ネクセトール錠 180 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 5
2.5 臨床に関する概括評価 7
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 高コレステロール血症の病態 7
2.5.1.2 高コレステロール血症の治療及び現状 7
2.5.1.3 ベムペド酸の薬理学的特徴及び科学的背景 8
2.5.1.4 臨床開発計画 8
2.5.1.5 規制当局による助言 11
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.2.1 製剤開発 12
2.5.2.2 生物薬剤学に関する溶出比較試験及び臨床試験 12
2.5.2.2.1 溶出比較試験 12
2.5.2.2.2 臨床試験 13
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1 薬物動態 14
2.5.3.1.1 吸収 14
2.5.3.1.2 分布 14
2.5.3.1.3 代謝 14
2.5.3.1.4 排泄 14
2.5.3.1.5 単回投与時の薬物動態 14
2.5.3.1.6 反復投与時の薬物動態 15
2.5.3.2 薬力学作用 15
2.5.3.2.1 作用の発現 15
2.5.3.2.2 用量-曝露-反応関係 15
2.5.3.2.3 QTc への影響 16
2.5.3.3 内因性要因 16
2.5.3.3.1 体重 16
2.5.3.3.2 年齢 16
2.5.3.3.3 性別 17
2.5.3.3.4 腎機能障害 17

2.5.3.3.5 肝機能障害 17
2.5.3.3.6 人種及び民族 18
2.5.3.3.7 疾患 18
2.5.3.4 外因性要因 19
2.5.3.4.1 薬物相互作用 19
2.5.4 有効性の概括評価 23
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験 23
2.5.4.2 試験の概要 25
2.5.4.2.1 対象患者 25
2.5.4.2.2 試験デザイン 26
2.5.4.2.3 評価項目 27
2.5.4.2.4 解析対象集団 28
2.5.4.2.5 評価項目の解析方法 28
2.5.4.3 有効性評価試験の結果 29
2.5.4.3.1 被験者の内訳 29
2.5.4.3.2 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 29
2.5.4.3.3 有効性成績 31
2.5.4.4 部分集団解析（特別な集団での有効性） 33
2.5.4.5 推奨用法・用量 34
2.5.4.5.1 用法 34
2.5.4.5.2 用量 34
2.5.4.6 効果の持続 35
2.5.5 安全性の概括評価 36
2.5.5.1 安全性評価の概略 36
2.5.5.1.1 安全性評価に用いた臨床試験及び安全性成績 36
2.5.5.2 被験者集団の特徴及び曝露状況 39
2.5.5.2.1 曝露状況 39
2.5.5.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性 39
2.5.5.3 比較的よくみられる有害事象 39
2.5.5.4 死亡，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象 40
2.5.5.4.1 死亡 40
2.5.5.4.2 重篤な有害事象 40
2.5.5.4.3 投与中止に至った事象 41

2.5.5.5　投与期間と有害事象との関連 41
2.5.5.6　注目すべき有害事象 41
2.5.5.6.1　心血管イベント 41
2.5.5.6.2　糖尿病 42
2.5.5.6.3　肝機能障害 42
2.5.5.6.4　筋障害 42
2.5.5.6.5　尿酸値上昇 42
2.5.5.6.6　腱断裂/腱障害 43
2.5.5.7　臨床検査，バイタルサイン，心電図検査の評価結果 43
2.5.5.7.1　臨床検査 43
2.5.5.7.2　バイタルサイン，体重，及び心電図 44
2.5.5.8　特別な患者集団及び状況下での安全性 44
2.5.5.8.1　内因性要因 44
2.5.5.8.2　外因性要因 45
2.5.5.9　薬物相互作用 45
2.5.5.10　妊婦，授乳婦 45
2.5.5.11　過量投与 45
2.5.5.12　依存性又は乱用を誘発する可能性 45
2.5.5.13　離脱症状及び反跳現象 46
2.5.5.14　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 46
2.5.5.15　世界での市販後使用経験 46
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 47
2.5.6.1　治療の背景 47
2.5.6.1.1　疾患又は症状 47
2.5.6.1.2　現行の治療 47
2.5.6.2　ベネフィット 48
2.5.6.3　リスク 49
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 50
2.5.7 参考文献 51

略号一覧

略号	省略していない表現
ACL	Adenosine triphosphate citrate lyase アデノシン三リン酸クエン酸リアーゼ
ACSVL1	Very long-chain acyl-CoA synthetase 1 極長鎖アシル CoA シンテターゼ 1
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and excretion 吸収，分布，代謝，排泄
apo B	Apolipoprotein B アポリポ蛋白 B
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease アテローム動脈硬化性心血管疾患
AUC	Area under the plasma concentration-time curve 血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{12}	AUC from time 0 to 12 hours 投与後 0 時間から 12 時間までの AUC
AUC_{2}	AUC from time 0 to 2 hours 投与後 0 時間から 2 時間までの AUC
AUC_{24}	AUC from time 0 to 24 hours 投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
$AUC_{24,ss}$	AUC from time 0 to 24 hours at steady state 定常状態における投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
AUC_{inf}	AUC from time zero to infinity 投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC_{last}	AUC from time zero to the last measured time point 投与後 0 時間から最終測定可能時間までの AUC
AUC_{tau}	AUC over the dosing interval 1 投与間隔の AUC
BA	Bioavailability 生物学的利用率（バイオアベイラビリティ）
BE	Bioequivalence 生物学的同等性
BCRP	Breast cancer resistance protein 乳癌耐性蛋白質
BMI	Body mass index 肥満指数
BSEP	Bile salt export pump 胆汁酸排泄ポンプ
CI	Confidence interval 信頼区間
CL/F	Apparent oral clearance 見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum blood/plasma concentration 最高血中/血漿中濃度
$C_{max,ss}$	Maximum concentration at steady state 定常状態における最高濃度
CoA	Coenzyme A コエンザイム A
COVID-19	Coronavirus disease 2019 新型コロナウイルス感染症
CV	Cardiovascular 心血管の
CVOT	Cardiovascular outcomes trial 心血管アウトカム試験
CYP	Cytochrome P450 チトクローム P450
ddQTcF	Time-matched placebo- and baseline-adjusted QTcF interval 時間を一致させたプラセボで補正した dQTcF
dQTcF	Time-matched baseline-adjusted QTcF interval QTcF の時間を一致させたベースラインからの変化量
eGFR	Estimated glomerular filtration rate 推算糸球体濾過量
ESP15228	ベムペド酸の活性代謝物
FAS	Full analysis set 最大解析対象集団
HbA1c	Hemoglobin A1c ヘモグロビン A1c
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol 高比重リポ蛋白コレステロール
HeFH	Heterozygous familial hypercholesterolemia 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体
hERG	human ether-à-go-go-related gene ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイム A
hs-CRP	High-sensitivity C-reactive protein 高感度 C 反応性蛋白

略号	省略していない表現
I_{MAX}	Maximum inhibitory effect 最大阻害効果
ISS	Integrated summary of safety
LDL	Low-density lipoprotein 低比重リポ蛋白
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol 低比重リポ蛋白コレステロール
MACE	Major adverse cardiovascular event 主要心血管イベント
MAR	Missing at random
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein
MMRM	Mixed-model repeated measures 混合モデル反復測定法
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (reduced form) β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（還元型）
non-HDL-C	Non-high-density lipoprotein cholesterol 非高比重リポ蛋白コレステロール
OAT	Organic anion transporter 有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide 有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter 有機カチオントランスポーター
OLE	Open-label extension 非盲検継続投与
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report 定期的ベネフィット・リスク評価報告
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 プロ蛋白質転換酵素サブチリシン/ケキシン 9 型
PD	Pharmacodynamic(s) 薬力学
P-gp	Permeability glycoprotein P 糖蛋白
PK	Pharmacokinetic(s) 薬物動態
PSUR	Periodic safety update report 定期的安全性最新報告
QT	QT interval QT 間隔
QTc	Corrected QT interval 心拍数補正 QT
QTcF	QT interval corrected by Fridericia’s formula Fridericia 式による補正 QT
SD	Standard deviation 標準偏差
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life 最終相消失半減期
TC	Total cholesterol 総コレステロール
TG	Triglyceride トリグリセリド
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration 最高血漿中濃度到達時間
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase ウリジン-5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
V2/F	Apparent central volume of distribution 中央コンパートメントの見かけの分布容積
V_z/F	Apparent volume of distribution 見かけの分布容積

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　高コレステロール血症の病態

脂質異常症とは，血液中の LDL-C，TG や HDL-C が基準値から外れた状態とされており，これらの異常は，動脈硬化性疾患の発症と密接に関連している。近年は食の欧米化に伴い，本邦での脂質異常症の患者数は年々増える傾向にあり，2020 年の厚生労働省の調査での患者数は約 401 万人[1]となっている。2022 年の人口動態統計[2]によると，動脈硬化性疾患として，冠動脈疾患を含む心疾患や脳梗塞などの脳血管疾患による死亡は，総死亡の約 22%を占め，悪性新生物による死亡（総死亡の 24.6%）と匹敵する主要な死因となっている[3]。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版[3]では，脂質異常症のうち LDL-C 140 mg/dL 以上を高 LDL コレステロール血症（以下，高コレステロール血症）の診断基準として定めている。また高コレステロール血症のうち，常染色体遺伝性疾患である家族性高コレステロール血症は若年のうちから LDL-C が高値となり早発性冠動脈疾患を発症するリスクが高い疾患である。脂質パラメータのうち LDL-C が動脈硬化の発症及び進展に関与する最も重要な危険因子の 1 つになると考えられており，動脈硬化性疾患の予防として優先すべきは，LDL-C の管理目標値の達成であるとされている[3]。また，LDL-C の低下は冠動脈疾患の一次予防及び二次予防に対して有用であることが国内外の複数の大規模試験でも報告されている[3]。HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）の 26 のランダム化比較試験を統合したメタアナリシスでは，LDL-C が 38.7 mg/dL（1 mmol/L）低下すると，主要な心血管イベント（冠動脈疾患による死亡，非致死性の心筋梗塞，冠動脈血行再建術，又は脳卒中）の約 5 年間の発現割合が 22%減少することが示されており[4]，高コレステロール血症患者での LDL-C 低下と心血管イベントの減少は相関が認められている。

2.5.1.2　高コレステロール血症の治療及び現状

現在国内で上市されている，高コレステロール血症を適応症とし主に LDL-C を低下させる薬剤としては，スタチン，小腸コレステロールトランスポーター阻害薬，陰イオン交換樹脂，ヒト PCSK9 阻害薬などがある。国内外のガイドライン[3,5,6]で第一選択薬とされているスタチンにより，多くの患者で LDL-C のコントロールが可能となった。一方，国内試験で選択基準及び有効性評価項目の基準として参照した動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年[7]では，冠動脈疾患の既往を有する患者や家族性高コレステロール血症患者での LDL-C の管理目標値は 100 mg/dL 未満，冠動脈疾患の既往のない患者であっても糖尿病や慢性腎臓病などを合併している患者や危険因子を持ち高リスクに分類される患者では 120 mg/dL 未満と，リスクの高い患者ではより厳格な LDL-C のコントロールが必要とされている。最新の動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版[3]では，アテローム血栓性脳梗塞がリスク評価に追加され，リスクのある患者がより明確化されたが，リスクの高い患者ではより厳格な LDL-C のコントロールが必要とされていることに変わりはない。これらリスクの高い患者は，スタチンでの治療だけでは LDL-C の管理目標値を達成できない場合があり，その際はスタチンと異なる作用機序の薬剤を用いた併用療法が行われるが，それでもなお LDL-C の管理目標値を達成できない患者が存在する。2018 年 7 月から 2021 年 6 月までの国

内のリアルワールドデータを用いて，スタチンを中心とした脂質低下治療を行った患者でのLDL-C の目標値達成率を調査した結果では，目標値が 100 mg/dL 未満となる二次予防患者での達成率は 71.3%，目標値が 120 mg/dL 未満となるリスクの高い一次予防患者での達成率は 76.5%であった[8]。

また，スタチン投与による筋障害や肝機能障害などの安全性の観点より，スタチンの用量を減量又は投与を中止せざるを得ないスタチン不耐の患者も存在する。スタチン不耐に関する診療指針[9]では，スタチン不耐は「初回のスタチン投与で有害事象が生じ，さらに 1 種類以上の異なるスタチンを投与しても有害事象が生じるため，スタチン投与の継続が困難な場合」と定義されている。スタチン投与時に筋痛，つり，こわばりなどの筋障害又はトランスアミナーゼ値上昇などの肝機能障害が発現した場合には，有害事象の程度に応じてスタチンの減量又は中止がなされ，LDL-C の管理目標値を達成できない際は，他のスタチンへの切替え又はスタチン以外の他剤の投与などが推奨されている。

このように，スタチン単剤又は他の薬剤との併用療法を中心とした薬物療法では LDL-C を十分にコントロールできない患者，又はスタチン不耐により必要な用量のスタチンを投与できず LDL-C を十分にコントロールできない患者に対し，新たな作用機序を有する治療薬が求められている。ベムペド酸はスタチンをはじめとする既存薬とは異なる作用機序を有し，これらの患者の新たな治療選択肢となり得ると考える。

2.5.1.3　ベムペド酸の薬理学的特徴及び科学的背景

ベムペド酸は肝臓でコレステロール合成を阻害して LDL-C を低下させるアデノシン三リン酸クエン酸リアーゼ（ACL）阻害薬であり，新規の作用機序を有する経口投与の薬剤である。ACL はコレステロール生合成経路で HMG-CoA 還元酵素の上流にある酵素である。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）が付加活性化され Bempedoyl-CoA となる。Bempedoyl-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減少するとともに低比重リポ蛋白受容体の発現が増加し，血中 LDL-C が低下する。また，Bempedoyl-CoA による ACL の阻害によって，同時に肝臓の脂肪酸生合成が抑制される。なお，組織内でベムペド酸が活性化するために必要な酵素である ACSVL1 は骨格筋には存在しないため，ベムペド酸は骨格筋内の ACL 及びコレステロール合成を阻害しない。

2.5.1.4　臨床開発計画

(1)　国内外の開発経緯

本剤は Esperion Therapeutics 社が海外で開発を進めてきた。海外では，合計 30 試験を申請パッケージに含めて承認申請を行い，このうち第 III 相 Pivotal 試験として実施された 1002-047，1002-040，1002-046，及び 1002-048 試験の合計 4 試験の成績を中心に承認審査が行われ，米国及び欧州では 2020 年に，LDL-C 低下を目的とした高コレステロール血症の治療薬として承認されている。また，2024 年には米国及び欧州の添付文書に，心血管イベント発症のリスク低下効果が反映されている。

大塚製薬株式会社は，既存のスタチンを中心とした治療で LDL-C を十分コントロールするこ

とができない日本人高 LDL コレステロール血症患者に対し，本剤が新たな治療の選択肢になると考え，2020 年に Esperion Therapeutics 社から日本国内での開発販売権を取得し，開発に着手した。それまでに，日本人高 LDL コレステロール血症患者を対象とした本剤の臨床試験は実施されたことはなく，日本人患者での有効性，安全性，及び本剤の用量反応性に関する情報は得られていなかった。米国で実施した日本人及び外国人の健康成人を対象とした薬物動態試験（1002-063）では，日本人の C_{max} は白人の約 1.2 倍，AUC は約 1.4 倍と日本人でやや高かったものの顕著な差は認められず，日本人健康成人に投与した際の安全性に問題はないことが確認された。また高コレステロール血症の診断基準や治療環境は国内外で大きな差がないと考えられたことから，海外の高 LDL コレステロール血症患者を対象とした臨床試験結果を参考に，第 II 相試験である日本人での用量検討試験（346-102-00001）を 60 mg/日，120 mg/日，及び 180 mg/日の用量にて実施した。用量検討試験（346-102-00001）で，日本人高 LDL コレステロール血症患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから，第 III 相試験での用量は 180 mg/日として，検証試験（346-102-00002）及び長期投与試験（346-102-00003）を実施した。

(2) 申請パッケージ

国内で実施した 3 試験，海外の申請パッケージに含めた 30 試験，及び米国の承認取得後に治験総括報告書が完成した海外の 5 試験の合計 38 試験を本申請の臨床データパッケージとし，一覧を表 2.5.1.4-1 に示した。

本申請概要では，国内で実施した 3 試験（346-102-00001，346-102-00002，346-102-00003）を高 LDL コレステロール血症患者に対する有効性及び安全性の評価試験とした。また，海外の臨床薬理試験のうち，日本人及び外国人の健康成人を対象とした薬物動態試験（1002-063）も評価資料と位置づけた。その他の海外で実施した臨床試験は，本剤の有効性及び安全性を評価する上で参考になると判断し，参考資料として提示することとした。なお，CVOT 試験（1002-043）は，海外での承認後に試験が終了したため海外の申請パッケージには含まれていなかったものの，心血管イベントの抑制効果について評価した試験であることから本申請の参考資料に含めた。

