/Regression Study in ApoE -/- Male Mice with Carotid Ligations on 45% Fat/0.9% Cholesterol Rodent Research Diet	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics Laboratory	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.1.1-05	RR 1002-150-011: Evaluation of ETC-1002 Effects on Transintestinal Cholesterol Efflux (TICE), Biliary Excretion, and Cholesterol Absorption in Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.1-06	RR 1002-150-002: Evaluation of ETC-1002 on Lipoprotein Metabolism in Hyperlipidemic/ Dyslipidemic Male Golden Syrian Hamster	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.1-07	RR 1002-100-007: ETC-1002 Mechanism of Action: ETC-1002-CoA Formation and Inhibition of ATP-Citrate Lyase	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.1-08	RR 1002-100-010: ETC-1002 Mechanism for Liver Specificity	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.1.1-09	ETl-100-096-RR: Effect of ESP 55016 on in Vivo Hepatic Fatty Acid and Sterol Biosynthesis in the 48 Hour Fasted/48 Hour Re-Fed Male Sprague Dawley Rat	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.1-10	ETl-100-090-RR: Effect of ESP 55016 on in Vivo Fatty Acid and Sterol Biosynthesis in the Cholestyramine Fed Male Sprague Dawley Rat	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.1.1-11	ETl-100-088-RR: Effect of ESP 55016 on in Vivo Fatty Acid and Sterol Biosynthesis in the 48 Hour Fasted Male Sprague Dawley Rat	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.1-12	ETl-100-086-RR: Effect of New Chemical Entities on Insulin Sensitivity and Lipoprotein Metabolism in Female Zucker Fatty Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.1-13	ETl-100-087-RR: Effect of ESP 55016 on in Vivo Fatty Acid and Sterol Biosynthesis in the 48 Hour Fasted/48 Hour Re-Fed Male Sprague Dawley Rat	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.1-14	ETI-100-081-RR: Microsomal Synthesis of a Coenzyme A Metabolite of ESP55016.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.1-15	ETI-100-079-RR: Effect of ESP 55016 on Fatty Acid Oxidation and Lipid Synthesis	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.1-16	ETI-100-078-RR: Effect of ESP 15228 on in Vitro and in Vivo Lipid Synthesis	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.1-17	ETI-100-073-RR: Effect of ESP 15228 on Dyslipidemia, Diabetes, and Obesity Variables in Obese Female Zucker Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.1-18	ETl-100-069-RR: Effect of New Chemical Entities on Insulin Sensitivity and Lipoprotein Metabolism in Female Zucker Fatty Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.1-19	ETI-100-072-RR: Effect of ESP 55016 on Dyslipidemia, Diabetes, and Obesity Variables in Obese Female Zucker Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.1-20	ETl-100-071-RR: Effect of Fenofibrate, Pantothenic Acid, Pantethine, ESP 31015, ESP 24232 and ESP 55016 on Insulin Sensitivity and the Lipid and Lipoprotein Metabolism of the Chow-Fed Female Syrian Hamster	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.1-21	20[redacted]-ETI-100-039-RR: Effect of New Chemical Entities on Insulin Sensitivity and Lipid Metabolism in Female Zucker Fatty Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.1-22	ETI-100-066-RR: HLS-2003-001: Biological Activity of Select Esperion Small Molecules in the HLS Screen.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.1-23	20[redacted]-ETI-100-040-RR: Evaluation of Select Alcohol, Ketone and Ether Compounds in the Hepatocyte Lipid Synthesis Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.1-24	55016-350-001: Effect of ESP 55016 on the Lipid Metabolism of the Chow-Fed Sprague-Dawley Rat	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.1.2-01	RR 1002-100-009: In Vitro Pharmacology Study of ETC-1002	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.2-02	RR 1002-150-007: Hemodynamic Effects of Oral ETC-1002 in Spontaneously Hypertensive Obese Rats (SHROB)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.2-03	RR 1002-150-006: Effects of ETC-1002 Intervention to Regress Disease Outcomes in a Diet Induced Mouse Model of Insulin Resistance, Hepatic Steatosis, and Obesity	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.2-04	RR 1002-150-003: Evaluation of Anti-Diabetic and Triglyceride-Lowering Efficacy of ETC-1002 in KKAy Mice.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.2-05	RR 1002-150-005: Preventative Effects of ETC-1002 in a Diet Induced Mouse Model of Insulin Resistance, Hepatic Steatosis, and Obesity	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.2-06	RR 1002-150-004: Evaluation of ETC-1002 on Carbohydrate and Lipid Metabolism in Fructose-Fed Male Golden Syrian Hamster	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.2-07	RR 1002-100-004: ETC-1002: Mechanism of Activation for AMP-Activated Protein Kinase Activation	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.1.3-01	RR 1002-500-007: Effect of ETC-1002 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.1.3-02	RR 1002-500-005: ETC-1002: Potential Neurobehavioral Effects in Male Wistar Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.1.3-03	RR 1002-500-003: ETC-1002: Potential Pulmonary Effects in Male Wistar Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.1.3-04	RR 1002-500-004: ETC-1002: Potential Cardiovascular Effects in Male Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.1.4-01	55016-350-003: The Effect of Atorvastatin (ESP 31004) and ESP 31015 Combination and Atorvastatin (ESP 31004) and ESP 55016 Combination on Serum Lipid Levels in LDL Receptor Deficient Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.2.1-01	BIO.VR.0033-1078: Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of ETC-1002 and ESP15228 in Mouse Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.2.1-02	BIO.VR.0033-1078.02: Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of ETC-1002 and ESP15228 in Mouse Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.1-03	04-1960: Cross-Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Mass Spectrometric Method for the Determination of ESP 55016 and ESP 15228 in Rat Serum for Esperion Therapeutics by AvTech Laboratories	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.2.1-04	100152VPJ_EPM: Method Validation for the Quantitation of ETC-1002 and ESP15228 in Rat Serum by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.2.1-05	BIO.VR.0033-1093: Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of ETC-1002 and ESP15228 in Rat Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.2.1-06	BIO.VR.0033-1093.02: Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of ETC-1002 and ESP15228 in Rat Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.2.1-07	BIO.VR.0033-2024.01: Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of Ezetimibe and Ezetimibe Glucuronide in Rat Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.2.1-08	BIO.VR.0033-1666.01: Determination of Ezetimibe and Ezetimibe Glucuronide in K_2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.2.1-09	BIO.VR.0033-1231.01: Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of ETC-1002 and ESP15228 in Rabbit Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.2.1-10	04-1945: Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Mass Spectrometric Method for the Determination of ESP 55016 and ESP 15228 in Monkey Serum for Esperion Therapeutics by AvTech Laboratories	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.2.1-11	04-1945.04: Incurred Sample Reproducibility Protocol for ETC-1002 and ESP-15228 in Monkey Serum for Esperion Therapeutics by Eurofins Avtech Laboratories.