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）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 5
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 5
2.7.1.1.2 ネクセトール錠の溶出試験 11
2.7.1.1.2.1 ネクセトール錠の溶出試験方法の開発 11
2.7.1.1.3 生体試料分析法及びバリデーション 12
2.7.1.1.3.1 生体試料分析法の概要 12
2.7.1.1.3.2 血漿中ベムペド酸及び代謝物の分析法 13
2.7.1.1.3.3 血漿限外濾過液中ベムペド酸及び代謝物の分析法 24
2.7.1.1.3.4 尿中ベムペド酸及び代謝物の分析法 24
2.7.1.1.3.5 透析液中ベムペド酸及び代謝物の分析法 24
2.7.1.1.3.6 乳汁中ベムペド酸及び代謝物の分析法 24
2.7.1.1.4 バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性に関する臨床試験 37
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 38
2.7.1.2.1 治験用錠剤（処方1）及びカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ並びに治験用錠剤（処方1）の食事の影響を検討した試験（1002-016：資料番号5.3.1.1-01） 38
2.7.1.2.2 市販予定錠剤（処方2）及び治験用錠剤（処方1）の生物学的同等性試験（1002-062，資料番号5.3.1.2-01） 40
2.7.1.2.3 治験用錠剤（処方1及び処方2A）間の生物学的同等性試験（1002-036，資料番号5.3.1.2-02） 42
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 43
2.7.1.3.1 製剤と含量の影響 43
2.7.1.3.2 食事の影響 44
2.7.1.4 付録 44
2.7.1.5 参考文献 47

略号一覧

略号	省略していない表現
AUC	Area under the plasma concentration-time curve　血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	AUC from time zero to infinity　無限大時間までのAUC
AUC_{last}	Area under the concentration-time curve from time zero to the last measured time point　投与後0時間から最終測定可能時間までの濃度 – 時間曲線下面積
CI	Confidence interval　信頼区間
CL/F	Apparent oral clearance　見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration　最高血漿中濃度
CTD	Common Technical Document　コモン・テクニカル・ドキュメント
CV	Coefficient of variation　変動係数
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid　エチレンジアミン四酢酸
ESP15228	ベムペド酸の活性代謝物
EMA	European Medicines Agency　欧州医薬品庁
ETC-1002	ベムペド酸の開発コード
FDA	Food and Drug Administration　米国食品医薬品局
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use　医薬品規制調和国際会議
IPA	Isopropanol　イソプロパノール
ISTD	Internal standard　内部標準
LC-HRMS	Liquid chromatography with high resolution mass spectrometry 液体クロマトグラフィー高分解能質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry　液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol　低比重リポ蛋白コレステロール
LLOQ	Lower limit of quantitation　定量下限
Max	Maximum　最大値
Min	Minimum　最小値
M:P	Metabolite to parent ratio　代謝比
NA	Not applicable　該当せず
No.	Number
PK	Pharmacokinetic(s)　薬物動態

QC	Quality control
QT	QT interval　QT間隔
QTc	Corrected QT interval　心拍数補正QT
QTPP	Quality target product profile　目標製品品質プロファイル
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life　終末相消失半減期
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration　最高血漿中濃度到達時間
ULOQ	Upper limit of quantitation　定量上限

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　製剤開発の経緯

(1)　製剤設計

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

表 2.7.1.1.1-1　　錠剤のQTPP

品質特性	目標	理由
投与ルート及び剤形	経口，錠剤	患者の利便性
外観	形状，サイズ ，色	製品品質
確認	ベムペド酸を含む	製品品質，安全性
含量	[redacted]	効果，安全性
類縁物質	[redacted]	効果，安全性，製品品質
溶出	[redacted], [redacted]	効果，安全性
含量均一性	[redacted]	効果，安全性，製品品質
硬度	[redacted], [redacted]	製品品質
摩損度	[redacted]	製品品質
有効期限	[redacted]	製品品質（包装品）

表 2.7.1.1.1-2　　第I相及び第II相試験で使用したベムペド酸カプセル剤の処方

成分	初期のカプセル剤処方（mg）			後期のカプセル剤処方（mg）	
	2.5 mg	20 mg	25 mg	20 mg	40 mg
ベムペド酸	[redacted]				
結晶セルロース					
充填量					
カプセルサイズ					

表 2.7.1.1.1-3　第I相，第II相及び第III相試験で使用したベムペド酸180 mg錠の処方

成分	配合目的	配合量（mg）			含有率（%）		
		処方1	処方2A	処方2	処方1	処方2A	処方2
内核錠							
ベムペド酸	有効成分	[redacted]					
結晶セルロース	賦形剤						
乳糖水和物	賦形剤						
ヒドロキシプロピルセルロース	結合剤						
軽質無水ケイ酸	流動化剤						
デンプングリコール酸ナトリウム	崩壊剤						
ステアリン酸マグネシウム	潤沢剤						
内核錠の合計	-						
フィルム層							
オパドライⅡホワイト（85F18422）	コーティング剤						
フィルムコーティング錠の合計	-						

初期の臨床試験では，ベムペド酸180 mg錠以外にベムペド酸60 mg錠（処方1）とベムペド酸120 mg錠（処方1）を使用した。ベムペド酸60 mg錠（処方1）とベムペド酸120 mg錠（処方1）の処方を表 2.7.1.1.1-4に示す。また，ベムペド酸60 mg錠（処方1）はヒトでの相対的バイオアベイラビリティ試験（1002-016試験）にも使用した。

表 2.7.1.1.1-4　ベムペド酸60 mg錠（処方1）とベムペド酸120 mg錠（処方1）の処方

成分	配合目的	60 mg錠	120 mg錠
内核錠			
ベムペド酸	有効成分	[redacted]	
結晶セルロース	賦形剤		
乳糖水和物	賦形剤		
ヒドロキシプロピルセルロース	結合剤		
軽質無水ケイ酸	流動化剤		
デンプングリコール酸ナトリウム	崩壊剤		
ステアリン酸マグネシウム	潤沢剤		
内核錠の合計	-		
フィルム層			
オパドライⅡホワイト（85F18422）	コーティング剤		

成分	配合目的	60 mg錠	120 mg錠
フィルムコーティング錠の合計	-	[redacted]	

ベムペド酸の開発において臨床試験，溶出比較試験及び申請用安定性試験で使用した主要な製剤の一覧を表 2.7.1.1.1-5に示す。

表 2.7.1.1.1-5　ベムペド酸の開発において使用した主要な製剤一覧

バルク錠ロット	処方	含量（mg）	製造場所	原薬ロット（メーカー）	用途
[redacted]	カプセル剤（3号）	20		[redacted]	相対的バイオアベイラビリティ試験（1002-016試験）
[redacted]	カプセル剤（3号）	40		[redacted]	相対的バイオアベイラビリティ試験（1002-016試験）
[redacted]	1	60	[redacted][a]	[redacted]	相対的バイオアベイラビリティ試験（1002-016試験）及びQT/QTc試験（1002-022試験）
[redacted]	1	180			相対的バイオアベイラビリティ試験（1002-016試験）
[redacted]	1	120			QT/QTc試験（1002-022試験）
[redacted]	1	180	[redacted][b]	[redacted]	生物学的同等性試験（1002-036試験）
[redacted]	2A		[redacted][a]	[redacted]	生物学的同等性試験（1002-036試験）
[redacted]	1			[redacted]	生物学的同等性試験（1002-062試験）
[redacted]	2			[redacted]	生物学的同等性試験（1002-062試験）
[redacted]	2	60		[redacted]	第I相試験（1002-063試験）
[redacted]	2	180		[redacted]	
[redacted]	2	180		[redacted]	申請用安定性試験
[redacted]	2		[redacted][c]	[redacted]	申請用安定性試験
[redacted]	2			[redacted]	申請用安定性試験
[redacted]	2	60		[redacted]	第II相試験（346-102-00001試験）及び溶出比較試験
[redacted]	2	180		[redacted]	溶出比較試験，申請用安定性試験及び第III相試験（346-102-00002試験）
[redacted]	2			[redacted]	申請用安定性試験及び第III相試験（346-102-00003試験）

a [redacted]（カナダ，[redacted]）
b [redacted]（米国，[redacted]）
c [redacted]（英国，[redacted]）

第I相，第II相及び第III相試験で使用した処方の異なるベムペド酸180 mg錠間の各添加剤の含有率の差を計算し，処方変更水準を調べた。処方変更水準の結果を表 2.7.1.1.1-6に示す。処方1と処方2A，処方1と処方2のベムペド酸180 mgの処方変更水準は，いずれも[redacted]水準であった。

表 2.7.1.1.1-6　第I相，第II相及び第III相試験で使用した処方の異なるベムペド酸180 mg錠間の処方変更水準

成分	配合目的	配合量（mg）			含有率（%）			処方1と処方2Aの比較		処方1と処方2の比較	
		処方1	処方2A	処方2	処方1	処方2A	処方2	含有率の差	処方変更水準	含有率の差	処方変更水準
内核錠											
ベムペド酸	有効成分										
結晶セルロース	賦形剤										
乳糖水和物	賦形剤										
ヒドロキシプロピルセルロース	結合剤										
軽質無水ケイ酸	流動化剤										
デンプングリコール酸ナトリウム	崩壊剤										
ステアリン酸マグネシウム	潤沢剤										
内核錠の合計	-										
フィルム層											
オパドライⅡホワイト（85F18422）	コーティング剤										
フィルムコーティング錠の合計	-										
内核錠の含有率の差の絶対値の和	-										
内核錠の処方変更水準	-										

(a)　剤形，含量及び処方の異なる製剤間の生物学的同等性試験

剤形，含量及び処方の異なる製剤間の生物学的同等性を検証するため，ヒトでの生物学的同等性試験/相対的バイオアベイラビリティ試験又は溶出比較試験を実施した。試験全体の相関図を図 2.7.1.1.1-1に示す。



図 2.7.1.1.1-1　　治験薬と市販予定製剤間の生物学的同等性試験の相関図

[a] 処方1（主薬含量[redacted]%）
[b] 処方2及び2A（主薬含量[redacted]%）

第I相及び第II相試験で使用したベムペド酸カプセル剤（3号カプセル）と第III相試験で使用したベムペド酸180 mg錠（処方1）を用いてヒトでの相対的バイオアベイラビリティ試験を実施した。その結果，C_{max}の90% CIの上限が生物学的に同等となる基準の範囲を上回っているものの，両製剤の吸収の違いは軽微であった（表 2.7.1.2.1-3参照）。また，ベムペド酸60 mg錠（処方1）とベムペド酸180 mg錠（処方1）を用いてヒトでの相対的バイオアベイラビリティ試験を実施した。その結果，両製剤はAUC，C_{max}ともに生物学的に同等となる基準の範囲に入ることを確認した（表 2.7.1.2.1-2参照）。また，第III相試験で使用したベムペド酸180 mg錠（処方1）とベムペド酸180 mg錠（処方2A）を用いてヒトでの生物学的同等性試験を実施し，両製剤が生物学的に同等であることを確認した（表 2.7.1.2.3-1参照）。また，第III相試験で使用したベムペド酸180 mg錠（処方1）と市販予定製剤であるベムペド酸180 mg錠（処方2）を用いてヒトでの生物学的同等性試験を実施し，両製剤が生物学的に同等であることを確認した（表 2.7.1.2.2-1参照）。

(b) 海外で実施した第I相試験（1002-063試験）及び日本で実施した第II相試験（用量検討試験）で使用したベムペド酸60 mg錠（処方2）と第III相試験で使用したベムペド酸180 mg錠（処方2，市販予定製剤）の溶出比較試験

海外で実施した第I相試験（1002-063試験）及び日本で実施した第II相試験（用量検討試験）で使用したベムペド酸60 mg錠（処方2）と第III相試験で使用したベムペド酸180 mg錠（処方2，市販予定製剤）の処方を表 2.7.1.1.1-7に示す。

表 2.7.1.1.1-7　ベムペド酸60 mg錠（処方2）とベムペド酸180 mg錠（処方2，市販予定製剤）の処方

成分	配合目的	60 mg錠	180 mg錠
内核錠			
ベムペド酸	有効成分	[redacted]	
結晶セルロース	賦形剤		
乳糖水和物	賦形剤		
ヒドロキシプロピルセルロース	結合剤		
軽質無水ケイ酸	流動化剤		
デンプングリコール酸ナトリウム	崩壊剤		
ステアリン酸マグネシウム	潤沢剤		
内核錠の合計	-		
フィルム層			
オパドライⅡホワイト（85F18422）	コーティング剤		
フィルムコーティング錠の合計	-		
フィルム層の質量（mg）	-		
錠剤の表面積（mm^2）	-		
単位面積当たりのフィルム層の質量（mg）	-		
フィルム量の処方変更水準	-		

第I相試験（1002-063試験）及び第II相試験（用量検討試験）で使用したベムペド酸60 mg錠（処方2）と第III相試験で使用したベムペド酸180 mg錠（処方2，市販予定製剤）は，いずれも処方2で設計された製剤であり，[redacted]は同じであるが，[redacted]が[redacted]%と大きく，「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」 H12.2.14 医薬審第64号（一部改正 R2.3.19 薬生薬審発0319-1）においては処方変更水準が[redacted]水準となる。しかしながら，本ガイドラインでは，「治療濃度域が狭い薬物以外の医薬品について，内核の質量あたりのフィルム層の質量の割合が7.0%以下のフィルム層の変更であって，付録3に従い，フィルム層が溶出に対して影響しないことを示した場合，フィルム層の変更の程度に関係なくB水準とする。」と記載されている。そこで，[redacted]ベムペド酸180 mg錠（処方2，市販予定製剤）を用いて，フィルム層が溶出に与える影響を4つの試験液（pH 1.2，pH 5.0，pH 6.8及び水）を用いて検証し，フィルム層が溶出に影響しないことが確認できたため，ベムペド酸60 mg錠（処方2）とベムペド酸180 mg錠（処方2，市販予定製剤）の処方変更水準をB水準として取扱うこととした。試験結果を表 2.7.1.1.1-8に示す。

表 2.7.1.1.1-8　ベムペド酸180 mg錠（処方2，フィルムあり）とベムペド酸180 mg錠（処方2，フィルムなし）の溶出比較試験の結果

試　料	溶出試験条件			
	pH 1.2[a]	pH 5.0[b]	pH 6.8[c]	水
180 mg錠（フィルムあり）/ 180 mg錠（フィルムなし）	適合	適合	適合	適合

[a] 日局溶出試験液1液
[b] 薄めたMcIlvaine緩衝液
[c] 日局溶出試験液2液

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

表 2.7.1.1.1-9　ベムペド酸60 mg錠（処方2）とベムペド酸180 mg錠（処方2，市販予定製剤）の溶出比較試験の結果

試　料	溶出試験条件			
	pH 1.2[a]	pH 5.0[b]	pH 6.8[c]	水
60 mg錠 ×1錠/180 mg錠 ×1錠	適合	不適合	適合	不適合
60 mg錠 ×3錠/180 mg錠 ×1錠	-	適合	-	適合

[a] 日局溶出試験液1液
[b] 薄めたMcIlvaine緩衝液
[c] 日局溶出試験液2液

2.7.1.1.2　ネクセトール錠の溶出試験

2.7.1.1.2.1　ネクセトール錠の溶出試験方法の開発

ネクセトール錠180 mg（市販予定製剤）の溶出試験方法は，原薬の[redacted]，[redacted]（[redacted]など）及び製造工程（[redacted]，[redacted]など）の変動因子を識別できる頑健性のある試験方法として開発した。ネクセトール錠180 mg（市販予定製剤）の溶出試験方法のパラメータを表 2.7.1.1.2-1に示す。最終的な溶出試験方法について分析法バリデーションを実施し，その妥当性を確認した（3.2.P.5.3参照）。

表 2.7.1.1.2-1　　ネクセトール錠180 mg（市販予定製剤）の溶出試験方法のパラメータ

項目	パラメータ
試験方法	パドル法
溶出試験液	[redacted]
パドル回転数	[redacted]
温度	[redacted]
試験液量	[redacted]

2.7.1.1.3　　生体試料分析法及びバリデーション

2.7.1.1.3.1　　生体試料分析法の概要

本章（2.7.1.1.3）の表中では，分析対象としてのベムペド酸を「ETC-1002」と表記する。

ヒト生体試料中のベムペド酸（ETC-1002），活性代謝物であるESP15228及び主要な代謝物であるベムペド酸グルクロニドを定量するため，LC-MS/MS法を開発し，バリデーションを実施した（表 2.7.1.1.3-1）。ヒト生体試料中のベムペド酸，ESP15228及びベムペド酸グルクロニド濃度の定量に用いた分析法を2.7.1.1.3.2～2.7.1.1.3.6に要約する。

