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）

2.6.6 毒性試験の概要文

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 4
2.6.6 毒性試験の概要文 8
2.6.6.1 まとめ 9
2.6.6.2 単回投与毒性試験 11
2.6.6.2.1 ラットにおける単回経口投与毒性試験（参考資料） 11
2.6.6.2.2 サルにおける単回経口投与毒性試験（参考資料） 12
2.6.6.3 反復投与毒性試験 12
2.6.6.3.1 マウスにおける13週間反復経口投与毒性試験 12
2.6.6.3.2 ラットにおける1ヵ月反復経口投与毒性試験（4週間回復性） 13
2.6.6.3.3 ラットにおける13週間反復経口投与毒性試験（4週間回復性） 16
2.6.6.3.4 ラットにおける26週間反復経口投与毒性試験 17
2.6.6.3.5 サルにおける2週間反復経口投与毒性試験1（参考資料） 19
2.6.6.3.6 サルにおける2週間反復経口投与毒性試験2（参考資料） 20
2.6.6.3.7 サルにおける1ヵ月反復経口投与毒性試験（4週間回復性） 21
2.6.6.3.8 サルにおける13週間反復経口投与毒性試験（4週間回復性） 22
2.6.6.3.9 サルにおける52週間反復経口投与毒性試験 23
2.6.6.4 遺伝毒性試験 25
2.6.6.4.1 細菌を用いた復帰突然変異試験 25
2.6.6.4.2 哺乳類細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験 25
2.6.6.4.3 マウスを用いた骨髄小核試験 26
2.6.6.4.4 ラットを用いた骨髄小核及び肝臓コメット試験 26
2.6.6.5 がん原性試験 26
2.6.6.5.1 マウスにおける104週間反復経口投与がん原性試験 26
2.6.6.5.2 ラットにおける104週間反復経口投与がん原性試験 28
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 30
2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 30
2.6.6.6.2 胚及び胎児発生に関する試験 30
2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 32
2.6.6.6.4 幼若動物を用いた試験 33
2.6.6.7 局所刺激性試験 34
2.6.6.8 その他の毒性試験 34

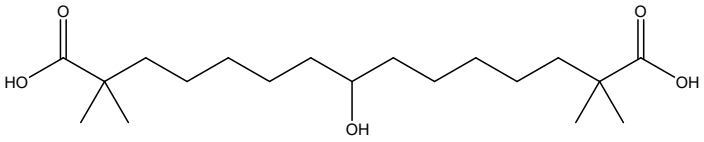
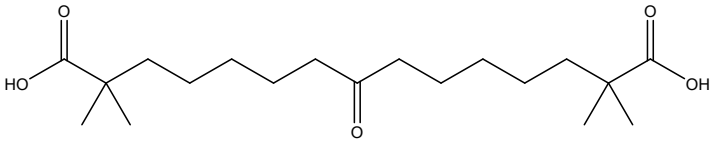
2.6.6.8.1 *in vitro* PPARアッセイ 34
2.6.6.8.2 毒性の発現機序に関する試験 37
2.6.6.8.3 不純物の遺伝毒性評価 44
2.6.6.8.4 併用投与毒性試験 46
2.6.6.8.5 光毒性試験 56
2.6.6.9 考察 57
2.6.6.9.1 単回及び反復投与毒性試験 57
2.6.6.9.2 遺伝毒性試験 62
2.6.6.9.3 がん原性試験 62
2.6.6.9.4 生殖発生毒性試験 64
2.6.6.9.5 幼若動物を用いた試験 64
2.6.6.9.6 その他の試験 64
2.6.6.9.7 併用投与毒性試験 65
2.6.6.10 結論 66
2.6.6.11 図表 67
2.6.6.12 参考文献 67

略号一覧

略号	省略していない表現
A/G	アルブミン/グロブリン
AcAc	アセト酢酸
ACL	アデノシン三リン酸クエン酸リアーゼ
ACOX	アシルコエンザイムAオキシダーゼ
Alb	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{24h}	投与後0時間から24時間までの濃度－時間曲線下面積
β-HBA	β-ヒドロキシ酪酸
C16	炭素数16の脂肪族アシルカルニチン，パルミトイルカルニチン
C2	炭素数2の脂肪族アシルカルニチン，アセチルカルニチン
C4	炭素数4の脂肪族アシルカルニチン
C6	炭素数6の脂肪族アシルカルニチン
Ca	カルシウム
CK	クレアチンキナーゼ
Cl	クロール
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CoA, CoASH	コエンザイムA
Cr	クレアチニン
cTnI	心筋トロポニンI
CYP	チトクロームP450
DCA	ジカルボン酸
DMSO	ジメチルスルホキシド
DNA	デオキシリボ核酸
ECAC	発がん性評価委員会
EFD	胚・胎児発生
ESP15228	ベムペド酸の第1相ケト代謝物
F	雌
F1	第1世代
FDA	米国食品医薬品局
FFA	遊離脂肪酸
FOB	機能観察総合評価

GD	妊娠日数
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
Glob	グロブリン
Glu	グルコース
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GW5	GW501516
GW7	GW7647
Hct	ヘマトクリット
HDL-C	高比重リポ蛋白コレステロール
Hgb	ヘモグロビン
HMG-CoA	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA
ICH	医薬品規制調和国際会議
L:P	乳酸:ピルビン酸
LD	分娩後日数
LDH	乳酸デヒドロゲナーゼ
LDL	低比重リポ蛋白
LDL-C	低比重リポ蛋白コレステロール
LDLR	低比重リポ蛋白受容体
M	雄
Max	最高
MCH	平均赤血球ヘモグロビン
MCV	平均赤血球容積
Min	最小
MNPCE	小核を有する多染性赤血球
MRHD	ヒト最大推奨用量
mRNA	メッセンジャーリボ核酸
MTD	最大耐量
N	番号
Na	ナトリウム
NA	該当せず
NEFA	非エステル化脂肪酸
NOAEL	無毒性量
NZW	ニュージーランドホワイト種
P	ピルビン酸
PCE	多染性赤血球
PDK4	ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ4
PL	リン脂質

PND	出生後日数
PNP	出生前及び出生後の発生
PPAR	ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球
RMI	相対分裂指数
Rosi	ロシグリタゾン
S9	ラットの肝臓から得たポストミトコンドリア上清分画
SD	標準偏差
SDH	ソルビトールデヒドロゲナーゼ
SER	滑面小胞体
sk-TnI	骨格筋トロポニンI
T3	トリヨードチロニン
T4	チロキシン
Tbil	総ビリルビン
TEM	透過電子顕微鏡
TG	トリグリセリド
TK	トキシコキネティクス
TP	総蛋白
TSH	甲状腺刺激ホルモン

名称（由来）	構造式
ベムペド酸（JAN） Bempedoic acid（INN） ETC-1002 ESP55016	
ESP15228 ベムペド酸の酸化体 （代謝物）	

2.6.6　毒性試験の概要文

ベムペド酸（8-Hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid，ETC-1002又はESP55016）は，高コレステロール血症患者の治療のための新規有効成分/化学物質の経口低分子脂質低下薬である。ベムペド酸は，肝臓においてETC-1002-CoAへと活性化され，その後ACLを阻害する。ACLは細胞質のアセチルCoAを生成する酵素であり，コレステロール及び脂肪酸の*de novo*合成を補助している。ベムペド酸は，ACL阻害を介してコレステロール生合成経路を抑制することにより，肝臓のLDLRをアップレギュレーションし，血中LDLクリアランスを上昇させてLDL-Cを低下させる[1]。

ベムペド酸の非臨床安全性プロファイルについて，一般毒性試験，遺伝毒性試験，がん原性試験，生殖発生毒性試験，その他の毒性試験，不純物の試験，及び併用投与毒性試験で評価した（表 2.6.6-1）。予定臨床適用経路は経口であるため経口投与を設定した。重要な試験は，米国FDAのGLP規則及びICHガイドラインに準拠して実施した。

一般毒性試験は，ラット及びサルを用いて単回及び反復経口投与試験［1，3，6（ラット）又は12ヵ月間投与（サル）］を実施し，回復性についても評価した。サルとヒトにおけるリポ蛋白及び脂質代謝が類似しているため[2]，サルを非げっ歯類の動物種として選択した。

遺伝毒性試験は，細菌を用いた復帰突然変異試験，ヒトリンパ球を用いた*in vitro*染色体異常試験，マウスの骨髄小核試験，並びにラットの骨髄小核及び肝臓コメット試験で評価した。

がん原性試験は，マウス及びラットの2年間がん原性試験を実施した。FDAのECACによるSpecial Protocol Assessmentで，これらの試験のプロトコール草案及び用量設定の根拠が審査された。

生殖発生毒性試験は，ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験，ラット及びウサギにおけるEFD試験，並びにラットにおけるPNP試験を実施した。ラットを用いた幼若動物毒性試験も実施した。

その他の毒性試験は，ベムペド酸及び主要代謝物（ESP15228）のPPARへの結合性又は活性化作用を評価した。これらの試験は，PPARリガンドで認められる所見[3]と同様の所見が初期の毒性試験で認められたため実施した。毒性の機序検討試験では，ベムペド酸のラットを用いた1ヵ月間投与試験及びサルを用いた13週間投与試験で認められた死亡又は状態悪化について検討した。

不純物の試験は，合成出発物質，合成中間体及び不純物について，細菌を用いる復帰突然変異試験又は*in silico*で変異原性を評価した。

併用投与毒性試験は，ベムペド酸とエゼチミブ又はスタチンとの併用投与のために，ラットを用いたベムペド酸とエゼチミブの併用毒性試験（13週間反復投与毒性試験及びEFD試験）及びサルを用いたベムペド酸とアトルバスタチンの併用毒性試験（13週間反復投与毒性試験）を実施した。

ベムペド酸及びESP15228の双方が構造的に類似し，同等の薬理学的活性を有するため（2.6.2.5.1項参照），本文書（2.6.6項）では基本的に全身曝露量としてAUC_{24h}をベムペド酸とESP15228の和として示す。ヒトに対する曝露量の比較は雌雄のAUC_{24h}の平均値で行う。ヒトでのベムペド酸の1日量は（MRHD）180 mgであり，同用量の定常状態でのC_{max}及びAUC_{24h}は，33.78 µg/mL及び447.4 µg·h/mLである（2.7.2.3.1.6項参照）。毒性試験で使用したロットは表

2.6.7.4に示す。

表 2.6.6-1　　主な毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種
単回投与毒性試験	経口	ラット及びサル
反復投与毒性試験		
2週間	経口	マウス，ラット及びサル
4週間（4週間回復性）	経口	ラット及びサル
13週間（4週間回復性）	経口	マウス，ラット及びサル
26週間	経口	ラット
52週間	経口	サル
遺伝毒性試験		
復帰突然変異	*in vitro*	ネズミチフス菌及び大腸菌
染色体異常	*in vitro*	ヒトリンパ球
骨髄小核	経口	マウス
骨髄小核及び肝臓コメット	経口	ラット
がん原性試験		
2年間がん原性	経口	マウス及びラット
生殖発生毒性試験		
受胎能及び初期胚発生	経口	ラット
胚・胎児発生	経口	ラット及びウサギ
出生前後	経口	ラット
幼若動物を用いた毒性試験		
11週間投与（6週間回復性）	経口	ラット
その他の毒性試験		
機序検討試験	経口	ラット
PPARリガンド結合性又は活性化	*in vitro*	タンパク質，サル及びヒト腎繊維芽細胞
ロット比較試験	経口	ラット
バイオマーカー探索試験	経口	ラット及びサル
不純物の試験		
復帰突然変異　不純物A*	*in vitro*	ネズミチフス菌及び大腸菌
不純物C*	*in vitro*	ネズミチフス菌及び大腸菌
in silico [redacted]	*in silico*	[redacted]及び[redacted]
併用投与毒性試験		
ベムペド酸 ＋ エゼチミブ		
13週間	経口	ラット
胚・胎児発生	経口	ラット
ベムペド酸 ＋ アトルバスタチン		
13週間[a]	経口	サル
2週間	経口	サル
13週間	経口	サル

[a] 全併用投与群での過度の毒性のため，投与をDay 6に中止し，全併用投与動物をDay 20に安楽死させた。

2.6.6.1　まとめ

単回及び反復投与毒性

反復投与試験において，死亡又は瀕死状態がラット及びサルにおいて同程度の高い全身曝露量

（AUC_{24h}について，ラットでは3126 μg·h/mL以上，サルでは4130 μg·h/mL以上，MRHDの曝露量の約7倍以上）及び同様の投与時期で生じたことから，共通した機序だと考えられた。両動物種を用いた機序検討試験により，死亡又は瀕死状態は摂餌量減少，糖新生の減少及び／又は解糖系の亢進による，高度な血糖値の低下が長期的に生じたことが原因だと考えられた。これらは，ベムペド酸の投与中止により回復し，サルでは高糖質補給により，血糖値低下の悪化及び死亡を防ぐことができた。

全ての動物種で，肝重量増加，肝細胞肥大及び空胞化/脂肪蓄積が認められたが，全て可逆的であった。これらはマウス及びラットで顕著であり，肝臓の酵素誘導及び/又はわずかなペルオキシソーム増殖に対する適応反応と考えられた。マウス及びラットでは，肝臓の適応性変化が低用量から認められ，高用量でより顕著になり有害な影響として認められた。マウスの13週間投与試験では，100 mg/kg/日以上で肝細胞の変性，細胞質変化，及び空胞化，並びにクッパー細胞の色素増加，300 mg/kg/日以上で肝細胞の単細胞壊死の増加が認められた。ラットの13週間及び26週間投与試験では，30 mg/kg/日以上でALP，GGT，AST，ALT，及びSDHの増加，並びに肝細胞の単細胞壊死が認められた。また，胆管の過形成が13週間投与試験の30 mg/kg/日以上，26週間投与試験の60 mg/kg/日で認められた。これらの血液生化学パラメータの増加は可逆的であり，病理組織学的変化も回復期間中に回復傾向を示した。げっ歯類での所見と対照的に，サルでは2000 mg/kg/日までの単回投与又は60 mg/kg/日までの最長52週間反復投与しても，肝臓に対する有害な影響は認められなかった。

ラットに1000 mg/kgを単回投与及びサルに150 mg/kg/日以上を最大2週間投与すると，尿素窒素及び/又はCrが増加し，尿細管上皮細胞の変性及び/又は壊死が認められた。しかし，サルに最大60 mg/kg/日（MRHDの曝露量の10倍）を52週間反復投与しても，腎臓に対する有害な影響は認められなかった。

遺伝毒性

ベムペド酸は，細菌に対して変異原性を示さず，1242 mg/kgの用量までマウス骨髄に遺伝毒性を示さなかった。ヒト末梢血リンパ球を用いた*In vitro*染色体異常試験での陽性反応が，代謝活性化系の存在下において，染色体異常の評価の最大許容用量に近い又はそれを越える細胞毒性を示す濃度で認められた。そこで，ラット骨髄小核試験及び肝臓コメット試験を実施したが，MNPCE数の増加及び肝臓のDNA損傷を誘発しなかった。以上より，ベムペド酸は遺伝毒性を有していないと考えられた。

がん原性

2年間がん原性試験では，雄マウスの75 mg/kg/日以上で肝細胞腺腫及び癌，雄ラットの30 mg/kg/日で肝細胞腺腫，甲状腺濾胞細胞腺腫，及び膵島細胞腺腫＋癌の発生頻度が増加した。（MRHDの曝露量に対してマウスでは0.6倍，ラットでは1.0倍の曝露量）。肝臓及び甲状腺腫瘍については，げっ歯類特有のPPARα活性化による機序であると考えられた。膵臓腫瘍については，ヒトとの関連性は不明であった。

生殖発生毒性

ラットを用いた受胎能試験において，60 mg/kg/日まで受胎能に対する影響は認められなかった（MRHDの曝露量の5.1倍）。60 mg/kg/日において，性周期の延長，発情期回数の減少，及び着

床前死亡率の増加が認められた。30 mg/kg/日以上で，母動物の体重及び摂餌量の減少，並びに生殖パラメータ（黄体数，着床数，生存胚数，及び同腹児数の減少）に対する影響が認められた（MRHDの曝露量の3.1倍）。ラット EFD 試験では，30 mg/kg/日以上で胎児の骨格異常の発生頻度の増加が認められた（MRHDの曝露量の3.2倍）。ウサギ EFD 試験では催奇形性は認められなかった（MRHDの曝露量の8.7倍）。ラット PNP 試験では，30 mg/kg/日以上で過度の母動物毒性が認められ，新生児死亡率が上昇した。また，10及び20 mg/kg/日以上で，死産児数の増加，LD 4の生存率低下，並びに出生児の学習及び記憶能力に影響が認められた。

幼若動物の毒性

ベムペド酸を幼若ラットに投与したときの毒性及び曝露プロファイルは，成熟ラットで認められたものと同様であり，幼若動物特有の所見は認められなかった。

その他の毒性

PPARリガンド結合性又は活性化

*in vitro*試験において，ベムペド酸及びESP15228にPPARα及びPPARγの弱い活性化作用が認められた。ラット及びサルの長期投与試験では，PPARα又はPPARγに関連した骨格筋及び心筋，並びにそれらのトロポニンに対する有害な影響は認められなかった。

機序検討試験

ラット及びサルにおいて，死亡又は瀕死状態が生じた機序として，ベムペド酸の持続的な高用量曝露で生じた低血糖である可能性が考えられた（MRHDの曝露量よりの16倍以上）。また，症状及び血糖値の異常を示す臨床検査パラメータの変化は，予測，モニタリング，及び治療が可能な可逆的な変化であり，MRHDの曝露量の8倍以上の曝露量でのみ認められた。

不純物の試験

原薬の規格（3.2.S.4.1項参照）には[redacted]の個別規格が設定された不純物が記載されている。*In silico*解析により[redacted]には変異原性の警告構造は認められなかった。また，合成出発物質（　　不純物A*　　）及び合成中間体（不純物C*）は，細菌に対して変異原性を示さなかった。[redacted]は，不純物C*の塩素の代わりにヨードを含有しており 不純物C* で変異原性を示さないため，細菌を用いた復帰突然変異試験は実施しなかった。

併用投与毒性試験

エゼチミブをベムペド酸と併用投与しても，お互いの毒性プロファイルは変化しなかった。ベムペド酸，ESP15228，及びエゼチミブの曝露量は，両薬剤の併用投与によって顕著に変化しなかったが，エゼチミブグルクロニドの曝露量が雌で顕著に増加した。

ベムペド酸及びアトルバスタチンを臨床的に忍容可能な用量で併用投与しても，お互いの標的臓器に対する付加的及び相乗的な影響及びTKへの影響も認められなかった。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

2.6.6.2.1　ラットにおける単回経口投与毒性試験（参考資料）

（概要表2.6.7.5，報告書番号55016-500-02）

各群雌雄8匹のWistarラットに媒体（0.5%CMC）又はベムペド酸1000 mg/kgを単回経口投与した。各群雌雄5匹を投与24時間後，残りを投与14日間後まで観察した。検査項目は，一般状態観

察，体重測定，血液学的検査，血液生化学的検査，及び剖検とし，投与24時間後の動物については臓器重量測定及び病理組織学的検査も行った。

一般症状に変化は認められなかった。体重増加量が雄のDay 8及び14で減少した。胃の膨満及び網状の淡黄褐色の肝臓が認められた。投与24時間後に，ALP，Tbil，尿素窒素，NEFA，A/G比，Cr，Ca，及びTGの上昇，コレステロール，Cl，Glu，PL，及びGlobの低下，並びに奇形赤血球症が認められた。雌雄で肝重量が増加し，雄で脾臓重量が減少した。雌雄で胆管の過形成，雄で胃粘膜の脱落，雌で尿細管上皮細胞及び甲状腺濾胞細胞の変性が認められた。Day 14では，雌のコレステロール，NEFA，及びPLの変化を除き，臨床検査パラメータ及び剖検所見に変化は認められなかった。

2.6.6.2.2　サルにおける単回経口投与毒性試験（参考資料）

（概要表2.6.7.6，報告書番号55016-500-005）

各群雌雄2匹のカニクイザルに媒体（0.5% CMC）又はベムペド酸50，200，500，1000，又は2000 mg/kgを単回漸増投与した。それぞれの用量に移行する前に，3，1，6，4，及び10日間の間隔をあけた。検査項目は，一般状態観察，投与前及び各投与後24時間の臨床病理検査とした。

一般状態にベムペド酸に明確に関連する変化は認められなかったが，嘔吐が200及び1000 mg/kg/日群だけで認められた。体重減少が500及び1000 mg/kg/日群で認められ，摂餌量が500 mg/kg/日以上の群で減少した。200 mg/kg/日以上の群の雄において，ALT，AST，CK，尿素窒素，及びCrのわずかな上昇が認められた。2000 mg/kg/日群は概して忍容性が良好であった。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，臨床病理検査，剖検，及び病理組織学的検査とし，一部の試験ではベムペド酸及びESP15228の全身曝露量を評価した。ラット及びサルの重要な試験では，試験前及び剖検前に眼科学的検査を実施した。その他の評価パラメータは個別の試験で記載する。

2.6.6.3.1　マウスにおける13週間反復経口投与毒性試験

（概要表2.6.7.7.1，報告書番号RR 1002-500-029）

各群雌雄10匹のCD-1マウスに媒体（0.5% CMC）又はベムペド酸100，300，又は1000 mg/kg/日を13週間反復経口投与した。対照群及び100 mg/kg/日群の雌雄5匹の肝臓について，TEMを用いて超微細構造変化を評価した。また，TK群を設定し，ベムペド酸及びESP15228のDay 1及び91のTKを解析した。

1000 mg/kg/日群の雌3匹（TK解析動物を含む）が，Day 27，57，及び59に死亡又は瀕死状態となり安楽死させた。これらの動物の一部において，円背位，腹部膨満，体表温冷感，及び振戦等が認められた。1000 mg/kg/日群の生存雌のDay 91におけるベムペド酸＋ESP15228のAUC_{24h}は4940 μg· h/mLであった。

体重及び摂餌量について，雄では影響は認められなかったが，1000 mg/kg/日群の雌で体重が7%～10%増加，摂餌量が9%～57%増加した。1000 mg/kg/日群の雌雄でRBC，Hgb，及びHctが7%～17%減少し，MCVが最大10%高値，並びにMCH濃度が最大6%低値を示した。単球が300 mg/kg/

日以上の群の雌で最大5.8倍増加した。ALP（2.3～3.9倍）及びALT（3.0～30倍）の上昇が300 mg/kg/日以上の群の雌雄，AST（2.4～13倍）の上昇が300 mg/kg/日群の雌雄及び1000 mg/kg/日群の雌で認められた。Tbilが1000 mg/kg/日群の雄で1.6倍，300及び1000 mg/kg/日群の雌で2.6倍及び3.2倍に上昇した。尿検査に変化は認められなかった。

臓器重量について，全ての用量の雌雄又は雄で，肝臓の絶対重量及び相対重量が用量相関的に49%～143%増加し，精巣及び精嚢の絶対重量及び相対重量が用量相関的に6%～38%減少した。

全ての用量の雌雄において，小葉中心性～汎小葉性の肝細胞肥大が認められ，肝細胞の変性・細胞質変化，及び散発性空胞化，並びにクッパー細胞の色素増加が認められた。300 mg/kg/日以上の雌雄において，肝細胞の単細胞壊死が認められた。300 mg/kg/日群の雄1匹，1000 mg/kg/日群の雄3匹において，両側の精細管で変性/萎縮が認められた。1000 mg/kg/日群の雄2匹において，精嚢の分泌低下及び精巣上体の細胞残渣の増加が認められた。TEMの検査では，グリコーゲンの減少及びペルオキシソームの増加が，唯一の評価用量である100 mg/kg/日群で認められた。

MTDは300 mg/kg/日であり，ベムペド酸＋ESP15228のAUC_{24h}は雄で2112.6 µg·h/mL，雌で2680 µg·h/mLであった。

ベムペド酸及びESP15228のTKパラメータを表 2.6.6-2に要約する。ベムペド酸及びESP15228の全身曝露量は，概ね用量相関的に増加し，雌雄で同程度であった。曝露量はDay 1と比較してDay 91で低下する傾向が認められた。

表 2.6.6-2　　ベムペド酸をマウスに13週間反復経口投与した時のTK

ベムペド酸用量（mg/kg/日）	ベムペド酸				ESP15228			
	C_{max}（µg/mL）		AUC_{24h}（µg·h/mL）		C_{max}（µg/mL）		AUC_{24h}（µg·h/mL）	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Day 1								
100	71.3	60.5	710	730	2.66	3.65	34.2	48.7
300	382	300	3560	3390	16.0	17.8	193	224
1000	573	625	7400	8670	25.8	36.6	477	649
Day 91								
100	20.7	32.8	390	449	0.852	1.80	15.4	21.9
300	202	267	2040	2560	6.53	8.50	72.6	120
1000	422	346	5270	4680	15.0	16.0	262	260

2.6.6.3.2　　ラットにおける1ヵ月反復経口投与毒性試験（4週間回復性）

（概要表2.6.7.7.2，報告書番号RR 1002-500-001）

各群雌雄15匹のWistarラットに媒体（0.5% CMC）又はベムペド酸10，30，又は100 mg/kg/日を1ヵ月反復経口投与した。投与終了後，各群雌雄5匹を用いて4週間の回復性を評価した。また，TK群を設定し，ベムペド酸及びESP15228のDay 1，7又は14（100 mg/kg/日群の雄又は雌），及び32（10及び30 mg/kg/日群の雌雄）のTKを解析した。

100 mg/kg/日群の雄8匹（TK解析動物を含む）がDay 5から7の間に死亡又は瀕死状態となり安

楽死させた。100 mg/kg/日群の残りの雄の投与をDay 7に中止し，5匹は投与せずに52日間飼育し，残りはDay 8に安楽死させた。100 mg/kg/日群の雌1匹がDay 11に死亡したため，投与をDay 14に中止し，5匹は投与せずに45日間飼育し，残りはDay 15に安楽死させた。

100 mg/kg/日群で四肢機能障害，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，及び異常呼吸が認められ，さらに目/鼻周囲の分泌物，発声，糞便減少/停止，排尿減少，散瞳，被毛変色，被毛状態不良，及び立毛も認められた。30 mg/kg/日群の雌雄では発声及び被毛変色が認められ，雄では鼻周辺の分泌物が認められたが，有害な変化ではないと考えられた。10 mg/kg/日群では，一般症状に変化は認められなかった。

100 mg/kg/日群のWeek 1で体重減少が認められた。30及び100 mg/kg/日群で，対照群と比較してWeek 2で体重が低値を示したが，その後の体重増加量は同程度であった。30及び100 mg/kg/日群のWeek 1で摂餌量が減少したが，その後は対照群と同程度であった。10 mg/kg/日群では，体重及び摂餌量に影響は認められなかった。

RBC，Hgb，及びHctについて，10又は30 mg/kg/日群の雌で，対照群と比較して最大11%の用量相関的な減少，30 mg/kg/日群の雄では最大4%の減少が認められ，軽度な網状赤血球の増加も認められた。血小板が全ての用量の雌で用量相関的に増加した。しかし，これらの変化は可逆的であり，有害な変化ではないと考えられた。100 mg/kg/日群の雄では，Day 8に推定正常値と比較して，総白血球数，好中球，及び単球の増加，並びに血小板の減少が認められたが，赤血球パラメータに変化は認められなかった。100 mg/kg/日群の雌では，Day 15にRBC，Hgb，及びHctの減少，並びにリンパ球，単球，及び血小板のわずかな増加が認められた。

PTの用量相関的な減少が10 mg/kg/日以上の群の雌，APTTの短縮が100 mg/kg/日群の雌雄で認められたが可逆的な変化であった。

10 mg/kg/日以上の群の雌雄でTP（1.05～1.19倍）及びAlb（1.08～1.20倍）が用量相関的に上昇した。10又は30 mg/kg/日群の雌で，Glob（1.08倍及び1.18倍）及びGlu（1.60倍及び1.66倍）が増加した。10及び30 mg/kg/日群の雌で，Ca（1.06倍及び1.10倍）及びコレステロール（2.04倍及び3.07倍）が用量相関的に増加し，30 mg/kg/日群の雄で同様の変化が認められたが，顕著な増加ではなかった（1.05倍及び1.74倍）。30 mg/kg/日群で，ALP及びGGTが雄で1.73倍及び2.60倍，雌で1.75倍及び1.60倍に増加した。100 mg/kg/日群の雄では，Day 8にTbil，GGT，ALT，及びASTの顕著な増加，Na，Cl，TP，及びAlbの軽度～中等度の減少，並びにALP，尿素窒素，Ca，及びコレステロールの軽度～中等度の増加が認められた。100 mg/kg/日群の雌では，Day 15にGGT及びTGの顕著な増加，ALP，Tbil，FFA，Glob及びCaの軽度～中等度の増加，及びわずかなNaの低下が認められた。全ての影響は可逆的であった。

Day 8に100 mg/kg/日群の雄で尿量が増加し，尿比重が減少したが，一部の検体で水の混入が寄与していた可能性があった。尿量増加にも関わらず，尿中ビリルビン濃度は上昇した。全ての影響は可逆的であった。

全ての用量において，肝重量，肝重量対体重比及び肝重量対脳重量比の用量相関的な15%～102%の増加が認められた。100 mg/kg/日群の雄において，肝臓の黄褐色化・肥大及び胸腺小型が認められたが，全て可逆的な変化であった。

病理所見は肝臓だけで認められた。胆管の過形成が100 mg/kg/日群の雄，極軽度の汎小葉性肝

細胞肥大が10 mg/kg/日群の雌1匹で認められた。極軽度～中等度の汎小葉性肝細胞肥大が30 mg/kg/日以上の群で認められ，巨大核，有糸分裂像の増加，多核細胞及び空胞化を伴うものも認められた。100 mg/kg/日群で肝細胞壊死が認められ，小葉中心パターン及び限局性パターンの2パターンが存在した。限局性パターンは，肝被膜下領域に関わり，肝細胞肥大による被膜に対する肝細胞の圧迫の結果生じたと考えられた。小葉中心パターンは，圧迫及び虚血によって生じたと考えられたが，ベムペド酸による影響も否定できなかった。30 mg/kg/日群の雄1匹で肝細胞の極軽度～軽度の単細胞壊死，10及び30 mg/kg/日群の雌1匹で極軽度の限局性壊死が認められたが，これらは100 mg/kg/日群と同様の所見であった。10 mg/kg/日群の雌1匹で認められた肝細胞壊死の単病巣は，当該施設のラットで一般的に認められる所見であることから偶発的なものである可能性があり，ベムペド酸による有害な影響ではないと考えられた。

多様な像の肝細胞の空胞化が30 mg/kg/日以上の群で認められ，最も影響を受けた動物では，主に肝細胞内でびまん性の単一の大型空胞が認められた。影響が少なかった動物では，大型空胞が主に小葉辺縁部に限局していた。100 mg/kg/日群の雌1匹において，小葉辺縁部の空胞化は複数の小型空胞（微小空胞）から構成されていた。肝細胞空胞化のパターンは，30 mg/kg/日群の雄では明瞭な小葉中間帯であり，10 mg/kg/日群の雄では明瞭な小葉中心性であった。この所見は回復動物で最も高頻度に認められ，典型的な淡桃色の細胞質ではなく透明な細胞質の空胞が細胞質の核内陥入を表していると考えられる。げっ歯類における細胞質の核内陥入は稀な変化ではないが，変化がみられた細胞数は正常範囲を超えていた。回復群では，極軽度の汎小葉性肝細胞肥大が30 mg/kg/日群の雄3匹，100 mg/kg/日群の雌雄各1匹で認められ，完全には消失しなかった。巨大核，多核細胞及び/又は空胞化が各群1～4匹に認められたが，肝細胞壊死は認められなかった。

精細管の変性/萎縮及び精巣上体の精子減少/生殖細胞残渣が100 mg/kg/日群の主に死亡又は安楽死動物で認められたが，これらはストレス及び状態悪化によるもので，生存例では認められないことからベムペド酸に関連する影響ではないと考えられた[4]。

NOAELは10 mg/kg/日であり，ベムペド酸＋ESP15228のAUC_{24h}は76.6 μg· h/mLであった（MRHDの曝露量の0.2倍）。

ベムペド酸及びESP15228のTKパラメータを表 2.6.6-3に要約する。ベムペド酸及びESP15228の全身曝露量は概ね用量相関的に増加した。ベムペド酸は雌雄で同程度であったが，ESP15228は雄の方が高い傾向があった。ベムペド酸及びESP15228の曝露量は，いずれもDay 1と比較してDay 7，14又は32で低い傾向が認められた。

表 2.6.6-3　　ベムペド酸をラットに1ヵ月間反復経口投与した時のTK

ベムペド酸用量（mg/kg/日）	ベムペド酸				ESP15228			
	C_{max}（μg/mL）		AUC_{24h}（μg·h/mL）		C_{max}（μg/mL）		AUC_{24h}（μg·h/mL）	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Day 1								
10	22.0	22.9	184	233	1.45	0.827	11.7	7.19
30	94.4	96.6	1600	1260	7.84	3.24	141	63.2
100	279	299	5920	5690	18.1	12.9	340	218
Day 32								
10	9.42	14.0	49.6	99.9	BLQ	0.703	NA	3.68
30	43.5	55.2	487	471	3.16	3.22	44.4	26.7
100[a]	204	183	2860	3060	16.2	8.68	199	157

BLQ＝ 定量下限値未満（ベムペド酸：1.00 μg/mL，ESP15228：0.500 μg/mL），NA＝ 該当せず
[a] Day 7（雄）又は Day 14（雌）の値。

2.6.6.3.3　　ラットにおける13週間反復経口投与毒性試験（4週間回復性）

（概要表2.6.7.7.3，報告書番号RR 1002-500-013）

各群雌雄15匹のWistarラットに媒体（0.5% CMC）又はベムペド酸3，10，30，又は60 mg/kg/日を13週間経口投与した。投与終了後，各雌雄5匹を用いて4週間の回復性を評価した。また，TK群を設定し，ベムペド酸及びESP15228のDay 91のTKを解析した。追加パラメータとして，PPAR関連パラメータ（トロポニンI，CYP4A1及びACOX活性，並びにCYP4A1，ACOX1，PDK4 mRNA発現量）を評価した。

いずれの群においても，死亡は認められなかった。一般症状に変化は認められなかった。体重増加量が30及び60 mg/kg/日群の雄で18%及び26%，60 mg/kg/日群の雌で11%減少したが，可逆的な変化であった。摂餌量が雄の30 mg/kg/日群のWeek 1で8%，60 mg/kg/日群のWeek 1及び2で16%及び7%減少したが，その後は対照群と同程度であった。雌の摂餌量には影響が認められなかった。

RBC，Hgb，及びHctが30 mg/kg/日以上の群の雌雄で用量相関的に最大13%減少したが，ベムペド酸に関連する骨髄の変化は認められなかった。APTTが30 mg/kg/日以上の群の雌雄で9%～16%短縮したが，PTに変化は認められなかった。これらの変化は可逆的であった。

血液生化学パラメータに対する影響は，3 mg/kg/日群では認められなかった。10 mg/kg/日群において，ALPが雄で45%，SDHが雌で75%上昇した。30 mg/kg/日以上の群で，ALP，SDH，AST，ALT，及びGGTが用量相関的に最大7倍増加した。10 mg/kg/日以上の群で，コレステロール，TG，TP，及びAlbが最大3倍上昇した。30 mg/kg/日以上の群の雄でGlobが13%減少した。Tbilが60 mg/kg/日群の雌雄で最大3.5倍増加した。Crが30 mg/kg/日以上の群の雌で1.5倍，60 mg/kg/日群の雄で1.6倍増加した。Caが60 mg/kg/日群の雄で5%，10 mg/kg/日以上の群の雌で3%～11%増加した。リンが60 mg/kg/日群の雄で15%増加した。尿比重が60 mg/kg/日群の雌で1.4%増加した。全ての影響は可逆的であった。

10 mg/kg/日以上の群の雌雄で肝肥大，主に60 mg/kg/日群の雄で脾臓の肥大が認められた。これらの所見は，肝臓の絶対重量及び相対重量の1.2～3倍の増加，脾臓の絶対重量及び相対重量の7%～20%の増加と相関しており，臓器重量の変化は可逆的であった。

ベムペド酸に関連する病理所見は肝臓で認められた。小葉中心性肝細胞肥大が10 mg/kg/日群以上で認められ，これは30及び60 mg/kg/日群の雌又は雄で認められた肝臓の単細胞壊死又は限局性胆管過形成に関連していた。さらに，肝細胞の空胞化及びオイルレッドO染色の程度の増加が60 mg/kg/日群の雄で認められた。回復群では，小葉中心性肝細胞肥大が30及び60 mg/kg/日群で認められたが，その程度は投与終了時よりも低かった。雄におけるこれらの所見は，肝細胞の空胞化（30及び60 mg/kg/日）及び限局性胆管過形成（60 mg/kg/日）に関連している場合もあった。オイルレッドO染色の程度は，対照群を含む全ての投与群で同様であった。

その他の病理所見として，30 mg/kg/日以上の群の雄における脾臓の被膜線維症，10 mg/kg/日以上の群で軽度な脾臓の髄外造血，並びに雌におけるタンパク円柱を伴う腎尿細管拡張の発生頻度及び程度の増加が認められたが，回復群では対照群を含む全ての投与群で同様であった。骨格筋におけるPPAR型の病理組織学的変化やcTnI及びsk-TnIの濃度上昇は認められなかった。肝臓ペルオキシソーム酵素のCYP4A1及びACOXの活性が10 mg/kg/日以上の群，CYP4A1，ACOX1，及びPDK4のmRNA量が30 mg/kg/日以上の群で2倍以上上昇した。TEM検査により，60 mg/kg/日群で肝細胞中のペルオキシソームが増加した。

NOAELについて，10 mg/kg/日で血液生化学検査パラメータ，肝臓ペルオキシソーム酵素の活性増加，肝臓の肥大，肝重量増加，及び肝細胞肥大が認められた。しかし，単回及び反復投与毒性試験の考察（2.6.6.9.1項，60ページ）に記載の通り，これらはベムペド酸の薬理学的活性に対するげっ歯類の適応性変化と考えられるため，有害な影響ではないと考えられる。したがって，NOAELは10 mg/kg/日と考えられ，この時のDay 91でのベムペド酸＋ESP15228のAUC_{24h}は，雄で53.4 μg· h/mL，雌で85.7 μg· h/mLであった（MRHDの曝露量の0.12倍及び0.19倍）。

ベムペド酸及びESP15228のTKパラメータを表 2.6.6-4に要約する。ベムペド酸及びESP15228の全身曝露量は，用量相関的に増加して雌雄で同程度であった。

表 2.6.6-4　　ベムペド酸をラットに13週間反復経口投与した時のTK

ベムペド酸用量（mg/kg/日）	ベムペド酸				ESP15228			
	C_{max}（μg/mL）		AUC_{24h}（μg·h/mL）		C_{max}（μg/mL）		AUC_{24h}（μg·h/mL）	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Day 91								
3	1.24	2.03	NC	6.32	NC	NC	NC	NC
10	12.7	15.8	49.5	82.5	0.990	0.901	3.87	3.17
30	75.2	90.6	658	606	6.49	5.09	72.8	39.4
60	210	234	2100	2110	15.7	10.5	201	127

NC＝ 計算していない［定量下限値未満（ベムペド酸：1.00 μg/mL，ESP15228：0.500 μg/mL）］。

2.6.6.3.4　　ラットにおける26週間反復経口投与毒性試験

（概要表2.6.7.7.4，報告書番号RR 1002-500-038）

各群雌雄15匹のWistar Han ラットに媒体（0.5% CMC）又はベムペド酸10，30，又は60 mg/kg/日を26週間反復経口投与した。追加の検査項目として，乳酸，ピルビン酸，β-HBA，及びAcAcを評価し，肝臓及び心臓についてはTEMを用いて超微細構造変化を評価した。対照群及び60 mg/kg/日群について骨髄塗抹標本を検査した。また，TK群を設定し，ベムペド酸及びESP15228のDay 1及び180のTKを解析した。

60 mg/kg/日の雌1匹（TK解析動物）において，瀕死状態が認められたためDay 86に安楽死させた。瀕死状態は高度な肝細胞の単細胞壊死に起因し，軽度の汎小葉性肥大及び小葉辺縁性に極軽度の空胞化も認められた。この動物における全身曝露量は評価しなかったが，60 mg/kg/日群の雌でのDay 180のベムペド酸＋ESP15228のAUC_{24h}は3126 μg·h/mLであった。

一般症状に変化は認められなかった。摂餌量は，雌雄の30 mg/kg/日以上の群でWeek 1に一過性の減少が認められた。体重増加量は30及び60 mg/kg/日群の雄で10%及び18%，雌で12%及び22%減少し，体重はDay 182で対照群よりも雄で5%及び10%，雌で4%及び7%低値を示した。しかし，これらの変化は軽微であり，一般状態に影響が認められないことから，有害な変化ではないと考えられた。

10 mg/kg/日以上の群の雌雄でHgb及びHctの減少（5%～15%）及びAPTTの短縮（最大38%），10 mg/kg/日以上の群の雌でPTの短縮（4%～7%），並びに30 mg/kg/日以上の群の雌雄でリンパ球（最大80%）及び/又は単球（最大201%）の増加が認められたが，これら変化に関連する組織所見は認められなかった。60 mg/kg/日群の雌雄で，ALP（最大3.6倍），ALT（最大2.4倍），AST（最大2.2倍），Tbil（最大3.4倍），及び/又はGGT（最大2.6倍）の上昇が認められ，これらの所見は肝臓の重量増加及び病理所見と一致していた。30 mg/kg/日群では，これらのパラメータのうちの一つ以上でわずかな影響を受けていた。10 mg/kg/日以上の群の雌では，TP（最大16%），Alb（最大24%），及びGlob（最大8%）が軽度に増加し，30 mg/kg/日以上の群の雄ではAlb（最大12%）の軽度な増加及びGlob（最大9%）の減少を示した。60 mg/kg/日群の雌雄でコレステロール増加が認められた。10 mg/kg/日群では，雌雄共に尿pHが3%～9%増加した。

10 mg/kg/日以上の群で，肝臓の絶対重量及び相対重量（体重比及び脳重量比）が用量相関的に23%～154%増加し，小葉中心性～汎小葉性の肝細胞肥大と関連していた。肝臓での有害所見として，60 mg/kg/日群の雄及び30 mg/kg/日以上の群の雌において肝細胞の極軽度の単細胞壊死，60 mg/kg/日群の安楽死雌において肝細胞の高度な単細胞壊死が認められた。その他の所見は，30 mg/kg/日以上の群の雌雄で肝細胞の小葉中心性の空胞化，60 mg/kg/日群の雄で肝細胞の空胞化及び胆管の過形成，30又は10 mg/kg/日以上の群の雄又は雌における色素増加が認められた。これらの病理所見は，肝酵素，ビリルビン，及び脂質の増加（オイルレッドO染色），並びに60 mg/kg/日群のTEMの所見と一致した。ペルオキシソームの定性的な増加が10 mg/kg/日以上の群の雌雄で認められた。骨髄塗抹標本では所見は認められなかった。

10 mg/kg/日以上の群の雌雄で，主に尿細管上皮細胞において，用量相関的な極軽度～軽度の顆粒状褐色色素が認められたが，この色素は鉄染色で染まらず，変性や壊死が認められなかったため有害な影響とは考えられなかった。

肝細胞の単細胞壊死に基づき，NOAELは雄で30 mg/kg/日，雌で10 mg/kg/日と判断された。NOAELにおけるDay 180でのベムペド酸＋ESP15228のAUC_{24h}は雄で483 μg·h/mL，雌で

71.7 µg·h/mLであった（MRHDの曝露量の1.1倍及び0.2倍）。

ベムペド酸及びESP15228のTKパラメータを表 2.6.6-5に要約する。ベムペド酸及びESP15228のAUC_{24h}は，用量相関的に増加し，雌雄で同程度であった。AUC_{24h}はDay 1と比較してDay 180で低かった。

表 2.6.6-5　　ベムペド酸をラットに26週間反復経口投与した時のTK

ベムペド酸用量（mg/kg/日）	ベムペド酸				ESP15228			
	C_{max}（µg/mL）		AUC_{24h}（µg·h/mL）		C_{max}（µg/mL）		AUC_{24h}（µg·h/mL）	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Day 1								
10	15.9	24.6	134	132	1.41	0.544	13.1	5.43
30	89.3	117	1110	1140	7.98	3.54	142	60.8
60	188	193	3380	3250	20.9	11.1	374	165
Day 180								
10	8.19	11.1	42.1	67.9	0.530	0.447	3.14	3.84
30	48.6	76.5	428	544	6.43	3.50	55.0	29.4
60	203	222	1850	2970	10.1	9.33	141	156

2.6.6.3.5　　サルにおける2週間反復経口投与毒性試験1（参考資料）

（概要表2.6.7.6，報告書番号55016-500-006）

各群雌雄3匹のカニクイザルに媒体（0.5% CMC）又はベムペド酸50，150，及び500/300 mg/kg/日を2週間反復経口投与した。心電図を試験前，計画屠殺前，及び計画外屠殺前は可能な限り測定した。ベムペド酸及びESP15228のDay 1及びDay 14（50 mg/kg/日群のみ）のTKを解析した。

500 mg/kg/日群の雌1匹がDay 3で重篤な症状を示して死亡したため，Day 4に高用量を300 mg/kg/日に減量した。300 mg/kg/日群の雄1匹を瀕死状態のためDay 5に安楽死させ，この群の残りの動物をDay 6に安楽死させた。150 mg/kg/日群では，Day 10に雄1匹が死亡し，Day 11に瀕死状態のため雌1匹を安楽死させ，この群の残りの動物をDay 12に安楽死させた。

150及び500/300 mg/kg/日群で，嘔吐，摂餌低下，活動性低下，円背位，及び糞便減少/停止が認められた。最も重篤であった動物では，振戦，呼吸困難，虚脱，歯肉の淡色化，散瞳，体表温冷感，及び排尿回数の減少が認められた。剖検前の観察では，500/300 mg/kg/日群の雌雄各1匹で，活動性低下，肌の弾力低下，及び散瞳が認められた。体重減少が150 mg/kg/日群，摂餌量減少が150 mg/kg/日以上の群で認められた。心電図パラメータには変化は認められなかった。

Cr，尿素窒素，LDH，及びCKの増加，並びにNa，Cl，及びカリウムの減少が500/300 mg/kg/日群で認められた。ALTの上昇が150 mg/kg/日以上の群で認められた。RBC，Hgb，及びHctが全ての群で減少した。好中球の増加及びリンパ球の減少が150 mg/kg/日群の雄及び500/300 mg/kg/日群の雌雄で認められた。

肝重量が全ての群で増加した。剖検において，150 mg/kg/日以上の群で肝臓の軽度の変色及び軽度から中程度の淡色化が認められた。病理所見について，150 mg/kg/日以上の群で，肝細胞の

空胞化及び腎臓近位尿細管の空胞化及び変性/壊死が認められ，尿細管上皮の変性/壊死又は上皮再生も認められた。胸腺，脾臓，リンパ節，及びパイエル板におけるリンパ球の枯渇，並びに骨髄における全ての細胞系統の枯渇も認められた。50 mg/kg/日群では変化は認められなかった。

150 mg/kg/日以上の群での死亡を含む所見に基づき，NOAELは50 mg/kg/日であり，ベムペド酸＋ESP15228のAUC_{24h}は雄で2464 µg· h/mL，雌で4127 µg· h/mLであった（MRHDの曝露量の5.5倍及び9.2倍）。

ベムペド酸及びESP15228のTKパラメータを表 2.6.6-6に要約する。ベムペド酸及びESP15228のAUC_{24h}は雌雄で同程度であった。AUC_{24h}について，ベムペド酸は用量比で増加したが，ESP15228は用量比を下回った。50 mg/kg/日を投与した場合のAUC_{24h}はDay 1と比較してDay 14で高かった。

表 2.6.6-6　　ベムペド酸をサルに2週間反復経口投与した時のTK

ベムペド酸用量（mg/kg/日）	ベムペド酸				ESP15228			
	C_{max}（µg/mL）		AUC_{24h}（µg·h/mL）		C_{max}（µg/mL）		AUC_{24h}（µg·h/mL）	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Day 1								
50	128	145	1335	1451	8.80	13.2	133	206
150	489	527	5715	5652	20.6	31.3	376	530
500	977	1052	12356	11889	43.4	41.1	756	726
Day 14								
50	180	305	2172	3528	18.5	35.4	292	599

2.6.6.3.6　　サルにおける2週間反復経口投与毒性試験2（参考資料）

（概要表2.6.7.6，報告書番号55016-500-014）

各群雌雄1匹のカニクイザルに媒体（0.5% CMC）又はベムペド酸50，100，又は150 mg/kg/日を2週間経口投与した。

150 mg/kg/日群の雄1匹を瀕死状態のためDay 6に安楽死させた。一般症状として，全ての群で糞便停止/減少，100 mg/kg/日以上の群で活動性低下及び円背位，150 mg/kg/日の群で嘔吐，運動失調，及び体表温冷感が認められた。全ての群で体重及び摂餌量減少が認められた。

リン又はNaが100 mg/kg/日以上の群の雄でDay 7 or 14に低下し，Tbil，ALT，AST，尿素窒素，及びCrの上昇，並びにNa及びClの低下が150 mg/kg/日群で認められた。尿量の増加及びpHの低下が150 mg/kg/日群の雌で認められた。

全ての群で肝重量が増加し，雄の100 mg/kg/日群以上及び雌の全ての群で肝細胞の空胞化が認められた。骨髄萎縮が100 mg/kg/日以上の雄及び150 mg/kg/日群の雌で認められた。腎尿細管の空胞化が100 mg/kg/日以上の群，腎尿細管の変性が150 mg/kg/日群の雄で認められた。脾臓のリンパ球枯渇が100 mg/kg/日以上の群の雌で認められ，全身性のリンパ球枯渇が150 mg/kg/日群の雄で認められた。これらの所見に基づき，NOAELは50 mg/kg/日であった。

2.6.6.3.7　サルにおける1ヵ月反復経口投与毒性試験（4週間回復性）

（概要表2.6.7.7.5，報告書番号RR 1002-500-002）

各群雌雄5匹のカニクイザルに媒体（0.5% CMC）又はベムペド酸3，10，30，又は60 mg/kg/日を1ヵ月間反復経口投与した。投与終了後，各群雌雄2匹を用いて4週間の回復性を評価した。心電図は投与前，Day 1，Week 4，及び回復期間の最終週に測定した。ベムペド酸及びESP15228のDay 1及び28のTKを解析した。

いずれの群においても，死亡は認められなかった。一般症状，体重，眼科学的変化，心電図，及び尿検査に変化は認められなかった。60 mg/kg/日群では，RBC，Hgb，及びHctが軽度に減少し（雌で最大11%，雄で最大4%），白血球（雄で19%，雌で40%）及び好中球（雄で24%，雌で83%）が増加した。APTTが30 mg/kg/日群の雌及び60 mg/kg/日群の雌雄で延長し（29%～39%），PTが60 mg/kg/日群の雄で延長した（10%）。ALPが60 mg/kg/日群の雌雄で低下した（48%～57%）。尿素窒素が30 mg/kg/日群の雄及び60 mg/kg/日群の雌雄で上昇し（25%～33%），Crが30 mg/kg/日以上の群の雌雄で上昇した（39%～57%）。遊離脂肪酸が30及び60 mg/kg/日群の雌で増加した（85%及び113%）。

60 mg/kg/日群について，肝臓相対重量（雄で33%，雌で20%）及び副腎絶対重量及び相対重量（雌で70%～84%）が増加した。また，胸腺絶対重量及び相対重量が雌雄で55%～64%減少したが統計学的に有意な変化ではなかった。雄1匹及び雌2匹において胸腺小型が認められた。

病理組織学的変化について，30又は60 mg/kg/日群の雌1匹又は雄1匹における小葉辺縁帯の軽度な肝細胞空胞化，30又は60 mg/kg/日群の雌又は雌雄における胸腺皮質リンパ球枯渇が認められた。

本試験で認められた影響は，全て可逆的であり有害と考えられなかったため，NOAELは60 mg/kg/日であり，ベムペド酸＋ESP15228のAUC_{24h}は雄で5260 μg· h/mL，雌で4621 μg· h/mLであった（MRHDの曝露量の12倍及び10倍）。

ベムペド酸及びESP15228のTKパラメータを表 2.6.6-7に要約する。ベムペド酸及びESP15228のAUC_{24h}は雌雄で同程度であった。ベムペド酸の曝露量は用量相関的に又は用量比を上回って増加し，Day 28の曝露量はDay 1の曝露量よりも高かった。ESP15228の曝露量は，ベムペド酸の用量相関的に増加し，30及び60 mg/kg/日のDay 28の曝露量はDay 1の曝露量よりも高かった。

表 2.6.6-7　　ベムペド酸をサルに1ヵ月間反復経口投与した時のTK

ベムペド酸用量（mg/kg/日）	ベムペド酸				ESP15228			
	C_{max}（μg/mL）		AUC_{24h}（μg·h/mL）		C_{max}（μg/mL）		AUC_{24h}（μg·h/mL）	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Day 1								
3	3.38	3.99	29.1	30.6	BLQ	0.593	NA	1.42
10	24.2	25.0	164	199	1.51	2.46	24.0	30.7
30	54.4	44.3	632	430	5.88	6.59	107	100
60	216	194	1970	2240	16.1	18.8	276	326
Day 28								
3	4.25	4.93	39.8	48.9	0.712	0.648	9.98	2.11
10	19.3	34.5	237	400	1.64	4.67	23.5	71.3
30	125	95.8	1940	1160	16.1	17.4	298	338
60	350	251	4570	3980	32.6	29.6	690	641

NA＝ 該当せず，BLQ＝ 定量下限値未満（ベムペド酸：1.00 μg/mL，ESP15228：0.500 μg/mL）。

2.6.6.3.8　　サルにおける13週間反復経口投与毒性試験（4週間回復性）

（概要表2.6.7.7.6，報告書番号RR 1002-500-014）

各群雌雄5匹のカニクイザルに媒体（0.5% CMC）又はベムペド酸3，10，30，又は60 mg/kg/日を13週間反復経口投与した。投与終了後，各群雌雄2匹を用いて4週間の回復性を評価した。ベムペド酸及びESP15228のDay 22及び91のTKを解析した。心電図を試験前及びWeek 13に測定し，PPARに関連パラメータの評価，並びに肝臓のTEM検査を実施した。