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.2.1-12	04-1945.05: Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Mass Spectrometric Method for the Determination of ETC-1002 and ESP-15228 in Monkey Serum for Esperion Therapeutics by Eurofins AvTech Laboratories	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.1-13	100155VMB_EPM: Method Validation for the Quantitation of ETC-1002 and ESP15228 in Monkey Serum by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.2.1-14	100155VKJC_EPM_R1: Method Validation for the Quantitation of ETC-1002 and ESP15228 in Monkey Serum by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.2.1-15	BIO.VR.0033-1175.01: Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of ETC-1002 and ESP15228 in Monkey Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.2.1-16	BIO.VR.0033-1175.02: Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of ETC-1002 and ESP15228 in Monkey Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.2.1-17	BIO.VR.0033-1932.01: Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of Atorvastatin, 2-Hydroxyatorvastatin, and 4-Hydroxyatorvastatin in Monkey Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.2.2-01	15228-500-03: Pharmacokinetics of ESP 55155, ESP 15228 and ESP 55016 Following Single Oral Gavage Administration in the Wistar Rat.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.2.2-02	RR 1002-500-031: [^{14}C]-ETC-1002: ADME and Metabolism Studies in the Rat	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.2.2-03	RR 1002-500-047: [^{14}C]-ETC-1002: Pharmacokinetic and Metabolite Identification Studies in Female Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.2.2-04	RR 1002-500-032: [^{14}C]-ETC-1002: ADME Studies in Cynomolgus Monkey	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.2.2-05	55016-500-008: Single and Multiple Dose Pharmacokinetics of ESP 55016 After Daily Oral Administration for Two Weeks to Wistar Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.2.2-06	RR 1002-500-051: [^{14}C]-ETC-1002: Rat Multiple-Dose ADME Study	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.2.3-01	RR 1002-500-052: [^{14}C]-ETC-1002: ADME Studies in Cynomolgus Monkey	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.2.3-02	RR 1002-500-009: Assessment of the in Vitro Binding of [^{14}C] ETC-1002 to Mouse, Rat, Monkey, and Human Plasma Proteins.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.4-01	RR 1002-500-010: ^{14}C-ETC-1002: Comparative in Vitro Metabolism Studies with Freshly Isolated Cultured Rat, Mouse, Monkey and Human Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.2.7-01	031888: Solubility Testing of ETC-1002	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.2.7-02	14EPRIP1: Preliminary Bidirectional Permeability in Caco-2 Cell Monolayer System of Sponsor's Test Article, ETC-1002 (non-GLP)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.3.1-01	55016-500-02: Exploratory Acute Oral Toxicity Study of ESP 55016 in Male and Female Wistar Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.3.1-02	55016-500-005: Rising Dose Oral Toxicity Study of ESP-55016 in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.3.2-01	RR 1002-500-028: ETC-1002: A 2-Week Oral Gavage Toxicity Study in Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.3.2-02	RR 1002-500-029: ETC-1002: A 13-Week Oral Gavage Toxicity Study in CD-1 Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.3.2-03	55016-500-01: Exploratory Two-Week Oral Toxicity Study of ESP 55016 in Wistar Rats with Two-Week Reversal Phase	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.3.2-04	RR 1002-500-001: ETC-1002: A One Month Oral Toxicity Study in Wistar Rats Followed by a Four Week Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.3.2-05	RR 1002-500-013: ETC-1002: A 13-Week Oral Toxicity Study Followed by a 4-Week Recovery Period in Wistar Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.3.2-06	RR 1002-500-038: ETC-1002: A 26-Week Oral Toxicity Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.3.2-07	55016-500-006: 14-Day Oral Toxicity Study of ESP-55016 in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.3.2-08	55016-500-014: Exploratory 14- Day Oral Toxicity Study of ESP-55016 in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.3.2-09	RR 1002-500-002: ETC-1002: A One-Month Oral Toxicity Study in Monkeys Followed by a Four-Week Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.2-10	RR 1002-500-014: ETC-1002: A 13-Week Oral Toxicity Study Followed by a 4-Week Recovery Period in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.3.2-11	RR 1002-500-037: ETC-1002: A 52-Week Oral Toxicity Study in Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.3.3.1-01	55016-500-3: Evaluation of a Test Article in the Salmonella typhimurium/Escherichia coli Plate lncorporation/Preincubation Mutation Assay in the Presence and Absence of Induced Rat Liver S-9	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.3.3.1-02	55016-500-004: Test of ESP55016 for Chemical Induction of Chromosome Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes with and without Metabolic Activation	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.3.3.2-01	55016-500-013: In Vivo Test of ETC-I 002 for Chemical Induction of Micronucleated Polychromatic Erythrocytes in Mouse Bone Marrow Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.3.3.2-02	RR 1002-500-008: Genotoxic Assessment of ETC-1002 Following Oral Administration Comet Assay in Rat Liver Cells Rat Bone Marrow Micronucleus Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.3.4.1-01	RR 1002-500-036: ETC-1002: A 104-Week Oral Oncogenicity Study in Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.3.4.1-02	RR 1002-500-050: ETC-1002: A 14-Day Oral Toxicokinetic Study in CD1 Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.3.4.1-03	RR 1002-500-35: ETC-1002: A 104-Week Oral Oncogenicity Study in Wistar Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.3.4.1-04	RR 1002-500-049: ETC-1002: A 14-Day Oral Toxicokinetic Study in Wistar Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.3.5.1-01	RR 1002-500-039: ETC-1002: A Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.3.5.2-01	RR 1002-500-040: ETC-1002: Dose Range Finding Developmental Toxicity Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.3.5.2-02	