表 2.7.1.1.3-1　　臨床試験で使用したベムペド酸及び代謝物の分析法一覧

Method Validation Report No.	Location in CTD Module 5	Matrix (Anticoagulant)	Clinical Study No.	Location in This Document
[redacted]-3185.02	5.3.1.4-02	Plasma (K_2EDTA)	1002-001, 1002-003	表 2.7.1.1.3-2
[redacted]0406VMTB_EPM.DOC	5.3.1.4-03	Plasma (K_2EDTA)	1002-002	表 2.7.1.1.3-3
EMW-[redacted]-2651-0003 EMW-[redacted]-2651-0004	5.3.1.4-04 5.3.1.4-05	Plasma (K_2EDTA)	1002-003	表 2.7.1.1.3-4
[redacted]1178VPJ_EPM	5.3.1.4-06	Plasma (K_2EDTA)	1002-004	表 2.7.1.1.3-5
BIO.VR.0033-1092	5.3.1.4-01 5.3.1.4-09	Plasma (K_2EDTA)	1002-005, 1002-006, 1002-007, 1002-008, 1002-009, 1002-011, 1002-012, 1002-013, 1002-014, 1002-016, 1002-017, 1002-022, 1002-023, 1002-031, 1002-032, 1002-035, 1002-036, 1002-037, 1002-039, 1002-040, 1002-046, 1002-047, 1002-048, 1002FDC-049, 1002-062, 1002-063, 346-102-00001, 1002-071	表 2.7.1.1.3-6
BIO.VR.0033-1559.01	5.3.1.4-07	Plasma ultrafiltrate (K_2EDTA)	1002-023, 1002-032	表 2.7.1.1.3-7
[redacted]-3190.02	5.3.1.4-08	Urine	1002-001, 1002-002	表 2.7.1.1.3-8
BIO.VR.0033-2567	5.3.1.4-10	Plasma (K_2EDTA)	1002-071	表 2.7.1.1.3-6.2
BIO.VR.0033-1653	5.3.1.4-11	Urine	1002-071	表 2.7.1.1.3-9
BIO.VR.0033-2668.01	5.3.1.4-12	Urine	1002-071	表 2.7.1.1.3-10
BIO.VR.0033-2666.01	5.3.1.4-13	Dialysate Fluid	1002-071	表 2.7.1.1.3-11
BIO.VR.0033-2819.01	5.3.1.4-14	Milk	1002FDC-075	表 2.7.1.1.3-12

2.7.1.1.3.2　血漿中ベムペド酸及び代謝物の分析法

6種類の方法を用いて，血漿中のベムペド酸（ETC-1002）及びその代謝物（ESP15228，ベムペド酸グルクロニド）を定量した。各分析法及び定量分析バリデーション試験成績を表 2.7.1.1.3-2から表 2.7.1.1.3-6.2に示した。いずれの方法においても良好な成績を示した。

表 2.7.1.1.3-2　　ヒト血漿中ベムペド酸及びESP15228分析法のバリデーション試験成績（[redacted]-3185.02）

Parameter	**Result**			
Assay laboratory	[redacted], USA			
Methodology	LC-MS/MS			
Method validation report (Location in CTD Module 5)	[redacted]-3185.02 (5.3.1.4-02)			
Species/matrix/ anticoagulant	Human/plasma/K_2EDTA			
Extraction method	Protein precipitation			
Analyte of interest	ETC-1002		ESP15228	
Internal standard	ESP55016-D_4 (ETC-1002-D_4)		ESP15228-D_4	
Calibration range	20.0-10,000 ng/mL		10.0-5,000 ng/mL	
Regression, weighting	Linear, 1/x		Linear, 1/x	
Inter-run accuracy	Low QC (60.0 ng/mL): Medium QC (3,000 ng/mL): High QC (7,500 ng/mL):	−6% −4% −4%	Low QC (30.0 ng/mL): Medium QC (1,500 ng/mL): High QC (3,750 ng/mL):	−5% −5% −3%
Inter-run precision	Low QC (60.0 ng/mL): Medium QC (3,000 ng/mL): High QC (7,500 ng/mL):	3% 2% 4%	Low QC (30.0 ng/mL): Medium QC (1,500 ng/mL): High QC (3,750 ng/mL):	4% 1% 3%
Intra-run accuracy and precision	LLOQ (20.0 ng/mL) Accuracy: Precision:	 −8% 6%	LLOQ (10.0 ng/mL) Accuracy: Precision:	 −1% 6%
Dilution integrity (factor: 10)	High QC (7,500 ng/mL) Accuracy: Precision: Dilution QC (30,000 ng/mL) Accuracy: Precision:	 −1% 3% 11% 9%	High QC (3,750 ng/mL) Accuracy: Precision: Dilution QC (15,000 ng/mL) Accuracy: Precision:	 −1% 1% 9% 9%
Recovery (analyte)	Low QC (60.0 ng/mL): Medium QC (3,000 ng/mL): High QC (7,500 ng/mL):	49% 49% 49%	Low QC (30.0 ng/mL): Medium QC (1,500 ng/mL): High QC (3,750 ng/mL):	39% 39% 40%
Recovery (ISTD)	Low QC (16,000 ng/mL): Medium QC (16,000 ng/mL): High QC (16,000 ng/mL):	53% 53% 52%	Low QC (16,000 ng/mL): Medium QC (16,000 ng/mL): High QC (16,000 ng/mL):	42% 42% 42%
Selectivity (analytes and ISTDs)				
6 human plasma lots:			Passed	
Matrix effect (both analytes)				
6 human plasma lots:			Passed	

Parameter	Result
Stability (both analytes)	
Bench top stability in human plasma (room temperature): Freeze/thaw stability in human plasma (−70°C): Reproducibility of sample reinjection (room temperature):	24 hours 3 cycles 6 days

表 2.7.1.1.3-3　　ヒト血漿中ベムペド酸及びESP15228分析法のバリデーション試験成績（[redacted]0406VMTB_EPM.DOC）

Parameter	**Result**	
Assay laboratory	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], USA	
Methodology	LC-MS/MS	
Method validation report (Location in CTD Module 5)	[redacted]0406VMTB_EPM.DOC (5.3.1.4-03)	
Species/matrix/ anticoagulant	Human/plasma/K_2EDTA	
Extraction method	Solid phase extraction	
Analyte of interest	ESP55016 (ETC-1002)	ESP15228
Internal standard	ESP55016-D_4 (ETC-1002-D_4)	ESP15228-D_4
Calibration range	20.0-10,000 ng/mL	10.0-5,000 ng/mL
Regression, weighting	Quadratic, 1/x	Quadratic, $1/x^2$
Inter-run accuracy	LLOQ (20.0 ng/mL): 13.0% Low QC (60.0 ng/mL): 4.2% Medium QC (6,000 ng/mL): −5.3% High QC (8,500 ng/mL): −4.6%	LLOQ (10.0 ng/mL): 2.0% Low QC (30.0 ng/mL): −0.7% Medium QC (3,000 ng/mL): −7.0% High QC (4,250 ng/mL): −8.2%
Inter-run precision	LLOQ (20.0 ng/mL): 6.5% Low QC (60.0 ng/mL): 4.9% Medium QC (6,000 ng/mL): 3.5% High QC (8,500 ng/mL): 4.4%	LLOQ (10.0 ng/mL): 3.3% Low QC (30.0 ng/mL): 2.8% Medium QC (3,000 ng/mL): 2.2% High QC (4,250 ng/mL): 3.9%
Dilution integrity (factor: 10)	Dilution QC (30,000 ng/mL) Accuracy: −2.7% Precision: 4.7%	Dilution QC (15,000 ng/mL) Accuracy: −4.7% Precision: 3.4%
Matrix inter-lot accuracy and precision	LLOQ (20.0 ng/mL) Accuracy: 7.8% Precision: 0.0% ULOQ (10,000 ng/mL) Accuracy: −0.9% Precision: 0.9%	LLOQ (10.0 ng/mL) Accuracy: −2.4% Precision: 1.7% ULOQ (5,000 ng/mL) Accuracy: −4.0% Precision: 2.9%
Recovery (analyte)	Low QC (60.0 ng/mL): 75.1% Medium QC (6,000 ng/mL): 74.9% High QC (8,500 ng/mL): 74.9%	Low QC (30.0 ng/mL): 64.0% Medium QC (3,000 ng/mL): 66.5% High QC (4,250 ng/mL): 68.0%
Recovery (ISTD)	400 ng/mL: 70.6%	400 ng/mL: 60.2%
Effect of hemolysis	Low QC (60.0 ng/mL) Accuracy: 2.0% Precision: 8.5% High QC (8,500 ng/mL) Accuracy: 1.7% Precision: 5.9%	Low QC (30.0 ng/mL) Accuracy: 0.0% Precision: 2.7% High QC (4,250 ng/mL) Accuracy: −8.9% Precision: 1.4%

Parameter	Result
Selectivity (analytes and ISTDs)	
6 human plasma lots:	Passed
Matrix factor (both analytes)	
6 human plasma lots:	Passed
Stability (both analytes)	
Reproducibility of sample reinjection (room temperature):	141 hours
Processed sample stability (room temperature):	146 hours
Bench top stability in human plasma (room temperature):	24 hours
Freeze/thaw stability in human plasma (−20°C and −70°C):	5 cycles
Stability in human plasma (−20°C / −70°C):	132 days / 107 days
Stability in whole blood (room temperature and wet ice):	1 hour

表 2.7.1.1.3-4　　ヒト血漿中ベムペド酸及びESP15228分析法のバリデーション試験成績（EMW-[redacted]-2651-0003・EMW-[redacted]-2651-0004）

Parameter	**Result**	
Assay laboratory	[redacted], USA	
Methodology	LC-MS/MS	
Method validation report (Location in CTD Module 5)	EMW-[redacted]-2651-0003: validation (5.3.1.4-04) EMW-[redacted]-2651-0004: long term stability (5.3.1.4-05)	
Changes made to the method and reasons	Relevant validation report: [redacted]-3185.02 (original method) Method transfer from [redacted] to [redacted]	
Species/matrix/ anticoagulant	Human/plasma/K_2EDTA	
Extraction method	Protein precipitation	
Analyte of interest	ESP55016 (ETC-1002)	ESP15228
Internal standard	ESP55016-D_4 (ETC-1002-D_4)	ESP15228-D_4
Calibration range	20.0-10,000 ng/mL	10.0-5,000 ng/mL
Regression, weighting	Linear, 1/x	Linear, 1/x
Intra-run accuracy	LLOQ (20.0 ng/mL): −0.4% Low QC (60.0 ng/mL): 0.1% Medium QC (3,000 ng/mL): 5.7% High QC (7,500 ng/mL): 2.2%	LLOQ (10.0 ng/mL): 0.4% Low QC (30.0 ng/mL): −0.3% Medium QC (1,500 ng/mL): 4.2% High QC (3,750 ng/mL): 1.5%
Intra-run precision	LLOQ (20.0 ng/mL): 5.0% Low QC (60.0 ng/mL): 4.1% Medium QC (3,000 ng/mL): 3.4% High QC (7,500 ng/mL): 2.0%	LLOQ (10.0 ng/mL): 2.6% Low QC (30.0 ng/mL): 5.4% Medium QC (1,500 ng/mL): 1.9% High QC (3,750 ng/mL): 2.3%
Stability (both analytes)		
Stability in human plasma (−20°C and −80°C):	12 months	

表 2.7.1.1.3-5　　ヒト血漿中ベムペド酸及びESP15228分析法のバリデーション試験成績（[redacted]1178VPJ_EPM）

Parameter	Result	
Assay laboratory	[redacted], USA	
Methodology	LC-MS/MS	
Method validation report (Location in CTD Module 5)	[redacted]1178VPJ_EPM (5.3.1.4-06)	
Changes made to the method and reasons	Relevant validation report: [redacted]0406VMTB_EPM.DOC (original method) Chromatographic conditions were changed to make the method more robust.	
Species/matrix/ anticoagulant	Human/plasma/K_2EDTA	
Extraction method	Solid phase extraction	
Analyte of interest	ESP55016 (ETC-1002)	ESP15228
Internal standard	ESP55016-D_4 (ETC-1002-D_4)	ESP15228-D_4
Calibration range	20.0-10,000 ng/mL	10.0-5,000 ng/mL
Regression, weighting	Quadratic, 1/x	Quadratic, $1/x^2$
Intra-run accuracy	LLOQ (20.0 ng/mL): 1.5% Low QC (60.0 ng/mL): −0.7% Medium QC (6,000 ng/mL): −0.5% High QC (8,500 ng/mL): −2.0%	LLOQ (10.0 ng/mL): 1.0% Low QC (30.0 ng/mL): 3.0% Medium QC (3,000 ng/mL): 7.0% High QC (4,250 ng/mL): 3.1%
Intra-run precision	LLOQ (20.0 ng/mL): 7.8% Low QC (60.0 ng/mL): 4.1% Medium QC (6,000 ng/mL): 1.6% High QC (8,500 ng/mL): 3.3%	LLOQ (10.0 ng/mL): 4.0% Low QC (30.0 ng/mL): 3.5% Medium QC (3,000 ng/mL): 3.7% High QC (4,250 ng/mL): 3.8%
Dilution integrity (factor: 10)	Dilution QC (30,000 ng/mL) Accuracy: 3.7% Precision: 2.2%	Dilution QC (15,000 ng/mL) Accuracy: 8.0% Precision: 2.9%
Matrix inter-lot accuracy and precision	LLOQ (20.0 ng/mL) Accuracy: 11.5% Precision: 6.6% ULOQ (10,000 ng/mL) Accuracy: 8.0% Precision: 2.8%	LLOQ (10.0 ng/mL) Accuracy: 9.0% Precision: 3.3% ULOQ (5,000 ng/mL) Accuracy: 8.6% Precision: 4.0%
Selectivity (analytes and ISTDs)		
6 human plasma lots:	Passed	
Matrix factor (both analytes)		
6 human plasma lots:	Passed	

表 2.7.1.1.3-6　　ヒト血漿中ベムペド酸及びESP15228分析法のバリデーション試験成績（BIO.VR.0033-1092）

Parameter	**Result**	
Assay laboratory	[redacted], USA	
Methodology	LC-MS/MS	
Method validation report (Location in CTD Module 5)	BIO.VR.0033-1092.01/.02/.03/.04/.05/.06/.07/.08 (5.3.1.4-01, 5.3.1.4-09)	
Species/matrix/ anticoagulant	Human/plasma/K_2EDTA	
Extraction method	Solid phase extraction	
Analyte of interest	ETC-1002	ESP15228
Internal standard	ETC-1002-D_4	ESP15228-D_4
Calibration range	20.0-20,000 ng/mL	10.0-10,000 ng/mL
Regression, weighting	Quadratic, $1/x^2$	Linear, $1/x^2$
Inter-run accuracy[a]	LLOQ (20.0 ng/mL): 1.0% Low QC (60.0 ng/mL): 0.2% Medium QC (1,500 ng/mL): 2.0% Medium-high QC (8,000 ng/mL): 1.0% High QC (15,000 ng/mL): −1.3%	LLOQ (10.0 ng/mL): 2.0% Low QC (30.0 ng/mL): −2.7% Medium QC (750 ng/mL): −0.9% Medium-high QC (4,000 ng/mL): 8.0% High QC (7,500 ng/mL): −1.3%
Inter-run precision[a]	LLOQ (20.0 ng/mL): 4.3% Low QC (60.0 ng/mL): 2.9% Medium QC (1,500 ng/mL): 1.6% Medium-high QC (8,000 ng/mL): 2.3% High QC (15,000 ng/mL): 1.6%	LLOQ (10.0 ng/mL): 6.3% Low QC (30.0 ng/mL): 3.8% Medium QC (750 ng/mL): 2.3% Medium-high QC (4,000 ng/mL): 3.6% High QC (7,500 ng/mL): 1.8%
Dilution integrity (factor: 100)	High QC (15,000 ng/mL) Accuracy: 0.7% Precision: 2.1% Dilution QC (200,000 ng/mL) Accuracy: 2.0% Precision: 2.8%	High QC (7,500 ng/mL) Accuracy: −0.9% Precision: 3.1% Dilution QC (100,000 ng/mL) Accuracy: 5.0% Precision: 2.2%
Matrix inter-lot accuracy and precision	LLOQ (20.0 ng/mL)[b] Accuracy: −2.0% Precision: 15.4% Medium QC (1,500 ng/mL) Accuracy: −2.0% Precision: 3.4%	LLOQ (10.0 ng/mL)[b] Accuracy: 5.0% Precision: 11.0% Medium QC (750 ng/mL) Accuracy: −6.1% Precision: 2.4%
Recovery (analyte)	Low QC (60.0 ng/mL): 101.1% Medium QC (1,500 ng/mL): 95.5% High QC (15,000 ng/mL): 97.4%	Low QC (30.0 ng/mL): 86.2% Medium QC (750 ng/mL): 84.0% High QC (7,500 ng/mL): 93.8%

Parameter	Result			
Recovery (ISTD)	Low QC (10,000 ng/mL):	96.9%	Low QC (1,250 ng/mL):	83.7%
	Medium QC (10,000 ng/mL):	96.2%	Medium QC (1,250 ng/mL):	82.7%
	High QC (10,000 ng/mL):	96.2%	High QC (1,250 ng/mL):	87.9%
Selectivity (analytes and ISTDs)				
	6 human plasma lots:	Passed		
	2 hemolyzed human plasma lots:	Passed		
	2 lipemic human plasma lots:	Passed		
Matrix factor (both analytes)				
	6 human plasma lots:	Passed		
Matrix effect (both analytes, for ICH M10)				
	6 human plasma lots:	Passed		
	1 hemolyzed human plasma lot:	Passed		
	1 lipemic human plasma lot:	Passed		
Interference assessments (both analytes)				
	Lipemia:	Passed		
	Hemolysis:	Passed		
	13 medications[c]:	Passed		
	Ezetimibe, atorvastatin, and atorvastatin metabolites:	Passed		
	Ezetimibe and ezetimibe glucuronide:	Passed		
	Pravastatin and rosuvastatin:	Passed		
Stability (both analytes)				
	Bench top stability in human plasma (room temperature):	48 hours		
	Freeze/thaw stability in human plasma (−20°C and −80°C):	4 cycles		
	Stability in human plasma (−20°C / −80°C):	1739 days / 2152 days		
	Processed sample stability (2-8°C):	96 hours		
	Reproducibility of sample reinjection (2-8°C):	80 hours		
	Stability in whole blood (wet ice):	2 hours		
	Stability in human plasma with co-administered substances[c] (−80°C):	651 days		
	Stability in human plasma with co-administered substances[d] (−20°C and −80°C):	227 days		
	Bench top stability in human plasma with co-administered substances[d] (room temperature):	44 hours		
	Freeze/thaw stability in human plasma with co-administered substances[d] (−20°C and −80°C):	4 cycles		
	Stability in whole blood with co-administered substances[d] (wet ice):	2 hours		

[a] Medium-high QC was added later and the results of inter-run accuracy and precision were from only 2 runs.