60 mg/kg/日群の雌雄各1匹が瀕死状態となり安楽死させた（雌はDay 11，雄はDay 14）。これら動物の症状として，摂餌量の低下又は停止，活動性低下，及び虚脱等が認められた。体重が投与前と比較して減少した（雄で16%，雌で8%）。また，ALT，AST，及びCKが雌で軽度に上昇した（最大2.2～2.5倍）。60 mg/kg/日群の雌2匹で同様の症状が認められたため，Day 12及び14に投与を中止した。これらの雌の投与はDay 62に再開したが，同様の状態悪化が生じたためDay 71に安楽死させた。剖検では肝臓の肥大が認められ，軽度の肝細胞肥大及び小葉辺縁性の極軽度～中等度の肝細胞空胞化，並びに極軽度～軽度で小葉辺縁性の肝細胞のオイルレッドO染色性が認められた。

摂餌量が60 mg/kg/日群の雄で減少し，雄1匹で活動性低下が認められた。RBC，Hgb，及びHctが30 mg/kg/日以上の群の雄で減少した（11%～15%）。Crが60 mg/kg/日群の雄で41%，30 mg/kg/日以上の群の雌で46～51%上昇した。cTnI又はsk-TnIの血清中濃度は上昇しなかった。Day 91では，60 mg/kg/日群で体重，眼科学的検査，心電図，血液凝固，及び尿検査パラメータに対する影響は認められなかった。

骨髄関連の変化が60 mg/kg/日群で認められた。細網内皮過形成及び軽度の顆粒球過形成の増加，初期の骨髄線維症を示す軽度～中等度の桃色の基質を有する紡錘形細胞の増加，空胞化マクロファージが認められ，軽度の細胞毒性を反映していると考えられた。骨格筋における病理組織

学的変化は認められなかった。

肝臓の絶対重量が30及び60 mg/kg/日群の雄で28%～74%，10及び30 mg/kg/日群の雌で46%～54%増加し，肝臓の相対重量も増加した（34%～72%）。極軽度～中等度の小葉中心性肝細胞肥大が10 mg/kg/日以上の群で認められ，30 及び60 mg/kg/日群で小葉辺縁部の極軽度の肝細胞空胞化が認められた。オイルレッドO染色性が30及び60 mg/kg/日群で上昇しており，主に小葉辺縁部の肝細胞に染色されたが，対照群では小葉中心性及び/又は肝星細胞に染色された。

PPARアゴニスト活性のバイオマーカーである，肝臓のCYP4A1及びACOX酵素の活性が3 mg/kg/日以上の群で最大1.9倍及び2.6倍上昇し，CYP4A11（霊長類のCYP4A1遺伝子）のmRNA発現量が10 mg/kg/日以上の群，TEM検査により肝臓ペルオキシソーム数が30 mg/kg/日群で増加した。

60 mg/kg/日群の雌1匹の摂餌量の減少を除き，全ての変化は回復期間で消失又は改善した。NOAELは30 mg/kg/日であり，この時のベムペド酸＋ESP15228のAUC_{24h}は雄で2453 μg· h/mL，雌で2305 μg· h/mLであった（MRHDの曝露量の5.5倍及び5.2倍）。

ベムペド酸及びESP15228のTKパラメータを表 2.6.6-8に要約する。ベムペド酸及びESP15228のAUC_{24h}は雌雄で同程度であった。ベムペド酸及びESP15228曝露量は用量相関的又は用量比を上回って増加した。30及び60 mg/kg/日群のDay 91のパラメータはDay 22と同様であった。

表 2.6.6-8　　ベムペド酸をサルに13週間反復経口投与した時のTK

ベムペド酸用量（mg/kg/日）	ベムペド酸				ESP15228			
	C_{max}（μg/mL）		AUC_{24h}（μg·h/mL）		C_{max}（μg/mL）		AUC_{24h}（μg·h/mL）	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Day 22								
30	172	163	2450	2060	26.8	20.3	478	378
60	296	329	4310	5460	44.4	37.0	816	789
Day 91								
3	6.1	7.3	40.1	36.9	0.754	0.938	3.85	8.73
10	45.8	33.2	382	346	7.16	4.41	69.1	48.0
30	160	165	2080	1950	24.8	22.2	373	355
60	347	243	4130	2860	49.0	30.7	820	450

2.6.6.3.9　　サルにおける52週間反復経口投与毒性試験

（概要表2.6.7.7.7，報告書番号RR 1002-500-037）

各群雌雄4匹のカニクイザルに媒体（0.5% CMC）又はベムペド酸6，20，又は60 mg/kg/日を52週間反復経口投与した。心電図は試験前，Day 1の投与前及び投与1～2時間後，並びにWeek 52で測定した。追加の検査項目として，PPAR関連，心臓及び骨髄のパラメータ，血中乳酸，ピルビン酸，β-HBA，及びAcAcを評価した。ベムペド酸及びESP15228のDay 1，180及び365のTKを解析した。

ベムペド酸に関連する死亡は認められず，一般症状，摂餌量，眼科学的検査，心電図，血液学

的又は尿検査パラメータ，骨髄評価，剖検，及び臓器重量に影響は認められなかった。PPAR関連評価により心臓壁の厚さ（組織形態計測に基づく）の変化及び乳酸，ピルビン酸，β-HBA，又はAcAcの上昇は認められなかった。

体重増加量は20 mg/kg/日以上の群の雌で40%～51%，60 mg/kg/日群の雄で17%減少した。対照群と比較して，体重が雌では13%～15%，雄では7%低かった。これらの雌における，対照群との体重差は投与期間に伴って増加した。しかし，軽度な体重変化であり，一般状態に有害な変化は認められないことから，体重変化についても有害な変化ではないと考えられた。

APTTが全ての群の雌雄で延長し（最長64%），20 mg/kg/日以上の群ではWeek 13まで，6 mg/kg/日以上の群では屠殺時に認められた。20 mg/kg/日以上の群の雌雄でCrの上昇（最大62%），コレステロールの低下（最大52%）が用量相関的に認められた。しかし，いずれの変化も関連する組織所見が認められないため有害な変化とは考えられなかった。FFAが60 mg/kg/日群の雄で13%，全ての群の雌で最大122%上昇したが，変化の程度が小さいため，有害な変化ではないと考えられた。

肝臓において，小葉辺縁性又はびまん性の空胞化が，20 mg/kg/日以上の群の雄，並びに対照群及び60 mg/kg/日群の雌各1匹に認められた。これらはオイルレッドO染色で陽性であり，その他対照群を含む全群の全個体又はほとんどの個体の肝臓又は心臓で認められた。染色性は対照群及び6 mg/kg/日群で極軽度であり，20 mg/kg/日以上の群で軽度又は中等度であった。超微細構造変化として，6 mg/kg/日以上の群の雌及び20 mg/kg/日以上の群の雄で肝臓のペルオキシソーム数の定性的な増加，20 mg/kg/日以上の群の雌雄で肝細胞及び心筋細胞の脂質量の増加が認められた。しかし，これらの変化の程度は小さく，有害な変化ではないと考えられた。

NOAELは60 mg/kg/日であり，ベムペド酸＋ESP15228のAUC_{24h}値は雄で4205 μg· h/mL，雌で4761 μg· h/mLであった（MRHDの曝露量の9.4倍及び11倍）。

ベムペド酸及びESP15228のTKパラメータを表 2.6.6-9に要約する。ベムペド酸及びESP15228のAUC_{24h}は雌雄で同程度であった。ベムペド酸の曝露量は用量相関的又は用量比を上回って増加した。ESP15228の曝露量は用量比を上回って増加した。ベムペド酸及びESP15228の曝露量はいずれも投与期間の延長と共に増加した。

表 2.6.6-9　　ベムペド酸をサルに52週間反復経口投与した時のTK

ベムペド酸用量（mg/kg/日）	ベムペド酸				ESP15228			
	C_{max}（μg/mL）		AUC_{24h}（μg·h/mL）		C_{max}（μg/mL）		AUC_{24h}（μg·h/mL）	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Day 1								
6	9.58	11.4	84.0	90.6	0.727	0.781	9.88	11.8
20	47.0	41.0	420	410	7.31	3.58	101	59.3
60	201	197	2300	1890	12.6	22.3	209	377
Day 180								
6	8.91	11.7	102	163	0.789	1.43	10.9	22.4
20	53.6	42.6	662	515	13.5	4.82	208	66.6
60	212	274	3240	4000	25.1	48.2	455	870
Day 365								
6	14.3	16.6	149	180	1.37	2.13	18.0	29.9
20	46.5	56.6	703	628	12.8	8.12	209	104
60	311	327	3650	3880	30.7	50.0	555	881

2.6.6.4　遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験，ヒト末梢血リンパ球を用いた*in vitro*染色体異常試験，*in vivo*におけるマウス骨髄小核試験，並びにラット骨髄小核試験及び肝臓コメット試験を実施した。*In vitro*試験は，ラット肝臓S9（[redacted]®又はフェノバルビタール/β-ナフトフラボンによる誘導）を用いた代謝活性化の存在下又は非存在下で実施した。

2.6.6.4.1　細菌を用いた復帰突然変異試験

（概要表2.6.7.8.1，報告書番号55016-500-3）

ネズミチフス菌（TA98，TA100，TA1535，及びTA1537）並びに大腸菌（WP2*uvrA*）を用いて，100～5000 μg/plateの用量で，代謝活性化系の存在下及び非存在下で評価した。初回試験はプレート法，確認試験はプレインキュベーション法を用いた。培養終了時に，析出物及び細菌の生育阻害は，いずれの菌株，処理条件，及び用量においても認められなかった。ベムペド酸は，5000 μg/plateの用量まで細菌に対して変異原性を示さなかった。

2.6.6.4.2　哺乳類細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験

（概要表2.6.7.8.2，報告書番号55016-500-004）

ヒト末梢血リンパ球にベムペド酸を3時間曝露させて評価した。代謝活性化系の非存在下条件では50，500，及び1250 μg/mL（145，1450，及び3630 μmol/L），存在下条件では50，500，及び1000 μg/mL（145，1450，及び2900 μmol/L）で実施し，各濃度で200細胞の分裂中期像を評価した。代謝活性化系の非存在下では最高用量まで染色体異常を有する細胞の割合は増加しなかったが，代謝活性化系の存在下では1000 μg/mLの濃度で染色体異常を有する細胞の割合が統計学的有

意に増加した。この濃度における細胞毒性は染色体異常の評価可能な最大許容レベル付近又はそれを超えるものであり，RMIは，本試験では58%，確認試験では40%であった。ICH S2（R1）「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス」（ステップ4，2011年11月9日）において，RMIが50%以下で得られた陽性結果の解釈には注意が必要であり，不適切な陽性結果をもたらす危険性を増加させる，と提言されている。以上より，ベムペド酸の染色体異常誘発性は，代謝活性化系の存在下において，細胞毒性が染色体異常を評価可能な最大許容レベル付近又はそれを超える濃度でのみ認められたことから，ラット骨髄小核及び肝臓コメット試験を実施した。

2.6.6.4.3　　マウスを用いた骨髄小核試験

（概要表2.6.7.9.1，報告書番号55016-500-013）

各群雌雄10匹のCD-1マウスに，媒体（0.5% CMC）又はベムペド酸を500，1000，又は2000 mg/kgで単回経口投与した。しかし，実際の投与量は，184.5，510，又は1242 mg/kgであった。各群雌雄5匹を投与約24又は48時間後に安楽死させ，大腿骨の骨髄を採取し，PCE2000個を対象にMNPCE数を評価した。骨髄毒性及びMNPCE数の増加は，いずれの用量においても認められなかった。

2.6.6.4.4　　ラットを用いた骨髄小核及び肝臓コメット試験

（概要表2.6.7.9.2，報告書番号RR 1002-500-008）

各群雄5匹のWistarラットに，媒体（0.5% CMC）又はベムペド酸を10，30，及び100 mg/kg/日で2日間反復経口投与し，同一個体を用いて大腿骨の骨髄MNPCEの誘発性及び肝臓のDNA損傷を評価した。投与2日目の投与約3時間後に骨髄及び肝臓を採取した。各動物について，骨髄小核誘発性はPCE約2000個，肝臓のDNA損傷は肝細胞100個を用いて評価した。ベムペド酸はいずれの用量においても，骨髄のMNPCE数を増加させず，肝臓のDNA損傷を誘発しなかった。

2.6.6.5　　がん原性試験

2.6.6.5.1　　マウスにおける104週間反復経口投与がん原性試験

（概要表2.6.7.10.1，報告書番号RR 1002-500-036）

CD-1マウスの各群雌雄65匹に，媒体（0.5% CMC）又はベムペド酸を25，75，及び150 mg/kg/日の用量で2年間反復経口投与した。米国FDA ECACの推奨事項に従い用量を選択した。対照群の雌雄各13匹，並びに25，75，及び150 mg/kg/日の各群雌雄各23匹を用いて，Week 26及び52の投与1時間後のベムペド酸及びESP15228の濃度を測定する予定であった。しかし，Week 45で対照群を含む全ての群で，掻き行動に伴う皮膚病変に起因する死亡がみられたため，生存全例をそれぞれ対応する主試験群に移行させたため，Week 52は測定しなかった。検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，剖検，及び病理組織学的検査とした。

雄の生存率は，対照群，25，75，及び150 mg/kg/日で47%，46%，37%，及び26%であった。75 mg/kg/日群以上で生存率の低下が認められ，150 mg/kg/日群で炎症/敗血症の発生頻度の増加が認められた。雌の生存率は，対照群，25，75，及び150 mg/kg/日群で47%，46%，32%，及び49%であった。75 mg/kg/日群で生存率の統計学的有意な低下が認められたが，用量相関性がないこと

からベムペド酸と関連性がないと判断された。

一般症状，触診，及び摂餌量に影響は認められなかった。体重について，150 mg/kg/日群の雌でWeek 33までの期間に最大9%増加したが，以降は増加せず，変化の程度も小さいことから有害な影響ではないと考えられた。

剖検について，25 mg/kg/日以上の群の雄で肝腫瘤の発生頻度の増加が認められ，75 mg/kg/日以上の群において，雄の肝臓で軽度～高度の大型化及び軽度～中等度の黄褐色巣の発生頻度の増加が認められた。肝腫瘤は，肝細胞腺腫，肝細胞癌，及び/又は変異肝細胞巣と対応する例が多く，膿瘍を伴う場合もあった。肝臓の大型化は，小葉中心性肝細胞肥大，肝細胞腺腫，肝細胞癌，及び/又は変異肝細胞巣の所見の1つ以上と対応することが多かった。黄褐色巣及び/又は黄褐色化は，腫瘍（肝細胞腺腫，肝細胞癌，リンパ腫，組織球肉腫，血管肉腫）及び/又は変異細胞巣の所見の1つ又は複数と対応することが多かった。雌では同様の変化は認められなかった。

腫瘍の増加は，雄の肝臓だけで認められた。雄において，肝細胞腺腫の発生頻度は対照群，25，75，及び150 mg/kg/日群で12/72（16.67%），16/77（20.78%），26/76（34.21%），及び27/77（35.06%）であり，肝細胞癌の発生頻度は6/72（8.33%），12/77（15.58%），21/76（27.63%），及び24/77（31.17%）であった。75 mg/kg/日以上の群での肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は，pairwise Fisher's exact検定，Cochran-Armitage傾向検定及びPeto検定で統計学的に有意であった。CD-1マウスにおいて，肝細胞腺腫及び癌はよく認められる腫瘍であり，試験施設の[redacted]における発生頻度の背景データは，肝細胞腺腫が13.3%～18.3%，癌が0%～10.8%であった。

腫瘍以外の有害な病理組織学的変化は，75 mg/kg/日以上の群で雌雄の肝臓のみに認められた。雌雄で小葉中心性肝細胞肥大及び好塩基性変異細胞巣，雌で好酸性変異細胞巣の発生頻度及び/又は程度が増加した。また，雌雄において，極軽度～高度の限局性肝細胞壊死及び極軽度～中等度の混合型細胞浸潤/炎症が認められ，肝腫瘍，変異肝細胞巣，肝細胞肥大，及び/又は肝細胞膿瘍を伴うことが多く，これらの病態に伴うものである可能性が高い。

75 mg/kg/日以上の群の雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌が認められ，このときのベムペド酸＋ESP15228のAUC_{24h}は279 μg· h/mLであった（MRHDの曝露量の0.6倍）。雌では150 mg/kg/日の用量までがん原性を示さず，このときのベムペド酸＋ESP15228のAUC_{24h}は1095 μg· h/mLであった（MRHDの曝露量の2.4倍）。

Week 26に25，75，及び150 mg/kg/日の用量で投与したとき，投与1時間後のベムペド酸の血清中濃度の平均値は，雄で4.86，20.9，及び75.1 μg/mL，雌で5.77，17.4，及び80.4 μg/mLであり，投与1時間後のESP15228の血清中濃度の平均値は，雄で0.134，0.652，及び2.29 μg/mL，雌で0.204，0.678，及び2.88 μg/mLであった。

当該試験の用量でのAUC_{24h}は，独立した2週間反復投与TK試験で評価した（概要表2.6.7.10.1項参照）。ベムペド酸及びESP15228のTKパラメータを表 2.6.6-10に要約する。ベムペド酸及びESP15228のAUC_{24h}は雌雄で同程度であった。ベムペド酸及びESP15228の曝露量は，用量相関的又は用量比を上回って増加した。

表 2.6.6-10　　ベムペド酸をマウスに2週間反復経口投与した時のTK

ベムペド酸用量 (mg/kg/日)	ベムペド酸				ESP15228			
	C_{max} (μg/mL)		AUC_{24h} (μg·h/mL)		C_{max} (μg/mL)		AUC_{24h} (μg·h/mL)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Day 14								
25	7.26	8.52	67.9	95.8	0.215	0.298	2.79	4.43
75	23.3	32.8	269	390	0.643	1.18	10.0	21.0
150	55.8	67.4	628	1040	1.43	2.96	24.0	54.9

出典：RR 1002-500-050，血清を用いて評価した。

2.6.6.5.2　　ラットにおける104週間反復経口投与がん原性試験

（概要表2.6.7.10.2，報告書番号RR 1002-500-35）

Wistar Hanラットの各群雌雄65匹に媒体（0.5% CMC）又はベムペド酸を3，10，及び30 mg/kg/日の用量で2年間反復経口投与した。米国FDA ECACの推奨事項に従い用量を選択した。Week 26及び52に対照群の雌雄各5匹，3，10，及び30 mg/kg/日群の雌雄各10匹を用いて，投与2時間後のベムペド酸及びESP15228の血清中濃度を測定した。検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，剖検，及び病理組織学的検査とした。

生存率は，対照群，3，10，及び30 mg/kg/日群の雄で，69%，82%，80%，及び75%，雌で48%，52%，57%，及び60%であり，生存率に影響は認められなかった。

一般症状に変化は認められなかった。体重について，30 mg/kg/日群の雄で試験期間全体を通して3%～7%減少し，雌ではWeek 38から4%～11%減少したが，減少の程度が小さいことから有害とは考えられなかった。摂餌量には影響が認められなかった。

剖検では，30 mg/kg/日群の雄の肝臓において黄褐色化及び黄褐色巣の発生頻度のわずかな増加が認められた。10 mg/kg/日群の雄及び30 mg/kg/日群の雌雄で，肺の黄褐色又は白色の病巣又は変色が認められ，これと関連する肺胞組織球症の発生頻度が増加した。

腫瘍に関して，30 mg/kg/日群の雄において，肝細胞腺腫，甲状腺濾胞細胞腺腫，及び膵島細胞腺腫＋癌の発生頻度の上昇が認められた。

雄での肝細胞腺腫の発生頻度は，対照群，3，10，及び30 mg/kg/日群で0/65（0.00%），0/65（0.00%），1/65（1.54%），及び7/65（10.77%）であった。30 mg/kg/日群での腫瘍の発生頻度は，pairwise Fisher’s exact検定，Cochran-Armitage傾向検定及びPeto検定で統計学的に有意であった。Wistar Hanラットにおいて，肝細胞腺腫は稀であり，[redacted]におけるWistar Hanラットでの発生頻度の背景データは0%～3.3%であった。肝細胞腫瘍の発生頻度の増加は，肝臓の変性/壊死性変化と対応していた。

雄での甲状腺濾胞細胞腺腫の発生頻度は，対照群，3，10，及び30 mg/kg/日群で0/65（0.00%），2/65（3.08%），4/65（6.15%），及び9/65（13.85%）であった。30 mg/kg/日群での発生頻度は，背景データを上回り，pairwise Fisher’s exact検定，Cochran-Armitage傾向検定及びPeto検定で統計学的に有意であった。甲状腺濾胞細胞腺腫はよく認められる腫瘍であり，[redacted]におけるWistar Hanラットでの発生頻度の背景データは3.3%～8.2%であった。

雄での膵島細胞腺腫＋癌の発生頻度は，対照群，3，10，及び30 mg/kg/日群で1/65（1.54%），

4/65（6.15%），1/65（1.54%），及び9/65（13.85%）であった。米国申請時のFDAによる統計解析により，30 mg/kg/日群での発生頻度がpairwise検定及びtrend検定で統計学的に有意であった。

腫瘍以外の病理組織学的変化は，雌雄の肝臓及び肺，雄の膵臓及び精巣，並びに雌の腎臓に認められた。肝臓について，30 mg/kg/日群の雌雄に胆汁うっ滞が認められ，肝細胞肥大に伴う変化である可能性が高かった。10及び30 mg/kg/日群の雌雄において限局性嚢胞変性及び肝細胞肥大，雄において好酸性変異細胞巣が認められた。30 mg/kg/日群の雌雄において肝細胞の単細胞壊死及び微小空胞化が認められたが発生頻度は低かった。限局性肝細胞壊死が10 mg/kg/日群の雌雄，30 mg/kg/日群の雄で認められ，肥大に伴う圧迫性損傷と関連していた。

肺について，肺胞組織球症が10 mg/kg/日群の雄，30 mg/kg/日群の雌雄で増加した。膵臓について，腺房細胞の限局性過形成の発生頻度が10及び30 mg/kg/日群の雄で増加したが，10 mg/kg/日群は対照群の背景値の範囲内であった。精巣について，ライディッヒ細胞の過形成が30 mg/kg/日群の雄で増加した。しかし，これらの腫瘍の発生頻度には変化は認められなかった。腎臓について，進行性慢性腎症の発生頻度及び程度の増加が10及び30 mg/kg/日群の雌で認められたが，これらの発生頻度及び程度は同程度であった。

雄の30 mg/kg/日群において肝細胞腺腫，甲状腺濾胞細胞腺腫，及び膵島細胞腺腫＋癌の発生頻度の増加が認められ，このときのベムペド酸＋ESP15228のAUC_{24h}は463 μg· h/mLであった（MRHDの曝露量の1.0倍）。雌では30 mg/kg/日の用量までがん原性を示さず，このときのベムペド酸＋ESP15228のAUC_{24h}は1582 μg· h/mLであった（MRHDの曝露量の最大3.5倍）。

ベムペド酸を3，10及び30 mg/kg/日の用量で投与した時の投与2時間後の血清中濃度について，Week 26のベムペド酸の血清中濃度は，雄で1.40，9.74，及び71.3 μg/mL，雌で1.17，9.95，及び76.8 μg/mLであり，ESP15228の血清中濃度は，雄で0.109，0.788，及び5.99 μg/mL，雌で0.058，0.512，及び3.97 μg/mLであった。Week 52のベムペド酸の血清中濃度は，雄で1.15，12.0，及び57.1 μg/mL，雌で1.21，5.68，及び67.3 μg/mLであり，ESP15228の血清中濃度は，雄で0.106，1.18，及び5.09 μg/mL，雌で0.071，0.392，及び3.64 μg/mLであった。

当該試験の用量でのAUC_{24h}は，独立した2週間反復投与TK試験で評価した（概要表2.6.7.10.2項参照）。ベムペド酸及びESP15228のTKパラメータを表 2.6.6-11に要約する。ベムペド酸及びESP15228のAUC_{24h}は雌雄で同程度であった。ベムペド酸及びESP15228の曝露量は用量比を上回って増加した。

表 2.6.6-11　　ベムペド酸をラットに2週間反復経口投与した時のTK

ベムペド酸用量 (mg/kg/日)	ベムペド酸				ESP15228			
	C_{max} (μg/mL)		AUC_{24h} (μg·h/mL)		C_{max} (μg/mL)		AUC_{24h} (μg·h/mL)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Day 14								
3	1.03	3.60	2.68	10.4	0.053	0.085	0.144	0.333
10	11.5	12.2	57.6	70.2	0.646	0.485	3.66	3.21
30	65.7	112	433	1500	3.50	5.19	29.7	81.7

出典：RR 1002-500-049，血清を用いて評価した。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

（概要表2.6.7.12，報告書番号RR 1002-500-039）

Wistar Hanラットの各群雌雄25匹に媒体（0.5% CMC）又はベムペド酸を10，30，又は60 mg/kg/日の用量で反復経口投与した。雄は交配28日前から交配期間を通して交配後期間まで，雌は交配前14日前から交配期間及びGD 7まで投与した。雄のDay 29及び雌のDay 15から雌雄を最長13日間交配させた。検査項目は，雌については性周期，GD 13における剖検及び帝王切開パラメータとし，雄については剖検，生殖器の重量測定，及び精子検査とした。

いずれの群においても，死亡は認められなかった。30 mg/kg/日以上の群の雌雄において糞便減少/停止及び削痩が認められた。60 mg/kg/日群の雄で活動性低下，被毛状態の不良及び生殖器肛門周囲の汚れが認められた。30 mg/kg/日以上の群の雌雄で，Week 1の顕著な体重減少及び交配前期間及び妊娠期間の摂餌量の減少が認められたが，その後の体重推移は対照群と並行であった。

60 mg/kg/日群で，性周期の延長及び発情期回数の減少が認められたが，受胎能に対する影響は認められなかった。30 mg/kg/日以上の群で，黄体数，着床数，生存胚，及び同腹児数の減少が認められ，60 mg/kg/日群で着床前死亡率が上昇した。

剖検では，ベムペド酸に関連する所見は認められなかった。雌雄生殖器の絶対重量の減少が認められたが，相対重量には変化は認められず，これは体重減少を反映していると考えられた。60 mg/kg/日群で総精子数が16%減少したが，受胎能及び生殖能パラメータに影響は認められず，毒性学的に意義のない変化だと考えられた。

雌雄の一般毒性及び母動物/初期胚発生への影響に対するNOAELは10 mg/kg/日，雌雄の交配及び受胎能に対するNOAELは60 mg/kg/日であった［ラット13週間反復投与試験（2.6.6.3.3項）のベムペド酸＋ESP15228のAUC_{24h}に基づき，MRHDの曝露量のそれぞれ0.2倍及び5.1倍と推定］。

2.6.6.6.2　胚及び胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1　ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

（概要表2.6.7.13.1，報告書番号RR 1002-500-041）

交尾確認雌のWistar Hanラット各群25匹に，媒体（0.5% CMC）又はベムペド酸を10，30，又は60 mg/kg/日の用量でGD 6～17に経口投与し，GD 20で帝王切開を実施した。検査項目は，母動物については，一般状態，体重，摂餌量，帝王切開パラメータ，子宮重量，及び剖検とし，胎児については，性別，体重測定，外形，内臓，及び骨格検査とした。また，TK群を設定し，GD 6及び17のベムペド酸及びESP15228のTKを解析した。

いずれの群においても，死亡は認められなかった。60 mg/kg/日群で削痩が認められた。体重は，30 mg/kg/日以上の群のGD 6～9で用量相関的な減少が認められ，30 mg/kg/日群のGD 9～18で最大9.7%，60 mg/kg/日群のGD 9～20で最大17.8%減少した。これらの体重変化と関連して，30及び60 mg/kg/日群で摂餌量が27.1%及び48.0%減少した。

60 mg/kg/日群で，生存胎児数及び同腹児数の減少，着床後死亡率及び総吸収胚数の増加が認められた。子宮重量での補正体重が30 mg/kg/日以上の群で減少し，子宮重量は60 mg/kg/日群で減少

した。胎児体重が30及び60 mg/kg/日群で減少した。

外形及び内臓検査では変化は認められなかった。骨格検査において，30 mg/kg/日群以上で骨格異常の総同腹児数における発生頻度が統計学的有意に上昇した。骨格異常として，上腕骨弯曲/変形，橈骨弯曲，尺骨弯曲，大腿骨弯曲及び/又は肩甲骨の弯曲であった。10 mg/kg/日群において，骨格異常及び変異の総同腹児数における発生頻度には変化は認められないが，個別の所見について肩甲骨及び肋骨の弯曲の増加及び骨化遅延/変化に関連する所見が認められた。骨格変異の発生頻度に変化は認められなかった。

母動物の一般毒性及び生殖能，並びに胎児毒性のNOAELは10 mg/kg/日であり，GD 17のベムペド酸＋ESP15228のAUC_{24h}は78.3 μg· h/mLであった（MRHDの曝露量の0.2倍）。10 mg/kg/日群において，骨格異常の発生頻度に統計学的有意な増加は認められないが，個別の所見では発生頻度の上昇が認められた。

ベムペド酸及びESP15228のTKパラメータを表 2.6.6-12に要約する。ベムペド酸及びESP15228のAUC_{24h}は用量比を上回って増加した。ベムペド酸の曝露量は，10 mg/kg/日ではGD 6よりもGD 17の方が小さかったが，30及び60 mg/kg/日ではGD 6及びGD 17で同程度であった。ベムペド酸の反復投与後のESP15228の曝露量に一貫的な変化は認められなかった。

表 2.6.6-12　　ベムペド酸を妊娠ラットにGD6～17で反復経口投与した時のTK

ベムペド酸用量 (mg/kg/日)	GD	ベムペド酸		ESP15228	
		C_{max} (μg/mL)	AUC_{24h} (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{24h} (μg·h/mL)
10	6	22.4	172	0.695	7.46
	17	10.6	72.9	0.585	5.36
30	6	122	1260	3.60	54.3
	17	123	1330	6.76	88.3
60	6	242	3650	8.27	150
	17	220	3610	9.17	180

2.6.6.6.2.2　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

（概要表2.6.7.13.2，報告書番号RR 1002-500-044）

交尾確認雌のNZWウサギ23匹に，媒体（0.5% CMC）又はベムペド酸を20，50，又は80 mg/kg/日の用量でGD 6～18に経口投与し，GD 29で帝王切開を実施した。検査項目は，母動物については，帝王切開パラメータ，子宮重量，及び剖検とし，胎児については，性別，体重測定，外形，内臓，及び骨格検査とした。また，TK群を設定し，GD 6及び18のベムペド酸及びESP15228のTKを解析した。

ベムペド酸に関連する死亡及び症状変化は認められなかった。80 mg/kg/日群ではGD 6～10で軽度の体重減少，投与期間全体で体重増加抑制が認められたが，GD 19～21で体重増加量が対照群と比較して増加した。摂餌量は50及び80 mg/kg/日群で最大15%及び25%減少したが，50 mg/kg/日群の減少は，体重及び体重増加量が変化しなかったことから有害ではないと考えられた。

帝王切開パラメータ，妊娠子宮重量，胎児の体重，胎児の性別，及び胎児検査（外形，内臓，

骨格検査）に変化は認められなかった。

母動物の一般毒性に関するNOAELは50 mg/kg/日であり，ベムペド酸＋ESP15228のAUC_{24h}は1190 μg· h/mLであった（MRHDの曝露量の2.7倍）。母動物の生殖能及び胚胎児発生に関するNOAELは80 mg/kg/日であり，ベムペド酸＋ESP15228のAUC_{24h}は3910 μg· h/mLであった（MRHDの曝露量の8.7倍）。

ベムペド酸及びESP15228のTKパラメータを表 2.6.6-13に要約する。ベムペド酸及びESP15228のAUC_{24h}は，用量相関的又は用量比を上回って増加した。ベムペド酸及びESP15228のAUC_{24h}はともにGD 6よりもGD 18の方が大きかった。

表 2.6.6-13　　ベムペド酸を妊娠ウサギにGD 6～18で反復経口投与した時のTK

ベムペド酸用量 (mg/kg/日)	GD	ベムペド酸		ESP15228	
		C_{max} (μg/mL)	AUC_{24h} (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{24h} (μg·h/mL)
20	6	34.3	190	0.464	3.13
	18	48.7	394	0.849	8.02
50	6	102	654	1.20	9.85
	18	134	1160	3.11	25.8
80	6	254	1910	3.81	33.9
	18	292	3770	9.41	136

2.6.6.6.3　　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

（概要表2.6.7.14，報告書番号RR 1002-500-042）

交尾確認雌のWistar Hanラット25匹に，媒体（0.5% CMC）又はベムペド酸を5，10，20，30，及び60 mg/kg/日の用量でGD 6～LD 20に経口投与した。検査項目は，F0雌については，一般状態，体重，摂餌量，分娩，出生児に関するデータ，母動物の哺育，及び剖検とした。F1出生児については，生存率，性別，体重，剖検，身体発達，機能的発育（行動・反射），性成熟，及び生殖能とした。各同腹児の雌雄各4匹を用いて出生後の検査を行い，LD 21まで母動物と共に飼育した。その他の出生児は，LD 4に安楽死させて外形検査を実施した。PND 28に各同腹児から雌雄各1匹以上を用いてF1の生殖能（受胎能及びGD 13の帝王切開パラメータ）を評価し，残りの出生児は剖検を実施した。30及び60 mg/kg/日群で，強い母体毒性及び分娩時の新生児死亡率の上昇が認められたため，授乳早期に早期屠殺した。そのため，5及び20 mg/kg/日の2群（同時対照群を含む）を追加した。

母動物について，60 mg/kg/日群で雌2匹が死亡した。30及び60 mg/kg/日群において，一般状態変化（排便減少，削痩，蒼白）が認められ，20 mg/kg/日以上の群において，体重，体重増加量，及び摂餌量の減少が認められた。5及び10 mg/kg/日群では，ベムペド酸に関連する変化は認められなかった。5，10，及び20 mg/kg/日群におけるLD 21の母動物の剖検では，ベムペド酸に関連する所見は認められなかった。

10及び20 mg/kg/日群のF1児において，死産児数の増加及びLD 4の生存率低下が認められた。20 mg/kg/日群では，F1児の出生時及びPND 28の期間の体重が低値を示した。20 mg/kg/日以下の

群では，離乳後の生存率，一般状態，生殖能，帝王切開パラメータ，及び剖検に変化は認められなかった。10及び20 mg/kg/日群で，学習及び記憶能力に差が認められた。10 mg/kg/日群では受動的回避を示す割合が低く，20 mg/kg/日群では試験期間の早期に受動的回避を示した雄の数が少ないことから課題学習が遅いことを示すと考えられた。

NOAELについて，離乳までの雌親動物の一般毒性は10 mg/kg/日，雌親動物の生殖能並びにF1児の発達，生存，及び行動は5 mg/kg/日，F1世代の成熟及び生殖能は20 mg/kg/日であった。ラットを用いた4週間反復投与試験での雌の全身曝露量に基づき，20 mg/kg/日での曝露量はMRHDの曝露量の約0.8倍と推定された。

2.6.6.6.4　幼若動物を用いた試験

2.6.6.6.4.1　幼若ラットを用いた11週間反復経口投与毒性試験

（概要表2.6.7.15.2，報告書番号RR 1002-500-055）

15日齢のWistar Hanラットの雌雄各30匹に，媒体（0.5% CMC）又はベムペド酸を1，3，又は10 mg/kg/日の用量でPND 15から最大78日間反復経口投与した。投与終了後，各群雌雄15匹を用いて6週間の回復性を評価した。Day 1，14，及び76（PND 15，28，及び90）のベムペド酸及びESP15228のTKを解析した。検査項目は，死亡，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，FOB，自発運動量，受動的回避，性成熟，性周期，聴覚性驚愕反応，骨成長測定，剖検，臨床病理検査，精子検査，及び病理組織学的検査（神経病理組織学的評価を含む）とした。

いずれの群においても，死亡は認められなかった。一般症状，体重，体重増加量，摂餌量，眼科学的所見，性成熟，性周期，聴覚性驚愕反応，FOBパラメータ，自発運動量，受動的回避，骨成長/骨長，精子検査パラメータ，剖検，及び神経病理組織学的検査において，変化は認められなかった。

10 mg/kg/日群において，雌雄で赤血球数，Hgb及び／又はHct（最大9%），並びに雄で網状赤血球（16%）が減少し，雌でコレステロール（81%），軽度の血液濃縮と一致するTP（8%），Alb（7%），Glob（10%），及びCa（6%）が増加した。また，肝重量が増加し（雄で13%～16%，雌で53%～57%），雌では極軽度の汎小葉性肝細胞肥大を伴っていた。しかし，これらの変化は全て可逆的であり，有害な変化とは考えられなかった。

NOAELは10 mg/kg/日であり，PND 90のベムペド酸＋ESP15228のAUC_{24h}は雄で59.8 μg· h/mL，雌で65.1 μg· h/mLであった（MRHDの曝露量の0.1倍）。

ベムペド酸及びESP15228のAUC_{24h}は雌雄で同程度であり，用量比を上回って増加した（表2.6.6-14）。反復投与後のベムペド酸及びESP15228のAUC_{24h}は概ね減少した。

表 2.6.6-14　　ベムペド酸を15日齢の幼若ラットに最長11週間反復経口投与した時のTK

ベムペド酸用量 (mg/kg/日)	ベムペド酸				ESP15228			
	C_{max} (µg/mL)		AUC_{24h} (µg·h/mL)		C_{max} (µg/mL)		AUC_{24h} (µg·h/mL)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Day 1 (PND 15)								
1	0.842	1.08	4.67	NA[a]	0.016	0.025	NA[a]	0.149
3	3.99	4.15	42.4	NA[a]	0.106	0.186	NA[a]	NA[a]
10	21.5	22.4	381	410	0.933	1.09	15.7	17.8
Day 14 (PND 28)								
1	0.133	0.110	NA[b]	NA[b]	BLQ	0.004	NA[b]	NA[b]
3	2.18	1.42	6.49	7.46	0.163	0.103	NA[b]	NA[b]
10	12.8	13.7	NA[a]	NA[a]	0.696	0.759	NA[a]	NA[a]
Day 76 (PND 90)								
1	0.107	0.217	NA[b]	0.616	BLQ	0.009	NA[b]	NA[b]
3	1.85	1.94	4.44	7.43	0.091	0.070	NA[a]	0.291
10	11.5	13.0	55.1	61.8	0.853	0.506	4.66	3.30

BLQ＝ 定量下限値未満（ベムペド酸：20.0 ng/mL，ESP15228： 10.0 ng/mL），NA＝ 該当せず
[a] AUC_{24h}の外挿率が25%を上回るため，記載されていない。
[b] 3 回連続で定量下限以下の濃度であったため，記載されていない。

2.6.6.7　局所刺激性試験

ベムペド酸は経口投与を予定しているため実施されていない。

2.6.6.8　その他の毒性試験

2.6.6.8.1　*in vitro* PPARアッセイ

2.6.6.8.1.1　PPARへの結合性及び活性化の評価（参考資料）

（概要表 2.6.7.17.1，報告書番号RR 1002-100-001）

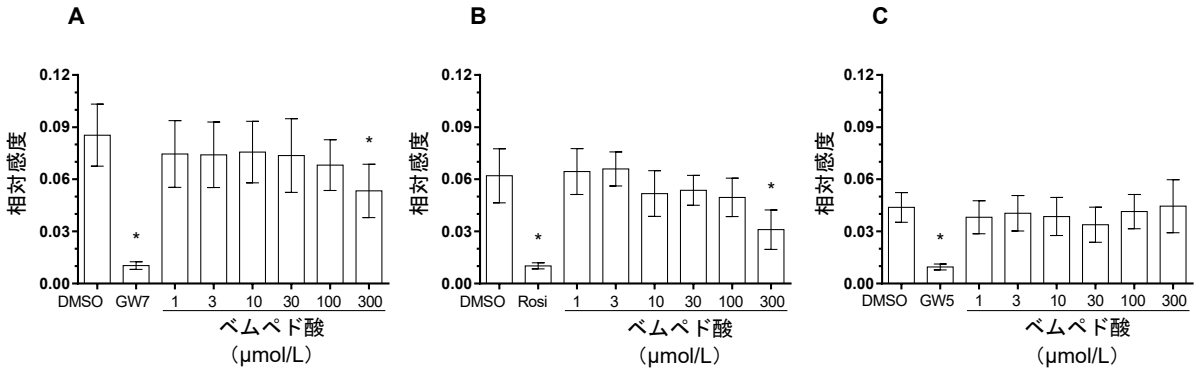
げっ歯類で認められた肝重量増加はPPAR活性化により生じる可能性が考えられた。ベムペド酸がPPAR核内ホルモン受容体と相互作用する可能性を検討するため，ベムペド酸とPPARα，PPARγ，及びPPARδとの相互作用を検討した。

ベムペド酸と遺伝子組み換えヒトPPARα，PPARγ，及びPPARδのリガンド結合領域との直接結合をPPARリガンドの置換を測定し，1～300 µmol/L（0.345～103 µg/mL）の6濃度のベムペド酸の相対感度（結合）を評価した。PPARアイソフォームの対照薬は，GW7（PPARαアゴニスト），Rosi（PPARγアゴニスト），及びGW5（PPARδアゴニスト）であった。

ベムペド酸により，PPARリガンドの結合が300 µmol/Lのみで統計学的有意に減少した。PPARαとPPARリガンドの結合は38%減少したが，0.05 µmol/L GW7647では88%減少した（図 2.6.6-1A）同様に，PPARγとPPARリガンドの結合は50%減少したが，2 µmol/L Rosiでは84%減少

した（図 2.6.6-1B）。PPARδとPPARリガンドの結合にベムペド酸による影響は認められなかった（図 2.6.6-1C）。したがって，ベムペド酸は，PPARリガンドの減少が不完全なためPPARα及びPPARγ経路を活性化する可能性は低く，PPARδ経路は活性化しないことが示唆された。

図 2.6.6-1　　PPARリガンドの結合に対するベムペド酸の影響



ベムペド酸は，ヒト PPARα 及び PPARγ（パネル A 及び B）の PPAR リガンドの結合を弱く置換し，PPARδ（パネル C）での結合には影響を及ぼさなかった。*0.1%DMSO（媒体）との有意差，Dunnett の多重比較検定 $p < 0.05$。

また，ベムペド酸がPPAR経路を活性化する可能性を検討するため，CV-1サル腎細胞株にヒトPPARα，PPARγ又はPPARδ応答配列と結合させたルシフェラーゼ/Gal4 レポーターDNAコンストラクトを導入した。陽性対照として，PPARα（50 nmol/L GW7），PPARγ（2 μmol/L Rosi），及びPPARδ（50 nmol/L GW5）を用いた。細胞培養液に0.1%DMSO（媒体），対照薬又はベムペド酸1～300 μmol/L（0.345～103 μg/mL）を添加した。試験条件は10%血清の存在下又は非存在下とし，16時間インキュベーション後にルシフェラーゼ活性を測定した。

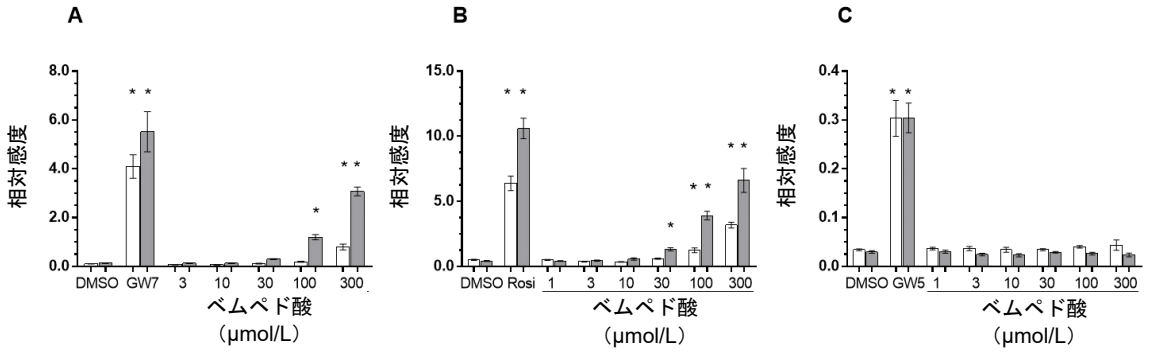
PPARαを導入した細胞を血清の存在下及び非存在下で50 nmol/L GW7に曝露させたところ，PPARα活性は36倍及び42倍に増加した（図 2.6.6-2A）。ベムペド酸によるPPARα活性は，血清の非存在下では100及び300 μmol/Lで9.2倍及び23.5倍，血清存在下では300 μmol/Lで7.0倍に増加した。ベムペド酸のPPARαとの反応は，最大でもGW7の反応の56%であり，GW7の濃度よりも2000倍以上高い濃度で生じた。

PPARγを導入した細胞を血清の存在下及び非存在下で2 μmol/L Rosiに曝露させたところ，PPARγ活性は13倍及び25倍に増加した（図 2.6.6-2B）。ベムペド酸によるPPARγ活性は，血清非存在下では30，100，及び300 μmol/Lで3.1倍，9.2倍，及び15.6倍，血清存在下では100及び300 μmol/Lで2.4倍及び6.2倍に増加した。ベムペド酸のPPARγとの反応は，最大でもRosiの反応の62%であり，Rosiの濃度のそれぞれ15倍以上及び50倍以上高い濃度で生じた。

PPARδを導入した細胞では，ベムペド酸は血清の存在下又は非存在下において，300 μmol/LまでPPARδを活性化しなかった（図 2.6.6-2C）。

PPARα，PPARγ，及びPPARδの活性化に対するベムペド酸の作用強度が低いことは，ベムペド酸の結合能が極めて低いことに一致する。

図 2.6.6-2　　サル腎細胞を用いた*in vitro*ヒトPPARアッセイにおけるベムペド酸の影響



ベムペド酸は，ヒト PPARα 及び PPARγ（パネル A 及び B）の活性に対して対照薬よりも作用強度が低く，PPARδ（パネル C）では影響を及ぼさなかった。グラフの白色は 10%血清存在下，黒色は血清非存在下を示す。*0.1%DMSO（媒体）対照との有意差，Dunnett の多重比較検定 $p < 0.05$。

2.6.6.8.1.2　ベムペド酸及びESP15228によるPPAR活性化の用量 - 反応試験（参考資料）

（概要表2.6.7.17.1，報告書番号RR 1002-100-006）

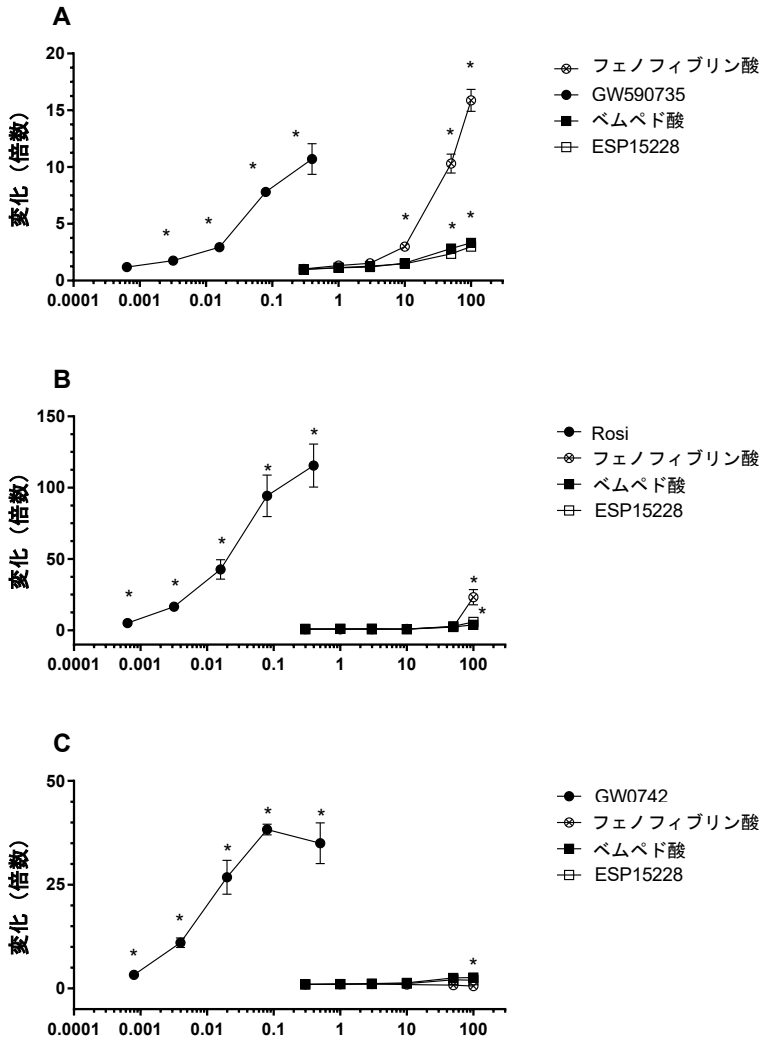
ベムペド酸及びESP15228によるPPAR活性化をフェノフィブリン酸（PPARαアゴニスト）と比較評価した。この試験では，ヒトPPARα，PPARγ，及びPPARδ（又はPPARβ/δ）のリガンド結合領域と結合させたルシフェラーゼ/Gal4レポーターDNAコンストラクトを導入したHEK293Tヒト胎児腎細胞を使用した。全てのインキュベーションで10%血清を添加し，媒体は0.1% DMSOであった。16時間インキュベーションした後にルシフェラーゼ活性を測定した。

対照薬によるPPARα，PPARγ，及びPPARδの活性は，5種類の濃度で行った。フェノフィブリン酸，ベムペド酸及びESP15228を3種類の全てのPPARコンストラクトについて評価した。ベムペド酸又はESP15228は0.3～100 μmol/L（ベムペド酸は0.1～34.5 μg/mL，ESP15228は0.1～34.4 μg/mL）で処理した。対照群にはDMSOを処理した。

PPARα活性について，ベムペド酸及びESP15228の反応は，最大で対照の3.3倍及び3.0倍となった。これはフェノフィブリン酸による最大の増加（16倍）の21%及び19%であった（図 2.6.6-3A）。PPARγ活性について，ベムペド酸及びESP15228の反応は，最大で対照の4.0倍及び5.9倍となった。これはRosiによる最大の増加（115倍）の3%及び5%であった（図 2.6.6-3B）。PPARδ活性について，ベムペド酸及びESP15228の反応は，最大で対照の2.6倍及び2.1倍となった。これはGW0742による最大の増加（38倍）の7%及び5%であった（図 2.6.6-3C）。以上の結果は，前項までの評価と一貫しており，ベムペド酸がPPAR経路を活性化する可能性は低いと考えられる。

以上の*in vitro*結合及び活性化アッセイの結果より，300 μmol/Lまでのベムペド酸及び100 μmol/LまでのESP15228はヒトPPARδ受容体とは結合又は活性化せず，ヒトPPARα又はPPARγ受容体への結合及び/又は活性化作用は弱い可能性が示された。

図 2.6.6-3　　ヒト胎児腎細胞を用いた*in vitro*ヒトPPARアッセイにおけるベムペド酸及びESP15228の影響



ベムペド酸及び ESP15228 は，PPARα アゴニストである GW590735 及びフェノフィブリン酸と比較して，ヒト PPARα（パネル A）の弱い活性化因子であった。同様に，強力な PPARγ アゴニストである Rosi と比較すると，ベムペド酸及び ESP15228 は共に PPARγ の弱い活性化因子であり（パネル B），強力な PPARδ アゴニストである GW0742 よりも弱い PPARδ の活性化因子であった（パネル C）。*DMSO（媒体）対照との有意差，Dunnett の多重比較検定 $p < 0.05$。

2.6.6.8.2　毒性の発現機序に関する試験

反復投与試験において，高用量のベムペド酸投与時に一部の動物で一般状態が急激に悪化し，瀕死状態又は死亡に至った。この反応は，発現までの期間，発現頻度及び全身曝露量など試験間及び動物種間で概ね一致しており，毒性の発現機序について検討した。

2.6.6.8.2.1　ラットにおける探索的試験1（参考資料）

（概要表2.6.7.17.1，報告書番号RR 1002-500-006）

雄のWistarラット20匹にジオール不純物の含有量が異なる3ロットのベムペド酸を100及び300

mg/kg/日の用量で経口投与した（表2.6.7.4参照）。100 mg/kg/日群は3ロット全てを最長15日間，300 mg/kg/日群は2ロットを最長6日間投与した。検査項目は，生存率，一般状態，体重，摂餌量，臨床病理検査，器官重量，剖検，及び病理組織学的検査とした。臨床病理パラメータは，Day 7（300 mg/kg/日）及びDay 16（100 mg/kg/日）の剖検前に評価した。

300 mg/kg/日群において，Day 4から7でロットBで雄9匹，ロットCで雄9匹に死亡が認められ，残りの動物は瀕死状態のためDay 7に安楽死させた。100 mg/kg/群において，Day 9でロットCで雄1匹に死亡が認められた。少数例の検査であるが，死因として肝臓の変化が関与する可能性が考えられた。

生存例について，300 mg/kg/日群において，円背位，活動性低下，虚脱，体表温冷感，被毛不良，及び異常呼吸等が認められた。100 mg/kg/日群において，体重及び摂餌量の減少が認められ，白血球（好中球，リンパ球，単球，好酸球）及び血小板の増加が認められた。また，赤血球パラメータ（RBC，Hgb，Hct），MCH，及びMCVの減少が認められ，網状赤血球の増加が認められた。肝臓に関連する変化として，ALP，AST，ALT，GGT，及びTbilが増加した。さらに，Gluの減少（最大56%），TG（最大2.64倍）及びFFAの増加（最大1.57倍）が認められた。SDHの高値及び赤血球パラメータを除き，300 mg/kg/日群においても，概ね同様の変化が認められた。臓器重量では肝臓，剖検及び病理組織学的では，肝臓，胃，膵臓，及び精嚢で所見が認められ，これらの変化は3つのロット間で同様であった。

100 mg/kg/日群の全身曝露量は全てのロットで同程度であり（表 2.6.6-15），毒性についても検討したロットで同程度であった。これらの所見は1ヵ月間投与試験において状態悪化した動物で認められた所見と同様であったため，瀕死状態及び死亡はジオール不純物による影響ではないと考えられた。

表 2.6.6-15　　3ロットのベムペド酸を100 mg/kg/日で雄ラットに14日間反復経口投与した時のTK

ベムペドのロット	ベムペド酸		ESP15228	
	C_{max} (μg/mL)	AUC_{24h} (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{24h} (μg·h/mL)
ロットA ([redacted])	225	3220	13.7	213
ロットB ([redacted])	272	3550	13.0	226
ロットC ([redacted])	198	3200	10.8	215

2.6.6.8.2.2　ラットにおける探索的試験2（参考資料）

（概要表2.6.7.17.1，報告書番号RR 1002-500-025）

毒性に至る生化学的変化の性質及び経時変化を検討するため，雄のWistarラット18～68匹に媒体（0.5% CMC）又はベムペド酸300 mg/kg/日を最大5日間反復経口投与した（ベムペド酸投与群の死亡率が約25%となったDay 5に中止した）。検査項目は，一般症状，体重，及び摂餌量とし，臨床病理及び血液ガスパラメータは，Day 1の投与1，2，4，8，12，及び24時間後，並びにDay