RR1002-500-041: ETC-1002: A Developmental Toxicity Study in Rats with a Toxicokinetic Evaluation	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.5.2-03	RR 1002-500-043: ETC-1002: A Dose Range Finding Toxicity Study in New Zealand White Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.3.5.2-04	RR 1002-500-044: ETC-1002: A Developmental Toxicity Study in Rabbits with a Toxicokinetic Evaluation	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.3.5.3-01	RR 1002-500-042: ETC-1002: Toxic Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.3.5.4-01	RR 1002-500-054: ETC-1002: A 4-Week Dose Range-Finding Toxicity Study in Juvenile Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.3.5.4-02	RR 1002-500-055: ETC-1002: An Oral Rat Juvenile Toxicity Study with a 6-Week Recovery Phase	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.3.7.3-01	RR 1002-100-001: ETC-1002: PPAR Interaction Study	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.3.7.3-02	RR 1002-100-006: Evaluation of ETC-1002 and the major active metabolite ESP15228 compared to the clinically relevant marketed PPARα agonist fenofibric acid in human PPAR transactivation assays.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.3.7.3-03	RR 1002-500-006: ETC-1002: An Exploratory Two Week Oral Toxicity Study in Wistar Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.3.7.3-04	RR 1002-500-025: Exploratory Study to Identify Premonitory Biomarkers Associated with Mortality in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.3.7.3-05	RR 1002-500-030: ETC-1002: Exploratory Study to Identify Premonitory Biomarkers Associated with Mortality in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Esperion Therapeutics, Inc.	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.3.7.3-06	RR 1002-500-026: Exploratory Study to Assess Nutritional Supplementation and Identify Premonitory Biomarkers Associated with ETC-1002-Related Mortality in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.3.7.3-07	RR 1002-500-027: ETC-1002: An Oral Toxicity Study in Monkeys with a 7-Day Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.7.6-01	509211: Evaluation of the Mutagenic Activity of 不純物A* in the Salmonella Typhimurium Reverse Mutation Assay and the Escherichia Coli Reverse Mutation Assay (Plate Incorporation and Pre-Incubation Methods)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.3.7.6-02	510192: Evaluation of the Mutagenic Activity of 不純物C*in the Salmonella Typhimurium Reverse Mutation Assay and the Escherichia Coli Reverse Mutation Assay (Plate Incorporation and Pre-Incubation Methods)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.3.7.6-03	RR 1002-500-074: [redacted]: In Silico Mutagenicity Analysis	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.3.7.7-01	RR-1002-500-066: Bempedoic Acid: A 14-Day Oral Toxicity Study in Combination with Ezetimibe in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.3.7.7-02	RR 1002-500-061: Bempedoic Acid: A 91-Day Oral Toxicity Study in Combination with Ezetimibe in Rats with a 28-Day Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.3.7.7-03	RR 1002-500-067: Bempedoic Acid and Ezetimibe: An Oral Combination Dose Range-Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.3.7.7-04	RR 1002-500-062: Bempedoic acid and Ezetimibe: A Combination Oral Study for Effects on Embryo-Fetal Development in Rats with a Toxicokinetic Evaluation	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.3.7.7-05	RR-1002-500-060: Bempedoic Acid: A 13-Week Oral Toxicity Study in Combination with Atorvastatin with 4-Week Recovery in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－
4.2.3.7.7-06	RR 1002-500-064: Bempedoic Acid: A 14-Day Oral Dose Range-Finding Toxicity Study in Combination with Atorvastatin in Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	参考資料	－
4.2.3.7.7-07	RR 1002-500-065: Bempedoic Acid: A 91-Day Oral Toxicity Study in Combination with Atorvastatin in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	－

*新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.3-01	Regulation of hepatic cholesterol metabolism in man.	Angelin B.	—	—	—	Ann Med. 1991 Apr;23(2):177-80.	—	—
4.3-02	Attenuation of plasma low density lipoprotein cholesterol by select 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in mice devoid of low density lipoprotein receptors.	Bisgaier CL, Essenburg AD, Auerbach BJ, Pape ME, Sekerke CS, Gee A, et al.	—	—	—	J Lipid Res. 1997 Dec;38(12):2502-15.	—	—
4.3-03	The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor.	Brown MS, Goldstein JL.	—	—	—	Cell. 1997 May 2;89(3):331-	—	—
4.3-04	The direct mutagenic activity of alpha, omega-dihalogenoalkanes in Salmonella typhimurium. Strong correlation between chemical properties and mutagenic activity.	Buijs W, van der Gen A, Mohn GR, Breimer DD.	—	—	—	Mutat Res. 1984 Sep;141(1):11-4.	—	—
4.3-05	Bempedoic Acid Lowers Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Attenuates Atherosclerosis in Low-Density Lipoprotein Receptor-Deficient (LDLR+/- and LDLR-/-) Yucatan Miniature Pigs.	Burke AC, Telford DE, Sutherland BG, Edwards JY, Sawyez CG, Barrett PHR, et al.	—	—	—	Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018 May;38(5):1178-1190.	—	—
4.3-06	Increase in thyroid follicular cell tumors in nelfinavir-treated rats observed in a 2-year carcinogenicity study is consistent with a rat-specific mechanism of thyroid neoplasia.	Burns-Naas LA, Zorbas M, Jessen B, Evering W, Stevens G, Ivett JL, et al.	—	—	—	Hum Exp Toxicol. 2005 Dec;24(12):643-54.	—	—
4.3-07	Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes.	Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2015 Jun 18;372(25):2387-97	—	—
4.3-08	Species differences in thyroid, kidney and urinary bladder carcinogenesis.	Capen CC, Dybing E, Rice JM, Wilbourn JD.	—	—	—	In: IARC Scientific Publication No 147. Edited by JD Wilbourn. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 1999.	—	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.3-09	IMPROVE-IT and genetics reaffirm the causal role of LDL in Cardiovascular Disease.	Catapano AL, Ference BA.	—	—	—	Atherosclerosis. 2015 Aug;241(2):498-501	—	—
4.3-10	The effects of fasting on core temperature, blood glucose and body and organ weights in rats.	Chatamra K, Daniel PM, Lam DK.	—	—	—	Q J Exp Physiol. 1984 Jul;69(3):541-5	—	—
4.3-11	Species differences in peroxisome proliferation; mechanisms and relevance.	Choudhury AI, Chahal S, Bell AR, Tomlinson SR, Roberts RA, Salter AM, et al.	—	—	—	Mutat Res. 2000 Mar 17;448(2):201-12.	—	—
4.3-12	Mode of action framework analysis for receptor-mediated toxicity: The peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARα) as a case study.	Corton JC, Cunningham ML, Hummer BT, Lau C, Meek B, Peters JM, et al.	—	—	—	Crit Rev Toxicol. 2014 Jan;44(1):1-49.	—	—
4.3-13	Effects of a novel dual lipid synthesis inhibitor and its potential utility in treating dyslipidemia and metabolic syndrome.	Cramer CT, Goetz B, Hopson KL, Fici GJ, Ackermann RM, Brown SC, et al.	—	—	—	J Lipid Res. 2004 Jul;45(7):1289-301	—	—