表 2.5.1.4-1　　臨床データパッケージ試験一覧

	相	試験種類	試験番号	試験内容	資料区分
国内	II	有効性安全性	346-102-00001	高 LDL コレステロール血症患者を対象とした用量検討試験	評価
	III		346-102-00002	高 LDL コレステロール血症患者を対象とした第 III 相プラセボ対照二重盲検試験	評価
			346-102-00003	高 LDL コレステロール血症患者を対象とした非盲検長期投与試験	評価
海外	I	BA	1002-016	治験用錠剤（処方 1）及びカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ並びに治験用錠剤（処方 1）の食事の影響を検討した試験	参考

	相	試験種類	試験番号	試験内容	資料区分
		BE	1002-062	市販予定錠剤（処方 2）及び治験用錠剤（処方 1）の生物学的同等性試験	参考
			1002-036	治験用錠剤（処方 1 及び処方 2A）間の生物学的同等性試験	参考
		PK	1002-001	単回投与試験（2.5 mg，10 mg，45 mg，125 mg，250 mg）	参考
			1002-011	^{14}C-ETC-1002 を用いたマスバランス試験	参考
			1002-063	日本人及び白人を対象とした単回及び反復投与試験（60 mg，120 mg，180 mg）	評価
			1002-023	腎機能障害患者を対象とした単回投与試験	参考
			1002-032	肝機能障害患者を対象とした単回投与試験	参考
			1002-012	スタチンとの薬物相互作用試験（シンバスタチン 20 mg，プラバスタチン 40 mg，ロスバスタチン 10 mg）	参考
			1002-017	経口避妊薬との薬物相互作用試験	参考
			1002-031	プロベネシドとの薬物相互作用試験	参考
			1002-037	スタチンとの薬物相互作用試験（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，ロスバスタチン 40 mg）	参考
			1002FDC-049	エゼチミブとの薬物相互作用試験	参考
			1002-071	透析中の末期腎不全患者を対象とした単回投与試験	参考
		PD	1002-022	QT/QTc 評価試験	参考
			1002-002	反復投与試験（20 mg，60 mg，100 mg，120 mg）	参考
			1002-004	反復投与試験（140 mg，180 mg，220 mg）	参考
			1002-013	2 型糖尿病患者を対象としたメトホルミンとの薬物相互作用試験	参考
	II	PD	1002-007	高 LDL コレステロール血症患者を対象とした低用量アトルバスタチン併用時の有効性，安全性，及び薬物相互作用を検討したプラセボ対照二重盲検試験	参考
			1002-035	高 LDL コレステロール血症患者を対象とした高用量アトルバスタチン併用時の有効性，安全性，及び薬物相互作用を検討したプラセボ対照二重盲検試験	参考
		有効性安全性	1002-014	高血圧を合併する高 LDL コレステロール血症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	参考
			1002-006	スタチン不耐の高 LDL コレステロール血症患者を対象とした第 II 相プラセボ対照二重盲検試験	参考
			1002-003	高 LDL コレステロール血症患者を対象とした第 II 相プラセボ対照二重盲検試験	参考
			1002-008	高 LDL コレステロール血症患者を対象としたベムペド酸単独，エゼチミブ単独，ベムペド酸，及びエゼチミブ併用の二重盲検比較試験	参考
			1002-038	高 LDL コレステロール血症患者を対象としたエゼチミブ及びアトルバスタチン併用投与時の第 II 相プラセボ対照二重盲検試験	参考

	相	試験種類	試験番号	試験内容	資料区分
			1002-009	スタチン投与中の高 LDL コレステロール血症患者を対象とした用量検討試験	参考
			1002-039	高 LDL コレステロール血症患者を対象とした PCSK9 阻害剤併用投与時のプラセボ対照二重盲検試験	参考
			1002-005	2 型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	参考
	III	有効性安全性	1002-047	LDL-C のコントロールが不十分な高 LDL コレステロール血症患者を対象とした第 III 相プラセボ対照二重盲検試験	参考
			1002-040	LDL-C のコントロールが不十分な高 LDL コレステロール血症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検長期投与試験	参考
			1002-046	スタチン不耐の高 LDL コレステロール血症患者を対象とした第 III 相プラセボ対照二重盲検試験	参考
			1002-048	スタチン不耐の高 LDL コレステロール血症患者を対象としたエゼチミブ併用投与時の第 III 相プラセボ対照二重盲検試験	参考
			1002-043	スタチン不耐の高 LDL コレステロール血症患者を対象とした心血管イベント抑制検討試験	参考
			1002-050	高 LDL コレステロール血症患者を対象とした非盲検長期継続投与試験	参考
	IV	PK	1002FDC-075	授乳中の健康女性を対象とした乳汁移行性試験	参考

2.5.1.5 規制当局による助言

日本人の高 LDL コレステロール血症患者での用量検討試験（346-102-00001）の実施に際しては，20[redacted] 年に医薬品医療機器総合機構との[redacted]相談（オーファン以外）（[redacted]）を行い，助言を受けた後に実施した。相談記録は 1.13.2 に添付した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤開発

ベムペド酸は LDL-C を低下させる高コレステロール血症の治療薬として開発された。市販予定製剤は，ベムペド酸 180 mg を含有する即放性の製剤であり，錠剤を飲み易く，また色を均一にするためにフィルムコーティング錠とした。ネクセトール錠 180 mg（ベムペド酸 180 mg 錠）に配合した添加剤は，公定書に収載された添加剤であり，配合性試験の結果に基づいて選択した（2.3.P.2.2.3 参照）。それぞれの添加剤の配合量は使用前例の範囲内である。また，初期の開発（第 I 相及び第 II 相試験）で使用したベムペド酸製剤は，ベムペド酸と結晶セルロースを 3 号又は 4 号サイズの白色の硬ゼラチンカプセルに充填したカプセル剤である（表 2.7.1.1.1-2 参照）。後期に開発したベムペド酸 20 mg カプセル剤とベムペド酸 40 mg カプセル剤は，各種臨床試験に加え，ヒトでの相対的バイオアベイラビリティ試験（1002-016）にも使用した。錠剤化においては，ベムペド酸の[redacted]するために，ベムペド酸を[redacted]と[redacted]することにより，ベムペド酸の[redacted]した。製造方法としては，[redacted]製剤となる可能性があったため，[redacted]法を採用し，臨床試験では処方 1（主薬含量 [redacted]%），処方 2A（主薬含量 [redacted]%），及び処方 2（主薬含量 [redacted]%）の 3 種類の錠剤を使用した（表 2.7.1.1.1-3 参照）。処方 2 が市販予定製剤である。

2.5.2.2　生物薬剤学に関する溶出比較試験及び臨床試験

ベムペド酸の臨床開発では，剤形，含量，及び処方の異なる複数の製剤を使用した。生物学的同等性試験/相対的バイオアベイラビリティ試験又は溶出比較試験により，市販予定製剤を含む製剤間の生物学的同等性を評価した（図 2.7.1.1.1-1 参照）。

2.5.2.2.1　溶出比較試験

海外で実施した第 I 相試験（1002-063）及び国内で実施した用量検討試験（346-102-00001）で使用したベムペド酸 60 mg 錠（処方 2）と第 III 相試験で使用したベムペド酸 180 mg 錠（処方 2，市販予定製剤）の[redacted]の処方変更水準は [redacted]水準である。そこで，[redacted]ベムペド酸 180 mg 錠（処方 2，市販予定製剤）を用いて，フィルム層が溶出に与える影響を 4 つの試験液（pH 1.2，pH 5.0，pH 6.8，及び水）を用いて検証した。フィルム層が溶出に影響しないことが確認できたため，ベムペド酸 60 mg 錠（処方 2）とベムペド酸 180 mg 錠（処方 2，市販予定製剤）の処方変更水準を B 水準として取扱うこととした（表 2.7.1.1.1-8 参照）。

ベムペド酸 60 mg 錠（処方 2）とベムペド酸 180 mg 錠（処方 2，市販予定製剤）の処方変更水準が B 水準となったため，「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」H12.2.14 医薬審第 64 号（一部改正 R2.3.19 薬生薬審発 0319-1）に従って溶出比較試験を行い，ベムペド酸 60 mg 錠（処方 2）とベムペド酸 180 mg 錠（処方 2，市販予定製剤）が生物学的に同等であることを確認した（表 2.7.1.1.1-9 参照）。

2.5.2.2.2　　臨床試験

相対的バイオアベイラビリティ並びに食事の影響を検討した試験（1002-016）の結果，ベムペド酸 60 mg 錠（処方 1，第 I/II 相海外治験用製剤）× 3 錠及び 180 mg 錠（処方 1，第 III 相海外治験用製剤）× 1 錠を投与したときのベムペド酸の曝露量は生物学的同等性の基準範囲内であった。ベムペド酸 180 mg 錠（処方 1，第 III 相海外治験用製剤）とベムペド酸カプセル（3 号カプセル，第 I/II 相海外治験用製剤）の曝露量の違いは軽微（錠剤に対しカプセル剤でベムペド酸の C_{max} が 1.20 倍，AUC が 1.01 倍）であった。また，食事によるベムペド酸 180 mg 錠（処方 1，第 III 相海外治験用製剤）投与時の曝露量への影響は軽微（空腹時投与に対し食後投与でベムペド酸の C_{max} が 0.88 倍，AUC が 0.98 倍）であった（2.7.1.2.1 参照）。

治験用錠剤間の生物学的同等性試験（1002-036）の結果，処方 1 及び処方 2A（いずれも第 III 相海外治験用製剤）のベムペド酸 180 mg 錠は生物学的に同等であった（2.7.1.2.3 参照）。

市販予定錠剤及び治験用錠剤の生物学的同等性試験（1002-062）の結果，処方 1（第 III 相海外治験用製剤）及び処方 2（市販予定製剤）のベムペド酸 180 mg 錠は生物学的に同等であった（2.7.1.2.2 参照）。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　薬物動態

2.5.3.1.1　吸収

ベムペド酸の t_{max} の中央値は，2.5 又は 10 mg 投与後では 1.0～2.0 時間であり，45，125，又は 250 mg 投与後では 3.0～3.5 時間であった。活性代謝物 ESP15228 の t_{max} の中央値はすべての用量で投与後 6.0～10.0 時間の範囲内であった（2.7.2.3.1.1 参照）。

空腹投与時に対する食後投与時のベムペド酸の C_{max}，AUC_{inf}，及び AUC_{last} の幾何平均比はそれぞれ 0.875，0.981，及び 0.980 であり，食事はベムペド酸の PK に用量調節を必要とするような影響を及ぼさないと考えられた（2.7.1.3.2 参照）。

2.5.3.1.2　分布

^{14}C-ベムペド酸単回経口投与後の総放射能濃度の全血/血漿比の平均値は約 0.5 であり，血球成分への分布は限定的であることが示唆された（2.7.2.3.1.2 参照）。ベムペド酸，ESP15228，及びベムペド酸グルクロニドのヒト血漿蛋白結合率は，それぞれ 99.3%，99.2%，及び 98.8%であった。

授乳中の健康成人女性にベムペド酸 180 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したとき，ベムペド酸の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。

2.5.3.1.3　代謝

^{14}C-ベムペド酸を単回経口投与時，血中主要代謝物はベムペド酸グルクロニド，ESP15228，及び ESP15228 グルクロニドであった（2.7.2.3.1.3 参照）。ベムペド酸及び ESP15228 のグルクロン酸抱合には UGT2B7 が関与すると考えられた。ヒト肝ミクロソームにおいて，ベムペド酸及び ESP15228 の代謝への CYP の寄与は小さいことが示唆された（2.7.2.2.1.2 参照）。ベムペド酸と ESP15228 の間の可逆的代謝には，CYP 以外の NADPH 依存性の酸化還元酵素が関与する可能性が考えられた。

2.5.3.1.4　排泄

^{14}C-ベムペド酸 240 mg の単回経口投与後，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，主な排泄経路は腎排泄と考えられた（2.7.2.3.1.4 参照）。投与量の 5%未満が未変化体として糞便中及び尿中に排泄された。ヒト ADME データと *in vitro* データを併せると，未変化体としての糞便中及び尿中排泄が小さいことから，ベムペド酸クリアランスの主要な機序は腎排泄ではなく，ESP15228 への代謝と，UGT2B7 が介在するグルクロン酸抱合による肝代謝であることが考えられた。

2.5.3.1.5　単回投与時の薬物動態

日本人の健康被験者にベムペド酸 60，120 又は 180 mg を単回投与したとき，ベムペド酸の t_{max} の中央値は 2.00～4.00 時間，$t_{1/2}$ の平均値は 14.8～20.1 時間，CL/F の平均値は 0.668～1.07 L/h，

V_z/F の平均値は 17.8～21.4 L の範囲であった（1002-063）。また，ESP15228 の t_{max} の中央値は 8.00～9.00 時間，$t_{1/2}$ の平均値は 20.0～26.6 時間，AUC_{inf} に基づく代謝比（ESP15228/ベムペド酸）の平均値は 0.152～0.165 の範囲であった（表 2.7.2.3.1-1 参照）。

日本人の健康被験者にベムペド酸 60，120 又は 180 mg を単回投与したとき，ベムペド酸及び ESP15228 の C_{max} は用量比例的に増加した。一方，ベムペド酸及び ESP15228 の AUC については，パワーモデルを用いて評価した傾きの推定値がいずれも 1 を上回り，それぞれの 90% CI に 1.0000 が含まれなかったことから，日本人被験者に単回投与したときのベムペド酸及び ESP15228 の AUC は，用量比を上回って増加したことが示された（表 2.7.2.3.1-2 参照）。

2.5.3.1.6　　反復投与時の薬物動態

海外の健康被験者にベムペド酸を 20～220 mg の用量範囲で 1 日 1 回 14 日間反復投与したとき，いずれも反復投与開始 8 日後には定常状態に到達していると考えられた（1002-002 及び 1002-004，図 2.7.2.3.1-1 参照）。

日本人の健康被験者にベムペド酸 180 mg を 1 日 1 回 14 日間投与したとき，反復投与後におけるベムペド酸の t_{max} の中央値は 2.00 時間，$t_{1/2}$ の平均値は 25.2 時間，CL/F の平均値は 0.494 L/h であった（1002-063）。また，ESP15228 の t_{max} の中央値は 7.00 時間，$t_{1/2}$ の平均値は 28.0 時間，AUC_{tau} に基づく代謝比（ESP15228/ベムペド酸）は 0.152 であった（表 2.7.2.3.1-3 参照）。14 日間反復投与後の AUC_{tau} と単回投与の 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。また，C_{max} の比により算出したベムペド酸の累積係数の平均値は 1.73 であった（2.7.2.3.1.6 参照）。

2.5.3.2　　薬力学作用

2.5.3.2.1　　作用の発現

海外の健康被験者にベムペド酸を 20～220 mg の用量範囲で 1 日 1 回 14 日間反復投与したとき，LDL-C の低下は初回評価日である Day 4 から観察され，Day 15 までに最大付近の LDL-C 低下に到達していると考えられた（1002-002 及び 1002-004，図 2.7.2.3.2-1 参照）。Day 15 における LDL-C の平均変化率は，4.0%（20 mg 群）から−35.5%（220 mg 群）であった。高 LDL コレステロール血症患者における脂質パラメータへの影響は 2.5.4 を参照。

2.5.3.2.2　　用量-曝露-反応関係

(a)　日本人患者における用量反応関係

346-102-00001 試験の日本人患者情報を用いて，ベムペド酸 60，120，又は 180 mg を投与したときの 12 週後の LDL-C のベースラインからの変化（%）を予測した結果，用量の増大に伴う LDL-C 低下作用の増大が認められた（図 2.7.2.3.5-8 参照）。また，スタチン不耐患者はスタチン効果不十分患者と比較し，より大きな LDL-C の低下がいずれの用量においても予測されたが，用量の増大に伴い LDL-C 低下作用が増大する傾向は同様であった。

(b)　日本人患者における曝露反応関係

346-102-00001 試験の日本人患者情報を用いて，ベムペド酸 60，120，又は 180 mg を投与したときの 12 週後のベムペド酸平均血中濃度と LDL-C のベースラインからの変化（%）の関係を予測した結果，ベムペド酸の平均血中濃度の増加に伴う LDL-C 低下作用の増大が認められた（図 2.7.2.3.5-9 参照）。また，用量の増加に伴い曝露反応関係の傾きが平坦になり，180 mg 投与時には概ねすべての被験者で最大反応に達していることが示唆された。

2.5.3.2.3　QTc への影響

非臨床安全性薬理試験（*in vitro* hERG 試験及びサルを用いた心血管系安全性薬理試験）では，ベムペド酸に関連した心血管機能の変化や臨床的リスクは認められなかった（2.6.2.4 参照）。