3，5，7，9，11，及び14の投与直前で評価した。血漿及び血清中ホルモン濃度も測定した。

一般症状の変化（活動性低下，円背位，鼻周囲の汚れ，立毛，体表温冷感，肌の変色），体重減少，摂餌量減少，及び生存率低下が認められた。ベムペド酸の初回投与の8時間以内かつ同様の時間に，Glu減少（最大70%），乳酸増加（最大64%）及びアニオンギャップ増加（Naとカリウムの合計から塩素及び重炭酸の合計を減じて算出；最大52%）が認められた（表 2.6.6-16）。対照群と比較して，初回投与4時間以内に一過的なFFA減少が認められたが，その後Day 3までに最大で約8倍に増加した。Day 1～3では投与後24時間までに，乳酸は最大で4.5倍に増加し，アニオンギャップは約1.9倍となった。これらのパラメータの変化は投与中止後48時間まで認められた。網状赤血球数がDay 3からDay 9まで減少し，LDHがDay 1から8まで増加した。

投与中止後では，TbilがDay 9まで，ALP及びGGTがDay 11まで増加した（回復日におけるDay 4及び6まで）。肝酵素の変化（AST，ALT，SDH）は先の試験（2.6.6.8.2.1項）の所見と一致し，肝重量増加を伴った適応反応が示唆された。ホルモン濃度について，血漿中グルカゴン濃度の増加及びレプチンの減少が認められた。血清中アディポネクチン濃度は変化しなかった。また，投与期間中に血清中T3又はT4濃度が最大79%減少した。

表 2.6.6-16　　ベムペド酸を300 mg/kg/日で雄ラットに5日間反復経口投与した時の臨床病理パラメータ

パラメータ	投与日の対照群に対する割合（%）								回復日の対照群に対する割合（%）			
	Day 1 1 時間	Day 1 2 時間	Day 1 4 時間	Day 1 8 時間	Day 1 12 時間	Day 1 24 時間	Day 3	Day 5	Day 7	Day 9	Day 11	Day 14
Glu	99	106	78	30	41	34	44	53	25	77	91	110
乳酸	137	164	132	146	453	430	335	479	332	112	72	155
アニオンギャップ	110	123	138	152	191	192	182	148	165	79	92	153
FFA	47	47	94	319	309	483	793	149	468	72	90	87

アニオンギャップ = 陽イオン（ナトリウムとカリウムの合計）と陰イオン（塩素及び重炭酸の合計）との差。

2.6.6.8.2.3　ラットにおける探索的試験3（参考資料）

（概要表2.6.7.17.1，報告書番号RR 1002-500-030）

高用量/高曝露量のベムペド酸で認められた血漿中FFAの増加及びGluの減少は，代謝が変化したことにより，エネルギー産生のための基質利用に変化が生じた可能性があると考えられた。そこで，雄Wistarラット18匹に媒体（0.5% CMC）又はベムペド酸100又は300 mg/kg/日を最長3日間反復経口投与し，解糖系（血清中Glu，乳酸，ピルビン酸，アラニン）及び脂肪酸酸化（血漿中及び肝臓中アシルカルニチン濃度）のパラメータ変化を解析した。血液をDay 1～3の投与2，8，及び24時間後，肝臓をDay 1～3の投与24時間後に採取した。

死亡及びベムペド酸に関連する一般症状は認められなかった。300 mg/kg/日群において，体重がDay 3までに最大6%減少した。

血清中Gluは全ての評価時点で減少し（最大約40%減少），血中乳酸は用量及び経時的にDay 3までに対照群よりも最大3.2倍増加した。血中ピルビン酸は，300 mg/kg/日群のDay 2及び3の投与24時間後に最大2.6倍増加したが，血中の乳酸とピルビン酸の比（対照群は11）は，100及び

300 mg/kg/日群で18（9から25）及び23（9から31）まで増加した。血中アラニンは，300 mg/kg/日群でDay 3の投与24時間後にベースラインの3倍まで上昇した。

肝臓において，脂肪酸酸化体のレベルは維持され，遊離カルニチン，総カルニチン及びアシルカルニチン量は約2倍に増加した。ω酸化体のアシルカルニチンの生成量が増加した。

100及び300 mg/kg/日群で認められた肝臓中のアシルカルニチン変化を表 2.6.6-17に示す。肝臓では，対照群と比較して，C2及びC16は約2倍に増加し，C4は約0.8倍に減少した。一方，炭素数16の脂肪族アシルCoAの代謝の指標である，C16～C6の脂肪族アシルカルニチンの合計及びC16とC4の比（C16：C4比）は，1.4～1.6倍及び2.2～2.5倍に増加した。ベムペド酸投与群において，肝臓中のC16：C2比が1.0であることから，脂肪酸酸化は正常に機能していると考えられ，脂肪酸酸化に対するベムペド酸による有害な影響はないと考えられた。ω酸化の代謝産物である長鎖ジカルボン酸（表 2.6.6-17の「ペルオキシソームの合計」を参照）が，ベムペド酸の投与によって血漿中及び肝臓中で増加した。この変化から，血中グルコースの減少及びC16の脂肪族アシルCoA（パルミトイルCoA）の利用増加が示唆された。ペルオキシソームにおける脂肪酸のω酸化はCoA濃度の減少に影響を受けやすいが，ω酸化が機能していることから，ベムペド酸によりCoAプールは不足していないことが示唆される。

表 2.6.6-17　　ベムペド酸を雄ラットに3日間反復経口投与した時の肝臓中のアシルカルニチンのパラメータ

肝臓中のアシルカルニチン	対照群に対する変化（倍数）	
	100 mg/kg/日	300 mg/kg/日
C2	1.7	2.0
C4	0.8	0.8
C16	1.7	1.9
C16：C2 比	1.0	1.0
C16：C4 比	2.2	2.5
C16～C6 の合計	1.4	1.6
ペルオキシソームの合計	2.1	2.5
長鎖 DCA	1.0	1.1
短鎖 DCA	1.5	1.4

C2＝ アセチルカルニチン；C4＝ ブチリルカルニチンと R/S-3-ヒドロキシブチリルカルニチンの合計；C16＝ 炭素数 16 の脂肪族と R/S-3 ヒドロキシパルミトイルカルニチンの合計；C16～C6 の合計 ＝ 炭素数 16，14，12，10，8，及び 6 の脂肪族カルニチンと 3-ヒドロキシアシルカルニチンの合計；ペルオキシソームの合計 ＝ C16:1，C18:1，C18:2，及び C18:3 のヒドロキシアシルカルニチンの合計；長鎖 DCA＝ 炭素数 18，16，及び 14 のジカルボン酸アシルカルニチンの合計；短鎖 DCA＝ 炭素数 10，8，及び 6 のジカルボン酸アシルカルニチンの合計。

2.6.6.8.2.4　ラットにおける探索的試験4（参考資料）

（概要表2.6.7.17.1，報告書番号RR 1002-500-026）

CoAは，ベムペド酸についてACLを阻害する活性型（ETC-1002-CoA）とするため[1,5]，また，脂肪酸を代謝するために必要である。ビタミンB5（パントテン酸）はCoA合成の前駆体であり，ビタミンB5を制限すると脂肪酸代謝が影響を受けることが知られている[6,7]。これまでの試験で認

められた代謝の変化を検討するため，雄のWistar Hanラット15～42匹に，ビタミンB5の低含有餌（通常の約60%），通常の餌（27.5 ppm）又は高含有餌（通常の約670%）をベムペド酸の投与2週間前から投与終了まで与え，媒体（0.5% CMC）又はベムペド酸300 mg/kg/日を2週間反復経口投与した。ビタミンB5の高含有餌の対照群及びベムペド酸投与群の動物には，サプリメントとしてL-カルニチンも250 mg/kg/日で投与した。ベムペド酸をDay 4まで300 mg/kg/日で投与したが，全ての投与群で忍容性不良が認められたため，残りの10日間は100 mg/kg/日に減量した。臨床検査パラメータ（追加でアシルカルニチン，乳酸，ピルビン酸，β-HBA，AcAcも測定）をDay 3，5，7，及び15で各3匹及びDay 4～8に瀕死状態であった動物を対象に行った。

死亡率について，Day 4～8での投与群全体の平均値は約31%であった。Day 4及び5の死亡率について，ビタミンB5の高含有餌群の方が，通常餌又はビタミンB5の低含有餌群よりも低い値を示した（Day 4：3%対13%-16%，Day 5：13%対25%-26%）。摂餌量が顕著に低下したため，ビタミンB5の含有量の違いによる効果を明確にすることはできなかった。

安楽死させた動物について，円背位，活動性低下，目・鼻周囲の汚れ，疎毛，被毛不良，呼吸異常，削痩，肌の変色，及び体表温冷感が認められた。生存例では削痩が認められた。ビタミンB5の含有量に関わらず，ベムペド酸の投与により体重及び摂餌量が減少した。

これまでの結果と一致して，血液学的検査パラメータ（赤血球量，網状赤血球数，好中球，血小板）及び血液生化学的検査パラメータ（ALT，AST，ALP，Tbil，Na，Cl，カリウム，Cr，コレステロール）の変化が認められ，ビタミンB5の含有量に関わらず，概ね全てのベムペド酸投与群で同程度の変化であった。

血中Glu，TG，FFA，乳酸，及びピルビン酸に対する影響は，これまでの結果と一致していた（表 2.6.6-18）。血中Gluの減少は生存動物で最大50%であり，状態不良のため安楽死させた動物では90%を超えて減少する動物も認められた。乳酸及びピルビン酸は高値を示したが，L:P比に変化は認められなかった。血漿中FFAが最大5.3倍増加した。摂餌量の減少，血漿中FFAの増加，及びこれまでに認められたグリコーゲン貯蔵量の枯渇がベムペド酸による影響と仮定すると，ケトン生成の増加が予想されるが，ケトン体の血漿中β-HBA及びAcAcが2.5倍及び4.8倍増加し，瀕死状態の動物の変化量は極めて大きかった（7.1倍及び11.6倍）。

表 2.6.6-18　　ベムペド酸を300/100 mg/kg/日で雄ラットに最長14日間反復経口投与した時の臨床病理パラメータ

パラメータ		媒体群	ベムペド酸	
			安楽死動物	計画屠殺動物
Glu（mg/dL）	平均 (N)	184 (60)	56.5 (12)	125 (69)
	Min-Max	140 – 238	10.0 – 151	52.0 – 171
乳酸（mmol/L）	平均 (N)	1.74 (59)	5.74 (14)	2.91 (69)
	Min-Max	0.81 – 3.7	1.83 – 12.2	1.00 – 8.29
ピルビン酸（mmol/L）	平均 (N)	0.090 (59)	0.274 (14)	0.165 (69)
	Min-Max	0.05 – 0.17	0.11 – 0.62	0.09 – 0.48
L:P	平均 (N)	19.4 (59)	22.4 (14)	17.7 (69)
	Min-Max	9.4 – 35.9	9.7 – 45.3	9.10 – 29.2
TG（mg/dL）	平均 (N)	128 (60)	45.4 (13)	40.1 (69)
	Min-Max	36.0 – 285	10.0 - 114	10.0 - 116
FFA（mEq/L）	平均 (N)	0.225 (60)	0.98 (12)	0.504 (69)
	Min-Max	0.10 – 0.30	0.10 – 1.40	0.10 – 1.80
β-HBA（mmol/L）	平均 (N)	0.382 (60)	1.57 (11)	0.481 (69)
	Min-Max	0.03 – 1.03	0.31 – 2.83	0.08 – 1.81
AcAc（mmol/L）	平均 (N)	0.145 (60)	0.842 (11)	0.364 (69)
	Min-Max	0.05 – 0.31	0.11 – 1.66	0.03 – 1.12
β-HBA:AcAc	平均 (N)	2.86 (60)	2.58 (11)	1.66 (69)
	Min-Max	0.30 – 7.20	0.90 – 8.9	0.20 – 10.3

媒体投与，瀕死時安楽死，及び計画屠殺における動物の，全検査日の平均値，最大値，及び最小値

主要なアシルカルニチンのプロファイルを示す（表 2.6.6-19）。肝臓及び血漿中のアシルカルニチン比率について，ベムペド酸投与によりC16～C12比率の増加及びC10～C6比率の減少が認められ，脂肪酸代謝への影響が考えられた。肝臓中及び血漿中のパルミトイルカルニチン（C16）濃度について，全てのベムペド酸投与群で上昇した。肝臓及び血漿中のC4濃度について，ビタミンB5の低含有餌及び通常餌群では50%以上の減少が認められた。また，血漿中のアセチルカルニチン（C2）濃度は，ビタミンB5の低含有餌又は通常餌群でわずかに減少した。C16～C6の合計及びC16：C4の比はベムペド酸投与によって上昇した。しかし，これらの変化は，ビタミンB5の高含有餌群では変化しない又は変化の程度が小さかったことから，ビタミンB5は脂肪酸代謝に必要なCoAの合成の前駆体であることを考慮すると，ビタミンB5はベムペド酸による脂肪酸代謝への影響を軽減させる可能性が考えられた。ペルオキシソームの合計，長鎖DCA及び短鎖DCAの増加は，ベムペド酸に関連した脂肪酸代謝の亢進を示唆していると考えられた。脂肪酸増加がβ酸化の能力を超えると，過剰な脂肪酸はω酸化により代謝されてジカルボン酸アシルカルニチンが形成される[8]。ペルオキシソームにおける脂肪酸のω酸化はCoA濃度の減少の影響を受けやすいが，ω酸化が機能していることから，ベムペド酸によるCoA濃度への影響は少ないと考えられた。以

上を要約すると，脂肪酸酸化はベムペド酸による有害な影響を受けないため，脂肪酸酸化への影響がベムペド酸の高曝露量で認められた低血糖の一因となる可能性は低いと考えられた。

表 2.6.6-19　　ベムペド酸を300 mg/kg/日で雄ラットに3日間反復経口投与した時の肝臓中及び血漿中のアシルカルニチンのパラメータ

アシルカルニチン	ビタミン B5 含有量	ベムペド酸投与群の対照群比	
		肝臓	血漿
C2	低含有量	2.82	0.62
	通常	2.76	0.72
	高含有量	3.58	0.93
C4	低含有量	0.43	0.22
	通常	0.34	0.26
	高含有量	1.03	0.57
C16	低含有量	92	21
	通常	341	28
	高含有量	40	14
C16：C4 比	低含有量	216	98
	通常	994	111
	高含有量	38	25
C16～C6 の合計	低含有量	12	26
	通常	15	36
	高含有量	29	20
ペルオキシソームの合計	低含有量	70	51
	通常	92	65
	高含有量	58	30
長鎖 DCA[a]	低含有量	3 nmol/g	8 nmol/mL
	通常	5 nmol/g	9 nmol/mL
	高含有量	3 nmol/g	10 nmol/mL
短鎖 DCA	低含有量	5	24
	通常	28	45
	高含有量	18	37

C4＝ ブチリルカルニチンと R/S-3-ヒドロキシブチリルカルニチンの合計； C16＝ 炭素数 16 の脂肪族と R/S-3 ヒドロキシアシルカルニチンの合計；長鎖 DCA＝ 炭素数 18，16，及び 14 のジカルボン酸アシルカルニチンの合計；短鎖 DCA＝ 炭素数 10，8，及び 6 のジカルボン酸アシルカルニチンの合計；C16～C6 の合計 ＝ 炭素数 16，14，12，10，8，及び 6 の脂肪族カルニチンと 3-ヒドロキシアシルカルニチンの合計；ペルオキシソームの合計 ＝C14:1，C16:1，C18:1，C18:2，及び C18:3 ヒドロキシアシルカルニチンの合計

[a] 対照群で定量下限未満（0.007 nmol/mL）であったため，ベムペド酸投与動物の実測値を示す。

いずれのベムペド酸投与群においても，ベムペド酸を300 mg/kg/日で投与した動物のDay 2におけるベムペド酸＋ESP15228のAUC_{24h}は同程度であった（12790 µg· h/mL，MRHDの曝露量の29倍）。

2.6.6.8.2.5　サルにおける探索的試験（参考資料）

（概要表2.6.7.17.1，報告書番号RR 1002-500-027）

高い全身曝露量に関連する状態悪化を検討するため，3匹の雄カニクイザルを使用し，2匹に200 mg/kgで単回経口投与，残りの1匹に200 mg/kg/日で4日間経口投与し，7日間の回復性も評価した。検査項目は，一般状態，体重，臨床検査パラメータ（Glu，乳酸，ピルビン酸，β-HBA，

AcAcを含める），アニオンギャップ（算出），及び血液ガス検査とした。

瀕死状態を示す症状［（繰り返しの）嘔吐，摂餌低下，円背位，活動性低下，虚脱，蒼白，振戦］が，2匹では単回投与後，残りの1匹では2，3回目の投与後に認められた。これらの症状に伴って，投与後3.5～6.5時間に血中Gluが顕著に低下した（23.0 mg/dL，個体別で最低20 mg/dL未満）（表 2.6.6-20）。顕著な血中Glu低下及び症状変化は急性であったが，高糖質の栄養補給（果実及び/又はシロップ）によって回復し，投与中止後24時間までに正常値（50 mg/dL以上）に戻った。可逆的な2%～7%の体重減少が3匹全てで認められた。

血漿中の乳酸，ピルビン酸濃度，及びL:P比に変化は認められなかった。最終投与後24時間ではケトン体の増加傾向が認められた（β-HBAの増加及びAcAc濃度の低下）。血清中電解質濃度，アニオンギャップ（算出），及び血液ガスに顕著な変化は認められなかった。

肝臓への影響（ALT又はASTの増加），腎臓への影響（尿素窒素，Cr，タンパク尿，及び糖尿の増加），脂質代謝の変化（NEFA及びコレステロールの減少），並びにリン，Alb，及びGlobの減少が認められた。これらの変化は，回復期間後では試験前の値と同程度であった。RBC，Hgb，及びHctは最大25%減少し，網状赤血球が増加した。その他の血液学的又は血液凝固パラメータに変化は認められなかった。

3匹に200 mg/kg/日を投与したときのベムペド酸＋ESP15288のAUC_{24h}は7320～21950 μg·h/mLの範囲であり，これまでの反復投与試験で認められた高度な症状及び状態悪化，並びに死亡を伴った時の全身曝露量より高かった（MRHDの曝露量の22～65倍）。

以上より，ベムペド酸投与による瀕死状態は高度の低血糖に関連することが考えられ，栄養補給とベムペド酸の投与中止によって，症状が消失して回復した。

表 2.6.6-20　　ベムペド酸をサルに200 mg/kg/日で最大4回経口投与した時の血液生化学検査パラメータ

検体採取時点（投与後の時間）	平均 ± 標準偏差				
	Glu（mg/dL）	乳酸（mmol/L）	ピルビン酸（mmol/L）	β-HBA（mmol/L）	AcAc（mmol/L）
試験前	89.3 ± 12.7	13.0 ± 4.5	0.24 ± 0.08	1.21 ± 0.43	0.20 ± 0.17
2	86.3 ± 26.1	9.4 ± 4.0	0.18 ± 0.04	1.07 ± 0.10	0.07 ± 0.02
最下点[a]	23.0 ± 5.2	ND	ND	ND	ND
24	130 ± 49.5	11.9 ± 2.7	0.30 ± 0.09	1.62 ± 0.32	0.16 ± 0.12
48（回復期間）	106 ± 2.9	10.7 ± 2.5	0.19 ± 0.07	1.44 ± 0.32	0.11 ± 0.07
72（回復期間）	92.0 ± 9.0	13.8 ± 6.0	0.27 ± 0.09	1.55 ± 0.27	0.13 ± 0.03
120（回復期間）	87.3 ± 9.3	10.9 ± 3.3	0.19 ± 0.12	1.46 ± 0.04	0.12 ± 0.05
168（回復期間）	99.0 ± 10.5	11.1 ± 0.6	0.27 ± 0.02	1.57 ± 0.33	0.15 ± 0.05

ND＝ データなし。

[a] 症状発現後に血糖測定器で測定した最も低い血糖値（投与後 3.5～6.5 時間）。

2.6.6.8.3　　不純物の遺伝毒性評価

いくつかのハロゲン化アルキルには変異原性が認められているが[9,10,11]，ベムペド酸の合成過

程ではハロゲン化物を含有する以下の3種類のアルキル化合物がある［出発物質の
不純物A* ，2種類の合成中間体である 不純物B* ，[redacted]及び 不純物B* ， 不純物C* ］。そこで，
不純物A* 及び不純物C*の変異原性を細菌を用いた復帰突然変異試験で評価した。[redacted]は，不純物C*のヨードの代わりに塩素を含有しており，不純物C*で変異原性を示さないため，[redacted]について細菌を用いた復帰突然変異試験は実施しなかった。[redacted]について，ICH M7（R1）に従い，*in silico*法を用いて変異原性の有無を評価した。復帰突然変異試験では，ラット肝臓S9（[redacted]®による誘導）を用いた代謝活性化の存在下又は非存在下で実施した。

2.6.6.8.3.1 不純物A* の細菌を用いた復帰突然変異試験

（概要表2.6.7.17.2.1，報告書番号509211）

原薬の出発物質である 不純物A* の変異原性を，ネズミチフス菌（TA98，TA100，TA1535，及びTA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）を用いて，1.7～5000 µg/plateの用量で代謝活性化の存在下又は非存在下で評価した。初回試験はプレート法，2回目及び3回目の試験はプレインキュベーション法を用いて実施した。

TA100及びWP2uvrAを用いて1.7～5000 µg/plateの用量で，TA1535，TA1537，及びTA98を用いて52～5000 µg/plateの用量で実施した1回目の試験では，析出が5000 µg/plateで認められた。細胞毒性は，TA100の代謝活性化の存在下での5000 µg/plate，TA1537の代謝活性化の非存在下での5000 µg/plate，並びにTA1535の代謝活性化の存在下の5000 µg/plate及び非存在下の1600及び5000 µg/plateで認められた。2回目の試験を全ての菌株を用いて164又は512～5000 µg/plateの用量で実施したところ，析出は認められなかったが，細胞毒性は，TA100の代謝活性化の存在下での164 µg/plate以上及び非存在下での512 µg/plate以上の用量で，残りの菌株の代謝活性化の存在下及び非存在下での512 µg/plate以上の用量で認められた。3回目の試験では全ての菌株を用いて1.7～512 µg/plateの用量で実施した。析出は認められなかったが，細胞毒性が代謝活性化の非存在下ではTA1535及びTA100の164 µg/plate以上及び残りの菌株の512 µg/plate，代謝活性化の存在下では全ての菌株の512 µg/plateの用量で認められた。いずれの試験でも復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。以上より，代謝活性化の有無に関わらず， 不純物A* は5000 µg/plateまでの用量で細菌に対して変異原性を示さなかった。

2.6.6.8.3.2 不純物C*の細菌を用いた復帰突然変異試験

（概要表 2.6.7.17.2.2，報告書番号510192）

不純物C*の変異原性をネズミチフス菌（TA98，TA100，TA1535，及びTA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）を用いて，52～5000 µg/plateの用量で代謝活性化の存在下又は非存在下で評価した。1回目の試験はプレート法を用いて実施し，2回目の試験はプレインキュベーション法を用いて実施した。

1回目の試験において，用量設定試験としてTA100及びWP2*uvrA*を用いて，1.7～5000 µg/plateの用量で実施したが，いずれの用量においても析出及び細胞毒性は認められなかった。TA1535，TA1537，及びTA98を用いて52～5000 µg/plateの用量で実施したが，代謝活性化の有無に関わら

ず，析出及び細胞毒性は認められなかった。2回目の試験では，全ての菌株を用いて52～5000 µg/plateの用量で実施した。析出は認められなかったが，細胞毒性が代謝活性化の非存在下ではTA1535，TA1537，及びTA100の全ての用量，代謝活性化の存在下ではTA1535及びTA100の1600 µg/plate以上の用量で認められた。いずれの試験においても復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。以上より，代謝活性化の有無に関わらず，不純物Cは5000 µg/plateまでの用量で細菌に対して変異原性を示さなかった。

2.6.6.8.3.3 [redacted]の変異原性警告構造に関する*in silico*解析

（概要表2.6.7.17.1，報告書番号RR 1002-500-074）

[redacted]について，[redacted]及び構造活性相関ソフトである[redacted]による*in silico*法を用いて，変異原性の警告構造を評価した。ベムペド酸も比較対照化合物として評価した。[redacted]及びベムペド酸は変異原性に関連する警告構造を有しておらず，両構造は変異原性について陰性であり，ICH M7（R1）に定義されたクラス5に分類された。

2.6.6.8.4 併用投与毒性試験

2.6.6.8.4.1 ラットにおける13週間反復併用投与毒性試験

（概要表2.6.7.17.4.1，報告書番号RR 1002-500-061）

雌雄各15匹のWistar Han ラットに媒体［高粘度の0.5% CMC（ベムペド酸の媒体）及び低粘度の0.5% CMC（エゼチミブの媒体）を投与］，ベムペド酸又はエゼチミブの単独投与及び併用投与で13週間反復経口投与した。投与終了後，各群雌雄5匹を用いて4週間の回復性を評価した。また，TK群を設定し，Day 1，28，及び91のベムペド酸，ESP15228，エゼチミブ，及びエゼチミブグルクロニドのTKを解析した。検査項目は，生存率，一般状態，体重，摂餌量，眼科検査，臨床病理検査，及び病理組織学的検査とした。

表 2.6.6-21　　ベムペド酸及びエゼチミブのラット13週間併用投与試験の群構成

投与群	投与物質	用量（mg/kg/日）[a]	動物数	
			雄	雌
1	媒体 1/媒体 2	0/0	15	15
2	ベムペド酸/媒体 2	30/0	15	15
3	媒体 1/エゼチミブ	0/750	15	0
4	媒体 1/エゼチミブ	0/250	0	15
5	ベムペド酸/エゼチミブ	30/150	15	0
6	ベムペド酸/エゼチミブ	30/50	0	15
7	ベムペド酸/エゼチミブ	30/375	15	0
8	ベムペド酸/エゼチミブ	30/125	0	15
9	ベムペド酸/エゼチミブ	30/750	15	0
10	ベムペド酸/エゼチミブ	30/250	0	15

媒体 1 = 高粘度の 0.5%CMC（ベムペド酸の媒体）；媒体 2 = 低粘度の 0.5%CMC（エゼチミブの媒体）。
[a] ベムペド酸/エゼチミブとして表示

いずれの群においても，死亡は認められず，一般症状，体重，摂餌量，眼科学的検査，尿検査

パラメータ，及び剖検所見に変化は認められなかった。

エゼチミブ単独投与群では，臨床検査パラメータに変化は認められなかった。ベムペド酸単独投与群及び全ての併用投与群において，Hgb（6%～13%），MCH（5%～10%），及びMCV（3%～8%）の減少，並びに赤血球分布幅（10%～22%），及び血小板（18%～33%）の増加（ベムペド酸単独投与群の雌を除く）が認められた。雌雄でAPTT（19%～32%），雌でPT（9%～10%）が短縮した。フィブリノーゲンが全ての併用投与群の雄で減少した（20%～24%）。ベムペド酸単独投与群及び全ての併用投与群において，ALP（61%～125%）及びAlb（12%～19%）が増加し，さらに併用投与群の雄を除き，Ca（7%～12%），TG（1.9～2.9倍）及びコレステロール（2.5～3.4倍）が増加した。これらの変化は雌雄で同程度であり，回復期間後に完全又は部分的に回復した。

肝蔵の絶対重量及び相対重量の可逆的な増加（65%～114%）が，ベムペド酸単独投与群及び全ての併用投与群で認められ，同程度の変化であった。病理組織学的検査では，ベムペド酸単独投与群又は全ての併用投与群において，小葉中心性の肝細胞肥大及び肥大した肝細胞の好酸性増加が認められたが，可逆的な変化であった。

NOAELは雄で30/750 mg/kg/日，雌で30/250 mg/kg/日であった。併用投与群で認められた影響はベムペド酸によるものであり，エゼチミブはベムペド酸の毒性プロファイルに影響を与えないことが示された。NOAELのDay 91のベムペド酸＋ESP15228のAUC_{24h}は，雄で513 µg· h/mL，雌で847 µg· h/mLであった（MRHDの曝露量の雄で1.1倍，雌で1.9倍）。エゼチミブ＋エゼチミブグルクロニドのAUC_{24h}は，雄で15.6 µg· h/mL，雌で130.0 µg· h/mLであった（エゼチミブのMRHDの曝露量の雄で40倍，雌で335倍）。

ベムペド酸，ESP15228，エゼチミブ，及びエゼチミブグルクロニドのTKパラメータを表2.6.6-22に要約する。ベムペド酸単独投与群又は併用投与群について，ベムペド酸及びESP15228の全身曝露量は雄で概ね減少したが，雌では一貫した変化は認められなかった。

エゼチミブのC_{max}及びAUC_{24h}の値について，併用投与群の雄のDay 1では用量比を上回る増加を示し，Day 28では30/150～30/375 mg/kg/日群でほぼ用量相関的に増加し，30/375 mg/kg/日～30/750 mg/kg/日群では変化はなく，Day 91では用量比を下回って増加した。併用投与群の雌のDay 1及びDay 28では用量増加に伴う変化はなく，Day 91では用量比を下回って増加した。雌雄のエゼチミブのAUC_{24h}は，エゼチミブ単独投与又はベムペド酸との併用投与時に一貫した変化は認められず，30/750 mg/kg/日群の雄及び30/250 mg/kg/日群の雌の値は，エゼチミブ単独投与群と同程度であった。

併用投与群の雄では，エゼチミブグルクロニドのC_{max}では用量増加に伴う変化は認められなかった。AUC_{24h}は，Day 1では30/150 mg/kg/日～30/375 mg/kg/日で用量相関的に増加したが，Day 1の30/375～30/750 mg/kg/日，Day 28，及びDay 91では用量増加に伴う変化は認められなかった。併用投与群の雌では，エゼチミブグルクロニドのC_{max}では用量増加に伴う変化は認められない又は用量比を下回って上昇した。AUC_{24h}は，Day 1では30/50 mg/kg/日～30/125 mg/kg/日で用量相関的に増加したが，Day 1の30/125～30/250 mg/kg/日，Day 28，及びDay 91では用量増加に伴う変化は認められなかった。また，雌において，反復併用投与によりエゼチミブグルクロニドのAUC_{24h}の顕著な増加が認められた。

表 2.6.6-22　　ベムペド酸及びエゼチミブのラット13週間併用投与試験における TK

分析対象物 TK パラメータ	Day	用量（mg/kg/日）[a]									
		30/0		0/750	0/250	30/150	30/50	30/375	30/125	30/750	30/250
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ベムペド酸											
C_{max} (μg/mL)	1	92.0	146	BLQ	BLQ	108	133	108	167	111	133
	28	76.3	85.2	BLQ	BLQ	94.8	111	78.6	84.2	64.9	99.4
	91	58.4	108	BLQ	BLQ	74.6	91.2	87.2	86.8	89.3	125
AUC_{24h} (μg·h/mL)	1	1330	1220	NA	NA	1160	1260	1260	1490	1160	1280
	28	579	737	NA	NA	587	844	517	574	297	518
	91	356	925	NA	NA	511	730	447	698	475	800
ESP15228											
C_{max} (μg/mL)	1	8.63	3.07	BLQ	BLQ	8.33	4.60	6.29	3.48	6.60	3.93
	28	4.79	4.44	BLQ	BLQ	5.93	5.22	4.87	3.11	3.26	3.57
	91	4.95	6.43	BLQ	BLQ	5.85	4.74	5.09	4.49	5.23	5.45
AUC_{24h} (μg·h/mL)	1	139	48.8	NA	NA	110	58.2	107	59.4	115	51.4
	28	39.6	40.5	NA	NA	46.3	48.3	37.1	29.6	22.6	27.8
	91	31.0	62.7	NA	NA	45.7	53.9	35.6	43.3	38.3	47.4
ベムペド酸＋ESP15228											
AUC_{24h} (μg·h/mL)	1	1469	1268.8	NA	NA	1270	1318.2	1367	1549.4	1275	1331.4
	28	618.6	777.5	NA	NA	633.3	892.3	554.1	603.6	319.6	545.8
	91	387	987.7	NA	NA	556.7	783.9	482.6	741.3	513.3	847.4
エゼチミブ											
C_{max} (ng/mL)	1	BLQ	BLQ	42.7	41.9	12.0	67.8	34.0	69.6	136	57.4
	28	BLQ	BLQ	28.0	17.3	8.57	36.3	115	24.0	70.7	36.5
	91	BLQ	BLQ	59.8	13.3	18.7	14.1	33.9	15.3	57.4	27.5 [b]
AUC_{24h} (ng·h/mL)	1	NA	NA	232	222	80.8	165	314	232	922	240
	28	NA	NA	169	105	109	321	308	136	339	167
	91	NA	NA	416	154	103	113	264	138	333	297 [b]
エゼチミブグルクロニド											
C_{max} (ng/mL)	1	BLQ	BLQ	592	722	897	1280	1080	1630	1380	1680
	28	BLQ	BLQ	552	1400	3390	6140	2390	4670	1280	8090
	91	BLQ	BLQ	506	1780	1470	4900	1230	9780	1660	18500
AUC_{24h} (ng·h/mL)	1	NA	NA	5790	5420	8270	8820	17900	16500	20300	10000
	28	NA	NA	5230	9650	20400	49600	19800	48800	14200	52000
	91	NA	NA	6110	14200	10700	63300	13800	66800	15300	130000
エゼチミブ＋エゼチミブグルクロニド											
AUC_{24h} (ng·h/mL)	1	NA	NA	6022	5642	8350.8	8985	18214	16732	21222	10240
	28	NA	NA	5399	9755	20509	49921	20108	48936	14539	52167
	91[b]	NA	NA	6526	14354	10803	63413	14064	66938	15633	130297

NA = 該当せず，BLQ = 定量下限値未満（ベムペド酸 ＜20.0 ng/mL，ESP15228＜10.0 ng/mL，エゼチミブ ＜0.200 or 0.400 ng/mL，エゼチミブグルクロニド ＜1.00 or 2.00 ng/mL)

[a] 用量はベムペド酸/エゼチミブの用量として示している。

[b] 雌の TK パラメータは，濃度データに一貫性がないため動物番号（20504）の投与後 2 時間値を除いて算出した。

2.6.6.8.4.2　ラットにおける胚・胎児発生に関する併用投与試験

（概要表2.6.7.17.4.2，報告書番号RR 1002-500-062）

交尾確認雌のWistar Hanラット23匹に媒体［高粘度の0.5% CMC（ベムペド酸の媒体）及び低粘度の0.5% CMC（エゼチミブの媒体）を投与］，ベムペド酸の30 mg/kg/日，エゼチミブの183又は720 mg/kg/日の単独投与及びベムペド酸/エゼチミブの30/183又は30/720 mg/kg/日の併用投与群について，GD 6～17まで経口投与を行い，GD 20で帝王切開を実施した。検査項目は，母動物については，一般状態，体重，摂餌量，剖検，及び帝王切開パラメータとし，胎児については，性別，体重，外形，内臓，及び骨格検査とした。また，TK群を設定し，GD 17のベムペド酸，ESP15228，エゼチミブ，及びエゼチミブグルクロニドのTKを解析した。

いずれの用量においても，母動物の生存率，一般状態，剖検，及び帝王切開パラメータに変化は認められなかった。母動物毒性として，ベムペド酸の単独投与，30/183及び30/720 mg/kg/日の併用投与群において，体重又は体重増加量の減少（妊娠期間中，GD 6～9，GD 6～18）及び摂餌量減少（GD 6～ 9，GD 6～18）が認められた。

胎児体重について，ベムペド酸の単独投与群及び30/720 mg/kg/日の併用投与群では，対照群と比較して低く（3%～5%），30/720 mg/kg/日の併用投与群では，エゼチミブの単独投与群と比較して低かった（5%～7%）。胎児の外形及び内臓検査では，いずれの用量においても変化は認められなかった。これらの影響は，ベムペド酸のEFD試験で認められた所見と一致した。

骨格異常の総同腹児数における発生頻度が，ベムペド酸の単独投与群，並びに30/183及び30/720 mg/kg/日の併用投与群で増加した（85%，80%，及び63.6%）。骨格異常として，四肢及び鎖骨～上腕骨の弯曲が認められ，これらの異常所見の同腹児の発生頻度が対照群と比較して統計学的有意に増加した。さらに，これらの群において，骨格変異の総同腹児数の発生頻度の増加が認められ，肋骨弯曲及び頭蓋骨の骨化遅延が認められた。これらの骨格への影響は，エゼチミブの単独投与群では認められず，ベムペド酸と関連があると判断され，ベムペド酸のEFD試験で認められた骨格所見と一致していた。

GD 17のTKパラメータを表 2.6.6-23に要約した。ベムペド酸の単独投与群及び併用投与群では，ベムペド酸及びESP15228のAUC_{24h}は同程度であった。エゼチミブの単独投与群又は併用投与群で，C_{max}及びAUC_{24h}に用量増加に伴う変化は認められなかった。また，エゼチミブのAUC_{24h}は同程度であったが，エゼチミブグルクロニドのAUC_{24h}は，併用投与時の方が単独投与時の5倍以上高かった。

母動物及び胚胎児発生に対する影響について，ベムペド酸及びエゼチミブの単独投与と併用投与に違いは認められなかった。ベムペド酸を単独投与，30/183及び30/720 mg/kg/日で併用投与したときのベムペド酸＋ESP15228のAUC_{24h}は，ベムペド酸のMRHDの曝露量の3.4倍，3.1倍及び2.5倍であった。エゼチミブを183又は720 mg/kg/日で単独投与，30/183及び30/720 mg/kg/日で併用投与したときのエゼチミブ＋エゼチミブグルクロニドのAUC_{24h}は，エゼチミブのMRHDの曝露量の30倍，30倍，147倍及び202倍であった。

表 2.6.6-23　　ベムペド酸及びエゼチミブのラット胚胎児併用投与試験における GD 17のTK

分析対象物 TK パラメータ	用量（mg/kg/日）[a]				
	30/0	**0/183**	**0/720**	**30/183**	**30/720**
ベムペド酸					
C_{max} (μg/mL)	149	BLQ	BLQ	144	146
AUC_{24h} (μg·h/mL)	1420	NA	NA	1300	1050
ESP15228					
C_{max} (μg/mL)	7.68	BLQ	BLQ	6.68	6.70
AUC_{24h} (μg·h/mL)	91.4	NA	NA	78.2	67.0
ベムペド酸＋ESP15228					
AUC_{24h} (μg· h/mL)	1511.4	NA	NA	1378.2	1117
エゼチミブ					
C_{max} (ng/mL)	BLQ	19.0	24.0	13.7	26.5
AUC_{24h} (ng·h/mL)	NA	179	187	120	229
エゼチミブグルクロニド					
C_{max} (ng/mL)	BLQ	1090	1080	8180	12200
AUC_{24h} (ng·h/mL)	NA	11400	11300	57000	78300
エゼチミブ＋エゼチミブグルクロニド					
AUC_{24h} (ng· h/mL)	NA	11579	11487	57120	78529

NA = 該当せず，BLQ = 定量下限値未満（ベムペド酸 < 20.0 ng/mL，ESP15228 < 10.0 ng/mL，エゼチミブ < 0.200 or 0.400 ng/mL，エゼチミブグルクロニド < 1.00 or 2.00 ng/mL）

[a] 用量は全てベムペド酸/エゼチミブの用量として示している。

2.6.6.8.4.3　サルにおける13週間反復併用投与毒性試験

（概要表2.6.7.17.3，報告書番号RR 1002-500-060）

カニクイザル雌雄各5匹に，媒体（高粘度の0.5% CMC），ベムペド酸の60 mg/kg/日又はアトルバスタチンの40 mg/kg/日の単独投与群，ベムペド酸及びアトルバスタチンの10/40，30/40又は60/40 mg/kg/日の併用投与群を設定し，13週間経口投与した。投与終了後，各群雌雄2匹を用いて4週間の回復性を評価した。検査項目は，生存率，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，臨床病理検査，剖検，及び病理組織学的検査とし，ベムペド酸及びアトルバスタチンとそれらの代謝物のTKを解析した。予期せぬ結果のため試験デザインを変更した（以下を参照）。

併用投与群について，過度の毒性が認められたため，Day 6に全ての動物の投与を中止した。また，Day 6～13で14匹が死亡又は瀕死状態となったため安楽死させた（10/40 mg/kg/日群の雄1匹，30/40 mg/kg/日群の雄4匹及び雌2匹，並びに60/40 mg/kg/日群の雄2匹及び雌5匹）。Day 20にアトルバスタチンの単独投与群又は併用投与群の全ての生存動物を安楽死させた。

ベムペド酸の単独投与群では，一般症状に変化は認められなかった。赤色/水様便がアトルバスタチンの単独投与群で認められた。併用投与群で，赤色/水様/粘液便，活動性低下，円背位，削痩/被毛不良，及び/又は摂餌低下が認められ，死亡又は瀕死状態の動物で重症度が高かった。

体重，眼科検査，及び器官重量に対する影響は認められなかった。

ALT及びASTが30/40及び60/40 mg/kg/日群のDay 8で増加し，肝細胞の肥大，空胞化，及び壊死も認められた。好中球及び/又は単球，並びにフィブリノーゲンがアトルバスタチンの単独投与群及び全ての併用投与群で増加し，炎症反応と関連していた。これらの変化は，併用投与群における骨髄での顆粒球過形成に関連しており，瀕死状態の動物で概ね顕著であった。また，影響の顕著であった動物において，炎症反応はAPTT及びPTの延長と関連し，大腸の炎症及び出血と関連していた。これらの変化の大部分は，生存動物でDay 17までに部分的又は完全に消失した。

血清又は血中Gluが併用投与群で減少し，この低血糖はほとんどの動物で高糖質の栄養補給（シロップ）で回復した。ただし，10/40又は30/40 mg/kg/日群の数例では，血糖値を維持することができなかったため安楽死させた。血糖の減少はアトルバスタチンを投与したイヌでも報告されている[12]。

血清中タンパク及びCa減少が全ての投与群で認められた。ベムペド酸の単独投与群でGlobが減少し，その他の全ての投与群でAlb及びGlobが減少した。これらの変化はDay 17までに消失又は軽快した。総コレステロール，LDL-C，及びHDL-Cが全ての投与群で減少した。ベムペド酸の単独投与及び60/40 mg/kg/日の併用投与群において，採血による網状赤血球の造血反応が減弱した。

肝臓の黄褐色化が30/40及び60/40 mg/kg/日の併用投与群で認められ，60/40 mg/kg/日の併用投与群では中間帯の肝細胞壊死及びびまん性の肝細胞空胞化と関連していた。中間帯の肝細胞壊死は，30/40及び60/40 mg/kg/日の併用投与群の死亡又は瀕死動物で認められた。出血が60/40 mg/kg/日の併用投与群の壊死部位で認められた。肝細胞の空胞化及び/又は汎小葉性肝細胞肥大が，全ての投与群の死亡又は安楽死動物で認められ，脂質の蓄積が示唆された。

尿細管の変性/壊死が，60/40 mg/kg/日の併用投与群の死亡又は安楽死動物で認められた。脂質の蓄積を示唆する尿細管細胞の空胞化も認められ，尿素窒素，Cr，及びリンの増加も認められた。

大腸の出血，混合細胞炎症，及び粘膜腺の拡張/炎症が併用投与群で認められた。びらん/潰瘍が30/40 mg/kg/日の併用投与群の安楽死させた雌1匹で認められた。これらの所見は，10/40 mg/kg/日の併用投与群の安楽死させた雄1匹で認められた中等度の混合細胞炎症を除き，極軽度又は軽度であった。

心筋及びヒラメ筋の単核細胞浸潤が，60/40 mg/kg/日の併用投与群のDay 20の雄1匹で認められた。心筋の炎症は極軽度の筋線維の変性/壊死に関連していたが，1匹だけの所見であるためベムペド酸/アトルバスタチンの投与との関連性は不明である。

ベムペド酸，ESP15228，アトルバスタチン，2-ヒドロキシアトルバスタチン，及び4-ヒドロキシアトルバスタチンのDay 1の全身曝露量は雌雄で同程度であった（表 2.6.6-24）。アトルバスタチン40 mg/kg/日を併用投与したときのベムペド酸＋ESP15228のAUC_{24h}及びC_{max}は用量相関的に増加した。ベムペド酸を単独投与及び10/40，30/40，及び60/40 mg/kg/日で併用投与したときのベムペド酸＋ESP15228のAUC_{24h}は，ベムペド酸のMRHDの曝露量の5.8倍，0.7倍，2.3倍，及び6.2倍であった。アトルバスタチン＋4-ヒドロキシアトルバスタチンのAUC_{24h}及びC_{max}は，ベムペド酸を併用投与しても変わらなかった。2-ヒドロキシアトルバスタチンの用量で補正した曝露量

（AUC_{24h}/用量及びC_{max}/用量）の平均値は，ベムペド酸の用量相関的にわずかに増加した。2-ヒドロキシアトルバスタチンは，Day 1の総全身曝露量（アトルバスタチン＋2-ヒドロキシアトルバスタチン＋4-ヒドロキシアトルバスタチン）の10%超であったが，4-ヒドロキシアトルバスタチンは10%未満であった。アトルバスタチンを単独投与，10/40，30/40，及び60/40 mg/kg/日で併用投与したときのアトルバスタチン＋その代謝物のAUC_{24h}は，アトルバスタチンのMRHDの曝露量の8.7倍，7.1倍，8.5倍，及び10倍であった。

表 2.6.6-24　　ベムペド酸又はアトルバスタチンをサルに最長6日間反復併用投与した時のDay 1におけるTKの雌雄を合わせた平均値

分析対象物 TK パラメータ [b]	用量（mg/kg/日）[a]				
	60/0	**0/40**	**10/40**	**30/40**	**60/40**
ベムペド酸					
C_{max} (µg/mL)	197	BLQ	29.1	74.4	197
AUC_{24h} (µg·h/mL)	2349	NA	279	903	2465
ESP15228					
C_{max} (µg/mL)	14.3	BLQ	2.56	8.66	16.7
AUC_{24h} (µg·h/mL)	240	NA	35.7	136	301
ベムペド酸＋ESP15228					
AUC_{24h} (µg·h/mL)	2589	NA	314.7	1039	2766
アトルバスタチン					
C_{max} (ng/mL)	BLQ	153	122	134	152
AUC_{24h} (ng·h/mL)	NA	1108	797	920	1067
2-ヒドロキシアトルバスタチン					
C_{max} (ng/mL)	BLQ	106	126	137	158
AUC_{24h} (ng·h/mL)	NA	996	961	1136	1378
4-ヒドロキシアトルバスタチン					
C_{max} (ng/mL)	BLQ	18.4	13.4	14.6	15.0
AUC_{24h} (ng·h/mL)	NA	158	97.2	150	159
アトルバスタチン＋2-ヒドロキシアトルバスタチン＋4-ヒドロキシアトルバスタチン					
AUC_{24h} (ng·h/mL)	NA	2262	1855.2	2206	2604

BLQ＝ 定量下限値未満（ベムペド酸 ＜100 ng/mL，ESP15228＜50.00 ng/mL，アトルバスタチン ＜50 pg/mL，2-ヒドロキシアトルバスタチン及び4-ヒドロキシアトルバスタチン ＜50 pg/mL），NA＝ 該当せず。

[a] 用量は全てベムペド酸/アトルバスタチンの用量として示している。

[b] N＝10。

全ての用量のベムペド酸とアトルバスタチン40 mg/kg/日との併用投与時に死亡が認められたが，それぞれの単独投与群では死亡は認められなかった。ベムペド酸の単独投与時には有害な影響は認められず，アトルバスタチンの単独投与時に認められた症状は，ベムペド酸との併用投与したときよりも重症度が低かったことから，ベムペド酸とアトルバスタチンとの併用投与により

MTDを超える過度の毒性が生じることが示された。

2.6.6.8.4.4　サルにおける2週間反復併用投与毒性試験（参考資料）

（概要表2.6.7.17.3，報告書番号RR 1002-500-064）

カニクイザル雌雄各2匹に媒体［0.5% CMC（高粘度）］，アトルバスタチンを20 mg/kg/日又はベムペド酸/アトルバスタチンを30/5，30/10又は30/20 mg/kg/日で2週間反復経口投与し，併用投与時のMTDを確認した。検査項目は，生存率，一般状態，体重，臨床病理検査，及び病理組織学的検査とし，ベムペド酸及びアトルバスタチンとそれらの代謝物のTKを解析した。

30/20 mg/kg/日群の雌1匹で赤色便/水様便，活動性低下，及び円背位が認められ，瀕死状態となったため，Day 8に安楽死させた。AST（最大207倍）及びALT（最大127倍）の顕著な増加（試験前と比較）並びにTbil，GGT，及びALPの増加がDay 3に認められ，Day 8までに急速に進行し，肝細胞の肥大/空胞化が認められた。電解質（Na及びCl），リンパ球数，及び好酸球数の減少が認められ，赤色便/水様便と関連している可能性が考えられた。最終投与約7時間後の剖検時の全身曝露量の評価では，ベムペド酸由来の分析対象物は予想範囲内にあったが，アトルバスタチン由来の分析対象物は予想よりもはるかに高濃度であった。

赤色便/水様便がアトルバスタチンの単独投与群で認められた。30/5 mg/kg/日群の雄では，赤色便/水様便及び摂餌低下が認められたが，雌では変化は認められなかった。30/10 mg/kg/日群では，雄で水様便が認められ，雌で赤色便，円背位及び活動性低下が認められた。30/20 mg/kg/日群の雌雄で赤色便及び水様便が観察された。これらの投与群で，Alb，Glob，Ca，及びA/G比の減少が認められたが，水様便/赤色便よる消化管のタンパク質減少に伴う二次的な変化と考えられた。体重には影響は認められなかった。

総コレステロール，HDL-C，及びLDL-Cの減少がアトルバスタチンの単独投与群及び全ての併用投与群で認められ，ベムペド酸及びアトルバスタチンの両薬剤の薬理作用と一致した。

30/5及び30/20 mg/kg/日群の好中球，単球及び/又は血小板並びにフィブリノーゲンの増加から炎症反応が示唆されたが，対応する組織所見は認められなかった。赤血球量の減少が全ての併用投与群で認められ，赤色便及び赤脾髄細胞数減少も認められた。赤脾髄細胞数減少はアトルバスタチン単独投与群でも認められた。

ALT，AST，GGT，及びTbilの増加が30/10及び30/20 mg/kg/日群で増加した。アトルバスタチンの単独投与群ではALT及びASTの増加が認められたが，程度は低く対応する組織所見は認められなかった。

30/20 mg/kg/日群の雄で，肝臓の黄褐色化が認められた。30/10 mg/日群の雄で小葉中心性及び中間帯の肝細胞壊死，雌で肝細胞空胞化，並びに30/20 mg/kg/日群で汎小葉性肝細胞肥大及び肝細胞壊死が認められた。

雌雄を合わせたTKパラメータを表 2.6.6-25に示す。ベムペド酸及びESP15228のAUC_{24h}（Day 9又は13）は雌雄共に全ての投与群で同程度であり，アトルバスタチン投与により変化しなかった。ベムペド酸及びESP15228の曝露量は，反復投与により約2倍増加した。ESP15228のAUC_{24h}は，総曝露量（ベムペド酸＋ESP15228）の約14%であった。アトルバスタチン及び2-ヒドロキシアトルバスタチンのAUC_{24h}（Day 9又は13）は，アトルバスタチンの用量相関的に増加し，ベムペド酸との併用投与により主に雌で高値を示した。2-ヒドロキシアトルバスタチンのAUC_{24h}は，

総曝露量（アトルバスタチン＋2-ヒドロキシアトルバスタチン）の約50%であった。アトルバスタチンの投与はベムペド酸のTKに影響を及ぼさなかった。アトルバスタチンのC_{max}及びAUC_{24h}の増加は用量相関的であった。

表 2.6.6-25　　ベムペド酸又はアトルバスタチンのサル2週間反復併用投与試験におけるTKパラメータの雌雄を合わせた平均値

分析対象物 パラメータ [b]	Day	用量（mg/kg/日）[a]			
		0/20	30/5	30/10	30/20
ベムペド酸					
C_{max} (μg/mL)	1	NA	85.1	101	62.4
	13	NA	178	173	144[c]
AUC_{24h} (μg·h/mL)	1	NA	829	1080	905
	13	NA	2057	1685	1956[c]
ESP15228					
C_{max} (μg/mL)	1	NA	6.41	11.7	8.31
	13	NA	21.1	21.0	15.1[c]
AUC_{24h} (μg·h/mL)	1	NA	103	200	156
	13	NA	316	299	281[c]
ベムペド酸＋ESP15228					
AUC_{24h} (μg·h/mL)	1	NA	932	1280	1061
	13	NA	2373	1984	2237
	AR_{13}	NA	2.5	1.6	2.1
アトルバスタチン					
C_{max} (ng/mL)	1	66.1	23.9	46.9	82.0
	13	94.0	48.0	144.6	120[c]
AUC_{24h} (ng·h/mL)	1	378	147	260	456
	13	371	223	945	628[c]
2-ヒドロキシアトルバスタチン					
C_{max} (ng/mL)	1	48.1	15.0	27.6	59.6
	13	106	33.9	84.2	215[c]
AUC_{24h} (ng·h/mL)	1	384	118	266	421
	13	568	217	749	1018[c]
アトルバスタチン＋2-ヒドロキシアトルバスタチン					
AUC_{24h} (ng·h/mL)	1	762	265	526	877
	13	939	440	1694	1646
	AR_{13}	1.2	1.7	3.2	1.9

AR_{13} = 蓄積比（Day 13 の AUC_{24h}/Day 1 の AUC_{24h}），BLQ = 定量下限値未満（ベムペド酸 ＜100 ng/mL，ESP15228＜50.0 ng/mL，アトルバスタチン及び2-ヒドロキシアトルバスタチン ＜50 pg/mL），NA = 該当せず。
[a] 用量は全てベムペド酸/アトルバスタチンの用量として示している。
[b] N = 3～4。
[c] Day 9 の値。

2.6.6.8.4.5　サルにおける13週間反復併用投与毒性試験（2回目）

（概要表2.6.7.17.4.3，報告書番号RR 1002-500-065）

カニクイザル雌雄各5匹に媒体［0.5% CMC（高粘度）］，ベムペド酸の20 mg/kg/日及びアトルバスタチンの5 mg/kg/日の単回投与群，ベムペド酸/アトルバスタチンの6/5又は20/5 mg/kg/日の併用投与群を設定し，13週間反復経口投与した。投与終了後，各群雌雄2匹を用いて4週間の回復性を評価した。検査項目は，生存率，一般状態，体重，眼科検査，臨床病理検査，病理組織学的検査，及び心電図（試験前並びにDay 1及び87の投与後2時間）とした。Day 1，15，及び91において，ベムペド酸，ESP15228，アトルバスタチン，及び2-ヒドロキシアトルバスタチンのTKを解