4.3-14	Targeted disruption of LDLR causes hypercholesterolemia and atherosclerosis in Yucatan miniature pigs.	Davis BT, Wang XJ, Rohret JA, Struzynski JT, Merricks EP, Bellinger DA, et al.	—	—	—	PLoS One. 2014 Apr 1;9(4):e93457.	—	—
4.3-15	Seizure-like activity in the hypoglycemic rat: lack of correlation with the electroencephalogram of free-moving animals.	Del Campo M, Abdelmalik PA, Wu CP, Carlen PL, Zhang L.	—	—	—	Epilepsy Res. 2009 Feb;83(2-3):243-8	—	—
4.3-16	Thiazopyr and thyroid disruption: case study within the context of the 2006 IPCS Human Relevance Framework for analysis of a cancer mode of action.	Dellarco VL, McGregor D, Berry SC, Cohen SM, Boobis AR.	—	—	—	Crit Rev Toxicol. 2006 Nov-Dec;36(10):793-801.	—	—
4.3-17	Acyl-coenzyme A synthetases in metabolic control.	Ellis JM, Frahm JL, Li LO, Coleman RA.	—	—	—	Curr Opin Lipidol. 2010 Jun;21(3):212-7.	—	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.3-18	Effects of ML-236B on cholesterol metabolism in mice and rats: lack of hypocholesterolemic activity in normal animals.	Endo A, Tsujita Y, Kuroda M, Tanzawa K.	—	—	—	Biochim Biophys Acta. 1979 Nov 21;575(2):266-76.	—	—
4.3-19	PPAR alpha, more than PPAR delta, mediates the hepatic and skeletal muscle alterations induced by the PPAR agonist GW0742.	Faiola B, Falls JG, Peterson RA, Bordelon NR, Brodie TA, Cummings CA, et al.	—	—	—	Toxicol Sci. 2008 Oct;105(2):384-94.	—	—
4.3-20	FATP2 is a hepatic fatty acid transporter and peroxisomal very long-chain acyl-CoA synthetase.	Falcon A, Doege H, Fluitt A, Tsang B, Watson N, Kay MA, et al.	—	—	—	Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010 Sep;299(3):E384-93.	—	—
4.3-21	ETC-1002 regulates immune response, leukocyte homing, and adipose tissue inflammation via LKB1-dependent activation of macrophage AMPK.	Filippov S, Pinkosky SL, Lister RJ, Pawloski C, Hanselman JC, Cramer CT, et al.	—	—	—	J Lipid Res. 2013 Aug;54(8):2095-2108.	—	—
4.3-22	The effects of feed restriction during organogenesis on embryo-fetal development in the rat.	Fleeman TL, Cappon GD, Chapin RE, Hurtt ME.	—	—	—	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2005 Oct;74(5):442-9.	—	—
4.3-23	The mechanism of lack of hypocholesterolemic effects of pravastatin sodium, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in rats.	Fujioka T, Nara F, Tsujita Y, Fukushige J, Fukami M, Kuroda M.	—	—	—	Biochim Biophys Acta. 1995 Jan 3;1254(1):7-12.	—	—
4.3-24	Effects of single administration of pravastatin sodium on hepatic cholesterol metabolism in rats.	Fujioka T, Tsujita Y.	—	—	—	Eur J Pharmacol. 1997 Apr 4;323(2-3):223-8.	—	—
4.3-25	Animal models of atherosclerosis.	Getz GS, Reardon CA.	—	—	—	Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012 May;32(5):1104-15.	—	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.3-26	Induction of drug metabolism: species differences and toxicological relevance.	Graham MJ, Lake BG.	—	—	—	Toxicology. 2008 Dec 30;254(3):184-91.	—	—
4.3-27	Liver and Pancreas. Histopathology of Preclinical Toxicity Studies, 3rd Edition.	Greaves P.	—	—	—	New York Elsevier: 2007, p 470 80.	—	—
4.3-28	TP Citrate lyase as a target for hypolipidemic intervention. 2. Synthesis and evaluation of (3R,5S) omega-substituted 3 carboxy 3, 5 dihydroxyalkanoic acids and their gamma lactone prodrugs as inhibitors of the enzyme in vitro and in vivo.	Gribble AD, Ife RJ, Shaw, A McNair D, Novelli CE, Bakewell S, et al.	—	—	—	J Med Chem 1998;41:3582-95.	—	—
4.3-29	Recent developments in the investigation of thyroid regulation and thyroid carcinogenesis.	Hard GC.	—	—	—	Environ Health Perspect. 1998 Aug;106(8):427-36.	—	—
4.3-30	Effect of gemfibrozil on lipid biosynthesis from acetyl-CoA derived from peroxisomal beta-oxidation.	Hashimoto F, Ishikawa T, Hamada S, Hayashi H.	—	—	—	Biochem Pharmacol. 1995 May 11;49(9):1213-21.	—	—
4.3-31	Treatment and risk factor analysis of hypoglycemia in diabetic rhesus monkeys.	He S, Chen Y, Wei L, Jin X, Zeng L, Ren Y, et al.	—	—	—	Exp Biol Med (Maywood). 2011 Feb;236(2):212-8.	—	—
4.3-32	Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha activation and its consequences in humans.	Hertz R, Bar-Tana J.	—	—	—	Toxicol Lett. 1998 Dec 28;102-103:85-90.	—	—
4.3-33	Preclinical mouse models and methods for the discovery of the causes and treatments of atherosclerosis.	Hewing B, Fisher EA.	—	—	—	Expert Opin Drug Discov. 2012 Mar;7(3):207-16.	—	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.3-34	Effect of ER-27856, a novel squalene synthase inhibitor, on plasma cholesterol in rhesus monkeys: comparison with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coa reductase inhibitors.	Hiyoshi H, Yanagimachi M, Ito M, Ohtsuka I, Yoshida I, Saeki T, et al.	—	—	—	J Lipid Res. 2000 Jul;41(7):1136-44.	—	—
4.3-35	SREBPs: transcriptional mediators of lipid homeostasis.	Horton JD, Goldstein JL, Brown MS.	—	—	—	Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 2002;67:491-8.	—	—
4.3-36	Gluconeogenesis and the Cori cycle in 12-, 20-, and 40-h-fasted humans.	Katz J, Tayek JA.	—	—	—	Am J Physiol. 1998 Sep;275(3):E537-42.	—	—
4.3-37	Receptor-mediated catabolism of low density lipoprotein in man. Quantitation using glucosylated low density lipoprotein.	Kesaniemi YA, Witztum JL, Steinbrecher UP.	—	—	—	J Clin Invest. 1983 Apr;71(4):950-9.	—	—
4.3-38	Expression and characterization of recombinant rat Acyl-CoA synthetases 1, 4, and 5. Selective inhibition by triacsin C and thiazolidinediones.	Kim JH, Lewin TM, Coleman RA.	—	—	—	J Biol Chem. 2001 Jul 6;276(27):24667-73.	—	—
4.3-39	PPARalpha agonist-induced rodent tumors: modes of action and human relevance.	Klaunig JE, Babich MA, Baetcke KP, Cook JC, Corton JC, David RM, et al.	—	—	—	Crit Rev Toxicol. 2003;33(6):655-780.	—	—
4.3-40	Regulatory role for hepatic low density lipoprotein receptors in vivo in the dog.	Kovanen PT, Bilheimer DW, Goldstein JL, Jaramillo JJ, Brown MS.	—	—	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 1981 Feb;78(2):1194-8.	—	—
4.3-41	Toxicological studies on gemfibrozil.	Kurtz SM, Fitzgerald JE, Fisken RA, Schardein JL, Reutner TH, Lucas JA.	—	—	—	Proc R Soc Med. 1976;69 Suppl 2(Suppl 2):15-23.	—	—
4.3-42	Testicular degeneration and spermatid retention in young male rats.	Lee KP, Frame SR, Sykes GP, Valentine R.	—	—	—	Toxicol Pathol. 1993;21(3):292-302.	—	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.3-43	A live-cell high-throughput screening assay for identification of fatty acid uptake inhibitors.	Li H., Black P. N. & DiRusso C. C.	—	—	—	Anal. Biochem. 2005; 336, 11–19	—	—
4.3-44	Compensatory responses to inhibition of hepatic squalene synthase.	Lopez D, Chambers CM, Keller RK, Ness GC.	—	—	—	Arch Biochem Biophys. 1998 Mar 15;351(2):159-66.	—	—
4.3-45	Clofibrate increases hepatic triiodothyronine (T3)- and thyroxine (T4)-glucuronosyltransferase activities and lowers plasma T3 and T4 concentrations in pigs.	Luci S, Kluge H, Hirche F, Eder K.	—	—	—	Drug Metab Dispos. 2006 Nov;34(11):1887-92.	—	—