QT/QTc 評価試験では，ベムペド酸 240 mg を 1 日 1 回反復投与したとき，混合効果モデルに基づく ddQTcF の 90% CI の上限はすべての時点で 10 msec を下回っていたことから，ベムペド酸投与による QTcF への明らかな影響は認められなかった（2.7.2.2.3.1 参照）。QT/QTc 評価試験におけるベムペド酸及び ESP15228 の血漿中濃度と ddQTcF の関係について，線形モデルを用いた解析により評価したところ，回帰直線の傾きは非常に小さく，ddQTcF の予測母集団平均値の片側 95% CI の上限は検討された血漿中濃度範囲において一貫して 10 msec を下回った（図 2.7.2.3.2-2 及び図 2.7.2.3.2-3 参照）。

2.5.3.3　内因性要因

2.5.3.3.1　体重

母集団 PK 解析の結果，体重はベムペド酸の CL/F 及び V2/F の共変量として選択された。母集団 PK モデルに基づくシミュレーションにより，体重が 83.7 kg（集団の中央値）の被験者と比較し，体重が 58 kg（集団の 5 パーセンタイル値）及び 115 kg（集団の 95 パーセンタイル値）の被験者では，$C_{max,ss}$ がそれぞれ 1.33 倍及び 0.78 倍，$AUC_{24,ss}$ がそれぞれ 1.28 倍及び 0.80 倍になることが予測された（図 2.7.2.3.5-4 参照）。母集団 PK/PD 解析の結果，体重はベムペド酸の I_{MAX} の共変量として選択されたが，モデルから予測されたベムペド酸定常状態における LDL-C のベースラインからの変化（%）は体重にかかわらず同様であり（図 2.7.2.3.5-11 参照），体重はベムペド酸の薬力学反応に影響を及ぼさないと考えられた。

以上より，体重はベムペド酸の曝露量に±20%～30%の影響を与えるが，PD には影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.3.3.2　年齢

母集団 PK 解析の結果，年齢はベムペド酸の V2/F の共変量として選択された。母集団 PK モデルに基づくシミュレーションにより，年齢が 62 歳（集団の中央値）の被験者と比較し，年齢が 36 歳（集団の 5 パーセンタイル値）及び 77 歳（集団の 95 パーセンタイル値）の被験者では，$C_{max,ss}$ はそれぞれ 1.12 倍及び 0.96 倍，$AUC_{24,ss}$ はいずれも変化しないことが予測され（図 2.7.2.3.5-4 参照），これらは臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。また，母集団 PK/PD 解析の結果，年齢は共変量として含まれなかった。

以上より，年齢はベムペド酸の PK 及び PD に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.3.3.3　　性別

母集団 PK 解析の結果，性別はベムペド酸の CL/F 及び V2/F の共変量として選択された。母集団 PK モデルに基づくシミュレーションにより，男性被験者と比較し女性被験者では，$C_{max,ss}$ が 1.19 倍，$AUC_{24,ss}$ が 1.15 倍になることが予測されたが（図 2.7.2.3.5-4 参照），これらは臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。母集団 PK/PD 解析の結果，性別はベムペド酸の I_{MAX} の共変量として選択された。モデルに基づくシミュレーションにより，女性と比較し男性において，LDL-C の低下が小さい傾向が認められたが（図 2.7.2.3.5-11 参照），国内外試験の性別で層別した部分集団の解析において，いずれの部分集団でも，ベムペド酸群では一貫して臨床的に意味のある LDL-C の低下が認められた（2.7.3.3.3 参照）。

以上より，性別はベムペド酸の PK 及び PD に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.3.3.4　　腎機能障害

母集団 PK モデルに基づき，他の共変量の影響を調整した際の曝露量に対する腎機能障害の影響を予測した結果，正常な腎機能を有する被験者と比較して，軽度及び中等度腎機能障害により，$C_{max,ss}$ がそれぞれ 1.11 倍及び 1.35 倍，$AUC_{24,ss}$ がそれぞれ 1.17 倍及び 1.52 倍に上昇することが示された（図 2.7.2.3.5-4 参照）。また，実際の患者における共変量間の関係を考慮し予測した曝露量に基づく比較では，軽度及び中等度腎機能障害により $C_{max,ss}$ がそれぞれ 1.28 倍及び 1.61 倍，$AUC_{24,ss}$ がそれぞれ 1.39 倍及び 1.88 倍に上昇することが示された（表 2.7.2.3.5-3 参照）。1002-023 試験では，重度腎機能障害患者におけるベムペド酸の PK が評価され，正常な腎機能を有する患者と比較し，C_{max} 及び AUC_{inf} がそれぞれ 1.25，2.37 倍に上昇することが示された（2.7.2.2.4.2 参照）。1002-023 試験において，中等度及び重度腎機能障害患者で観察された AUC_{inf} の増加は同程度であった。1002-071 試験において，透析中の末期腎不全患者にベムペド酸 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とき，正常な腎機能を有する被験者と比較し，ベムペド酸の C_{max} がそれぞれ 0.84 倍及び 0.83 倍，AUC_{inf} がそれぞれ 1.47 倍及び 1.75 倍になることが示された。透析によるベムペド酸の PK への影響はわずかであった。

1002-023 及び 1002-071 試験では，ベムペド酸 180 mg 単回投与は腎機能障害の程度（腎機能正常，軽度，中等度及び重度腎機能障害，透析中の末期腎不全）にかかわらず，忍容性は良好であった。また，国内外試験の eGFR（mL/min/1.73 m^2）区分別の有害事象の解析からも，腎機能障害の程度（$90 \leq eGFR$，$60 \leq eGFR < 90$，$eGFR < 60$）による有害事象の発現割合に違いは認められなかった（2.7.4.5.1.5 参照）。

以上より，腎機能障害によりベムペド酸の曝露は増加するものの，安全性及び忍容性に明らかな影響は認められておらず，腎機能障害の程度に応じた用量調節は不要と考えられた。

2.5.3.3.5　　肝機能障害

ベムペド酸の C_{max} 及び AUC_{inf} は，肝機能正常被験者と比較し，軽度肝機能障害患者でそれぞ

れ 0.89 倍及び 0.78 倍，中等度肝機能障害患者でそれぞれ 0.86 倍及び 0.84 倍に低下した（1002-032，2.7.2.2.4.3 参照）。

以上より，肝機能障害はベムペド酸の PK に用量調節を必要とするような影響を及ぼさないと考えられた。なお，重度肝機能障害患者については検討されていない。

2.5.3.3.6　人種及び民族

(1)　日本人と非日本人の比較

日本人及び白人の健康被験者にベムペド酸 180 mg を 1 日 1 回 14 日間投与したとき，日本人におけるベムペド酸の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値は白人と比較し，約 1.27 倍及び 1.43 倍とやや高かったものの，大きな違いは認められなかった（1002-063，表 2.7.2.3.3-1 参照）。母集団 PK 解析の結果，日本人の影響は V2/F の共変量として選択され，日本人は非日本人と比較し V2/F が 36.8%小さいことが推定された。母集団 PK モデルに基づき，他の共変量の影響を調整した際の非日本人に対する日本人の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{24,ss}$ は 1.20 倍及び 1.00 倍であり（図 2.7.2.3.5-4 参照），これらは臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。母集団 PK/PD 解析の結果，日本人は非日本人と比較し LDL-C のベースライン値が 18.0%高いことが推定されたが，I_{MAX} に対する影響は認められず，ベムペド酸の薬力学反応に差はないことが示された。

以上より，日本人被験者と非日本人被験者を比較した結果，ベムペド酸の PK 及び PD に臨床的に意味のある違いはないと考えられた。

(2)　その他の人種及び民族

母集団 PK 解析の結果，黒人被験者は白人被験者と比較し CL/F が 13.2%低下することが推定されたが，臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。その他の人種及び民族（ヒスパニック）は母集団 PK モデルに共変量として含まれなかった。母集団 PK/PD 解析の結果，黒人被験者は白人被験者と比較し I_{MAX} が 24.7%低下することが推定されたが，母集団 PK/PD モデルから得られた個体別パラメータを用いて推定された，ベムペド酸投与後のベースラインからの LDL-C の変化率は，黒人被験者及び非黒人被験者において同程度だった（図 2.7.2.3.5-11 参照）。その他の人種及び民族（ヒスパニック）は母集団 PK/PD モデルに共変量として含まれなかった。

以上より，人種及び民族による違いはベムペド酸の PK 及び PD に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.3.3.7　疾患

(1)　高 LDL コレステロール血症

母集団 PK 解析の結果，高 LDL コレステロール血症患者は健康被験者と比較し CL/F が 11.9%低いことが推定された。母集団 PK モデルに基づくシミュレーションにより，高 LDL コレステロール血症患者は健康被験者と比較し $C_{max,ss}$ が 1.15 倍，$AUC_{24,ss}$ が 1.22 倍になることが予測された（図 2.7.2.3.5-4 参照）。

(2)　家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体

海外で実施された母集団 PK 解析における共変量解析の結果，HeFH はベムペド酸の母集団 PK モデルに共変量として含まれなかった。母集団 PK モデルに基づく，実際の患者における共変量間の関係を考慮したシミュレーションにより，HeFH の患者は HeFH ではない患者と比較し，$C_{max,ss}$ が 1.13 倍，$AUC_{24,ss}$ が 1.08 倍になることが予測されたが（表 2.7.2.3.5-3 参照），これらは臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。母集団 PK/PD 解析の結果，HeFH の患者は HeFH ではない患者と比較し LDL-C のベースライン値が 7.69%高いことが推定されたが，I_{MAX} に対する影響は認められず，ベムペド酸の薬力学反応に差はないことが示された。

以上より，HeFH はベムペド酸の PK 及び PD に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

(3)　2 型糖尿病

母集団 PK 解析の結果，2 型糖尿病患者では CL/F が 18.4%低下することが推定された。他の共変量の影響を調整した際の曝露量に対する 2 型糖尿病の影響をシミュレーションした結果，2 型糖尿病患者は健康被験者と比較し $C_{max,ss}$ が 1.09 倍，$AUC_{24,ss}$ が 1.13 倍になることが予測されたが（図 2.7.2.3.5-4 参照），これらは臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。母集団 PK/PD 解析の結果，2 型糖尿病患者では 2 型糖尿病ではない患者と比較し LDL-C のベースライン値が 6.82%低いことが推定されたが，I_{MAX} に対する影響は認められず，ベムペド酸の薬力学反応に差はないことが示された。

以上より，2 型糖尿病はベムペド酸の PK 及び PD に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.3.4　外因性要因

2.5.3.4.1　薬物相互作用

(1)　被相互作用薬としての検討

ベムペド酸の主要な消失経路は，ESP15228 への代謝及び UGT2B7 を介した不活性のグルクロニド（ベムペド酸グルクロニド及び ESP15228 グルクロニド）への代謝であり，CYP による代謝の寄与は小さいと考えられた（2.7.2.2.1.2 参照）。また，ESP15228 はベムペド酸と同程度の薬理作用を有するが，ベムペド酸に対する代謝比は約 20%であり，蛋白結合率もベムペド酸と同程度であるため，薬理活性全体への寄与は 50%未満であると考えられた。ベムペド酸は，OAT1，OAT2，OAT3，OCT1，OCT2，OATP1B1，OATP1B3，BCRP，P-gp，MATE1，MATE2-K，及び BSEP の基質ではなかった（2.7.2.2.1.7 参照）。

以上より，*in vitro* データに基づくと，UGT に関する相互作用の可能性を除き，ベムペド酸が臨床で CYP 及びトランスポーターを介した薬物相互作用を受ける可能性は低いと考えられた。UGT 阻害剤の併用がベムペド酸の曝露に与える影響については，2.5.3.4.1(1)(a)を参照。また，併用される可能性の高い薬剤がベムペド酸の曝露に与える影響についても検討した（2.5.3.4.1(1)(b)～(d)参照）。

(a)　プロベネシド

定常状態のプロベネシド（UGT 阻害剤）と併用してベムペド酸を単回投与したとき，ベムペド酸の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 1.23 倍及び 1.74 倍，ESP15228 の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 1.48 倍及び 1.95 倍に増加した（1002-031，2.7.2.2.5.4 参照）。観察された影響はいずれも弱い薬物相互作用（1.25 倍から 2 倍未満の増加）の範囲であり，ベムペド酸の曝露量が同様に増加する中等度腎機能障害患者（AUC が約 1.9 倍）において安全性上の懸念が認められなかったことを考慮すると，プロベネシドの併用によるベムペド酸の曝露量の増加が臨床的に問題となる可能性は低いと考えられた。

以上より，ベムペド酸をプロベネシド（UGT 阻害剤）と併用する際の用量調節は不要であると考えられた。

(b)　エゼチミブ

定常状態のエゼチミブと併用してベムペド酸を投与したとき，ベムペド酸の C_{max} 及び AUC の幾何平均比（試験投与/対照投与）は 1.045～1.076 であり，それらの 90% CI はすべて 0.80～1.25 の範囲内であった（1002FDC-049，表 2.7.2.3.4-1 参照）。ESP15228 についても同様であった。母集団 PK/PD 解析の結果，エゼチミブの併用はベムペド酸の I_{MAX} を 12.5%上昇させることが推定された。これは，エゼチミブとベムペド酸が異なる分子標的に作用し相加的に LDL-C を低下させるためであると考えられた。

以上より，エゼチミブの併用はベムペド酸の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。また，ベムペド酸に対するエゼチミブの併用により，LDL-C 低下効果が大きくなると予測された。

(c)　スタチン

母集団 PK 解析の結果，アトルバスタチンの併用によりベムペド酸のバイオアベイラビリティが 12.0%上昇，シンバスタチンの併用によりベムペド酸の V2/F が 13.8%低下することが推定された。母集団 PK モデルに基づくシミュレーションにより，アトルバスタチン及びシンバスタチンの併用はベムペド酸の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた（アトルバスタチンの併用により $C_{max,ss}$ を 1.12 倍，$AUC_{24,ss}$ を 1.12 倍，シンバスタチンの併用により $C_{max,ss}$ を 1.05 倍，$AUC_{24,ss}$ を 1.00 倍，図 2.7.2.3.5-4 参照）。その他のスタチン（プラバスタチン及びロスバスタチン）は，母集団 PK モデルに共変量として含まれなかった。

母集団 PK/PD 解析の結果，低強度，中強度，及び高強度スタチンの併用によりベムペド酸の I_{MAX} がそれぞれ 25.9%，31.7%，及び 42.8%低下することが推定された（表 2.7.2.3.5-4 参照）。スタチンとベムペド酸は同一の経路を介して LDL-C の低下作用を示すと考えられており，スタチンの併用によるベムペド酸の I_{MAX} の低下はこの仮説と一致する。一方，ベムペド酸投与後の定常状態における LDL-C の中央値は，スタチン非併用患者，及び低強度，中強度，高強度スタチン併用患者でそれぞれ 99.99，94.28，81.91，81.72 mg/dL と予測され，ベムペド酸の I_{MAX} が低下するスタチン併用患者でも，ベムペド酸投与後の LDL-C は十分に低下することが示された（図 2.7.2.3.5-10 参照）。

以上より，スタチンの併用はベムペド酸の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。また，スタチン併用の有無及びその強度にかかわらず，ベムペド酸投与により一貫した LDL-C 低下作用が示されることが予測された。

(d)　エボロクマブ

母集団 PK 解析の結果，エボロクマブの併用はベムペド酸の母集団 PK モデルに共変量として含まれなかった。1002-039 試験においてエボロクマブを併用しベムペド酸 180 mg を 1 日 1 回投与した際の定常状態におけるベムペド酸の血漿中トラフ濃度の平均値（8586.3 ng/mL）は，1002-008 試験においてベムペド酸 180 mg を単剤で投与した際の平均値（9749.58 ng/mL）と比較し，明らかな差は認められなかった。

以上より，エボロクマブの併用はベムペド酸の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

(2)　相互作用薬としての検討

In vitro において，ベムペド酸及びベムペド酸グルクロニドが CYP，UGT 及びトランスポーターを阻害する可能性（2.7.2.2.1.5，2.7.2.2.1.6 及び 2.7.2.2.1.8 参照），及びベムペド酸が CYP と UGT を誘導する可能性（2.7.2.2.1.3 及び 2.7.2.2.1.4 参照）を評価した結果，臨床的に想定される濃度でこれらの代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。ただし，ベムペド酸と併用される可能性の高い薬剤に対してベムペド酸が与える影響について検討したため，以下にその概要を記載する。