[b] Validation samples include lipemic and hemolyzed lots.

[c] Co-administered substances include simvastatin, simvastatin hydroxy acid, acetaminophen, acetylsalicylic acid, caffeine, pheniramine, dextromethorphan, diphenhydramine, ibuprofen, nicotine, phenylephrine, pseudoephedrine, and naproxen.

[d] Co-administered substances include ezetimibe and ezetimibe glucuronide.

表 2.7.1.1.3-6.2　ヒト血漿中ベムペド酸グルクロニド分析法のバリデーション試験成績（BIO.VR.0033-2567）

Parameter	**Result**
Assay laboratory	[redacted], USA
Methodology	LC-MS/MS
Method validation report (Location in CTD Module 5)	BIO.VR.0033-2567.01/.02 (5.3.1.4-10)
Species/matrix/ anticoagulant	Human/plasma/K_2EDTA
Extraction method	Solid phase extraction
Analyte of interest	ETC-1002 Glucuronide
Internal standard	ETC-1002-D_6 Glucuronide
Calibration range	100-10,000 ng/mL
Regression, weighting	Linear, $1/x^2$
Inter-run accuracy	LLOQ (100 ng/mL): −1.5% Low QC (300 ng/mL): 0.0% Low-Middle QC (900 ng/mL): 1.6% Middle QC (3,000 ng/mL): 1.0% High QC (7,500 ng/mL): 0.4%
Inter-run precision	LLOQ (100 ng/mL): 2.0% Low QC (300 ng/mL): 2.8% Low-Middle QC (900 ng/mL): 1.7% Middle QC (3,000 ng/mL): 2.1% High QC (7,500 ng/mL): 2.2%
Dilution integrity (factor: 20)	Over-range QC (105,000 ng/mL) Accuracy: 1.0% Precision: 6.0%
Recovery (analyte)	Low QC (300 ng/mL): 53.7% Middle QC (3,000 ng/mL): 64.3% High QC (7,500 ng/mL): 64.6%
Recovery (ISTD)	Low QC (2,000 ng/mL): 57.8% Middle QC (2,000 ng/mL): 67.0% High QC (2,000 ng/mL): 67.5%
Matrix inter-lot accuracy and precision	LLOQ (100 ng/mL)[a] Accuracy: −9.3% Precision: 3.1%
Selectivity (analytes and ISTDs)	
6 human plasma lots:	Passed
2 lipemic human plasma lots:	Passed
2 hemolyzed human plasma lots:	Passed
3 human plasma lots from renally impaired patients:	Passed

Parameter	Result
Matrix factor	
6 human plasma lots:	Passed
Interference assessments	
18 medications[b]:	Passed
Stability	
Bench top stability in human plasma (room temperature):	24 hours
Freeze/thaw stability in human plasma (−20°C / −80°C):	4 cycles / 5 cycles
Stability in human plasma (−20°C / −80°C):	194 days / 382 days
Processed sample stability (2-8°C):	93 hours
Reproducibility of sample reinjection (2-8°C):	76 hours
Stability in whole blood (room temperature):	0.5 hours

[a] Validation samples include lipemic lots, hemolyzed lots and lots from renally impaired patients.

[b] Co-administered substances include acetaminophen, acetylsalicylic acid, caffeine, pheniramine, dextromethorphan, diphenhydramine, ibuprofen, naproxen, nicotine, phenylephrine, pseudoephedrine, ETC-1002, ESP15228, ezetimibe, ezetimibe glucuronide, atorvastatin and atorvastatin metabolites.

2.7.1.1.3.3　血漿限外濾過液中ベムペド酸及び代謝物の分析法

蛋白結合率評価用の血漿限外濾過液中ベムペド酸及びESP15228の分析法及び定量分析バリデーション試験成績を，表 2.7.1.1.3-7に示した。いずれの項目も良好な成績であった。

2.7.1.1.3.4　尿中ベムペド酸及び代謝物の分析法

尿中ベムペド酸，ESP15228及びベムペド酸グルクロニドの分析法及び定量分析バリデーション試験成績を，表 2.7.1.1.3-8から表 2.7.1.1.3-10に示した。いずれの項目も良好な成績であった。

2.7.1.1.3.5　透析液中ベムペド酸及び代謝物の分析法

透析液中ベムペド酸，ESP15228及びベムペド酸グルクロニドの分析法及び定量分析バリデーション試験成績を，表 2.7.1.1.3-11に示した。いずれの項目も良好な成績であった。

2.7.1.1.3.6　乳汁中ベムペド酸及び代謝物の分析法

乳汁中ベムペド酸，ESP15228及びベムペド酸グルクロニドの分析法及び定量分析バリデーション試験成績を，表 2.7.1.1.3-12に示した。いずれの項目も良好な成績であった。

表 2.7.1.1.3-7　　ヒト血漿限外濾過液中ベムペド酸及びESP15228分析法のバリデーション試験成績（BIO.VR.0033-1559.01）

Parameter	**Result**	
Assay laboratory	[redacted], USA	
Methodology	LC-MS/MS	
Method validation report (Location in CTD Module 5)	BIO.VR.0033-1559.01 (5.3.1.4-07)	
Species/matrix/ anticoagulant	Human/plasma ultrafiltrate/K_2EDTA	
Extraction method	Solid phase extraction	
Analyte of interest	ETC-1002	ESP15228
Internal standard	ETC-1002-D_4	ESP15228-D_4
Calibration range	10.0-10,000 ng/mL	5.00-5,000 ng/mL
Regression, weighting	Quadratic, $1/x^2$	Quadratic, $1/x^2$
Inter-run accuracy	LLOQ (10.0 ng/mL): 2.0% Low QC (30.0 ng/mL): −2.3% Medium QC (750 ng/mL): 1.5% High QC (7,500 ng/mL): 2.0%	LLOQ (5.00 ng/mL): 4.4% Low QC (15.0 ng/mL): −2.0% Medium QC (375 ng/mL): 1.3% High QC (3,750 ng/mL): 1.6%
Inter-run precision	LLOQ (10.0 ng/mL): 6.1% Low QC (30.0 ng/mL): 3.0% Medium QC (750 ng/mL): 2.9% High QC (7,500 ng/mL): 2.5%	LLOQ (5.00 ng/mL): 11.5% Low QC (15.0 ng/mL): 5.4% Medium QC (375 ng/mL): 2.5% High QC (3,750 ng/mL): 1.8%
Recovery (analyte)	Low QC (30.0 ng/mL): 86.4% High QC (7,500 ng/mL): 92.7%	Low QC (15.0 ng/mL): 82.4% High QC (3,750 ng/mL): 87.5%
Recovery (ISTD)	Low QC (250 ng/mL): 89.5% High QC (250 ng/mL): 95.7%	Low QC (2,000 ng/mL): 85.1% High QC (2,000 ng/mL): 91.6%
Selectivity (analytes and ISTDs)		
6 lots of plasma ultrafiltrate including 1 lot from lipemic human plasma: 1 lot from hemolyzed human plasma:	Passed Passed	
Matrix factor (both analytes)		
6 lots of plasma ultrafiltrate including 1 lot from lipemic human plasma:	Passed	
Stability (both analytes)		
Bench top stability in human plasma (room temperature): Freeze/thaw stability in human plasma (−20°C and −80°C): Stability in human plasma (−20°C and −80°C): Processed sample stability (2-8°C): Reproducibility of sample reinjection (2-8°C):	19 hours 3 cycles 39 days 31 hours 24 hours	

表 2.7.1.1.3-8　　ヒト尿中ベムペド酸及びESP15228分析法のバリデーション試験成績（[redacted]-3190.02）

Parameter	**Result**	
Assay laboratory	[redacted], USA	
Methodology	LC-MS/MS	
Method validation report (Location in CTD Module 5)	[redacted]-3190.02 (5.3.1.4-08)	
Species/matrix	Human/urine	
Extraction method	None (dilution)	
Analyte of interest	ETC-1002	ESP15228
Internal standard	ESP55016-D_4 (ETC-1002-D_4)	ESP15228-D_4
Calibration range	500-100,000 ng/mL	250-50,000 ng/mL
Regression, weighting	Linear, 1/x	Linear, 1/x
Inter-run accuracy	Low QC (1,500 ng/mL): −3% Medium QC (30,000 ng/mL): −1% High QC (75,000 ng/mL): −1%	Low QC (750 ng/mL): −4% Medium QC (15,000 ng/mL): 0% High QC (37,500 ng/mL): 0%
Inter-run precision	Low QC (1,500 ng/mL): 4% Medium QC (30,000 ng/mL): 3% High QC (75,000 ng/mL): 2%	Low QC (750 ng/mL): 2% Medium QC (15,000 ng/mL): 2% High QC (37,500 ng/mL): 2%
Intra-run accuracy and precision	LLOQ (500 ng/mL) Accuracy: −11% Precision: 3%	LLOQ (250 ng/mL): Accuracy: −6% Precision: 3%
Dilution integrity (factor: 10)	High QC (75,000 ng/mL) Accuracy: −13% Precision: 4% Dilution QC (300,000 ng/mL) Accuracy: 0% Precision: 7%	High QC (37,500 ng/mL) Accuracy: −11% Precision: 4% Dilution QC (150,000 ng/mL) Accuracy: 1% Precision: 6%
Recovery (analyte)	Low QC (1,500 ng/mL): 94% Medium QC (30,000 ng/mL): 96% High QC (75,000 ng/mL): 96%	Low QC (750 ng/mL): 97% Medium QC (15,000 ng/mL): 99% High QC (37,500 ng/mL): 99%
Recovery (ISTD)	Low QC (24,000 ng/mL): 98% Medium QC (24,000 ng/mL): 101% High QC (24,000 ng/mL): 103%	Low QC (24,000 ng/mL): 103% Medium QC (24,000 ng/mL): 102% High QC (24,000 ng/mL): 101%
Matrix effect (both analytes)		
6 human urine lots:	Passed	
Selectivity (analytes and ISTDs)		
6 human urine lots:	Passed	

Parameter	Result
Stability (both analytes)	
Bench top stability in human urine (room temperature):	27 hours
Freeze/thaw stability in human urine (−70°C):	3 cycles
Reproducibility of sample reinjection (room temperature):	4 days

表 2.7.1.1.3-9　　ヒト尿中ベムペド酸及びESP15228分析法のバリデーション試験成績（BIO.VR.0033-1653）

Parameter	**Result**	
Assay laboratory	[redacted], USA	
Methodology	LC-MS/MS	
Method validation report (Location in CTD Module 5)	BIO.VR.0033-1653.01/.02 (5.3.1.4-11)	
Species/matrix	Human/acidified urine[a]	
Extraction method	Solid phase extraction	
Analyte of interest	ETC-1002	ESP15228
Internal standard	ETC-1002-D_4	ESP15228-D_4
Calibration range	20.0-20,000 ng/mL	10.0-10,000 ng/mL
Regression, weighting	Quadratic, $1/x^2$	Quadratic, $1/x^2$
Inter-run accuracy	LLOQ (20.0 ng/mL): −2.5% Low QC (60.0 ng/mL): −1.2% Middle QC (1,500 ng/mL): −3.3% High QC (15,000 ng/mL): −3.3%	LLOQ (10.0 ng/mL): −7.4% Low QC (30.0 ng/mL): −5.3% Middle QC (750 ng/mL): −2.5% High QC (7,500 ng/mL): −4.9%
Inter-run precision	LLOQ (20.0 ng/mL): 6.9% Low QC (60.0 ng/mL): 4.1% Middle QC (1,500 ng/mL): 3.7% High QC (15,000 ng/mL): 2.7%	LLOQ (10.0 ng/mL): 11.1% Low QC (30.0 ng/mL): 5.2% Middle QC (750 ng/mL): 2.1% High QC (7,500 ng/mL): 1.7%
Intra-run accuracy and precision	Middle-high QC (10,000 ng/mL) Accuracy: 4.0% Precision: 2.1%	Middle-high QC (5,000 ng/mL) Accuracy: 1.2% Precision: 1.0%
Dilution integrity	Over-range QC (40,000 ng/mL) factor : 10 Accuracy: −1.0% Precision: 0.7% Over-range QC (200,000 ng/mL) factor : 50 Accuracy: 2.0% Precision: 0.7%	Over-range QC (20,000 ng/mL) factor : 10 Accuracy: 2.5% Precision: 1.3% Over-range QC (100,000 ng/mL) factor : 50 Accuracy: 2.0% Precision: 0.4%
Matrix inter-lot accuracy and precision[b]	Low QC (60.0 ng/mL) Accuracy: −2.0% Precision: 2.8%	Low QC (30.0 ng/mL) Accuracy: −1.0% Precision: 3.7%
Recovery (analyte)	Low QC (60.0 ng/mL): 96.9% Middle QC (1,500 ng/mL): 88.2% High QC (15,000 ng/mL): 91.6%	Low QC (30.0 ng/mL): 94.1% Middle QC (750 ng/mL): 89.9% High QC (7,500 ng/mL): 92.6%

Parameter	Result			
Recovery (ISTD)	Low QC (10,000 ng/mL):	87.1%	Low QC (5,000 ng/mL):	89.1%
	Middle QC (10,000 ng/mL):	85.6%	Middle QC (5,000 ng/mL):	85.5%
	High QC (10,000 ng/mL):	88.5%	High QC (5,000 ng/mL):	87.9%
Matrix factor (both analytes)				
10 human urine lots:		Passed		
Matrix effect (both analytes, for ICH M10)				
6 human urine lots:		Passed		
Selectivity (analytes and ISTDs)				
10 human urine lots:		Passed		
Stability (both analytes)				
Bench top stability in human acidified urine with IPA (room temperature):		25 hours		
Bench top stability in human untreated urine (2-8°C):		25 hours		
Freeze/thaw stability in human acidified urine with IPA (−20°C and −80°C):		5 cycles		
Freeze/thaw stability in human untreated urine[c] (−20°C and −80°C):		2 cycles		
Stability in human acidified urine with IPA (−20°C and −80°C):		214 days		
Stability in human untreated urine[d] (−20°C and −80°C):		210 days		
Processed sample stability (2-8°C):		118 hours		
Reproducibility of sample reinjection (2-8°C):		110 hours		

[a] Urine:phosphoric acid (85%):IPA = 79.2:0.8:20. Indicated concentrations are values in acidified urine, not treated with IPA.

[b] Validation samples include 10 human urine lots.

[c] Phosphoric acid and IPA were added to untreated urine while samples were still frozen during cycle 2 (i.e., thawed at 2-8°C in presence of phosphoric acid and IPA).

[d] Phosphoric acid and IPA were added to untreated urine while samples were still frozen at the end of the stability interval (i.e., thawed at 2-8°C in presence of phosphoric acid and IPA).

表 2.7.1.1.3-10　ヒト尿中ベムペド酸グルクロニド分析法のバリデーション試験成績（BIO.VR.0033-2668.01）

Parameter	**Result**
Assay laboratory	[redacted], USA
Methodology	LC-MS/MS
Method validation report (Location in CTD Module 5)	BIO.VR.0033-2668.01 (5.3.1.4-12)
Species/matrix	Human/acidified urine[a]
Extraction method	Solid phase extraction
Analyte of interest	ETC-1002 Glucuronide
Internal standard	ETC-1002-D_6 Glucuronide
Calibration range	100-10,000 ng/mL
Regression, weighting	Linear, $1/x^2$
Inter-run accuracy	LLOQ (100 ng/mL): 0% Low QC (300 ng/mL): 0.3% Middle QC (3,000 ng/mL): 0% High QC (7,500 ng/mL): 0.7%
Inter-run precision	LLOQ (100 ng/mL): 4.7% Low QC (300 ng/mL): 3.7% Middle QC (3,000 ng/mL): 3.6% High QC (7,500 ng/mL): 2.5%
Dilution integrity (factor: 50)	Over-range QC (100,000 ng/mL) Accuracy: 3.0% Precision: 1.7%
Recovery (analyte)	Low QC (300 ng/mL): 64.0% Middle QC (3,000 ng/mL): 98.3% High QC (7,500 ng/mL): 99.0%
Recovery (ISTD)	Low QC (2,000 ng/mL): 59.7% Middle QC (2,000 ng/mL): 89.2% High QC (2,000 ng/mL): 93.1%
Matrix effect	
6 human urine lots:	Passed
Selectivity (analyte and ISTDs)	
10 human urine lots:	Passed
Interference Assessments	
ETC-1002 and ESP15228 near C_{max} values:	Passed

Parameter	Result
Stability	
Bench top stability in human acidified urine with IPA (room temperature):	20 hours
Bench top stability in human untreated urine at pH ~7 (2-8°C):	68 hours
Bench top stability in human untreated urine at pH ~6 (2-8°C):	67 hours
Freeze/thaw stability in human acidified urine with IPA (−20°C and −80°C):	4 cycles
Freeze/thaw stability in human untreated urine at pH ~7 and ~6[b] (−20°C and −80°C):	2 cycles
Stability in human acidified urine with IPA (−20°C and −80°C):	35 days
Stability in human untreated urine at pH ~7 and ~6[c] (−20°C and −80°C):	27 days
Processed sample stability (2-8°C):	279 hours
Reproducibility of sample reinjection (2-8°C):	246 hours

[a] Urine:phosphoric acid (85%):IPA = 79.2:0.8:20. Indicated concentrations are values in acidified urine, not treated with IPA.