4.3-46	Species differences between mouse, rat, dog, monkey, and human CYP mediated drug metabolism, inhibition and induction	Martignoni M, Groothuis GM, de Kanter R	—	—	—	Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2006;2(6):87594	—	—
4.3-47	In support of the roles of malonyl-CoA and carnitine acyltransferase I in the regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketogenesis.	McGarry JD, Foster DW.	—	—	—	J Biol Chem. 1979 Sep 10;254(17):8163-8.	—	—
4.3-48	Carnitine palmitoyltransferase I. The site of inhibition of hepatic fatty acid oxidation by malonyl-CoA.	McGarry JD, Leatherman GF, Foster DW.	—	—	—	J Biol Chem. 1978 Jun 25;253(12):4128-36.	—	—
4.3-49	The role of malonyl-coa in the coordination of fatty acid synthesis and oxidation in isolated rat hepatocytes.	McGarry JD, Takabayashi Y, Foster DW.	—	—	—	J Biol Chem. 1978 Nov 25;253(22):8294-300.	—	—
4.3-50	Effects of cafeteria diet on lipid metabolism and lipase activites in Wistar rats.	Meryem B, Samira B, Zohra BAF, Hafida M, Merzouk SA, Michel N.	—	—	—	Eur. Chem. Bull. 2016;5(3):99-103.	—	—
4.3-51	Effect of thyroid stimulating hormone on the development and progression of rat thyroid follicular cell tumors.	Mitsumori K, Onodera H, Takahashi M, Shimo T, Yasuhara K, Kitaura K, et al.	—	—	—	Cancer Lett. 1995 Jun 8;92(2):193-202.	—	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.3-52	Mouse models of atherosclerosis: explaining critical roles of lipid metabolism and inflammation.	Mukhopadhyay R.	—	—	—	J Appl Genet. 2013 May;54(2):185-92.	—	—
4.3-53	Lipid-lowering properties of TAK-475, a squalene synthase inhibitor, in vivo and in vitro.	Nishimoto T, Amano Y, Tozawa R, Ishikawa E, Imura Y, Yukimasa H, et al.	—	—	—	Br J Pharmacol. 2003 Jul;139(5):911-8.	—	—
4.3-54	Effects of short-term fasting in male Sprague-Dawley rats.	Nowland MH, Hugunin KM, Rogers KL.	—	—	—	Comp Med. 2011 Apr;61(2):138-44.	—	—
4.3-55	Peroxisome proliferator activated receptor-alpha expression in human liver.	Palmer CN, Hsu MH, Griffin KJ, Raucy JL, Johnson EF.	—	—	—	Mol Pharmacol. 1998 Jan;53(1):14-22.	—	—
4.3-56	Formation of n-hexanedioic acid from hexadecanoic acid by an initial oxidation in ketotic rats.	Pettersen JE.	—	—	—	Clin Chim Acta. 1972 Oct;41:231-7.	—	—
4.3-57	AMP-activated protein kinase and ATP-citrate lyase are two distinct molecular targets for ETC-1002, a novel small molecule regulator of lipid and carbohydrate metabolism.	Pinkosky SL, Filippov S, Srivastava RA, Hanselman JC, Bradshaw CD, Hurley TR, et al.	—	—	—	J Lipid Res. 2013 Jan;54(1):134-51.	—	—
4.3-58	Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis.	Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, et al.	—	—	—	Nat Commun. 2016 Nov 28;7:13457.	—	—
4.3-59	Pantothenate kinase regulation of the intracellular concentration of coenzyme A.	Rock CO, Calder RB, Karim MA, Jackowski S.	—	—	—	J Biol Chem. 2000 Jan 14;275(2):1377-83.	—	—
4.3-60	High doses of atorvastatin and simvastatin induce key enzymes involved in VLDL production.	Roglans N, Verd JC, Peris C, Alegret M, Vázquez M, Adzet T, et al.	—	—	—	Lipids. 2002 May;37(5):445-54.	—	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.3-61	Mutagenicity of halogenated alkanes and their derivatives.	Rosenkranz HS.	—	—	—	Environ Health Perspect. 1977 Dec;21:79-84.	—	—
4.3-62	Prevention of Diet-Induced Metabolic Dysregulation, Inflammation, and Atherosclerosis in Ldlr-/- Mice by Treatment With the ATP-Citrate Lyase Inhibitor Bempedoic Acid.	Samsoondar JP, Burke AC, Sutherland BG, Telford DE, Sawyez CG, Edwards JY, et al.	—	—	—	Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017 Apr;37(4):647-656.	—	—
4.3-63	Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology.	Sewright KA, Clarkson PM, Thompson PD.	—	—	—	Curr Atheroscler Rep. 2007 Nov;9(5):389-96.	—	—
4.3-64	Peroxisome proliferator-activated receptor alpha regulates a microRNA-mediated signaling cascade responsible for hepatocellular proliferation.	Shah YM, Morimura K, Yang Q, Tanabe T, Takagi M, Gonzalez FJ.	—	—	—	Mol Cell Biol. 2007 Jun;27(12):4238-47.	—	—
4.3-65	Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis.	Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al.	—	—	—	JAMA. 2016 Sep 27;316(12):1289-97.	—	—
4.3-66	Lovastatin, an inhibitor of cholesterol synthesis, induces hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase directly on membranes of expanded smooth endoplasmic reticulum in rat hepatocytes.	Singer II, Scott S, Kazazis DM, Huff JW.	—	—	—	Proc Natl Acad Sci U S A. 1988 Jul;85(14):5264-8.	—	—
4.3-67	Genotoxicity profiles of common alkyl halides and esters with alkylating activity.	Sobol Z, Engel ME, Rubitski E, Ku WW, Aubrecht J, Schiestl RH.	—	—	—	Mutat Res. 2007 Oct 4;633(2):80-94.	—	—
4.3-68	Discovery of analogues of non-β oxidizable long-chain dicarboxylic fatty acids as dual inhibitors of fatty acids and cholesterol synthesis: Efficacy of lead compound in hyperlipidemic hamsters reveals novel mechanism.	Srivastava RAK, Hurley TR, Oniciu D, Adeli K, Roger S Newton RS.	—	—	—	Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021;31(8):2490-2506.	—	—
4.3-69	AMPK in Health and Disease.	Steinberg GR, Kemp BE.	—	—	—	Physiol Rev. 2009 Jul;89(3):1025-78.	—	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.3-70	Human very-long-chain acyl-CoA synthetase: cloning, topography, and relevance to branched-chain fatty acid metabolism.	Steinberg SJ, Wang SJ, Kim DG, Mihalik SJ, Watkins PA.	—	—	—	Biochem Biophys Res Commun. 1999 Apr 13;257(2):615-21.	—	—
4.3-71	Translational insight into statin-induced muscle toxicity: from cell culture to clinical studies.	Taha DA, De Moor CH, Barrett DA, Gershkovich P.	—	—	—	Transl Res. 2014 Aug;164(2):85-109.	—	—
4.3-72	Chimeric mice with hepatocyte-humanized liver as an appropriate model to study human peroxisome proliferator-activated receptor-α.	Tateno C, Yamamoto T, Utoh R, Yamasaki C, Ishida Y, Myoken Y, et al.	—	—	—	Toxicol Pathol. 2015 Feb;43(2):233-48.	—	—
4.3-73	Potential adverse effects of statins on muscle.	Tomlinson SS, Mangione KK.	—	—	—	Phys Ther. 2005 May;85(5):459-65.	—	—
4.3-74	Peroxisome proliferator-activated receptors: a critical link among fatty acids, gene expression and carcinogenesis.	Vanden Heuvel JP.	—	—	—	J Nutr. 1999 Feb;129(2S Suppl):575S-580S.	—	—
4.3-75	Statins as antithrombotic drugs.	Violi F, Calvieri C, Ferro D, Pignatelli P.	—	—	—	Circulation. 2013 Jan 15;127(2):251-7.	—	—
4.3-76	Subchronic toxicity of atorvastatin, a hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor, in beagle dogs.	Walsh KM, Albassam MA, Clarke DE.	—	—	—	Toxicol Pathol. 1996 Jul-Aug;24(4):468-76.	—	—
4.3-77	Comparison of Continuous Glucose Monitoring between Dexcom G4 Platinum and HD-XG Systems in Nonhuman Primates (Macaca Fascicularis).	Wang B, Qiao W, Ye W, Wang X, Liu Y, Wang YJ, et al.	—	—	—	Sci Rep. 2017 Aug 29;7(1):9596.	—	—