(a)　エゼチミブ

エゼチミブと定常状態におけるベムペド酸との併用時には，エゼチミブ単独投与時に比べ，エゼチミブの C_{max} 及び AUC のわずかな増加（1.2 倍以下）が認められた（1002FDC-049，表 2.7.2.3.4-2 参照）。エゼチミブのグルクロン酸抱合体の C_{max} は約 1.8 倍に，AUC は約 1.7 倍に増加した。観察された影響はいずれも弱い薬物相互作用（1.25 倍から 2 倍未満の増加）の範囲であった。

LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率に関して，ベムペド酸 120 mg + エゼチミブ 10 mg 群及びベムペド酸 180 mg + エゼチミブ 10 mg 群でエゼチミブ 10 mg 単独投与群と比較し，臨床的に意味のある LDL-C の低下が示された（1002-008，図 2.7.2.3.4-1 参照）。

以上より，ベムペド酸の併用によるエゼチミブの PK への影響は軽微～弱い薬物相互作用の範囲であると考えられた。また，ベムペド酸とエゼチミブを併用投与したときの LDL-C 低下作用は概ね相加的であると考えられた。

(b)　スタチン

スタチンとの薬物相互作用試験（1002-007，1002-012，1002-035 及び 1002-037）の結果に基づいて，アトルバスタチン，ロスバスタチン，シンバスタチン，及びプラバスタチンの PK パラメータに対する定常状態におけるベムペド酸の影響を評価した（表 2.7.2.3.4-3 参照）。評価したスタチンに対するベムペド酸の影響は，*p*-ヒドロキシアトルバスタチンに対する影響を除

き，概ね弱い薬物相互作用（1.25～2 倍の増加）を示した。*p*-ヒドロキシアトルバスタチンに対する影響は，中等度の薬物相互作用（C_{max} は約 1.4～3.4 倍，AUC は約 2.0～3.3 倍の増加）であったが，*p*-ヒドロキシアトルバスタチンの曝露量（AUC）はアトルバスタチン及びその活性代謝物の曝露量の合計と比較して約 1/10 とわずかであり，その活性は同程度であるため，ベムペド酸がアトルバスタチンに及ぼす影響を評価するうえで重要ではないと考えられた。

ベムペド酸の臨床開発では，多くの患者でスタチンに上乗せする形でベムペド酸が使用されたが，ベムペド酸群とプラセボ群で筋障害関連有害事象の発現割合に大きな違いはなかった（2.7.4.2.1.5 参照）。

以上より，ベムペド酸の併用によりスタチンの曝露は弱い薬物相互作用の範囲で増加するものの，安全性及び忍容性に明らかな影響は認められておらず，ベムペド酸とスタチンの併用に問題はないと考えられた。

(c)　エボロクマブ

定常状態のエボロクマブにベムペド酸又はプラセボを上乗せした場合，ベムペド酸併用時の LDL-C のベースラインからの変化率は−27.5%であり，プラセボ併用時と比較して LDL-C の有意な低下が認められた（1002-039，図 2.7.2.3.4-3 参照）。

以上より，ベムペド酸とエボロクマブを併用投与したときの LDL-C 低下作用は概ね相加的であると考えられた。

(d)　メトホルミン

定常状態のベムペド酸と併用してメトホルミンを投与したとき，メトホルミンの C_{max} 及び AUC_{12} の幾何平均比（併用投与/単独投与）の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であった（1002-013，2.7.2.2.6.3 参照）。メトホルミン単独投与時とメトホルミン＋ベムペド酸投与時で，メトホルミンの尿中 PK パラメータ（尿中排泄量，尿中排泄率，及び腎クリアランス）の幾何平均値は類似していた。メトホルミン＋ベムペド酸群とメトホルミン＋プラセボ群を比較したところ，食後血糖の AUC_2 及び空腹時血糖のベースラインから Day 14 までの変化量にベムペド酸併用による影響は認められなかった。

以上より，ベムペド酸の併用はメトホルミンの PK 及び PD に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

(e)　経口避妊薬

定常状態のベムペド酸と併用して Ortho-Novum 1/35（エチニルエストラジオール及びノルエチンドロン）を投与したとき，エチニルエストラジオールの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（併用投与/単独投与）の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であった（1002-017，表 2.7.2.3.4-4 参照）。ノルエチンドロンの AUC の幾何平均比の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であった。ノルエチンドロンの C_{max} の幾何平均比の 90% CI の上限は約 1.37 であり 0.80～1.25 の範囲外であったが，その影響の大きさ（C_{max} の幾何平均比が約 1.22）は軽微であった。

以上より，ベムペド酸の併用は経口避妊薬の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験

有効性の概括評価では，高 LDL コレステロール血症患者を対象とした検証試験（346-102-00002）及び長期試験（346-102-00003）の成績に基づき有効性を評価した。用量検討試験（346-102-00001）の概略及び結果の要約は 2.7.3 に記載した。

海外で実施した試験については，高 LDL コレステロール血症患者を対象とした第 III 相試験のうち，主な有効性評価の参考資料として，海外第 III 相 Pivotal 試験（1002-047，1002-040，1002-046，1002-048）を基礎治療別に統合した，High-Risk/Long-Term 統合（1002-047，1002-040）（最大耐用量のスタチンによる基礎治療を受けている集団）の結果，No or Low-Dose Statin 統合（1002-046，1002-048）（スタチン不使用又は低用量スタチンによる基礎治療を受けている集団）の結果を提示した。また，心血管イベントの抑制を評価した CVOT 試験（1002-043）の試験成績も参考資料として提示した。さらに，効果の持続の参考資料として，治験薬の投与期間が 24 週間の 1002-046 試験，52 週間の 1002-047 試験及び 1002-040 試験，78 週間の OLE 試験（1002-050），及び最長 72 ヵ月間の CVOT 試験（1002-043）の個々の試験成績を提示した。

これらの試験一覧を表 2.5.4.1-1 に示した。

表 2.5.4.1-1　　有効性評価に用いた試験の一覧

資料番号（相）	試験略名（試験番号）	対象患者	投与量	投与期間	有効性解析対象例数
国内試験（評価資料）					
5.3.5.1-01（III）	検証試験（346-102-00002）	高 LDL コレステロール血症患者（スタチン効果不十分/不耐）	180 mg/日	12 週間（治療期）	ベムペド酸群：48 例 プラセボ群：48 例
5.3.5.2-01（III）	長期試験（346-102-00003）	高 LDL コレステロール血症患者（スタチン効果不十分/スタチンによる治療が困難 [a]）	180 mg/日	52 週間	130 例： 新規例：101 例 継続例：29 例 [b]
海外試験（参考資料）					
5.3.5.1-03（III）	High CV Risk/Long-Term 試験（1002-047）	高 LDL コレステロール血症患者（最大耐用量のスタチン投与 [c]）	180 mg/日	52 週間（治療期）	ベムペド酸群：522 例 プラセボ群：257 例
5.3.5.1-04（III）	High CV Risk/Long-Term 試験（1002-040）	高 LDL コレステロール血症患者（最大耐用量のスタチン投与 [c]）	180 mg/日	52 週間（治療期）	ベムペド酸群：1488 例 プラセボ群：742 例
5.3.5.1-05（III）	No or Low-Dose Statin 試験（1002-046）	高 LDL コレステロール血症患者（スタチン不耐）	180 mg/日	24 週間（治療期）	ベムペド酸群：234 例 プラセボ群：111 例
5.3.5.1-06（III）	No or Low-Dose Statin 試験（1002-048）	高 LDL コレステロール血症患者（スタチン不耐）	180 mg/日	12 週間（治療期）	ベムペド酸群：181 例 プラセボ群：88 例
5.3.5.2-02（III）	OLE 試験（1002-050）	高 LDL コレステロール血症患者（最大耐用量のスタチン投与 [c]）	180 mg/日	78 週間	1462 例： ベムペド酸群からの継続例：970 例 [d] プラセボ群からの継続例：492 例 [e]
5.3.5.1-07（III）	CVOT 試験（1002-043）	高 LDL コレステロール血症患者（スタチン不耐）	180 mg/日	最短 24 ヵ月から最長 72 ヵ月間（治療期）	ベムペド酸群：6992 例 プラセボ群：6978 例

[a] スタチンによる治療が困難な被験者の全例がスタチン不耐であったため，本集団の成績はスタチン不耐患者の結果として扱った。

[b] 検証試験（346-102-00002）からの継続例。

[c] 本概括ではスタチン効果不十分患者として扱った。

[d] High CV Risk/Long-Term 試験（1002-040）のベムペド酸群からの継続例。

[e] High CV Risk/Long-Term 試験（1002-040）のプラセボ群からの継続例。

2.5.4.2　試験の概要

2.5.4.2.1　対象患者

国内で実施した検証試験（346-102-00002）及び長期試験（346-102-00003）の対象となる患者の LDL-C 値の基準は，動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版[7]を参照し共通であった。その基準を表 2.5.4.2.1-1 に示した。

表 2.5.4.2.1-1　国内（患者対象）試験の LDL-C 値の基準

区分	既往又は合併症	スクリーニング及び治療期開始 1 週間前の検査時の空腹時 LDL-C 値[a]
1	冠動脈疾患の既往	100 mg/dL 以上
	HeFH	
2	末梢動脈疾患	120 mg/dL 以上
	非心原性脳梗塞の既往	
	慢性腎臓病（腎機能障害又は腎炎症候群又は腎炎の既往又は合併症を有していること。ただし，スクリーニング時の eGFR が，30 mL/min/1.73 m^2 以下の患者は除く）	
	2 型糖尿病（スクリーニング期の 3 ヵ月以上前に診断されていること。ただし，スクリーニング時に HbA1c が 9%以上のコントロール不良の糖尿病患者は除く）	
3	日本動脈硬化学会が定める吹田スコアによる冠動脈疾患発症予測モデルで，合計スコアが 56 点以上（高リスク）	120 mg/dL 以上
	日本動脈硬化学会が定める吹田スコアによる冠動脈疾患発症予測モデルで，合計スコアが 41 点以上 55 点以下（中リスク）	140 mg/dL 以上

[a] 長期試験（346-102-00003）はスクリーニング時のみの値とする。なお，検証試験（346-102-00002）及び長期試験（346-102-00003）では直接法に基づき測定した値を採用した。

検証試験（346-102-00002）では，表 2.5.4.2.1-1 に示した条件を満たす LDL-C のリスク区分別脂質管理目標値を達成できていない，スタチン効果不十分（スタチン及び必要な患者では他の薬剤との併用療法を実施しても LDL コレステロールのコントロールが不十分）又はスタチン不耐（スタチン服用により安全性上の問題が生じ，その後服用中止又は減量後に問題が解消された経験を有する）日本人高 LDL コレステロール血症患者を対象とした。また，年齢は同意取得時に 18 歳以上 85 歳以下とし，スクリーニング時の空腹時 TG は 400 mg/dL 未満とした。

海外第 III 相 Pivotal 試験（1002-047，1002-040，1002-046，1002-048）及び CVOT 試験（1002-043）のうち 1002-047 試験及び 1002-040 試験は最大耐用量のスタチンでコントロールが不十分な高 LDL コレステロール血症患者を対象とした。また，1002-046 試験，1002-048 試験，及び CVOT 試験（1002-043）はスタチン不耐の高 LDL コレステロール血症患者を対象とした。選択及

び除外基準のうち，LDL-C の組入れ基準値が国内外試験で異なるが，各国のガイドライン[5,7]による違いであり，その他の基準値で大きく異なるものはなく，国内外試験で患者層に大きな違いはないと考えた（2.7.3.3.1.1 参照）。

長期試験（346-102-00003）では検証試験（346-102-00002）から継続して組入れられる患者（継続例）及び新規に組入れられる日本人高 LDL コレステロール血症患者（新規例）を対象とした。新規例に関しては，表 2.5.4.2.1-1 に示した条件を満たす LDL-C のリスク区分別脂質管理目標値を達成できていない，スタチン効果不十分又はスタチンによる治療が困難な（スタチン服用により安全性上の問題が生じ，その後服用中止又は減量後に問題が解消された経験を有する，もしくはスタチンの服用又は増量に伴い安全性上の問題が生じる懸念を有する）患者を対象とした。また，年齢は同意取得時に 18 歳以上 85 歳以下とし，スクリーニング期の空腹時の TG は 400 mg/dL 未満とした。なお，実際に組入れられたスタチンによる治療が困難な被験者 27 例は，すべてスタチン不耐であり，検証試験（346-102-00002）の患者層と同様であった（2.7.3.1.2.1 参照）。

海外で実施した OLE 試験（1002-050）では，High CV Risk/Long-Term 試験（1002-040）から移行した患者を対象とした。対象患者が最大耐用量のスタチンでコントロールが不十分な高 LDL コレステロール血症患者のみであることを除き，長期試験（346-102-00003）の患者層と大きな違いはないと考えた（表 2.7.3.6-1 参照）。

2.5.4.2.2　試験デザイン

検証試験（346-102-00002）は，高 LDL コレステロール血症に対する治療を受けているものの，コントロールが不十分で脂質管理目標値を達成できていない高 LDL コレステロール血症患者を対象として，ベムペド酸 180 mg/日を 12 週間投与した際の有効性を検証し，安全性を検討する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である。本治験はスクリーニング期，4 週間の placebo run-in 期，12 週間の治療期，及び後観察期から構成された。同意取得前より服用している高コレステロール血症治療薬の種類及び用法・用量は，治療期終了時まで変更せずに継続した。placebo run-in 期では，単盲検下でプラセボ錠を 1 日 1 回経口投与した。その後被験者は，ベムペド酸群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割付けられ，治療期へ移行した。治療期では，二重盲検下でベムペド酸 180 mg 又はプラセボのいずれかを 1 日 1 回経口投与した（2.7.3.1.2.2 参照）。

海外第 III 相 Pivotal 試験（1002-047，1002-040，1002-046，1002-048）では，対象例数，治験薬の投与期間（1002-047：52 週間，1002-040：52 週間，1002-046：24 週間，1002-048：12 週間）が試験ごとに異なり，また High CV Risk/Long-Term の 1002-040 試験では placebo run-in 期の設定がないが，その他の試験デザインは検証試験（346-102-00002）と大きく異ならなかった（表 2.7.3.6-1 及び 2.7.6.4.4 参照）。

CVOT 試験（1002-043）は心血管疾患又はそのリスクが高いスタチン不耐患者を対象に，ベムペド酸 180 mg/日を最短 24 ヵ月から最長 72 ヵ月間投与した際の MACE（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，又は冠動脈血行再建術の複合エンドポイント）リスクの軽減効果をプラセボとの比較により評価する，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である。本治験はスクリーニング期，4 週間の placebo run-in 期，治療期から構成された。

スクリーニング時より服用している高コレステロール血症治療薬の種類及び用法・用量は，Month 6 までは変更せず，その後も原則変更せずに継続投与した。治療期では，ベムペド酸 180 mg 又はプラセボのいずれかを最長 72 ヵ月間 1 日 1 回経口投与した（表 2.7.3.6-1 及び 2.7.6.4.7 参照）。

国内で実施した長期試験（346-102-00003）は，高 LDL コレステロール血症に対する治療を受けているものの，コントロールが不十分で脂質管理目標値を達成できていない高 LDL コレステロール血症患者を対象として，ベムペド酸 180 mg/日を 52 週間長期投与した際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，長期試験である。なお，検証試験（346-102-00002）の治療期を完了した被験者は同様の対象集団であり，より長期間での有害事象の発現状況を確認できることから，本治験への組入れを可能とした。本治験はスクリーニング期，52 週間の治療期，及び後観察期から構成された。治療期では，同意取得前より高コレステロール血症治療薬による治療を受けている場合は，服用している高コレステロール血症治療薬の種類及び用法・用量を変更せずに継続投与するとともに，ベムペド酸 180 mg を 1 日 1 回，経口投与した。また，高コレステロール血症治療薬については，治験期間中原則として用量の変更は不可としたが，Week 12 以降，脂質管理目標値に達しておらず，治験担当医師より更なる治療が必要かつ，安全性上問題がないと判断された場合には，用量増量又は他の高コレステロール血症治療薬の併用投与開始を許容した（2.7.3.1.2.2 参照）。

OLE 試験（1002-050）は High CV Risk/Long-Term 試験（1002-040）から移行した患者を対象とし，治験薬の投与期間が 78 週間であった。その他の試験デザインは対象例数を除き，長期試験（346-102-00003）と大きく異ならなかった（2.7.6.4.16 参照）。

2.5.4.2.3　評価項目

検証試験（346-102-00002）の主要評価項目は LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率とした。LDL-C は脳心血管イベントの抑制を評価する確立された代替評価項目であることから[10]，主要評価項目として設定した。副次的評価項目は non-HDL-C，TC，apo B，hs-CRP，及び HbA1c のベースラインから Week 12 までの変化率，Week 12 の LDL-C がリスク区分別の脂質管理目標値に達した被験者の割合とした。なお，リスク区分別の脂質管理目標値は，管理区分が冠動脈疾患の既往又は HeFH である被験者は LDL-C 100 mg/dL 未満，高リスクである被験者は LDL-C 120 mg/dL 未満，中リスクである被験者は LDL-C 140 mg/dL 未満とした（2.7.3.1.2.3 参照）。