析した。

いずれの群においても，死亡は認められず，体重，眼科検査，及び心電図に変化は認められなかった。便の異常（変色便，粘液便，軟便，及び/又は水様便）の発生頻度の増加が認められ，6/5 及び20/5 mg/kg/日群で最も高かったが，これらの動物は摂餌を継続し体重が増加したため，有害ではないと判断された。便の変化は，6/5 mg/kg/日群で回復期間でも継続していた。

赤血球量の減少（試験前と比較して31%までの減少）が6/5 mg/kg/日群及び20/5 mg/kg/日群の雄で認められたが，可逆的な変化であり有害ではないと判断された。HDL-Cの極軽度～軽度の減少（14%～39%）が全ての投与群で認められ，投与期間又は回復期間のいずれかで消失したが，6/5 mg/kg/日群の雄では回復期間終了時でも継続していた。LDL-Cの可逆的な軽度な減少（18%～49%）がベムペド酸の単独投与群の雌及び20/5 mg/kg/日群の雌雄で認められた。Crの軽度な増加（11%～26%）がベムペド酸の単独投与群及び20/5 mg/kg/日群で認められたが，雄では投与期間終了までに，雌では回復期間後に消失した。凝固検査及び尿検査のパラメータは変化しなかった。

20/5 mg/kg/日群の雄2匹で肝臓の赤色化が認められたが，対応する組織所見は認められなかった。器官重量は変化しなかった。病理組織学的検査では，ベムペド酸の単独投与群並びに6/5及び20/5 mg/kg/日群で可逆的な極軽度の汎小葉性肝細胞肥大が認められたが，回復期間終了後では所見は認められなかった。

雌雄を合わせたTKデータを表 2.6.6-26に示す。ベムペド酸，ESP15228，アトルバスタチン，及び2-ヒドロキシアトルバスタチンのAUC_{24h}は雌雄で同程度であった。6/5又は20/5 mg/kg/日におけるベムペド酸及びESP15228のC_{max}及びAUC_{24h}は，Day 1，15，及び91でほぼ用量相関的に増加した。ベムペド酸及びESP15228のAUC_{24h}は，ベムペド酸の単独投与群又は20/5 mg/kg/日の併用投与群共に，反復投与により概ね増加した。ベムペド酸及びESP15228のAUC_{24h}は，ベムペド酸の単独投与群と20/5 mg/kg/日の併用投与群で同程度であった。アトルバスタチン及び2-ヒドロキシアトルバスタチンのAUC_{24h}に一貫した変化はなく，アトルバスタチンの単独投与群又は併用投与群で同程度であった。

ベムペド酸及びアトルバスタチンの単独投与群，並びに併用投与群のNOAELは，それぞれ20 mg/kg/日，5 mg/kg/日，及び20/5 mg/kg/日であった。この時のDay 91のベムペド酸＋ESP15228のAUC_{24h}は，ベムペド酸のMRHDの曝露量の2.6倍，0.5倍，及び2.4倍であり，アトルバスタチン＋2-ヒドロキシアトルバスタチンのAUC_{24h}は，アトルバスタチンのMRHDの曝露量の0.9倍，0.9倍，及び1.3倍であった。

表 2.6.6-26　　ベムペド酸及びアトルバスタチンのサル13週間反復併用投与試験におけるTKパラメータの雌雄を合わせた平均値

分析対象物 TK パラメータ [b]	Day	用量（mg/kg/日）[a]			
		20/0	**0/5**	**6/5**	**20/5**
ベムペド酸					
C_{max} (μg/mL)	1	56.2	BLQ	14.8	73.9
	15	132	BLQ	23.9	102
	91	95.9	BLQ	17.7	84.0
AUC_{24h} (μg·h/mL)	1	636	NA	150	615
	15	1470	NA	259	1340
	91	999	NA	199	935
ESP15228					
C_{max} (μg/mL)	1	5.10	BLQ	1.30	5.98
	15	11.8	BLQ	2.60	13.1
	91	9.59	BLQ	2.44	9.96
AUC_{24h} (μg·h/mL)	1	85.4	NA	18.8	81.0
	15	203	NA	33.8	218
	91	150	NA	32.2	133
ベムペド酸＋ESP15228					
AUC_{24h} (μg·h/mL)	1	721.4	NA	168.8	696
	15	1673	NA	292.8	1558
	91	1149	NA	231.2	1068
アトルバスタチン					
C_{max} (ng/mL)	1	BLQ	18.0	18.4	27.4
	15	BLQ	27.8	29.0	33.9
	91	BLQ	27.1	21.4	33.1
AUC_{24h} (ng·h/mL)	1	NA	93.2	111	136
	15	NA	101	117	147
	91	NA	83.2	79.7	113
2-ヒドロキシアトルバスタチン					
C_{max} (ng/mL)	1	BLQ	14.8	14.3	25.9
	15	BLQ	25.5	25.8	52.1
	91	BLQ	23.4	29.7	37.5
AUC_{24h} (ng·h/mL)	1	NA	137	135	205
	15	NA	163	167	311
	91	NA	144	163	227
アトルバスタチン＋2-ヒドロキシアトルバスタチン					
AUC_{24h} (ng·h/mL)	1	NA	230.2	246	341
	15	NA	264	284	458
	91	NA	227.2	242.7	340

BLQ = 定量下限値未満（ベムペド酸 < 100 ng/mL，ESP15228 < 50.0 ng/mL，アトルバスタチン及び2-ヒドロキシアトルバスタチン < 50.0 pg/mL），NA = 該当せず。

[a] 用量は全てベムペド酸/アトルバスタチンの用量として示している。

[b] N = 10。

2.6.6.8.5　光毒性試験

ベムペド酸のアセトニトリル中での紫外吸収スペクトル測定において，200から300 nmの範囲では216 nmに吸収極大が認められ，モル吸光係数は162.1 L/mol/cmと算出された（CTD 3.2.S.3.1.1.5）。また，ベムペド酸の構造から，290～700 nmの領域には吸収がないと考えられる。吸収極大におけるモル吸光係数が1000 L/mol/cmを上回らないため，光毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.9　　考察

ベムペド酸及びベムペド酸とエゼチミブ又はアトルバスタチンの併用投与に関する毒性プロファイルが明らかにされた。死亡及び推定機序，肝臓，腎臓，遺伝毒性，がん原性，生殖毒性，及びその他の影響についてのヒトリスクを評価した。ベムペド酸及びESP15228はともに薬理学的活性を示すため，MRHDの曝露量比較ではベムペド酸とESP15228を合わせたAUC_{24h}を用いた。ベムペド酸のMRHDは180 mg/日であり，この時のAUC_{24h}は447.4 μg·h/mLである（2.7.2.3.1.6項参照）。エゼチミブのMRHDは10 mg/日であり，この時の単回経口投与におけるエゼチミブ＋エゼチミブグルクロニドのAUC_{24h}は388.6 ng·h/mLである（ゼチーア錠 10 mg 添付文書参照）。アトルバスタチンのMRHDは40 mg/日であり，この時の単回経口投与におけるアトルバスタチン＋2-ヒドロキシアトルバスタチン＋4-ヒドロキシアトルバスタチンのAUC_{48h}は260.6 ng·h/mLである（リピトール申請資料概要，270ページ参照）。

2.6.6.9.1　　単回及び反復投与毒性試験

死亡及び推定機序

ベムペド酸の単回投与による死亡は認められなかった（ラットで1000 mg/kg，サルで2000 mg/kg）。ベムペド酸をMRHDの曝露量の約6.8倍以上となる用量で反復投与すると，マウス，ラット，及びサルで死亡が認められ（表 2.6.6-27），ほとんどの動物では状態悪化/死亡の原因は不明であった。以上より，高用量の急性曝露には忍容性があるが，1～2週間の反復投与で状態悪化/瀕死状態となった。

症状はマウス，ラット，及びサルで同様であり，摂餌量減少及び活動性低下が認められた後に，急激な瀕死又は死亡前の摂餌量及び体重減少が認められた。用量，曝露量，発現時期，及び状態悪化/死亡の症状がラットとサルで一致することから，毒性の機序は両動物種で共通していると考えられ，ラット及びサルを用いた機序検討試験を実施した。

表 2.6.6-27　　反復投与試験におけるベムペド酸関連の死亡

試験	死亡/安楽死	用量（mg/kg/日）	投与日数	ベムペド酸＋ESP15228 AUC_{24h} （μg·h/mL）
マウス 13 週間毒性試験	雌 3 匹	1000	27～59	4940（Day 91）
ラット 1 ヵ月間毒性試験	雄 8 匹	100	5～7	3059（Day 7）
	雌 1 匹	100	11	3217（Day 14）
ラット 26 週間毒性試験	雌 1 匹	60	86	3126（Day 180）
サル 2 週間投与試験 [a]	雌 1 匹	500	1	12614（Day 1）
	雄 1 匹	500/300	5	13112（Day 1）
	雄 1 匹	150	10	6091（Day 1）
	雌 1 匹	150	11	6182（Day 1）
サル 13 週間毒性試験	雌 1 匹	60	14	6249（Day 22）
	雄 1 匹	60	14	5126（Day 22）
	雌 2 匹 [b]	60	71	6249（Day 22）

[a] 毒性のため，Day 4 に高用量を 500 mg/kg/日から 300 mg/kg/日に減量した。150 mg/kg/日群の全生存動物を，状態悪化のため，Day 12 に安楽死させた。
[b] 摂餌量の減少又は停止，著しい活動性低下，及び虚脱のため，Day 12，及び Day 14 に投与を中止した。投与は Day 62 に再開したが，摂餌量の減少又は廃絶の再発，体重減少，及び一般症状のため，Day 71 に安楽死させた。これらの動物の安楽死時点の曝露量は，Day 22 の群平均曝露量に最も近いと考えられた。

ラットにおいて，ベムペド酸を300 mg/kg/日までの用量で経口投与すると初回投与後8時間で血中グルコース濃度が最大約70%低下した。その後，投与に伴い血中グルコース濃度が低下し，状態悪化がみられた動物では著しく血中グルコース濃度が低下した（20 mg/dL未満）。これらの試験では，瀕死状態を示す活動性低下，嘔吐（反復性，サルのみ），円背位，蒼白，及び振戦の症状が認められたが，回復期間中に正常に回復した。これらの症状は，ラット[13]及びサル[14]の低血糖による症状と一致している。

全ての細胞はグルコース酸化が可能であるが，大部分が肝臓以外の組織（消化管，脳，骨格筋）で行われる。摂餌由来のグルコースがないときは，肝臓及び筋肉でのグリコーゲン分解と主に肝臓での乳酸からのグルコース合成を通じて，血中グルコース濃度の恒常性が保たれる[15]。給餌下のラットでは，血中グルコース濃度は約120 mg/dLであるが[16]，6～48時間の短期間絶食下[17]又は最長7日間の慢性絶食下のラットでは，血糖値は給餌下に対して20%～40%低下した[18]。カニクイザルにおいて，給餌下の血糖値の生理的範囲は78 mg/dLであり[19]，一晩絶食後は約58 mg/dLであった[20]。すなわち，外因性グルコースがないときでも，グリコーゲン分解と糖新生により，血中グルコース濃度は許容できる濃度に保たれている。しかし，100 mg/kg/日を超える高用量のベムペド酸投与後は，摂餌量が正常の約50%であったにもかかわらず，数時間で血中グルコース濃度が最大約70%低下しており，外因性グルコースの減少が血糖値低下の原因である可能性は低いと考えられた。

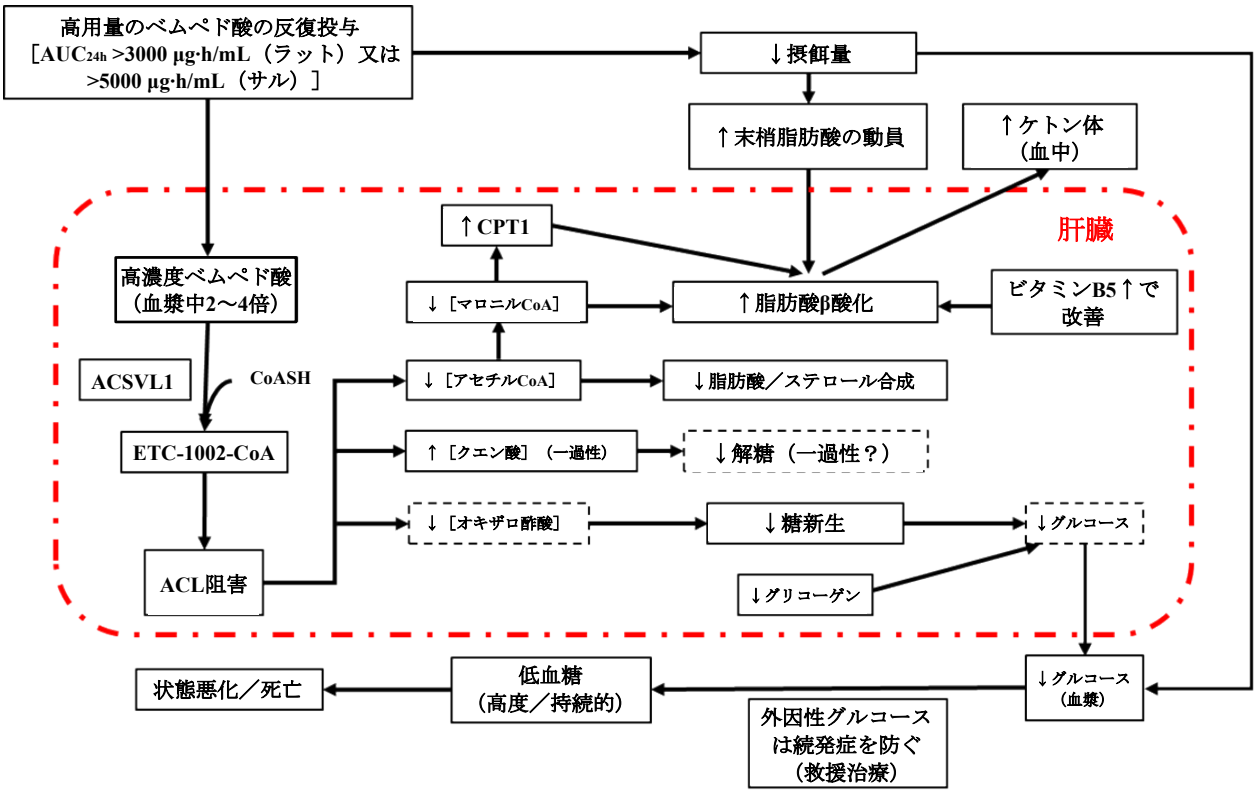
サルを用いた試験（2.6.6.8.2.5項参照）では，症状は1回又は2回投与後に発現し，嘔吐，摂餌量減少，円背位，活動性低下/虚脱，顔面蒼白，振戦，肛門緊張低下，及び体重減少等の瀕死症

状が認められた。活動性低下及び虚脱が認められる間の血中グルコース濃度は20 mg/dL未満であり，一晩絶食後の血中グルコース濃度である約58 mg/dL [20]を大きく下回っていた。糖質（ブドウ糖と果糖及び果物）の経口補給とベムペド酸の投与中止により，低血糖は正常化し，症状は軽減した。これは，外因性グルコースの取込み及び利用経路は機能していることを示唆している。乳酸，ピルビン酸，β-HBA及びAcAcの分析では，グルコース酸化には変化は認められていないが，ケトン生成の増加傾向が示唆された。これは，低血糖及び摂餌量減少に対する短期的な代償作用を示唆している。サルに最大60 mg/kg/日を投与した52週間毒性試験では，MRHDの曝露量の9倍以上の曝露量でも，血中グルコース，乳酸，ピルビン酸，β-HBA，及びAcAcに変化は認められなかった。ベムペド酸に関連する低血糖及び瀕死状態の症状は，高用量を投与した過剰な曝露で認められるものであり，これらの症状は回復期間により改善した。ラットの試験と同様に，血糖値の低下は絶食時に生じるものよりもはるかに強く，この症状発現と回復性には，ベムペド酸投与と時間的な関連性が認められた。

絶食中の血糖値の恒常性は，解糖系と糖新生を介して維持されている。したがって，高用量のベムペド酸による急性かつ可逆的な低血糖の機序としては，グルコースの代謝/取込み増加及びグルコースの放出/合成の抑制が考えられる。ラットでは，乳酸及びピルビン酸が軽度に増加するが，これはグルコース減少の最大10時間後に生じている。また，サルでは，血糖値が著しく低下している時点で，乳酸及びピルビン酸には変化は認められなかった。特にサル試験で乳酸が顕著に増加しなかったことから，低血糖の機序としてグルコース酸化の増加が主要因である可能性は低いと考えられた。グルコース合成について，オキザロ酢酸はグルコース合成の中間代謝物であるが，ベムペド酸の薬理作用に起因してACL由来のオキザロ酢酸が減少し，グルコース合成が急激に低下した可能性がある。ラット肝細胞の試験で，ベムペド酸はグルカゴン刺激による糖新生を一過的に減少させたが，これはホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ及びグルコース-6-ホスファターゼの発現減少により生じている可能性も考えられる[1]。

非臨床試験で死亡が生じた機序としては，ベムペド酸の持続的な高用量曝露で生じた低血糖が考えられた（図 2.6.6-4）。この影響は，MRHDの曝露量よりも16倍以上高い曝露量で生じた。また，症状及び血糖値の異常を示す臨床検査パラメータの変化は，予測，モニタリング及び治療が可能な可逆的な変化であり，MRHDの曝露量の8倍以上の曝露量でのみ認められた。

図 2.6.6-4　　ベムペド酸関連の状態悪化/死亡の機序



高用量のベムペド酸を反復曝露すると，1）肝臓中のベムペド酸濃度が高まり，ETC-1002-CoA が形成されて，これが ACL を阻害する（薬理作用），2）摂餌量の減少により，末梢の貯蔵された脂肪が動員される。ACL 阻害はクエン酸（基質）を増加させ，アセチル CoA とオキザロ酢酸（生成物）を減少させる。クエン酸の増加は解糖系を制御することが報告されている（直接のエビデンスはなし）。マロニル CoA の減少は CPT1 活性を増加させ，ミトコンドリアによる脂肪酸の取込み，β 酸化，及びケトン体合成の亢進をもたらす。アセチル CoA の減少は脂肪酸，及びステロール合成を減少させ（薬理作用），オキザロ酢酸の減少は糖新生を減少させる。高濃度のビタミン B5［コエンザイム A 前駆体（CoASH）］は CoASH プールとミトコンドリアにおける脂肪酸の β 酸化によるエネルギーを増大させることができる。投与中止，及びグルコース補給により低血糖は回復し，状態悪化/死亡を防ぐことができる。

海外で実施されたヒトでの大規模な52週間投与試験2試験の併合解析でも，高強度スタチン療法を受けていた患者集団で，ベムペド酸の投与が低血糖のリスクや標的臓器毒性を増加させるというエビデンスは認められなかった。すなわち，有害事象全般，重篤な有害事象全般，及び腎臓又は肝臓に関連する有害事象の発現割合は，ベムペド酸及び高強度スタチンの併用例でプラセボ及び高強度スタチンの併用例と比較して変化しなかった（2.7.4項参照）。

肝臓に対する影響

全ての動物種で，肝重量増加，肝細胞肥大，及び空胞化/脂肪蓄積が認められたが，全て可逆的であり，これらはマウス及びラットで顕著であった。その理由の一つとして，げっ歯類は脂質合成阻害剤に対して脂質合成酵素の発現増加で適応することが挙げられ，これはSERの増加として現れる[24,25,21]。これに対し，サル及びヒトはコレステロール合成阻害に対してLDLRの数及び活性を増加させることで適応する[22]。このような種差は，げっ歯類と比較して，サルでの影響がヒトリスクを評価する上で重要であることを示している。

マウス及びラットでは，肝臓の適応性変化が低用量から認められ，高用量でより顕著になり有害な影響と考えられた。マウスの13週間投与試験では，100 mg/kg/日以上で肝細胞変性，細胞質変化，空胞化及びクッパー細胞の色素増加，300 mg/kg/日以上で単細胞壊死の増加が認められた。ラットの13週間及び26週間投与試験では，30 mg/kg/日以上でALP，GGT，AST，ALT及びSDHの増加並びに単細胞壊死が認められた。また，胆管の過形成が13週間投与試験の30 mg/kg/日以上，26週間投与試験の60 mg/kg/日で認められた。これらの血液生化学パラメータの増加は可逆的であり，病理組織学的変化も回復期間中に回復傾向を示した。げっ歯類での所見と対照的に，サルでは2000 mg/kg/日までの単回投与又は60 mg/kg/日までの最長52週間反復投与しても，肝臓に対する有害な影響は認められなかった。

ラットの13週間反復経口投与毒性試験における，肝臓に対する影響及びコレステロールの増加は，げっ歯類でのステロール合成阻害作用で予測された反応であった。可逆的な肝重量増加及び肝細胞肥大は，ベムペド酸が脂質代謝を変化させる又は肝臓の薬物代謝酵素を誘導する化合物であることを考慮すると，げっ歯類で共通の適応反応と考えられる[23,24,25]。血中コレステロールが変化しない又は増加することは，高脂血症治療薬を投与したげっ歯類で生じることが知られている[26,27]。これらの影響は，コレステロール合成酵素の代償的誘導によって生じることが示されており，フィブラート系薬，HMG-CoA還元酵素阻害薬，及びスクアレンシンターゼ阻害薬で報告されている[26,27,28,29,30,31]。ベムペド酸は正常な脂質代謝のラットでコレステロール合成を阻害し，これの代償反応と一致して血清コレステロールが増加する。そのため，げっ歯類におけるコレステロール増加は薬理学的活性による変化であり，有害ではない影響と考えられる。したがって，これらの影響を考慮すると，ラットの13週間反復経口投与毒性試験の10 mg/kg/日において有害な影響は認められていないと考えられた。

腎臓に対する影響

ラットにおいて，ベムペド酸の1000 mg/kgの単回経口投与により，尿素窒素の増加及び尿細管上皮細胞の変性が投与24時間後に認められたが，投与14日後では認められなかった。尿素窒素は1ヵ月間投与試験の100 mg/kg/日でも増加したが，腎臓には対応する病理所見は認められなかった。13週間投与試験では，Crが30 mg/kg/日以上で増加し，腎尿細管拡張の発生頻度が10 mg/kg/日以上で増加した。しかし，これらの所見の回復期間後の発生頻度及び程度は，対照群と同程度であり，重要な変化とは考えられなかった。ラットの26週間投与試験の60 mg/kg/日までの用量では，尿細管上皮細胞で褐色色素が認められたが，関連するパラメータには変化がなく，尿細管上皮細胞の変性/壊死も認められなかったことから，有害な変化とは考えられなかった。

サルの単回漸増試験において，200 mg/kg以上の用量で尿素窒素及びCrが増加した。2週間投与試験では，100 mg/kg/日で腎尿細管空胞化が認められ，150 mg/kg/日以上で尿素窒素，Cr，及び尿量の増加，並びに腎尿細管変性及び壊死が認められた。これらの変化は，150 mg/kg/日以上の群における死因になった可能性がある。反復投与試験において，尿素窒素又はCrが増加したが，尿検査パラメータ及び腎臓の病理学的検査で変化が認められなかったことから，有害な変化とは考えられなかった。すなわち，サルでは60 mg/kg/日までの用量で腎臓に対する有害な影響は認められなかった。

ラット及びサルの高用量/高曝露量での腎臓に対する影響の機序は不明であり，詳細な検討は

行われていない。しかし，腎臓の影響を示すマーカーの変化は両動物種とも可逆的であり，腎臓に対する有害な影響は，慢性毒性試験においてMRHDの曝露量の9倍以上の曝露量でも認められなかった。

赤血球パラメータに対する影響

ラットを用いた1ヵ月，13週間，及び26週間反復投与毒性試験，並びにサルを用いた1ヵ月及び13週間反復投与毒性試験において，回復性のある赤血球系パラメータ（RBC，Hgb，及びHct）の低値が認められた。骨髄検査について，ラットでは26週間投与まで異常は認められず，サルでは13週間投与試験で初期の骨髄線維症を示す変化が認められたものの，52週間投与試験では赤血球系パラメータ及び骨髄への影響は認められなかった。また，4週間投与以上の試験において，腎性貧血を示唆する腎臓の器質的変化も認められなかった。赤血球の脂質二重膜にはコレステロールが含まれており，血中コレステロール濃度の増減により，赤血球膜に影響を及ぼす可能性がある。しかし，他の高コレステロール血症治療薬（リピトール及びクレストール錠申請資料概要）において，赤血球系パラメータの減少は認められていないことから，血中コレステロール濃度の変動に起因した変化である可能性は低いと考えられ，当該所見が生じる明確なメカニズムは不明であった。

2.6.6.9.2　遺伝毒性試験

ベムペド酸は，細菌に対して変異原性を示さず，1242 mg/kgの用量までマウス骨髄に遺伝毒性を示さなかった。*In vitro*染色体異常試験での陽性反応が，代謝活性化系の存在下において，染色体異常の評価の最大許容用量に近い又はそれを越える細胞毒性を示す濃度で認められた。そこで，ラット骨髄小核試験及び肝臓コメット試験を実施したが，MNPCE数の増加及び肝臓のDNA損傷を誘発しなかった。以上より，ベムペド酸は遺伝毒性を有していないと考えられた。

2.6.6.9.3　がん原性試験

2年間がん原性試験では，雄マウスの75 mg/kg/日以上で肝細胞腺腫及び癌，雄ラットの30 mg/kg/日で肝細胞腺腫，甲状腺濾胞細胞腺腫，及び膵島細胞腺腫＋癌の発生頻度が増加した。

肝臓及び甲状腺におけるマウス及びラットの発がん反応はPPARαアゴニストで認められるものと一致している[3,32]。弱いPPARα結合性と活性化作用及びペルオキシソームとその酵素の増加を併せると，肝臓及び甲状腺腫瘍の発生頻度の増加はPPARαアゴニストに起因する可能性が考えられる。げっ歯類での肝臓及び甲状腺腫瘍について，PPARαの活性化を介した腫瘍発生機序（細胞増殖の変化，細胞生存の異常，クローン性増殖，腫瘍形成）は，一般的にげっ歯類に特異的であると考えられている[3,32]。げっ歯類の肝細胞はヒトの肝細胞よりも約10倍の高密度でPPARα受容体を発現しており，これがペルオキシソーム増殖の誘導やその他の機序を引き起こすことで，げっ歯類特異的な発がん作用をもたらすことが示されている[33,34]。また，げっ歯類のPPARα活性化は，ヒトでは活性化されない細胞増殖に関わる遺伝子の活性化にも関連している[35,36,37,38,39]。PPARα活性化に対する感受性の種差は，ベムペド酸のラットとサルでも明らかであり，ACOX活性について，ラットの13週間投与試験ではAUC_{24h}が2200 μg· h/mL以上で最大21倍と著しく増加したが，サルの13週間投与試験ではラットを超える3310 μg· h/mL以上の曝露量においても，対照群の3倍未満の増加であった。

ラットにおける甲状腺濾胞細胞腫瘍についても，肝臓における代謝の変化が関連している。ラットでは，ヒトと比較して，甲状腺ホルモンの総濃度（結合及び非結合）並びに遊離濃度（非結合）がはるかに高く，血漿中で速やかに代謝される（半減期はヒトの5～9日に対してラットでは12時間）[40]。ラットにおける甲状腺濾胞細胞腫瘍の誘発には，下垂体－甲状腺軸の恒常性の乱れが関係しており[41]，TSHによる慢性的な甲状腺への刺激が，腫瘍に進行する過形成を引き起こすことが確認されている[42,43]。また，肝臓における甲状腺ホルモンの代謝亢進は，血中の甲状腺ホルモン濃度の低下に繋がり，これに伴い下垂体のTSH産生が増加することが報告されている[40]。さらに，PPARα活性化剤によりT4の分解が亢進することが報告されており，げっ歯類での甲状腺濾胞腫瘍の発現増加と関連付けられている[44,45]。ラットを用いた探索的2週間投与試験（2.6.6.8.2.2項参照）では，甲状腺ホルモンの総血中濃度及び遊離血中濃度（T3及びT4）は，ベムペド酸投与で最大79%減少し，TSHを増加させる可能性がある反応と考えられる。想定されるげっ歯類に特異的な機序とこれらの所見から，甲状腺濾胞細胞腫瘍は肝臓における甲状腺ホルモンの代謝亢進によって生じた二次的なものと考えられる。

ラットの膵臓腫瘍について，非臨床試験，作用機序，膵島細胞の所見及び臨床試験のデータからリスク評価を実施した。がん原性試験では，雄ラットで膵島細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められたが，雌ラット及び雌雄マウスでは認められなかった。また，膵島細胞腺腫及び癌のそれぞれの個別の発生頻度は，試験施設及び動物生産施設の対照群の雄Wistar Hanラットの背景値と同等であった。サルを用いた長期投与毒性試験では，膵島細胞の肉眼的変化，前腫瘍性及び腫瘍性の所見は認められなかった。これらを考慮すると，膵島細胞腫瘍は雄ラットに限定的な所見であり，性別又は動物種を超えてみられる変化ではなかった。作用機序について，ベムペド酸のACL阻害作用には，催腫瘍性はないと考えられており薬理作用に懸念は想定されない。また，ベムペド酸は遺伝毒性を有しておらず，腫瘍形成に繋がる妥当なメカニズムはないと考えられた。膵島細胞の所見について，毒性学及び化学的発癌性について豊富な経験を持つ医学病理学者によるコンサルティングを実施した。ラットの膵島細胞腫瘍はヒトの腫瘍と明確に異なっていると考えられている。ラット膵島細胞では，過形成，腺腫，及び癌と段階的に変化する特徴を示しており，過形成，腺腫，及び癌でさえも，大部分で正常な形態が保持されている。膵島細胞癌は，適度な有糸分裂活性を有しており，転移することは稀であり，転移した場合でも結合組織周囲に限局している。一方，ヒトにおいて，神経内分泌腫瘍（NEN，neuroendocrine neoplasms）は高分化型のneuroendocrine tumors（NET）と低分化型のneuroendocrine carcinomas（NEC）に分類される。NECは，細胞異型が強く，高い有糸分裂活性を有しており，侵襲性で進行的な特徴を示し，転移が頻繁に認められる。したがって，ラットとヒトの膵島腫瘍の所見には類似性が少なく，ラットでの膵島細胞腫瘍の発生頻度の増加がヒトに関連するかは疑わしい。臨床試験では，海外における第Ⅲ相試験の安全性データより，膵臓がんの発生頻度はベムペド酸投与患者とプラセボ投与患者で同程度であった。以上より，これらの観点から，雄ラットで認められた膵島細胞腫瘍の発生頻度の増加とヒトとの関連性は明確ではないと考えられた。

以上より，げっ歯類のがん原性試験における肝臓及び甲状腺腫瘍は，げっ歯類に特異的な機序のためヒトとの関連性は低いと考えられた。膵臓腫瘍は，非臨床試験，作用機序，及び臨床データの観点からヒトとの関連性は低く，日本における臨床試験においても膵臓腫瘍の増加は確認さ

れていないことから，ヒトで生じるリスクを反映したものではないと考えられたが，明確な関連性は不明である。

2.6.6.9.4　　生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能試験において，60 mg/kg/日まで受胎能に対する影響は認められなかった。60 mg/kg/日の用量において，性周期の延長，発情期回数の減少，及び着床前死亡率の増加が認められた。30 mg/kg/日以上の用量で，母動物の体重増加量の減少，摂餌量の減少，及び生殖パラメータ（黄体数，着床数，生存胚数，同腹児数の減少）に対する影響が認められた。

ラットを用いたEFD試験では，30 mg/kg/日以上の用量において，母動物の体重，体重増加量，及び摂餌量の減少，並びに胎児体重の減少が認められた。胎児の外形及び内臓検査では変化は認められなかったが，骨格異常の総同腹児数における発生頻度の増加が，30 mg/kg/日群以上で統計学的有意に増加した。胎児の骨格所見の発生頻度の増加は，器官形成期の母動物の摂餌減少と関連するという報告がある[46]。これら骨格の変化は，母動物の体重及び摂餌量の減少による二次的な影響である可能性が考えられるが，明確な関連性は不明である。ウサギを用いたEFD試験では，ベムペド酸の催奇形性は80 mg/kg/日まで認められなかった。

ラットを用いたPNP試験では，30 mg/kg/日以上の用量で過度の母動物毒性が発現し，新生児の死亡率が上昇した。10及び20 mg/kg/日以上の用量で，死産児数の増加，LD 4の生存率の低下，及び出生児の学習及び記憶能力に影響が認められた。

2.6.6.9.5　　幼若動物を用いた試験

ベムペド酸の毒性及び曝露プロファイルは幼若ラットと成熟ラットで同様であり，幼若動物特有の所見は認められなかった。

2.6.6.9.6　　その他の試験

PPAR関連の影響

ベムペド酸とESP15228は共に，*in vitro*において高濃度で弱いPPARアゴニストとしての結合性と活性化作用を示した。

13週間投与試験でのPPAR関連の評価では，ペルオキシソーム又はPPARに関連する肝酵素CYP4A1及びACOXの活性が，ラットでは10 mg/kg/日以上で顕著に，サルでは3 mg/kg/日以上で極軽度に増加した。これは，PPARアゴニストに対する反応における既知の種差と一致する[3]。肝細胞中のCYP4A1，ACOX1，及びPDK4のmRNAは，ラットの30 mg/kg/日以上で2倍以上に増加した。一方，サルにおいて，CYP4A11のmRNAは，10 mg/kg/日以上で最大2.2倍増加したが，ACOX1及びPDK4のmRNAは雌雄とも60 mg/kg/日まで増加しなかった。TEM検査では，肝臓のペルオキシソーム数の増加がラット（10 mg/kg/日以上）及びサル（30 mg/kg/日）で認められ，長期投与試験でも認められた（ラットが10 mg/kg/日以上，サルが6 mg/kg/日以上）。強力なPPARアゴニストと比較すると，これらの変化は極軽度～軽度と考えられた。

心臓に対する影響として，ラット及びサルにおいて心重量の増加，心嚢液の貯留，及び心臓の病理組織学的変化，並びにcTnIに影響は認められなかった。心筋のオイルレッドO染色では，ラット及びサルの反復投与試験で染色の程度がわずかに増加したが，心臓組織のTEM検査では有害

な影響は認められなかった。心臓壁の厚さ，心電図，及び心エコー検査パラメータに変化は認められなかった。さらに，ラットの2年間がん原性試験では，自然発生性心筋症のPPARγを介した変化は認められなかった。以上より，ベムペド酸に関連するPPARを介した心臓への有害な影響はないと考えられた。

PPARαによる骨格筋に対する影響が認められているが[47]，ラット及びサルにおいてsk-TnI及び骨格筋の病理組織検査で変化は認められなかった。

骨髄に対する影響として，サルにおいて，2週間投与試験の150 mg/kg/日以上で骨髄の枯渇，13週間投与試験の60 mg/kg/日で初期の骨髄線維症を示す変化及び細胞毒性が認められた。しかし，これらは可逆的であり，52週間投与試験では骨髄に変化は認められなかった。以上より，ベムペド酸に関連するPPARαに関連した骨髄への影響はないと考えられた。

その他の影響

PT及びAPTTについて，ラットではほとんどの試験で短縮した。しかし，サルでは延長又は影響が認められず，動物種間で一貫性が認められなかった。また，両動物種における変化は臨床的に重要なものではなく，対応する組織所見も認められなかった。凝固パラメータの変化はHMG-CoA還元酵素阻害薬を投与したラットでも認められている[48]。

RBC，Hgb，及びHctの極軽度～軽度の減少が，マウスの13週間までの反復投与試験の1000 mg/kg/日，ラットの26週間までの反復投与試験の10 mg/kg/日以上，サルの13週間までの反復投与試験の30 mg/kg/日以上で認められたが，これらは可逆的な変化であった。赤血球関連パラメータに対する影響は，サルの52週間投与試験では認められなかった。

精巣に対する影響（ラット及びマウス）及びリンパ球枯渇（サル）が認められた。これら変化は，ヒトで評価されるよりもはるかに高い曝露量で発現し，主に状態悪化や死亡に関連して認められており，ベムペド酸との明確な関連性は認められなかった。

乱用性への影響

ベムペド酸は，*in vitro*試験において乱用の可能性に関連するCNSの受容体に結合しなかった（2.6.2.3.1.1項参照）。ラットを用いた安全性薬理試験では，ベムペド酸を100 mg/kgまでの用量で単回経口投与したとき，覚醒度/活動性，自律神経機能，神経筋機能，及び生理機能に対して影響を示さなかった（2.6.2.4.2項参照）。同様に，サルに100 mg/kgまでの用量で単回経口投与しても，自律神経作用及びCNS作用は示さなかった（2.6.2.4.4項参照）。また，ラット及びサルにおいて，単回及び反復投与毒性試験の回復期間中に，身体依存や離脱行動は認められなかった。以上より，ベムペド酸のCNSに対する有害作用や乱用性の可能性は低いことが考えられた。

2.6.6.9.7　併用投与毒性試験

ベムペド酸/エゼチミブの併用

ラットを用いて，ベムペド酸及びエゼチミブの反復併用投与毒性試験及びEFD試験を実施した。エゼチミブは，エゼチミブ＋エゼチミブグルクロニドのAUC_{24h}がMRHDの曝露量の50倍以上となる用量で評価した。13週間反復併用投与試験では，ベムペド酸を30 mg/kg/日まで，エゼチミブを750 mg/kg/日までの用量で併用投与したところ，ベムペド酸，ESP15228，及びエゼチミブの全身曝露量に影響は認められなかった。ただし，エゼチミブグルクロニドの全身曝露量は，雄の30/750 mg/kg/日及び雌の30/250 mg/kg/日で，エゼチミブ単独投与後の2倍以上であった。ベムペド

酸とエゼチミブの併用投与群において，臨床検査パラメータの変化及び肝臓の適応性変化の発生頻度と程度は，ベムペド酸単独で認められたものと同様であった。

EFD試験において，併用投与群で観察された骨格変化は，ベムペド酸のEFD試験で認められた所見と一致していた。この結果は，併用投与群での影響はベムペド酸によるものであり，エゼチミブはベムペド酸の毒性プロファイルに影響を与えなかったことを示している。

ベムペド酸/アトルバスタチン併用

サルを用いて，ベムペド酸及びアトルバスタチンの併用反復投与試験を実施した。アトルバスタチンは40 mg/kg/日までベムペド酸及びESP15228のTKに影響を与えなかった。ベムペド酸は20 mg/kg/日まで，アトルバスタチンは5 mg/kg/日の用量まで，アトルバスタチン及びその代謝物2-ヒドロキシアトルバスタチンのTKに影響を与えなかった。

最初の併用試験では，ベムペド酸10，30，及び60 mg/kg/日をアトルバスタチン40 mg/kg/日と併用投与したが，併用による過度の毒性のため投与6日後に中止した。アトルバスタチン単独投与及び/又は全ての併用投与群で認められた消化管に対する影響（赤色/水様便，大腸の出血/炎症）及び炎症を示す所見は，アトルバスタチンをイヌに2年間投与した試験でも認められていた[12]。30/40及び60/40 mg/kg/日群で認められた肝臓に対する影響（AST及びALTの増加，肝細胞空胞化）は，アトルバスタチンのサルにおいても報告されている[49,50]。

次に，ベムペド酸の20 mg/kg/日の単独投与，アトルバスタチンの5 mg/kg/日の単独投与，及びこれらの6/5又は20/5 mg/kg/日の用量で13週間併用投与した。有害な影響は認められず，臨床的に忍容可能な用量ではベムペド酸及びアトルバスタチンの併用投与による付加的及び相乗的な影響はないことが示された。また，ベムペド酸及びアトルバスタチンの単独投与による毒性プロファイルは，ベムペド酸の毒性試験及び文献で報告されているスタチン系薬剤の毒性試験で報告されたものと同様であった。

2.6.6.10　結論

ベムペド酸の非臨床安全性プロファイルは十分に明らかにされ，以下のことが示された。

単回経口投与時の忍容性は，ラット及びサルで1000及び2000 mg/kgまで良好であった。

反復経口投与試験におけるベムペド酸の忍容性は，ラットの26週間試験では雌で30 mg/kg/日まで，雄で60 mg/kg/日まで（MRHDの曝露量の雌で最大1.3倍，雄で最大4.5倍），サルの52週間試験では60 mg/kg/日まで（MRHDの曝露量の最大10倍）良好であった。

高用量の反復投与により，マウス，ラット，及びサルで状態悪化／死亡が認められた。これは，摂餌量減少，糖新生の減少及び／又は解糖系の亢進による，高度な血糖値の低下が長期的に生じたためと考えられる。これらの変化は，ベムペド酸の投与中止により回復し，サルでは高糖質補給により，血糖値低下の悪化及び死亡を防ぐことができた。

肝重量の増加，肝細胞肥大，及びペルオキシソーム数の増加が，マウス及びラットで認められ，サルでも認められたが程度は低かった。これらは，酵素誘導及び／又は弱いPPARα活性化作用を反映する適応反応と考えられ，可逆的であるため有害ではないと考えられた。

肝臓又は腎臓の有害な病理組織学的変化が，ラットでは30 mg/kg/日以上，サルでは150 mg/kg/日以上の全身曝露量が高い群でのみ認められた。これらは通常は死亡又は瀕死状態により安楽死させた動物で観察された。

有害ではない軽度な赤血球パラメータの減少が，最大6ヵ月の投与期間におけるマウス，ラット，及びサルで認められた。

腎臓の病理組織学的変化を伴う尿素窒素及びCr濃度の増加が，ラット及びサルの60 mg/kg/日を超える用量で認められた。

遺伝毒性は示さなかった。

雄マウス又は雄ラットにおいて，肝細胞腺腫及び癌，甲状腺濾胞細胞腺腫，及び膵島細胞腺腫と癌の発生頻度が増加した。肝臓及び甲状腺腫瘍については，げっ歯類特有の機序であると考えられた。膵臓腫瘍については，ヒトとの関連性は不明であった。

不純物A*　　及び不純物C*は，細菌に対して変異原性を示さなかった。また，[redacted]についても変異原性が無いと考えられた。[redacted]には変異原性の警告構造は認められなかった。

ベムペド酸はラットの受胎能に影響を与えなかった。ラットEFD試験では，胎児の骨格異常の発生頻度の増加が認められた。ウサギEFD試験では催奇形性は認められなかった。ラットPNP試験では，ベムペド酸により過度の母動物毒性が認められ，新生児死亡率が上昇した。また，死産児数の増加，LD 4の生存率低下，並びに出生児の学習及び記憶能力に影響が認められた。

ベムペド酸を幼若ラットに投与したときの毒性及び曝露プロファイルは，成熟ラットで認められたものと同様であり，幼若動物特有の所見は認められなかった。

ベムペド酸及びESP15228の*in vitro*試験では，PPARα及びPPARγの弱い活性化作用が認められた。ラット及びサルの長期投与試験では，骨格筋，心筋，及びそれらのトロポニンに対するPPARα又はPPARγに関連した有害な影響は認められなかった。2年間のがん原性試験では，PPARγに関連した自然発生性心筋症の悪化は認められなかった。

エゼチミブをベムペド酸と併用投与しても，お互いの毒性プロファイルは変化しなかった。ベムペド酸，ESP15228，及びエゼチミブの曝露量は，両薬剤の併用投与によって顕著に変化しなかった。ベムペド酸を高用量のエゼチミブと併用投与すると，エゼチミブ＋エゼチミブグルクロニドの曝露量が雌で顕著に増加した。

ベムペド酸及びアトルバスタチンを臨床的に忍容可能な用量で併用投与しても，お互いの標的臓器に対する付加的及び相乗的な影響及びTKへの影響も認められなかった。

乱用の可能性を示唆する所見は認められなかった。

2.6.6.11　図表

本文中に記載した。

2.6.6.12　参考文献

1　Pinkosky SL, Filippov S, Srivstava RA, Hanselman JC, Bradshaw CD, Hurley TR, et al. 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. J Lipid Res. 2013;54(1):134-51.（参考文献番号4.3-57）

*新薬承認情報提供時に置き換え

2 Yin W, Carballo-Jane E, McLaren DG, Mendoza VH, Gagen K, Geohagen NS, et al. Plasma lipid profiling across species for the identification of optimal animal models of human dyslipidemia. J Lipid Res. 2012;53(1):51-65.（参考文献番号4.3-83）

3 Klaunig JE, Babich MA, Baetcke KP, Cook JC, Corton JC, David RM, et al. PPARalpha agonist-induced rodent tumors: modes of action and human relevance. Crit Rev Toxicol. 2003;33(6):655-780.（参考文献番号 4.3-39）

4 Lee KP, Frame SR, Sykes GP, Valentine R. Testicular degeneration and spermatid retention in young male rats. Toxicol Pathol. 1993;21(3):292-302.（参考文献番号4.3-42）

5 Cramer CT, Goetz B, Hopson KL, Fici GJ, Ackermann RM, Brown SC, et al. Effects of a novel dual lipid synthesis inhibitor and its potential utility in treating dyslipidemia and metabolic syndrome. J Lipid Res. 2004;45(7):1289-1301.（参考文献番号4.3-13）

6 Rock CO, Calder RB, Karim MA, Jackowski S. Pantothenate kinase regulation of the intracellular concentration of coenzyme A. J Biol Chem. 2000;275(2):1377-83.（参考文献番号4.3-59）

7 Wittwer CT, Beck S, Peterson M, Davidson R, Wilson DE, Hansen RG. Mild pantothenate deficiency in rats elevates serum triglyceride and free fatty acid levels. J Nutr. 1990;120(7):719-25.（参考文献番号4.3-80）

8 Pettersen JE. Formation of n-hexanedioic acid from hexadecanoic acid by an initial oxidation in ketotic rats. Clin Chim Acta. 1972;41:231-7.（参考文献番号 4.3-56）

9 Rosenkranz HS. Mutagenicity of halogenated alkanes and their derivatives. Environ Health Perspect. 1977;21:79-84.（参考文献番号4.3-61）

10 Buijs W, van der Gen A, Mohn GR, Breimer DD. The direct mutagenic activity of alpha, omega-dihalogenoalkanes in Salmonella typhimurium. Strong correlation between chemical properties and mutagenic activity. Mutat Res. 1984;141(1):11-4.（参考文献番号4.3-04）

11 Sobol Z, Engel ME, Rubitski E, Ku WW, Aubrecht J, Schiestl RH. Genotoxicity profiles of common alkyl halides and esters with alkylating activity. Mutat Res. 2007;633(2):80-94.（参考文献番号4.3-67）

12 Walsh KM, Albassam MA, Clarke DE. Subchronic toxicity of atorvastatin, a hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor, in beagle dogs. Toxicol Pathol. 1996;24(4):468-76.（参考文献番号4.3-76）

13 Del Campo M, Abdelmalik PA, Wu CP, Carlen PL, Zhang L. Seizure-like activity in the hypoglycemic rat: lack of correlation with the electroencephalogram of free-moving animals. Epilepsy Res. 2009;83(2-3):243-8.（参考文献番号4.3-15）

14 He S, Chen Y, Wei L, Jin X, Zeng L, Ren Y, et al. Treatment and risk factor analysis of hypoglycemia in diabetic rhesus monkeys. Exp Biol Med. (Maywood) 2011;236(2):212-8.（参考文献番号4.3-31）

15 Katz J, Tayek JA. Gluconeogenesis and the Cori cycle in 12-, 20-, and 40-h-fasted humans. Am J Physiol. 1998;275(3):E537-42.（参考文献番号4.3-36）

16 Meryem B, Samira B, Zohra BAF, Hafida M, Merzouk SA, Michel N. Effects of cafeteria diet on lipid metabolism and lipase activites in Wistar rats. Eur. Chem. Bull. 2016;5(3):99-103.（参考文献番号4.3-50）

17 Nowland MH, Hugunin KM, Rogers KL. Effects of short-term fasting in male Sprague-Dawley rats. Comp Med. 2011;61(2):138-44.（参考文献番号4.3-54）

[18] Chatamra K, Daniel PM, Lam DK. The effects of fasting on core temperature, blood glucose and body and organ weights in rats. Q J Exp Physiol. 1984;69(3):541-5.（参考文献番号4.3-10）

[19] Wang B, Qiao W, Ye W, Wang X, Liu Y, Wang YJ, et al. Comparison of continuous glucose monitoring between dexcom G4 platinum and HD-XG systems in nonhuman primates (Macaca Fascicularis). Sci Rep. 2017a;7(1):9596.（参考文献番号 4.3-77）

[20] Wang B, Sun G, Qiao W, Liu Y, Qiao J, Ye W, et al. Long-term blood glucose monitoring with implanted telemetry device in conscious and stress-free cynomolgus monkeys. J Endorcrinol Invest. 2017b;40(9):967-77.（参考文献番号4.3-78）

[21] Singer II, Scott S, Kazazis DM, Huff JW. Lovastatin, an inhibitor of cholesterol synthesis, induces hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase directly on membranes of expanded smooth endoplasmic reticulum in rat hepatocytes. Proc Natl Acad Sci. USA 1988;85(14):5264-8.（参考文献番号4.3-66）

[22] Angelin B. Regulation of hepatic cholesterol metabolism in man. Ann Med. 1991;23(2):177-80.（参考文献番号4.3-01）

[23] Bisgaier CL, Essenburg AD, Auerbach BJ, Pape ME, Sekerke CS, Gee A, et al. 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. J Lipid Res. 1997;38(12):2502-15.（参考文献番号 4.3-02）

[24] Kurtz SM, Fitzgerald JE, Fisken RA, Schardein JL, Reutner TH, Lucas JA. Toxicological studies on gemfibrozil. Proc R Soc Med. 1976;69 (Suppl 2):15-23.（参考文献番号 4.3-41）

[25] Greaves P. Liver and Pancreas. In: Greaves P, editor. Histopathology of Preclinical Toxicity Studies, 3rd Edition. New York: Elsevier: 2007, p 470-80.（参考文献番号4.3-27）

[26] Endo A, Tsujita Y, Kuroda M, Tanzawa K. Effects of ML-236B on cholesterol metabolism in mice and rats: lack of hypocholesterolemic activity in normal animals. Biochim Biophys Acta. 1979;575(2):266-76.（参考文献番号 4.3-18）

[27] Fujioka T, Nara F, Tsujita Y, Fukushige J, Fukami M, Kuroda M. The mechanism of lack of hypocholesterolemic effects of pravastatin sodium, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in rats. Biochim Biophys Acta. 1995;1254(1):7-12.（参考文献番号4.3-23）

[28] Hashimoto F, Ishikawa T, Hamada S, Hayashi H. Effect of gemfibrozil on lipid biosynthesis from acetyl-CoA derived from peroxisomal beta-oxidation. Biochem Pharmacol. 1995;49(9):1213-21.（参考文献番号 4.3-30）

[29] Fujioka T, Tsujita Y. Effects of single administration of pravastatin sodium on hepatic cholesterol metabolism in rats. Eur J Pharmacol. 1997;323(2-3):223-8.（参考文献番号4.3-24）

[30] Roglans N, Verd JC, Peris C, Alegret M, Vázquez M, Adzet T, et al. High doses of atorvastatin and simvastatin induce key enzymes involved in VLDL production. Lipids. 2002;37(5):445-54.（参考文献番号 4.3-60）

[31] Lopez D, Chambers CM, Keller RK, Ness GC. Compensatory responses to inhibition of hepatic squalene synthetase. Arch Biochem Biophys. 1998;351(2):159-66.（参考文献番号4.3-44）

[32] Corton JC, Cunningham ML, Hummer BT, Lau C, Meek B, Peters JM, et al. Mode of action framework analysis for receptor-mediated toxicity: The peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARα) as a case study. Crit Rev Toxicol. 2014:44(1):1-49.（参考文献番号4.3-12）

[33] Palmer CN, Hsu MH, Griffin KJ, Raucy JL, Johnson EF. Peroxisome proliferator activated receptor-alpha expression in human liver. Mol Pharmacol. 1998;53(1):14-22.（参考文献番号4.3-55）

[34] Choudhury AI, Chahal S, Bell AR, Tomlinson SR, Roberts RA, Salter AM, et al. Species differences in peroxisome proliferation; mechanisms and relevance. Mutat Res. 2000;448(2):201-12.（参考文献番号4.3-11）

[35] Hertz R, Bar-Tana J. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha activation and its consequences in humans. Toxicol Lett. 1998;102-103:85-90.（参考文献番号4.3-32）

[36] Vanden Heuvel JP. Peroxisome proliferator-activated receptors: a critical link among fatty acids, gene expression and carcinogenesis. J Nutr. 1999;129(2S Suppl):575S-80S.（参考文献番号4.3-74）

[37] Shah YM, Morimura K, Yang Q, Tanabe T, Takagi M, Gonzalez FJ. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha regulates a microRNA-mediated signaling cascade responsible for hepatocellular proliferation. Mol Cell Biol. 2007;27(12):4238-47.（参考文献番号4.3-64）

[38] Tateno C, Yamamoto T, Utoh R, Yamasaki C, Ishida Y, Myoken Y, et al. Chimeric mice with hepatocyte-humanized liver as an appropriate model to study human peroxisome proliferator-activated receptor-α. Toxicol Pathol. 2015;43(2):233-48.（参考文献番号4.3-72）

[39] Yang Q, Nagano T, Shah Y, Cheung C, Ito S, Gonzalez FJ. The PPAR alpha-humanized mouse: a model to investigate species differences in liver toxicity mediated by PPAR alpha. Toxicol Sci. 2008;101(1):132-9.（参考文献番号4.3-82）

[40] Dellarco VL, McGregor D, Berry SC, Cohen SM, Boobis AR. Thiazopyr and thyroid disruption: case study within the context of the 2006 IPCS Human Relevance Framework for analysis of a cancer mode of action. Crit Rev Toxicol. 2006;36(10):793-801.（参考文献番号4.3-16）

[41] Hard GC. Recent developments in the investigation of thyroid regulation and thyroid carcinogenesis. Environ Health Perspect. 1998;106(8):427-36.（参考文献番号4.3-29）

[42] Mitsumori K, Onodera H, Takahashi M, Shimo T, Yasuhara K, Kitaura K, et al. Effect of thyroid stimulating hormone on the development and progression of rat thyroid follicular cell tumors. Cancer Lett. 1995;92(2):193-202.（参考文献番号4.3-51）

[43] Burns-Naas LA, Zorbas M, Jessen B, Evering W, Stevens G, Ivett JL, et al. 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. Hum Exp Toxicol. 2005;24(12):643-54.（参考文献番号4.3-06）

[44] Luci S, Kluge H, Hirche F, Eder K. Clofibrate increases hepatic triiodothyronine (T3)- and thyroxine (T4)-glucuronosyltransferase activities and lowers plasma T3 and T4 concentrations in pigs. Drug Metab Dispos. 2006;34(11):1887-92.（参考文献番号4.3-45）