4.3-78	Long-term blood glucose monitoring with implanted telemetry device in conscious and stress-free cynomolgus monkeys.	Wang B, Sun G, Qiao W, Liu Y, Qiao J, Ye W, et al.	—	—	—	J Endocrinol Invest. 2017 Sep;40(9):967-977.	—	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.3-79	Synergistic acceleration of thyroid hormone degradation by phenobarbital and the PPAR alpha agonist WY14643 in rat hepatocytes.	Wieneke N, Neuschäfer-Rube F, Bode LM, Kuna M, Andres J, Carnevali LC Jr, et al.	—	—	—	Toxicol Appl Pharmacol. 2009 Oct 1;240(1):99-107.	—	—
4.3-80	Mild pantothenate deficiency in rats elevates serum triglyceride and free fatty acid levels.	Wittwer CT, Beck S, Peterson M, Davidson R, Wilson DE, Hansen RG.	—	—	—	J Nutr. 1990 Jul;120(7):719-25.	—	—
4.3-81	Chemoproteomic analysis of intertissue and interspecies isoform diversity of AMP-activated protein kinase (AMPK).	Wu J, Puppala D, Feng X, Monetti M, Lapworth AL, Geoghegan KF.	—	—	—	J Biol Chem 2013;288:35904-35912.	—	—
4.3-82	The PPAR alpha-humanized mouse: a model to investigate species differences in liver toxicity mediated by PPAR alpha.	Yang Q, Nagano T, Shah Y, Cheung C, Ito S, Gonzalez FJ.	—	—	—	Toxicol Sci. 2008 Jan;101(1):132-9.	—	—
4.3-83	Plasma lipid profiling across species for the identification of optimal animal models of human dyslipidemia.	Yin W, Carballo-Jane E, McLaren DG, Mendoza VH, Gagen K, Geoghagen NS, et al.	—	—	—	J Lipid Res. 2012 Jan;53(1):51-65.	—	—
5.3.1.1-01	1002-016: A Phase 1, Randomized, Open-Label, Single-Dose, Four-Sequence, Crossover Study to Assess the Effect of Food on the Pharmacokinetics of ETC-1002 Tablets and the Relative Bioavailability of ETC-1002 Tablets and Capsules in the Fasted State in Healthy Subjects	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.1.2-01	1002-062: A Phase 1, Randomized, Open-label, Single-dose, Two-sequence, Crossover Study to Assess the Pharmacokinetic Bioequivalence of Two Tablet Formulations of Bempedoic Acid 180 mg in Fasted, Healthy Subjects	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	カナダ1施設	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.2-02	1002-036: A Phase 1, Randomized, Open-Label, Single-Dose, Two-Sequence, Crossover Study to Assess the Pharmacokinetic Bioequivalence of Bempedoic Acid 180 mg Formulation 2A (To-Be-Marketed Formulation) Relative to Formulation 1 (Initial Phase 3 Formulation) in Fasted, Healthy Subjects	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-01	0033-1092: Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of ETC-1002 and ESP15228 in K_2EDTA Human Plasma	[redacted]	－	－	海外	社内資料	評価資料	－
5.3.1.4-02	09-3185.02: Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Mass Spectrometric Method for the Determination of ETC-1002 and ESP15228 in Human Plasma for Esperion Therapeutics by Eurofins AvTech Laboratories	[redacted]	－	－	海外	社内資料	参考資料	－
5.3.1.4-03	100406VMTB_EPM: Method Validation for the Quantitation of ETC-1002 and ESP15228 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	－	－	海外	社内資料	参考資料	－
5.3.1.4-04	EMW-10-2651-0003: Transfer Validation: Determination of ETC-1002 and ESP15228 in Human Plasma using LC/MS/MS	[redacted]	－	－	海外	社内資料	参考資料	－
5.3.1.4-05	EMW-10-2651-0004: Long Term Stability of ETC-1002 and ESP15228 at -20°C and -80°C in Human Plasma using LC/MS/MS	[redacted]	－	－	海外	社内資料	参考資料	－
5.3.1.4-06	111178VPJ_EPM: Partial Method Validation for the Quantitation of ETC-1002 and ESP15228 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	－	－	海外	社内資料	参考資料	－
5.3.1.4-07	0033-1559: Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of ETC-1002 and ESP15228 in K_2EDTA Human Plasma Ultrafiltrate	[redacted]	－	－	海外	社内資料	参考資料	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-08	09-3190.02: Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Mass Spectrometric Method for the Determination of ETC-1002 and ESP15228 in Human Urine for Esperion Therapeutics by Eurofins AvTech Laboratories	[redacted]	－	－	海外	社内資料	参考資料	－
5.3.1.4-09	0033-1092: Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of ETC-1002 and ESP15228 in K_2EDTA Human Plasma (amendment 7)	[redacted]	－	－	海外	社内資料	参考資料	－
5.3.1.4-10	0033-2567: Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of ETC-1002 Glucuronide in K_2EDTA Human Plasma	[redacted]	－	－	海外	社内資料	参考資料	－
5.3.1.4-11	0033-1653: Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of ETC-1002 and ESP15228 in Acidified Human Urine	[redacted]	－	－	海外	社内資料	参考資料	－
5.3.1.4-12	0033-2668: Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of ETC-1002 Glucuronide in Human Urine	[redacted]	－	－	海外	社内資料	参考資料	－
5.3.1.4-13	0033-2666: Validation of an LC-MS/MS Assay for Determination of ETC-1002, ESP15228, and ETC-1002 Glucuronide in Human Dialysate Fluid	[redacted]	－	－	海外	社内資料	参考資料	－
5.3.1.4-14	0033-2819: Validation of an LC-HRMS Assay for Determination of ETC-1002, ESP15228, and ETC-1002 Glucuronide in Human Milk	[redacted]	－	－	海外	社内資料	参考資料	－
5.3.2.1-01	RR 1002-500-059: Binding to Human Plasma Proteins	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.2.2-01	RR 1002-500-045: Identification of Human Cytochrome P450 Isoenzymes Involved in the Metabolism of ^{14}C-ETC-1002 and 14C-ESP-15228	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.2.2-02	RR 1002-500-046: Identification of Human UGT Enzymes Involved in the Metabolism of ^{14}C-ETC-1002 and ^{14}C-ESP-15228	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.2.2-03	RR 1002-500-012: In Situ Assessment of the Induction Potential of ETC-1002 in Primary Cultures of Human Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.2.2-04	RR 1002-500-077: Bempedoic Acid: UDP-Glucuronosyltransferase Induction in Cultured Human Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.2.2-05	RR 1002-500-011: In Vitro Assessment of Human Liver Cytochrome P450 Inhibition Potential of ETC-1002	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.2.2-06	RR 1002-500-078: IC50 of ETC-1002 Glucuronide for Inhibition of Cytochrome P450 Enzymes in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.2.2-07	RR 1002-500-058: Evaluation of the Potential for Inhibition of UGT Enzymes by ETC-1002 and ETC-1002-Glucuronide	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.2.2-08	RR 1002-500-033: Assessment of ETC-1002 and ESP15228 as Potential Substrate of Human P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 or OATP1B3- Mediated Transport.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.2.2-09	RR 1002-500-056: Assessment of Bempedoic Acid and Metabolite ETC-1002-Glucuronide as Substrates of Human OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 or P-gp, BCRP Mediated Transport.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.2.2-10	RR 1002-500-071: Assessment of Bempedoic Acid as a Substrate of Human OAT2, OCT1, MATE1, MATE2-K and BSEP Mediated Transport.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.2.2-11	RR 1002-500-073: Assessment of ETC-1002-Glucuronide as a Substrate of Human OAT2, OCT1, MATE1, MATE2-K and BSEP Mediated Transport.