海外第 III 相 Pivotal 試験の統合解析では，いずれの集団も主要評価項目は検証試験（346-102-00002）と同じであり，主な副次的評価項目は，non-HDL-C，TC，apo B，及び hs-CRP のベースラインから Week 12 までの変化率，及び LDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率［High-Risk/Long-Term 統合（1002-047，1002-040）のみ］とした（表 2.7.3.1.3-2 参照）。

CVOT 試験（1002-043）は心血管イベントの抑制を評価する試験であるため，主要評価項目は MACE-4（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，又は冠動脈血行再建術の複合エンドポイント）の初発までの時間とし，主な副次的評価項目は，MACE-3（心血管死，非致死性心筋梗塞，又は非致死性脳卒中の複合エンドポイント）の初発までの時間，致死性及び非致死性心筋梗塞の初発までの時間，冠動脈血行再建術の初回実施までの時間，致死性及び非致死性脳卒中の

初発までの時間，心血管死までの時間，及び死亡までの時間とした（2.7.3.1.3.2 参照）。

国内で実施した長期試験（346-102-00003）の主目的は安全性の評価であるが，主な有効性評価として LDL-C のベースラインから Week 52 までの変化率を評価した（2.7.3.1.2.3 参照）。

OLE 試験（1002-050）も同様に主目的は安全性の評価であるが，主な有効性評価として LDL-C のベースラインから Week 78 までの変化率を評価した（表 2.7.3.6-1 参照）。

2.5.4.2.4　　解析対象集団

検証試験（346-102-00002）では，FAS（治療期の治験薬を 1 回以上投与され，治療期のベースライン及び治験薬投与開始後から治験薬最終投与日の 2 日後までに 1 時点以上の LDL-C が得られた被験者の集団）を有効性の解析対象とした（2.7.3.1.2.4 参照）。

海外第 III 相 Pivotal 試験（1002-047，1002-040，1002-046，1002-048）の個々の試験，統合解析，及び CVOT 試験（1002-043）では，FAS（無作為化されたすべての被験者が含まれる集団）を有効性の解析対象とした（2.7.3.2.2 及び 2.7.3.1.3 参照）。

国内で実施した長期試験（346-102-00003）では，有効性解析対象集団（治療期の治験薬を 1 回以上投与され，治療期のベースライン及び治験薬投与開始後から治験薬最終投与日の 2 日後までに 1 時点以上の LDL-C が得られた被験者の集団）を有効性の解析対象とした（2.7.3.1.2.4 参照）。

OLE 試験（1002-050）では安全性解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与された被験者の集団）を有効性の解析対象とした（2.7.3.2.2 参照）。

2.5.4.2.5　　評価項目の解析方法

本項では，検証試験（346-102-00002），海外第 III 相 Pivotal 試験（1002-047，1002-040，1002-046，1002-048）の統合解析，及び CVOT 試験（1002-043）で用いた主な有効性の解析手法を示した。

検証試験（346-102-00002）の主要評価項目は，測定されたデータを用いて，MAR を仮定した MMRM 解析を行った。群間比較は Week 12 のベムペド酸群とプラセボ群の最小二乗平均の差に基づいて行った。有意水準は両側 5%とした。モデルには，投与群，層別割付因子，時期，投与群と時期の交互作用を因子とし，ベースライン，ベースラインと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。自由度の近似には Kenward-Roger の方法を用いた。ベースラインから Week 12 までの各時期の各投与群の最小二乗平均及びベムペド酸群とプラセボ群の最小二乗平均の差とその両側 95%信頼区間を求めた（2.7.3.1.2.4 参照）。

海外第 III 相 Pivotal 試験の統合解析の主要評価項目は，High-Risk/Long-Term 統合では，試験，投与群，及び層別因子（心血管イベントリスク及びベースラインのスタチン強度の統合）を因子とし，ベースラインの LDL-C を共変量とした共分散分析で解析した。また，No or Low-Dose Statin 統合では，試験及び投与群を因子とし，ベースラインの LDL-C を共変量とした共分散分析で解析した。欠測データは治療へのアドヒアランスを考慮した pattern-mixture model を用いて多重補完した（2.7.3.1.3.1 参照）。

CVOT 試験（1002-043）の主要評価項目の主たる解析では，投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルでハザード比及びその 95%信頼区間を求め，ログランク検定で群間比較を行った。副次的評価項目のうちイベント発生までの時間については，主要評価項目の解析と同様の Cox 比例

ハザードモデルを用いた（2.7.3.1.3.2 参照）。

2.5.4.3　有効性評価試験の結果

本項では，ベムペド酸の有効性を検証した検証試験（346-102-00002）の試験成績を提示した。海外試験成績については，海外第 III 相 Pivotal 試験（1002-047，1002-040，1002-046，1002-048）の統合解析の結果及び心血管イベントの抑制を評価した CVOT 試験（1002-043）の試験成績を参考資料として提示した。なお，本項以降で提示した試験結果はいずれもベムペド酸 180 mg 群のみであり，本文ではベムペド酸群と表記した。また，効果の持続の成績として，国内で実施した長期試験（346-102-00003），海外第 III 相 Pivotal 試験（1002-047，1002-040，1002-046），OLE 試験（1002-050），及び CVOT 試験（1002-043）の個々の試験結果を 2.5.4.6 に記載した。

2.5.4.3.1　被験者の内訳

検証試験（346-102-00002）では，無作為割付けされた 96 例（ベムペド酸群 48 例，プラセボ群 48 例）全例を FAS とした。中止に至った被験者の割合はベムペド酸群 4.2%（2/48 例），プラセボ群 6.3%（3/48 例）であり，中止例の割合は同程度であった。中止理由は，ベムペド酸群では有害事象及び治験実施計画書からの逸脱（各 1 例）であり，プラセボ群では被験者による中止の申し出（2 例）及び有害事象（1 例）であった。スタチン反応別の中止例の例数は，スタチン効果不十分の集団ではベムペド酸群 1 例，プラセボ群 1 例，スタチン不耐の集団ではベムペド酸群 1 例，プラセボ群 2 例であった。

High-Risk/Long-Term 統合（1002-047，1002-040）では，無作為割付けされたベムペド酸群 2010 例，プラセボ群 999 例全例を FAS とした。治験薬の投与を中止した被験者の割合はベムペド酸群 22.5%（452/2010 例），プラセボ群 18.5%（185/999 例）であり，最も多かった中止理由はいずれの投与群でも有害事象（ベムペド酸群 10.6%，プラセボ群 7.6%）であった。

No or Low-Dose Statin 統合（1002-046，1002-048）では，無作為割付けされたベムペド酸群 415 例，プラセボ群 199 例全例を FAS とした。治験薬の投与を中止した被験者の割合はベムペド酸群 18.1%（75/415 例），プラセボ群 13.1%（26/199 例）であり，最も多かった中止理由はいずれの投与群でも有害事象（ベムペド酸群 13.5%，プラセボ群 9.0%）であった。

CVOT 試験（1002-043）では，無作為割付けされた 13970 例（ベムペド酸群 6992 例，プラセボ群 6978 例）全例を FAS とした。治験薬の投与を中止した被験者の割合は，ベムペド酸群 29.1%（2037/6992 例），プラセボ群 31.7%（2209/6978 例）であり，最も多かった中止理由はいずれの投与群でも被験者希望（ベムペド酸群 13.7%，プラセボ群 16.4%），次いで有害事象（ベムペド酸群 11.3%，プラセボ群 10.7%）であった（2.7.3.3.1.2 参照）。

2.5.4.3.2　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

検証試験（346-102-00002）では，性別は，男性の割合がベムペド酸群 41.7%（20/48 例），プラセボ群 52.1%（25/48 例）であった。年齢はベムペド酸群 64.6 ± 13.02 歳（平均値 ± SD，以下同様），プラセボ群 63.9 ± 12.98 歳であった。体重はベムペド酸群 60.58 ± 12.330 kg，プラセボ群 65.64 ± 12.297 kg，BMI はベムペド酸群 23.81 ± 3.409 kg/m^2，プラセボ群 24.72 ± 2.925 kg/m^2 であり，肥満（1 度）（BMI：25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満）の被験者はベムペド酸群 29.2%（14/48

例），プラセボ群 41.7%（20/48 例），肥満（2 度）（BMI：30 kg/m^2 以上）の被験者はベムペド酸群，プラセボ群いずれも 6.3%（3/48 例）であった。eGFR の平均値はベムペド酸群 70.63 mL/min/1.73 m^2，プラセボ群 72.87 mL/min/1.73 m^2 であり，いずれの群も軽度の腎障害（eGFR：60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満）に分類された被験者が最も多かった（ベムペド酸群 62.5%，プラセボ群 64.6%）。

HeFH と診断された被験者の割合はベムペド酸群 27.1%（13/48 例），プラセボ群 16.7%（8/48 例）であった。リスク区分が「HeFH 又は冠動脈疾患の既往あり」に分類された被験者はベムペド酸群 58.3%（28/48 例），プラセボ群 43.8%（21/48 例），「高リスク」に分類された被験者はベムペド酸群 37.5%（18/48 例），プラセボ群 47.9%（23/48 例）であった。糖尿病を合併している被験者の割合はベムペド酸群 35.4%（17/48 例），プラセボ群 52.1%（25/48 例）であった。スタチン反応が「スタチン効果不十分」に分類された被験者の割合はベムペド酸群，プラセボ群いずれも 75.0%（36/48 例）であった。スタチンを使用していた被験者の割合はベムペド酸群 85.4%（41/48 例），プラセボ群 77.1%（37/48 例）であった。ベースライン時の LDL-C の平均値はベムペド酸群 134.50 mg/dL，プラセボ群 137.67 mg/dL であった。ベムペド酸群とプラセボ群とで人口統計学的及び他の基準値の特性，及びベースラインの疾患特性は，糖尿病を合併している被験者の割合以外は，群間差は 15%未満であり，大きな違いはなかった。

なお，スタチン反応別の人口統計学的及び他の基準値の特性，及びベースラインの疾患特性については，スタチン効果不十分の集団では，男性の割合（スタチン効果不十分：56.9%，スタチン不耐：16.7%，以下同順），リスク区分が「HeFH 又は冠動脈疾患の既往あり」に分類された被験者の割合（58.3%，29.2%），糖尿病を合併している被験者の割合（48.6%，29.2%），スタチンを使用していた被験者の割合（100.0%，25.0%）が高い傾向であり，スタチン不耐の集団では，リスク区分が「中リスク」に分類された被験者の割合（0.0%，25.0%），ベースライン時の LDL-C の平均値（130.06 mg/dL，154.15 mg/dL）が高い傾向であった。

High-Risk/Long-Term 統合（1002-047，1002-040）では，人口統計学的及び他の基準値の特性，及びベースラインの疾患特性はベムペド酸群とプラセボ群とで同様であった。検証試験（346-102-00002）のスタチン効果不十分の集団と比較し，BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者の割合が高く，HeFH と診断された被験者の割合，糖尿病を合併している被験者の割合，ベースライン時の LDL-C の平均値が低かった。

No or Low-Dose Statin 統合（1002-046，1002-048）では，人口統計学的及び他の基準値の特性，及びベースラインの疾患特性はベムペド酸群とプラセボ群とで同様であった。検証試験（346-102-00002）のスタチン不耐の集団と比較し，男性の割合，BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者の割合が高く，ベースライン時の LDL-C の平均値が低かった。

CVOT 試験（1002-043）では，人口統計学的及び他の基準値の特性，及びベースラインの疾患特性はベムペド酸群とプラセボ群とで同様であった。性別は男性の割合が 51.8%，年齢は 65.5 ± 8.97 歳（平均値 ± SD）で白人の割合は 91.1%，非ヒスパニックの割合は 83.3%であり，BMI は 29.92 ± 5.222 kg/m^2（平均値 ± SD）で肥満（BMI：30 kg/m^2 以上）に分類された被験者が多かった（44.2%）。過去に心血管イベントが認められた被験者は 69.9%であり，被験者の大部分は高血圧を有し（85.0%），軽度の腎機能障害（eGFR：60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73

m^2 未満）（61.6%）を有していた。糖尿病を合併している被験者の割合は 45.6%であった。被験者の 22.7%がスタチンを，11.5%がエゼチミブを服用していた。ベースライン時の LDL-C の平均値は 139.0 mg/dL であった（2.7.3.3.1.3 参照）。

2.5.4.3.3　有効性成績

本項では，検証試験（346-102-00002）及び海外第 III 相 Pivotal 試験（1002-047，1002-040，1002-046，1002-048）の統合解析の結果を 2.5.4.3.3.1 及び 2.5.4.3.3.2 に提示した。また，心血管イベントの抑制を評価した CVOT 試験（1002-043）の試験成績を 2.5.4.3.3.3 に提示した。

2.5.4.3.3.1　主要評価項目

検証試験（346-102-00002）では，主要評価項目である LDL-C のベースラインから Week 12 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-C 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%）$p < 0.001$，以下同様］（表 2.7.3.3.2-1 参照）。スタチン反応別の LDL-C のベースラインから Week 12 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-C の低下が認められた［スタチン効果不十分：−20.17%（−25.82%，−14.53%）$p < 0.001$，スタチン不耐：−25.77%（−36.61%，−14.92%）$p < 0.001$］（表 2.7.3.3.2-2 参照）。また，LDL-C の時期別変化率では，LDL-C の低下は Week 2 の早期から認められ，Week 12 まで持続することが確認された（表 2.7.3.6-4 及び図 2.7.3.3.2-1 参照）。スタチン反応別での結果でも同様の結果が認められた（表 2.7.3.6-5，図 2.7.3.3.2-2，及び図 2.7.3.3.2-3 参照）。

High-Risk/Long-Term 統合（1002-047，1002-040）では，LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率は，ベムペド酸群で−16.0%，プラセボ群で 1.8%であり，プラセボ群と比較してベムペド酸群で LDL-C の低下が認められた［−17.8%（−19.473%，−16.027%）$p < 0.001$］（表 2.7.3.3.2-3 参照）。LDL-C の低下は，Week 4 から認められ，Week 52 の試験終了時まで持続した（図 2.7.3.3.2-4 参照）。

No or Low-Dose Statin 統合（1002-046，1002-048）では，LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率は，ベムペド酸群で−23.0%，プラセボ群で 1.5%であり，プラセボ群と比較してベムペド酸群で LDL-C の低下が認められた［−24.5%（−27.836%，−21.113%）$p < 0.001$］（表 2.7.3.3.2-4 参照）。LDL-C の低下は，Week 4 から認められ，試験終了時まで持続した（図 2.7.3.3.2-5 参照）。

以上，国内試験では，ベムペド酸は高 LDL コレステロール血症患者に対して，スタチン反応の違いに関わらず LDL-C を低下させた。また，ベムペド酸の効果は投与後早期から認められた。海外第 III 相 Pivotal 試験の統合解析でも，LDL-C の低下が認められており，国内の試験成績を用いた有効性評価を支持するものであった。

2.5.4.3.3.2　副次的評価項目

(1)　non-HDL-C，TC，apo B，hs-CRP，及び HbA1c のベースラインから Week 12 までの変化率

国内試験では，non-HDL-C，TC，apo B，hs-CRP，及び HbA1c のベースラインから Week 12 までの変化率（最小二乗平均値）を評価した。プラセボ群と比較してベムペド酸群では non-HDL-C，TC，及び apo B の低下が認められた［ベムペド酸群での変化率，プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p 値，以下同様；non-HDL-C：−20.33%，−17.57%（−22.03%，−13.12%）$p < 0.001$；TC：−16.36%，−14.13%（−17.79%，−10.47%）$p < 0.001$；apo B：−18.10%，−17.43%（−21.97%，−12.89%）$p < 0.001$］。HbA1c の変化率の値は，プラセボ群とベムペド酸群の間で大きな違いはなかった［−0.87%，−1.03%（−2.56%，0.50%）$p = 0.183$］。hs-CRP は低下傾向が認められなかったが［15.40%，−104.20%（−273.01%，64.60%）$p = 0.223$］，感度分析として行った正規性を仮定していないロバスト回帰分析の結果では，正規性を仮定した結果と異なる傾向を示した［プラセボ群との群間差（95%信頼区間），−26.57%（−47.77%，−5.37%）］。なお，ベースラインから Week 12 までの hs-CRP の変化率の中央値は，ベムペド酸群で−21.04%であり，ロバスト回帰分析の結果から hs-CRP の低下作用が示唆された（2.7.3.3.2.2 参照）。