[b] Phosphoric acid and IPA were added to untreated urine while samples were still frozen during cycle 2 (i.e., thawed on wet ice in presence of phosphoric acid and IPA).

[c] Phosphoric acid and IPA were added to untreated urine while samples were still frozen at the end of the stability interval (i.e., thawed on wet ice in presence of phosphoric acid and IPA).

表 2.7.1.1.3-11　　ヒト透析液中ベムペド酸，ESP15228及びベムペド酸グルクロニド分析法のバリデーション試験成績（BIO.VR.0033-2666.01）

Parameter	**Result**		
Assay laboratory	[redacted], USA		
Methodology	LC-MS/MS		
Method validation report (Location in CTD Module 5)	BIO.VR.0033-2666.01 (5.3.1.4-13)		
Species/matrix	Human/acidified dialysate fluid[a]		
Extraction method	Solid phase extraction		
Analyte of interest	ETC-1002	ESP15228	ETC-1002 Glucuronide
Internal standard	ETC-1002-D_4	ESP15228-D_4	ETC-1002-D_6 Glucuronide
Calibration range	10.0-10,000 ng/mL	20.0-10,000 ng/mL	10.0-1,000 ng/mL
Regression, weighting	Quadratic, $1/x^2$	Quadratic, $1/x^2$	Quadratic, $1/x^2$
Inter-run accuracy	LLOQ (10.0 ng/mL): 5.0% Low QC (30.0 ng/mL): 1.0% Middle QC (3,000 ng/mL): 4.3% High QC (7,500 ng/mL): 2.5%	LLOQ (20.0 ng/mL): 0% Low QC (60.0 ng/mL): −1.2% Middle QC (3,000 ng/mL): 2.3% High QC (7,500 ng/mL): 1.9%	LLOQ (10.0 ng/mL): −1.4% Low QC (30.0 ng/mL): −4.7% Middle QC (300 ng/mL): −2.0% High QC (750 ng/mL): −3.9%
Inter-run precision	LLOQ (10.0 ng/mL): 4.9% Low QC (30.0 ng/mL): 3.2% Middle QC (3,000 ng/mL): 1.9% High QC (7,500 ng/mL): 2.3%	LLOQ (20.0 ng/mL): 3.1% Low QC (60.0 ng/mL): 1.8% Middle QC (3,000 ng/mL): 2.2% High QC (7,500 ng/mL): 2.3%	LLOQ (10.0 ng/mL): 4.9% Low QC (30.0 ng/mL): 3.1% Middle QC (300 ng/mL): 3.4% High QC (750 ng/mL): 2.6%
Dilution integrity (factor: 50)	Over-range QC (100,000 ng/mL) Accuracy: 1.0% Precision: 0.8%	Over-range QC (100,000 ng/mL) Accuracy: −0.1% Precision: 1.1%	Over-range QC (10,000 ng/mL) Accuracy: −8.0% Precision: 1.2%

Parameter	Result					
Recovery (analyte)	Low QC (30.0 ng/mL):	81.3%	Low QC (60.0 ng/mL):	81.7%	Low QC (30.0 ng/mL):	83.7%
	Middle QC (3,000 ng/mL):	83.8%	Middle QC (3,000 ng/mL):	84.9%	Middle QC (300 ng/mL):	75.3%
	High QC (7,500 ng/mL):	89.7%	High QC (7,500 ng/mL):	91.0%	High QC (750 ng/mL):	93.4%
Recovery (ISTD)	Low QC (2,000 ng/mL):	78.4%	Low QC (2,000 ng/mL):	77.9%	Low QC (200 ng/mL):	75.7%
	Middle QC (2,000 ng/mL):	83.3%	Middle QC (2,000 ng/mL):	83.8%	Middle QC (200 ng/mL):	71.1%
	High QC (2,000 ng/mL):	83.9%	High QC (2,000 ng/mL):	84.4%	High QC (200 ng/mL):	87.2%
Matrix effect (all analytes)						
				6 lots of human dialysate fluid:		Passed
Selectivity (analytes and ISTDs)						
				7 lots of human dialysate fluid:		Passed
Stability (all analytes)						
				Bench top stability in human acidified dialysate fluid with IPA (room temperature):		24 hours
				Bench top stability in human untreated dialysate fluid (wet ice):		2 hours
				Freeze/thaw stability in human acidified dialysate fluid with IPA (−20°C / −80°C):		3 cycles[b] / 5 cycles
				Freeze/thaw stability in human untreated dialysate fluid[c] (−20°C and −80°C):		3 cycles
				Stability in human acidified dialysate fluid with IPA (−20°C and −80°C):		236 days
				Stability in human untreated dialysate fluid[d] (−80°C):		207 days[e]
				Processed sample stability (2-8°C):		180 hours
				Reproducibility of sample reinjection (2-8°C):		148 hours

[a] Dialysate fluid:phosphoric acid (85%):IPA = 79.2:0.8:20. Indicated concentrations are values in acidified dialysate fluid, not treated with IPA.

[b] ETC-1002 and ESP15228 were stable but ETC-1002 Glucuronide was not stable for 5 cycles.

[c] Phosphoric acid and IPA were added to untreated dialysate fluid while samples were still frozen during cycle 3 (i.e., thawed on wet ice in presence of phosphoric acid and IPA).

[d] Phosphoric acid and IPA were added to untreated dialysate fluid while samples were still frozen at the end of the stability interval (i.e., thawed on wet ice in presence of phosphoric acid and IPA).

[e] ETC-1002 and ESP15228 were stable but ETC-1002 Glucuronide was not stable for 36 days at −20°C.

表 2.7.1.1.3-12　　ヒト乳汁中ベムペド酸，ESP15228及びベムペド酸グルクロニド分析法のバリデーション試験成績
（BIO.VR.0033-2819.01）

Parameter	**Result**					
Assay laboratory	[redacted], USA					
Methodology	LC-HRMS					
Method validation report (Location in CTD Module 5)	BIO.VR.0033-2819.01 (5.3.1.4-14)					
Species/matrix	Human/milk[a]					
Extraction method	Supported liquid extraction					
Analyte of interest	ETC-1002		ESP15228		ETC-1002 Glucuronide	
Internal standard	ETC-1002-D_4		ESP15228-D_4		ETC-1002-D_6 Glucuronide	
Calibration range	10.0-10,000 ng/mL		20.0-10,000 ng/mL		10.0-1,000 ng/mL	
Regression, weighting	Quadratic, $1/x^2$		Quadratic, $1/x^2$		Linear, $1/x^2$	
Inter-run accuracy	LLOQ (10.0 ng/mL): Low QC (30.0 ng/mL): Middle QC (3,000 ng/mL): High QC (7,500 ng/mL):	−6.1% 3.7% −7.0% 1.7%	LLOQ (20.0 ng/mL): Low QC (60.0 ng/mL): Middle QC (3,000 ng/mL): High QC (7,500 ng/mL):	−4.5% 6.3% −5.0% 1.2%	LLOQ (10.0 ng/mL): Low QC (30.0 ng/mL): Middle QC (300 ng/mL): High QC (750 ng/mL):	1.0% 4.3% 6.3% 3.5%
Inter-run precision	LLOQ (10.0 ng/mL): Low QC (30.0 ng/mL): Middle QC (3,000 ng/mL): High QC (7,500 ng/mL):	4.5% 5.0% 7.7% 4.0%	LLOQ (20.0 ng/mL): Low QC (60.0 ng/mL): Middle QC (3,000 ng/mL): High QC (7,500 ng/mL):	7.9% 4.7% 8.2% 4.9%	LLOQ (10.0 ng/mL): Low QC (30.0 ng/mL): Middle QC (300 ng/mL): High QC (750 ng/mL):	4.7% 3.8% 3.6% 4.1%
Dilution integrity (factor: 50)	Over-range QC (100,000 ng/mL) Accuracy: Precision:	 −12.9% 1.4%	Over-range QC (100,000 ng/mL) Accuracy: Precision:	 −13.7% 4.0%	Over-range QC (10,000 ng/mL) Accuracy: Precision:	 5.0% 1.6%

Parameter	Result					
Recovery (analyte)	Low QC (30.0 ng/mL):	58.3%	Low QC (60.0 ng/mL):	68.7%	Low QC (30.0 ng/mL):	39.0%
	Middle QC (3,000 ng/mL):	67.0%	Middle QC (3,000 ng/mL):	67.2%	Middle QC (300 ng/mL):	43.0%
	High QC (7,500 ng/mL):	67.1%	High QC (7,500 ng/mL):	57.0%	High QC (750 ng/mL):	37.8%
Recovery (ISTD)	Low QC (5,000 ng/mL):	65.0%	Low QC (5,000 ng/mL):	72.8%	Low QC (500 ng/mL):	36.4%
	Middle QC (5,000 ng/mL):	69.4%	Middle QC (5,000 ng/mL):	68.9%	Middle QC (500 ng/mL):	37.2%
	High QC (5,000 ng/mL):	71.4%	High QC (5,000 ng/mL):	62.5%	High QC (500 ng/mL):	33.6%
Matrix effect (all analytes)						
					6 lots of human milk:	Passed
Selectivity (analytes and ISTDs)						
					10 lots of human milk:	Passed
Interference assessments (all analytes)						
					Ezetimibe and ezetimibe glucuronide near C_{max} values	Passed
Stability (all analytes)						
					Bench top stability in human milk with IPA (room temperature):	24 hours
					Bench top stability in human untreated milk (wet ice):	6 hours
					Freeze/thaw stability in human milk with IPA (−80°C):	4 cycles
					Freeze/thaw stability in human untreated milk[b] (−80°C):	2 cycles
					Stability in human milk with IPA (−80°C):	70 days
					Stability in human untreated milk[c] (−80°C):	68 days
					Processed sample stability (2-8°C):	165 hours
					Reproducibility of sample reinjection (2-8°C):	129 hours
					Bench top stability in human milk with IPA in presence of co-administered substances[d] (room temperature):	22 hours
					Bench top stability in human untreated milk in presence of co-administered substances[d] (wet ice):	5 hours
					Freeze/thaw stability in human milk with IPA in presence of co-administered substances[d] (−80°C):	4 cycles

Parameter	Result
Freeze/thaw stability in human untreated milk in presence of co-administered substances[b,d] (−80°C):	2 cycles
Stability in human milk with IPA in presence of co-administered substances[d] (−80°C):	69 days
Stability in human untreated milk in presence of co-administered substances[c,d] (−80°C):	67 days

[a] Milk:IPA = 50:50. Indicated concentrations are values in untreated milk, not treated with IPA.

[b] IPA was added to untreated milk while samples were still frozen during cycle 2 (i.e., thawed on wet ice in presence of IPA).

[c] IPA was added to untreated milk while samples were still frozen at the end of the stability interval (i.e., thawed on wet ice in presence of IPA).

[d] Co-administered substances include ezetimibe and ezetimibe glucuronide.

2.7.1.1.4　　バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性に関する臨床試験

生物薬剤学試験に含めた試験の一覧を表 2.7.1.1.4-1に示した。これらの試験は，“Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs—General Considerations”（US FDA, 2014），“Guideline on the Investigation of Bioequivalence”（EMA, 2010），又は“Guidance document: Conduct and Analysis of Comparative Bioavailability Studies”（Health Canada, 2018）に従って実施した。

表 2.7.1.1.4-1　　生物薬剤学試験の一覧

分類	資料番号	試験番号	試験の略名	相	実施国	区分
バイオアベイラビリティ試験	5.3.1.1-01	1002-016	治験用錠剤（処方1）及びカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ並びに治験用錠剤（処方1）の食事の影響を検討した試験	I	米国	参考
生物学的同等性試験	5.3.1.2-01	1002-062	市販予定錠剤（処方2）及び治験用錠剤（処方1）の生物学的同等性試験	I	カナダ	参考
	5.3.1.2-02	1002-036	治験用錠剤（処方1及び処方2A）間の生物学的同等性試験	I	米国	参考

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　治験用錠剤（処方1）及びカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ並びに治験用錠剤（処方1）の食事の影響を検討した試験（1002-016：資料番号5.3.1.1-01）

(1)　試験デザイン

1002-016試験は，健康被験者を対象とした，第I相，無作為化，単施設，非盲検，単回投与，4群4期，クロスオーバー試験として実施した。適格被験者を，投与順序の異なる4つの群に1:1:1:1の比で無作為に割付けた。各群は1つの対照投与と3つの試験投与の4期から構成された。各投与期の間には2週間のウォッシュアウト期間を設定した。対照投与では，空腹時にベムペド酸180 mg錠（処方1，治験用錠剤）× 1錠を投与した。試験投与では，(a) 高カロリー・高脂肪食摂取後にベムペド酸180 mg錠 × 1錠，(b) 空腹時にベムペド酸60 mg錠 × 3錠，(c) 空腹時にベムペド酸総用量180 mgとなるカプセル剤（40 mg × 4 + 20 mg × 1）を投与した。ベムペド酸及び代謝物濃度測定用の血液サンプルは，投与前（0時間）及び投与後240時間まで経時的に採取した。

ノンコンパートメント解析を用いて，ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータを算出した。PKパラメータ解析対象集団を対象に，群，投与期，及び処置を固定効果，群内の被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いて，ベムペド酸及びESP15228のAUC_{inf}，AUC_{last}，及びC_{max}の自然対数変換値を解析した。このモデルから平均値の差（試験投与 − 対照投与）の推定値及び対応する90% CIを求め，この推定値を逆対数変換して幾何平均比（試験投与/対照投与）の推定値及び対応する90% CIを求めた。

(2)　結果

(a)　被験者

無作為割付けされた被験者は17例で，全例に少なくとも1種類以上の錠剤又はカプセル剤が投与された。全例がベムペド酸及びESP15228のPK濃度解析対象集団及びPKパラメータ解析対象集団に採用された。1例はベムペド酸180 mg錠 × 1錠の食後投与のみ完了した（資料番号5.3.1.1-01，Table 6，Table 7参照）。

(b)　食事の影響

ベムペド酸180 mg錠を空腹時又は食後に投与したとき，ベムペド酸のAUCの幾何平均比（食後投与/空腹時投与）の90% CIは0.80～1.25の範囲内であった。ベムペド酸のC_{max}の幾何平均比（食後投与/空腹時投与）の90% CIは0.80～1.25の範囲外であったが，幾何平均比は0.875倍と軽微な低下であった。ESP15228のAUC及びC_{max}の幾何平均比の90% CIはいずれも0.80～1.25の範囲内であった（表 2.7.1.2.1-1）。

表 2.7.1.2.1-1　ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータに基づくベムペド酸180 mg錠食後投与（試験投与）とベムペド酸180 mg錠空腹時投与（対照投与）での食事による影響の比較（1002-016試験）

	幾何平均		幾何平均比（食後投与/空腹時投与）	幾何平均比の90% CI
	食後投与 (N = 17)	空腹時投与 (N = 16)		
ベムペド酸				
AUC_{last} (μg·h/mL)	214	218	0.980	(0.931, 1.03)
AUC_{inf} (μg·h/mL)	215	219	0.981	(0.931, 1.03)
C_{max} (μg/mL)	11.1	12.6	0.875	(0.787, 0.973)
ESP15228				
AUC_{last} (μg·h/mL)	38.7	37.0	1.05	(0.980, 1.11)
AUC_{inf} (μg·h/mL)	39.9	37.9	1.05	(0.985, 1.12)
C_{max} (μg/mL)	0.738	0.809	0.912	(0.861, 0.967)

＜資料番号5.3.1.1-01：Table 10及びTable 14より作成＞

(c)　ベムペド酸60 mg錠及び180 mg錠の相対的バイオアベイラビリティ

ベムペド酸60 mg錠 × 3錠（試験投与）又は180 mg錠 × 1錠（対照投与）を空腹時投与したとき，ベムペド酸及びESP15228のAUC及びC_{max}の幾何平均比（試験投与/対照投与）の90% CIはいずれも0.80～1.25の範囲内であった（表 2.7.1.2.1-2）。

表 2.7.1.2.1-2　ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータに基づくベムペド酸180 mg錠 × 1空腹時投与（対照投与）に対するベムペド酸60 mg錠 × 3空腹時投与（試験投与）の相対的バイオアベイラビリティの比較（1002-016試験）

	幾何平均		幾何平均比（試験投与/対照投与）	幾何平均比の90% CI
	ベムペド酸 60 mg錠 × 3錠 (N = 16)	ベムペド酸 180 mg錠 × 1錠 (N = 16)		
ベムペド酸				
AUC_{last} (μg·h/mL)	219	218	1.01	(0.955, 1.06)
AUC_{inf} (μg·h/mL)	221	219	1.08	(0.956, 1.06)
C_{max} (μg/mL)	13.1	12.6	1.04	(0.931, 1.15)
ESP15228				
AUC_{last} (μg·h/mL)	37.6	37.0	1.02	(0.953, 1.08)
AUC_{inf} (μg·h/mL)	39.3	37.9	1.04	(0.968, 1.11)
C_{max} (μg/mL)	0.765	0.809	0.946	(0.893, 1.00)