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.2.2-12	RR 1002-500-034: Assessment of ETC-1002 and ESP15228 as Potential Inhibitors of Human P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 and OATP1B3- Mediated Transport.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.2.2-13	RR 1002-500-057: Assessment of Bempedoic Acid and Metabolite ETC-1002-Glucuronide as Inhibitors of Human OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, and P-gp, Mediated Transport.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.2.2-14	RR 1002-500-070: Assessment of ETC-1002 as an Inhibitor of Human OAT2, OCT1, MATE1, MATE2-K and BSEP Mediated Transport.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.2.2-15	RR 1002-500-072: Assessment of ETC-1002-Glucuronide as an Inhibitor of Human OAT2, OCT1, MATE1, MATE2-K and BSEP Mediated Transport.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.2.2-16	RR 1002-500-075: Assessment of Bempedoic Acid as an Inhibitor of Human OAT2 Mediated Transport of cGMP, Creatinine and Uric Acid.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.2.2-17	RR 1002-500-079: Assessment of Bempedoic Acid and metabolite ETC-1002-glucuronide as Inhibitors of Human OATP1B1, OATP1B3 and MRP2 mediated transport, Bempedoic acid as an inhibitor of OAT3 Mediated Transport	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.3.1-01	1002-001: First in human single-dose study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of ETC-1002 in healthy male and female subjects	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.1-02	1002-011: A Phase 1, Open-Label, Single-Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [^{14}C]-ETC-1002 in Healthy Male Volunteers	[redacted]	2013年12月6日～ 2013年12月24日	英国1施設	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.3.1-03	1002FDC-075: An Open-Label Postmarketing Milk-Only Lactation Study to Evaluate the Concentration of Bempedoic Acid and Bempedoic Acid and Ezetimibe in the Breast Milk of Healthy Lactating Women Administered Therapeutic Doses of Bempedoic Acid or Bempedoic Acid/Ezetimibe Fixed Combination Drug Product (FCDP)	[redacted]	2023年8月4日～ 2024年3月22日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.3.3-01	1002-063: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Ascending and Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Bempedoic Acid in Healthy Japanese and Additional East Asian Ethnicity Cohorts	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国1施設	海外	社内資料	評価資料	有
5.3.3.3-02	1002-023: A Phase 1, Open-Label, Single-Dose, Single-Center Study to Evaluate the Effects of Impaired Renal Function on the Pharmacokinetics of ETC-1002	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.3.3-03	1002-032: An Open-Label, Nonrandomized, Single-Dose, Parallel-Group Study to Evaluate the Effects of Impaired Hepatic Function on the Pharmacokinetics of Bempedoic Acid (ETC-1002)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国2施設	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.3.3-04	1002-071: A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Bempedoic Acid in Healthy Subjects With Normal Renal Function and Subjects With End-Stage Renal Disease Receiving Hemodialysis	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.3.4-01	1002-012: A Phase 1, Open-Label, Single-Sequence, Drug-Drug Interaction Study to Assess the Effect of Steady State ETC-1002 on the Single-Dose Pharmacokinetics of Simvastatin, Pravastatin and Rosuvastatin in Healthy Subjects	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料	有

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.3.4-02	1002-017: A Phase 1, Randomized, Open-Label, Two-Sequence, Crossover Study to Assess the Steady-State Effects of ETC-1002 on the Single-Dose Pharmacokinetics of Oral Contraceptive Tablets in Healthy Female Subjects	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.3.4-03	1002-031: A Phase 1, Open-Label, Single-Sequence, Drug-Drug Interaction Study to Assess the Effect of Steady-State Probenecid on the Single-Dose Pharmacokinetics of Bempedoic Acid in Healthy Subjects	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.3.4-04	1002-037: A Phase 1, Open-Label, Single-Sequence, Drug-Drug Interaction Study to Assess the Effect of Steady-State ETC-1002 on the Single-Dose Pharmacokinetics of Atorvastatin 80 mg, Simvastatin 40 mg, Pravastatin 80 mg, and Rosuvastatin 40 mg in Healthy Subjects	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.3.4-05	1002FDC-049: A Phase 1, Open-Label Drug-Drug Interaction Study to Assess the Effect of Steady-State Bempedoic Acid on the Single-Dose Pharmacokinetics of Ezetimibe and the Effect of Steady-State Ezetimibe on the Single-Dose Pharmacokinetics of Bempedoic Acid in Healthy Subjects	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.3.5-01	346-102-0001J: Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses of ETC-1002 in Non-Japanese Healthy Subjects and Patients with Primary Hypercholesterolemia, Japanese Healthy Subjects Enrolled in Study 1002-063, and Japanese Patients with Hypercholesterolemia Enrolled in Study 346-102-00001	大塚製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （報告書作成日）	－	日本	社内資料	評価資料	有

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.4.1-01	1002-022: A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled, Parallel Design Study to Evaluate the Effect of ETC-1002 on the QT/QTc Interval in Healthy Volunteers	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.4.1-02	1002-002: A multiple ascending dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ETC-1002 in subjects with mild dyslipidemia	[redacted]	2010年4月20日～ 2010年10月2日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.4.1-03	1002-004: A multiple ascending dose study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ETC-1002 doses above 120 mg/day in healthy subjects	[redacted]	2011年10月25日～ 2012年1月26日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.4.2-01	1002-007: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Drug Interaction Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Effect on Atorvastatin Pharmacokinetics of ETC-1002 Added to Atorvastatin 10 mg/day in Subjects with Hypercholesterolemia	[redacted]	2013年1月15日～ 2013年6月24日	米国5施設	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.4.2-02	1002-035: A Study to Assess the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Adding ETC-1002 180 mg to Atorvastatin 80 mg Background Therapy in Statin-treated Patients	[redacted]	2015年12月22日～ 2016年6月28日	米国19施設	海外	社内資料	参考資料	有
5.3.4.2-03	1002-013: A Phase 1, Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Metformin Pharmacokinetics in Patients with Type 2 Diabetes Receiving ETC-1002 and Metformin for 2 Weeks	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国2施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1-01	346-102-00002: 高LDLコレステロール血症患者を対象としたベムペド酸の優越性を検証するプラセボ対照，無作為化，多施設共同，二重盲検，並行群間比較試験	大塚製薬株式会社	2023年2月13日～ 2024年3月12日	日本28施設	日本	社内資料	評価資料	有