スタチン反応別の結果は，いずれの項目も同様の傾向が認められた（2.7.3.3.2.2 参照）。

海外第 III 相 Pivotal 試験の統合解析では，non-HDL-C，TC，apo B，及び hs-CRP のベースラインから Week 12 までの変化率を評価した。High-Risk/Long-Term 統合（1002-047，1002-040），No or Low-Dose Statin 統合（1002-046，1002-048）共に，いずれの項目もプラセボ群と比較してベムペド酸群で低下が認められた（2.7.3.3.2.2 参照）。

以上，国内試験では，ベムペド酸は高 LDL コレステロール血症患者に対して，non-HDL-C，TC，及び apo B を低下させた。HbA1c の変化率の値は，プラセボ群とベムペド酸群の間で大きな違いはなかった。hs-CRP は，正規性を仮定していないロバスト回帰分析の結果では，ベムペド酸による低下作用が示唆された。海外第 III 相 Pivotal 試験の統合解析では，non-HDL-C，TC，及び apo B の低下が認められており，hs-CRP でもロバスト回帰分析と同様の正規性を仮定していない解析により低下が認められていた。いずれの項目の結果も，国内試験と海外第 III 相 Pivotal 試験の統合解析で同様の傾向であり，国内の試験成績を用いた有効性評価を支持するものであった。

(2)　Week 12 の LDL-C が脂質管理目標値に達した被験者の割合

Week 12 の LDL-C がリスク区分別の脂質管理目標値に達した被験者の割合は，ベムペド酸群で 62.5%（30/48 例）であり，プラセボ群 8.3%（4/48 例）と比較して高かった［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p 値，54.2%（38.4%，69.9%）$p < 0.001$，以下同様］。また，スタチン反応別の Week 12 の LDL-C がリスク区分別の脂質管理目標値に達した被験者の割合は，スタチン効果不十分の集団でベムペド酸群 63.9%（23/36 例），プラセボ群 8.3%（3/36 例），スタチン不耐の集団でベムペド酸群 58.3%（7/12 例），プラセボ群 8.3%（1/12 例）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高かった［スタチン効果不十分：55.6%（35.3%，72.5%）$p < 0.001$，スタチン不耐：50.0%（12.1%，79.1%）$p = 0.027$］（2.7.3.3.2.3 参照）。

以上，ベムペド酸は高 LDL コレステロール血症患者に対して，臨床的に意味のある LDL-C の低下を示した。

2.5.4.3.3.3　心血管イベント

CVOT 試験（1002-043）の主要評価項目である MACE-4（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，又は冠動脈血行再建術の複合エンドポイント）が試験期間中に 1 度でも発現した被験者の割合は，ベムペド酸群で 11.7%（819/6992 例），プラセボ群で 13.3%（927/6978 例）であった。プラセボ群に対するベムペド酸群の MACE-4 の初発リスクのハザード比は 0.87［（95%信頼区間）p 値（以下，同様），（0.79，0.96）p = 0.0037］となり，ベムペド酸の投与により統計学的に有意なリスクの減少が認められた。

主な副次的評価項目のうち，プラセボ群に対するベムペド酸群の MACE-3（心血管死，非致死性心筋梗塞，又は非致死性脳卒中の複合エンドポイント），致死性及び非致死性心筋梗塞，及び冠動脈血行再建術の初発リスクのハザード比は，それぞれ 0.85［（0.76，0.96）p = 0.0058］，0.77［（0.66，0.91）p = 0.0016］，及び 0.81［（0.72，0.92）p = 0.0013］となり，ベムペド酸の投与により有意なリスクの減少が認められた。致死性及び非致死性脳卒中の初発までの時間ではプラセボ群とベムペド酸群の間に有意差は認められなかった。心血管死までの時間及び死亡までの時間については，治療効果は認められなかった。なお，初回評価時期である Month 3 よりプラセボ群と比較してベムペド酸群で LDL-C の低下が認められた。ベムペド酸群の LDL-C の値は投与期間を通して低かった（2.7.3.3.2.4 参照）。

以上，ベムペド酸は，スタチン不耐の高 LDL コレステロール血症患者に対して，LDL-C を低下させると共に，MACE-4（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，又は冠動脈血行再建術の複合エンドポイント）のリスクを減少させることが確認された。

2.5.4.4　部分集団解析（特別な集団での有効性）

用量検討試験（346-102-00001）と検証試験（346-102-00002）の統合解析（以降，プラセボ対照試験統合）データを用いて LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率を部分集団（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-C のベースライン値，スタチン反応，スタチン使用の有無，スタチン強度，スタチンの種類）で解析した。

また，High-Risk/Long-Term 統合（1002-047，1002-040），No or Low-Dose Statin 統合（1002-046，1002-048）データを用いて LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率を部分集団［性別，年齢，人種，民族，地域，ベースライン時の BMI，ベースライン時の eGFR 値，HeFH の有無（High-Risk/Long-Term 統合のみ），ASCVD の有無（High-Risk/Long-Term 統合のみ），糖尿病の有無，LDL-C のベースライン値，ベースライン時のスタチン使用の有無（No or Low-Dose Statin 統合のみ），ベースライン時のスタチン強度（High-Risk/Long-Term 統合のみ），ベースライン時のスタチンの種類（High-Risk/Long-Term 統合のみ），ベースライン時のエゼチミブの使用の有無］で解析した。

国内試験では，該当症例がない又は複数症例の該当がなかった場合を除き，ベムペド酸群ではプラセボ群に比べ，いずれの部分集団でも一貫した LDL-C の低下が認められた。海外第 III 相 Pivotal 試験の統合解析でも，ベムペド酸群では，いずれの部分集団でも一貫した LDL-C の低下

が認められており，国内の試験成績を用いた有効性評価を支持するものであった（2.7.3.3.3 参照）。

2.5.4.5　推奨用法・用量

2.5.4.5.1　用法

検証試験（346-102-00002）及び長期試験（346-102-00003）は海外と同様に，ベムペド酸を 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，安全性，長期投与時の有効性の持続，及び長期投与時の安全性が確認できたため，本剤は 1 日 1 回経口投与することが妥当であると判断した。

2.5.4.5.2　用量

用量検討試験（346-102-00001）では，LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率はベムペド酸 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-C 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。これら用量検討試験（346-102-00001）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，検証試験（346-102-00002）で検討するベムペド酸の用量は 180 mg/日とした（2.7.3.4.2 参照）。

検証試験（346-102-00002）では，主要評価項目である LDL-C のベースラインから Week 12 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-C 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%）$p < 0.001$］（2.5.4.3.3.1 参照）。有害事象の発現割合は，ベムペド酸群とプラセボ群とで大きく異ならず，死亡，重篤な有害事象，及び重症度が高度の有害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（2.7.3.4.2 参照）。

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-C の低下が認められた（2.5.4.3.3.1 参照）。

プラセボ対照試験統合（346-102-00001，346-102-00002）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-C 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-C 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-C 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影響を及ぼす因子は認められなかった（2.5.4.4，2.7.4.5.1，及び 2.7.4.5.2 参照）。

長期試験（346-102-00003）では，ベムペド酸 180 mg/日を投与した結果，LDL-C の低下が投与

期間を通じて持続することが示された（2.5.4.6 参照）。有害事象の発現割合は全体で 83.8%（109/130 例）であり，死亡は報告されず，重篤な有害事象は 8 例認められたが，いずれも治験薬との関連性はなしと判断された。また，重症度が高度の有害事象も認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 4.6%であった。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（2.7.3.4.2 参照）。

以上より，本剤の推奨用量は 180 mg/日とすることが妥当であると判断した。

2.5.4.6　効果の持続

国内で実施した長期試験（346-102-00003），海外で実施した High CV Risk/Long-Term 試験 2 試験（1002-047，1002-040），No or Low-Dose Statin 試験（1002-046），OLE 試験（1002-050），及び CVOT 試験（1002-043）の結果を記載した。

国内で実施した長期試験（346-102-00003）では，投与期間を通し Week 4 から認められた LDL-C の低下は持続していた。また，スタチン反応別の結果は，全体の結果と同様の傾向であった（2.7.3.5.1 参照）。

海外で実施した 1002-047 試験，1002-040 試験，及び 1002-046 試験のいずれの試験でも，LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率より，ベムペド酸群で統計学的に有意な LDL-C の低下が認められた。投与期間が 52 週間である 1002-047 試験及び 1002-040 試験，並びに投与期間が 24 週間である 1002-046 試験では，Week 12 で認められた効果が投与期間を通し持続していることが示された。投与期間が 78 週間である OLE 試験（1002-050）では，1002-040 試験のベムペド酸群からの継続例，プラセボ群からの継続例いずれの集団でも投与期間を通し効果の持続が示された。CVOT 試験（1002-043）では，初回評価時期である Month 3 より LDL-C の低下が認められ，ベムペド酸群の LDL-C の値は投与期間を通して低かった（2.7.3.5.2 参照）。

以上，国内及び海外試験の結果より，ベムペド酸の長期投与により効果が持続することが示され，耐薬性は認められないと考えられた。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価の概略

2.5.5.1.1　安全性評価に用いた臨床試験及び安全性成績

ベムペド酸の安全性は，主に国内で高 LDL コレステロール血症患者を対象に実施した用量検討試験（346-102-00001），検証試験（346-102-00002），及び長期試験（346-102-00003）の 3 試験（いずれも評価資料）の安全性成績に基づいて評価した。また，安全性を評価するうえで参考とした海外で実施した臨床試験は，海外第 III 相 Pivotal 試験 4 試験（1002-040，1002-046，1002-047，1002-048）を統合解析した安全性成績，1002-040 試験からの継続例を対象とした OLE 試験（1002-050），及び CVOT 試験（1002-043）であった。

表 2.5.5.1-1　　安全性評価に用いた安全性成績

データセット	対象	試験デザイン	ベムペド酸の投与量	投与期間	安全性解析対象例数
国内試験（評価資料）					
プラセボ対照試験統合（346-102-00001，346-102-00002）	高 LDL コレステロール血症患者（スタチン効果不十分/スタチン不耐）	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	60 mg/日 120 mg/日 180 mg/日	12 週間 （治療期）	ベムペド酸 60 mg 群：47 例 ベムペド酸 120 mg 群：46 例 ベムペド酸群 [a]：96 例 プラセボ群 95 例
長期試験（346-102-00003）	高 LDL コレステロール血症患者（スタチン効果不十分/スタチンによる治療が困難 [b]）	多施設共同 非盲検 非対照	180 mg/日	52 週間	ベムペド酸全体：130 例 新規例：101 例 継続例：29 例 [c]
海外試験（参考資料）					
海外第 III 相試験全体（1002-040，1002-046，1002-047，1002-048）[d]	高 LDL コレステロール血症患者（最大耐用量のスタチン投与 [e]：1002-047，1002-040，スタチン不耐：1002-046，1002-048）	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	180 mg/日	12 週から 52 週間 （治療期）	ベムペド酸群：2424 例 プラセボ群：1197 例
OLE 試験（1002-050）[f]	高 LDL コレステロール血症患者（最大耐用量のスタチン投与 [e]，1002-040 試験からの継続例）	多施設共同 非盲検	180 mg/日	78 週間	ベムペド酸全体：1462 例 040 試験のベムペド酸群からの継続例：970 例 040 試験のプラセボ群からの継続例：492 例
CVOT 試験（1002-043）[g]	高 LDL コレステロール血症患者（スタチン不耐）	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	180 mg/日	最短 24 ヵ月から 最長 72 ヵ月間 （治療期）	ベムペド酸群：7001 例 プラセボ群：6964 例

[a] 本項では，ベムペド酸 180 mg 群をベムペド酸群と表記し，ベムペド酸群とプラセボ群の成績を提示した。

[b] スタチンによる治療が困難な被験者の全例がスタチン不耐であり，スタチン不耐患者の成績として扱った。

[c] 検証試験（346-102-00002）からの継続例。

[d] 海外承認申請時に提出された統合解析データ（ISS，資料番号 5.3.5.3-04）より引用した。ISS では，海外第 III 相試験全体に加え，High-Risk/Long-Term 統合（1002-040，1002-047），No or Low-Dose Statin 統合（1002-046，1002-048），及び海外第 II 相試験全体（海外第 II 相試験 10 試験統合）が解析された。

[e] スタチン効果不十分患者として扱った。
[f] 海外申請時は中間データを用いたが，本邦申請時は最終試験成績を提示した。
[g] MACE を有効性評価項目として評価したことから，安全性の概括評価では，MACE 以外の重要な安全性成績の提示に留め，MACE は参考情報として補足した。

2.5.5.2　被験者集団の特徴及び曝露状況

2.5.5.2.1　曝露状況

プラセボ対照試験統合での治験薬への曝露期間の平均値は，ベムペド酸群とプラセボ群で同様であった（表 2.7.4.1.2-1 参照）。長期試験では，曝露期間は 350.6 ± 57.99 日（平均値 ± SD，以下同様）で，曝露期間別の被験者の割合でみると，多くの被験者（94.6%，123/130 例）が治験薬を 337 日以上投与されていた（表 2.7.4.1.2-2 参照）。

海外第 III 相試験全体での治験薬の平均曝露期間は，ベムペド酸群とプラセボ群で同様であり，いずれの群も曝露期間が 48 週以上であった被験者の割合は半数を超えていた（表 2.7.4.1.2-3，表 2.7.4.1.2-4 参照）。OLE 試験のベムペド酸全体での曝露期間の中央値は，546.0 日であった（表 2.7.4.1.2-5 参照）。

2.5.5.2.2　人口統計学的特性及びその他の特性

プラセボ対照試験統合では，人口統計学的及びその他の特性は，ベムペド酸群及びプラセボ群で同様であった。ベースラインの疾患特性及び高コレステロール血症治療薬使用の有無の割合は，ベムペド酸群及びプラセボ群で大きく異ならなかった。安全性解析対象集団 284 例の平均年齢は 62.2 歳，75 歳以上の被験者（検証試験のみで組入れ）の割合は 7.4%であった。男性の割合が 60.9%であった（表 2.7.4.1.3-1 参照）。ベースライン時の LDL-C の平均値は 135.08 mg/dL，HeFH と診断された被験者は 24.3%，リスク区分は冠動脈疾患の既往あり又は HeFH の割合が最も高かった。糖尿病を合併している割合は 45.4%であった。スタチン反応の内訳は，スタチン効果不十分が 77.8%，スタチン不耐が 22.2%であった（表 2.7.4.1.3-2 参照）。スタチンを使用していた被験者の割合は 83.5%，エゼチミブを使用していた被験者の割合は 30.6%であった（表 2.7.4.1.3-3 参照）。長期試験のベムペド酸全体 130 例の平均年齢は 62.0 歳，75 歳以上の被験者の割合は 13.1%であった。男性の割合が 56.9%であった（表 2.7.4.1.3-4 参照）。ベースライン時の LDL-C の平均値は 132.9 mg/dL，HeFH と診断された被験者は 26.2%，リスク区分は冠動脈疾患の既往あり又は HeFH の割合が最も高かった。糖尿病を合併している割合は 46.9%であった。スタチン反応の内訳は，スタチン効果不十分が 79.2%，スタチンによる治療が困難が 20.8%であった（表 2.7.4.1.3-5 参照）。なお，スタチンによる治療が困難な被験者の全例がスタチン不耐患者であった（2.7.4.1.3 (1) (b)参照）。スタチンを使用していた被験者の割合は 83.1%，エゼチミブを使用していた被験者の割合は 30.8%であった（表 2.7.4.1.3-6 参照）。

海外第 III 相試験全体での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，投与群間で同様であった。OLE 試験は，海外第 III 相試験全体に含まれている 1002-040 試験を完了した被験者が組入れられる試験であり，OLE 試験ベースライン時点での LDL-C の平均値が親試験（1002-040 試験）の治験薬投与の影響で低かったことを除き，被験者背景に大きな違いはなかった（2.7.4.1.3 (2)参照）。

2.5.5.3　比較的よくみられる有害事象

プラセボ対照試験統合での有害事象及び副作用の発現割合は，プラセボ群と比較してベムペド酸群で高かったものの，すべて軽度又は中等度の事象であった（ベムペド酸群：有害事象 57.3%，

副作用 13.5%；プラセボ群：有害事象 44.2%，副作用 4.2%，以下同順）。ベムペド酸群の 5%以上に発現した有害事象は上咽頭炎（8.3%，8/96 例；5.3%，5/95 例），肝機能異常（6.3%，6/96 例；1.1%，1/95 例）及び関節痛（5.2%，5/96 例；0%，0/95 例）であった（表 2.7.4.2.1-1，表 2.7.4.2.1-4）。ベムペド酸群で 5%以上に発現した副作用はなかった（表 2.7.4.7.1-1）。長期試験のベムペド酸全体での有害事象及び副作用の発現割合は，83.8%及び 14.6%であり，全体の 5%以上に発現した事象は，有害事象が上咽頭炎，ＣＯＶＩＤ－１９，背部痛，高尿酸血症，関節痛，咽頭炎，血中尿酸増加，及び高血圧で，副作用が高尿酸血症であった（表 2.7.4.2.1-2，表 2.7.4.2.1-5，表 2.7.4.7.1-2）。