＜資料番号5.3.1.1-01：Table 11及びTable 15より作成＞

(d)　ベムペド酸錠及びベムペド酸カプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ

ベムペド酸カプセル（40 mg × 4 + 20 mg × 1，試験投与）又は180 mg錠 × 1錠（対照投与）を空腹時投与したとき，ベムペド酸のAUCの幾何平均比（試験投与/対照投与）の90% CIは0.80～

1.25の範囲内であった。ベムペド酸のC_{max}の幾何平均比の90% CIの上限は1.33であり0.80～1.25の範囲外であったが，幾何平均比は1.20倍と軽微な増加であった。ESP15228のAUC及びC_{max}の幾何平均比の90% CIはいずれも0.80～1.25の範囲内であった（表 2.7.1.2.1-3）。

表 2.7.1.2.1-3　ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータに基づくベムペド酸180 mg錠 × 1空腹時投与（対照投与）に対するベムペド酸40 mgカプセル × 4 + 20 mgカプセル × 1空腹時投与（試験投与）の相対的バイオアベイラビリティの比較（1002-016試験）

	幾何平均		幾何平均比（試験投与/対照投与）	幾何平均比の90% CI
	ベムペド酸カプセル 40 mg × 4 + 20 mg × 1 (N = 16)	ベムペド酸180 mg錠 × 1錠 (N = 16)		
ベムペド酸				
AUC_{last} (μg·h/mL)	221	218	1.01	(0.964, 1.07)
AUC_{inf} (μg·h/mL)	224	219	1.02	(0.968, 1.08)
C_{max} (μg/mL)	15.1	12.6	1.20	(1.08, 1.33)
ESP15228				
AUC_{last} (μg·h/mL)	36.0	37.0	0.971	(0.911, 1.04)
AUC_{inf} (μg·h/mL)	37.5	37.9	0.989	(0.925, 1.06)
C_{max} (μg/mL)	0.751	0.809	0.929	(0.876, 0.984)

＜資料番号5.3.1.1-01：Table 12及びTable 16より作成＞

(3)　結論

ベムペド酸180 mg錠投与時の曝露量に対する食事の影響は軽微であった。ベムペド酸60 mg錠 × 3錠及び180 mg錠 × 1錠投与時の曝露量は生物学同等性の基準範囲内であり，有効成分の含量違いによる影響は認められなかった。ベムペド酸180 mg錠とベムペド酸カプセルの曝露量の違いは軽微であった。

2.7.1.2.2　市販予定錠剤（処方2）及び治験用錠剤（処方1）の生物学的同等性試験（1002-062，資料番号5.3.1.2-01）

(1)　試験デザイン

1002-062試験は，ベムペド酸180 mg市販予定錠剤（処方2，試験投与）及び180 mg治験用錠剤（処方1，対照投与）のPKに基づく生物学的同等性を検証する目的で，非盲検，無作為化，クロスオーバー試験として実施した。

ベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度が生体試料分析法の定量下限未満であることを保証するために治験薬投与の間に14日間のウォッシュアウト期間を設けた。被験者を投与順序の異なる2つの群に1:1の比で無作為に割付け，Day 1では片方の治験薬（処方2又は処方1）を，Day 15ではDay 1に投与しなかったもう片方の治験薬をそれぞれ非盲検で単回経口投与した。

PKパラメータ解析対象集団を対象に，自然対数変換した主要なPK評価項目（AUC_{last}，AUC_{inf}，及びC_{max}）に対して，群，投与期，及び処置を固定効果，群内の被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いて解析した。処方2投与時と処方1投与時の最小二乗平均の差とその90% CIを逆対数変換し，幾何平均比とその90% CIを求めた。幾何平均比の90% CIが0.80から1.25に含まれている場合，両錠剤は生物学的に同等と判断した。

(2) 結果

(a) 被験者

無作為割付けされた被験者は62例であった。少なくとも1種類以上の錠剤を投与された61例がベムペド酸及びESP15228のPK濃度解析対象集団及びPKパラメータ解析対象集団に採用された。61例のうち試験投与例数は59例，対照投与例数は58例であった。56例がベムペド酸の両錠剤の投与を受け，すべての治験実施手順を完了した（資料番号5.3.1.2-01，Table 5，Table 7参照）。

(b) 処方2と処方1の生物学的同等性

処方2又は処方1を投与したとき，ベムペド酸及びESP15228のAUC及びC_{max}の幾何平均比（試験投与/対照投与）の90% CIはいずれも0.80～1.25の範囲内であった（表 2.7.1.2.2-1）。

表 2.7.1.2.2-1　ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータの比較に関する処方2（試験投与）と処方1（対照投与）の統計解析結果（1002-062試験）

	幾何平均		幾何平均比（試験投与/対照投与）	幾何平均比の90% CI
	処方2 (N = 59)	処方1 (N = 58)		
ベムペド酸				
AUC_{last} (ng·h/mL)	263000	260000	1.012	(0.9855, 1.0398)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	269000	265000	1.016	(0.9876, 1.0454)
C_{max} (ng/mL)	18400	18700	0.983	(0.9421, 1.0263)
ESP15228				
AUC_{last} (ng·h/mL)	42200	41500	1.015	(0.9799, 1.0519)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	43900 [a]	43200 [b]	1.016	(0.9763, 1.0573)
C_{max} (ng/mL)	944	927	1.019	(0.9872, 1.0509)

[a] N = 55

[b] N = 54

＜資料番号5.3.1.2-01：Table 12及びTable 13より作成＞

(3) 結論

処方2又は処方1を投与したとき，ベムペド酸及びESP15228のAUC及びC_{max}の幾何平均比の90% CIはいずれも0.80～1.25の範囲内であったことから，両製剤の生物学的同等性が示された。

2.7.1.2.3　治験用錠剤（処方1及び処方2A）間の生物学的同等性試験（1002-036，資料番号5.3.1.2-02）

(1)　試験デザイン

1002-036試験は，ベムペド酸の治験用錠剤間（180 mg錠処方1及び処方2A）のPKに基づく生物学的同等性を評価する，第I相，無作為化，単施設，非盲検，単回投与，2群，クロスオーバー試験として実施した。

ベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度が生体試料分析法の定量下限未満であることを保証するために治験薬投与の間に14日間のウォッシュアウト期間を設けた。被験者を投与順序の異なる2つの群に1:1の比で無作為に割付け，Day 1に処方2A（試験投与）又は処方1（対照投与）を単回経口投与し，Day 15ではDay 1で投与しなかったもう一方の製剤を投与した。ベムペド酸及びESP15228の濃度測定のために，PK用血液試料を各投与後120時間まで経時的に採取した。

ノンコンパートメント解析を用いて，ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータを算出した。PKパラメータ解析対象集団を対象として，群，投与期，及び処置を固定効果，群内の被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いて，ベムペド酸及びESP15228のAUC_{inf}，AUC_{last}，及びC_{max}の自然対数変換値を解析した。本モデルにより，平均値の差（試験投与 − 対照投与）の推定値及びその90% CIを求め，これらを逆対数変換し，幾何平均比（試験投与/対照投与）の推定値及びその90% CIを算出した。ベムペド酸の曝露量測定値（AUC_{inf}，AUC_{last}，及びC_{max}）について，試験投与と対照投与の比の90% CIがすべて0.80～1.25の範囲内にある場合，試験投与と対照投与は生物学的に同等であると判断した。

(2)　結果

(a)　被験者

無作為割付けされた被験者は60例で，全例が少なくとも1種類以上の錠剤を投与され，全例がベムペド酸及びESP15228のPK濃度解析対象集団及びPKパラメータ解析対象集団に採用された。試験投与例数は58例，対照投与例数は58例であった。このうち57例がベムペド酸の両錠剤の投与を受け，すべての治験実施手順を完了した（資料番号5.3.1.2-02，Table 5，Table 6参照）。

(b)　処方1と処方2Aの生物学的同等性

処方1又は処方2Aを投与したとき，ベムペド酸及びESP15228のAUC及びC_{max}の幾何平均比（試験投与/対照投与）の90% CIはいずれも0.80～1.25の範囲内であった（表 2.7.1.2.3-1）。

表 2.7.1.2.3-1　　ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータの比較に関する処方2A（試験投与）と処方1（対照投与）の統計解析結果（1002-036試験）

	幾何平均		幾何平均比（処方2A/処方1）	幾何平均比の90% CI
	処方2A (N = 58)	処方1 (N = 58)		
ベムペド酸				
AUC_{last} (μg·h/mL)	209.9	206.3	1.017	(0.988, 1.048)
AUC_{inf} (μg·h/mL)	213.5[a]	210.8	1.013	(0.983, 1.044)
C_{max} (μg/mL)	13.2	13.0	1.015	(0.977, 1.054)
ESP15228				
AUC_{last} (μg·h/mL)	40.9	40.9	0.998	(0.961, 1.037)
AUC_{inf} (μg·h/mL)	42.5[b]	43.6[a]	0.976	(0.937, 1.017)
C_{max} (μg/mL)	0.885	0.878	1.008	(0.968, 1.050)

[a] N = 57

[b] N = 52

＜資料番号5.3.1.2-02：Table 8及びTable 10より作成＞

(3)　結論

処方1又は処方2Aを投与したとき，ベムペド酸及びESP15228のAUC及びC_{max}の幾何平均比の90% CIはいずれも0.80～1.25の範囲内であったことから，両製剤の生物学的同等性が示された。

2.7.1.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　　製剤と含量の影響

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

1002-016試験の結果，ベムペド酸60 mg錠（処方1，海外治験用製剤） × 3錠及び180 mg錠（処方1，海外治験用製剤） × 1錠を投与したときのベムペド酸の曝露量は生物学的同等性の基準範囲内であった。ベムペド酸180 mg錠（処方1，海外治験用製剤）とベムペド酸カプセル（3号カプセル，海外治験用製剤）の曝露量の違いは軽微（錠剤に対しカプセル剤でベムペド酸のC_{max}が1.20倍，AUCが1.01倍）であった（2.7.1.2.1参照）。

1002-036試験の結果，処方1及び処方2A（いずれも海外治験用製剤）のベムペド酸180 mg錠は生物学的に同等であった（2.7.1.2.3参照）。

1002-062試験の結果，処方1（海外治験用製剤）及び処方2（市販予定製剤）のベムペド酸180 mg錠は生物学的に同等であった（2.7.1.2.2参照）。

溶出比較試験により，ベムペド酸60 mg錠（処方2，海外及び日本治験用製剤）とベムペド酸180 mg錠（処方2，市販予定製剤）が生物学的に同等であることを確認した（2.7.1.1.1(1)(b)参照）。

2.7.1.3.2　　食事の影響

1002-016試験において，ベムペド酸180 mg錠を単回経口投与した時のベムペド酸のPKに対する食事の影響を評価した（2.7.1.2.1参照）。空腹投与時に対する食後投与時のベムペド酸のC_{max}，AUC_{inf}，及びAUC_{last}の幾何平均比（90% CI）はそれぞれ0.875（0.787，0.973），0.981（0.931，1.03），及び0.980（0.931，1.03）であり，食事によるベムペド酸のAUCへの影響はなく，C_{max}への影響は軽微であった。また，食事はESP15228のC_{max}，AUC_{inf}，及びAUC_{last}に影響を及ぼさなかった。以上より，食事はベムペド酸のPKに用量調節を必要とするような影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.1.4　　付録

表 2.7.1.4-1　　バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性に関する臨床試験におけるベムペド酸及びESP15228のPKパラメータの要約（算術平均値及びCV%）

試験番号	対象集団	分析対象	投与量, 投与方法	例数	AUC_{inf} (μg·h/mL)	AUC_{last} (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	M:P AUC Ratio
1002-016	健康被験者	ベムペド酸	180 mg錠 × 1錠, 空腹時，単回	16	232 (29.3)	231 (29.5)	13.3 (26.2)	3.00 (1.5-4.0)	21.7 (33.2)	0.838 (30.1)	-
			180 mg錠 × 1錠, 食後，単回	17	224 (30.5)	222 (30.6)	11.5 (31.3)	3.00 (1.0-6.0)	22.3 (35.8)	0.889 (36.1)	-
			60 mg錠 × 3錠, 空腹時，単回	16	236 (31.1)	233 (31.0)	13.7 (25.8)	3.00 (1.5-5.0)	24.2 (41.8)	0.838 (33.8)	-
			カプセル剤(40 mg × 4 + 20 mg × 1), 空腹時，単回	16	237 (26.7)	234 (27.2)	15.7 (22.4)	2.00 (0.95-5.0)	24.2 (33.8)	0.824 (33.8)	-
		ESP15228	180 mg錠 × 1錠, 空腹時，単回	16	42.2 (43.0)	41.1 (42.3)	0.838 (22.0)	10.0 (6.0-12.0)	31.0 (38.7)	4.98 (39.9)	0.180 (23.4)
			180 mg錠 × 1錠, 食後，単回	17	43.4 (45.9)	42.0 (45.6)	0.766 (31.7)	12.0 (8.0-12.0)	31.1 (45.9)	4.97 (42.6)	0.191 (24.3)
			60 mg錠 × 3錠, 空腹時，単回	16	44.4 (47.3)	42.4 (46.6)	0.795 (23.5)	8.00 (6.0-12.05)	36.7 (48.4)	4.87 (42.3)	0.185 (24.2)
			カプセル剤(40 mg × 4 + 20 mg × 1), 空腹時，単回	16	42.2 (46.2)	40.6 (47.2)	0.788 (29.0)	8.00 (6.0-12.0)	34.1 (43.3)	5.10 (44.4)	0.175 (27.7)
1002-062	健康被験者	ベムペド酸	治験用錠剤（処方1） 180 mg，単回	58	275 (30.8)	269 (29.5)	19.1 (24.2)	2.00 (0.5-6.0)	19.2 (32.9)	0.724 (33.8)	-
			市販予定錠（処方2） 180 mg，単回	59	282 (32.2)	275 (30.2)	18.8 (25.2)	2.02 (1.0-8.0)	20.0 (37.1)	0.708 (34.5)	-
		ESP15228	治験用錠剤（処方1） 180 mg，単回	58	45.3 (36.6)	43.4 (34.2)	0.955 (26.7)	9.01 (8.0-24.0)	27.0 (30.8)	-	0.17 (17.5)
			市販予定錠剤（処方2） 180 mg，単回	59	46.2 (35.2)	45.0 (34.3)	0.969 (23.3)	8.10 (8.0-47.9)	26.0 (30.9)	-	0.17 (17.0)

試験番号	対象集団	分析対象	投与量, 投与方法	例数	AUC_{inf} (μg·h/mL)	AUC_{last} (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	M:P AUC Ratio
1002-036	健康被験者	ベムペド酸	治験用錠剤（処方1） 180 mg，単回	58	222 (33.5)	217 (31.8)	13.4 (24.6)	3.00 (1.0-4.0)	19.7 (32.1)	0.892 (31.7)	-
			治験用錠剤（処方2A） 180 mg，単回	58	225 (31.2)	220 (29.6)	13.5 (23.6)	3.00 (1.0-6.0)	20.6 (46.4)	0.878 (30.9)	-
		ESP15228	治験用錠剤（処方1） 180 mg，単回	58	46.4 (35.5)	43.3 (32.6)	0.910 (24.8)	8.00 (4.0-12.0)	28.2 (40.8)	-	0.213 (21.7)
			治験用錠剤（処方2A） 180 mg，単回	58	43.3 (32.4)	43.2 (34.7)	0.914 (27.2)	8.00 (4.0-12.05)	30.1 (38.6)	-	0.204 (22.1)

Values are Mean (CV%).

[a] Median (Min-Max) for t_{max}.