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.1-02	346-102-00001: A Placebo-controlled, Randomized, Multicenter, Double-blind, Parallel-Group Trial to Assess the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Patients With Hypercholesterolemia	大塚製薬株式会社	2021年3月24日～2022年5月17日	日本48施設	日本	社内資料	評価資料	有
5.3.5.1-03	1002-047: A Long-Term, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients with Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk Not Adequately Controlled by Their Lipid-Modifying Therapy	[redacted]	2016年11月18日～2018年9月22日	カナダ，ドイツ，ポーランド，ウクライナ，英国，及び米国の91施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1-04	1002-040: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Long-Term Safety and Tolerability Study of ETC-1002 in Patients with Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk Who Are Not Adequately Controlled by Their Lipid-Modifying Therapy	[redacted]	2016年1月21日～2018年2月21日	カナダ，ドイツ，オランダ，ポーランド，英国，及び米国の116施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1-05	1002-046: A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg Compared to Placebo Added to Background Lipid-Modifying Therapy in Patients with Elevated LDL-C who are Statin Intolerant	[redacted]	2016年11月16日～2018年3月16日	米国及びカナダの67施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1-06	1002-048: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg/day as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients with Elevated LDL-C on Low Dose or Less Than Low Dose Statins (1002-048)	[redacted]	2016年11月29日～2018年1月11日	米国，カナダ，ドイツ，英国，チェコ共和国，及びハンガリーの90施設	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.1-07	1002-043: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Effects of Bempedoic Acid (ETC-1002) on the Occurrence of Major Cardiovascular Events in Patients with, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant	[redacted]	2016年11月22日～2022年11月7日	北米（米国，カナダ），南米（アルゼンチン，ブラジル，チリ，コロンビア，メキシコ），欧州（オーストリア，ベルギー，ブルガリア，クロアチア，チェコ共和国，デンマーク，エストニア，ドイツ，ハンガリー，ラトビア，リトアニア，オランダ，ポーランド，ルーマニア，ロシア連邦，セルビア，スロバキア，スペイン，ウクライナ，英国），オーストラリア，インド，ニュージーランド，南アフリカ，及びトルコの1331施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1-08	1002-014: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study to Evaluate the Lipid Effects and Safety of ETC-1002 in Patients with Elevated LDL-C and Hypertension	[redacted]	2014年6月16日～2015年5月22日	米国43施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1-09	1002-006: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects with Hypercholesterolemia and a History of Statin Intolerance	[redacted]	2012年10月4日～2013年5月1日	米国5施設	海外	社内資料	参考資料	無

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.1-10	1002-003: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects with Hypercholesterolemia and Either Normal or Elevated Triglycerides	[redacted]	2010年12月29日～ 2011年8月23日	米国11施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1-11	1002-008: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients with or without Statin Intolerance	[redacted]	2013年9月16日～ 2014年8月7日	米国70施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1-12	1002-038: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Triplet Therapy with Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg, Ezetimibe 10 mg, and Atorvastatin 20 mg in Patients with Elevated LDL-C	[redacted]	2017年3月6日～ 2017年6月1日	米国14施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1-13	1002-009: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC-1002 versus Placebo in Patients with Hypercholesterolemia Receiving Ongoing Statin Therapy	[redacted]	2014年3月5日～ 2015年1月12日	米国41施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1-14	1002-039: A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg QD when Added to Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9)-Inhibitor Therapy	[redacted]	2017年4月7日～ 2018年1月29日	米国20施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.2-01	346-102-00003:高LDLコレステロール血症患者を対象としたベムペド酸長期投与時の安全性及び有効性を評価する多施設共同，非盲検，非対照，長期投与試験	大塚製薬株式会社	2023年2月27日～ 2024年11月2日	日本26施設	日本	社内資料	評価資料	有

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.2-02	1002-050: A Multicenter Open-Label Extension (OLE) Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg	[redacted]	2017年2月3日～2019年11月5日	米国，カナダ，ドイツ，オランダ，ポーランド，及び英国の112施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.3-01	有効性の統合解析	大塚製薬株式会社	－	－	－	社内資料	評価資料	有
5.3.5.3-02	安全性の統合解析	大塚製薬株式会社	－	－	－	社内資料	評価資料	有
5.3.5.3-03	INTEGRATED SUMMARY OF EFFICACY	[redacted]	－	－	－	社内資料	参考資料	有
5.3.5.3-04	INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY	[redacted]	－	－	－	社内資料	参考資料	有
5.3.5.3-05	腎機能障害患者を対象とした単回投与試験（1002-023）の追加解析報告書	大塚製薬株式会社	－	－	－	社内資料	参考資料	有
5.3.5.4-01	1002-005: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects with Type 2 Diabetes	[redacted]	2012年6月11日～2012年8月27日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.6-01	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書作成日）	－	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.7-01	副作用発現症例一覧表	－	－	－	－	－	－	－
5.3.7-02	重篤な有害事象症例一覧表	－	－	－	－	－	－	－
5.3.7-03	臨床検査異常値一覧表	－	－	－	－	－	－	－
5.4-01	令和2年患者調査 傷病分類編（傷病別年次推移表）	厚生労働省	－	－	－	［internet］．接続先：https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/dl/r02syobyo.pdf	－	－
5.4-02	令和4年（2022）人口動態統計（確定数）の概況	厚生労働省	－	－	－	［internet］．接続先：https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai22/dl/gaikyouR4.pdf	－	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.4-03	Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials	Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration.	—	—	—	Lancet. 2010;376:1670-81.	—	—
5.4-04	2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines	Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al.	—	—	—	Circulation. 2019;139(25):e1082-143.	—	—
5.4-05	2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk	Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.	—	—	—	Eur Heart J. 2020;41(1):111-88.	—	—
5.4-06	Achievement Rates for Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goals in Patients at High Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in a Real-World Setting in Japan	Mitani H, Suzuki K, Ako J, Lekushi K, Majewska R, Touzeni S, et al.	—	—	—	J Atheroscler Thromb. 2023;30(11):1622-34.	—	—
5.4-07	スタチン不耐に関する診療指針2018	日本動脈硬化学会	—	—	—	日本動脈硬化学会；2018.	—	—
5.4-08	C-Reactive Protein, Statins and Risk of Vascular Events: A Better Understanding.	Bikdeli B.	—	—	—	Cardiovasc Drugs Ther. 2011;25(6):545-9.	—	—
5.4-09	脂質異常症改善薬の臨床評価に関するガイドラインについて	厚生労働省	—	—	—	薬生薬審発0706第1号，2021年7月6日.	—	—
5.4-10	腎臓の尿酸トランスポーター：最近の進歩	安西 直彦，Promsuk J，木村 徹，櫻井 裕之.	—	—	—	痛風と核酸代謝. 2009；33：7-15.	—	—
5.4-11	Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice	Ballantyne CM, Bays H, Catapano AL, Goldberg A, Ray KK, Saseen JJ.	—	—	—	Cardiovasc Drugs Ther. 2021;35(4):853-64.	—	—

添付すべき資料がない項目一覧

第3部 3.2.R 各極の要求資料
3.3 参考文献

第4部 4.2.2.5 排泄
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3 その他の試験
4.2.3.6 局所刺激性試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
4.2.3.7.2 免疫毒性試験
4.2.3.7.4 依存性試験
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

第5部 5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書