[45] Wieneke N, Neuschäfer-Rube F, Bode LM, Kuna M, Andres J, Carnevali LC, et al. Synergistic acceleration of thyroid hormone degradation by phenobarbital and the PPAR alpha agonist WY14643 in rat hepatocytes. Toxicol Appl Pharmacol. 2009;240(1):99-107.（参考文献番号4.3-79）

46 Fleeman TL, Cappon GD, Chapin RE, Hurtt ME. The effects of feed restriction during organogenesis on embryo-fetal development in the rat. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2005;74(5):442-9.（参考文献番号 4.3-22）

47 Faiola B, Falls JG, Peterson RA, Bordelon NR, Brodie TA, Cummings CA, et al. PPAR alpha, more than PPAR delta, mediates the hepatic and skeletal muscle alterations induced by the PPAR agonist GW0742. Toxicol Sci. 2008;105(2):384-94.（参考文献番号4.3-19）

48 Violi F, Calvieri C, Ferro D, Pignatelli P. Statins as antithrombotic drugs. Circulation. 2013;127(2):251-7.（参考文献番号4.3-75）

49 Hiyoshi H, Yanagimachi M, Ito M, Ohtsuka I, Yoshida I, Saeki T, et al. Effect of ER-27856, a novel squalene synthase inhibitor, on plasma cholesterol in rhesus monkeys: comparison with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coa reductase inhibitors. J Lipid Res. 2000;41(7):1136-44.（参考文献番号4.3-34）

50 Nishimoto T, Amano Y, Tozawa R, Ishikawa E, Imura Y, Yukimasa H, et al. Lipid-lowering properties of TAK-475, a squalene synthase inhibitor, in vivo and in vitro. Br J Pharmacol. 2003;139(5):911-8.（参考文献番号4.3-53）

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）

2.6.7 毒性試験概要表

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

2.6.7.1 毒性試験：一覧表 3

2.6.7.2 トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験の一覧表 8

2.6.7.3 トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験成績の一覧 10

2.6.7.4 毒性試験： 被験物質一覧 15

2.6.7.5 単回投与毒性試験 18

2.6.7.6 反復投与毒性試験： 重要な試験以外の試験 19

2.6.7.7 反復投与毒性試験： 重要な試験 21

2.6.7.8 *In Vitro*遺伝毒性試験 64

2.6.7.9 *In Vivo*遺伝毒性試験 69

2.6.7.10 がん原性試験 71

2.6.7.11 生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験 83

2.6.7.12 生殖発生毒性試験： 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 84

2.6.7.13 生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験 87

2.6.7.14 生殖発生毒性試験： 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 96

2.6.7.15 幼若動物を用いた試験 100

2.6.7.16 局所刺激性試験 105

2.6.7.17 その他の毒性試験 106

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

2.6.7.1　毒性試験　一覧表（1）　被験物質：ベムペド酸（JAN）

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg)[a]	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location (Module)
Single-Dose Toxicity	Rat/Wistar	Oral (gavage)	Single dose	0, 1000	No	Esperion Therapeutics Inc., Ann Arbor, MI	55016-500-02	4.2.3.1-01
	Monkey/ Cynomolgus	Oral (gavage)	Single Dose Escalation	0, 50, 200, 500, 1000, 2000	No	[redacted], [redacted], [redacted]	55016-500-005	4.2.3.1-02
Repeat-Dose Toxicity	Mouse/CD1	Oral (gavage)	2 Weeks	0, 30, 100, 300, 1000	No	[redacted], [redacted], [redacted]	RR 1002-500-028	4.2.3.2-01
	Mouse/CD1	Oral (gavage)	13 Weeks	0, 100, 300, 1000	Yes	[redacted], [redacted], [redacted]	RR 1002-500-029	4.2.3.2-02
	Rat/Wistar	Oral (gavage)	2 Weeks	0, 10, 50, 200	No	Esperion Therapeutics Inc., Ann Arbor, MI	55016-500-01	4.2.3.2-03
	Rat/Wistar	Oral (gavage)	4 Weeks (+ 4-week recovery)	0, 10, 30, 100	Yes	[redacted], [redacted]	RR 1002-500-001	4.2.3.2-04
	Rat/Wistar	Oral (gavage)	13 Weeks (+ 4-week recovery)	0, 3, 10, 30, 60	Yes	[redacted], [redacted], [redacted], Canada	RR 1002-500-013	4.2.3.2-05
	Rat/Wistar Han	Oral (gavage)	26 Weeks	0, 10, 30[b], 60	Yes	[redacted], [redacted], [redacted]	RR 1002-500-038	4.2.3.2-06
	Monkey/ Cynomolgus	Oral (gavage)	2 Weeks	0, 50, 150, 500/300[c]	No	[redacted], [redacted], [redacted]	55016-500-006	4.2.3.2-07
	Monkey/ Cynomolgus	Oral (gavage)	2 Weeks	0, 50, 100, 150	No	[redacted], [redacted], [redacted]	55016-500-014	4.2.3.2-08
	Monkey/ Cynomolgus	Oral (gavage)	4 Weeks (+ 4-week recovery)	0, 3, 10, 30, 60	Yes	[redacted], [redacted], [redacted]	RR 1002-500-002	4.2.3.2-09
	Monkey/ Cynomolgus	Oral (gavage)	13 Weeks (+ 4-week recovery)	0, 3, 10, 30, 60	Yes	[redacted], [redacted], [redacted], Canada	RR 1002-500-014	4.2.3.2-10
	Monkey/ Cynomolgus	Oral (gavage)	52 Weeks	0, 6, 20, 60	Yes	[redacted], [redacted], [redacted]	RR 1002-500-037	4.2.3.2-11

2.6.7.1　　毒性試験　　一覧表（2）　　被験物質：ベムペド酸（JAN）

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg)[a]	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location (Module)
Genotoxicity	*Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) and *Escherichia coli* (WP2*uvrA*)	In vitro	~70 Hours	0, 100, 500, 1000, 3000, 5000 µg/plate ±S9	Yes	[redacted]	55016-500-3	4.2.3.3.1-01
	Human Peripheral Blood Lymphocytes	In vitro	3 Hours	0, 5, 50, 500, 1250 or 1000 µg/mL (-S9 or +S9)	Yes	[redacted]	55016-500-004	4.2.3.3.1-02
	Mouse/CD-1	Oral (gavage)	Single dose	0, 184.5, 510, 1242	Yes	[redacted]	55016-500-013	4.2.3.3.2-01
	Rat/Wistar	Oral (gavage)	2 Days	0, 10, 30, 100	Yes	[redacted]	RR 1002-500-008	4.2.3.3.2-02
Carcinogenicity	Mouse/CD-1	Oral (gavage)	104 Weeks	0, 25, 75, 150	Yes	[redacted]	RR 1002-500-036	4.2.3.4.1-01
	Rat/Wistar Han	Oral (gavage)	104 Weeks	0, 3, 10, 30	Yes	[redacted]	RR 1002-500-35	4.2.3.4.1-03
Reproductive/ Developmental Toxicity	Rat/Wistar Han	Oral (gavage)	Males[d] Females[d]	0, **10**, 30, 60	Yes	[redacted]	RR 1002-500-039	4.2.3.5.1-01
	Rat/Wistar Han	Oral (gavage)	GD 6 – 17	0, 3, 10, 30, 60	No	[redacted]	RR 1002-500-040	4.2.3.5.2-01
	Rat/Wistar Han	Oral (gavage)	GD 6 – 17	0, **10**, 30, 60	Yes	[redacted]	RR 1002-500-041	4.2.3.5.2-02
	Rabbit/NZW	Oral (gavage)	GD 6 – 18	0, 3, 10, 30, 100	No	[redacted]	RR 1002-500-043	4.2.3.5.2-03

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg)[a]	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location (Module)
Reproductive/ Developmental Toxicity (continued)	Rabbit/NZW	Oral (gavage)	GD 6 – 18	0, 20, 50, **80**	Yes	[redacted]	RR 1002-500-044	4.2.3.5.2-04
	Rat/Wistar Han	Oral (gavage)	GD 6 – LD 20	0, **5**, 10, **20**, 30, 60[e]	Yes	[redacted]	RR 1002-500-042	4.2.3.5.3-01
Juvenile Animal Studies	Rat/Wistar Han	Oral (gavage)	28 Days	0, 3, 10, 60/30[f]	No	[redacted]	RR 1002-500-054	4.2.3.5.4-01
	Rat/Wistar Han	Oral (gavage)	PND 15 – 92 (+ 6-week recovery)	0, 1, 3, 10	Yes	[redacted]	RR 1002-500-055	4.2.3.5.4-02
Other Toxicity Studies	Isolated human PPAR receptors; CV-1 cells	In vitro	NA	1 to 300 µmol/L	No	[redacted]	RR 1002-100-001	4.2.3.7.3-01
	HEK293T cells[g]	In vitro	NA	0.3 to 100 µmol/L	No	[redacted]	RR 1002-100-006	4.2.3.7.3-02
	Rat/Wistar	Oral (gavage)	2 Weeks	0, 100, 300	No	[redacted]	RR 1002-500-006	4.2.3.7.3-03
	Rat/Wistar	Oral (gavage)	5 Days	0, 300	No	[redacted]	RR 1002-500-025	4.2.3.7.3-04
	Rat/Wistar	Oral (gavage)	3 Days	0, 100, 300	No	Esperion Therapeutics, Plymouth, MI; [redacted]	RR 1002-500-030	4.2.3.7.3-05
	Rat/Wistar Han	Oral (gavage)	14 Days	0, 300/100[h]	No	[redacted]	RR 1002-500-026	4.2.3.7.3-06
	Monkey/ Cynomolgus	Oral (gavage)	1 or 4 Days	200	No	[redacted]	RR 1002-500-027	4.2.3.7.3-07

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg)[a]	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location (Module)
Other Toxicity Studies (continued)	*Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) and *Escherichia coli* (WP2*uvrA*)[i]	In vitro	~48 Hours	1.7 to 5000 µg/plate ±S9	Yes	[redacted], Netherlands.	509211	4.2.3.7.6-01
	Salmonella typhimurium (TA98, TA100, TA1535, TA1537) and *Escherichia coli* (WP2*uvrA*)[j]	In vitro	~48 Hours	52 to 5000 µg/plate ±S9	Yes	[redacted], Netherlands.	510192	4.2.3.7.6-02
	[redacted]	In silico	NA	NA	No	[redacted]	RR 1002-500-074	4.2.3.7.6-03
	Rat/Wistar Han[k]	Oral (gavage)	14 Days	0/0[l], 30/0[m], 0/250, 0/750, 10/250, 10/750, 30/500, 30/750	No	[redacted]	RR 1002-500-066	4.2.3.7.7-01
	Rat/Wistar Han[k]	Oral (gavage)	13 Weeks (+ 4-week recovery)	0/0[l], 30/0[m], 0/250, 0/750, 30/50, 30/150, 30/125, 30/375, 30/250, 30/750	Yes	[redacted]	RR 1002-500-061	4.2.3.7.7-02
	Rat/Wistar Han[k]	Oral (gavage)	GD 6 – 17	0/0[l], 0/500[m], 3/250, 10/250, 30/500	No	[redacted]	RR 1002-500-067	4.2.3.7.7-03
	Rat/Wistar Han[k]	Oral (gavage)	GD 6 – 17	0/0[l], 30/0[m], 0/183, 0/720, 30/183, 30/720	Yes	[redacted]	RR 1002-500-062	4.2.3.7.7-04

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose (mg/kg)[a]	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location (Module)
Other Toxicity Studies (continued)	Monkey/ Cynomolgus[n]	Oral (gavage)	13 Weeks[o]	0, 60/0[p], 0/40, 10/40, 30/40, 60/40	Yes	[redacted], [redacted],	RR 1002-500-060	4.2.3.7.7-05
	Monkey/ Cynomolgus[q]	Oral (gavage)	14 Days	0, 0/20[p], 30/5, 30/10, 30/20	No	[redacted], [redacted],	RR 1002-500-064	4.2.3.7.7-06
	Monkey/ Cynomolgus[n]	Oral (gavage)	13 Weeks (+4-week recovery)	0, 20/0[p], 0/5, 6/5, 20/5	Yes	[redacted], [redacted],	RR 1002-500-065	4.2.3.7.7-07

[redacted] = [redacted]; [redacted] = [redacted]; [redacted] = [redacted]; [redacted] = [redacted], MI = Michigan; [redacted] = [redacted]; NA = Not applicable; [redacted] = [redacted].

[a] NOAEL is underlined. Reproductive study maternal NOAEL is underlined, fetal NOAEL is bolded.
[b] NOAEL was 30 mg/kg for males and 10 mg/kg for females.
[c] Initial dose level of 500 mg/kg lowered to 300 mg/kg on Day 4 due to significant toxicity including death.
[d] Males doses starting 28 days prior to mating through mating, females doses starting 14 days prior to mating through GD7.
[e] The NOAEL for F0 females was 5 mg/kg; F1 pups growth, survival and behavior was 5 mg/kg and postweaning maturation and reproduction was 20 mg/kg.
[f] Dose reduced to 30 mg/kg/day on Day 7 (PND 21).
[g] Study conducted with bempedoic acid and ESP15228
[h] Dose reduced to 100 mg/kg/day on Day 5.
[i] Study conducted with drug substance starting material 不純物A* .
[j] Study conducted with synthetic intermediate 不純物C*.
[k] Study conducted with bempedoic acid and ezetimibe alone and in combination.
[l] Bempedoic acid vehicle/ezetimibe vehicle (0.5% carboxymethylcellulose (aqueous) high viscosity/0.5% carboxymethylcellulose (aqueous) low viscosity).
[m] Bempedoic acid/ezetimibe dose levels.
[n] Study conducted with bempedoic acid and atorvastatin alone and in combination.
[o] Dosing discontinued after 6 days and study terminated on Day 20 due to severe toxicity in groups receiving the bempedoic acid/atorvastatin combinations.
[p] Bempedoic acid/atorvastatin dose levels.
[q] Study conducted with atorvastatin alone or in combination with bempedoic acid.

2.6.7.2　トキシコキネティクス：　トキシコキネティクス試験の一覧表

2.6.7.2　トキシコキネティクス　トキシコキネティクス試験の一覧表（1）　被験物質：ベムペド酸（JAN）

Type of Study	Species	Method of Administration	Dose (mg/kg)	GLP Compliance	Study Number	Location (Module)
13-Week toxicity study	Mouse	Oral (gavage)	0, 100, 300, 1000	Yes	RR 1002-500-029	4.2.3.2-02
4-Week toxicity study	Rat	Oral (gavage)	0, 10, 30, 100	Yes	RR 1002-500-001	4.2.3.2-04
13-Week toxicity study	Rat	Oral (gavage)	0, 3, 10, 30, 60	Yes	RR 1002-500-013	4.2.3.2-05
26-Week toxicity study	Rat	Oral (gavage)	0, 10, 30, 60	Yes	RR 1002-500-038	4.2.3.2-06
2-Week range-finding study	Monkey	Oral (gavage)	0, 50, 150, 500	No	55016-500-006	4.2.3.2-07
4-Week toxicity study	Monkey	Oral (gavage)	0, 3, 10, 30, 60	Yes	RR 1002-500-002	4.2.3.2-09
13-Week toxicity study	Monkey	Oral (gavage)	0, 3, 10, 30, 60	Yes	RR 1002-500-014	4.2.3.2-10
52-Week toxicity study	Monkey	Oral (gavage)	0, 6, 20, 60	Yes	RR 1002-500-037	4.2.3.2-11
Carcinogenicity study	Mouse	Oral (gavage)	0, 25, 75, 150	Yes	RR 1002-500-050	4.2.3.4.1-02
Carcinogenicity study	Rat	Oral (gavage)	0, 3, 10, 30	Yes	RR 1002-500-049	4.2.3.4.1-04
Range-finding embryo-fetal development study	Rat	Oral (gavage)	0, 3, 10, 30, 60	No	RR 1002-500-040	4.2.3.5.2-01
Embryo-fetal development study	Rat	Oral (gavage)	0, 10, 30, 60	Yes	RR 1002-500-041	4.2.3.5.2-02
Range-finding embryo-fetal development study	Rabbit	Oral (gavage)	0, 3, 10, 30, 100	No	RR 1002-500-043	4.2.3.5.2-03
Embryo-fetal development study	Rabbit	Oral (gavage)	0, 20, 50, 80	Yes	RR 1002-500-044	4.2.3.5.2-04
Juvenile toxicity study	Rat	Oral (gavage)	0, 1, 3, 10	Yes	RR 1002-500-055	4.2.3.5.4-02
Exploratory mechanism of toxicity study – lot comparison	Rat	Oral (gavage)	0, 100, 300	No	RR 1002-500-006	4.2.3.7.3-03
Exploratory mechanism of toxicity study – effects of vitamin B5	Rat	Oral (gavage)	0, 300	No	RR 1002-500-026	4.2.3.7.3-06

Type of Study	Species	Method of Administration	Dose (mg/kg)	GLP Compliance	Study Number	Location (Module)
Exploratory mechanism of toxicity study	Monkey	Oral (gavage)	200	No	RR 1002-500-027	4.2.3.7.3-07
Range-finding toxicity study with bempedoic acid and ezetimibe	Rat	Oral (gavage)	0/0[a], 30/0[b], 0/250, 0/750, 10/250, 10/750, 30/500, 30/750	No	RR 1002-500-066	4.2.3.7.7-01
13-Week toxicity study with bempedoic acid and ezetimibe	Rat	Oral (gavage)	0/0[a], 30/0[b], 0/250, 0/750, 30/50, 30/125, 30/150, 30/250, 30/375, 30/750	Yes	RR 1002-500-061	4.2.3.7.7-02
Embryo-fetal development study with bempedoic acid and ezetimibe	Rat	Oral (gavage)	0/0[a], 30/0[b], 0/183, 0/720, 30/183, 30/720	Yes	RR 1002-500-062	4.2.3.7.7-04
13-Week toxicity study with bempedoic acid and atorvastatin[c]	Monkey	Oral (gavage)	0, 60/0[e], 0/40, 10/40, 30/40, 60/40	Yes	RR 1002-500-060	4.2.3.7.7-05
2-Week range-finding study with bempedoic acid and atorvastatin[d]	Monkey	Oral (gavage)	0, 0/20[e], 30/5, 30/10, 30/20	No	RR 1002-500-064	4.2.3.7.7-06
13-Week toxicity study with bempedoic acid and atorvastatin	Monkey	Oral (gavage)	0, 20/0[e], 0/5, 6/5, 20/5	Yes	RR 1002-500-065	4.2.3.7.7-07

[a] Bempedoic acid vehicle/ezetimibe vehicle (0.5% carboxymethylcellulose (aqueous) high viscosity/0.5% carboxymethylcellulose (aqueous) low viscosity).
[b] Bempedoic acid/ezetimibe dose levels.
[c] Study conducted with bempedoic acid and atorvastatin alone or in combination. Dosing discontinued after 6 days and study terminated on Day 20 due to severe toxicity in groups receiving the bempedoic acid/atorvastatin combinations.
[d] Study conducted with atorvastatin alone or in combination with bempedoic acid.
[e] Bempedoic acid/atorvastatin dose levels

2.6.7.3　トキシコキネティクス：　トキシコキネティクス試験成績の一覧

2.6.7.3　トキシコキネティクス　トキシコキネティクス試験成績の一覧（1）　被験物質：ベムペド酸（JAN）

Dose (mg/kg)[a]	Steady-State Bempedoic acid plus ESP15228 AUC (µg·h/mL)						
	Mouse		Rat		Rabbit	Monkey	
	M	F	M	F	F	M	F
3	NA	NA	2.82[b]	6.32[c], 10.7[b], 7.07[d]	25.8[e]	49.8[f], 44.0[g]	51.0[f], 45.6[g]
6	NA	NA	NA	NA	NA	167.0[h]	209.9[h]
10	NA	NA	53.7[i], 49.6[j], 53.4[c], 45.2[k], 61.3[b]	28.8[i], 103.6[j], 85.7[c], 71.7[k], 73.4[b], 69.6[d], 78.3[l]	106.1[e]	260.5[f], 451.1[g]	471.3[f], 394.0[g]
20	NA	NA	NA	NA	402[m]	912[h]	732[h]
25	70.7[n]	100[n]	NA	NA	NA	NA	NA
30	NA	NA	531.4[j], 730.8[c], 483[k], 462.7[b]	497.7[j], 645.4[c], 573[k], 1582[b], 1086[d], 1418[l]	420.6[e]	2238[f], 2453[g]	1498[f], 2305[g]
50	NA	NA	3062[i]	2300[i]	1186[m]	2464[o]	4127[o]
60	NA	NA	2301[c], 1991[k]	2237[c], 3126[k], 2475[d], 3790[l]	NA	5260[f], 4950[g], 4205[h]	4621[f], 3310[g], 4761[h]
75	279[n]	411[n]	NA	NA	NA	NA	NA
80	NA	NA	NA	NA	3906[m]	NA	NA
100	405.4[q]	470.9[q]	3433[p], 3776[p], 3415[p], 3059[j]	3217[j]	3996[e]	NA	NA
150	652[n]	1095[n]	NA	NA	NA	NA	NA
200	NA	NA	7015[i]	9637[i]	NA	NA	NA
300	2112.6[q]	2680[q]	NA	NA	NA	NA	NA
1000	5532[q]	4940[q]	NA	NA	NA	NA	NA

ESP15228 = Active phase 1 keto-metabolite of bempedoic acid; NA = Not applicable.

[a] Oral gavage.
[b] Study No. RR 1002-500-049.
[c] Study No. RR 1002-500-013.
[d] Study No. RR 1002-500-040.
[e] Study No. RR 1002-500-043.
[f] Study No. RR 1002-500-002.
[g] Study No. RR 1002-500-014.
[h] Study No. RR 1002-500-037.
[i] Study No. 55016-500-008.
[j] Study No. RR 1002-500-001.
[k] Study No. RR 1002-500-038.
[l] Study No. RR 1002-500-041.
[m] Study No. RR 1002-500-044.
[n] Study No. RR 1002-500-050.
[o] Study No. 55016-500-006.
[p] Study No. RR 1002-500-006.
[q] Study No. RR 1002-500-029.

Dose (mg/kg)[a]	Steady-State Bempedoic acid AUC (μg·h/mL)						
	Mouse		Rat		Rabbit	Monkey	
	M	F	M	F	F	M	F
3	NA	NA	2.68[b]	6.32[c], 10.4[b], 6.59[d]	25.2[e]	39.8[f], 40.1[g]	48.9[f], 36.9[g]
6	NA	NA	NA	NA	NA	149[h]	180[h]
10	NA	NA	52.7[i], 49.6[j], 49.5[c], 42.1[k], 57.6[b]	28.7[i], 99.9[j], 82.5[c], 67.9[k], 70.2[b], 65.4[d], 72.9[l]	104[e]	237[f], 382[g]	400[f], 346[g]
20	NA	NA	NA	NA	394[m]	703[h]	628[h]
25	67.9[n]	95.8[n]	NA	NA	NA	NA	NA
30	NA	NA	487[j], 658[c], 428[k], 433[b]	471[j], 606[c], 544[k], 1500[b], 1020[d], 1330[l]	412[e]	1940[f], 2080[g]	1160[f], 1950[g]
50	NA	NA	2888[i]	2170[i]	1160[m]	2172[o]	3528[o]
60	NA	NA	2100[c], 1850[k]	2110[c], 2970[k], 2330[d], 3610[l]	NA	4570[f], 4130[g], 3650[h]	3980[f], 2860[g], 3880[h]
75	269[n]	390[n]	NA	NA	NA	NA	NA
80	NA	NA	NA	NA	3770[m]	NA	NA
100	390[q]	449[q]	3220[p], 3550[p], 3200[p], 2860[j]	3060[j]	3850[e]	NA	NA
150	628[n]	1040[n]	NA	NA	NA	NA	NA
200	NA	NA	6687[i]	9279[i]	NA	NA	NA
300	2040[q]	2560[q]	NA	NA	NA	NA	NA
1000	5270[q]	4680[q]	NA	NA	NA	NA	NA

NA = Not applicable.

[a] Oral gavage.
[b] Study No. RR 1002-500-049.
[c] Study No. RR 1002-500-013.
[d] Study No. RR 1002-500-040.
[e] Study No. RR 1002-500-043.
[f] Study No. RR 1002-500-002.
[g] Study No. RR 1002-500-014.
[h] Study No. RR 1002-500-037.
[i] Study No. 55016-500-008.
[j] Study No. RR 1002-500-001.
[k] Study No. RR 1002-500-038.
[l] Study No. RR 1002-500-041.
[m] Study No. RR 1002-500-044.
[n] Study No. RR 1002-500-050.
[o] Study No. 55016-500-006.
[p] Study No. RR 1002-500-006.
[q] Study No. RR 1002-500-029.

Dose (mg/kg)[a]	Steady-State ESP15228 AUC (μg·h/mL)						
	Mouse		Rat		Rabbit	Monkey	
	M	F	M	F	F	M	F
3	NA	NA	0.14[b]	0.33[b], 0.48[c]	0.60[d]	9.98[e], 3.85[f]	2.11[e], 8.73[f]
6	NA	NA	NA	NA	NA	18.0[g]	29.9[g]
10	NA	NA	1.0[h], 3.87[i], 3.14[j], 3.66[b]	0.1[h], 3.68[k], 3.17[i], 3.84[j], 3.21[b], 4.18[c], 5.36[l]	2.09[d]	23.5[e], 69.1[f]	71.3[e], 48.0[f]
20	NA	NA	NA	NA	8.02[m]	209[g]	104[g]
25	2.79[n]	4.43[n]	NA	NA	NA	NA	NA
30	NA	NA	44.4[k], 72.8[i], 55.0[j], 29.7[b]	26.7[k], 39.4[i], 29.4[j], 81.7[b], 65.8[c], 88.3[l]	8.58[d]	298[e], 373[f]	338[e], 355[f]
50	NA	NA	173.7[h]	130[h]	25.8[m]	292[o]	599[o]
60	NA	NA	201[i], 141[j]	127[i], 156[j], 145[c], 180[l]	NA	690[e], 820[f], 555[g]	641[e], 450[f], 881[g]
75	10.0[n]	21.0[n]	NA	NA	NA	NA	NA
80	NA	NA	NA	NA	136[m]	NA	NA
100	15.4[q]	21.9[q]	213[p], 226[p], 215[p], 199[k]	157[k]	146[d]	NA	NA
150	24.0[n]	54.9[n]	NA	NA	NA	NA	NA
200	NA	NA	328[h]	358[h]	NA	NA	NA
300	72.6[q]	120[q]	NA	NA	NA	NA	NA
1000	262[q]	260[q]	NA	NA	NA	NA	NA

ESP15228 = Active phase 1 keto-metabolite of bempedoic acid; NA = Not applicable.

[a] Oral gavage.
[b] Study No. RR 1002-500-049.
[i] Study No. RR 1002-500-013.
[c] Study No. RR 1002-500-040.
[d] Study No. RR 1002-500-043.
[e] Study No. RR 1002-500-002.
[f] Study No. RR 1002-500-014.
[g] Study No. RR 1002-500-037.
[h] Study No. 55016-500-008.
[k] Study No. RR 1002-500-001.
[j] Study No. RR 1002-500-038.
[l] Study No. RR 1002-500-041.
[m] Study No. RR 1002-500-044.
[n] Study No. RR 1002-500-050.
[o] Study No. 55016-500-006.
[p] Study No. RR 1002-500-006.
[q] Study No. RR 1002-500-029.

2.6.7.3　　トキシコキネティクス　　トキシコキネティクス試験成績の一覧（4）　被験物質：ベムペド酸/エゼチミブ（JAN）

Dose (mg/kg) [a]	Rats							
	Steady-State AUC (µg·h/mL)				Steady-State AUC (ng·h/mL)			
	Bempedoic acid		ESP15228		Ezetimibe		Ezetimibe Glucuronide	
	M	F	M	F	M	F	M	F
30/0	612 [b], 356 [c]	1090[b], 925[c], 1420[d]	43.3 [b], 31.0 [c]	53.4[b], 62.7[c], 91.4[d]	NA	NA	NA	NA
0/183	NA	NA	NA	NA	NA	179 [d]	NA	11400 [d]
0/250	NA	NA	NA	NA	NA	572 [b], 154 [c]	NA	22800 [b], 14200 [c]
0/720	NA	NA	NA	NA	NA	187 [d]	NA	11300 [d]
0/750	NA	NA	NA	NA	721 [b], 416 [c]	NA	8530 [b], 6110 [c]	NA
10/250	NA	99.5 [b]	NA	5.32 [b]	NA	1130 [b]	NA	26600 [b]
10/750	76.5 [b]	NA	4.29 [b]	NA	344 [b]	NA	11700 [b]	NA
30/50	NA	730 [c]	NA	53.9 [c]	NA	113 [c]	NA	63300 [c]
30/125	NA	698 [c]	NA	43.3 [c]	NA	138 [c]	NA	66800 [c]
30/150	511 [c]	NA	45.7 [c]	NA	103 [c]	NA	10700 [c]	NA
30/183	NA	1300 [d]	NA	78.2 [d]	NA	120 [d]	NA	57000 [d]
30/250	NA	800 [c]	NA	47.4 [c]	NA	297 [c]	NA	130000 [c]
30/375	447 [c]	NA	35.6 [c]	NA	264 [c]	NA	13800 [c]	NA
30/500	NA	1260 [b]	NA	54.7 [b]	NA	2150 [b]	NA	170000 [b]
30/720	NA	1050 [d]	NA	67.0 [d]	NA	229 [d]	NA	78300 [d]
30/750	528 [b], 475 [c]	NA	29.7 [b], 38.3 [c]	NA	362 [b], 333 [c]	NA	71300 [b], 15300 [c]	NA

ESP15228 = Active phase 1 keto-metabolite of bempedoic acid; NA = Not applicable.

[a] Oral gavage.

[b] Study No. RR 1002-500-066.

[c] Study No. RR 1002-500-061.

[d] Study No. RR 1002-500-062; Gestation Day 17 values.

2.6.7.3　　トキシコキネティクス　　トキシコキネティクス試験成績の一覧（5）

被験物質：ベムペド酸/アトルバスタチン（JAN）

Dose (mg/kg) [a]	Monkeys				
	Steady-State AUC (μg·h/mL)		Steady-State AUC (ng·h/mL)		
	Bempedoic acid	ESP15228	Atorvastatin	2-Hydroxyatorvastatin	4-Hydroxyatorvastatin
	M + F	M + F	M + F	M + F	M + F
20/0	999 [b]	150 [b]	NA	NA	NA
60/0	2350 [c]	240 [c]	NA	NA	NA
0/5	NA	NA	83.2 [b]	144 [b]	NA
0/20	NA	NA	371 [d]	568 [d]	NA
0/40	NA	NA	1110 [c]	996 [c]	158 [c]
6/5	199 [b]	32.2 [b]	79.7 [b]	163 [b]	NA
20/5	935[b]	133 [b]	113 [b]	227 [b]	NA
10/40	279 [c]	35.7 [c]	797 [c]	961 [c]	97.2 [c]
30/5	2060 [d]	316 [d]	223 [d]	217 [d]	NA
30/10	1685 [d]	299 [d]	945 [d]	749 [d]	NA
30/20	1960 [d]	281 [d]	628 [d]	1020 [d]	NA
30/40	903 [c]	136 [c]	920 [c]	1140 [c]	150 [c]
60/40	2465 [c]	301 [c]	1070 [c]	1380 [c]	159 [c]

ESP15228 = Active phase 1 keto-metabolite of bempedoic acid; NA = Not applicable.

[a] Oral gavage.

[b] Study No. RR 1002-500-065; Day 91 values.

[c] Study No. RR 1002-500-060; Day 1 values.

[d] Study No. RR 1002-500-064.

2.6.7.4　毒性試験：　被験物質一覧

2.6.7.4　毒性試験　使用ロット（1）　被験物質：ベムペド酸（JAN）

Batch Identification	Purity[a] (%)	[redacted][b]	CION-08 Ketone[c]	Study Number	Type of Study
Proposed Specification:		≤0.15%	≤0.15%		
[redacted]	98	NR[d]	NR[d]	55016-500-01	2-Week oral study in rats
[redacted]	100	NR[d]	NR[d]	55016-500-02	Single oral study in rats
[redacted]	99.0	NR[d]	NR[d]	55016-500-3	Bacterial mutagenicity
				55016-500-004	Chromosome aberration study in human lymphocytes
				55016-500-005	Escalating oral dose study in monkeys
				55016-500-006	2-Week oral study in monkeys
[redacted]	98.9	NR[d]	NR[d]	55016-500-013	Mouse bone marrow micronucleus assay
				55016-500-014	2-Week oral study in monkeys
[redacted]	98.5	NR[d]	NR[d]	RR 1002-500-028	2-Week oral study in mice
				RR 1002-500-025	Study to identify premonitory biomarkers associated with mortality in rats
[redacted]	98.0	0.99%	0.05%	RR 1002-500-001	4-Week oral study in rats with reversal
				RR 1002-500-006	2-Week oral study in rats with different lots
[redacted]	99.1	<0.05%	<0.05%	RR 1002-500-002	4-Week oral study in monkeys with reversal
				RR 1002-500-006	2-Week oral study in rats with different lots
				RR 1002-500-008	Rat bone marrow micronucleus and liver comet assay
[redacted]	99.4	0.27%	ND	RR 1002-500-006	2-Week oral study in rats with different lots
[redacted]	99.4	0.06%	ND	RR 1002-500-013	13-Week oral study in rats with reversal
				RR 1002-500-014	13-Week oral study in monkeys with reversal
				RR 1002-500-029	13-Week oral study in mice

2.6.7.4　　毒性試験　　使用ロット（2）　　被験物質：ベムペド酸（JAN）

Batch Identification	Purity[a] (%)	[redacted][b]	CION-08 Ketone[c]	Study Number	Type of Study
[redacted]	99.8	0.06%	ND	RR 1002-500-026	Assessment of nutritional supplementation in rats treated with bempedoic acid
				RR 1002-500-027	Oral toxicity study in monkeys with a 7-day recovery period
				RR 1002-500-35	104-Week study in rats
				RR 1002-500-036	104-Week study in mice
				RR 1002-500-037	52-Week oral study in monkeys
				RR 1002-500-038	26-Week oral study in rats
				RR 1002-500-039	Fertility and embryonic development in rats
				RR 1002-500-040	Range-finding embryo-fetal development in rats
				RR 1002-500-041	Embryo-fetal development in rats
				RR 1002-500-042	Pre/Postnatal development in rats
				RR 1002-500-043	Range finding embryo-fetal development in rabbits
				RR 1002-500-044	Embryo-fetal development in rabbits
				RR 1002-500-049	14-Day toxicokinetic study in rats
				RR 1002-500-050	14-Day toxicokinetic study in mice

2.6.7.4　　毒性試験　　使用ロット（3）　　被験物質：ベムペド酸（JAN）

Batch Identification	Purity[a] (%)	[redacted][b]	CION-08 Ketone[c]	Study Number	Type of Study
[redacted]	100.5	0.07%	ND	RR 1002-500-054	Range-finding juvenile study in rats
				RR 1002-500-055	Juvenile study in rats
				RR 1002-500-066	Range-finding study in rats with bempedoic acid/ezetimibe
				RR 1002-500-061	13-Week oral study in rats with bempedoic acid/ezetimibe
				RR 1002-500-067	Range-finding embryo-fetal development study in rats with bempedoic acid/ezetimibe
				RR 1002-500-062	Embryo-fetal development study in rats with bempedoic acid/ezetimibe
				RR 1002-500-060	13-Week oral study in monkeys with bempedoic acid/atorvastatin
				RR 1002-500-064	Range-finding study in monkeys with bempedoic acid/atorvastatin
				RR 1002-500-065	13-Week oral study in monkeys with bempedoic acid/atorvastatin

NR = not reported, ND = Not detected, limit of detection is 0.02%

[a] Assigned purity was determined with the methods that were in place at the time of batch manufacture.

[b] [redacted]

[c] CION-08 Ketone was previously referred to ESP15228 and Compound 6.　It is a bempedoic acid metabolite.

[d] Individual impurities were not reported in early versions of the impurity method.

2.6.7.5　単回投与毒性試験

2.6.7.5　単回投与毒性試験：重要な試験以外の試験　　被験物質：ベムペド酸（JAN）

Species / Strain	Method of Administration (Vehicle / Formulation)	Doses (mg/kg)	Number/ Sex/Group	Observed Maximum Nonlethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose	Noteworthy Findings	Report Number	Location in CTD
Rat/Wistar	Oral gavage (0.5% CMC)	0, 1000	8M, 8F	≥1000	>1000	**24 hour**: No clinical signs; ↑ ALP, bilirubin, BUN (M), NEFA, A/G ratio, Cr (F), Ca (F), TG (F); ↓ Cholesterol, Cl, Glucose, PL, globulin; red cell poikilocytosis; ↑ liver weight, ↓ spleen weight; bile duct hyperplasia; renal tubular degeneration (F), gastric epithelial sloughing (M), thyroid follicular degeneration (F) **14 days:** No clinical signs; ↓ BW gain (M); ↑ Cholesterol, PL (F); ↓ NEFA (F), or gross pathologic findings.	55016-500-02	4.2.3.1-01（参考資料）

↓ = Decrease; ↑ = Increase; A/G = Albumin/globulin; ALP = Alkaline phosphatase; BUN = Blood urea nitrogen; Cl = Chloride; CMC = Carboxymethylcellulose; Cr = Creatinine; NEFA = Non-esterified fatty acid; PL = Phospholipid; TG = Triglycerides.

2.6.7.6　反復投与毒性試験：　重要な試験以外の試験

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（1）　被験物質：ベムペド酸（JAN）

Species / Strain	Method of Administration (Vehicle / Formulation)	Duration of Dosing (reversal)	Doses (mg/kg)	Number/ Sex/Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Report Number	Location in CTD
Rat/Wistar	Oral gavage (0.5% CMC)	2 Weeks (2 Weeks)	0 10 50 200	5-10M; 5-10F	50	**≥10 mg/kg:** ↑ liver weight, ↓ RBC, Hgb, Hct; ↑ Cholesterol, PL, TG, hepatocellular hypertrophy, karyomegaly (F) **≥50 mg/kg:** RBC anisocytosis, microcytosis; ↑ TP; hepatocellular hypertrophy, karyomegaly, bile duct hyperplasia (M) **200 mg/kg:** Reduced feces, abnormal grooming behavior, ↓BW gain (M); ↑ Alb, ALP, Bilirubin, BUN, P; ↑ A/G ratio, Ca, RDW (F) ↓ Glucose (M), PT (F), APTT; thymic involution (F), gastric mucosal atrophy (M) **Reversal:** ↑ Cholesterol, PL, P, TP (F) partially reversible; all other changes reversible.	55016-500-01	4.2.3.2-03 （参考資料）
Monkey/ Cynomolgus	Oral gavage (0.5% CMC)	Escalating Dose (3 – 10 days between doses)	0 50 200 500 1000 2000	2M, 2F	200	**200 mg/kg:** emesis (M) **≥200 mg/kg:** ↑ AST, ALT, CK, BUN, Cr (M) **500 mg/kg:** ↓ BW **≥500 mg/kg:** ↓ FC **1000 mg/kg:** emesis, ↓ BW loss	55016-500-005	4.2.3.1-02 （参考資料）

（Continued）

Species / Strain	Method of Administration (Vehicle / Formulation)	Duration of Dosing (reversal)	Doses (mg/kg)	Number/ Sex/Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Report Number	Location in CTD
Monkey/ Cynomolgus	Oral gavage (0.5% CMC)	2 Weeks (none)	0 50 150 500/300[a]	3M, 3F	50	**≥50 mg/kg:** ↑ liver weight, ↓ RBC, Hgb, Hct **≥150 mg/kg:** deaths, emesis, inappetence, ↓ BW, FC, ↑ ALT, neutrophil, ↓lymphocytes, discoloration and pale liver, renal tubular vacuolation and degeneration, hepatocellular vacuolation, lymphoid depletion (spleen, thymus, lymph nodes, Peyer's patch), bone marrow depletion **500/300 mg/kg:** ↑ Cr, BUN, LDH, CK, ↓ Na, Cl, K	55016-500-006	4.2.3.2-07（参考資料）
Monkey/ Cynomolgus	Oral gavage (0.5% CMC)	2 Weeks (none)	0 50 100 150	1M, 1F	50	**≥50 mg/kg**: ↓ BW, FC, feces, ↑ liver weight, hepatocellular vacuolation **≥100 mg/kg**: hunched posture, hypoactivity, ↓ Na, P, splenic lymphoid depletion (F), renal tubular vacuolation, bone marrow atrophy **150 mg/kg:** death (M), emesis, ataxia, skin cold to touch, ↑ AST, ALT, Bilirubin, BUN, Cr, urine volume, ↓ Na, Cl, urine pH, renal tubular degeneration, generalized lymphoid depletion in various tissues (M).	55016-500-014	4.2.3.2-08（参考資料）
Mouse/CD1	Oral gavage (0.5% CMC)	2 Weeks (None)	0 30 100 300 1000	10M; 10F	30	**≥30 mg/kg/day:** Unkempt appearance; ↑ BW; ↑ liver weight; panlobular hepatocellular hypertrophy. **≥100 mg/kg/day:** Wet/discolored hair; ↑ ALP; subcapsular focal hepatocellular necrosis, centrilobular single cell necrosis. **≥300 mg/kg/day:** ↑ FC; ↑ AST, ALT **1000 mg/kg/day:** ↓ RBC, Hgb, Hct; ↑ Bilirubin	RR 1002-500-028	4.2.3.2-01（参考資料）

A/G = Albumin/globulin; ALP = Alkaline phosphatase; APTT = Activated partial thromboplastin time; AST = Aspartate aminotransferase; BUN = Blood urea nitrogen; CK = Creatine kinase; CMC = Carboxymethylcellulose; Cr = Creatinine; ESP15228 = Active prodrug phase 1 keto-metabolite of bempedoic acid; Hct = Hematocrit; Hgb = Hemoglobin; LDH = Lactate Dehydrogenase; NA = Not applicable; P = Phosphorus; PL = Platelet; PT = Prothrombin; RBC = Red blood cell; RDW = Red cell distribution width, TG = Triglycerides; TP = Total protein.

[a] Initial dose level of 500 mg/kg lowered to 300 mg/kg on Day 4 due to significant toxicity including death.

2.6.7.7　反復投与毒性試験：　重要な試験

2.6.7.7.1　マウスにおける13週間反復経口投与毒性試験　　被験物質：ベムペド酸（JAN）

Report Title: ETC-1002: A 13-Week Oral Gavage Toxicity Study in CD-1 Mice
Species/Strain: Mice/CD-1
Duration of Dosing: 13 weeks (91 days)
Report Number: RR 1002-500-029
Age at First Dose: 7-8 weeks
Duration of Postdose: None
Location in CTD: 4.2.3.2-02
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Method of Administration: Oral gavage
GLP Compliance: Yes
Vehicle/Formulation: 0.5% carboxymethylcellulose (sodium salt)
Lot Number: [redacted]
Special Features: None
No Observed Adverse-Effect Level: None; maximum tolerated dose = 300 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**100**		**300**		**1000**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals	17	17	54	54	54	54	54	54
Toxicity	10	10	10	10	10	10	10	10
TK	7	7	44	44	44	44	44	44
TK (Bempedoic acid):								
C_{max} (µg/mL)								
Day 1	BLQ	BLQ	71.3	60.5	382	300	573	625
Day 91	BLQ	BLQ	20.7	32.8	202	267	422	346
AUC_{24h} (µg·h/mL)								
Day 1	NA	NA	710	730	3560	3390	7400	8670
Day 91	NA	NA	390	449	2040	2560	5270	4680
TK (ESP15228):								
C_{max} (µg/mL)								
Day 1	BLQ	BLQ	2.66	3.65	16.0	17.8	25.8	36.6
Day 91	BLQ	BLQ	0.852	1.80	6.53	8.50	15.0	16.0
AUC_{24h} (µg·h/mL)								
Day 1	NA	NA	34.2	48.7	193	224	477	649
Day 91	NA	NA	15.4	21.9	72.6	120	262	260

（Continued）

Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**		**100**		**300**		**1000**	
Sex		**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings									
Died or Sacrificed Moribund		0	1	0	0	0	0	0	3
Toxicity		0	0	0	0	0	0	0	1
TK		0	1	0	0	0	0	0	2
Body Weight (g) [a]	Week 1	32.11	25.31	-	-	-	-	-	1
	Week 2	33.06	25.77	-	-	-	-	-	9**
	Week 4	35.16	27.78	-	-	-	-	-	8*
	Week 13	40.17	31.99	-	-	-	-	-	8*
Food Consumption (g/day) [a]	Week 1	6.43	4.63	-	-	-	-	-	34**
	Week 2	6.47	5.26	-	-	-	-	-	57**
	Week 4	6.46	5.30	-	-	-	-	-	26
	Week 13	6.24	5.40	-	-	-	-	-	9
Clinical Observations [b]									
Unkempt appearance		1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	4/2	0/0

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		100		300		1000	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued)								
Hematology/Coagulation								
Erythrocytes (10^6/μL)	10.782	10.552	10.272	10.048	9.566**	9.760	9.692**	8.748**
Hemoglobin (g/dL)	15.82	15.96	15.62	15.52	14.88	15.18	14.64*	14.10**
Hematocrit (%)	53.86	53.90	54.10	52.14	51.56	51.74	52.74	49.08*
MCV (fL)	50.04	51.28	52.72*	51.92	53.90**	53.02	54.44**	56.18**
MCHC (g/dL)	29.38	29.70	28.86	29.74	28.92	29.30	27.76**	28.70*
Monocytes (10^3/μL)	0.222	0.084	0.202	0.164	0.326	0.568**	0.210	0.253
Clinical Chemistry								
ALP (U/L)	50.2	78.0	83.8	110.8	161.6**	176.8**	194.6**	202.6**
Total bilirubin (mg/dL)	0.14	0.10	0.10	0.14	0.18	0.26**	0.22*	0.32**
AST (U/L)	37.2	41.8	39.6	60.8	87.8	524.2	59.8	431.4
ALT (U/L)	22.6	20.4	30.2	40.4	129.2**	607.0	67.8	475.0
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights [a]								
Liver								
Absolute (g)	2.021	1.611	49**	66**	78**	96**	126**	143**
Body weight ratio (g/100g body weight)	5.4731	5.4115	49**	59**	72**	94**	117**	119**
Brain weight ratio (g/g brain weight)	4.2394	3.2872	49**	63**	71**	98**	126**	137**
Seminal Vesicles								
Absolute (g)	0.407	NA	-19	NA	-20	NA	-35**	NA
Body weight ratio (g/100g body weight)	1.1044	NA	-19	NA	-23*	NA	-38**	NA
Brain weight ratio (g/g brain weight)	0.8599	NA	-19	NA	-23*	NA	-36**	NA

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**100**		**300**		**1000**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued)								
Testes								
Absolute (g)	0.272	NA	-6	NA	-10	NA	-14*	NA
Body weight ratio (g/100g body weight)	0.7384	NA	-6	NA	-13*	NA	-17**	NA
Brain weight ratio (g/g brain weight)	0.5715	NA	-6	NA	-13	NA	-13	NA
Gross Pathology								
Number Examined	10	10	10	10	10	10	10	9
Liver								
Enlarged	0	0	0	0	0	0	0	1
Histopathology								
Number Examined	10	10	10	10	10	10	10	10 [c]
Liver								
Cytoplasmic alteration, hepatocellular								
minimal	0	0	0	3	0	0	0	0
mild	0	0	0	3	0	0	0	0
moderate	0	0	9	4	10	10	9	7
severe	0	0	0	0	0	0	1	3
Degeneration, hepatocellular								
mild	0	0	7	6	1	1	0	4
moderate	0	0	0	0	9	9	10	6
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular								
moderate	0	0	10	1	0	0	0	0

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		100		300		1000	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings / Histopathology (continued)								
Hypertrophy, hepatocyte, panlobular								
minimal	0	0	0	4	0	0	0	0
mild	0	0	0	4	0	0	0	0
moderate	0	0	0	1	10	10	9	8
severe	0	0	0	0	0	0	1	2
Necrosis, individual hepatocyte								
minimal	0	0	0	0	7	10	10	6
mild	0	0	0	0	1	0	0	3
moderate	0	0	0	0	0	0	0	1
Pigment, increased kupffer cell								
minimal	0	0	0	3	8	7	6	4
mild	0	0	0	0	0	0	3	5
Vacuolation, diffuse								
minimal	0	0	0	0	1	0	1	2
mild	0	0	0	0	0	0	6	3
moderate	0	0	0	0	0	0	0	1

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		100		300		1000	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings / Histopathology (continued)								
Testes								
Degeneration/atrophy, seminiferous tubules, bilateral								
minimal	0	NA	0	NA	1	NA	3	NA
Seminal vesicle								
Depletion, secretory								
minimal	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
mild	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Epididymides								
Germ cell debris, increased, bilateral								
minimal	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA
Ultrastructure Microscopy								
Number Examined	5	5	5	5	0	0	0	0
Liver								
Presence of peroxisomes	Present	Present	↑	↑	NA	NA	NA	NA
Cytoplasmic glycogen	Present	Present	↓	↓	NA	NA	NA	NA

Asterisk(s) indicate statistical difference from control mean, * indicates p <0.05; ** indicates p <0.01.
- = No noteworthy findings; ↑ = Increased; ↓ = Decreased; BLQ = Below the limit of quantitation (bempedoic acid, <0.1 µg/mL; ESP15228, <0.05 µg/mL); ESP15228 = Active phase 1 keto-metabolite of bempedoic acid; NA = Not applicable.
[a] Group means are shown for controls. Percent differences are shown for treated groups. Statistical significance is based on actual data and not the percent differences.
[b] Data are presented as number of times observed/total number of animals affected.
[c] Includes the female that was found dead.