＜資料番号5.3.1.1-01：Table 14.2.7，Table 14.2.8，Table 14.2.9及びTable 14.2.10，資料番号5.3.1.2-01：Table 14.2.1.1.1，Table 14.2.1.2.1及びTable 14.2.1.2.2，資料番号5.3.1.2-02：Table 14.2.7，Table 14.2.8，Table 14.2.9及びTable 14.2.10より作成＞

2.7.1.5　参考文献

該当なし

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）

2.7.2 臨床薬理の概要

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 5

2.7.2 臨床薬理の概要 9

2.7.2.1 背景及び概観 9

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験 9

2.7.2.1.2 臨床薬理試験 10

2.7.2.2 個々の試験結果の要約 12

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験 12

2.7.2.2.1.1 蛋白結合（RR 1002-500-009：資料番号4.2.2.3-02，RR 1002-500-059：資料番号5.3.2.1-01） 12

2.7.2.2.1.2 代謝（RR 1002-500-010：資料番号4.2.2.4-01，RR 1002-500-045：資料番号5.3.2.2-01，RR 1002-500-046：資料番号5.3.2.2-02） 12

2.7.2.2.1.3 CYP誘導作用（RR 1002-500-012：資料番号5.3.2.2-03） 13

2.7.2.2.1.4 UGT誘導作用（RR 1002-500-077：資料番号5.3.2.2-04） 14

2.7.2.2.1.5 CYP阻害作用（RR 1002-500-011：資料番号5.3.2.2-05，RR 1002-500-078：資料番号5.3.2.2-06） 14

2.7.2.2.1.6 UGT阻害作用（RR 1002-500-058：資料番号5.3.2.2-07） 15

2.7.2.2.1.7 トランスポーター基質特性（RR 1002-500-033：資料番号5.3.2.2-08，RR 1002-500-056：資料番号5.3.2.2-09，RR 1002-500-071：資料番号5.3.2.2-10，RR 1002-500-073：資料番号5.3.2.2-11） 16

2.7.2.2.1.8 トランスポーター阻害作用（RR 1002-500-034：資料番号5.3.2.2-12，RR 1002-500-057：資料番号5.3.2.2-13，RR 1002-500-070：資料番号5.3.2.2-14，RR 1002-500-072：資料番号5.3.2.2-15，RR 1002-500-075：資料番号5.3.2.2-16，RR 1002-500-079：資料番号5.3.2.2-17） 17

2.7.2.2.1.9 トランスポーター基質特性及び阻害作用のまとめ 22

2.7.2.2.2 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験 22

2.7.2.2.2.1 単回投与試験（2.5 mg，10 mg，45 mg，125 mg，250 mg）（1002-001：資料番号5.3.3.1-01） 22

2.7.2.2.2.2 ^{14}C-ベムペド酸を用いたマスバランス試験（1002-011：資料番号5.3.3.1-02） 24

2.7.2.2.2.3 授乳中の健康女性を対象とした乳汁移行性試験（1002FDC-075：資料番号5.3.3.1-03） 26

2.7.2.2.3 健康被験者における薬力学試験及び薬物動態/薬力学試験 27

2.7.2.2.3.1 QT/QTc評価試験（1002-022：資料番号5.3.4.1-01） 27

2.7.2.2.3.2 反復投与試験（20 mg，60 mg，100 mg，120 mg）（1002-002：資料番号5.3.4.1-02）.....29
2.7.2.2.3.3 反復投与試験（140 mg，180 mg，220 mg）（1002-004：資料番号5.3.4.1-03）.....30
2.7.2.2.4 内因性要因を検討した薬物動態試験.....31
2.7.2.2.4.1 日本人及び白人を対象とした単回及び反復投与試験（60 mg，120 mg，180 mg）（1002-063：資料番号5.3.3.3-01）.....31
2.7.2.2.4.2 腎機能障害患者を対象とした単回投与試験（1002-023：資料番号5.3.3.3-02）.....34
2.7.2.2.4.3 透析中の末期腎不全患者を対象とした単回投与試験（1002-071：資料番号5.3.3.3-04）.....36
2.7.2.2.4.4 肝機能障害患者を対象とした単回投与試験（1002-032：資料番号5.3.3.3-03）.....38
2.7.2.2.5 外因性要因を検討した薬物動態試験.....39
2.7.2.2.5.1 スタチンとの薬物相互作用試験（シンバスタチン20 mg，プラバスタチン40 mg，ロスバスタチン10 mg）（1002-012：資料番号5.3.3.4-01）.....39
2.7.2.2.5.2 スタチンとの薬物相互作用試験（アトルバスタチン80 mg，シンバスタチン40 mg，プラバスタチン80 mg，ロスバスタチン40 mg）（1002-037：資料番号5.3.3.4-04）.....40
2.7.2.2.5.3 経口避妊薬との薬物相互作用試験（1002-017：資料番号5.3.3.4-02）.....42
2.7.2.2.5.4 プロベネシドとの薬物相互作用試験（1002-031：資料番号5.3.3.4-03）.....43
2.7.2.2.5.5 エゼチミブとの薬物相互作用試験（1002FDC-049：資料番号5.3.3.4-05）.....44
2.7.2.2.6 患者における薬力学試験及び薬物動態/薬力学試験.....45
2.7.2.2.6.1 高LDLコレステロール血症患者を対象とした低用量アトルバスタチン併用時の有効性，安全性及び薬物相互作用を検討したプラセボ対照二重盲検試験（1002-007：資料番号5.3.4.2-01）.....45
2.7.2.2.6.2 高LDLコレステロール血症患者を対象とした高用量アトルバスタチン併用時の有効性，安全性及び薬物相互作用を検討したプラセボ対照二重盲検試験（1002-035：資料番号5.3.4.2-02）.....47
2.7.2.2.6.3 2型糖尿病患者を対象としたメトホルミンとの薬物相互作用試験（1002-013：資料番号5.3.4.2-03）.....48
2.7.2.3 全試験を通しての試験結果の比較と解析.....51

2.7.2.3.1 薬物動態 51
2.7.2.3.1.1 吸収 51
2.7.2.3.1.2 分布 51
2.7.2.3.1.3 代謝 51
2.7.2.3.1.4 排泄 52
2.7.2.3.1.5 単回投与時の薬物動態 52
2.7.2.3.1.6 反復投与時の薬物動態 53
2.7.2.3.2 薬力学作用 57
2.7.2.3.2.1 脂質関連パラメータへの影響 57
2.7.2.3.2.2 QTcへの影響 59
2.7.2.3.3 内因性要因の影響 60
2.7.2.3.3.1 体重 60
2.7.2.3.3.2 年齢 61
2.7.2.3.3.3 性別 61
2.7.2.3.3.4 腎機能障害 61
2.7.2.3.3.5 肝機能障害 63
2.7.2.3.3.6 人種及び民族 63
2.7.2.3.3.7 疾患 65
2.7.2.3.4 外因性要因の影響 66
2.7.2.3.4.1 薬物相互作用 66
2.7.2.3.5 母集団薬物動態及び薬物動態/薬力学解析（346-102-0001J：資料番号5.3.3.5-01） 76
2.7.2.3.5.1 目的 76
2.7.2.3.5.2 方法 77
2.7.2.3.5.3 結果 79
2.7.2.3.5.4 結論 93
2.7.2.4 特別な試験 95
2.7.2.5 付録 95
2.7.2.6 参考文献 105

略号一覧

略号	省略していない表現
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and excretion 吸収，分布，代謝，排泄
ANOVA	Analysis of variance 分散分析
AUC	Area under the plasma concentration-time curve 血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_2	AUC from time 0 to 2 hours 投与後0時間から2時間までのAUC
AUC_4	AUC from time 0 to 4 hours 投与後0時間から4時間までのAUC
AUC_{12}	AUC from time 0 to 12 hours 投与後0時間から12時間までのAUC
AUC_{24} AUC_{0-24}	AUC from time 0 to 24 hours 投与後0時間から24時間までのAUC
$AUC_{24,ss}$ $AUC_{0-24,ss}$ $AUC_{ss,0-24}$	AUC from time 0 to 24 hours at steady state 定常状態における投与後0時間から24時間までのAUC
AUC_{inf} AUC_{0-inf}	AUC from time zero to infinity 投与後0時間から無限大時間までのAUC
AUC_{last} AUC_{0-t}	AUC from time zero to the last measured time point 投与後0時間から最終測定可能時間までのAUC
AUC_{ss}	AUC at steady state 定常状態におけるAUC
AUC_{tau}	AUC over the dosing interval 1投与間隔のAUC
BCRP	Breast cancer resistance protein 乳癌耐性蛋白質
BSEP	Bile salt export pump 胆汁酸排泄ポンプ
Caco-2	ヒト大腸癌由来細胞株
Cavg	Average plasma concentration 平均血漿中濃度
cDNA	Complementary deoxyribonucleic acid 相補デオキシリボ核酸
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate 環状グアノシン一リン酸
CI	Confidence interval 信頼区間
CK	Creatine kinase クレアチンキナーゼ
CL/F	Apparent oral clearance 見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum blood/plasma concentration 最高血中/血漿中濃度
$C_{max, free}$	Maximum concentration of free drug 非結合型薬物の最高濃度
$C_{max,ss}$	Maximum concentration at steady state 定常状態における最高濃度

CrCl	Creatinine clearance クレアチニンクリアランス
CV	Coefficient of variation 変動係数
CYP	Cytochrome P450 チトクロームP450
DDI	Drug-drug interaction(s) 薬物相互作用
DID	Daily infant dose 乳児の1日薬物摂取量
dQTcF	Time-matched baseline-adjusted QTcF interval QTcFの時間を一致させたベースラインからの変化量
ddQTcF	Time-matched placebo- and baseline-adjusted QTcF interval 時間を一致させたプラセボで補正したdQTcF
eGFR	Estimated glomerular filtration rate 推算糸球体濾過量
ESP15228	ベムペド酸の活性代謝物
ETC-1002	ベムペド酸の開発コード
F1	Relative bioavailability 相対的バイオアベイラビリティ
F_aF_g	Fraction absorbed times intestinal availability 吸収率 × 腸管アベイラビリティ
f_u $f_{u,p}$	Fraction of drug not bound to plasma proteins 遊離型分率
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol 高比重リポ蛋白コレステロール
HeFH	Heterozygous familial hypercholesterolemia 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体
hERG	human ether-à-go-go-related gene ヒトether-à-go-go関連遺伝子
hs-CRP	High-sensitivity C-reactive protein 高感度C反応性蛋白
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration 50%抑制濃度
I_{gut}	Intestinal luminal concentration [dose (in μg)/250 mL] 阻害薬の腸管腔濃度［用量（μg）/250 mL］
$I_{in,max}$	Estimated maximum plasma inhibitor concentration at the inlet to the liver 阻害薬の肝入口部での最高血漿中濃度推定値
I_{max}	Estimated maximal plasma concentration 阻害薬の最高血漿中濃度推定値
I_{MAX}	Maximum inhibitory effect 最大阻害効果
IQR	Interquartile range 四分位範囲
IR	Immediate release 即放性
K23	Distribution rate constant (compartment 2→3) コンパートメント2から3への分布速度定数
K32	Distribution rate constant (compartment 3→2) コンパートメント3から2への分布速度定数
Ka	Absorption rate constant 吸収速度定数

LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry 液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法
LC-RAD	Liquid chromatography with on-line radioactivity detection オンラインラジオ検出器を備えた液体クロマトグラフィー
LC-RAD-MS/MS	LC-RAD with tandem mass spectrometry オンラインラジオ検出器を備えた液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析計
LDL	Low-density lipoprotein 低比重リポ蛋白
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol 低比重リポ蛋白コレステロール
LLOQ	Lower limit of quantitation 定量下限
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein
Max	Maximum 最大値
MDCK	Madin-Darby Canine Kidney Madin-Darbyイヌ腎臓
MDR1	Multidrug resistance protein 1 多剤耐性タンパク質1
MDRD	Modification of diet in renal disease 腎臓病での食事の改善
Min	Minimum 最小値
M:P	Metabolite to parent ratio 代謝比
mRNA	Messenger ribonucleic acid メッセンジャーリボ核酸
MRP2	Multidrug resistance protein 2 多剤耐性タンパク質2
NA	Not applicable 該当せず
ND	Not determined 未定
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (reduced form) ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（還元型）
non-HDL-C	Non-high-density lipoprotein cholesterol 非高比重リポ蛋白コレステロール
OAT	Organic anion transporter 有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide 有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter 有機カチオントランスポーター
pcVPC	prediction-corrected visual predictive check 母集団予測値により補正した視覚的事後予測性能評価
PD	Pharmacodynamic(s) 薬力学
P-gp	Permeability glycoprotein P糖蛋白質
PK	Pharmacokinetic(s) 薬物動態
Q1	First quartile 第1四分位数
Q3	Third quartile 第3四分位数
QD	Once daily 1日1回
Q_h	Hepatic blood flow rate 肝血流速度

qRT-PCR	Quantitative real time-polymerase chain reaction 定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応
QT	QT interval QT間隔
QTc	Corrected QT interval 心拍数補正QT
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula Fridericia式による補正QT
R_B	Blood-to-plasma concentration ratio 血液/血漿中薬物濃度比
RID	Relative infant dose 相対的乳児薬物投与量
SD	Standard deviation 標準偏差
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life 最終相消失半減期
T2DM	Type 2 diabetes mellitus 2型糖尿病
TC	Total cholesterol 総コレステロール
TG	Triglyceride トリグリセリド
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration 最高血漿中濃度到達時間
UDPGA	Uridine diphosphate glucuronic acid ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase ウリジン-5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
V2/F	Apparent central volume of distribution 中央コンパートメントの見かけの分布容積
V_z/F	Apparent volume of distribution 見かけの分布容積

2.7.2　臨床薬理の概要

本概要（2.7.2 臨床薬理の概要）では，健康被験者又は患者にベムペド酸を投与した際の血漿中，尿中，又は糞便中で評価される未変化体の分析物を「ベムペド酸」と表記する。ただし，個々の治験総括報告書から引用する一部の図表では「ベムペド酸」の代わりに「ETC-1002」と表記している。また，ベムペド酸の酸化型の活性代謝物は「ESP15228」と表記する。ベムペド酸及びESP15228の不活性アシルグルクロニド代謝物は，「ベムペド酸グルクロニド」及び「ESP15228グルクロニド」と表記する。

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験

ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験として計20試験を実施した。ベムペド酸並びにその代謝物であるESP15228及びベムペド酸グルクロニドの蛋白結合，代謝，及び薬物相互作用について検討した試験の一覧を表 2.7.2.1.1-1に示した。

表 2.7.2.1.1-1　　ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験の一覧

分類	報告書番号	資料番号	主要目的
蛋白結合	RR 1002-500-009	4.2.2.3-02	ベムペド酸の血漿蛋白結合
	RR 1002-500-059	5.3.2.1-01	ベムペド酸，ESP15228，及びベムペド酸グルクロニドの血漿蛋白結合
代謝プロファイル	RR 1002-500-010	4.2.2.4-01	ベムペド酸の代謝プロファイル（肝細胞）
代謝酵素の同定	RR 1002-500-045	5.3.2.2-01	ベムペド酸及びESP15228の代謝に関与する酵素（CYP）
	RR 1002-500-046	5.3.2.2-02	ベムペド酸及びESP15228の代謝に関与する酵素（UGT）
CYP誘導作用	RR 1002-500-012	5.3.2.2-03	ベムペド酸のCYP誘導作用
UGT誘導作用	RR 1002-500-077	5.3.2.2-04	ベムペド酸のUGT誘導作用
CYP阻害作用	RR 1002-500-011	5.3.2.2-05	ベムペド酸のCYP阻害作用
	RR 1002-500-078	5.3.2.2-06	ベムペド酸グルクロニドのCYP阻害作用
UGT阻害作用	RR 1002-500-058	5.3.2.2-07	ベムペド酸及びベムペド酸グルクロニドのUGT阻害作用
トランスポーター基質特性	RR 1002-500-033	5.3.2.2-08	ベムペド酸及びESP15228のトランスポーター（P-gp，BCRP，OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3）基質特性
	RR 1002-500-056	5.3.2.2-09	ベムペド酸及びベムペド酸グルクロニドのトランスポーター（P-gp，BCRP，OAT1，OAT3，OCT2，OATP1B1，OATP1B3）基質特性
	RR 1002-500-071	5.3.2.2-10	ベムペド酸のトランスポーター（OAT2，OCT1，MATE1，MATE2-K，BSEP）基質特性
	RR 1002-500-073	5.3.2.2-11	ベムペド酸グルクロニドのトランスポーター（OAT2，OCT1，MATE1，MATE2-K，BSEP）基質特性
トランスポーター	RR 1002-500-034	5.3.2.2-12	ベムペド酸及びESP15228のトランスポーター

分類	報告書番号	資料番号	主要目的
阻害作用			（P-gp，BCRP，OAT1，OAT3，OCT2，OATP1B1，OATP1B3）阻害作用
	RR 1002-500-057	5.3.2.2-13	ベムペド酸及びベムペド酸グルクロニドのトランスポーター（P-gp，BCRP，OAT1，OAT3，OCT2，OATP1B1，OATP1B3）阻害作用
	RR 1002-500-070	5.3.2.2-14	ベムペド酸のトランスポーター（OAT2，OCT1，MATE1，MATE2-K，BSEP）阻害作用
	RR 1002-500-072	5.3.2.2-15	ベムペド酸グルクロニドのトランスポーター（OAT2，OCT1，MATE1，MATE2-K，BSEP）阻害作用
	RR 1002-500-075	5.3.2.2-16	ベムペド酸のトランスポーター（OAT2）阻害作用
	RR 1002-500-079	5.3.2.2-17	ベムペド酸及びベムペド酸グルクロニドのトランスポーター（OAT3，OATP1B1，OATP1B3，MRP2）阻害作用

2.7.2.1.2　臨床薬理試験

臨床薬理プログラムに含めた臨床薬理試験及び解析の一覧を表 2.7.2.1.2-1に示した。健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験として3試験，健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験として3試験，内因性要因を検討したPK試験として4試験，外因性要因を検討したPK試験として5試験，患者におけるPD試験及びPK/PD試験として3試験を実施した。試験のデザイン及び結果については「2.7.6 個々の試験のまとめ」を参照。