海外第 III 相試験全体での有害事象の発現割合は，投与群間で同程度であった。ベムペド酸群で 2%以上に発現し，かつプラセボ群と比較して発現割合が 1%以上高かった事象は，筋痙縮，四肢痛，血中尿酸増加であった。副作用の発現割合は投与群間で大きな違いはなく，プラセボ群と比較してベムペド酸群で発現割合が 1%を超えて高かった事象は，血中尿酸増加のみであった。OLE 試験のベムペド酸全体の 5%以上に発現した有害事象は，上咽頭炎及び尿路感染のみであった。CVOT 試験のいずれかの投与群で 10%以上に発現した有害事象（治験責任医師等が報告した有害事象に加え，独立臨床評価項目委員会が MACE 以外と判定した事象を含む）は，ＣＯＶＩＤ－１９，高血圧，高尿酸血症であり，高尿酸血症はベムペド酸群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった（2.7.4.2.1.1 (2)参照）。

国内試験と海外試験での有害事象及び副作用の発現傾向をみると，プラセボ対照試験統合での発現割合は，ベムペド酸群でプラセボ群と比較して高かったものの，海外第 III 相試験全体と比較するといずれも低く，長期試験と OLE 試験での有害事象及び副作用の発現割合は大きな違いはなかった（2.7.4.2.1.1 (1)参照）。また，国内試験では，高度な事象は発現しなかった。なお，最も発現割合が高かった有害事象は，国内試験及び CVOT 試験を除く海外試験では上咽頭炎であり，CVOT 試験ではＣＯＶＩＤ－１９であった。

2.5.5.4　死亡，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象

2.5.5.4.1　死亡

国内試験では，死亡に至った有害事象は発現しなかった。

海外第 III 相試験全体では，ベムペド酸群の 0.8%（19/2424 例）及びプラセボ群の 0.3%（4/1197 例）に死亡に至った有害事象が発現した。いずれの事象も関連する基礎疾患やリスク因子を有する被験者で認められたことから，治験薬との関連性は否定された。OLE 試験では，ベムペド酸全体の 0.9%（13/1462 例）に死亡に至る有害事象が認められたが，いずれも治験薬との関連性は否定された。CVOT 試験で発現した死亡に至った有害事象の発現割合は，投与群間で同程度であり，心血管死の発現割合はベムペド酸群で 3.8%（269/6992 例），プラセボ群で 3.7%（257/6978 例）であった（2.7.4.2.1.2 参照）。

2.5.5.4.2　重篤な有害事象

プラセボ対照試験統合での重篤な有害事象の発現は，ベムペド酸群とプラセボ群で各 1 例であった。長期試験では，8 例に重篤な有害事象が発現したが，2 例以上に発現した事象はなく，転

帰は軽快の 1 例を除き，すべて回復で，治験薬との関連性はなしと判断された。

海外第 III 相試験全体で発現した重篤な有害事象の割合は，ベムペド酸群及びプラセボ群で同程度であり，投与群間の発現割合に 1%以上の差があった事象はなかった。OLE 試験のベムペド酸全体で 1%以上に発現した重篤な有害事象は，発現割合が高かった順に冠動脈疾患，肺炎，狭心症，心房細動であったが，いずれの事象も 2%未満であった。CVOT 試験で発現した MACE 以外の重篤な有害事象の発現割合は，投与群間で同程度であった。心血管死を含む MACE と判定された事象全体（MACE-5）の発現割合は，ベムペド酸群で 11.9%，プラセボ群で 13.6%であった（2.7.4.2.1.3 参照）。

2.5.5.4.3　　投与中止に至った事象

プラセボ対照試験統合での投与中止に至った有害事象の発現割合は，ベムペド酸群及びプラセボ群で同程度であり低かった。長期試験では，投与中止に至った有害事象は 4.6%に発現した。転帰は，ほとんどの事象が回復又は軽快であった。

海外第 III 相試験全体で発現した投与中止に至った有害事象の割合は，ベムペド酸群で 11.3%，プラセボ群で 7.8%であった。投与群間の発現割合に 1%以上の差があった事象はなかった。OLE 試験のベムペド酸全体で投与中止に至った有害事象は 7.8%に発現した。最も発現割合が高かった事象は筋肉痛（0.6%）であった（2.7.4.2.1.4 参照）。

2.5.5.5　　投与期間と有害事象との関連

投与期間と有害事象の関連は，国内試験の結果から評価した。プラセボ対照試験統合で有害事象の発現割合が最も高かった初回発現時期は，ベムペド酸群及びプラセボ群のいずれも投与開始～投与 28 日であり，発現割合も同程度であった（ベムペド酸群：25.0%，プラセボ群 26.3%）。また，比較的よくみられた有害事象である上咽頭炎，肝機能異常，関節痛の発現時期に明らかな偏りは認められなかった。長期試験のベムペド酸全体では，有害事象の発現割合が最も高かった初回発現時期は，投与 85 日～投与 168 日で，発現割合は 24.2%（31/128 例）であった。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（2.7.4.2.1.1 (4)参照）。

2.5.5.6　　注目すべき有害事象

ベムペド酸の安全性評価のために設定した注目すべき有害事象は，本概要では特に着目した以下の 6 項目について記載した。心血管イベント（2.7.4.1.1.2 (3) (b) iii)参照）は海外試験のみで評価したことから，海外試験の結果を補足した。その他の注目すべき有害事象に関しては，ベムペド酸群とプラセボ群で発現割合に大きな違いは認められず，特記すべき安全性上の懸念はないと考える（2.7.4.2.1.5 (1)参照）。

2.5.5.6.1　　心血管イベント

国内試験では心血管イベントの評価は行わず，器官別大分類「心臓障害」に分類される事象の発現割合を検討した。プラセボ対照試験統合では，ベムペド酸群に「心臓障害」に分類される事象は発現しなかった。長期試験のベムペド酸全体での発現割合は低かった。重篤，高度及び投与中止に至った事象はなかった（2.7.4.2.1.5 (1) (a)参照）。

海外試験での心血管イベントの発現割合は，海外第 III 相試験全体ではベムペド酸群とプラセボ群で同程度であり，OLE 試験では 2%以上の被験者に認められた事象は，冠動脈の血行再建術のみであった（2.7.4.2.1.5 (2) (a)参照）。ベムペド酸の投与により，心血管イベントの発現割合は増加しなかった。

MACE-4 の初回発現までの期間を評価した CVOT 試験では，ベムペド酸の投与により，統計学的に有意な心血管イベント発現リスクの減少が認められた（2.5.4.3.3.3）。

2.5.5.6.2　糖尿病

糖尿病関連有害事象は，プラセボ対照試験統合では認められなかった。長期試験のベムペド酸全体での発現割合は 6.9%であった。重篤，高度及び投与中止に至った事象はなかった（2.7.4.2.1.5 (1) (c)参照）。

ベムペド酸の投与により，糖尿病に関連した事象の発現が高まる可能性は低いと考えられる。

2.5.5.6.3　肝機能障害

肝機能障害関連有害事象の発現割合は，プラセボ対照試験統合では，プラセボ群と比較してベムペド酸群で高かった（ベムペド酸群 10.4%，プラセボ群 3.2%，以下同順）。ベムペド酸群でプラセボ群の 2 倍以上発現割合が高かった事象は，肝機能異常であった。投与中止に至った事象は，肝機能異常がベムペド酸群及びプラセボ群の各 1 例（1.0%，1.1%）であった。ベムペド酸群で発現した事象は，すべて軽度であった。長期試験のベムペド酸全体で肝機能障害関連有害事象が 4.6%（6 例）に認められ，2.3%（3 例）が肝機能異常を発現した。肝機能異常及び肝機能検査値上昇の各 1 例（各 0.8%）が治験薬の投与中止に至った（2.7.4.2.1.5 (1) (d)参照）。Hy’s Law の基準に合致した被験者は認められなかった（2.7.4.3.1.2 参照）。なお，海外試験での肝機能障害関連有害事象の発現割合は，国内試験と比較して低かった（2.7.4.2.1.5 (2) (d)参照）。

ベムペド酸の投与により重篤な肝毒性が引き起こされる可能性は低く，発現が想定される肝機能異常関連有害事象も，重症度は低く問題なく投与を継続できる程度と考えられる。

2.5.5.6.4　筋障害

筋障害関連有害事象の発現割合は，プラセボ対照試験統合ではベムペド酸群とプラセボ群で同程度であった。投与中止に至った血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 例に発現したが，転帰は回復であった。筋障害関連有害事象の発現割合は，長期試験のベムペド酸全体では 7.7%（10 例）であり，最も発現割合の高かった事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2.3%，3 例）であった。軽度の筋力低下 1 例が重篤と判断されたが転帰は回復であった。高度な事象はなかった（2.7.4.2.1.5 (1) (e)参照）。

ベムペド酸の投与により，筋障害に関連した事象の発現割合が高まる可能性は低いと考えられる。

2.5.5.6.5　尿酸値上昇

尿酸値上昇関連有害事象の発現割合は，プラセボ対照試験統合では，ベムペド酸群のみで発現した（5.2%）。長期試験のベムペド酸全体では，尿酸値上昇関連有害事象は 12.3%（16 例）に発

現した。尿酸値上昇に伴い痛風に進行した症例は 2 例（1.5%）のみであった。重篤，高度と判定された事象はなかった。投与中止に至った有害事象が，プラセボ対照試験統合ではベムペド酸群で軽度の高尿酸血症 1 例（1.0%），長期試験では中等度の痛風 1 例（0.8%）に認められたが，いずれも転帰は回復であった（2.7.4.2.1.5 (1) (h)参照）。なお，海外試験での尿酸値上昇関連有害事象の発現割合は，海外第 III 相試験全体とプラセボ対照試験統合で同程度であり，長期試験と比較して OLE 試験では低かった（2.7.4.2.1.5 (2) (h)参照）。

国内試験の臨床検査結果（2.5.5.7.1.1）もふまえると，ベムペド酸の投与により臨床的に問題となるほどの尿酸値の上昇が生じることはまれと考えられるものの，作用機序からベムペド酸投与により尿酸値が上昇する可能性があるため，添付文書での注意喚起が必要と考える。

2.5.5.6.6　腱断裂/腱障害

腱断裂/腱障害関連有害事象は，長期試験でのみ 2.3%（3 例）に発現した。副作用は認められず，転帰は肩回旋筋腱板症候群 1 例を除き，回復が確認された。重篤，高度，投与中止に至った有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.5 (1) (j)参照）。

ベムペド酸群の投与により，腱断裂に関連した事象の発現割合が高まる可能性は低いと考えられる。

2.5.5.7　臨床検査，バイタルサイン，心電図検査の評価結果

本項は，国内試験の結果を中心に評価した。臨床検査の成績は，海外試験の結果も参考として提示した。バイタルサイン，体重及び心電図の成績は，国内検証試験及び長期試験の結果から評価した。

2.5.5.7.1　臨床検査

2.5.5.7.1.1　国内試験

プラセボ対照試験統合のベムペド酸群で，臨床的に重要な変動の基準に合致した被験者の割合が 5%以上かつプラセボ群と比較して 5%以上高かった臨床検査項目は，HDL-C 及びヘモグロビン値のみであった。ヘモグロビン値の変動を示した被験者は，いずれもベースライン時点でヘモグロビン値が基準値下限を下回っており，これらの変動に関連した有害事象は，ベムペド酸群での貧血 1 例のみであった。

長期試験のベムペド酸全体で 5%以上の被験者が臨床的に重要な変動の基準に合致した項目は，脂質パラメータ（LDL-C，TC，HDL-C，TG），血糖値，尿蛋白，AST，ヘマトクリット，カルシウムであった。これらは，主に一過性の上昇であったことに加え，脂質パラメータでは治験期間を通して変動の基準に合致していた被験者や，ベムペド酸による改善過程で変動を認めた被験者，血糖値では治験期間を通して高値を示した被験者も含まれていた（2.7.4.3.1.2 参照）。

2.5.5.7.1.2　海外試験

海外第 III 相試験全体の投与群間で，臨床的に重要な臨床検査値の変動を認めた被験者の割合を比較した。血中尿素窒素及び血清尿酸値では，投与後のいずれかの時点で基準値上限を超えた被験者の割合がベムペド酸群でプラセボ群と比較して高かったものの，平均変化量の推移を確認

すると投与終了後にはベースラインのレベルに戻っており，可逆的な変化と考えられた。

OLE 試験のベムペド酸全体で臨床的に重要な臨床検査値の変動を認めた項目は多岐にわたっていたものの，これまでの臨床試験結果から想定される範囲内であり，平均変化量の推移から可逆的な変化と考えられた（2.7.4.3.2.1 及び 2.7.4.3.2.2 参照）。

2.5.5.7.2　バイタルサイン，体重，及び心電図

バイタルサイン，体重，及び心電図パラメータの平均変化量で，安全性上問題となる変化は認められなかった。

検証試験で認められた臨床的に重要なバイタルサイン及び体重の変動の割合は，ベムペド酸群及びプラセボ群で同程度であった。

検証試験で認められた臨床的に重要な心電図パラメータの変動及びカテゴリカル変化の割合は，ベムペド酸群及びプラセボ群で同程度であった。

長期試験のベムペド酸全体では，これらの項目に関して長期投与に伴う安全性上の問題は認められなかった（2.7.4.4.1.1 及び 2.7.4.4.2.1 参照）。

2.5.5.8　特別な患者集団及び状況下での安全性

2.5.5.8.1　内因性要因

2.5.5.8.1.1　スタチン反応

国内臨床試験成績では，プラセボ対照試験統合及び長期試験のいずれでもスタチン反応の違いによる明らかな安全性の違いは認められなかった。海外試験の High-Risk/Long-Term 統合（スタチン効果不十分患者）の成績は，海外第 III 相試験全体と同様の傾向を示した。No or Low-Dose Statin 統合（スタチン不耐患者）の成績は，海外第 III 相試験全体で認められた範囲を超えるものではなく，ベムペド酸を投与されたスタチン不耐患者で許容できない安全性上の問題が生じるとは考えられなかった。以上より，ベムペド酸を投与した際の安全性は，スタチン反応の違いにより異なることはないと考えられた（2.7.4.5.1.1 参照）。

2.5.5.8.1.2　その他の内因性要因

高 LDL コレステロール血症患者を対象としたプラセボ対照試験統合，長期試験及び海外第 III 相試験全体又は海外 High-Risk/Long-Term 統合で発現した有害事象を，年齢，性別，BMI，ベースライン時の疾患の有無でサブグループ解析し，各因子の影響を検討した。その結果，有害事象の発現割合が明らかに高くなる因子は認められなかった。

海外の腎機能障害患者対象試験及び血液透析中の末期腎不全患者対象試験より，ベムペド酸 180 mg 単回投与は腎機能障害の程度に関わらず忍容性は良好であった。また，国内外試験の eGFR 別有害事象からも，腎機能障害の程度による発現割合の違いは認められなかった。なお，国内外臨床試験を通じて，重度の腎機能障害患者及び透析中の末期腎不全患者への投与経験は限られている。

海外の肝機能障害対象試験より，肝機能障害の程度と有害事象の発現割合に明確な関連性は認められなかった。なお，重度の肝機能障害患者は検討していない（2.7.4.5.1 参照）。

以上より，添付文書では，重度の腎機能障害患者及び透析中の末期腎不全患者での投与経験が少ない旨及び重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験を実施していない旨を記載する。

2.5.5.8.2　外因性要因

高 LDL コレステロール血症患者を対象としたプラセボ対照試験統合，長期試験及び海外第 III 相試験全体又は海外 High-Risk/Long-Term 統合で発現した有害事象を，スタチン使用の有無，ベースライン時のスタチン強度，ベースライン時のスタチンの種類でサブグループ解析し，各因子の影響を検討した。その結果，有害事象の発現割合が明らかに高くなる因子は認められなかった（2.7.4.5.2 参照）。

2.5.5.9　薬物相互作用

定常状態のベムペド酸 180 mg の 1 日 1 回投与はスタチンと弱い相互作用を示し，特にシンバスタチンヒドロキシ酸（代謝物）の AUC は約 2 倍に増加した。臨床試験ではシンバスタチン 40 mg（本邦未承認用量）の長期併用は検討していないものの，海外 High-Risk/Long-Term 統合でベムペド酸 180 mg を投与された 2009 例のほとんどがスタチンを投与されており，その安全性成績から，スタチンの既知のリスクは，ベムペド酸の投与により上昇しないと考えられた。その他に特段の懸念が必要となるような薬物相互作用の情報は得られていない（2.7.4.5.3 参照）。