2.6.7.7.2　ラットにおける1ヵ月間反復経口投与毒性試験（4週間回復性）　被験物質：ベムペド酸（JAN）

Report Title: ETC-1002: A One-Month Oral Toxicity Study in Wistar Rats Followed by a 4-Week Recovery Period

Species/Strain:	Rat/Wistar	**Duration of Dosing:**	1 month (31 days)	**Report Number:**	RR 1002-500-001
Age at First Dose:	7-8 weeks	**Duration of Postdose:**	28 – 52 days	**Location in CTD:**	4.2.3.2-04
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral gavage	**GLP Compliance:**	Yes
Vehicle/Formulation:	0.5% carboxymethylcellulose (sodium salt)			**Lot Number:**	[redacted]
Special Features:	None				
No Observed Adverse-Effect Level:	10 mg/kg/day				

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals	19	19	23	23	23	23	23	23
Toxicity	15[a]	15[a]	15[a]	15[a]	15[a]	15[a]	15[b]	15[c]
TK	4	4	8	8	8	8	8	8
TK (Bempedoic acid):								
C_{max} (µg/mL)								
Day 1	BLQ	BLQ	22.0	22.9	94.4	96.6	279	299
Day 32 (at 100 mg/kg/day, Day 7 [M] or 14 [F])	BLQ	BLQ	9.42	14.0	43.5	55.2	204	183
AUC_{24h} (µg·h/mL)								
Day 1	NA	NA	184	233	1600	1260	5920	5690
Day 32 (at 100 mg/kg/day, Day 7 [M] or 14 [F])	NA	NA	49.6	99.9	487	471	2860	3060
TK (ESP15228):								
C_{max} (µg/mL)								
Day 1	BLQ	BLQ	1.45	0.827	7.84	3.24	18.1	12.9
Day 32 (at 100 mg/kg/day, Day 7 [M] or 14 [F])	BLQ	BLQ	BLQ	0.703	3.16	3.22	16.2	8.68
AUC_{24h} (µg·h/mL)								
Day 1	NA	NA	11.7	7.19	141	63.2	340	218
Day 32 (at 100 mg/kg/day, Day 7 [M] or 14 [F])	NA	NA	NA	3.68	44.4	26.7	199	157

（Continued）

Dose (mg/kg/day)		0 (Control)		10		30		100	
Sex		**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings									
Died or Sacrificed Moribund		0	0	0	0	0	0	8	1
Toxicity		0	0	0	0	0	0	5	1
TK		0	0	0	0	0	0	3	0
Body Weight (g) [d]	Week 1	245.1	173.3	-	-	-	-	-	-
	Week 2	296.1	198.6	-	-	-7**	-6**	-33	-15
	Week 3	330.9	213.1	-	-	-5**	-	-11	-8
	Week 4	365.2	227.3	-	-	-5**	-	-6	-
	Week 5	390.3	239.6	-	-	-5*	-	-	-
Food Consumption (g/day) [d]	Week 1	25.92	18.08	-	-6*	-17**	-11	-62	-50
	Week 2	26.23	18.06	-	7	5	19*	6	6
	Week 3	25.44	18.77	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations [e]									
Moribund		-	-	-	-	-	-	2/2	-
Limb Function Impaired		-	-	-	-	-	-	2/2	-
Material around eyes		-	-	-	-	-	-	1/1	-
Material around nose		1/1	-	1/1	-	5/2	-	4/3	2/2
Hunched posture		-	-	-	-	-	-	1/1	1/1
Thin		-	-	-	-	-	-	2/2	1/1
Decreased activity		-	-	-	-	-	-	6/6	1/1
Ataxia		-	-	-	-	-	-	1/1	1/1
Tonic convulsions		-	-	-	-	-	-	1/1	-
Prostration		-	-	-	-	-	-	2/2	-

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		30		100	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings / Clinical Observations (continued)								
Vocalization	3/2	2/2	-	5/2	17/4	5/4	9/4	4/1
Feces few or absent	-	-	-	-	-	-	2/2	-
Discolored hair	-	-	-	-	1/1	1/1	1/1	3/3
Piloerection	-	-	-	-	-	-	6/6	-
Skin cold to touch	-	-	-	-	-	-	4/4	1/1
Unkempt appearance	-	-	-	-	-	-	3/3	1/1
Difficult breathing	-	-	-	-	-	-	1/1	-
Shallow breathing	-	-	-	-	-	-	3/3	-
Slow breathing	-	-	-	-	-	-	3/3	-
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology/Coagulation [f]								
Erythrocytes (10^6/μL)	7.606	8.103	7.904*	7.541**	7.596	7.287**	7.918	6.746
Hemoglobin (g/dL)	14.55	15.70	14.96	14.47**	13.96**	13.99**	15.62	12.85
Hematocrit (%)	43.35	46.14	44.75*	42.99**	41.74*	41.71**	49.12	39.39
Reticulocytes (10^3/μL)	175.43	170.54	-	-	210.09*	183.58	64.02	262.41
Platelets (10^3/μL)	1255.7	1129.6	-	1386.6**	1503.9*	1529.6**	816.4	1536.5
Leukocytes (10^3/μL)	11.75	8.49	-	-	-	-	13.34	-
Neutrophils (10^3/μL)	1.640	1.318	-	-	-	-	3.356	-
Monocytes (10^3/μL)	0.303	0.225	-	-	-	-	0.860	0.459
PT (s)	16.36	17.12	-	16.00*	-	15.50**	-	16.51
APTT (s)	17.94	15.58	-	-	-	-	12.35	11.56

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued)								
Clinical Chemistry [f]								
ALP (U/L)	116.5	74.6	-	-	201.3**	130.9**	850.8	330.7
AST (U/L)	68.1	79.8	-	-	-	67.5*	528.8	60.8
ALT (U/L)	24.5	24.3	-	20.7*	43.4	20.5*	278.8	-
γ-Glutamyltransferase (U/L)	1.0	1.0	NA	-	2.6	1.6**	25.2	7.7
Total bilirubin (mg/dL)	0.12	0.20	-	0.15*	0.45	-	4.88	0.37
Total protein (g/dL)	6.24	6.78	6.57**	7.41**	6.89**	8.10**	5.36	6.83
Albumin (g/dL)	3.18	3.56	3.42**	3.91**	3.74**	4.30**	3.08	3.65
Globulin (g/dL)	3.06	3.22	-	3.50**	-	3.80**	2.28	3.18
Calcium (mg/dL)	11.52	11.54	-	12.18**	12.04*	12.67**	12.10	11.85
Sodium (mEq/L)	146.9	146.5	-	-	-	-	141.4	143.5
Chloride (mEq/L)	101.0	102.5	99.8	99.9*	99.8	100.6	94.0	99.0
Urea Nitrogen (mg/dL)	16.4	17.4	-	-	18.4	18.9	24.2	13.3
Glucose (mg/dL)	151.0	106.8	-	177.5**	-	170.5**	88.0	110.8
Cholesterol (mg/dL)	55.6	53.9	-	110.1**	97.0**	165.6**	108.0	205.6
Free fatty acids (mEq/L)	0.69	0.79	-	-	-	-	NA	0.95
Urinalysis [f]								
Urine volume (mL)	17.45	7.65	-	-	-	-	37.80	-
Urine specific gravity	1.0251	1.0315	-	-	-	-	1.0110	1.0353

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued)								
Organ Weights [d,f]								
Liver								
Absolute (g)	12.147	7.299	15*	37**	73**	92**	17	102
Body weight ratio (g/100g body weight)	3.3715	3.4064	17**	38**	84**	97**	140	140
Brain weight ratio (g/g brain weight)	6.4801	4.1802	15*	40**	73	94**	24	106
Gross Pathology								
Number Examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Liver								
Discoloration, tan	0	0	0	0	0	0	2	0
Enlarged	0	0	0	0	0	0	2	0
Thymus								
Small	0	0	0	0	0	0	2	0
Histopathology								
Number Examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Liver								
Hyperplasia, bile duct								
minimal	0	0	0	0	0	0	5	0
mild	0	0	0	0	0	0	4	0
Hypertrophy, hepatocyte, panlobular								
minimal	0	0	0	1	4	4	2	3
mild	0	0	0	0	5	6	6	5
moderate	0	0	0	0	1	0	2	0

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**100**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings / Histopathology (continued)								
Karyomegaly								
minimal	0	0	0	0	7	3	6	4
mild	0	0	0	0	1	0	3	2
Mitotic figures, increased								
minimal	0	0	0	0	0	0	2	1
mild	0	0	0	0	1	0	3	1
Multinucleated hepatocytes								
minimal	0	0	0	0	2	0	0	0
Necrosis, focal								
minimal	0	0	0	1	0	1	1	0
mild	0	0	0	0	0	0	1	0
moderate	0	0	0	0	0	0	2	1
Necrosis, hepatocyte, centrilobular								
minimal	0	0	0	0	0	0	1	1
mild	0	0	0	0	0	0	1	0
moderate	0	0	0	0	0	0	4	0
Necrosis, individual hepatocyte								
minimal	0	0	0	0	1	0	7	0
mild	0	0	0	0	0	0	2	1

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		30		100	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings / Histopathology (continued)								
Vacuolation								
minimal	0	0	0	0	0	0	1	2
mild	0	0	0	0	0	0	1	0
moderate	0	0	0	0	0	0	5	1
severe	0	0	0	0	0	0	3	0
Vacuolation, hepatocellular								
minimal	0	0	0	0	1	0	0	0
Vacuolation, midzonal								
minimal	0	0	0	0	1	0	0	0
mild	0	0	0	0	1	0	0	0
Vacuolation, periportal								
minimal	0	0	0	0	0	0	0	1
Postdose Evaluation								
Histopathology								
Number Examined	5	5	5	5	5	5	5	5
Liver								
Hypertrophy, hepatocyte, panlobular								
minimal	0	0	0	0	3	0	1	1
Karyomegaly								
minimal	0	0	0	0	4	0	2	1
mild	0	0	0	0	0	0	1	1

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		30		100	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings / Histopathology (continued)								
Multinucleated hepatocytes								
minimal	0	0	0	0	1	0	1	0
Vacuolation								
minimal	0	0	0	1	0	0	2	1
mild	0	0	0	0	0	0	0	1
Vacuolation, centrilobular								
minimal	0	0	2	0	0	0	0	0
Vacuolation, hepatocellular								
minimal	0	0	0	0	4	0	2	2
mild	0	0	0	0	0	0	0	1

Asterisk(s) indicate statistical difference from control mean, * indicates p <0.05; ** indicates p <0.01.
- = No noteworthy findings; BLQ = Below the limit of quantitation (bempedoic acid, <1.00 µg/mL; ESP15228, <0.500 µg/mL); ESP15228 = Active phase 1 keto-metabolite of bempedoic acid; NA = Not applicable.
[a] After 31 days of dosing, 5 animals/sex/group maintained for a 28-day recovery period.
[b] After 7 days of dosing, 5 males maintained for a 52-day recovery period.
[c] After 14 days of dosing, 5 females maintained for a 45-day recovery period.
[d] Group means are shown for controls. Percent differences are shown for treated groups. Statistical significance is based on actual data and not the percent differences.
[e] Data are presented as number of times observed/total number of animals affected.
[f] Values at 100 mg/kg/day are from Day 8 (males) or Day 15 (females).

2.6.7.7.3　ラットにおける13週間反復経口投与毒性試験（4週間回復性）　被験物質：ベムペド酸（JAN）

Report Title: ETC-1002: A 13-Week Oral Toxicity Study Followed by a 4-Week Recovery Period in Wistar Rats

Species/Strain:	Rat/Wistar	**Duration of Dosing:**	13 weeks	**Report Number:**	RR 1002-500-013
Age at First Dose:	8 weeks	**Duration of Postdose:**	4 weeks	**Location in CTD:**	4.2.3.2-05
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral gavage	**GLP Compliance:**	Yes
Vehicle/Formulation:	0.5% carboxymethylcellulose (sodium salt)			**Lot Number:**	[redacted]
Special Features:	Liver biochemistry; cardiac, skeletal muscle troponins; electron microscopy				
No Observed Adverse-Effect Level:	10 mg/kg/day				

Dose (mg/kg/day)		**0 (Control)**		**3**		**10**		**30**		**60**	
Sex		**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals		18	18	24	24	24	24	24	24	24	24
Toxicity		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
TK		3	3	9	9	9	9	9	9	9	9
TK (Bempedoic acid):											
C_{max} (μg/mL)	Day 91	BLQ	BLQ	1.24	2.03	12.7	15.8	75.2	90.6	210	234
AUC_{24h} (μg·h/mL)	Day 91	NA	NA	NC	6.32	49.5	82.5	658	606	2100	2110
t_{max} (h)	Day 91	NA	NA	1.00	2.00	1.00	1.00	4.00	2.00	2.00	1.00
TK (ESP15228):											
C_{max} (μg/mL)	Day 91	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.990	0.901	6.49	5.09	15.7	10.5
AUC_{24h} (μg·h/mL)	Day 91	NA	NA	NA	NA	3.87	3.17	72.8	39.4	201	127
t_{max} (h)	Day 91	NA	NA	NA	NA	2.00	1.00	1.00	2.00	2.00	1.00

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**3**		**10**		**30**		**60**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (g) [a]										
Week 1	331	218	-	-	-	-	-5*	-	-9***	-5
Week 13	623	332	-	-	-	-	-9*	-	-12***	-6
Food Consumption (g/day) [a]										
Week 1	243	161	-	-	-	-	-8***	-6	-16***	-8
Week 3 to 13	217-258	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology / Coagulation										
Erythrocytes (10^{12}/L)	8.26	7.60	8.38	7.72	8.09	7.64	8.01	7.14	7.49***	7.25
Hemoglobin (g/L)	144	141	145	143	139	136	135**	123***	125***	126***
Hematocrit (L/L)	0.42	0.41	0.43	0.41	0.41	0.40	1.40	0.37***	0.37***	0.37***
MCV (fL)	-	53.6	-	53.7	-	52.3	-	51.2**	-	51.4*
MCH (pg)	-	18.5	-	18.6	-	17.8	-	17.3***	-	17.4**
MCHC (g/L)	-	345	-	346	-	340	-	337**	-	339*
Eosinophils (10^9/L)	-	0.12	-	0.10	-	0.11	-	0.08*	-	0.10*
APTT (s)	15.7	-	15.8	-	16.2	-	14.3	-	13.2*	-

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30		60	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued) [a]										
Clinical Chemistry										
ALT (U/L)	31	27	29	23	34	29	71	26	175***	42*
AST (U/L)	116	110	115	89	119	102	123	94	239	133
ALP (U/L)	60	42	61	31	87***	37	113***	113*	194***	78***
Total bilirubin (μmol/L)	3.1	3.7	2.9	3.8	2.6*	3.2*	2.5**	3.8	10.8	4.4
Cholesterol (mmol/L)	2.45	1.83	2.53	2.20	3.05	3.36***	3.53**	4.65***	4.48***	5.55***
Triglycerides (mmol/L)	0.54	0.30	0.50	0.29	0.73	0.50	0.84	1.17***	0.82	0.89***
Total protein (g/L)	62	65	62	68	63	73***	67***	78***	69***	77***
Albumin (g/L)	39	44	40	49	42**	53***	48***	56***	49***	57***
Globulin (g/L)	23	21	21	19	21	20	20**	22	20**	20
A/G ratio	1.7	2.1	1.9	2.6	2.0*	2.7*	2.5***	2.7***	2.6***	2.9***
Creatinine (μmol/L)	24	26	24	29	27	30	28	38***	38***	38***
Calcium (mmol/L)	2.66	2.66	2.64	2.73	2.7	2.83**	2.73	2.94***	2.79**	2.75**
Phosphorus (mmol/L)	2.14	2.04	2.15	1.97	2.28	2.02	2.27	2.12	2.46**	2.00
Chloride (mmol/L)	101	103	102	103	102	102	100	102	99**	101*
γ-Glutamyltransferase (U/L)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	19	8	4
SDH (U/L)	6.4	5.1	6.4	5.9	7.2	8.9	16.1	9.7	43.2	23.2
Special Chemistry										
Troponin I cardiac muscle (ng/mL)	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.030	<0.05	0.420
Troponin I skeletal muscle (ng/mL)	<0.095	<0.095	<0.095	<0.095	<0.095	<0.095	<0.095	<0.095	<0.095	<0.095

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30		60	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued)										
Liver Assessment										
CYP4A1 (activity) [b]	1.0	1.0	1.1	1.0	1.8**	1.0	2.9***	1.2	2.8***	1.7***
Acyl-CoA oxidase (activity) [b]	1.0	1.0	0.9	0.8	2.8**	1.8**	11.8***	5.1***	21.0***	9.5***
ACOX1 (mRNA) [c]	1.01	1.02	0.77**	1.12	0.90	1.54***	1.86**	3.31***	4.05***	4.34***
Cyp4A1 (mRNA) [c]	1.04	1.05	0.78**	0.82	1.36	0.66**	3.35**	1.10	5.41***	2.55***
PDK4 (mRNA) [c]	1.10	1.07	0.94	1.02	0.65	1.02	0.69	2.16**	2.70**	3.63***
Urinalysis										
Urine specific gravity	-	1.019	-	1.021	-	1.025	-	1.021	-	1.033*
Organ Weights [a]										
Liver										
Absolute (g)	15.465	8.407	0	4	18**	58***	83***	118***	160***	149***
Body weight ratio (g/100 g body weight)	2.577	2.753	5	1	24***	50***	102***	126***	196***	161***
Brain weight ratio (g/g brain weight)	726.02	435.89	2	7	19*	57***	84***	123***	165***	146***

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30		60	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued)										
Gross Pathology [e]										
Number Examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Liver										
Enlarged	0	0	0	0	0	0\2	9	7	10	10
Mottled	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Prominent lobular architecture	0	0	0	0	0	0	4	0	6	1
Spleen										
Enlarged	0	0	1	0	2	0	1	0	1	0
Raised area	0	0	0	0	0	0	3	0	3	0
Histopathology [d]										
Number Examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Liver										
Hyperplasia, ductal, focal										
minimal	0	0	0	0	0	0	1	0	6	0
Hypertrophy, hepatocellular										
minimal	0	0	0	0	4	4	0	1	0	0
mild	0	0	0	0	0	0	7	9	0	5
moderate	0	0	0	0	0	0	3	0	9	5
severe	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Necrosis, single cell										
minimal	0	0	0	0	0	0	3	2	4	8

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**3**		**10**		**30**		**60**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings/ Histopathology (continued)										
Oil Red O, staining positive										
minimal	4	8	3	4	8	3	8	1	5	0
mild	5	0	7	0	0	0	0	0	0	0
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
severe	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Vacuolation, hepatocellular										
minimal	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
mild	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Spleen										
Fibrosis, capsular										
minimal	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0
mild	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
Hematopoiesis, extramedullary										
minimal	3	3	2	4	0	3	0	2	0	2
mild	7	4	4	5	7	4	6	6	4	4
moderate	0	2	4	0	2	1	3	2	5	4

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30		60	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued)										
Ultrastructure Microscopy										
Number Examined	5	5	5	5	0	0	0	0	5	5
Liver										
Presence of lipid vacuoles	+	+	+	+	NA	NA	NA	NA	+	+
Presence of peroxisomes	+	+	+	+	NA	NA	NA	NA	++	++
Changes in mitochondria	-	+	-	-	NA	NA	NA	NA	-	+
Increased cell size	-	-	-	-	NA	NA	NA	NA	+	+
Bone marrow Smears	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Postdose Evaluation										
Number Examined	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Body Weight (g) [a]										
Week 1	606	336	-	-	-	-	-5	-	-11	-7
Week 4	645	352	-	-	-	-	-5	-	-10	-9
Food Consumption (g/day) [a]										
Week 1	233	172	16	-	8	6	13	9	6	-
Week 4	255	-	-	-	-	-	-	7	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30		60	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Postdose Evaluation										
Organ Weights [a]										
Liver										
Absolute (g)	15.4893	8.7248	-	-	-	-	6	18	4	6
Body weight ratio (g/100 g body weight)	2.5293	2.6484	-	-	-	-	12	16*	17	15
Brain weight ratio (g/g brain weight)	738.7486	449.5116	-	-	-	-	10	17	7	9
Histopathology [d]										
Number Examined	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Liver										
Hyperplasia, ductal, focal										
minimal	0	0	1	0	1	0	0	0	2	0
Hypertrophy, hepatocellular										
minimal	0	0	0	0	0	0	4	0	4	1
mild	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Vacuolation, hepatocellular										
minimal	0	0	0	0	1	0	2	0	2	0
mild	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0

Asterisk(s) indicate statistical difference from control mean, * indicates p <0.05; ** indicates p <0.01; *** indicates p <0.001.
- = No noteworthy findings; + = Present; ++ = Increased; ACOX1 = Acyl-CoA oxidase 1; BLQ = Below the limit of quantitation (bempedoic acid, <1.00 µg/mL; ESP15228, <0.500 µg/mL); ESP15228 = Active phase 1 keto-metabolite of bempedoic acid; NA = Not applicable; NC = Not calculated (insufficient data); NE = Not Evaluated; PDK4 = Pyruvate dehydrogenase kinase 4; SDH = Sorbitol dehydrogenase.
[a] Group means are shown for controls. Percent differences are shown for treated groups. Statistical significance is based on actual data and not on percent differences.
[b] Fold differences from control are shown. Statistical significance is based on actual data and not on fold differences.
[c] Fold differences from control are shown and these values were used to calculate statistical significance.
[d] Number of affected animals.

Report Title: ETC-1002: A 26-week oral toxicity study in rats

Species/Strain:	Rat/Wistar	**Duration of Dosing:**	26 weeks (182 days)	**Report Number:**	RR 1002-500-038
Age at First Dose:	8 weeks	**Duration of Postdose:**	None	**Location in CTD:**	4.2.3.2-06
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral gavage	**GLP Compliance:**	Yes
Vehicle/Formulation:	0.5% carboxymethylcellulose (sodium salt)			**Lot Number:**	[redacted]
Special Features:	Liver ultrastructure; histomorphometry of heart				
No Observed Adverse-Effect Level:	Male: 30 mg/kg/day; Female: 10 mg/kg/day				

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**60**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals	18	18	21	21	21	21	21	21
Toxicity	15	15	15	15	15	15	15	15
TK[a]	3	3	6	6	6	6	6	6
TK (Bempedoic acid):								
C_{max} (µg/mL)								
Day 1	BLQ	BLQ	15.9	24.6	89.3	117	188	193
Day 180	BLQ	BLQ	8.19	11.1	48.6	76.5	203	222
AUC_{24h} (µg h/mL)								
Day 1	NA	NA	134	132	1110	1140	3380	3250
Day 180	NA	NA	42.1	67.9	428	544	1850	2970
t_{max} (h)								
Day 1	NA	NA	4	1	1	1	1	4
Day 180	NA	NA	1	1	4	1	1	1

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**60**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
TK (ESP15228):								
C_{max} (µg/mL)								
Day 1	BLQ	BLQ	1.41	0.544	7.98	3.54	20.9	11.1
Day 180	BLQ	BLQ	0.530	0.447	6.43	3.50	10.1	9.33
AUC_{24h} (µg h/mL)								
Day 1	NA	NA	13.1	5.43	142	60.8	374	165
Day 180	NA	NA	3.14	3.84	55.0	29.4	141	156
t_{max} (h)								
Day 1	NA	NA	4	1	8	12	12	12
Day 180	NA	NA	1	1	1	1	1	12
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	1	0	0	0	0	0	1[b]	1
Body Weight (g) [c]								
Week 1	262.2	181.3	-	-	-8**	-6 *	-10**	-9**
Week 13	422.1	-	-	-	-	-	-8*	-
Week 26	474.1	260.9	-	-	-5	-	-10*	-7*
Food Consumption (g/day) [c]								
Week 1	24.73	16.92	-5	-	-18**	-23**	-22**	-31**
Week 2	24.42	17.36	-	-	-	5	-	10*
Week 3 - 26	22.47 - 26.22	15.05 - 18.68	-	-	-	-	-	-

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**60**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued) [c]								
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology								
Hemoglobin (g/dL)	16.81	16.43	15.91*	15.21**	14.96**	14.13**	14.45**	13.95**
Hematocrit (%)	54.51	52.16	51.58*	49.27*	49.29**	46.71**	47.40**	44.68**
MCV (fL)	57.7	60.23	55.56*	56.86**	54.43**	54.29**	52.57**	52.81**
MCH (pg)	17.81	19.00	-	17.53**	16.54**	16.43**	16.05**	16.51**
Reticulocytes (10^3/μL)	202.22	206.21	-	-	-	173.08*	-	169.73**
Leukocytes (10^3/μL)	6.71	4.43	-	-	-	5.67**	8.96**	6.04**
Lymphocytes (10^3/μL)	5.336	3.645	-	-	-	4.672**	7.359**	5.103**
Monocytes (10^3/μL)	0.125	0.103	-	-	-	0.173**	0.320**	0.181**
Platelets (10^3/μL)	-	678.7	-	834.5*	-	917.7**	-	779.8
Coagulation								
PT (s)	-	16.11	-	15.46	-	15.03**	-	15.27*
APTT (s)	14.96	13.02	14.17	11.32	11.73**	10.79*	9.21**	9.00**

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		30		60	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued) [c]								
Clinical Chemistry								
ALT (U/L)	27.9	27.3	-	-	-	-	58.7**	66.7**
AST (U/L)	53.4	65.3	-	-	-	-	80.6*	141.3**
ALP (U/L)	64.0	29.7	92.3*	36.6	134.8**	56.3**	199.9**	105.5**
Total bilirubin (mg/dL)	0.10	0.17	0.10	0.11**	0.10	0.18	0.34**	0.37**
γ-Glutamyltransferase (U/L)	1.9	2.0	-	-	-	-	4.1	5.1**
Total protein (g/dL)	-	7.23	-	8.07**	-	8.36**	-	8.14**
Albumin (g/dL)	3.41	3.98	3.53	4.57**	3.82**	4.93**	3.80**	4.67**
Globulin (g/dL)	3.19	3.25	3.10	3.50*	2.92**	3.43	2.91**	3.47
Calcium (mg/dL)	12.14	12.32	-	13.21**	-	13.67**	12.57*	13.37**
Urea nitrogen (mg/dL)	16.0	16.1	17.3	17.5	17.9	17.7	18.1*	18.7*
Cholesterol (mg/dL)	72.9	48.2	65.8	77.0**	60.0*	108.3**	113.8**	149.2**
Triglycerides (mg/dL)	79.2	59.0	-	-	92.8	95.6**	50.1*	77.6
Glucose (mg/dL)	289.3	202.5	-	287.7**	246.3	225.8	180.5**	184.9
Urinalysis								
Urine pH	6.96	6.50	7.20	6.96*	7.57*	7.04**	7.35	7.03**
Bone Marrow Cytology (smears)	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Organ Weights [c]								
Liver								
Absolute (g)	11.821	6.72	23**	67**	93**	112**	130**	118**
Body weight ratio (g/100 g body weight)	2.6692	2.8383	25**	62**	103**	121**	154**	136**
Brain weight ratio (g/g brain weight)	5.8322	3.6977	23**	63**	95**	111**	136**	118**

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**60**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued) [c]								
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology								
Number Examined	15	15	15	15	15	15	15	15
Kidney								
Pigment, tubular								
minimal	0	0	3	2	4	9	7	3
mild	0	0	0	0	0	1	2	4
Liver								
Necrosis, individual hepatocyte								
minimal	0	0	0	0	0	5	3	3
Necrosis, subcapsular								
minimal	0	0	0	0	0	0	1	0
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular								
minimal	0	0	2	7	0	0	0	0
mild	0	0	0	0	11	10	0	2
Hypertrophy, hepatocyte, panlobular								
minimal	0	0	1	4	0	0	0	0
mild	0	0	0	0	4	5	2	2
moderate	0	0	0	0	0	0	13	11
Hyperplasia, bile duct								
minimal	0	0	0	0	0	0	5	0

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**60**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings / Histopathology (continued) [c]								
Pigment, increased								
minimal	0	0	0	1	6	11	5	6
mild	0	0	0	0	0	0	8	0
Vacuolation, hepatocellular								
minimal	0	0	0	0	0	0	3	0
mild	0	0	0	0	0	0	1	0
Vacuolation, centrilobular								
minimal	0	0	0	0	9	2	5	1
mild	0	0	0	0	2	0	2	0
moderate	0	0	0	0	0	0	1	0
severe	0	0	0	0	0	0	1	0

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		30		60	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued) [c]								
Ultrastructure								
Number examined	5	5	5	5	5	5	5	5
Liver								
Presence of lipid vacuoles	+	+	++	+	+++	++	+++	+++
Presence of peroxisomes	+	+	++	+	+++	+++	+++	+++
Heart (left ventricle)	-	-	NE	NE	NE	NE	-	-
Histomorphometry of Heart	-	-	NE	NE	NE	NE	-	-

Asterisk(s) indicate statistical difference from control mean, * indicates p <0.05; ** indicates p <0.01.
- = No noteworthy findings; + = Present; ++ = Increased compared to control; +++ = Marked increase compared to control; BLQ = Below the limit of quantitation (bempedoic acid, <20 ng/mL; ESP15228 < 10 ng/mL); ESP15228 = Active phase 1 keto-metabolite of bempedoic acid; NA = Not applicable; ND = No data; NE = Not evaluable (poor tissue preservation).
[a] Additional animals (1 control, 2 drug-treated) assigned to each group for use as possible replacement animals.
[b] Death attributed to urogenital inflammation and urinary calculi and not related to bempedoic acid.
[c] Group means are shown for controls. Percent differences are shown for treated groups. Statistical significance is based on actual data and not the percent differences.

2.6.7.7.5　サルにおける1ヵ月間反復経口投与毒性試験（4週間回復性）　被験物質：ベムペド酸（JAN）

Report Title: ETC-1002: A One-Month Oral Toxicity Study in Monkeys Followed by a 4-Week Recovery Period

Species/Strain: Monkey/cynomolgus
Age at First Dose: 2.5-4 years
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Duration of Dosing: 1 month (28 days)
Duration of Postdose: 28 days
Method of Administration: Oral gavage
Report Number: RR 1002-500-002
Location in CTD: 4.2.3.2-09
GLP Compliance: Yes
Vehicle/Formulation: 0.5% carboxymethylcellulose (aqueous)
Lot Number: [redacted]
Special Features: None
No Observed Adverse-Effect Level: 60 mg/kg

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**3**		**10**		**30**		**60**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
TK (Bempedoic acid):										
C_{max} (µg/mL)										
Day 1	BLQ	BLQ	3.38	3.99	24.2	25.0	54.4	44.3	216	194
Day 28	BLQ	BLQ	4.25	4.93	19.3	34.5	125	95.8	350	251
AUC_{24h} (µg·h/mL)										
Day 1	NA	NA	29.1	30.6	164	199	632	430	1970	2240
Day 28	NA	NA	39.8	48.9	237	400	1940	1160	4570	3980
TK (ESP15228):										
C_{max} (µg/mL)										
Day 1	BLQ	BLQ	BLQ	0.593[a]	1.51[b]	2.46	5.88	6.59	16.1	18.8
Day 28	BLQ	BLQ	0.712[c]	0.648[b]	1.64	4.67	16.1	17.4	32.6	29.6
AUC_{24h} (µg·h/mL)										
Day 1	NA	NA	NA	1.42[a]	24.0[b]	30.7	107	100	276	326
Day 28	NA	NA	9.98[c]	2.11[b]	23.5	71.3	298	338	690	641

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30		60	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (kg)	2.792	2.570	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology/Coagulation										
Erythrocytes (10^6/μL)	5.588	5.790	5.934	5.412	5.634	5.776	5.922	5.992	5.574	5.228
Hemoglobin (g/dL)	13.24	13.96	14.06	13.26	13.64	13.48	14.00	12.80*	12.70	12.48*
Hematocrit (%)	40.76	42.12	42.38	40.90	41.48	41.40	43.36	40.18	39.02	38.16
Leukocytes (10^3/μL)	10.08	12.66	12.40	13.52	15.12	11.00	10.10	13.88	12.04	17.76
Neutrophils (10^3/μL)	5.978	6.662	7.286	7.660	9.988	6.192	5.024	8.564	7.406	12.170
APTT (s)	25.92	26.56	29.74	28.28	29.96	28.70	34.22	34.36**	36.06*	35.18**
PT (s)	10.84	10.82	10.78	11.16	11.04	11.00	11.30	11.50	11.90*	11.48
Clinical Chemistry										
ALP (U/L)	561.6	530.6	514.4	457.2	542.8	462.2	472.4	345.2	289.4*	230.0*
Urea nitrogen (mg/dL)	20.4	20.6	21.6	21.2	22.4	20.8	26.4*	24.6	25.6*	27.4*
Creatinine (mg/dL)	0.56	0.56	0.56	0.62	0.64	0.66	0.84**	0.78*	0.82*	0.88**
Free fatty acids (mEq/L)	1.04	0.71	0.98	0.83	0.95	1.03	1.33	1.31**	1.40	1.51**
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30		60	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued)										
Organ Weights [d]										
Liver										
Absolute (g)	52.373	56.895	-	-	-	-	16	24	24	11
Body weight ratio (g/100g body weight)	2.0610	2.2683	-	-	-	-	19	18	33**	20*
Brain weight ratio (g/g brain weight)	0.7759	0.9846	-	-	-	-	-	-	28	-
Adrenal										
Absolute (g)	-	0.397	-	-	-	-	-	-	-	70**
Body weight ratio (g/100g body weight)	-	0.0159	-	-	-	-	-	-	-	84**
Brain weight ratio (g/g brain weight)	-	0.0069	-	-	-	-	-	-	-	59*
Thymus										
Absolute (g)	2.721	2.172	-	-	-	-	-	-	-56	-62
Body weight ratio (g/100g body weight)	0.1070	0.0863	-	-	-	-	-	-	-55	-58
Brain weight ratio (g/g brain weight)	0.0411	0.0383	-	-	-	-	-	-	-56	-64
Gross Pathology										
Number Examined	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Thymus										
Small	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30		60	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued)										
Histopathology										
Number Examined	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Liver										
Periportal vacuolation										
mild	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
Thymus										
Cortical lymphoid depletion										
minimal	3	3	3	3	3	2	3	1	1	1
mild	0	0	0	0	0	1	0	2	1	0
moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Postdose Evaluation (N = 2/group)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Asterisk(s) indicate statistical difference from control mean, * indicates p <0.05; ** indicates p <0.01.
- = No noteworthy findings; BLQ = Below the limit of quantitation (bempedoic acid, <1.00 µg/mL; ESP15228, <0.500 µg/mL); ESP15228 = Active phase 1 keto-metabolite of bempedoic acid; NA = Not applicable.
[a] N = 2.
[b] N = 4.
[c] N = 1.
[d] Group means are shown for controls. Percent differences are shown for treated groups. Statistical significance is based on actual data and not on percent differences.

2.6.7.7.6　サルにおける13週間反復経口投与毒性試験（4週間回復性）　被験物質：ベムペド酸（JAN）

Report Title: ETC-1002: A 13-Week Oral Toxicity Study Followed by a 4-Week Recovery Period in Cynomolgus Monkeys

Species/Strain:	Monkey/cynomolgus	**Duration of Dosing:**	13 weeks	**Report Number:**	RR 1002-500-014
Age at First Dose:	~2.5 – 4 years	**Duration of Postdose:**	4 weeks	**Location in CTD:**	4.2.3.2-10
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral gavage	**GLP Compliance:**	Yes
Vehicle/Formulation:	0.5% carboxymethylcellulose (aqueous)			**Lot Number:**	[redacted]

Special Features: Liver biochemistry; cardiac, skeletal muscle troponins; electron microscopy

No Observed Adverse-Effect Level: 30 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**3**		**10**		**30**		**60**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Toxicity	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Recovery	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
TK (Bempedoic acid):										
C_{max} (µg/mL)										
Day 22	NA	NA	NA	NA	NA	NA	172	163	296	329
Day 91	BLQ	BLQ	6.1	7.3	45.8	33.2	160	165	347	243
AUC_{24h} (µg·h/mL)										
Day 22	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2450	2060	4310	5460
Day 91	NA	NA	40.1	36.9	382	346	2080	1950	4130	2860
t_{max} (h)										
Day 22	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.2	1.6	2.5	1.0
Day 91	NA	NA	1.0	1.0	1.8	1.8	1.0	1.4	1.0	1.5

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**3**		**10**		**30**		**60**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
TK (ESP15228):										
C_{max} (µg/mL)										
Day 22	NA	NA	NA	NA	NA	NA	26.8	20.3	44.4	37.0
Day 91	BLQ	BLQ	0.754	0.938	7.16	4.41	24.8	22.2	49.0	30.7
AUC_{24h} (µg·h/mL)										
Day 22	NA	NA	NA	NA	NA	NA	478	378	816	789
Day 91	NA	NA	3.85	8.73	69.1	48.0	373	355	820	450
t_{max} (h)										
Day 22	NA	NA	NA	NA	NA	NA	7.2	7.6	2.0	6.0
Day 91	NA	NA	1.0	1.6	2.2	3.0	3.0	1.8	6.0	3.0
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	1[a]	3[b]
Body Weight [c]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Signs [d]										
Decreased activity	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	7/2	19/2
Decreased appetite	15/2	42/4	2/2	19/4	14/3	32/4	23/3	19/3	27/5	105/4
Reduced feces	3/2	2/1	2/2	9/2	4/1	7/3	13/2	9/3	12/3	19/4
Absent feces	1/1	1/1	1/1	2/2	2/2	0/0	1/1	0/0	1/1	4/3
Prostration	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1
Pale	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	3/1
Ungroomed appearance	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	22/2
Thin	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	29/2
Cold to touch	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**3**		**10**		**30**		**60**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings / Clinical Signs (continued)										
Crouched posture	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	7/2	15/2
Labored breathing	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	3/1
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology										
Number examined	5	5	5	5	5	5	5	5	4	2
Erythrocytes (10^{12}/L)	5.81	-	5.55	-	5.56	-	4.93*	-	4.91*	-
Hemoglobin (g/L)	132	-	130	-	124	-	117*	-	117*	-
Hematocrit (L/L)	0.41	-	0.40	-	0.39	-	0.36*	-	0.36*	-
Clinical Chemistry										
Creatinine (µmol/L)	68	63	65	52	78	72	85	92*	96*	95 *
Special Chemistry										
Troponin I cardiac muscle (ng/mL)	0.13	<0.20	-	-	-	-	-	-	-	-
Troponin I skeletal muscle (ng/mL)	6.99	10.51	-	-	-	-	-	-	-	-
Liver Assessment										
Cyp4A1 (arbitrary activity units)	28256	27692	-	-	-	-	-	-	-	-
Acyl-CoA oxidase (arbitrary activity units)	22.4	24.7	38.1*	46.1*	58.5*	57.3*	44.0*	41.5*	42.6*	ND
ACOX1 mRNA[e]	1.1	1.0	-	-	-	-	-	-	-	ND
Cyp4A11 mRNA[e]	1.0	1.0	0.8	1.3	2.0*	1.3**	2.2**	1.6	1.7	ND
PDK4 mRNA[e]	1.0	1.1	0.5***	-	-	-	-	-	0.6*	ND

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30		60	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued)										
Organ Weights [f]										
Liver										
Absolute (g)	48.646	47.226	17.6	19.2	19.7	46.1**	27.8*	54.0***	74.1**	ND
Body weight ratio (g/100g body weight)	1.9265	1.9139	18.9	16.4	16.5	33.5**	34.5*	47.4***	72.2**	ND
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology [g]										
Number Examined	3	3	3	3	3	3	3	3	2	0
Liver										
Hypertrophy, centrilobular hepatocyte										
minimal	0	0	0	0	3	3	1	0	0	ND
mild	0	0	0	0	0	0	2	3	2	ND
Vacuolation, periportal hepatocyte										
minimal	0	0	0	0	0	0	2	3	2	ND
Oil Red O, staining positive										
minimal	3	3	3	3	3	3	1	3	0	ND
mild	0	0	0	0	0	0	2	0	2	ND
Ultrastructure Microscopy										
Number Examined	3	3	0	0	0	0	3	3	0	0
Liver										
Presence of lipid vacuoles	+	+	ND	ND	ND	ND	++	++	ND	ND
Presence of peroxisomes	+	+	ND	ND	ND	ND	++	++	ND	ND
Increased cell size	-	-	ND	ND	ND	ND	+	+	ND	ND

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30		60	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued)										
Bone Marrow Smears										
Number Examined	3	3	0	0	0	0	3	3	3	3
Changes indicative of early myelofibrosis	-	-	ND	ND	ND	ND	-	-	+	+
Postdose Evaluation										
Number Examined	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Clinical Signs [d]										
Decreased appetite	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2/1	0/0	0/0	1/1	19/1
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weight	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bone Marrow Smears	-	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	-

Asterisk(s) indicate statistical difference from control mean, * indicates p <0.05; ** indicates p <0.01; *** indicates p <0.001.
- = No noteworthy findings; + = Present; ++ = Increased; ACOX1 = Acyl-CoA oxidase 1; BLQ = Below the limit of quantitation (bempedoic acid, <1.00 µg/mL; ESP15228, <0.500 µg/mL); ESP15228 = Active phase 1 keto-metabolite of bempedoic acid; NA = Not applicable; ND = No data; PDK4 = Pyruvate dehydrogenase kinase 4.
[a] Euthanized in moribund condition on Day 14.
[b] One female was euthanized in moribund condition on Day 11. Dosing of 2 additional females was discontinued (on Days 12 or 14) until Day 62 when dosing was reinitiated. These animals again developed severe clinical signs and severely reduced food consumption and were euthanized on Day 71.
[c] Animals that survived to scheduled termination.
[d] Number of occurrences/number of affected animals
[e] Fold differences from control are shown and these values were used to determine statistical significance.
[f] Group means are shown for controls. Percent differences are shown for treated groups. Statistical significance is based on actual data and not on percent differences.

Report Title: ETC-1002: A 52-Week Oral Toxicity Study in Monkeys

Species/Strain:	Monkey/cynomolgus	**Duration of Dosing:**	52 Weeks (365 days)	**Report Number:**	RR 1002-500-037
Age at First Dose:	~2.5 – 3.3 years	**Duration of Postdose:**	None	**Location in CTD:**	4.2.3.2-11
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral gavage	**GLP Compliance:**	Yes
Vehicle/Formulation:	0.5% carboxymethylcellulose (aqueous)			**Lot Number:**	[redacted]

Special Features: Special chemistry (plasma lactate, pyruvate, β-hydroxybutyric acid, acetoacetate); echocardiography and electrocardiography; histomorphometry of heart; electron microscopy of heart, liver

No Observed Adverse-Effect Level: 60 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**6**		**20**		**60**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals	4	4	4	4	4	4	4	4
TK (Bempedoic acid):								
C_{max} (µg/mL)								
Day 1	BLQ	BLQ	9.58	11.4	47.0	41.0	201	197
Day 180	BLQ	BLQ	8.91	11.7	53.6	42.6	212	274
Day 365	BLQ	BLQ	14.3	16.6	46.5	56.6	311	327
AUC_{24h} (µg·h/mL)								
Day 1	NA	NA	84.0	90.6	420	410	2300	1890
Day 180	NA	NA	102	163	662	515	3240	4000
Day 365	NA	NA	149	180	703	628	3650	3880
t_{max} (h) [b]								
Day 1	NA	NA	1-4	1-4	1-12	1-4	2 (1-2)	1 (1-2)
Day 180	NA	NA	1-2	1-4	1-2	1-4	1-4	1 (1-2)
Day 365	NA	NA	1-4	1.20 (1.13-8)	2 (1.25-12)	1.25-4	1.25-2	1.23 (1.20-1.25)

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**6**		**20**		**60**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
TK (ESP15228):								
C_{max} (µg/mL)								
Day 1	BLQ	BLQ	0.727	0.781	7.31	3.58	12.6	22.3
Day 180	BLQ	BLQ	0.789	1.43	13.5	4.82	25.1	48.2
Day 365	BLQ	BLQ	1.37	2.13	12.8	8.12	30.7	50.0
AUC_{24h} (µg·h/mL)								
Day 1	NA	NA	9.88	11.8	101	59.3	209	377
Day 180	NA	NA	10.9	22.4	208	66.6	455	870
Day 365	NA	NA	18.0	29.9	209	104	555	881
t_{max} (h) [a]								
Day 1	NA	NA	8 (1-8)	6 (1-8)	10 (4-12)	8 (4-12)	24 (8-24)	4 (4-12)
Day 180	NA	NA	3 (2-8)	6 (1-8)	6 (0-8)	4 (1-4)	0 (0-4)	0 (0-0)
Day 365	NA	NA	8 (4-8)	1.2 (1.13-8)	8 (4-12)	4 (1.25-8)	4 (2-8)	2 (1.22-4)
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (kg) [b] Day 364	4.238	3.838	5	-1	-1	-13	-7	-15
Body Weight Gain (kg) [b] Day 364	1.618	1.293	12	-13	-5	-35	-17	-46
Food Consumption (biscuits/day)	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Echocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**6**		**20**		**60**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued)								
Coagulation								
APTT (s)								
Week 13	25.80	25.20	28.00	29.33	35.80**	36.23*	36.63**	36.30*
Week 52	32.45	34.78	36.90	39.15	53.18**	47.93	52.80**	52.90*
Clinical Chemistry								
Creatinine (U/L)								
Week 13	0.65	0.58	-	-	0.75	0.75*	1.05*	0.90**
Week 52	0.70	0.65	-	-	0.88	0.73	1.00 **	0.88 *
Cholesterol (mg/dL)								
Week 13	147.5	143.5	117.8	118.0	107.8	83.8**	73.5**	68.5**
Week 52	144.5	150.0	-	138.0	123.5	105.0	101.0	86.8**
Free fatty acids (mEq/L)								
Week 13	0.27	0.33	0.74 *	0.44	0.45	0.47	0.60	0.62
Week 52	0.88	0.51	-	0.81	-	0.81	0.99	1.13*
Special Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		6		20		60	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued)								
Histopathology								
Number Examined	4	4	4	4	4	4	4	4
Heart								
Oil Red O, positive								
minimal	4	3	4	3	3	2	1	1
mild	0	0	0	0	1	2	3	2
moderate	0	0	0	0	0	0	0	1
Liver								
Oil Red O, positive								
minimal	4	4	4	4	3	2	1	0
mild	0	0	0	0	1	2	3	4
Vacuolation								
minimal	0	0	0	0	1	0	1	0
Vacuolation, periportal								
minimal	0	1	0	0	0	0	2	0
mild	0	0	0	0	0	0	0	1
Bone Marrow Smears	-	-	-	-	-	-	-	-
Ultrastructure								
Number examined	4	4	4	4	4	4	4	4
Liver								
Presence of lipid vacuoles	+	+	+	+	++	++	++	++
Presence of peroxisomes	+	+	+	++	++	++	+++	+++

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		6		20		60	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings / Ultrastructure (continued)								
Heart (left ventricle)								
Presence of lipid vacuoles	+	+	+	+	++	++	++	++
Histomorphometry of Heart	-	-	-	-	-	-	-	-

Asterisk(s) indicate statistical difference from control mean, * indicates p <0.05; ** indicates p <0.01.
- = No noteworthy findings; + = Present; ++ = Increased compared to control; +++ = Marked increase compared to control; APTT = Activated Partial Thromboplastin Time; BLQ = Below the limit of quantitation (bempedoic acid, <100 ng/mL; ESP15228, <50 ng/mL); ESP15228 = Active phase 1 keto-metabolite of bempedoic acid; NA = Not applicable.
[a] Median value (minimum – maximum), median value only reported if actual collection interval.
[b] Group means are shown for controls. Percent differences are shown for treated groups. Statistical significance is based on actual data and not the percent differences.

2.6.7.8 *In Vitro*遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験　　被験物質：ベムペド酸（JAN）

Report Title: Evaluation of a test article in the *Salmonella typhimurium/Escherichia coli* plate incorporation/ preincubation mutation assay in the presence and absence of induced rat liver S-9

Test for Induction of: Reverse mutation in bacteria
Species/Strains: *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, and TA1537, *Escherichia coli* WP2*uvrA*
Metabolizing System: [redacted] induce rat liver S9
Vehicles: For Test Article: DMSO
For Positive Controls: Sterile, distilled, deionized water (sodium azide, methyl methanesulfonate) or DMSO (2-nitrofluorene, 2-aminoanthracene, 9-aminoacridine)
Treatment: Preincubation/Plate incorporation up to about 70 hours
Cytotoxic Effects: none
Genotoxic Effects: none

Number of Independent Assays: 2
Number of Replicate Cultures: 3

Report Number: 55016-500-3
Location in CTD: 4.2.3.3.1-01
GLP Compliance: Yes
Date of Treatment: [redacted]-[redacted] 20[redacted]

Test Article	Dose (μg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD, N=3 plates/dose)				
		Salmonella typhimurium				*Escherichia coli*
		TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
Definitive Mutation Assay						
Without Metabolic Activation						
Solvent (DMSO)	0	22 ± 2	54 ± 18	11 ± 4	13 ± 6	9 ± 3
Bempedoic Acid	100	19 ± 3	52 ± 1	12 ± 2	7 ± 2	8 ± 1
	500	18 ± 4	53 ± 5	11 ± 2	7 ± 5	10 ± 6
	1000	18 ± 4	56 ± 10	9 ± 4	2 ± 3	13 ± 1
	3000	21 ± 3	43 ± 18	9 ± 3	5 ± 1	10 ± 2
	5000	15 ± 8	29 ± 2	8 ± 2	6 ± 3	9 ± 4
Positive Control [a]	-	896 ± 84	313 ± 14	277 ± 32	106 ± 8	377 ± 9

（Continued）

Test Article	**Dose (μg/plate)**	**Revertant Colony Counts (Mean ± SD, N=3 plates/dose)**				
		Salmonella typhimurium				***Escherichia coli***
		TA98	**TA100**	**TA1535**	**TA1537**	**WP2*uvrA***
With Metabolic Activation						
Solvent (DMSO)	0	32 ± 9	62 ± 9	14 ± 5	8 ± 2	11 ± 4
Bempedoic Acid	100	35 ± 6	73 ± 7	13 ± 5	5 ± 5	13 ± 3
	500	31 ± 1	59 ± 8	13 ± 2	8 ± 1	14 ± 4
	1000	29 ± 4	69 ± 23	14 ± 5	6 ± 1	13 ± 5
	3000	34 ± 4	48 ± 6	10 ± 4	8 ± 3	13 ± 4
	5000	27 ± 6	52 ± 14	14 ± 2	4 ± 4	16 ± 1
Positive Control [b]	-	895 ± 5	807 ± 47	166 ± 13	65 ± 34	160 ± 15
Confirmatory Mutation Assay						
Without Metabolic Activation						
Solvent (DMSO)	0	19 ± 4	50 ± 3	13 ± 5	9 ± 1	14 ± 4
Bempedoic Acid	100	23 ± 1	60 ± 7	14 ± 2	8 ± 2	9 ± 2
	500	20 ± 3	73 ± 4	11 ± 2	12 ± 3	15 ± 4
	1000	8 ± 8	70 ± 6	4 ± 1	9 ± 8	16 ± 5
	3000	13 ± 4	56 ± 22	5 ± 0	5 ± 1	13 ± 4
	5000	9 ± 4	47 ± 9	4 ± 0	4 ± 1	11 ± 1
Positive Control [a]	-	691 ± 24	367 ± 29	345 ± 55	237 ± 58	525 ± 72

（Continued）

Test Article	**Dose (µg/plate)**	**Revertant Colony Counts (Mean ± SD, N=3 plates/dose)**				
		Salmonella typhimurium				***Escherichia coli***
		TA98	**TA100**	**TA1535**	**TA1537**	**WP2*uvrA***
With Metabolic Activation						
Solvent (DMSO)	0	27 ± 3	77 ± 8	9 ± 3	9 ± 6	16 ± 2
Bempedoic Acid	100	29 ± 5	71 ± 10	12 ± 2	7 ± 3	12 ± 5
	500	34 ± 7	75 ± 4	14 ± 1	6 ± 1	18 ± 1
	1000	32 ± 8	68 ± 4	13 ± 1	5 ± 0	12 ± 2
	3000	28 ± 4	67 ± 5	15 ± 3	4 ± 4	10 ± 2
	5000	31 ± 5	43 ± 30	13 ± 6	6 ± 2	13 ± 1
Positive Control [b]	-	580 ± 57	448 ± 48	95 ± 4	42 ± 1	109 ± 7

[a] TA98: 2-nitrofluorene, 5.0 µg/plate; TA100, TA1535: sodium azide, 1.0 µg/plate; TA1537: 9-aminoacridine, 50 µg/plate; WP2*uvrA*: methyl methanesulfonate, 4000 µg/plate

[b] TA98, TA100, TA1535, TA1537: 2-aminoanthracene, 2.5 µg/plate; WP2*uvrA*: 2-aminoanthracene, 20 µg/plate

Report Title: Test of ESP55016 for chemical induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes with and without metabolic activation

Test for Induction of:	Chromosome aberrations	**Number of Independent Assays:**	3	**Report Number:**	55016-500-004
Test Cells:	Fresh human peripheral blood lymphocytes	**Number of Replicate Cultures:**	2	**Location in CTD:**	4.2.3.3.1-02
				GLP Compliance:	Yes
Metabolizing System:	Phenobarbital/β-naphthoflavone-induced rat liver S9	**Number of Cells Analyzed/Culture:**	100	**Date of Treatment:**	[redacted]-[redacted] 20[redacted]

Vehicles: Test Article: DMSO
Positive Controls: Deionized, distilled water (mitomycin C, -S9; cyclophosphamide, +S9)

Treatment: 3-hour treatment with or without S9; cells harvested 21 hours later

Cytotoxic Effects: Decreases in relative mitotic index at ≥ 1000 µg/mL

Genotoxic Effects: Reproducible increases in chromosome aberration with S9 at 1000 µg/mL

Test Article	Concentration (µg/mL)	Relative Mitotic Index[a]	Aberrations/Cell	% Cells with Aberrations	% Polyploid Cells
3-hour Treatment Without Metabolic Activation (Definitive Assay)					
Untreated control	0	113	0.005	0.5	0
Solvent (DMSO)	0	100	0.005	0.5	0
Bempedoic acid	50	85	0.000	0.0	0
	500	60	0.000	0.0	0
	1250	50	0.010	1.0	0
Mitomycin C	0.8	38	0.445	28.0**	0
3-hour Treatment With Metabolic Activation (Definitive Assay)					
Untreated control	0	148	0.005	0.5	0
Solvent (DMSO)	0	100	0.000	0.0[#]	0
Bempedoic acid	50	100	0.000	0.0	0
	500	68	0.000	0.0	0
	1000	58	0.060	3.5*	0
Cyclophosphamide	10	39	0.390	28.0**	0

（Continued）

Test Article	Concentration (μg/mL)	Relative Mitotic Index[a]	Aberrations/Cell	% Cells with Aberrations	% Polyploid Cells
3-hour Treatment With Metabolic Activation (Confirmatory Assay)					
Untreated control	0	113	0.000	0.0	0
Solvent (DMSO)	0	100	0.000	0.0#	0
Bempedoic acid	625	77	0.005	0.5	0
	800	70	0.020	2.0	0
	1000	40	0.060	4.5*	0
Cyclophosphamide	10	38	0.320	26.0**	0

Significantly different from appropriate solvent control based on Chi-square test, * $p \leq 0.05$, ** $p < 0.0001$; based on Cochran-Armitage test, # $p < 0.001$.

[a] Relative mitotic index = (mean test article mitotic index / mean solvent control mitotic index) × 100 (determined using 1000 cells/concentration).

2.6.7.9 *In Vivo*遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 マウスを用いた骨髄小核試験

被験物質：ベムペド酸（JAN）

Report Title: *In vivo* test of ETC-1002 for chemical induction of micronucleated polychromatic erythrocytes in mouse bone marrow cells

Test for Induction of:	Bone marrow micronuclei	**Treatment Schedule:**	Single oral dose	**Report Number:**	55016-500-013
Species/Strain:	Mice/CD-1	**Sample Time:**	24 and 48 hours postdose	**Location in CTD:**	4.2.3.3.2-01
Age:	~42 days old	**Method of Administration:**	Oral gavage		
Cells Evaluated:	polychromatic erythrocytes	**Vehicle/Formulation:**	0.5% carboxylmethylcellulose	**GLP Compliance:**	Yes
Number of Cells Analyzed/Animal:	2000 PCE for micronuclei; 200 erythrocytes for PCE:NCE ratio			**Date of Treatment:**	[redacted]-[redacted] 20[redacted]
Special Features:	None				
Toxic/Cytotoxic Effects:	None				
Genotoxic Effects:	None				
Evidence of Exposure:	None				

Test Article	Dose [a] (mg/kg)	Number/Sex/ Group	PCE (%) Mean		MNPCE per 2000 PCE Mean	
			Male	Female	Male	Female
24 Hours Postdose						
Vehicle	0	5	44.4	45.7	0.0	0.6
Bempedoic acid	184.5	5	44.1	47.2	0.4	0.4
	510	5	44.0	48.8	0.2	0.8
	1242	5	39.6	38.2	0.4	0.8
Cyclophosphamide	80	5	41.0	32.2	76.6*	51.0*
48 Hours Postdose						
Vehicle	0	5	54.1	60.9	0.4	0.2
Bempedoic acid	184.5	5	51.0	50.9	0.8	0.4
	510	5	50.1	55.6	0.6	0.4
	1242	5	54.6	53.7	0.6	0.2

*Significantly different from vehicle control based on student's t-test, $p \leq 0.025$.

PCE = Polychromatic erythrocytes; NCE = Normochromatic erythrocytes; MNPCE = Micronucleated PCEs.

[a] Targeted doses were 500, 1000, and 2000 mg/kg, based on results of dosing suspension analysis, doses of 184.5, 510, and 1242 mg/kg were achieved.

2.6.7.9.2　ラットを用いた骨髄小核及び肝臓コメット試験　被験物質：ベムペド酸（JAN）

Report Title: Genotoxic assessment of ETC-1002 following oral administration. Comet assay in rat liver cells. Rat bone marrow micronucleus assay

Test for Induction of: Bone marrow micronuclei
hepatic DNA damage
(Comet assay)

Treatment Schedule: Bempedoic acid - Once daily for 2 days
Positive controls - Single dose

Report Number: RR 1002-500-008

Species/Strain: Rat/Wistar (male)

Sample Time: 3 hours after the second dose

Location in CTD: 4.2.3.3.2-02

Age at First Dose/Weight: 6-8 weeks; 205.1-231.2 g

Method of Administration: Oral gavage

Cells Evaluated: Polychromatic erythrocytes; hepatocytes

GLP Compliance: Yes

Vehicle/Formulation: 0.5% carboxymethylcellulose (Bempedoic acid); 0.9% saline (positive controls)

Date of Treatment: [redacted], [redacted] 20[redacted]

Number of Cells Analyzed/Animal: 2000 PCE for micronuclei and 1000 erythrocytes for PCE/NCE ratio; 100 hepatocytes for comet evaluation

Special Features: Both genotoxic endpoints assessed in the same group of animals

Toxic/Cytotoxic Effects: None

Genotoxic Effects: None

Evidence of Exposure: None

Test Article	Dose (mg/kg)	Number of Males/Group	PCE/Total Erythrocytes (Mean ± SD)	MNPCE/1000 PCE (Mean ± SD)
Bone Marrow Micronucleus Assay				
Vehicle	0	5	0.580 ± 0.05	0.3 ± 0.27
Bempedoic acid	10	5	0.573 ± 0.03	0.5 ± 0.00
	30	5	0.588 ± 0.05	0.3 ± 0.27
	100	5	0.567 ± 0.03	0.3 ± 0.27
Cyclophosphamide	40	5	0.471 ± 0.05	13.4 ± 1.64**
Hepatic Comet Assay			**Tail DNA (%) (Mean ± SD)**	
Vehicle	0	5	2.22 ± 1.06	
Bempedoic acid	10	5	3.01 ± 0.78	
	30	5	2.22 ± 0.46	
	100	5	1.86 ± 0.21	
Ethyl methanesulfonate	200	5	8.62 ± 0.63*	

* Significantly different from vehicle control based on pair t-test, $p \leq 0.05$.