また，複数の試験を併合したデータについて母集団解析（346-102-0001J）を実施した。346-102-0001Jの概要は2.7.2.3.5に示した。

表 2.7.2.1.2-1　　臨床薬理試験及び解析の一覧

分類	資料番号	試験番号	試験の略名	相	実施国	区分
健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験	5.3.3.1-01	1002-001	単回投与試験（2.5 mg，10 mg，45 mg，125 mg，250 mg）	I	米国	参考
	5.3.3.1-02	1002-011	^{14}C-ベムペド酸を用いたマスバランス試験	I	英国	参考
	5.3.3.1-03	1002FDC-075	授乳中の健康女性を対象とした乳汁移行性試験	IV	米国	参考
健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験	5.3.4.1-01	1002-022	QT/QTc評価試験	I	米国	参考
	5.3.4.1-02	1002-002	反復投与試験（20 mg，60 mg，100 mg，120 mg）	I	米国	参考
	5.3.4.1-03	1002-004	反復投与試験（140 mg，180 mg，220 mg）	I	米国	参考
内因性要因を検討したPK試験	5.3.3.3-01	1002-063	日本人及び白人を対象とした単回及び反復投与試験（60 mg，120 mg，180 mg）	I	米国	評価
	5.3.3.3-02	1002-023	腎機能障害患者を対象とした単回投与試験	I	米国	参考
	5.3.3.3-03	1002-032	肝機能障害患者を対象とした単回投与試験	I	米国	参考
	5.3.3.3-04	1002-071	透析中の末期腎不全患者を対象とした単回投与試験	I	米国	参考
外因性要因を検討したPK試験	5.3.3.4-01	1002-012	スタチンとの薬物相互作用試験（シンバスタチン20 mg，プラバスタチン40 mg，ロスバスタチン10 mg）	I	米国	参考
	5.3.3.4-02	1002-017	経口避妊薬との薬物相互作用試験	I	米国	参考
	5.3.3.4-03	1002-031	プロベネシドとの薬物相互作用試験	I	米国	参考
	5.3.3.4-04	1002-037	スタチンとの薬物相互作用試験（アトルバスタチン80 mg，シンバスタチン40 mg，プラバスタチン80 mg，ロスバスタチン40 mg）	I	米国	参考
	5.3.3.4-05	1002FDC-049	エゼチミブとの薬物相互作用試験	I	米国	参考
患者におけるPD試験及びPK/PD試験	5.3.4.2-01	1002-007	高LDLコレステロール血症患者を対象とした低用量アトルバスタチン併用時の有効性，安全性及び薬物相互作用を検討したプラセボ対照二重盲検試験	II	米国	参考
	5.3.4.2-02	1002-035	高LDLコレステロール血症患者を対象とした高用量アトルバスタチン併用時の有効性，安全性及び薬物相互作用を検討したプラセボ対照二重盲検試験	II	米国	参考
	5.3.4.2-03	1002-013	2型糖尿病患者を対象としたメトホルミンとの薬物相互作用試験	I	米国	参考
母集団解析	5.3.3.5-01	346-102-0001J	母集団薬物動態及び薬物動態/薬力学解析	-	-	評価

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験

2.7.2.2.1.1　蛋白結合（RR 1002-500-009：資料番号4.2.2.3-02，RR 1002-500-059：資料番号5.3.2.1-01）

資料番号4.2.2.3-02において，*in vitro*でのヒトの血漿蛋白への^{14}C-ベムペド酸の結合率を限外濾過法で評価した。^{14}C-ベムペド酸のヒト血漿蛋白への結合率は，3～100 µg/mL（8.7～290 µmol/L）の濃度範囲では同等の値（95.4%～97.4%）であり，臨床用量（180 mg/日）を投与時のC_{max}付近である30 µg/mL（87 µmol/L）では96.8%であった。300 µg/mL（871 µmol/L）では91.6%に低下した。

資料番号5.3.2.1-01において，*in vitro*でのヒト血漿蛋白へのベムペド酸，ESP15228，及びベムペド酸グルクロニドの結合率を平衡透析法で評価した。各物質5 µmol/Lを添加した血漿を37°Cで4時間インキュベートし，透析チャンバーの各側から採取した一定分量をLC-MS/MSで分析して蛋白結合率を決定した。ベムペド酸，ESP15228，及びベムペド酸グルクロニドのいずれも蛋白結合率は高く，平均結合率はそれぞれ99.3%，99.2%，及び98.8%であった。

2.7.2.2.1.2　代謝（RR 1002-500-010：資料番号4.2.2.4-01，RR 1002-500-045：資料番号5.3.2.2-01，RR 1002-500-046：資料番号5.3.2.2-02）

資料番号4.2.2.4-01において，ヒト（ドナー3例）から単離した新鮮な肝細胞を用いて*in vitro*での^{14}C-ベムペド酸の代謝を検討した。肝細胞に^{14}C-ベムペド酸を10又は25 µg/mLで添加し，37°Cで最長24時間インキュベートした後の代謝物プロファイルをLC-RADを用いて評価した。また，代謝物の構造推定のために，一部の試料をLC-MS/MSを用いて分析した。

反応速度の線形性が認められた12時間のインキュベーション後の^{14}C-ベムペド酸（10 µg/mL）の消失は，ドナー3例においてそれぞれ29.3%，52.6%，及び68.6%であった。

主要な放射標識代謝物のピークとして，主にベムペド酸グルクロニド及びベムペド酸モノヒドロキシ体で構成されるピーク（24時間後の試料中放射能の49.8%～86.3%を占める）と主にESP15228グルクロニド及びベムペド酸モノヒドロキシ体で構成されるピーク（試料中放射能の4.2%～5.3%を占める）の2つが認められた。

全般的に，マウス，ラット，カニクイザル，及びヒトの単離肝細胞でのベムペド酸の代謝は同様であり，すべての肝細胞インキュベーションにおいて，主要成分はベムペド酸グルクロニドであった。

資料番号5.3.2.2-01において，ベムペド酸及びESP15228の代謝へのヒトCYP分子種の関与について検討した。NADPH依存性代謝によるベムペド酸及びESP15228の代謝はいずれもわずかであり，ベムペド酸の約1%はESP15228に，ESP15228の約5%はベムペド酸に変換された。これらのデータから，ベムペド酸及びESP15228の代謝へのCYP酵素の寄与は小さく，肝ミクロソーム中でのベムペド酸とESP15228の相互変換は，NADPH依存性の酸化還元酵素によるものと考えられた。

資料番号5.3.2.2-02において，^{14}C-ベムペド酸及び^{14}C-ESP15228のグルクロン酸抱合に関与するUGT酵素を同定するために，ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換えヒトUGT酵素を用いて検討し

た。

^{14}C-ベムペド酸をUDPGAの存在下でヒト肝ミクロソームとともにインキュベートしたところ，^{14}C-ベムペド酸グルクロニド（総放射能の平均2.04%）が認められた。^{14}C-ESP15228をUDPGAの存在下でヒト肝ミクロソームとともにインキュベートしたところ，^{14}C-ESP15228グルクロニドの生成が認められた（総放射能の平均6.30%）。

^{14}C-ベムペド酸及び^{14}C-ESP15228を個々のヒトcDNAのUGT分子種（UGT1A1，UGT1A3，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9，UGT2B7，及びUGT2B15）の発現系ミクロソームとともにインキュベートしたところ，^{14}C-ベムペド酸グルクロニドは，UGT2B7とともにインキュベートした場合のみ認められた（総放射能の平均2.02%）。同様に，^{14}C-ESP15228グルクロニドもUGT2B7とともにインキュベートした場合のみ認められた（総放射能の平均7.59%）ことから，^{14}C-ベムペド酸及び^{14}C-ESP15228のグルクロン酸抱合に関与する唯一のUGT酵素としてUGT2B7が同定された。

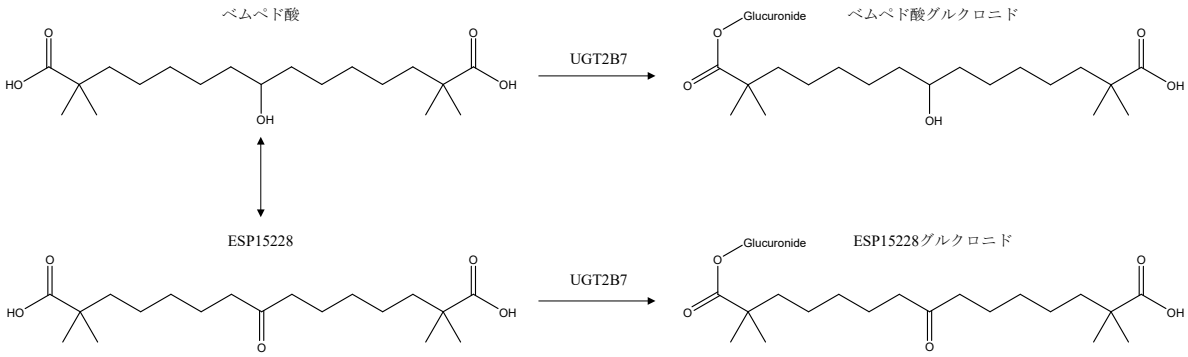


図 2.7.2.2.1-1　　ベムペド酸の推定代謝経路

2.7.2.2.1.3　CYP誘導作用（RR 1002-500-012：資料番号5.3.2.2-03）

ベムペド酸によるCYP酵素誘導の可能性をヒトの単離肝細胞を用いて評価した。ベムペド酸又は，CYP誘導薬として知られるオメプラゾール，フェノバルビタール，及びリファンピシンを，ドナー3例から得たヒト培養肝細胞中で連続3日間インキュベートした。ベムペド酸は3，30，又は300 µmol/Lで評価した。*In situ*試料を採取し，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，及びCYP3A4のmRNA量をqRT-PCRを用いて分析した。

各CYP分子種のmRNA発現量を指標として評価した結果，ベムペド酸はCYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, 及びCYP2C19のmRNA発現に対して誘導作用を示さなかった。一方，CYP2C8及びCYP3A4に対しては，いずれも検討したヒト肝細胞の3ロット中2ロットにおいてmRNA発現量を増加させ，CYP2C8では30 µmol/Lの濃度で溶媒対照の2.42倍，CYP3A4では300 µmol/Lの濃度で溶媒対照の11.1倍まで増加した。

一方， CYP2C8及びCYP3A4のmRNA発現量の増加が認められたベムペド酸濃度は，臨床用量（180 mg/日）を投与時の非結合型C_{max}である2.85 µmol/L （0.98 µg/mL，非結合型C_{max}の算出については表 2.7.2.2.1-2の脚注参照，以降同様）に対してそれぞれ約11倍及び約105倍高かった。これらのデータから，臨床的に想定される濃度でこれらのCYP分子種の誘導と関連した薬物相互作用

が生じる可能性は低いことが示唆された。

2.7.2.2.1.4　UGT誘導作用（RR 1002-500-077：資料番号5.3.2.2-04）

ベムペド酸によるUGT酵素誘導の可能性をヒトの単離肝細胞を用いて評価した。ベムペド酸又は，UGT誘導薬として知られるβ-ナフトフラボンを，ドナー3例から得たヒト培養肝細胞中で連続3日間インキュベートした。ベムペド酸は0.3，1，3，10，30，100又は300 µmol/Lで評価した。*In situ*試料を採取し，UGT1A1，UGT1A3，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9，UGT2B4，及びUGT2B7のmRNA量をqRT-PCRを用いて分析した。

各UGT分子種のmRNA発現量を指標として評価した結果，ベムペド酸はUGT1A3，UGT1A6，UGT1A9，及びUGT2B7のmRNA発現に対して誘導作用を示さなかった。一方，UGT1A1，UGT1A4，及びUGT2B4に対しては，いずれも検討したヒト肝細胞の3ロット中1ロットにおいてmRNA発現量を増加させ，UGT1A1では100 µmol/Lの濃度で溶媒対照の2.42倍，UGT1A4では100 µmol/Lの濃度で溶媒対照の2.34倍，UGT2B4では300 µmol/Lの濃度で溶媒対照の2.43倍であった。

一方， UGT1A1，UGT1A4，及びUGT2B4のmRNA発現量の増加が認められたベムペド酸濃度は，臨床用量（180 mg/日）を投与時の非結合型C_{max}である2.85 µmol/L （0.98 µg/mL）に対してUGT1A1及びUGT1A4で約35倍，UGT2B4で約105倍高かった。これらのデータから，臨床的に想定される濃度でこれらのUGT分子種の誘導と関連した薬物相互作用が生じる可能性は低いことが示唆された。

2.7.2.2.1.5　CYP阻害作用（RR 1002-500-011：資料番号5.3.2.2-05，RR 1002-500-078：資料番号5.3.2.2-06）

資料番号5.3.2.2-05において，ベムペド酸が，CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，及びCYP3A4の酵素活性を阻害する可能性について，プールしたヒト肝ミクロソームを用いて評価した。酵素を直接阻害する可能性を評価するため，CYP特異的な典型基質にヒト肝ミクロソームを添加し，典型的な阻害薬，溶媒又はベムペド酸0.3，3，10，30，100，及び300 µmol/Lの存在下及び非存在下で最長30分間インキュベートした。時間・NADPH依存性の阻害の可能性を評価するため，ヒト肝ミクロソームにベムペド酸を0.3～300 µmol/Lで添加し，NADPHの存在下又は非存在下で30分間インキュベートした後に，CYP特異的な典型基質を添加してインキュベートした。ベムペド酸は，いずれのCYP分子種に対しても顕著な阻害（50%超）を示さなかったため，IC_{50}は算出されなかった。同様に，時間・NADPH依存性のアッセイにおいてもベムペド酸はいずれのCYP分子種に対しても顕著な阻害を示さなかった。評価した最高濃度は臨床用量（180 mg/日）での非結合型C_{max}（0.98 µg/mL；2.85 µmol/L）の約105倍であり，これらのデータから，ベムペド酸が，CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，又はCYP3A4を介した代謝の阻害に関連した臨床薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示された。

資料番号5.3.2.2-06において，ベムペド酸グルクロニドが，CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，及びCYP3A4の酵素活性を阻害する可能性について，プールしたヒト肝ミクロソームを用いて評価した。酵素を直接阻害する可能性を評価す

るため，CYP特異的な典型基質にヒト肝ミクロソームを添加し，典型的な阻害薬，溶媒又はベムペド酸グルクロニド0.182，0.547，1.64，4.93，14.8，44.3，及び133 µmol/Lの存在下及び非存在下で最長30分間インキュベートした。時間・NADPH依存性の阻害の可能性を評価するため，ヒト肝ミクロソームにベムペド酸グルクロニドを0.182～133 µmol/Lで添加し，NADPHの存在下又は非存在下で30分間インキュベートした後に，CYP特異的な典型基質を添加してインキュベートした。ベムペド酸グルクロニドは，いずれのCYP分子種に対しても顕著な阻害（50%超）を示さなかったため，IC_{50}は算出されなかった。同様に，時間・NADPH依存性のアッセイにおいてもベムペド酸グルクロニドはいずれのCYP分子種に対しても顕著な阻害を示さなかった。評価した最高濃度は臨床用量（180 mg/日）での非結合型C_{max}（0.13 µg/mL；0.25 µmol/L）の約532倍であり，これらのデータから，ベムペド酸グルクロニドが，CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，又はCYP3A4を介した代謝の阻害に関連した臨床薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示された。

2.7.2.2.1.6　UGT阻害作用（RR 1002-500-058：資料番号5.3.2.2-07）

ベムペド酸及びベムペド酸グルクロニドが遺伝子組換えヒトUGT酵素のUGT1A1，UGT1A3，UGT1A4，UGT1A9，UGT2B7，及びUGT2B15を阻害する可能性を*in vitro*で評価した。ベムペド酸200 µg/mL又はベムペド酸グルクロニド70 µg/mLに個々のUGT酵素を添加し，典型基質の存在下で30分間インキュベートした。UGT酵素活性は，LC-MS/MSを用いてUGT典型基質の代謝物の形成を明らかにすることによって測定し，酵素阻害率は陰性（溶媒）対照と比較して推定した。

結果を表 2.7.2.2.1-1に要約する。ベムペド酸及びベムペド酸グルクロニドはUGT1A1を50%以上阻害し，ベムペド酸はUGT1A3を50%以上阻害した。ただし，この阻害は臨床用量（180 mg/日）での非結合型C_{max}（0.98又は0.13 µg/mL）の約204倍又は538倍で認められたに過ぎないため，*in vivo*でベムペド酸又はベムペド酸グルクロニドがUGT1A1又はUGT1A3を阻害してUGT基質の曝露量を増加させる可能性は低い。

表 2.7.2.2.1-1　　ベムペド酸及びベムペド酸グルクロニドによる遺伝子組換えヒトUGTの阻害

酵素	阻害率（%）（平均 ± SD，N = 3）		
	ベムペド酸（200 µg/mL）	ベムペド酸グルクロニド（70 µg/mL）	陽性対照[a]
UGT1A1	62.5 ± 1.0	54.3 ± 4.0	91.1 ± 0.75（ビリルビン）
UGT1A3	52.5 ± 3.4	30.5 ± 3.9	89.4 ± 0.04（ブプレノルフィン）
UGT1A4	28.1 ± 1.4	44.8 ± 5.5	77.4 ± 27（ヘコゲニン）
UGT1A9	33.2 ± 0.85	25.6 ± 6.2	58.8 ± 1.3（ニフルム酸）
UGT2B7	40.7 ± 1.3	35.3 ± 5.0	91.2 ± 0.51（ジクロフェナク）
UGT2B15	27.7 ± 2.3	35.2 ± 3.5	93.0 ± 0.57（ジクロフェナク）

[a] 陽性対照の判定基準：阻害率50%以上。

＜資料番号5.3.2.2-07：Table 5～Table 7より作成＞

2.7.2.2.1.7　トランスポーター基質特性（RR 1002-500-033：資料番号5.3.2.2-08，RR 1002-500-056：資料番号5.3.2.2-09，RR 1002-500-071：資料番号5.3.2.2-10，RR 1002-500-073：資料番号5.3.2.2-11）

ベムペド酸及び代謝物（ESP15228及びベムペド酸グルクロニド）が各種トランスポーターの基質となる可能性を*in vitro*で検討した。ヒト肝及び／又は腎取り込みトランスポーターであるOAT1，OAT2，OAT3，OCT1，OCT2，OATP1B1，又はOATP1B3，腎排泄トランスポーターであるMATE1又はMATE2-Kを発現しているMDCK-II細胞を用いて評価し，腸管排出の可能性については，P-gp又はBCRPを発現しているMDCK-II（MDCK-MDR1及びMDCK-BCRP）細胞と，BCRP及びP-gpを両方発現しているCaco-2細胞を用いて評価した。肝毛細胆管排出トランスポーターのBSEPについては，ヒトBSEP発現Sf9細胞から調製した膜小胞を用いて基質の輸送を調べた。