2.5.5.10　妊婦，授乳婦

妊婦に関する臨床データはない。妊娠ラットを用いた非臨床試験での所見及びベムペド酸によるコレステロール合成の減少が胎児の発育に影響する可能性に基づき，妊婦又は妊娠の可能性がある女性への使用を禁忌とする。妊娠可能な女性には，本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導する。妊娠期及び授乳期ラットを用いた非臨床試験での所見，及び授乳中の健康女性を対象にヒト乳汁へのベムペド酸の移行の有無を検討した試験で乳汁中へのベムペド酸の移行が認められたことから，ベムペド酸を服用中の授乳婦は授乳しないことが望ましい（2.7.4.5.4 参照）。

2.5.5.11　過量投与

ベムペド酸の臨床用量 180 mg/日を超える 240 mg/日の反復投与が臨床試験で評価されており，安全性上の懸念はなかった。サル又はラットを用いた非臨床試験では，ヒトへ 180 mg/日を投与した際の血漿中曝露量の 9～17 倍高い曝露量で，曝露量に関連した高度な低血糖や致死性の代謝性アシドーシスの所見が認められた。ベムペド酸の過量投与に対する特異的な対処法はない（2.7.4.5.5 参照）。

2.5.5.12　依存性又は乱用を誘発する可能性

ベムペド酸は，薬物乱用に関する活性を持たず，中枢神経系に作用しないことから，薬物乱用を引き起こす可能性はないと考えられる。ベムペド酸の薬物依存性を検討するための臨床試験はこれまで実施していないが，国内外の臨床試験で多幸気分などの薬物乱用を示唆する有害事象の発現は認められておらず，市販後の使用経験でも薬物乱用を示唆する新たな安全性情報は報告さ

れていない（2.7.4.5.6 参照）。

2.5.5.13　離脱症状及び反跳現象

ベムペド酸の離脱症状及び反跳現象を観察する目的の臨床試験は実施していない。国内臨床試験で投与終了後に初回発現した有害事象の割合は，プラセボ対照試験統合のベムペド酸群で 4.8%，プラセボ群で 3.8%であった。ベムペド酸 180 mg 群のみで治験薬の投与期間中には認められず，投与終了後に 2 例以上に発現した事象はなかった。国内長期試験で，治験薬の投与期間中には発現せず，投与終了後に 2 例以上に発現した事象として，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（2 例）が認められたが，いずれも治験薬との関連性はなかった。海外臨床試験では，ベムペド酸による離脱症状又は反跳現象の症状は認められていない。また，市販後の使用経験でも離脱症状や反跳現象を示唆する新たな安全性情報は報告されていない（2.7.4.5.7 参照）。

2.5.5.14　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ベムペド酸による自動車運転及び機械操作への影響，精神機能障害の惹起を示す薬力学的な根拠又は臨床的なエビデンスはない（2.7.4.5.8 参照）。

2.5.5.15　世界での市販後使用経験

当該 PBRER/PSUR の調査単位期間（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に販売されたベムペド酸錠の使用患者数は，各国で 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に曝露されたと考えられるベムペド酸の合計量（mg）を，当該期間の日数と想定 1 日投与量で除し，米国では 14669 人年，欧州連合では 35913 人年，スイスでは 1556 人年，英国では 3403 人年と推計した。重篤な副作用のうち，自発報告で報告数が多かった事象は，浮動性めまい及び頭痛が各 7 件，発疹が 5 件，痛風及び腹部不快感が各 4 件，傾眠，末梢腫脹，血中尿酸増加及び筋肉痛が各 3 件，市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告では 2 件以上で報告された事象はなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに得られた知見では，特記すべき安全性上のリスクは認められていない（2.7.4.6 参照）。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

脂質異常症とは，血液中の LDL-C，TG や HDL-C が基準値から外れた状態とされており，これらの異常は，動脈硬化性疾患の発症と密接に関連している。近年は食の欧米化に伴い，本邦での脂質異常症の患者数は年々増える傾向にあり，2020 年の厚生労働省の調査での患者数は約 401 万人[1]となっている。

脂質パラメータのうち LDL-C が動脈硬化の発症及び進展に関与する最も重要な危険因子の 1 つになると考えられており，動脈硬化性疾患の予防として優先すべきは，LDL-C の管理目標値の達成であるとされている[3]。LDL-C の低下は冠動脈疾患の一次予防及び二次予防に対して有用であることが国内外の複数の大規模試験でも報告されており[3]，高コレステロール血症患者での LDL-C 低下と心血管イベントの減少は相関が認められている。

2.5.6.1.2　現行の治療

現在国内で上市されている，高コレステロール血症を適応症とし主に LDL-C を低下させる薬剤の中ではスタチンが第一選択薬とされている[3]。スタチンにより多くの患者で LDL-C のコントロールが可能となった。一方，国内試験で選択基準及び有効性評価項目の基準として参照した動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年[7]では，リスクの高い患者ではより厳格な LDL-C のコントロールが必要とされている。最新の動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版[3]では，アテローム血栓性脳梗塞がリスク評価に追加され，リスクのある患者がより明確化されたが，リスクの高い患者ではより厳格な LDL-C のコントロールが必要とされていることに変わりはない。これらリスクの高い患者は，スタチンでの治療だけでは LDL-C の管理目標値を達成できない場合があり，その際はスタチンと異なる作用機序の薬剤を用いた併用療法が行われるが，それでもなお LDL-C の管理目標値を達成できない患者が存在する。

また，スタチン投与による筋障害や肝機能障害などの安全性の観点より，スタチンの用量を減量又は投与を中止せざるを得ないスタチン不耐の患者も存在する。スタチン投与時に筋障害又は肝機能障害が発現した場合には，有害事象の程度に応じてスタチンの減量又は中止がなされ，LDL-C の管理目標値を達成できない際は，他のスタチンへの切替え又はスタチン以外の他剤の投与などが推奨されている。

このように，スタチン単剤又は他の薬剤との併用療法を中心とした薬物療法では LDL-C を十分にコントロールできない患者，又はスタチン不耐により必要な用量のスタチンを投与できず LDL-C を十分にコントロールできない患者に対し，新たな作用機序を有する治療薬が求められている。

2.5.6.2　ベネフィット

(1)　LDL-C の低下

検証試験（346-102-00002）の主要評価項目である LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率では，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-C 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%）$p < 0.001$］。スタチン反応別でみても，スタチン効果不十分及びスタチン不耐の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-C の低下が認められた。LDL-C の時期別平均変化率では，Week 2 からプラセボ群と比較してベムペド酸群で LDL-C の低下が認められ，ベムペド酸の効果は早期から発現することが示された。プラセボ対照試験統合（346-102-00001，346-102-00002）で LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率を，家族性高コレステロール血症の有無やスタチン種類別などの部分集団で解析した結果，該当症例がない又は複数症例の該当がなかった場合を除き，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-C の低下が認められた。長期試験（346-102-00003）の LDL-C のベースラインからの変化率は，Week 4 から低下が認められ，投与期間中効果は持続していた。また，検証試験の副次的評価項目として評価した，Week 12 の LDL-C がリスク区分別の脂質管理目標値に達した被験者の割合は，プラセボ群と比較してベムペド酸群で高かった。

以上より，ベムペド酸は高 LDL コレステロール血症患者の LDL-C を低下させることが示され，スタチン反応別でも同様の効果が認められた。LDL-C の低下効果は投与後早期から認められた。また，長期投与でも効果を持続することが示された。さらに，ベムペド酸は心血管イベント発症予防の観点で設定されている，リスク区分別の LDL-C 管理目標値の達成にも貢献できる薬剤であると考えられた。

(2)　心血管イベントに関連する副次マーカーの低下

検証試験（346-102-00002）では non-HDL-C，TC，及び apo B のベースラインから Week 12 までの変化率で，プラセボ群と比較してベムペド酸群で低下が認められた。hs-CRP はロバスト回帰分析の結果で低下傾向が示唆された。

ベムペド酸の投与により，LDL-C 以外の脂質パラメータの non-HDL-C，TC，及び apo B も一貫して低下が認められ，主要評価項目の結果を支持するものであった。また，心血管イベントの発症と関連が報告されている炎症マーカーの hs-CRP についても [11]，ベムペド酸の投与により低下作用が示唆された。

(3)　糖尿病を悪化させない

プラセボ対照試験統合（346-102-00001，346-102-00002）では，糖尿病関連有害事象は発現しなかった。臨床的に重要な血糖値の上昇（空腹時血糖：126 mg/dL 以上又は随時血糖：200 mg/dL 以上）を認めた被験者の割合は，プラセボ群とベムペド酸群で大きな違いはなかった。検証試験（346-102-00002）で副次的評価項目として評価した HbA1c のベースラインから Week 12 までの変化率は，投与群間で大きな違いはなかった。また，ベムペド酸群の血糖値のベースラインからの平均変化量は小さかった。長期試験（346-102-00003）では糖尿病関連有害

事象の発現割合は 6.9%であった。血糖値のベースラインからの平均変化量は小さく，また臨床的に重要な血糖値の上昇を認めた被験者は，ベースラインを含め治験期間を通して高値を示した被験者が多く，その他は一過性の上昇を示した被験者がほとんどであった。

高コレステロール血症は糖尿病を併発していることが多く，糖尿病自体も動脈硬化性疾患の発症の危険因子とされており[3]，プラセボ対照試験統合及び長期試験ではベムペド酸群の約半数の被験者が糖尿病を合併していた。また，市販後は第一選択薬であるスタチンとの併用機会が多いと想定される。スタチンの種類により糖尿病の新規発症リスクを高め，糖尿病患者の血糖コントロールへ影響を及ぼす可能性があるとの報告があるものの[9]，ベムペド酸の投与によって糖尿病関連有害事象の発現割合が高くなることはなく，血糖値及び HbA1c を悪化させることもないため，糖尿病の有無に係わらず高コレステロール血症治療薬として有用であると考える。

(4) 心血管イベントの抑制

スタチン不耐患者を対象とした CVOT 試験（1002-043）では，主要評価項目である MACE-4（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，又は冠動脈血行再建術の複合エンドポイント）が試験期間中に 1 度でも発現した被験者の割合は，ベムペド酸群で 11.7%（819 例），プラセボ群で 13.3%（927 例）であった。プラセボ群に対するベムペド酸群の MACE-4 の初発リスクのハザード比は 0.87［（95%信頼区間）p 値，（0.79，0.96）p = 0.0037］となり，ベムペド酸の投与により統計学的に有意なリスクの減少が認められた。

LDL-C 高値は心血管イベントの発症と密接に関連しており，脂質異常症改善薬の臨床評価に関するガイドライン[10]に「脂質異常症を治療する主たる目的は脳心血管イベントの抑制であり，それらが原因となる死亡を防ぐことである」とされている。CVOT 試験（1002-043）の結果より，ベムペド酸は LDL-C を低下させ，その効果を維持することで，真のエンドポイントである心血管イベント発症のリスクを減少させることが認められた。

2.5.6.3 リスク

(1) 有害事象全般の評価

プラセボ対照試験統合（346-102-00001，346-102-00002）の有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較してベムペド酸群で高かったものの，発現した有害事象はすべて軽度又は中等度であった。死亡は報告されず，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は，ベムペド酸群及びプラセボ群では同程度で低かった。

長期試験（346-102-00003）の有害事象の発現割合は 83.8%であった。死亡は報告されず，8 例に重篤な有害事象が発現したが，いずれも治験薬との関連性はなしと判断され，転帰は軽快の 1 例を除き，すべて回復であった。投与中止に至った有害事象で 2 例以上に発現した事象はなく，投与中止することにより多くの事象は回復又は軽快した。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。

なお，スタチン投与時に最も懸念されている筋障害関連有害事象については，ベムペド酸は骨格筋内では活性化されず骨格筋内の ACL 及びコレステロール合成を阻害しないことより（2.5.1.3），当該リスクは上昇しないと考えられる。プラセボ対照試験統合ではプラセボ群と

ベムペド酸群で筋障害関連有害事象の発現割合は同程度であり，長期試験では 7.7%に発現したものの，高度，投与中止に至った事象はなく，軽度の 1 例が重篤と判断されたが転帰は回復であった。

以上の国内試験の結果から，ベムペド酸投与により特に留意すべき安全性上の重大な懸念事項はなく，安全性上のリスクは低いと考えるものの，ベムペド酸の薬理作用及び海外の添付文書の記載から高尿酸血症に着目し，ベムペド酸の安全性及び忍容性に与える影響を確認した。

(2) 高尿酸血症

ベムペド酸は，尿酸の輸送に関与すると報告されている腎尿細管の OAT2 を阻害するため，尿酸値を上昇させる可能性がある[12,13]。海外試験では第 III 相試験全体（1002-040，1002-046，1002-047，1002-048）で，ベムペド酸群で尿酸の平均値の上昇が認められ，有害事象として痛風の発現割合がプラセボ群と比較してベムペド酸群で高かったことから，高尿酸血症は海外の添付文書で注意喚起されている。

検証試験（346-102-00002）では，ベムペド酸群で尿酸の平均値の上昇が認められたが基準値範囲内での変化であった。プラセボ対照試験統合（346-102-00001，346-102-00002）では，臨床的に重要な尿酸値の変動を認めた被験者はベムペド酸群のみで認められたが，5%未満であり問題となる割合ではなかった。尿酸値上昇関連有害事象はベムペド酸群のみで発現したものの，重篤又は高度と判断されたものはなく，投与中止に至った 1 例は投与中止後に回復が確認された。

長期試験（346-102-00003）では，臨床的に重要な尿酸値の変動を認めた被験者の割合は低く，平均値は基準値範囲内での変化であった。尿酸値上昇関連有害事象が 12.3%に認められたものの，重篤又は高度と判断されたものはなく，投与中止に至った 1 例は投与中止後に回復が確認された。

国内の試験結果から高尿酸血症は忍容性に大きな影響は与えなかったものの，ベムペド酸の薬理作用を鑑み，米国と同様に高尿酸血症をリスクとして添付文書で注意喚起する。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

ベムペド酸はスタチン効果不十分又はスタチン不耐の高 LDL コレステロール血症患者の LDL-C を低下させ，その他の脂質パラメータも低下させることが示された。さらに脂質異常症を治療する主たる目的である心血管イベント発症のリスクを減少させることが示されており，高コレステロール血症患者の治療薬として高いベネフィットを有する。

一方，ベムペド酸投与時に特に留意すべき安全性上の重大な懸念事項はなく，高尿酸血症については添付文書で注意喚起することでリスクを軽減できると考える。

以上より，ベムペド酸のベネフィットはリスクを上回ると判断した。

2.5.7　参考文献

1　厚生労働省．令和 2 年患者調査 傷病分類編（傷病別年次推移表）［internet］．［2024 年 5 月 10 日接続］．接続先：https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/dl/r02syobyo.pdf（資料番号 5.4-01）

2　厚生労働省．令和 4 年（2022）人口動態統計月報年計（概数）の概況［internet］．［2024 年 5 月 10 日接続］．接続先：https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai22/dl/gaikyouR4.pdf（資料番号 5.4-02）

3　日本動脈硬化学会．動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版．日本動脈硬化学会；2022.（要請に応じて提出）

4　Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670-81.（資料番号 5.4-03）

5　Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 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. Circulation. 2019;139(25):e1082-143.（資料番号 5.4-04）

6　Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88.（資料番号 5.4-05）

7　日本動脈硬化学会．動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版．日本動脈硬化学会；2017.（要請に応じて提出）

8　Mitani H, Suzuki K, Ako J, Iekushi K, Majewska R, Touzeni S, et al. Achievement Rates for Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goals in Patients at High Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in a Real-World Setting in Japan. J Atheroscler Thromb. 2023;30(11):1622-34.（資料番号 5.4-06）

9　日本動脈硬化学会．スタチン不耐に関する診療指針 2018．日本動脈硬化学会；2018．（資料番号 5.4-07）

10　厚生労働省．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．薬生薬審発 0706 第 1 号，2021 年 7 月 6 日．（資料番号 5.4-09）

11　Bikdeli B. C-Reactive Protein, Statins and Risk of Vascular Events: A Better Understanding. Cardiovasc Drugs Ther. 2011;25(6):545-9.（資料番号 5.4-08）

12　安西 尚彦，Promsuk J，木村 徹，櫻井 裕之．腎臓の尿酸トランスポーター：最近の進歩．痛風と核酸代謝．2009；33（1）：7-15．（資料番号 5.4-10）

13　Ballantyne CM, Bays H, Catapano AL, Goldberg A, Ray KK, Saseen JJ. Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice. Cardiovasc Drugs Ther. 2021;35(4):853-64.（資料番号 5.4-11）