**Significantly different from vehicle control based on Kasterbaum-Bowman tables, $p \leq 0.05$

PCE = Polychromatic erythrocyte; NCE = Normochromatic erythrocyte; MNPCE = Micronucleated polychromatic erythrocyte.

2.6.7.10　がん原性試験

2.6.7.10.1　マウスにおける104週間反復経口投与がん原性試験　　被験物質：ベムペド酸（JAN）

Report Title: ETC-1002: A 104-Week Oral Oncogenicity Study in Mice
Species/Strain: Mouse/[Crl:CD1®(ICR)]
Duration of Dosing: Once daily for 104 weeks
Report Numbers: RR 1002-500-036 (carcinogenicity)
RR 1002-500-050 (toxicokinetic)
Initial Age: Approximately 8 weeks
Method of Administration: Oral gavage
Location in CTD: 4.2.3.4.1-01, 02
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Vehicle/Formulation: 0.5% carboxymethylcellulose (sodium salt)
GLP Compliance: Yes
Treatment of Controls: Vehicle
Lot Number: [redacted]
Basis for High-Dose Selection: The high dose of 150 mg/kg/day was selected based on findings from the 2- and 13-week oral toxicity studies in mice
Special Features: Serum concentrations were evaluated in the carcinogenicity study at 1-hour post treatment during Week 26 of treatment with bempedoic acid. Toxicokinetic evaluation was performed in a separate study after 14 days of treatment with bempedoic acid.

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**25**		**75**		**150**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals								
Toxicity	65	65	65	65	65	65	65	65
TK [a,b]	13	13	23	23	23	23	23	23
Bempedoic acid concentration (µg/mL) [c]	BLQ	BLQ	4.86	5.77	20.9	17.4	75.1	80.4
ESP15228 concentration (µg/mL) [c]	BLQ	BLQ	0.134	0.204	0.652	0.678	2.29	2.88
TK (Bempedoic acid): [d]								
Number of Animals [e]	4	4	22	22	22	22	22	22
C_{max} (µg/mL)	NA	NA	7.26	8.52	23.3	32.8	55.8	67.4
AUC_{24h} (µg·h/mL)	NA	NA	67.9	95.8	269	390	628	1040
t_{max} (h)	NA	NA	1	1	1	4	1	4

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**25**		**75**		**150**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
TK (ESP15228): [d]								
Number of Animals [e]	4	4	22	22	22	22	22	22
C_{max} (µg/mL)	NA	NA	0.215	0.298	0.643	1.18	1.43	2.96
AUC_{24h} (µg·h/mL)	NA	NA	2.79	4.43	10.0	21.0	24.0	54.9
t_{max} (h)	NA	NA	1	1	4	4	1	12
Died/Sacrificed Moribund	38	48	43	51	49	59	57	47
Terminal Sacrifice	34	25	35	27	27	15	20	28
Survival (%)	47	47	46	46	37	32*	26**	49
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology								
Number Evaluated	72	73	78	78	76	74	77	75
Liver								
Mass								
present	19	5	31	2	60	6	63	11
Discoloration, tan								
mild	0	1	1	1	0	3	3	0
moderate	0	0	0	0	0	2	1	0
Focus/foci, tan								
mild	2	3	1	2	7	4	2	6
moderate	0	0	1	4	3	2	3	4

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**25**		**75**		**150**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Gross Pathology (continued)								
Enlarged								
mild	0	0	0	0	3	3	4	4
moderate	1	0	0	1	1	1	5	6
severe	0	0	1	0	1	1	0	0
Neoplastic Lesions – Drug-Related								
Number Evaluated	72	73	77	78	76	74	77	75
Liver								
Adenoma, hepatocellular, benign, primary	12	3	16	2	26**	3	27**	3
Carcinoma, hepatocellular, malignant, primary	6	1	12	1	21**	1	24**	2

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**25**		**75**		**150**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Non-Neoplastic Histopathology								
Number Evaluated	72	73	77	78	76	74	77	75
Liver								
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular								
minimal	0	1	29	34	0	3	1	0
mild	0	0	13	17	24	38	13	18
moderate	0	1	1	0	42	18	51	50
severe	0	0	0	0	2	0	2	0
Infiltration, inflammation, mixed cell								
minimal	43	48	48	50	46	34	41	48
mild	7	1	11	8	18	20	18	20
moderate	0	0	0	0	0	2	0	0
Necrosis, focal								
minimal	5	3	3	7	7	9	11	9
mild	3	2	4	2	4	2	10	7
moderate	1	0	0	1	5	1	2	2
severe	0	0	0	0	1	0	0	0
Focus of cellular alteration, basophilic								
minimal	0	0	4	1	9	4	3	6
mild	1	0	3	2	7	5	14	10
moderate	1	0	0	1	4	0	7	7
severe	0	0	0	0	1	0	1	0

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		25		75		150	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Non-Neoplastic Histopathology (continued)								
Focus of cellular alteration, eosinophilic								
minimal	1	0	5	0	2	3	0	1
mild	2	0	1	0	1	4	3	5
moderate	0	0	0	0	0	1	3	0

Asterisk(s) indicate statistical difference form control means, * indicates p<0.05; ** indicates p<0.01.
- = no noteworthy findings; BLQ = Below the limit of quantitation (bempedoic acid, <100 ng/mL; ESP15228, <50 ng/mL); ESP15228 = Active phase 1 keto-metabolite of bempedoic acid; NA = Not applicable;.
[a] Additional animals (3/sex/group) were included as replacement animals.
[b] Blood was collected from 5 animals/sex from the control and 10 animals/sex from the treated groups for serum concentrations of bempedoic acid. Surviving toxicokinetic animals were transferred to the main study at Week 45.
[c] Mean concentrations of Bempedoic acid and ESP15228 in serum from control and treated groups are shown. Samples were collected at 1 hour postdose during Week 26.
[d] Blood was collected after treatment with Bempedoic acid for 14 days at 0, 1, 2, 4, 8, 12, and 24 hours after drug administration.
[e] One extra animal/sex/group was dosed as a potential replacement animal.

2.6.7.10.2　ラットにおける104週間反復経口投与がん原性試験　　被験物質：ベムペド酸（JAN）

Report Title: ETC-1002: A 104-Week Oral Oncogenicity Study in Wistar Rats

Species/Strain: Rat/Wistar Han [Crl:WI(Han)]

Duration of Dosing: Once daily for 104 weeks

Report Numbers: RR 1002-500-35 (carcinogenicity)
RR 1002-500-049 (toxicokinetic)

Age at First Dose: Approximately 9 – 9.5 weeks

Method of Administration: Oral gavage

Location in CTD: 4.2.3.4.1-03, 04

Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]

Vehicle/Formulation: 0.5% carboxymethyl cellulose (sodium salt)

GLP Compliance: Yes

Treatment of Controls: Vehicle

Lot Number: [redacted]

Basis for High-Dose Selection: The high dose of 30 mg/kg was selected based on results from a previous 13-week oral toxicity study in rats.

Special Features: Toxicokinetic evaluation was performed in the carcinogenicity study during Weeks 26 and 52 and in a separate toxicokinetic study at Day 14.

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**3**		**10**		**30**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals	65	65	65	65	65	65	65	65
TK [a]								
Number of Animals [b]	5	5	10	10	10	10	10	10
Bempedoic acid concentration (µg/mL) [c]								
Week 26	BLQ	BLQ	1.40	1.17	9.74	9.95	71.3	76.8
Week 52	BLQ	BLQ	1.15	1.21	12.0	5.68	57.1	67.3
ESP15228 concentration (µg/mL) [c]								
Week 26	BLQ	BLQ	0.109	0.058	0.788	0.512	5.99	3.97
Week 52	BLQ	BLQ	0.106	0.071[d]	1.18	0.392	5.09	3.64

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**3**		**10**		**30**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
TK (Bempedoic acid): [e]								
Number of Animals	3	3	6	6	6	6	6	6
C_{max} (µg/mL)	NA	NA	1.03	3.60	11.5	12.2	65.7	112
AUC_{24h} (µg·h/mL)	NA	NA	2.68	10.4	57.6	70.2	433	1500
t_{max} (h)	NA	NA	1	1	1	1	1	2
TK (ESP15228): [e]								
C_{max} (µg/mL)	NA	NA	0.053	0.085	0.646	0.485	3.50	5.19
AUC_{24h} (µg·h/mL)	NA	NA	0.144	0.333	3.66	3.21	29.7	81.7
t_{max} (h)	NA	NA	1	1	2	1	1	2
Died/Sacrificed Moribund	20	34	12	31	13	28	16	26
Terminal Sacrifice	45	31	53	34	52	37	49	39
Survival (%)	69.23	47.69	81.54	52.31	80.00	56.92	75.38	60.00
Clinical Observations [f]								
Body, rigid	75/7	43/5	95/6	52/6	52/3	21/5	153/12	13/2
Hair, discolored yellow	59/7	4/1	21/2	2/2	221/8	3/1	280/11	73/4
Skin, dry	96/6	7/3	74/4	0/0	117/4	82/4	282/9	18/2
Body Weight (g) [g]								
Week 1[h]	279.1	197.6	-	-	-	-	-6**	-5**
Week 38[i]	483.9	270.5	-	-	-	4*	-5**	-4*
Week 102[j]	545.7	339.0	-	-	-	-	-7**	-11**
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**3**		**10**		**30**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Gross Pathology								
Number Evaluated	65	65	65	65	65	65	65	65
Liver								
Discoloration, tan								
mild	0	0	0	0	0	0	3	0
moderate	1	1	0	0	0	0	3	0
Focus/foci, tan								
mild	0	0	0	1	1	0	4	1
moderate	0	1	1	0	0	0	2	0
Lung								
Discoloration, tan								
mild	1	0	0	1	0	0	1	1
Discoloration, white								
mild	0	1	0	0	0	1	0	1
moderate	0	0	0	0	0	0	1	0
Focus/foci, tan								
mild	1	2	2	1	6	0	2	6
moderate	0	0	0	0	0	0	1	0
Focus/foci, white								
mild	0	0	0	1	3	1	7	1
moderate	0	0	0	0	1	0	0	0

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**3**		**10**		**30**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Neoplastic Lesions – Drug-Related								
Number Evaluated	65	65	65	65	65	65	65	65
Liver								
Adenoma, hepatocellular, benign, primary	0	0	0	1	1	3	7**	1
Carcinoma, hepatocellular, malignant, primary	0	0	0	0	1	0	1	0
Thyroid gland								
Adenoma, follicular cell, benign, primary	0	4[k]	2	2	4	5	9**	9
Carcinoma, follicular cell, malignant, primary	0	1[k]	3	0	1	0	3	1
Pancreas								
Adenoma, islet cell, benign, primary	1	1	3	1	0	0	7	0
Carcinoma, islet cell, malignant, primary	0	1	1	1	1	0	2	0
Adenoma and carcinoma combined, islet cell	1	2	4	2	1	0	9	0

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**3**		**10**		**30**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Non-Neoplastic Histopathology								
Number Evaluated	65	65	65	65	65	65	65	65
Kidney								
Nephropathy, chronic, progressive								
minimal	40	19	30	26	29	30	32	36
mild	10	1	19	2	14	17	17	17
moderate	0	0	3	0	8	2	4	0
severe	2	1	1	1	2	0	2	0
Liver								
Cholestasis								
minimal	0	0	0	0	0	0	27	3
Degeneration, cystic, focal								
minimal	0	0	1	0	10	6	10	10
mild	0	0	0	0	1	0	0	0
Focus of cellular alteration, eosinophilic								
minimal	14	0	16	3	28	2	23	2
mild	0	1	2	0	2	1	3	1
moderate	0	0	0	0	1	0	0	1
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular								
minimal	0	0	0	0	22	42	0	1
mild	0	0	0	0	39	1	20	59
moderate	0	0	0	0	0	0	43	3
Hypertrophy, hepatocyte, panlobular								
mild	0	0	0	0	0	0	1	2
moderate	0	0	0	0	0	0	1	0

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Non-Neoplastic Histopathology (continued)								
Necrosis, focal								
minimal	3	0	0	1	9	6	5	0
mild	0	0	1	1	0	0	1	0
moderate	0	0	0	0	1	0	0	0
Necrosis, individual hepatocyte								
minimal	0	0	0	0	0	0	5	1
mild	0	0	0	0	0	0	1	1
Vacuolation, microvesicular								
minimal	0	0	1	1	0	0	10	2
mild	0	0	0	0	0	0	6	2
moderate	0	0	0	0	0	0	2	0
Lung								
Histiocytosis, alveolar								
minimal	16	7	12	10	27	11	28	17
mild	0	1	0	2	3	1	4	3
severe	1	0	0	0	0	0	0	0
Pancreas								
Hyperplasia, acinar cell, focal								
minimal	0	0	0	0	1	0	4	0
mild	0	0	0	0	2	0	5	1
moderate	0	0	0	0	0	0	1	0

（Continued）

Asterisk(s) indicate statistical difference from control mean, * indicates p <0.05; ** indicates p <0.01.
- = no noteworthy findings; BLQ = Below the limit of quantitation (bempedoic acid, <20 ng/mL; ESP15228, <10 ng/mL); ESP15228 = Active phase 1 keto-metabolite of bempedoic acid; NA = Not applicable.

[a] TK data from the carcinogenicity report (Study RR 1005-500-35)
[b] Mean concentrations of bempedoic acid and ESP15228 in serum from control (5/sex) and treated groups (10/sex/group) are shown. Samples were collected at 2 hours postdose during Weeks 26 and 52.
[c] A subset of animals from the main study were bled for TK analysis.
[d] Value presented is based on exclusion of the BLQ measurement.
[e] Blood was collected after 14 days of treatment with bempedoic acid at 0, 1, 2, 4, 8, 12, and 24 hours after drug administration.
[f] Number of times observed/Total number of animals affected.
[g] Vehicle control values expressed as means.　Treated group values expressed as % difference from vehicle control values.　Statistical significance is based on differences in absolute body weight (not on % difference).
[h] For males and females, n = 65, 65, 65, and 65 for 0, 3, 10, and 30 mg/kg, respectively.
[i] For males, n = 65, 63, 65, and 65 for 0, 3, 10, and 30 mg/kg, respectively. For females, n = 64, 65, 65, and 64 for 0, 3, 10, and 30 mg/kg, respectively.
[j] For males, n = 46, 54, 52, and 51 for 0, 3, 10, and 30 mg/kg, respectively. For females, n = 35, 37, 40, and 42 for 0, 3, 10, and 30 mg/kg, respectively.
[k] N = 64.

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：　重要な試験以外の試験

被験物質：ベムペド酸（JAN）

Species / Strain	Method of Administration (Vehicle / Formulation)	Duration of Dosing (reversal)	Dose (mg/kg/day) [a]	Number/ Sex/Group	Noteworthy Findings	Report Number	Location in CTD
Rat/Wistar Han	Oral gavage (0.5% CMC)	GD 6 – 17 (none)	0 3 10 30 60	5 F (Toxicity) 3 or 6 F (TK)	**≥30 mg/kg:** ↓ maternal BW and FC. **60 mg/kg:** ↑ rate of pregnancy loss, postimplantation loss and early resorptions, ↓ fetal BW. No fetal external malformations or variations observed at any dose level tested.	RR 1002-500-040	4.2.3.5.2-01（参考資料）
Rabbit/New Zealand White	Oral gavage (0.5% CMC)	GD 6 – 18 (none)	0 3 10 30 100	6 F	**≥30 mg/kg:** few/absent/soft feces. **100 mg/kg:** ↓ BW change (up to -300%) and FC (up to -70%), ↓ activity, inappetence, material in pan/bedding, thin appearance, hair discolored, anogenital region red or brown and skin cold to touch; mild foci of the liver and stomach and severe foci of the spleen in 1 high-dose female. Two females euthanized *in extremis* Day 21 and 23 (1 death related to an intubation-related event, 1 contribution of bempedoic acid to cause death could not be excluded)	RR 1002-500-043	4.2.3.5.2-03（参考資料）

2.6.7.12　生殖発生毒性試験：　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

被験物質：ベムペド酸（JAN）

Report Title: ETC-1002: A Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats

Design Similar to ICH 4.1.1: Yes

Duration of Dosing: Males – 28 days before mating, through mating, postmating period
Females – 14 days before mating, through mating to GD7

Report Number: RR 1002-500-039

Species/Strain: Rat/Wistar Han

Age at First Dose: 8 weeks

Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]

Day of Mating: GD 0

Day of C-section: GD13

Method of Administration: Oral gavage

Vehicle/Formulation: 0.5% carboxymethylcellulose (sodium salt)

Location in CTD: 4.2.3.5.1-01

GLP Compliance: Yes

Lot Number: [redacted]

No Observed Adverse Effect Level:

F_0 Male: 10 mg/kg

F_0 Female: 10 mg/kg

F_1 Litters: 10 mg/kg

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**60**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals	25	25	25	25	25	25	25	25
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (g) [a]								
Premating								
Day 8	283.0	200.9	-	-	-13**	-6**	-16**	-9**
Day 15	299.6	212.0	-	-	-8**	-4**	-12**	-6**
Postmating								
Day 43	351.8	NA	-	NA	-7**	NA	-11**	NA
Day 64	379.6	NA	-	NA	-8**	NA	-12**	NA

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**10**		**30**		**60**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings / Body Weight (continued)								
Gestation								
GD0	NA	215.4	NA	-	NA	-4**	NA	-6**
GD7	NA	239.8	NA	-	NA	-5**	NA	-8**
GD13	NA	264.6	NA	-	NA	-	NA	-6**
Food Consumption (g/day) [a]								
Premating								
Week 1	23.1	17.4	-	-	-31**	-11**	-41**	-30**
Week 4	23.7	NA	-	NA	-11*	NA	-17**	NA
Postmating								
Week 9	22.4	NA	-	NA	-5*	NA	-7**	NA
Gestation								
GD 0 – 7	NA	22.6	NA	-	NA	-8*	NA	-18**
Clinical Observations [b]								
Few or absent feces	-	-	-	-	30/7	1/1	32/6	6/2
Thin appearance	-	-	-	-	16/3	4/2	33/5	4/3
Hair discolored, yellow, anogenital region	-	-	-	-	-	-	42/4	-
Decreased activity	-	-	-	-	-	-	13/3	-
Unkempt appearance	-	-	-	-	-	-	10/2	-
Mating Index (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Fertility Index (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Fecundity Index (%)	-	-	-	-	-	-	-	-

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		30		60	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued)								
Number of Pregnant Females	NA	25	NA	23	NA	24	NA	24
Estrous Cycle Length (days)	NA	4.3	NA	-	NA	-	NA	6.1**
Number of Estrous Cycles (count)	NA	2.8	NA	-	NA	-	NA	2.0**
Corpora Lutea (number)	NA	13.8	NA	-	NA	12.2*	NA	11.7**
Implantation Sites (number)	NA	12.5	NA	-	NA	9.9**	NA	9.4**
Preimplantation Loss (%)	NA	9.01	NA	-	NA	-	NA	19.11*
Viable Embryos (number)	NA	11.8	NA	-	NA	9.3**	NA	9.0**
Postimplantation Loss (%)	NA	-	NA	-	NA	-	NA	-
Litter size (number)	NA	11.8	NA	-	NA	9.3**	NA	9.0**
Resorptions (number)	NA	-	NA	-	NA	-	NA	-
Sperm analysis	-	NA	-	NA	-	NA	-	NA
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-

Asterisk(s) indicate statistical difference different from control mean, * indicates $p < 0.05$; ** indicates $p < 0.01$.

- = No noteworthy findings; F_0 = Parental generation; F_1 = First generation offspring; GD = gestation day, NA = Not applicable; ND = No data.

[a] Group means are shown for controls. Percent differences from control are shown for treated groups. Statistical significance is based on actual data and not on percent differences.

[b] Number of times observed/Total number of animals affected.

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：　胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1　ラットにおける胚・胎児発生に関する試験　　被験物質：ベムペド酸（JAN）

Report Title: ETC-1002: A Developmental Toxicity Study in Rats with a Toxicokinetic Evaluation
Design Similar to ICH 4.1.3: Yes　**Duration of Dosing:** GD 6 – 17　**Report Number:** RR 1002-500-041

Species/Strain: Rat/Wistar Han　**Day of Mating:** GD 0　**Location in CTD:** 4.2.3.5.2-02
Age of Mating: 8 – 10 weeks　**Day of C-section:** GD 20　**GLP Compliance:** Yes
Date of First Dose: [redacted] or [redacted] 20[redacted]　**Method of Administration:** Oral gavage　**Lot Number:** [redacted]
Vehicle/Formulation: 0.5% carboxymethylcellulose (sodium salt)

Special Features: None
No Observed Adverse Effect Level:
Maternal: General and Reproductive Toxicity: 10 mg/kg
Fetus: 10 mg/kg

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**	**10**	**30**	**60**
Dams				
Number of Animals:				
Toxicity	25	25	25	25
TK	3	9	9	9
TK (Bempedoic acid):				
C_{max} (μg/mL)				
GD 6	BLQ	22.4	122	242
GD 17	BLQ	10.6	123	220
AUC_{24h} (μg·h/mL)				
GD 6	NA	172	1260	3650
GD 17	NA	72.9	1330	3610

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	10	30	60
Dams (continued):				
t_{max} (h)				
GD 6	NA	1.00	1.00	1.13
GD 17	NA	1.00	4.00	2.00
TK (ESP15228):				
C_{max} (µg/mL)				
GD 6	BLQ	0.695	3.60	8.27
GD 17	BLQ	0.585	6.76	9.17
AUC_{24h} (µg·h/mL)				
GD 6	NA	7.46	54.3	150
GD 17	NA	5.36	88.3	180
t_{max} (h)				
GD 6	NA	4.00	8.00	8.00
GD 17	NA	1.00	4.00	2.00
Clinical Observations [a]				
Number Evaluated	25	25	25	25
Inappetence	-	-	-	3/3
Thin appearance	-	-	-	24/3
Number of Pregnant	25	24	24	25
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Aborted or with Total Resorption of Litter	1	0	2	11
Females with Viable Fetuses	24	24	22	14

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	10	30	60
Dams (continued):				
Body Weight (g) [b]				
GD 9	211.6	-	-9**	-14**
GD 20	293.4	-	-6	-17**
Body Weight Change (g) [b]				
GD 6 – 9	7.3	-29	-212**	-358**
GD 6 – 20	89.1	-	-16	-52**
Food Consumption (g/day) [b]				
GD 6 – 9	19.9	-5	-27**	-47**
GD 6 – 20	20.7	-	-11*	-29**
Gross Pathology	-	-	-	-
Corpora Lutea (number) [c]	13.1	13.4	12.3	12.0
Implantations (number) [d]	11.3	11.7	10.8	11.2
Preimplantation Loss (%) [c]	10.66	11.82	9.30	4.55
Viable Fetuses / Litter (number) [d]	10.4	10.5	9.5	5.8**
Organ Weight (g) [b,c]				
Gravid Uterine	62.1	-	-8	-15**
Resorptions (Early + Late, number) [d]	0.8	1.2	1.3	5.4**
Postimplantation Loss (%) [d]	11.76	9.07	15.35	48.99**
Fetal Body Weight (g) [b]				
Number of Litters Evaluated	24	24	22	14
Males	3.95	-	-7**	-18**
Females	3.71	-	-6	-17**
Males + Females	3.84	-	-6*	-18**
Fetal Sex Ratios (% Males/Animal) [c]	51.0	51.0	53.2	53.1

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	10	30	60
Litters				
Fetal Anomalies:				
Number of Litters Evaluated	24	24	22	14
Gross External				
Number of Fetuses Evaluated	261	253	227	145
External Anomalies	-	-	-	-
Visceral				
Number of Fetuses Evaluated	129	128	113	72
Visceral Anomalies	-	-	-	-
Skeletal [e]				
Number of Fetuses Evaluated	132	125	114	73
Skeletal Anomalies				
Cervical vertebra				
Neural arch, additional ossification center (V)	4	15**	14**	10**
Neural arch, incompletely ossified (V)	0	0	0	3*
Forelimb				
Humerus, bent (Mf)	0	2	13**	10**
Humerus, misshapen (Mf)	0	1	4*	0
Radius, bent (Mf)	0	0	6**	7**
Ulna, bent (Mf)	0	0	0	5**
Hindlimb				
Femur, bent (Mf)	0	0	5*	5**
Lumbar vertebra				
Neural arch, incompletely ossified (V)	1	0	6*	5*
Pectoral girdle				
Scapula, bent (Mf)	0	5*	18**	11**

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	10	30	60
Litters / Skeletal (continued)				
Rib				
Rib, bent (V)	2	20**	22**	14**
Rib, incompletely ossified (V)	0	2	10**	1
Skull				
Frontal bone, incompletely ossified (V)	0	4	14**	7**
Interparietal bone, incompletely ossified (V)	1	9*	13**	7**
Jugal, fused (V)	1	3	7*	9**
Jugal, incompletely ossified (V)	0	8**	13**	9**
Parietal bone, incompletely ossified (V)	3	16**	14**	10**
Squamosal, incompletely ossified (V)	2	5	9*	10**
Supra occipital bone, incompletely ossified (V)	3	14**	22**	12**
Thoracic vertebra				
Neural arch, incompletely ossified (V)	0	0	7**	4*
Total Skeletal Malformations				
Number of Litters	1	5	19**	11**
Number of Fetuses [f]	1	11	56	45

Asterisk(s) indicate statistical difference from control mean, * indicates p <0.05; ** indicates p <0.01.
- = No noteworthy findings; BLQ = Below the lower limit of quantitation (bempedoic acid, <20.0 ng/mL and ESP15228 <10.0 ng/mL); ESP15228 = Active phase 1 keto-metabolite of bempedoic acid; GD = gestation day, Mf = Malformation; NA = Not applicable; V = Variation.

[a] Number of times observed/Total number of animals affected.

[b] Group means are shown for controls. Percent differences from control are shown for treated groups. Statistical significance is based on actual data and not on percent difference.

[c] N = 24, 24, 22, and 14 for 0, 10, 30, and 60 mg/kg/day, respectively.

[d] N = 25, 24, 24, and 25 for 0, 10, 30, and 60 mg/kg/day, respectively.

[e] Reported as number of litters affected.

[f] Not statistically analyzed.

Report Title: ETC-1002: A Developmental Toxicity Study in Rabbits with a Toxicokinetic Evaluation

Design Similar to ICH 4.1.3:	Yes	**Duration of Dosing:**	GD 6 - 18	**Report Number:**	RR 1002-500-044
Species/Strain:	Rabbit/New Zealand White	**Day of Mating:**	GD 0	**Location in CTD:**	4.2.3.5.2-04
Age of Mating:	6 – 7 months	**Day of C-section:**	GD 29	**GLP Compliance:**	Yes
Date of First Dose:	[redacted] – [redacted] [redacted]20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral gavage	**Lot Number:**	[redacted]
Vehicle/Formulation:	0.5% carboxymethylcellulose (sodium salt)				
Special Features:	None				

No Observed Adverse Effect Level:

Maternal: General Toxicity: 50 mg/kg/day, Reproductive Toxicity: 80 mg/kg/day

Fetal: 80 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**	**20**	**50**	**80**
Dams				
Number of Animals:				
Toxicity	23	23	23	23
TK	4	4	4	4
TK (Bempedoic acid):				
C_{max} (μg/mL)				
GD 6	BLQ	34.3	102	254
GD 18	BLQ	48.7	134	292
AUC_{24h} (μg·h/mL)				
GD 6	NA	190	654	1910
GD 18	NA	394	1160	3770
t_{max} (h) [a]				
GD 6	NA	(1 – 4)	(1 – 4)	2 (1 – 4)
GD 18	NA	2 (1 – 2)	(1 – 8)	4 (2 – 8)

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	20	50	80
Dams (continued)				
TK (ESP15228):				
C_{max} (µg/mL)				
GD 6	BLQ	0.464	1.20	3.81
GD 18	BLQ	0.849	3.11	9.41
AUC_{24h} (µg·h/mL)				
GD 6	NA	3.13	9.85	33.9
GD 18	NA	8.02	25.8	136
t_{max} (h) [a]				
GD 6	NA	(1 – 4)	4 (1 – 4)	(1 – 8)
GD 18	NA	2 (1 – 4)	(4 – 8)	(4 – 8)
Clinical Observations [c]				
Number Evaluated	23	23	23	23
Few or absent feces	4/1	3/1	4/2	21/5
Number of Pregnant	22	23	22	21
Died or Sacrificed Moribund [b]	1	0	1	0
Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
Females with Viable Fetuses	21	23	21	21
Body Weight	-	-	-	-
Body Weight Change (kg) [d,e]				
GD 6 – 10	0.040	-30	-108	-105*
GD 19 – 21	0.034	47	71	165**
GD 6 – 19	0.230	-5	-39	-54**

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	20	50	80
Dams (continued)				
Food Consumption (g/day) [d,e]				
GD 6 – 10	156.5	-	-15*	-14**
GD 6 – 19	147.3	-	-15*	-19*
Number of Pregnant	21	23	21	21
Gross Pathology	-	-	-	-
Corpora Lutea (number)	11.5	10.2	10.2	10.9
Implantations (number)	9.3	9.2	9.2	9.5
Preimplantation Loss (%)	16.63	9.60	9.17	11.89
Viable Fetuses /litter (number)	8.9	8.9	8.5	9.1
Organ Weight [d]	-	-	-	-
Litters				
Resorptions (Early + Late, number)	0.4	0.3	0.7	0.4
Postimplantation Loss (%)	4.35	3.13	7.17	4.34
Fetal Body Weight [d]	-	-	-	-
Fetal Sex Ratios (% Males/Animal)	52.9	49.7	42.0	51.1

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	20	50	80
Litters (continued)				
Fetal Anomalies:				
Number Litters Evaluated	21	23	21	21
Number Fetuses Evaluated	187	205	179	191
Gross External Anomalies	-	-	-	-
Visceral Anomalies	-	-	-	-
Skeletal Anomalies	-	-	-	-

Asterisk(s) indicate statistical difference from control mean, * indicates p <0.05; ** indicates p <0.01.
- = No noteworthy findings; BLQ = Below the lower limit of quantitation bempedoic acid, <20.0 ng/mL and ESP15228, <10.0 ng/mL); ESP15228 = Active phase 1 keto-metabolite of bempedoic acid; GD = gestation day, NA = Not applicable.

[a] Median (minimum – maximum); median value only reported if it corresponds to actual collection interval

[b] The control female (#317) was euthanized in extremis on GD 15 and had clinical signs consisting of decreased activity and audible breathing. The female at 50 mg/kg (#350) was found dead on GD 23 and this death was not considered bempedoic acid-related.

[c] Number of times observed/Total number of animals affected.

[d] Group means are shown for controls. Percent differences from control are shown for treated groups. Statistical significance is based on actual data and not on percent difference.

[e] N = 21-22, 23, 22, and 21 for 0, 20, 50, and 80 mg/kg/day, respectively.

2.6.7.14　生殖発生毒性試験：　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験　　被験物質：ベムペド酸（JAN）

Report Title: ETC-1002: Toxic Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Rats
Design Similar to ICH 4.1.2: Yes　**Dosing Period:** GD 6 – LD 20　**Report Number:** RR 1002-500-042

Species/Strain: Rat/Wistar Han　**Day of Mating:** GD 0　**Location in CTD:** 4.2.3.5.3-01
Age of Mating: F0: 8 – 10 weeks　**Method of Administration:** Oral gavage　**Lot Number:** [redacted]
F1: PND 80 up to PND 100
Date of First Dose: Not reported　**Litter Culled:** 8 (4 males, 4 females)　**GLP Compliance:** Yes
Vehicle/Formulation: 0.5% carboxymethylcellulose (sodium salt)
Special Features: None
No Observed Adverse Effect Level:
F0 Females: General Toxicity: 10 mg/kg/day, Reproductive Toxicity: 5 mg/kg/day
F1 Pups: Growth, Survival, Behavior: 5 mg/kg/day, Postweaning Maturation, Reproduction: 20 mg/kg/day

Dose [a] (mg/kg/day)	**0 (Control)**	**0 (Control 2)**	**5**	**10**	**20**	**30**	**60**
F0 Females							
Number of Animals	25	25	25	25	25	25	25
Died or Euthanized	0	0	0	0	0	25	25
Pregnant	24	24	25	24	24	25	25
Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations [b] (gestation)							
Few or absent feces	-	-	-	-	-	-	42/13
Thin	-	-	-	-	-	14/5	53/9
Pale discolored skin	-	-	-	-	-	6/4	36/14
Decreased activity	-	5/1	-	-	-	2/1	6/4
Clinical Observations (lactation)	-	-	-	-	-	NA	NA

（Continued）

Dose[a] (mg/kg/day)	0 (Control)	0 (Control 2)	5	10	20	30	60
F0 Females (continued)							
Body Weight (g) [c]							
GD 20	293.0	289.9	2	-2	-5*	-13**	-23**
LD 4	239.4	239.1	-	-5*	-8**	NA	NA
Body Weight Change (g) [c]							
GD 6 – GD 20	80.5	83.1	2	-1	-16**	-46**	-84**
LD 0 – LD 21	43.7	42.8	-	-	-	NA	NA
Food Consumption (g) [c]							
GD 6 – GD 20	17.5	17.6	1	1	-7	-33**	-64**
LD 0 – LD 21	47.0	47.8	-	-	-18**	NA	NA
Duration of Gestation (days)	21.6	21.7	21.9	21.8	22.0	22.0*	22.5**
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-
F1 Litters (Preweaning)							
Number of Litters Evaluated	24	24	25	23	24	21	6
Number of Pups born/Litter	10.7	11.2	10.5	10.8	9.8	10.5	8.5
Number of Liveborn Pups/Litter	10.7	11.2	10.5	10.6	9.5*	9.5	5.8**
Stillborn Index (mean %/litter)	0.35	0.35	0.00	1.95	3.72	9.30**	33.72
Postnatal Survival to PND 4 (pups/litter)	10.4	11.1	10.4	9.0*	7.4**	NA	NA
Postnatal Survival to Weaning (PND 21) (pups/litter)	7.9	7.8	7.5	7.6	6.7**	NA	NA
Sex Ratio	-	-	-	-	-	-	-
Pup survival viability index (mean %/litter)	97.76	95.49	99.19	85.78**	57.74**	0.00**	0.00**

（Continued）

Dose[a] (mg/kg/day)	0 (Control)	0 (Control 2)	5	10	20	30	60
F1 Litters (Preweaning) (continued)							
Clinical Observations							
Decreased activity	1/1	1/1	5/3	2/2	15/14	3/3	-
Skin cold to touch	1/1	-	3/2	-	60/52	3/3	-
Skin discolored, gray	-	1/1	1/1	-	31/29	-	-
Body Weights (male + female, g) [c]							
PND 0	5.76	5.83	4	-6	-10**	-23**	-24**
PND 4 (preculling)	9.45	10.10	2	-6*	-19**	NA	NA
PND 28	79.07	82.71	1	-2	-9**	NA	NA
Air Righting (PND of Acquisition)	16.2	16.0	16.0	16.5**	16.1	NA	NA
Necropsy	-	-	-	-	-	NA	NA
F1 Males (Postweaning)							
Number Evaluated	25	25	25	24	25	NA	NA
Number Died or Euthanized Moribund	0	0	0	1	0	NA	NA
Clinical Observations	-	-	-	-	-	NA	NA
Premating Body Weight (g) [c]							
Week 1	112.1	116.3	-2	-3	-8*	NA	NA
Week 4	247.8	256.6	-3	-9*	-4	NA	NA
Week 7	341.0	345.3	-3	-5	-5*	NA	NA
Preputial Separation (days)	41.9	41.4	42.7	42.4	42.2	NA	NA
Motor Activity	-	-	-	-	-	NA	NA
Passive Avoidance (%)	92.0	92.0	96.0	66.7*	84.0	NA	NA

（Continued）

Dose[a] (mg/kg/day)	0 (Control)	0 (Control 2)	5	10	20	30	60
F1 Males (Postweaning) (continued)							
Number of Males Mated	25	25	25	24	24	NA	NA
Number of Fertile Males	25	23	24	22	23	NA	NA
Necropsy Observations	-	-	-	-	-	NA	NA
F1 Females (Postweaning)							
Number of Evaluated	25	25	25	25	25	NA	NA
Number of Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0	0	NA	NA
Clinical Observations	-	-	-	-	-	NA	NA
Premating Body Weight (g) [c]							
Week 1	99.1	101.4	-	-	-8**	NA	NA
Week 3	151.6	155.6	-	-	-5*	NA	NA
Gestation Body Weight Change (g, GD 0 - 13)	43.5	39.3	-	-	-	NA	NA
Age of Vaginal Opening (days)	33.2	32.0	32.1	32.3	32.9*	NA	NA
Motor Activity	-	-	-	-	-	NA	NA
Passive Avoidance (%)	88.0	92.0	92.0	68.0	80.0	NA	NA
Number of Females Mated	25	25	25	25	24	NA	NA
Number of Pregnant Females	25	23	24	23	23	NA	NA
Number of Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0	0	NA	NA
Necropsy	-	-	-	-	-	NA	NA
Cesarean Section Observations	-	-	-	-	-	NA	NA

Asterisk(s) indicate statistical difference from control mean, * indicates p <0.05; ** indicates p <0.01.

- = No noteworthy findings; F0 = Maternal/paternal generation; F1 = First generation; GD = gestation day, LD = Lactation day, NA = Not applicable, PND = Postnatal day.

[a] Due to excessive maternal toxicity and excessive pup mortality, all F0 females and surviving pups at 30 and 60 mg/kg/day were euthanized and 3 additional groups were added to the study: 0 (vehicle control 2), 5, and 20 mg/kg/day.

[b] Number of occurrences/number of animals affected.

[c] Group means are shown for controls. Percent differences from concurrent controls are shown for treated groups. Statistical significance is based on actual data and not on the percent differences.

2.6.7.15　幼若動物を用いた試験

2.6.7.15.1　幼若動物を用いた試験：重要な試験以外の試験　　被験物質：ベムペド酸（JAN）

Species / Strain	Method of Administration (Vehicle / Formulation)	Duration of Dosing (reversal)	Dose (mg/kg/day)	Number/ Sex/Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Report Number	Location in CTD
Rat/Wistar Han	Oral gavage (0.5% CMC)	28 days beginning on PND 15 (none)	0, 3, 10, 60/30[a]	5M/5F	NA	**≥10 mg/kg:** ↓ BW and BW gain; ↑ total cholesterol (F). **60/30 mg/kg:** Euthanized moribund on Day 12 (thin body condition and loss of skin elasticity, 1F); ↓ red cell mass (RBC, Hgb, and/or Hct), ↑ reticulocytes, ↓ lymphocytes, ↑ total cholesterol (M); ↑ liver weight.	RR 1002-500-054	4.2.3.5.4-01 （参考資料）

↓ = Decreased; ↑ = Increased; CMC = Carboxymethylcellulose; Hct = Hematocrit; Hgb = Hemoglobin; NA = Not applicable; PND = Postnatal day; RBC = Red blood cell.

[a] The high dose level was reduced to 30 mg/kg/day on Day 7 (PND 21), and the dose volume was reduced to 5 mL/kg to achieve a dose level of 30 mg/kg/day using the 6.0 mg/mL formulation for Days 7 through 14. The next formulation as prepared at 3.0 mg/mL and the dose volume was returned to 10 mL/kg on Day 15 (PND 29).

2.6.7.15.2　幼若動物を用いた試験：15日齢ラットにおける11週間反復経口投与毒性試験（6週間回復性）　被験物質：ベムペド酸（JAN）

Report Title: ETC-1002: An Oral Rat Juvenile Toxicity Study with a 6-Week Recovery Phase

Species/Strain: Rat/Wistar Han
Duration of Dosing: Up to 78 days (up to PND 92)
Report Number: RR 1002-500-055
Age at First Dose: PND 15
Duration of Postdose: Up to 41 days
Location in CTD: 4.2.3.5.4-02
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Method of Administration: Oral gavage
GLP Compliance: Yes
Lot Number: [redacted]

Vehicle/Formulation: 0.5% carboxymethylcellulose (sodium salt)

Special Features: Passive avoidance, auditory startle response and habituation, motor activity, bone growth and length, sexual maturation, estrous cyclicity, sperm analysis, and expanded neurohistopathology evaluations

No Observed Adverse Effect Level: 10 mg/kg/day

Dose (mg/kg/day)	**0**		**1**		**3**		**10**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals								
Toxicity	15	15	15	15	15	15	15	15
Recovery	15	15	15	15	15	15	15	15
TK	9	9	27	27	27	27	27	27
TK (Bempedoic acid):								
C_{max} (µg/mL)								
Day 1 (PND 15)	BLQ	BLQ	0.842	1.08	3.99	4.15	21.5	22.4
Day 14 (PND 28)	BLQ	BLQ	0.133	0.110	2.18	1.42	12.8	13.7
Day 76 (PND 90)	BLQ [a]	BLQ	0.107	0.217	1.85	1.94	11.5	13.0
AUC_{24h} (µg·h/mL)								
Day 1 (PND 15)	NA	NA	4.67	NA[c]	42.4	NA[c]	381	410
Day 14 (PND 28)	NA	NA	NA[b]	NA[b]	6.49	7.46	NA[c]	NA[c]
Day 76 (PND 90)	NA	NA	NA[b]	0.616	4.44	7.43	55.1	61.8

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**1**		**3**		**10**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
TK (ESP15228):								
C_{max} (µg/mL)								
Day 1 (PND 15)	BLQ	BLQ	0.016	0.025	0.106	0.186	0.933	1.09
Day 14 (PND 28)	BLQ	BLQ	BLQ	0.004	0.163	0.103	0.696	0.759
Day 76 (PND 90)	BLQ[a]	BLQ	BLQ	0.009	0.091	0.070	0.853	0.506
AUC_{24h} (µg·h/mL)								
Day 1 (PND 15)	NA	NA	NA[c]	0.149	NA[c]	NA[c]	15.7	17.8
Day 14 (PND 28)	NA	NA	NA[b]	NA[b]	NA[b]	NA[b]	NA[c]	NA[c]
Day 76 (PND 90)	NA	NA	NA[b]	NA[b]	NA[c]	0.291	4.66	3.30
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Functional Observational Battery Evaluation	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-
Sexual Maturation	-	-	-	-	-	-	-	-
Auditory Startle Habituation	-	-	-	-	-	-	-	-
Motor Activity	-	-	-	-	-	-	-	-
Passive Avoidance	-	-	-	-	-	-	-	-
Bone Growth – In-life	-	-	-	-	-	-	-	-
Sperm Evaluation	-	-	-	-	-	-	-	-

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		1		3		10	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued)								
Hematology [d]								
Number Examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Erythrocytes (10^6 cells/μL)	9.361	8.424	-	-	-	-	9.128	8.071
Hemoglobin (g/dL)	16.84	15.64	-	-	-	-	16.34	14.23**
Hematocrit (%)	55.66	50.04	-	-	-	-	53.29*	46.63*
Absolute Reticulocyte (10^3 cells/μL)	241.97	218.32	-	-	-	-	203.32**	219.24
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry [d]								
Number Examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Calcium (mg/dL)	-	11.76	-	-	-	-	-	12.41**
Total Protein (g/dL)	-	6.71	-	-	-	-	-	7.27**
Albumin (g/dL)	3.41	3.78	-	-	-	-	3.58*	4.06*
Globulin (g/dL)	-	2.93	-	-	-	-	-	3.21*
Cholesterol (mg/dL)	-	44.1	-	-	-	-	-	79.8**
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Bone Length Evaluation	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights [e]								
Number Examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Liver (g)	11.7805	6.8495	-	-	-	-	13	53**
Liver/Body Weight (%)	3.29863	3.20637	-	-	-	-	16**	57**
Liver/Brain Weight (%)	6.25627	3.83478	-	-	-	-	13*	54**

（Continued）

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		1		3		10	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued)								
Histopathology								
Number Examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Liver								
Hypertrophy, hepatocellular, panlobular								
minimal	0	0	0	0	0	0	0	5
Expanded Neurohistopathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Postdose Evaluation	-	-	-	-	-	-	-	-

Asterisk(s) indicate statistical difference from control mean, * indicates p <0.05; ** indicates p <0.01.
- = No noteworthy findings; BLQ = Below the limit of quantitation (bempedoic acid, <20.0 ng/mL; ESP15228, <10.0 ng/mL); ESP15228 = Active phase 1 keto-metabolite of bempedoic acid; NA = Not applicable, PND = Postnatal day.

[a] One control male (No. 9007) had measurable serum concentrations of bempedoic acid (93.0 ng/mL) and ESP15228 (45.5 ng/mL) on Day 76, all other samples from control animals were BLQ.

[b] AUC_{24h} not reported due to less than 3 consecutive quantifiable concentrations.

[c] AUC_{24h} not reported when %AUC extrapolation is >25%.

[d] Group means are shown.

[e] Group means are shown for controls.　Percent differences are shown for treated groups.　Statistical significance is based on actual data and not the percent differences.

2.6.7.16　局所刺激性試験

該当なし

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17.1　その他の毒性試験：重要な試験以外の試験（1）　被験物質：ベムペド酸（JAN）

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. Per Group	Noteworthy Findings	Report Number	Location in CTD
Binding assay: human PPAR isotypes Activity assay: CV-1 monkey kidney cell line expressing human PPAR isotypes	In vitro [bempedoic acid] (0.1% DMSO)	Binding assay: No applicable Activity assay: up to 16 hours	1 – 300 μmol/L	NA	Bindign assay: Statistically significant displacement of pan-ligands by bempedoic acid at 300 μmol/L only.　Bempedoic acid ↓ pan-ligand binding to PPARα by 38% and to PPARγ by 50%. No bempedoic acid-dependent displacement of pan-ligand with PPARδ. Activity assay: Significant ↑ in PPARα activity with bempedoic acid at ≥100 μmol/L without serum and at 300 μmol/L with serum. Magnitude of PPARα response was up to 56% of the reference agent GW7647 response and occurred at a concentration that was ≥2000-fold higher than the GW7647 concentration. Significant ↑ in PPARγ response to bempedoic acid at ≥30 μmol/L without serum and at ≥100 μmol/L with serum. Without serum, magnitude of the bempedoic acid PPARγ response was up to 62% of the Rosi response and occurred at a concentration that was ≥15- or 50-fold higher than the Rosi concentration. Bempedoic acid did not activate the PPARδ transfected cells at up to 300 μmol/L without or with serum.	RR 1002-100-001	4.2.3.7.3-01（参考資料）

（Continued）

2.6.7.17.1　　その他の毒性試験：重要な試験以外の試験（2）　　被験物質：ベムペド酸（JAN）

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. Per Group	Noteworthy Findings	Report Number	Location in CTD
HEK293T cells expressing human PPAR isotypes	In vitro [bempedoic acid or ESP15228] (0.1% DMSO)	16 hours	0.3 – 100 µmol/L	NA	Maximal ↑ in PPARα activity of bempedoic acid and ESP15228 were up to 3.3- and 3.0-fold of control, or 21% and 19% of the 16-fold increase by fenofibric acid. Maximal ↑ in PPARγ activity of bempedoic acid and ESP15228 were up to 4.0- and 5.9-fold of control, or 3% and 5% of the 115-fold increase by Rosi. Maximal ↑ in PPARδ activity of bempedoic acid and ESP15228 were up to 2.6- and 2.1-fold of control, or 7% and 5% of the 38-fold increase by GW0742.	RR 1002-100-006	4.2.3.7.3-02（参考資料）
NA	In silico (Bempedoic acid and [redacted])	NA	NA	NA	Negative for mutagenic potential (Class 5 structures) Conducted with: [redacted]	RR 1002-500-074	4.2.3.7.6-03（参考資料）

（Continued）

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. Per Group	Noteworthy Findings	Report Number	Location in CTD
Rat/Wistar	Oral gavage (0.5% CMC)	Up to 14 Days	0 100 300 (Three lots of Bempedoic acid)	20M	**100 mg/kg/day** **Lot [redacted]:**↓BW, FC, RBC, Hb, Hct, MCH, MCV; ↑Leu, Neu, Lym, Retic, Platelet, Mono, Eos, ALP, AST, ALT, GGT, Tbil, liver weight; hepatocellular hypertrophy, individual hepatocyte necrosis **Lot [redacted]:** Same as above **Lot [redacted]:** Same as above, and 1M death (Day 9); hepatocellular vacuolation, centrilobular necrosis, bile duct hyperplasia, spermatocyte/spermatid degeneration, sertoli cell vacuolation in animal that died **300 mg/kg/day** **Lot [redacted]:** 9M died or euthanized between Days 4 and 7; sane as above; Clinical signs (hunched posture, decreased activity, prostration, skin cold to the touch, unkempt appearance, and abnormal breathing); ↑SDH, liver weight; hepatocellular hypertrophy, individual hepatocyte necrosis, hepatocellular vacuolation, centrilobular necrosis, bile duct hyperplasia, spermatocyte/spermatid degeneration, sertoli cell vacuolation **Lot [redacted]:** 9M died between Days 4 and 7; same as above Toxicity and exposure profiles were similar among these lots of Bempedoic acid.	RR 1002-500-006	4.2.3.7.3-03（参考資料）

TK

Analyte	Dose (mg/kg)	Lot [redacted]		Lot [redacted]		Lot [redacted]	
		C_{max} (µg/mL)	AUC_{24h} (µg·h/mL)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{24h} (µg·h/mL)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{24h} (µg·h/mL)
Bempedoic acid	100	225	3220	272	3550	198	3200
ESP-15228	NA	13.7	213	13.0	226	10.8	215

（Continued）

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. Per Group	Noteworthy Findings	Report Number	Location in CTD
Rat/Wistar	Oral gavage (0.5% CMC)	Up to 5 Days + 9 Days (Recovery)	0, 300	18-68M	↓ BW, FC, morbidity/mortality (20%) within 5 days; surviving animals recovered after discontinuation of treatment. ↓ Glu (up to ~70%), ↑ FFA, lactic acid, and anion gap within 4-8 hours after first dose before the onset of morbidity. Changes in other clinical laboratory parameters (↑ ALP, AST, ALT, GGT, Tbil, SDH) only observed after Day 3 or 5 after the onset of morbidity. Changes in clinical laboratory parameters reversible after discontinuation of treatment; ↓ Reticulocyte; ↑ LDH ↑ Plasma glucagon; ↓ Plasma leptin, T3, T4	RR 1002-500-025	4.2.3.7.3-04（参考資料）
Rat/Wistar	Oral gavage (0.5% CMC)	3 Days	0, 100, 300	18M	**100 mg/kg/day** No deaths or drug-related clinical signs. Persistent ↓ Glu (up to 40%); ↑ Lactate, pyruvate, lactate:pyruvate ratio. ↑ Liver C16 acylcarnitine and C2 acylcarnitine; ↓ C4 acylcarnitine. **300 mg/kg/day** Same as above; ↓ BW, ↑ alanine.	RR 1002-500-030	4.2.3.7.3-05（参考資料）
Rat/Wistar Han	Oral gavage (0.5% CMC)	Up to 14 Days	0, 300/100[a] in each 3 vitamin B5 dietary group	15-42M	Three vitamin B5 dietary groups; low, normal, high. Moribundity/mortality, Clinical signs, ↓ BW, FC, Glu (up to 90% in moribund animals). ↑ Plasma FFA, β-HBA, AcAc. ↑ liver C16 acylcarnitine. Effects of high dietary vitamin B5 could not be discerned because of ↓ FC.	RR 1002-500-026	4.2.3.7.3-06（参考資料）

（Continued）

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. Per Group	Noteworthy Findings	Report Number	Location in CTD
Monkey/ cynomolgus	Oral gavage (0.5% CMC)	Up to 4 days (+7 to 10-day recovery)	200[b]	3M	Severe clinical signs and morbidity after 1 dose in 2 animals and after 2 or 3 daily doses in the third animal, correlating with severely ↓ Glu at 3.5 to 6.5 hours postdose. Administration of high carbohydrate nutritional supplements (fresh fruit and/or syrup) normalized blood glucose (≥50 mg/dL) and abolished clinical signs. Reversible BW loss. ↑ ALT, AST, urea nitrogen, Cr, proteinuria, glycosuria; ↓ NEFA, cholesterol, phosphorus, Alb, Glob 24 hours after the last dose; comparable to pretest after recovery period. These results confirm clinical intolerance/morbidity related to profound hypoglycemia and dissipation of clinical signs and full recovery were associated with nutritional supplementation and discontinuation of dosing. ↓ RBC, Hgb, Hct; ↑ Retic	RR 1002-500-027	4.2.3.7.3-07（参考資料）

↓ = Decrease; ↑ = Increase; AcAc = Acetoacetate; ALP = Alkaline phosphatase; ALT = Alanine aminotransferase; AST = Aspartate aminotransferase; β-HBA = β-hydroxybutyric acid; CMC = Carboxymethylcellulose; Cr = Creatinine; DMSO = Dimethyl sulfoxide; Eos = Eosinophil; ESP15228 = Active phase 1 keto-metabolite of bempedoic acid; FFA = Free fatty acid; GGT = Gamma-glutamyl transferase; Glob = Globulin; Glu = Glucose; Hct = Hematocrit; Hgb = Hemoglobin; LDH = Lactate dehydrogenase; Leu = Leukocytes; Lym = Lymphocytes; MCH = Mean corpuscular hemoglobin; MCV = Mean corpuscular volume; Mono = Monocytes; NA = Not applicable; NEFA = Non-esterified fatty acid; Neu = Neutrophil; PPAR = Peroxisome proliferator-activated receptor; RBC = Red blood cells; Retic = Reticulocytes; Rosi = Rosiglitazone; SDH = Sorbitol dehydrogenase; Tbil = Total bilirubin.

[a] Animals received 300 mg/kg/day through Day 4, and due to intolerance, 100 mg/kg/day thereafter for the remainder of the study.

[b] Two animals received a single oral dose and were maintained for an additional 10 days without treatment to assess reversibility of test article-related changes. The remaining animal received daily oral doses for 4 days and was maintained an additional 7 days without treatment to assess reversibility of test article-related changes.

2.6.7.17.2　その他の毒性試験：重要な試験

2.6.7.17.2.1 不純物の遺伝毒性試験（1）　　被験物質：　不純物A*　（JAN）

Report Title: 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)

Test for Induction of: Reverse mutation in bacteria　**Number of Independent Assays:** 3　**Report Number:** 509211

Species/Strains: *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, and TA1537*, Escherichia coli* WP2*uvrA*　**Number of Replicate Cultures:** 3　**Lot Number:** [redacted]

Metabolizing System: [redacted] induce rat liver S9　**Location in Module 4:** 4.2.3.7.6-01

Vehicles:
For Test Article: DMSO
For Positive Controls: Saline (sodium azide) or DMSO (ICR-191, 2-nitrofluorene, methylmethanesulfonate, 4-nitroquinoline N-oxide, 2-aminoanthracene)

Treatment: Experiment 1, direct plate assay with incubation for 48 ± 4 hours;
Experiment 2 & 3, pre-incubation assay with 30-minute pre-incubation and 48 ± 4 hours incubation　**GLP Compliance:** Yes

Cytotoxic Effects: Cytotoxicity at ≥ 164 µg/plate　**Date of Treatment:** [redacted] 20[redacted]

Genotoxic Effects: None

（Continued）

*新薬承認情報提供時に置き換え

Test Article	Dose (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD, N = 3 plates/dose)				
		Salmonella typhimurium				*Escherichia coli*
		TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
Experiment 1						
Without Metabolic Activation						
Solvent (DMSO)	0	15 ± 4	87 ± 8	11 ± 6	4 ± 1	26 ± 10
不純物A*	1.7	NA	86 ± 12	NA	NA	20 ± 2
	5.4	NA	111 ± 12	NA	NA	22 ± 5
	17	NA	104 ± 18	NA	NA	27 ± 7
	52	12 ± 8	109 ± 18	14 ± 3	6 ± 2	30 ± 9
	164	14 ± 7	116 ± 13	19 ± 4	5 ± 3	26 ± 8
	512	11 ± 6	99 ± 15	25 ± 5 n	3 ± 2	27 ± 2
	1600	12 ± 2 NP	67 ± 12 NP	8 ± 4 s, NP	3 ± 2 n, NP	36 ± 9 NP
	5000	11 ± 3 n, SP	68 ± 4 n, SP	6 ± 3 m, SP	2 ± 1 s, SP	29 ± 4 n, SP
Positive Control [a]	-	882 ± 24	813 ± 99	717 ± 28	584 ± 19	1612 ± 41
With Metabolic Activation						
Solvent (DMSO)	0	21 ± 5	84 ± 13	10 ± 2	8 ± 2	25 ± 6
不純物A*	1.7	NA	92 ± 13	NA	NA	30 ± 0
	5.4	NA	97 ± 13	NA	NA	22 ± 11
	17	NA	80 ± 10	NA	NA	32 ± 3
	52	23 ± 4	93 ± 5	18 ± 4	6 ± 6	28 ± 5
	164	21 ± 4	93 ± 15	12 ± 2	11 ± 1	36 ± 6
	512	23 ± 10	99 ± 17	29 ± 7	10 ± 2	31 ± 4
	1600	17 ± 4 NP	89 ± 9 NP	20 ± 10 n, NP	8 ± 2	42 ± 7 NP
	5000	16 ± 5 n, SP	59 ± 2 n, SP	21 ± 8 m, SP	3 ± 3 n, SP	37 ± 8 n, SP
Positive Control [b]	-	1117 ± 46	901 ± 14	247 ± 24	557 ± 92	230 ± 25

（Continued）

Test Article	Dose (μg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD, N = 3 plates/dose)				
		Salmonella typhimurium				*Escherichia coli*
		TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
Experiment 2						
Without Metabolic Activation						
Solvent (DMSO)	0	7 ± 3	73 ± 9	14 ± 8	8 ± 4	19 ± 1
不純物A*	52	13 ± 2	75 ± 12 n	22 ± 6	6 ± 2	34 ± 7
	164	14 ± 4 n	68 ± 5 s	14 ± 8 n	4 ± 1 n	30 ± 4 n
	512	0 ± 0 a	0 ± 0 a	0 ± 0 a	0 ± 0 a	0 ± 0 a
	1600	0 ± 0 a	0 ± 0 a	0 ± 0 a	0 ± 0 a	0 ± 0 a
	5000	0 ± 0 a, NP	0 ± 0 a,NP	0 ± 0 a, NP	0 ± 0 a,NP	0 ± 0 a, NP
Positive Control [a]	-	1342 ± 152	573 ± 50	783 ± 24	68 ± 17	142 ± 15
With Metabolic Activation						
Solvent (DMSO)	0	23 ± 7	83 ± 3	7 ± 3	10 ± 2	42 ± 3
不純物A*	52	26 ± 10	97 ± 9	19 ± 3	8 ± 3	47 ± 9
	164	20 ± 5 n	87 ± 7 n	17 ± 3 n	11 ± 1	48 ± 2 n
	512	e, MC	e, MC	e, MC	e, MC	e, MC
	1600	0 ± 0 a	0 ± 0 a	0 ± 0 a	0 ± 0 a	e, MC
	5000	0 ± 0 a, NP	0 ± 0 a, NP	0 ± 0 a, NP	0 ± 0 a, NP	e, NP, MC
Positive Control [b]	-	707 ± 11	1569 ± 44	154 ± 16	241 ± 20	382 ± 21

（Continued）

*新薬承認情報提供時に置き換え

Test Article	Dose (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD, N = 3 plates/dose)				
		Salmonella typhimurium				*Escherichia coli*
		TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
Experiment 3						
Without Metabolic Activation						
Solvent (DMSO)	0	18 ± 3	93 ± 18	21 ± 7	6 ± 2	34 ± 6
不純物A*	1.7	13 ± 2	104 ± 9	17 ± 4	10 ± 5	30 ± 4
	5.4	19 ± 2	102 ± 1	25 ± 10	9 ± 2	31 ± 4
	17	12 ± 3	105 ± 11	19 ± 4	10 ± 2	27 ± 8
	52	16 ± 5	105 ± 16 n	19 ± 1 n	7 ± 2	38 ± 4
	164	12 ± 3 n	86 ± 10 s	11 ± 3 s	6 ± 2 n	39 ± 6 n
	512	e, NP, MC	0 ± 0 a, NP	e, NP, MC	e, NP, MC	0 ± 0 a, NP
Positive Control [a]	-	936 ± 78	693 ± 43	818 ± 36	58 ± 9	94 ± 4
With Metabolic Activation						
Solvent (DMSO)	0	31 ± 4	104 ± 10	11 ± 2	11 ± 6	45 ± 4
不純物A*	1.7	30 ± 3	92 ± 9	12 ± 3	9 ± 4	30 ± 4
	5.4	21 ± 9	97 ± 17	12 ± 4	10 ± 1	41 ± 11
	17	25 ± 4	98 ± 7	9 ± 2	9 ± 6	37 ± 10
	52	20 ± 5	108 ± 12	15 ± 4	7 ± 4	40 ± 6
	164	22 ± 6 n	107 ± 13 n	23 ± 3 n	9 ± 1 n	50 ± 4 n
	512	e, NP, MC	e, NP, MC	e, NP, MC	9 ± 1 m, NP	46 ± 22 m, NP
Positive Control [b]	-	544 ± 86	2292 ± 119	186 ± 13	310 ± 49	150 ± 50

a = Bacterial background lawn absent; e = Bacterial background lawn extremely reduced; m = Bacterial background lawn moderately reduced; MC = Microcolonies; n = Normal bacterial background lawn; NP = No precipitate; NR = Not reported; s = Bacterial background lawn slightly reduced; SP = Slightly precipitate.

[a] TA98: 2-nitrofluorene, 10 µg/plate; TA100: methylmethanesulfonate, 650 µg/plate; TA1535: sodium azide, 5 µg/plate; TA1537: ICR-191, 2.5 µg/plate; WP2*uvrA*: 4-nitroquinoline N-oxide, 10 µg/plate.

[b] TA98: 2-aminoanthracene, 1 µg/plate direct plate assay (1 µg/plate preincubation assay); TA100: 2-aminoanthracene, 1 µg/plate direct plate assay (5 µg/plate preincubation assay); TA1535 and TA1537: 2-aminoanthracene, 2.5 µg/plate; WP2*uvrA*: 2-aminoanthracene, 15 µg/plate.

*新薬承認情報提供時に置き換え

Report Title: 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)

Test for Induction of: Reverse mutation in bacteria

Number of Independent Assays: 2

Report Number: 510192

Species/Strains: *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, and TA1537*, Escherichia coli* WP2*uvrA*

Number of Replicate Cultures: 3

Lot Number: [redacted]

Metabolizing System: [redacted]-induced rat liver postmitochondrial supernatant

Location in Module 4: 4.2.3.7.6-02

Vehicles: For Test Article: DMSO

For Positive Controls: Saline (sodium azide) or DMSO (ICR-191, 2-nitrofluorene, methylmethanesulfonate, 4-nitroquinoline N-oxide, 2-aminoanthracene)

Treatment: Experiment 1: direct plate assay, incubation for 48 ± 4 hours

Experiment 2: pre-incubation assay, pre-incubation for 30 minutes with incubation for 48 ± 4 hours

GLP Compliance: Yes

Cytotoxic Effects: Cytotoxicity at ≥ 52 μg/plate

Date of Treatment: [redacted] 20[redacted]

Genotoxic Effects: None

（Continued）

Test Article	Dose (μg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD, N = 3 plates/dose)				
		Salmonella typhimurium				*Escherichia coli*
		TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
Experiment 1						
Without Metabolic Activation						
Solvent (DMSO)	0	20 ± 3	93 ± 18	8 ± 5	7 ± 7	33 ± 9
不純物C*	1.7	NA	106 ± 18	NA	NA	33 ± 3
	5.4	NA	98 ± 9	NA	NA	33 ± 12
	15	NA	99 ± 7	NA	NA	26 ± 10
	52	12 ± 2	94 ± 14	21 ± 9	7 ± 3	29 ± 8
	164	15 ± 2	84 ± 12	10 ± 5	5 ± 4	38 ± 4
	512	21 ± 6	84 ± 11	11 ± 6	4 ± 3	30 ± 1
	1600	15 ± 5	32 ± 5	15 ± 11	4 ± 1	32 ± 5
	5000	18 ± 2 n, NP	31 ± 10 n, NP	15 ± 1 n, NP	5 ± 2 n, NP	31 ± 10 n, NP
Positive Control [a]		673 ± 82	794 ± 64	807 ± 42	804 ± 94	1712 ± 112
With Metabolic Activation						
Solvent (DMSO)	0	16 ± 3	91 ± 4	8 ± 4	9 ± 2	31 ± 7
不純物C*	1.7	NA	96 ± 16	NA	NA	35 ± 13
	5.4	NA	95 ± 4	NA	NA	35 ± 7
	15	NA	109 ± 10	NA	NA	32 ± 3
	52	18 ± 10	93 ± 14	18 ± 5	8 ± 4	36 ± 8
	164	21 ± 1	95 ± 14	12 ± 3	9 ± 4	34 ± 1
	512	18 ± 7	109 ± 10	13 ± 5	7 ± 3	36 ± 5
	1600	19 ± 5	87 ± 9	14 ± 10	6 ± 5	32 ± 3
	5000	17 ± 9 n, NP	92 ± 5 n, NP	13 ± 1 n, NP	4 ± 2 n, NP	37 ± 7 n, NP
Positive Control [b]	-	1334 ± 168	1742 ± 79	197 ± 23	296 ± 45	206 ± 11

（Continued）

*新薬承認情報提供時に置き換え

Test Article	Dose (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD, N = 3 plates/dose)				
		Salmonella typhimurium				*Escherichia coli*
		TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
Experiment 2						
Without Metabolic Activation						
Solvent (DMSO)	0	15 ± 6	69 ± 13	13 ± 3	5 ± 2	19 ± 4
不純物C*	52	18 ± 8	59 ± 7 s	10 ± 4 s	4 ± 0 s	20 ± 5
	164	17 ± 8	63 ± 16 s	7 ± 3 s	4 ± 1 s	27 ± 2
	512	17 ± 6	62 ± 13 s	9 ± 6 s	6 ± 2 m	18 ± 1
	1600	18 ± 1	57 ± 10 m	10 ± 4 m	3 ± 2 m	22 ± 2
	5000	16 ± 6 n, NP	59 ± 6 m, NP	10 ± 2 m, NP	5 ± 2 m, NP	22 ± 4 n, NP
Positive Control [a]	-	1001 ± 33	569 ± 82	954 ± 65	62 ± 8	193 ± 29
With Metabolic Activation						
Solvent (DMSO)	0	32 ± 6	76 ± 4	11 ± 1	8 ± 4	21 ± 3
不純物C*	52	27 ± 4	85 ± 1	15 ± 3	9 ± 2	27 ± 4
	164	26 ± 7	69 ± 6	11 ± 1	10 ± 2	26 ± 4
	512	22 ± 4	77 ± 20 n	9 ± 2 n	5 ± 0	27 ± 5
	1600	23 ± 7	67 ± 4 s	12 ± 1 s	3 ± 2	29 ± 2
	5000	17 ± 2 n, NP	66 ± 5 s, NP	13 ± 5 s, NP	5 ± 5 n, NP	35 ± 12 n, NP
Positive Control [b]	-	744 ± 62	2177 ± 116	194 ± 1	280 ± 14	372 ± 22

m = Bacterial background lawn moderately reduced; n = Normal bacterial background lawn; NP = No precipitate; s = Bacterial background lawn slightly reduced.
[a] TA98: 2-nitrofluorene, 15 µg/plate; TA100: methylmethanesulfonate, 650 µg/plate; TA1535: sodium azide, 5 µg/plate; TA1537: ICR-191, 2.5 µg/plate (direct plate assay) or 2-nitrofluorene, 10 µg/plate (pre-incubation assay); WP2*uvrA*: 4-nitroquinoline N-oxide, 10 µg/plate.
[b] TA98: 2-aminoanthracene, 1 µg/plate, TA100: 2-aminoanthracene, 1 µg/plate (direct plate assay) or 5 µg/plate (pre-incubation assay); TA1535, TA1537: 2-aminoanthracene, 2.5 µg/plate; WP2*uvrA*: 2-aminoanthracene, 15 µg/plate.

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17.3　その他の毒性試験：併用投与試験（重要な試験以外の試験）

Species / Strain	Method of Administration (Vehicle / Formulation)	Duration of Dosing (reversal)	Dose (mg/kg/day) [a]	Number/ Sex/Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Report Number	Location in CTD
Rat/Wistar Han	Oral gavage (0.5% CMC) [b]	GD 6 – 17 (none)	0/0 0/500 3/250 10/250 30/500	5F	30/500	**30/500 mg/kg/day:** ↓BW, BW gain, FC during GD 6 - 9. No developmental toxicity based on uterine implantation data, fetal sex ratios, fetal BW, or fetal external examinations.	RR 1002-500 -067	4.2.3.7.7-03 (参考資料)
Monkey/ Cynomolgus	Oral gavage (0.5% CMC)	13 Weeks [c] (4 Weeks)	0 60/0 0/40 10/40 30/40 60/40	5M, 5F	none	**60 mg/kg/day (bempedoic acid alone):** No deaths, clinical signs; ↓ Retic, TP, Alb, Cholesterol, HDL-C, Glob, phosphorus; ↑ Cr **40 mg/kg/day (atorvastatin alone):** No deaths; red/watery feces, dehydration; ↑ Neu, Mono, fibrinogen; ↓ TP, Alb, Glob, Cholesterol, HDL-C **≥10/40 mg/kg/day:** Deaths/euthanasia[d]; red/watery/mucoid feces, inappetence, thin/unkept appearance, decreased activity, hunched posture, dehydration; BW loss in individual animals; ↑ Neu, Mono, fibrinogen; ↓ Glu, TP, Alb, Glob, Cholesterol, HDL-C, urea nitrogen, phosphorus, ↑ Cr; hepatocellular vacuolation; hemorrhage and inflammation, mucosal gland dilatation/inflammation in large intestine; lymphoid depletion in several lymphoid tissues. Secondary changes included adrenal cortical hypertrophy, ↓ pancreatic acinar cells secretory depletion. **≥30/40 mg/kg/day:** ↑ ALT, AST; tan discoloration in liver; hepatocellular hypertrophy, necrosis. **60/40 mg/kg/day:** Renal tubular degeneration/necrosis, vacuolation, ↓ Retic, bone marrow cellularity.	RR 1002-500 -060	4.2.3.7.7-05

(Continued)

Day 1 Mean Combined-Sex Toxicokinetic Parameters						
Dose (mg/kg/day)	**Parameter**	**Analyte [e]**				
		Bempedoic acid	**ESP15228**	**Atorvastatin**	**2-Hydroxyatorvastatin**	**4-Hydroxyatorvastatin**
60/0	C_{max} [g]	197	14.3	BLQ	BLQ	BLQ
	AUC_{24h} [g]	2349	240	NA	NA	NA
	t_{max} (h) [f]	3 (1-4)	21 (8-24)	NA	NA	NA
0/40	C_{max} [g]	BLQ	BLQ	153	106	18.4
	AUC_{24h} [g]	NA	NA	1108	996	158
	t_{max} (h) [f]	NA	NA	3 (1-8)	3 (2-8)	4 (2-8)
10/40	C_{max} [g]	29.1	2.56	122	126	13.4
	AUC_{24h} [g]	279	35.7	797	961	97.2
	t_{max} (h) [f]	3 (1-4)	4 (2-8)	4 (1-8)	3 (1-4)	4 (2-8)
30/40	C_{max} [g]	74.4	8.66	134	137	14.6
	AUC_{24h} [g]	903	136	920	1136	150
	t_{max} (h) [f]	5 (1-24)	12 (1-24)	2 (1-4)	3 (1-4)	4 (2-12)
60/40	C_{max} [g]	197	16.7	152	158	15.0
	AUC_{24h} [g]	2465	301	1067	1378	159
	t_{max} (h) [f]	2 (1-4)	19 (4-24)	3 (1-4)	3 (2-4)	4 (2-8)

↓ = Decrease; ↑ = Increase; Alb = Albumin; ALT = Alanine aminotransferase; AST = Aspartate aminotransferase; BLQ = Below the limit of quantitation; CMC = Carboxymethylcellulose; Cr = Creatinine; ESP15228 = Active phase 1 keto-metabolite of bempedoic acid; GD = Gestation day; Glob = Globulin; HDL-C = High density lipoprotein cholesterol; Mono = Monocytes; NA = Not applicable; Neu = Neutrophil; Retic = Reticulocytes; TP = Total protein.

[a] Bempedoic acid/atorvastatin or ezetimibe dose levels.

[b] Vehicle for bempedoic acid: 0.5% high viscosity carboxymethylcellulose (aqueous), dose volume = 5 mL/kg; vehicle for ezetimibe: 0.5% low viscosity carboxymethylcellulose (aqueous), dose volume = 5 mL/kg.

[c] Dosing discontinued on Day 6 and study terminated on Day 20 due to severe toxicity observed in all dose groups given the bempedoic acid/atorvastatin combination.

[d] One male at 10/40 mg/kg/day was moribund and euthanized on Day 8. At 30/40 mg/kg/day, 1 male and 2 females were moribund and euthanized on Day 8, 1 male was moribund and euthanized on Day 10, and 2 males were moribund and euthanized on Day 13. At 60/40 mg/kg/day, 1 female was moribund and euthanized on Day 6, 1 male and 1 female were moribund and euthanized and 2 females were found dead on Day 7, 1 female was moribund and euthanized on Day 10, and 1 male was moribund and euthanized on Day 13.

[e] Serum concentrations of bempedoic acid, ESP15228, atorvastatin, 2-hydroxyatorvastatin, and 4-hydroxyatorvastation in samples collected 2 hours postdose from controls were below the lower limits of quantitation of 100 ng/mL, 50.00 ng/mL, 50 pg/mL, 50 pg/mL, respectively. N = 10.
[f] Values are median (minimum – maximum).
[g] Units for bempedoic acid and ESP15228 values are expressed as µg/mL or µg·h/mL, and units for atorvastatin, 2-hydroxyatorvastatin, and 4-hydroxyatorvastatin are expressed as ng/mL or ng·h/mL.

2.6.7.17.3　　その他の毒性試験：併用投与試験（重要な試験以外の試験）

Species / Strain	Method of Administration (Vehicle / Formulation)	Duration of Dosing (reversal)	Dose (mg/kg/day) [a]	Number/ Sex/Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Report Number	Location in CTD
Monkey/ Cynomolgus	Oral gavage (0.5% CMC)	14 Days (none)	0 0/20 30/5 30/10 30/20	2M, 2F	M: none F: 30/5	**20 mg/kg/day (atorvastatin alone):** No deaths; red/watery feces; ↑ ALT, AST ↓ Alb, Glob, Ca, A/G, Cholesterol, HDL-C, LDL-C; depletion of splenic red pulp **≥30/5 mg/kg/day:** Red/watery feces, inappetence; ↑ Neu, Mono, fibrinogen; ↓ red cell mass, Retic; ↓ Alb, Glob, Ca, A/G, glucose, ALP; Cholesterol, HDL-C, LDL-C; depletion of thymic Lym,splenic germinal centers, pancreatic acinar cell secretory granules. **≥30/10 mg/kg/day:** Hunched posture; decreased activity; ↑ ALT, AST, Tbil; ↓ Na, Cl; depletion of splenic red pulp, ↓ bone marrow hematopoietic cellularity; hepatocellular hypertrophy, vacuolation, necrosis. **30/20 mg/kg/day:** 1F moribund and euthanized on Day 8; red/watery feces, hunched posture; decreased activity; ↑ ALP, ↓ Lym, Eos, P; tan liver discoloration	RR 1002-500 -064	4.2.3.7.7-06 （参考資料）

（Continued）

Combined-Sex Toxicokinetic Parameters									
Dose[a] (mg/kg/day)	Parameter	Analyte[b]							
		Bempedoic acid		ESP15228		Atorvastatin		2-Hydroxyatorvastatin	
		Day 1	Day 13	Day 1	Day 13	Day 1	Day 13	Day 1	Day 13
0/20	C_{max} [d]	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	66.1	94.0	48.1	106
	AUC_{24h} [d]	NA	NA	NA	NA	378	371	384	568
	t_{max} (h) [c]	NA	NA	NA	NA	1-4	1-2	1-8	1-2
30/5	C_{max} [d]	85.1	178	6.41	21.1	23.9	48.0	15.0	33.9
	AUC_{24h} [d]	829	2057	103	316	147	223	118	217
	t_{max} (h) [c]	1-4	1-4	4-24	1-4	1-4	1-4	1-4	1-2
30/10	C_{max} [d]	101	173	11.7	21.0	46.9	144.6	27.6	84.2
	AUC_{24h} [d]	1080	1685	200	299	260	945	266	749
	t_{max} (h) [c]	1-2	1-2	1-24	2-4	1-2	1	1-4	1-4
30/20[e]	C_{max} [d]	62.4	144	8.31	15.1	82.0	120	59.6	215
	AUC_{24h} [d]	905	1956	156	281	456	628	421	1018
	t_{max} (h) [c]	1-4	2	4-24	0-2	1-4	1-2	1-4	1-2

↓ = Decrease; ↑ = Increase; A/G = Albumin/Globulin; Alb = Albumin; ALP = Alkaline phosphatase; ALT = Alanine aminotransferase; AST = Aspartate aminotransferase; BLQ = Below the limit of quantitation; CMC = Carboxymethylcellulose; Eos = Eosinophil; ESP15228 = Active phase 1 keto-metabolite of bempedoic acid; Glob = Globulin; HDL-C = High density lipoprotein cholesterol; LDL-C = Low density lipoprotein cholesterol; Lym = Lymphocytes ; Mono = Monocytes; NA = Not applicable; Neu = Neutrophil; Retic = Reticulocytes; Tbil = Total bilirubin.

[a] Bempedoic acid/atorvastatin dose levels.

[b] Serum concentrations of bempedoic acid, ESP15228, atorvastatin, and 2-hydroxyatorvastatin in samples collected 2 hours postdose from controls were below the lower limits of quantitation of 100 ng/mL, 50.0 ng/mL, 50 pg/mL, and 50 pg/mL, respectively. N = 3-4.

[c] Values are minimum – maximum.

[d] Units for bempedoic acid and ESP15228 values are expressed as µg/mL or µg·h/mL, and units for atorvastatin and 2-hydroxyatorvastatin are expressed as ng/mL or ng·h/mL.

[e] Day 13 toxicokinetic values are those on Day 9.

2.6.7.17.3.1 ラットにおける14日間反復経口併用投与毒性試験（重要な試験以外の試験）　被験物質：ベムペド酸/エゼチミブ（JAN）

Report Title: ETC-1002: A 14-day oral toxicity study in combination with ezetimibe in rats

Species/Strain: Rat/Wistar Han
Duration of Dosing: 14 days
Report Number: RR 1002-500-066
Age at First Dose: ~9 weeks
Duration of Postdose: None
Location in CTD: 4.2.3.7.7-01
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Method of Administration: Oral gavage
GLP Compliance: No
Vehicle/Formulation: bempedoic acid: 0.5% high viscosity carboxymethylcellulose (aqueous)
ezetimibe: 0.5% low viscosity carboxymethylcellulose (aqueous)
Lot Number: [redacted] (bempedoic acid)
[redacted] (ezetimibe)

Special Features: None

No Observed Adverse Effect Level: 30/750 mg/kg/day (male); 30/500 mg/kg/day (female)

Dose[a] (mg/kg/day)	**0 (Control)[b]**		**30/0**		**0/750**	**0/250**	**10/750**	**10/250**	**30/750**	**30/500**
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals										
Toxicity	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
TK	3	3	6	6	6	6	6	6	6	6
TK (Bempedoic acid):										
Day 14										
C_{max} (µg/mL)	NA[c]	NA[c]	79.6	113	NA	NA	15.7	14.7	69.2	139
AUC_{24h} (µg·h/mL)	NA[c]	NA[c]	612	1090	NA	NA	76.5	99.5	528	1260
t_{max} (h)	NA[c]	NA[c]	1	1	NA	NA	1	1	2	1
TK (ESP15228):										
Day 14										
C_{max} (µg/mL)	NA[c]	NA[c]	4.37	4.59	NA	NA	0.809	0.596	3.88	4.57
AUC_{24h} (µg·h/mL)	NA[c]	NA[c]	43.3	53.4	NA	NA	4.29	5.32	29.7	54.7
t_{max} (h)	NA[c]	NA[c]	1	1	NA	NA	2	1	2	1

（Continued）

Dose[a] (mg/kg/day)	**0 (Control)[b]**		**30/0**		**0/750**	**0/250**	**10/750**	**10/250**	**30/750**	**30/500**
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
TK (Ezetimibe):										
Day 14										
C_{max} (ng/mL)	NA[d]	NA[d]	NA	NA	217	127	101	131	57.9	437
AUC_{24h} (ng·h/mL)	NA[d]	NA[d]	NA	NA	721	572	344	1130	362	2150
t_{max} (h)	NA[d]	NA[d]	NA	NA	2	1	1	0	1	1
TK (Ezetimibe Glucuronide):										
Day 14										
C_{max} (ng/mL)	NA[e]	NA[e]	NA	NA	820	1890	1020	3220	6870	12600
AUC_{24h} (ng·h/mL)	NA[e]	NA[e]	NA	NA	8530	22800	11700	26600	71300	170000
t_{max} (h)	NA[e]	NA[e]	NA	NA	2	2	1	2	8	1
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (g)　　Day 14	312.2	216.1	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption (g/day) Day 14	18.9	13.8	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology										
Erythrocytes (10^6/μL)	8.954	8.774	8.301	8.007*	9.201	8.828	9.203	8.307	8.744	8.360
Hemoglobin (g/L)	16.50	16.14	15.11**	14.66**	16.73	16.30	16.61	15.22*	15.87	14.98*
Hematocrit (%)	52.12	50.59	47.50**	46.11**	53.18	50.43	53.84	47.84	50.53	47.51
Monocytes (10^3/μL)	0.136	0.148	0.223	0.208	0.139	0.144	0.176	0.160	0.224*	0.190
Platelets (10^3/μL)	832.0	874.3	1034.7**	892.6	850.9	837.8	961.4	874.3	985.1	909.2

（Continued）

Dose[a] (mg/kg/day)	**0 (Control) [b]**		**30/0**		**0/750**	**0/250**	**10/750**	**10/250**	**30/750**	**30/500**
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued)										
Coagulation										
APTT (s)	14.56	15.53	10.39**	9.93**	13.63	13.67	12.58	12.58**	12.06	9.69**
Clinical Chemistry										
ALP (U/L)	124.6	55.3	209.9**	141.3**	129.9	65.3	147.0	78.0	199.3**	129.6**
Total Bilirubin (mg/dL)	0.10	0.11	0.19**	0.20**	0.10	0.13	0.10	0.10	0.13	0.18**
Cholesterol (mg/dL)	60.3	59.3	112.1**	139.8**	56.6	47.6	57.3	79.6*	87.9	112.4**
Triglycerides (mg/dL)	76.0	45.0	70.6	243.3**	71.8	47.3	61.4	48.6	69.1	155.1**
Albumin (g/dL)	3.41	3.63	3.92**	4.19**	3.38	3.57	3.53	3.89	3.86**	4.17**
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights [f]										
Liver										
Absolute (g)	9.6457	6.6493	61**	67**	-4	-2	8	25**	51**	49**
Body weight ratio (g/100 g body weight)	3.38619	3.52222	70**	70**	-5	-3	9*	27**	58**	53**
Brain weight ratio (g/g brain weight)	5.13116	3.70413	65**	69**	-6	-2	6	27**	53**	51**
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

（Continued）

Dose[a] (mg/kg/day)	0 (Control)[b]		30/0		0/750	0/250	10/750	10/250	30/750	30/500
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued)										
Histopathology [g]										
Number Examined	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Liver										
Hypertrophy, hepatocellular, panlobular										
minimal	0	0	1	3	1	0	6	3	3	2
mild	0	0	8	5	0	0	1	1	6	6

Asterisk(s) indicate statistical difference from control mean, * indicates p <0.05; ** indicates p <0.01,
- = No noteworthy findings; ESP15228 = Active phase 1 keto-metabolite of bempedoic acid; NA = Not applicable.
[a] Bempedoic acid/ezetimibe dose levels.
[b] 0.5% high viscosity carboxymethylcellulose (aqueous) and 0.5% low viscosity carboxymethylcellulose (aqueous)
[c] All samples below the lower limits of quantitation (<100 ng/mL for bempedoic acid; <50 ng/mL for ESP15228)
[d] Samples from 4 of 6 control animals above the lower limit of quantitation (0.200 ng/mL), but less than 1% of the average 2-hour postdose concentration in animals receiving ezetimibe alone.
[e] All samples below the lower limit of quantitation (≤1 ng/mL). Since ezetimibe glucuronide concentrations are typically much higher than ezetimibe concentrations, the low levels of ezetimibe in control samples were considered background.
[f] Group means are shown for controls. Percent differences are shown for treated groups. Statistical significance is based on actual data and not on percent differences.
[g] Number of animals affected.

2.6.7.17.4　その他の毒性試験：併用投与試験（重要な試験）

2.6.7.17.4.1　ラットにおける13週間反復経口併用投与毒性試験（4週間回復性）　　被験物質：ベムペド酸/エゼチミブ（JAN）

Report Title: ETC-1002: A 91-Day Oral Toxicity Study in Combination with Ezetimibe in Rats with a 28-Day Recovery Period

Species/Strain: Rat/Wistar Han
Age at First Dose: 8 weeks
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Duration of Dosing: 91 days
Duration of Postdose: 28 days
Method of Administration: Oral gavage
Report Number: RR 1002-500-061
Location in Module 4: 4.2.3.7.7-02
GLP Compliance: Yes
Lot Number: [redacted] (bempedoic acid)
[redacted] (ezetimibe)

Vehicle/Formulation: bempedoic acid: 0.5% CMC (sodium salt) – high viscosity in distilled water, 6.7 mL/kg (Days 1-15); 5 mL/kg (Days 16-91)
ezetimibe: 0.5% CMC (sodium salt) – low viscosity in distilled water, 6.7 mL/kg (Days 1-15); 5 mL/kg (Days 16-91)

Special Features: None

No Observed Adverse Effect Level [a]: 30/750 mg/kg/day for males and 30/250 mg/kg/day for females.

Dose[a] (mg/kg/day)	**0/0**		**30/0**		**0/750**	**0/250**	**30/150**	**30/50**	**30/375**	**30/125**	**30/750**	**30/250**
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals												
Toxicity	15[b]	15[b]	15[b]	15[b]	15[b]	15[b]	15[b]	15[b]	15[b]	15[b]	15[b]	15[b]
TK	3	3	6	6	9	9	9	9	9	9	9	9
TK (Bempedoic acid):												
C_{max} (μg/mL)												
Day 1	BLQ	BLQ	92.0	146	BLQ	BLQ	108	133	108	167	111	133
Day 28	BLQ	BLQ	76.3	85.2	BLQ	BLQ	94.8	111	78.6	84.2	64.9	99.4
Day 91	BLQ	BLQ	58.4	108	BLQ	BLQ	74.6	91.2	87.2	86.8	89.3	125[c]
AUC_{24h} (μg·h/mL)												
Day 1	NA	NA	1330	1220	NA	NA	1160	1260	1260	1490	1160	1280
Day 28	NA	NA	579	737	NA	NA	587	844	517	574	297	518
Day 91	NA	NA	356	925	NA	NA	511	730	447	698	475	800[c]

（Continued）

Dose[a] (mg/kg/day)	0/0		30/0		0/750	0/250	30/150	30/50	30/375	30/125	30/750	30/250
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
TK (ESP15228):												
C_{max} (μg/mL)												
Day 1	BLQ	BLQ	8.63	3.07	BLQ	BLQ	8.33	4.60	6.29	3.48	6.60	3.93
Day 28	BLQ	BLQ	4.79	4.44	BLQ	BLQ	5.93	5.22	4.87	3.11	3.26	3.57
Day 91	BLQ	BLQ	4.95	6.43	BLQ	BLQ	5.85	4.74	5.09	4.49	5.23	5.45
AUC_{24h} (μg·h/mL)												
Day 1	NA	NA	139	48.8	NA	NA	110	58.2	107	59.4	115	51.4
Day 28	NA	NA	39.6	40.5	NA	NA	46.3	48.3	37.1	29.6	22.6	27.8
Day 91	NA	NA	31.0	62.7	NA	NA	45.7	53.9	35.6	43.3	38.3	47.4
TK (Ezetimibe):												
C_{max} (ng/mL)												
Day 1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	42.7	41.9	12.0	67.8	34.0	69.6	136	57.4
Day 28	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	28.0	17.3	8.57	36.3	115	24.0	70.7	36.5
Day 91	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	59.8	13.3	18.7	14.1	33.9	15.3	57.4	27.5[c]
AUC_{24h} (ng·h/mL)												
Day 1	NA	NA	NA	NA	232	222	80.8	165	314	232	922	240
Day 28	NA	NA	NA	NA	169	105	109	321	308	136	339	167
Day 91	NA	NA	NA	NA	416	154	103	113	264	138	333	297[c]
TK (Ezetimibe Glucuronide):												
C_{max} (ng/mL)												
Day 1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	592	722	897	1280	1080	1630	1380	1680
Day 28	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	552	1400	3390	6140	2390	4670	1280	8090
Day 91	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	506	1780	1470	4900	1230	9780	1660	18500[c]

（Continued）

Dose[a] (mg/kg/day)	0/0		30/0		0/750	0/250	30/150	30/50	30/375	30/125	30/750	30/250
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
TK (Ezetimibe Glucuronide) (continued):												
AUC_{24h} (ng·h/mL)												
Day 1	NA	NA	NA	NA	5790	5420	8270	8820	17900	16500	20300	10000
Day 28	NA	NA	NA	NA	5230	9650	20400	49600	19800	48800	14200	52000
Day 91	NA	NA	NA	NA	6110	14200	10700	63300	13800	66800	15300	130000[c]
Noteworthy Findings												
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology [d]												
Number Examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Hemoglobin (g/dL)	16.41	15.99	15.36**	14.14**	16.31	16.17	15.43**	14.06**	15.22**	14.40**	14.78**	13.93**
MCH (pg)	17.90	18.28	16.63**	16.38**	17.84	18.24	17.03	16.70**	16.84**	16.98**	16.83*	17.04*
MCV (fL)	56.75	58.59	54.32*	53.89**	57.35	58.54	55.29	54.67**	54.77*	55.77**	54.30*	56.14
RDW (%)	12.37	11.02	13.56**	13.43**	12.19	10.96	13.55*	13.10**	12.81	12.84**	13.96*	13.35**
Platelets (10^3 cells/μL)	785.3	839.6	991.8**	931.8	786.6	803.5	978.8**	1012.6	1042.4**	991.3	1017.8**	984.0

（Continued）

Dose[a] (mg/kg/day)	0/0		30/0		0/750	0/250	30/150	30/50	30/375	30/125	30/750	30/250
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued)												
Coagulation [d]												
Number Examined	10	10	10	9	10	10	10	10	9	10	10	10
APTT (s)	19.62	17.68	14.38*	12.02**	19.02	15.95	14.48**	14.23*	14.92**	12.88**	15.90*	15.74*
PT (s)	-	16.77	-	15.08**	-	16.90	-	15.09**	-	15.33*	-	17.27
Fibrinogen (mg/dL)	296.3	-	291.4	-	265.0**	-	236.5**	-	223.8**	-	236.3**	-
Clinical Chemistry [d]												
Number Examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
ALP (U/L)	78.8	31.8	145.3**	71.0**	78.0**	47.8*	131.6	59.1**	133.8**	71.6**	126.6**	64.9**
Albumin (g/dL)	3.36	3.88	3.97**	4.60**	3.39	3.92	3.78**	4.61**	3.84**	4.47**	3.77**	4.32**
A/G (ratio)	1.08	1.20	1.26**	1.34**	1.15	1.20	1.31**	1.33*	1.32**	1.33*	1.34**	1.30
Calcium (mg/dL)	12.20	12.15	13.08**	13.63**	11.97	12.57	12.63	13.48**	12.60	13.31**	12.54	13.23**
Cholesterol (mg/dL)	-	35.4	-	120.0**	-	44.9	-	110.3**	-	105.5**	-	119.2**
Triglycerides (mg/dL)	-	47.0	-	133.3**	-	47.6	-	134.8**	-	93.8	-	437.4*
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights [e]												
Number Examined	10	10	10	10	10[f]	10	10	10	10	10	10[f]	10
Liver (g)	10.771	6.2551	94**	107**	-1	4	65**	104**	74**	95**	66**	112**
Liver/Body Weight (%)	2.64801	2.92083	103**	113**	-1	4	89**	111**	91**	104**	85**	114**
Liver/Brain Weight (%)	5.39647	3.49722	108**	108**	4	6	73**	107**	78**	94**	72**	108**

（Continued）

Dose[a] (mg/kg/day)	0/0		30/0		0/750	0/250	30/150	30/50	30/375	30/125	30/750	30/250
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued)												
Histopathology [g]												
Number Examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Hypertrophy, hepatocellular, centrilobular												
mild	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
moderate	0	0	9	9	0	0	10	9	9	10	10	10
marked	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Eosinophilic change												
mild	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0
moderate	0	0	9	9	0	0	10	9	9	10	9	10
marked	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Postdose Evaluation												
Number Examined	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Hematology [d]												
MCH (pg)	17.74	18.10	16.62	17.14	-	-	-	17.16	16.58	-	-	-
MCV (fL)	57.14	58.64	55.56	55.66	-	-	-	56.46	55.06	-	-	-
RDW (%)	13.52	10.94	14.16	14.78**	-	-	-	13.44**	-	12.74**	-	12.56*
Platelets (10^3 cells/µL)	846.6	885.0	-	-	-	-	-	-	962.6	-	-	-
Coagulation [d]												
APTT (s)	19.00	18.88	-	-	-	-	-	-	-	-	17.76	17.52
Clinical Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

（Continued）

Asterisk(s) indicate statistical difference from 0/0 control mean, * indicates p <0.05; ** indicates p <0.01.
- = No noteworthy findings; BLQ = Below the limit of quantitation (bempedoic acid, <20.0 ng/mL; ESP15228, <10.0 ng/mL; ezetimibe, <0.200 or 0.400 ng/mL; ezetimibe glucuronide, <1.00 or 2.00 ng/mL); CMC = Carboxymethylcellulose. ESP15228 = Active phase 1 keto-metabolite of bempedoic acid; NA = Not applicable; RDW = Red cell distribution width.

[a] Dose levels presented as bempedoic acid/ezetimibe.
[b] Five animals were maintained for a 4-week recovery period.
[c] TK parameters estimated excluding the inconsistent 2 hour ezetimibe serum concentration form animal 20504 on Day 91.
[d] Group means are shown.
[e] Group means are shown for controls. Percent differences are shown for treated groups. Statistical significance is based on actual data and not the percent differences.
[f] Only 9 animals were available for liver-to-brain weight ratio calculations because brain weight was excluded from one animal in each group due to presumptive error.
[g] Reported as number observed.

2.6.7.17.4.2　ラットにおける胚・胎児発生に関する併用投与試験　　被験物質：ベムペド酸/エゼチミブ（JAN）

Report Title: ETC-1002 and Ezetimibe: A Combination Oral Study for Effects on Embryo-Fetal Development in Rats with a Toxicokinetic Evaluation

Species/Strain: Rat/Wistar Han
Duration of Dosing: GD 6 – 17
Report Number: RR 1002-500-062
Design Similar to ICH 4.1.3: Yes
Day of Mating: NA
Location in Module 4: 4.2.3.7.7-04
Age at Initial Dose: 8 – 10 weeks
Day of C-section: [redacted] 20[redacted]
GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Method of Administration: Oral gavage
Lot Number: [redacted] (bempedoic acid)
[redacted] (ezetimibe)

Vehicle/Formulation: bempedoic acid: 0.5% carboxymethylcellulose (sodium salt) – high viscosity in distilled water, 5 mL/kg
ezetimibe: 0.5% carboxymethylcellulose (sodium salt) – low viscosity in distilled water, 6.7 mL/kg

Special Features: Skeletal malformations were increased in all groups that received bempedoic acid at 30 mg/kg/day (consistent with those observed in bempedoic acid embryo-fetal developmental study).

Dose [a] (mg/kg/day)		**0/0**	**30/0**	**0/183**	**0/720**	**30/183**	**30/720**
Dams							
Number of Animals:							
Toxicity		23	23	23	23	23	23
TK		4	12	12	12	12	12
TK (Bempedoic acid):							
C_{max} (µg/mL)	GD 17	BLQ	149	BLQ	BLQ	144	146
AUC_{24h} (µg·h/mL)	GD 17	NA	1420	NA	NA	1300	1050
TK (ESP15228):							
C_{max} (µg/mL)	GD 17	BLQ	7.68	BLQ	BLQ	6.68	6.70
AUC_{24h} (µg·h/mL)	GD 17	NA	91.4	NA	NA	78.2	67.0

（Continued）

Dose [a] (mg/kg/day)	0/0	30/0	0/183	0/720	30/183	30/720
Dams (continued)						
TK (Ezetimibe):						
C_{max} (ng/mL)　GD 17	BLQ[b]	BLQ	19.0	24.0	13.7	26.5
AUC_{24h} (ng·h/mL)　GD 17	NA	NA	179	187	120	229
TK (Ezetimibe Glucuronide):						
C_{max} (ng/mL)　GD 17	BLQ	BLQ	1090	1080	8180	12200
AUC_{24h} (ng·h/mL)　GD 17	NA	NA	11400	11300	57000	78300
Number of Pregnant	23	22	21	21	21	22
Number of Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0
Number of Aborted or with Total Resorption of Litter						
Toxicity	0	1	0	1	1	0
TK	0	0	0	0	2	2
Number of Females with Viable Fetuses	23	21	21	20	20	22
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-
Body Weight (g)[c]						
GD 9	216.4	-6**	-	-	-5**	-3
GD 18	279.7	-6*	-	-	-5	-5*
Body Weight Change (g)						
GD 6 – 9	8.9	-4.1**	-	-	-2**	-1.2**
GD 6 – 18 (% change from control)	72.2	-23**	-	-	-18*	-18**
Food Consumption (g/day)[c]						
GD 6 – 9	19.25	-22**	-	-	-17**	-16**
GD 6 – 18	20.41	-11*	-	-	-6	-6
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-
Cesarean Section Parameters	-	-	-	-	-	-

（Continued）

Dose [a] (mg/kg/day)	0/0	30/0	0/183	0/720	30/183	30/720
Litters						
Mean Fetal Body Weight (g) [c]						
Males	3.869	-4	-	-	-	-4
Females	3.702	-5	-	-	-	-3
Sex Ratios	-	-	-	-	-	-
Fetal Anomalies						
Number Litters Evaluated	23	21	21	20	20	22
External	-	-	-	-	-	-
Visceral	-	-	-	-	-	-
Skeletal						
Number of Fetuses Evaluated/ Litters [d]	118/23	94/20	104/21	94/20	99/20	99/22
Hindlimb						
Fibula, Bent (M)	0	0	0	0	2	0
Tibia, Bent (M)	0	1	0	0	2	0
Femur, Bent (M)	0	6	0	0	2	3
Forelimb						
Ulna, Bent (M)	0	1	0	0	0	0
Radius, Bent (M)	0	9**	0	0	8**	4
Humerus, Bent (M)	0	16**	0	2	13**	8**
Sternum						
Sternebra, Not ossified (V)	6	5	2	2	5	12
Sternebra, Misaligned (V)	2	0	2	3	2	1
Sternebra, Fused (M)	0	0	1	0	0	0
Sternebra, Sternoschisis (M)	0	0	1	0	0	0

（Continued）

Dose [a] (mg/kg/day)	0/0	30/0	0/183	0/720	30/183	30/720
Litters / Fetal Anomalies (continued)						
Pectoral girdle						
Clavicle, Bent (M)	0	2	0	0	0	1
Scapula, Bent (M)	0	16**	0	0	16**	13**
Rib						
Costal cartilage, Fused (M)	0	0	0	0	0	1
Rib, Interrupted ossification (V)	0	0	0	0	1	0
Rib, Rudimentary (V)	23	18	15*	14*	19	18
Rib, Bent (V)	10	20**	12	9	20**	22**
Skull						
Hyoid, Not ossified (V)	1	1	1	0	1	0
Jugal, Incompletely ossified (V)	5	13*	6	3	18**	16**
Jugal, Fused (V)	1	0	0	1	0	2
Squamosal, Incompletely ossified, Bilateral (V)	0	1	0	0	0	0
Squamosal, Incompletely ossified (V)	9	14	7	12	16	16
Supra occipital bone, Incompletely ossified (V)	5	16**	6	6	20**	19**
Exoccipital bone, Misshapen (M)	0	0	0	0	0	1
Interparietal bone, Incompletely ossified (V)	8	17*	6	9	12	18*
Parietal bone, Incompletely ossified (V)	15	15	14	16	19	16
Frontal bone, Incompletely ossified (V)	2	8	0	3	8	10*
Nasal bone, Incompletely ossified (V)	0	0	0	0	0	1
Basioccipital, Incompletely ossified (V)	0	0	0	0	1	1

（Continued）

Asterisk(s) indicate statistical difference from control mean, * indicates $p < 0.05$; ** indicates $p < 0.01$.
- = No noteworthy findings; BLQ = Below the lower limit of quantitation (bempedoic acid, < 20.0 ng/mL; ESP15228, < 10.0 ng/mL; ezetimibe, < 0.200 ng/mL; ezetimibe glucuronide, < 1.00 ng/mL); ESP15228 = Active phase 1 keto-metabolite of bempedoic acid; M = Malformation, NA = Not applicable; V = Variation.
[a] Bempedoic acid/ezetimibe dose levels.
[b] Two control animals (Nos. 7503 and 7504) had measurable concentrations of ezetimibe at 2 and 8 hours post-dose on GD 17 (0.361 to 0.826 ng/mL for No. 7504 and 1.01 to 2.10 ng/mL for No. 7503).
[c] Group means are shown for controls. Percent differences are shown for treated groups. Statistical significance is based on actual data and not the percent differences.
[d] Reported as number of litters affected.

Report Title: ETC-1002: A 91-Day Oral Toxicity Study in Combination with Atorvastatin in Cynomolgus Monkeys with a 28-Day Recovery Period

Species/Strain: Monkey/Cynomolgus
Duration of Dosing: 91 days
Report Number: RR 1002-500-065
Age at First Dose: Approximately 2 years 7 months and 3 years 5 months
Duration of Postdose: 28 days
Location in CTD: 4.2.3.7.7-07
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Method of Administration: Oral gavage
GLP Compliance: Yes
Lot Number: [redacted] (bempedoic acid) [redacted] (atorvastatin)

Vehicle/Formulation: 0.5% carboxymethylcellulose (sodium salt) – high viscosity in distilled water

Special Features: None

No Observed Adverse Effect Level: 20 mg/kg bempedoic acid, 5 mg/kg atorvastatin

Dose [a] (mg/kg/day)	**0/0**		**20/0**		**0/5**		**6/5**		**20/5**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Toxicity	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Recovery	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
TK (Bempedoic acid):										
C_{max} (µg/mL)										
Day 1	BLQ	BLQ	53.1	59.2	BLQ	BLQ	14.3	15.4	79.0	68.8
Day 15	BLQ	BLQ	99.2	164	BLQ	BLQ	22.3	25.5	98.7	105
Day 91	BLQ	BLQ	77.3	115	BLQ	BLQ	16.0	19.5	81.5	86.4
AUC_{24h} (µg·h/mL)										
Day 1	NA	NA	555	716	NA	NA	135	165	624	605
Day 15	NA	NA	812	2120	NA	NA	177	340	1330	1360
Day 91	NA	NA	594	1400	NA	NA	128	269	1000	868

（Continued）

Dose [a] (mg/kg/day)	**0/0**		**20/0**		**0/5**		**6/5**		**20/5**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
TK (ESP15228):										
C_{max} (µg/mL)										
Day 1	BLQ	BLQ	4.59	5.62	BLQ	BLQ	0.89	1.71	5.54	6.42
Day 15	BLQ	BLQ	6.51	17.1	BLQ	BLQ	1.77	3.43	11.4	14.9
Day 91	BLQ	BLQ	5.58	13.6	BLQ	BLQ	1.58	3.29	8.96	10.9
AUC_{24h} (µg·h/mL)										
Day 1	NA	NA	67.5	103	NA	NA	13.2	24.4	72.9	89
Day 15	NA	NA	97.9	308	NA	NA	20.9	46.8	181	255
Day 91	NA	NA	74.8	225	NA	NA	19.7	44.7	135	130
TK (Atorvastatin):										
C_{max} (ng/mL)										
Day 1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	17.0	18.9	17.7	19.2	29.7	25.2
Day 15	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	34.3	21.3	34.5	23.5	36.2	31.6
Day 91	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	33.2	21.1	22.3	20.6	27.9	38.3
AUC_{24h} (ng·h/mL)										
Day 1	NA	NA	NA	NA	98.2	88.2	113	110	144	128
Day 15	NA	NA	NA	NA	121	81.5	125	109	140	154
Day 91	NA	NA	NA	NA	98.2	68.2	83.8	75.6	119	106

（Continued）

Dose [a] (mg/kg/day)	**0/0**		**20/0**		**0/5**		**6/5**		**20/5**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
TK (2-OH Atorvastatin):										
C_{max} (ng/mL)										
Day 1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	13.0	16.6	12.6	16.0	29.0	22.8
Day 15	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	23.5	27.5	32.2	19.4	50.5	53.6
Day 91	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	26.1	20.6	25.8	33.5	28.1	46.9
AUC_{24h} (ng·h/mL)										
Day 1	NA	NA	NA	NA	134	140	134	137	261	150
Day 15	NA	NA	NA	NA	177	148	176	158	284	337
Day 91	NA	NA	NA	NA	148	140	152	175	217	237
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations [b]										
Feces										
discolored, gray	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	71/5	0/0	1/1	0/0
discolored, green	10/4	7/3	3/3	0/0	22/5	2/1	21/3	1/1	2/2	1/1
discolored, red	0/0	0/0	0/0	0/0	5/5	7/3	5/5	3/3	20/3	12/5
mucoid	0/0	1/1	0/0	0/0	2/2	3/1	5/5	3/3	6/3	15/5
soft	12/5	61/5	30/5	34/5	27/5	131/5	97/5	76/5	118/5	160/5
watery	4/2	14/5	17/4	0/0	2/2	61/5	329/5	27/5	39/5	53/5
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

（Continued）

Dose [a] (mg/kg/day)	0/0		20/0		0/5		6/5		20/5	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued)										
Hematology										
Erythrocytes (10^6 cells/μL)	5.452	5.286	5.566	5.092	5.296	5.094	5.046	5.030	5.150	5.030
Hemoglobin (g/dL)	12.32	12.40	12.78	12.06	12.14	11.58	11.80	11.78	11.52	12.06
Hematocrit (%)	40.50	40.52	41.66	39.96	39.76	38.68	38.58	38.58	38.46	39.62
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry										
Creatinine (mg/dL)										
Day 8	0.70	0.64	0.92	0.96*	0.72	0.78	0.74	0.84	0.88*	0.92**
Day 92	0.62	0.60	0.78	0.94*	0.64	0.64	0.64	0.70	0.74	0.84**
Cholesterol (mg/dL)										
Day 8	143.6	136.2	136.2	96.8*	134.2	126.8	108.2	117.4	127.2	93.4
Day 92	133.6	126.6	139.8	102.4	123.8	129.0	111.2	130.4	109.2	100.2
HDL Cholesterol (mg/dL)										
Day 8	72.0	71.2	62.8	44.2*	61.2	66.2	40.8**	48.0*	59.6	43.4*
Day 92	75.0	69.4	79.2	53.4	66.0	71.4	50.6*	63.8	59.4	56.6
LDL Cholesterol (mg/dL)										
Day 8	62.2	56.0	65.8	47.0	68.2	56.0	65.6	64.6	57.4	46.0
Day 92	47.6	46.6	49.2	42.2	50.4	48.0	55.6	57.8	38.8	34.2
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

（Continued）

Dose [a] (mg/kg/day)	0/0		20/0		0/5		6/5		20/5	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings (continued)										
Histopathology										
Number Examined	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Hypertrophy, hepatocellular, panlobular										
minimal	0	0	2	3	0	0	2	3	2	2
Postdose Evaluation										
Number Examined	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations										
Feces										
discolored, gray	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	36/2	0/0	0/0	0/0
discolored, green	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	5/2	0/0	0/0	0/0
soft	2/2	0/0	2/2	2/2	0/0	2/2	20/2	2/2	4/2	0/0
watery	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	66/2	0/0	0/0	2/2
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry										
HDL Cholesterol (mg/dL)	69.5	77.0	70.0	66.5	87.5	116.0	43.5	71.0	102.5	52.5
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Asterisk(s) indicate statistical difference from 0/0 control mean, * indicates $p < 0.05$; ** indicates $p < 0.01$.
- = No noteworthy findings; BLQ = Below the limit of quantitation (bempedoic acid, < 100 ng/mL; ESP15228, < 50.0 ng/mL; atorvastatin and 2-OH atorvastatin, < 50.0 pg/mL); ESP15228 = Active phase 1 keto-metabolite of bempedoic acid; NA = Not applicable.
[a] Bempedoic acid/atorvastatin dose levels.
[b] Reported as number observed/number of animals affected.