4試験のトランスポーター基質試験を実施した。資料番号5.3.2.2-08において，ベムペド酸及びESP15228をそれぞれ15及び6 µg/mLの濃度で検討した。資料番号5.3.2.2-09，資料番号5.3.2.2-10，資料番号5.3.2.2-11において，ベムペド酸及びベムペド酸グルクロニドをそれぞれ200 µg/mL及び76.5 µg/mLまでの濃度で検討した。

トランスポーター基質試験では，OAT1，OAT2，OAT3，OCT1，OCT2，MATE1，MATE2-K，OATP1B1，及びOATP1B3を遺伝子導入したMDCK-II細胞から得た典型基質の細胞内蓄積データを，遺伝子未導入のMDCK-II細胞と比較評価した。結果から，ベムペド酸及びベムペド酸グルクロニドが，OAT3を除き，これらの腎及び肝トランスポーターに対する基質であるという証拠は得られなかった。ベムペド酸はOAT3の基質ではないが，ベムペド酸グルクロニドは，3.5及び14 µg/mLの濃度でOAT3発現MDCK-II細胞への2倍超の取り込みを示した。さらに，OAT3依存性のベムペド酸グルクロニドの取り込みは，典型的な阻害薬であるプロベネシド（100 µmol/L）によって完全に阻害された。比較として，典型基質である*p*-アミノ馬尿酸（10 µmol/L）のOAT3依存性細胞内蓄積は4.15 pmol/min/cm^{2}で，対照MDCK-II細胞と比較して2倍超となり，これはプロベネシド（100 µmol/L）によって88.9%阻害された。これらの結果から，ベムペド酸グルクロニドはOAT3の基質であることが示された。また，ESP15228はOAT1，OAT3，OATP1B1，及びOATP1B3の基質ではなかった。

ベムペド酸，ESP15228及びベムペド酸グルクロニドの双方向的な輸送は，MDCK-MDR1細胞，MDCK-BCRP細胞，並びにP-gp及びBCRPを両方発現しているCaco-2細胞を用いて評価した。ベムペド酸がP-gp又はBCRPの基質となる可能性について，資料番号5.3.2.2-08では15 µg/mLの濃度で，資料番号5.3.2.2-09では2，20及び200 µg/mLの濃度で評価した。MDCK-MDR1細胞を用いてベムペド酸がP-gpの基質か否か検討することを目的とした試験において，排出比は1.59～7.56であった。P-gp阻害薬のケトコナゾール（50 µmol/L）を添加してもベムペド酸の排出比は低下しなかった。P-gp阻害薬のエラクリダール（3 µmol/L）はベムペド酸の排出比を32.4%低下させた。Caco-2細胞でのベムペド酸（200 µg/mL）の排出比は4.05であり，この値はP-gp阻害薬のベラパミル（100 µmol/L）の存在下でも低下しなかった。ベムペド酸の排出比は異なる試験系で2を上回ったが，P-gpの典型的な阻害薬の存在下でベムペド酸の排出比の顕著な変化（50%超の低減）が認められなかったことから，ベムペド酸がP-gpの基質ではないことが示された。MDCK-BCRP細胞でのベムペド酸（200 µg/mL）の排出比は10.4であったが，BCRPの典型的な阻害薬Ko143（1 µmol/L）

の存在下でもこの排出比の顕著な低下は認められなかった（50%未満）。これらの結果から，ベムペド酸がBCRPの基質ではないことが示された。

ESP15228（6 µg/mL）がP-gp及びBCRPの基質かどうかを検討するためにMDCK-MDR1細胞及びCaco-2細胞を使用した。ESP15228の排出比は両試験系で2未満であり，ESP15228がP-gpとBCRPのいずれの基質でもないことが示された。

ベムペド酸グルクロニド（70 µg/mL）の排出比はMDCK-MDR1細胞及びCaco-2細胞でそれぞれ2.92及び1.96であった。これらの試験系において，P-gpの典型的な阻害薬であるエラクリダール（3 µmol/L）及びベラパミル（100 µmol/L）の存在下で50%を超える排出比の顕著な低下は認められなかった。これらの結果から，ベムペド酸グルクロニドがP-gpの基質ではないことが示された。MDCK-BCRP細胞では，ベムペド酸グルクロニド（70 µg/mL）の排出比は4.20であり，この排出比はBCRPの典型的な阻害薬Ko143（1 µmol/L）の存在下で61.1%低下した。しかし，Caco-2細胞ではベムペド酸グルクロニドの排出比は2未満であり，BCRP阻害薬のクリシン（100 µmol/L）が存在しても顕著な影響を受けなかった。MDCK-BCRP細胞とCaco-2細胞での試験間で一貫した結果が得られなかったが，MDCK-BCRP細胞での検討結果からベムペド酸グルクロニドがBCRPの基質である可能性が示唆された。

資料番号5.3.2.2-10及び資料番号5.3.2.2-11において，ベムペド酸とベムペド酸グルクロニドのいずれもOAT2，OCT1，MATE1，MATE-2K，及びBSEPの基質ではないことが示された。

以上より，ベムペド酸及びESP15228は，評価したトランスポーターのいずれの基質でもなかった。ベムペド酸グルクロニドはOAT3の基質であり，またBCRPの基質である可能性が示唆されたが，その他のトランスポーターの基質ではなかった。

2.7.2.2.1.8　トランスポーター阻害作用（RR 1002-500-034：資料番号5.3.2.2-12，RR 1002-500-057：資料番号5.3.2.2-13，RR 1002-500-070：資料番号5.3.2.2-14，RR 1002-500-072：資料番号5.3.2.2-15，RR 1002-500-075：資料番号5.3.2.2-16，RR 1002-500-079：資料番号5.3.2.2-17）

資料番号5.3.2.2-12において，ベムペド酸及びESP15228が各種トランスポーターを阻害する可能性について*in vitro*で評価した。取り込み阻害の可能性については，OAT1，OAT3，OCT2，OATP1B1，及びOATP1B3を発現しているMDCK-II細胞を用いて評価し，排出阻害の可能性については，BCRP及びP-gpを両方発現しているCaco-2細胞とMDCK-MDR1細胞を用いて評価した。

ベムペド酸は30 µmol/Lで，評価したいずれのトランスポーターによる典型基質の輸送も顕著に阻害しなかった。ESP15228は10 µmol/LでOCT2，OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，及びP-gpを介した典型基質の輸送を顕著に阻害しなかった。10 µmol/LのESP15228は，溶媒対照と比較して，わずか（10.6%）ではあるが統計的に有意な（$p < 0.05$）BCRPの阻害を示した。

資料番号5.3.2.2-13において，同様のトランスポーター阻害試験を，ベムペド酸及びベムペド酸グルクロニドを用いて実施した。取り込み阻害の可能性については，OAT1，OAT3，OCT2，OATP1B1，及びOATP1B3を発現しているMDCK-II細胞を用いて評価し，排出阻害の可能性については，BCRP又はP-gpを発現しているMDCK-II細胞及びCaco-2細胞を用いて評価した。

腎トランスポーター（OAT1，OAT3，OCT2）に対するベムペド酸とベムペド酸グルクロニドの試験濃度はそれぞれ10及び40 µg/mLと，3.5及び14 µg/mLであった。OAT1を介した*p*-アミノ馬

尿酸（2 μmol/L）の輸送は，ベムペド酸10及び40 μg/mLでそれぞれ17.6%及び34.7%阻害された。OAT3の典型基質である*p*-アミノ馬尿酸（10 μmol/L）の輸送は，ベムペド酸10及び40 μg/mLで28.5%及び48.2%阻害された。ベムペド酸グルクロニドはOAT1による輸送を阻害せず，OAT3では濃度に依存しないわずかな阻害（17.7%以下）が認められた。ベムペド酸とベムペド酸グルクロニドはそれぞれ40及び14 μg/mLまでの濃度でOCT2による典型基質の輸送（10 μmol/Lメトホルミン）を阻害しなかった。

肝トランスポーター（OATP1B1，OATP1B3）の阻害に関する試験に使用したベムペド酸とベムペド酸グルクロニドの試験濃度は，それぞれ20及び200 μg/mLと，10及び70 μg/mLであった。ベムペド酸は，OATP1B1を介したエストラジオール-17β-グルクロニド（2 μmol/L）の輸送を濃度依存的に減少させ，20及び200 μg/mLでそれぞれ31.6%及び73.9%阻害した。ベムペド酸は，OATP1B3を介したコレシストキニン-8（2 μmol/L）の取り込みを20及び200 μg/mLでそれぞれ18.2%及び62.3%阻害した。ベムペド酸グルクロニドは10及び70 μg/mLでOATP1B1をそれぞれ26.6%及び69.4%阻害した。さらに，OATP1B3はベムペド酸グルクロニド10及び70 μg/mLでそれぞれ20.2%及び74.1%阻害された。

腸管排出トランスポーター（BCRP及びP-gp）の阻害を評価する試験に使用したベムペド酸とベムペド酸グルクロニドの試験濃度はそれぞれ20及び200 μg/mLと，10及び70 μg/mLであった。ベムペド酸とベムペド酸グルクロニドのいずれも，MDCK-II細胞（2 μmol/Lプラゾシン）及びCaco-2細胞（0.025 μmol/Lゲニステイン）のBCRPと，MDCK-II細胞（0.1 μmol/Lキニジン）及びCaco-2細胞（0.1 μmol/Lジゴキシン）のP-gpによる典型基質の輸送を阻害しなかった。

OAT2，OCT1，MATE1，MATE2-K，及びBSEPの阻害に関する試験をベムペド酸（資料番号5.3.2.2-14）及びベムペド酸グルクロニド（資料番号5.3.2.2-15）を用いて実施した。典型基質の取り込み又は排出阻害の可能性については，OAT2，OCT1，MATE1及びMATE2-Kを発現しているMDCK-II細胞と，ヒトBSEP発現Sf9細胞から調製した膜小胞を用いて評価した。ベムペド酸は200 μg/mLで評価し，ベムペド酸グルクロニドは76.5 μg/mLで評価した。ベムペド酸及びベムペド酸グルクロニドは，OCT1（1-メチル-4-フェニルピリジニウム），MATE1（メトホルミン），MATE2-K（メトホルミン），及びBSEP（タウロコール酸）による典型基質の輸送の阻害薬ではなかった。ベムペド酸グルクロニドはOAT2によるcGMP輸送の阻害薬ではなかったが，ベムペド酸は200 μg/mLでOAT2依存性のcGMP取り込みを96.0%阻害した。0.6～200 μg/mLに6濃度を設定した追加検討において，IC_{50}は142 μg/mL（411 μmol/L）と推定された。

資料番号5.3.2.2-16において，ベムペド酸がOAT2による典型基質（クレアチニン，尿酸，及びcGMP）の輸送を阻害する可能性について*in vitro*で評価した。取り込み阻害の可能性については，OAT2を発現しているMDCK-II細胞を用いて評価した。ベムペド酸はクレアチニン及び尿酸輸送を阻害し，IC_{50}はそれぞれ88.9及び1.24 μg/mLであった。また，ベムペド酸はcGMP輸送を阻害し，IC_{50}は210 μg/mLと推定された。

資料番号5.3.2.2-17において，ベムペド酸及びベムペド酸グルクロニドがOAT3，OATP1B1，OATP1B3，及びMRP2を阻害する可能性について*in vitro*で評価した。取り込み阻害の可能性については，OAT3，OATP1B1，及びOATP1B3を発現しているMDCK-II細胞とヒトMRP2発現Sf9細胞から調製した膜小胞を用いて評価した。ベムペド酸はOAT3，OATP1B1，及びOATP1B3を阻害し，

IC_{50}はそれぞれ188，549，及び523 μmol/L（65，189，及び180 μg/mL）であった。ベムペド酸グルクロニドはOATP1B1及びOATP1B3を阻害し，IC_{50}はそれぞれ155及び97.7 μmol/L（81及び51 μg/mL）であった。ベムペド酸はMRP2を介したエストラジオール-17β-グルクロニドの取り込みを阻害しない一方，ベムペド酸グルクロニドは阻害し，IC_{50}は64.9 μmol/L（34 μg/mL）であった。

ベムペド酸はOAT2及びOAT3（表 2.7.2.2.1-2）と，OATP1B1及びOATP1B3（表 2.7.2.2.1-3）の弱い阻害薬である。OAT2，OAT3，OATP1B1，及びOATP1B3のIC_{50}値はそれぞれ1.24～210，65，189，及び180 μg/mLであった。ベムペド酸グルクロニドは，OATP1B1及びOATP1B3による典型基質の輸送を阻害し，IC_{50}推定値は81及び51 μg/mLであった。これらのトランスポーター試験の結果に基づくと，ベムペド酸及びベムペド酸グルクロニドはOAT1，OCT1，OCT2，MATE1，MATE2-K，BSEP，BCRP，及びP-gpとの臨床的に意味のある相互作用を示さず，ヒトの定常状態における180 mg/日でのOAT3，OATP1B1，及びOATP1B3トランスポーターとの臨床的に意味のある相互作用が生じる可能性は低い。

表 2.7.2.2.1-2　　ベムペド酸，ESP15228，及びベムペド酸グルクロニドの腎トランスポーターに対する阻害作用

トランスポーター	評価化合物	$C_{max, free}$（μg/mL）	IC_{50}（μg/mL）	$1+C_{max, free}/(IC_{50}/2)$	臨床DDI試験の要否
OAT1	ベムペド酸	0.98	＞40	＜1.05	不要
	ESP15228	0.03	＞3.4	＜1.02	不要
	ベムペド酸グルクロニド	0.13	＞14	＜1.02	不要
OAT2	ベムペド酸	0.98	1.24-210	NA	NA[a]
	ベムペド酸グルクロニド	0.13	＞76.5	NA	NA[a]
OAT3	ベムペド酸	0.98	65	1.03	不要
	ESP15228	0.03	＞3.4	＜1.02	不要
	ベムペド酸グルクロニド	0.13	＞14	＜1.02	不要
OCT1	ベムペド酸	0.98	＞200	＜1.01	NA[a]
	ベムペド酸グルクロニド	0.13	＞76.5	＜1.01	NA[a]
OCT2	ベムペド酸	0.98	＞40	＜1.05	不要
	ESP15228	0.03	＞3.4	＜1.02	不要
	ベムペド酸グルクロニド	0.13	＞14	＜1.02	不要
MATE1	ベムペド酸	0.98	＞200	＜1.01	不要
	ベムペド酸グルクロニド	0.13	＞76.5	＜1.01	不要
MATE2-K	ベムペド酸	0.98	＞200	＜1.01	不要
	ベムペド酸グルクロニド	0.13	＞76.5	＜1.01	不要

[a] OAT2及びOCT1は「『医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン』について」（平成30年7月23日付け薬生薬審発0723第4号）で規定されていない。

$C_{max, free} = C_{max} \times f_{u,p}$として算出

C_{max} = 30.7 μg/mL（ベムペド酸），3.08 μg/mL（ESP15228），及び11.0 μg/mL（ベムペド酸グルクロニド）＜資料番号5.3.3.3-01：Table 10（ベムペド酸）及びTable 11（ESP15228）より引用，5.3.3.1-02：Table 1を基に算出（ベムペド酸グルクロニド）＞

$f_{u,p}$ = 3.2%（ベムペド酸），1.0%（ESP15228），及び1.2%（ベムペド酸グルクロニド）＜資料番号4.2.2.3-02：Table 9，5.3.2.1-01より引用＞

＜資料番号5.3.2.2-12，5.3.2.2-13，5.3.2.2-14，5.3.2.2-15，5.3.2.2-16，5.3.2.2-17より作成＞

表 2.7.2.2.1-3　　ベムペド酸，ESP15228，及びベムペド酸グルクロニドの肝トランスポーター（OATP1B1，OATP1B3，BSEP，及びMRP2）に対する阻害作用

トランスポーター	評価化合物	$f_{u,p}\cdot I_{in,max}$（μg/mL）	IC_{50}（μg/mL）	$1+[(f_u\cdot I_{in,max})/(IC_{50}/2)]$	臨床DDI試験の要否
OATP1B1	ベムペド酸	1.695	189	1.02	不要
	ESP15228	0.080	> 3.4	< 1.05	不要
	ベムペド酸グルクロニド	0.303	81	1.01	不要
OATP1B3	ベムペド酸	1.695	180	1.02	不要
	ESP15228	0.080	> 3.4	< 1.05	不要
	ベムペド酸グルクロニド	0.303	51	1.01	不要
BSEP	ベムペド酸	NA[a]	> 200	NA[a]	NA[a]
	ベムペド酸グルクロニド	NA[a]	> 76.5	NA[a]	NA[a]
MRP2	ベムペド酸	NA[a]	> 207	NA[a]	NA[a]
	ベムペド酸グルクロニド	NA[a]	34	NA[a]	NA[a]

[a] BSEP及びMRP2は「『医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン』について」（平成30年7月23日付け薬生薬審発0723第4号）で規定されていない。

$f_{u,p}$ = 3.2%（ベムペド酸），1.0%（ESP15228），及び1.2%（ベムペド酸グルクロニド）＜資料番号4.2.2.3-02：Table 9，5.3.2.1-01より引用＞

$I_{in,max} = [(I_{max} + (F_aF_g \times K_a \times Dose))/Q_h/R_B]$として算出

I_{max} = 30.7 μg/mL（ベムペド酸），3.08 μg/mL（ESP15228），及び11.0 μg/mL（ベムペド酸グルクロニド）＜資料番号5.3.3.3-01：Table 10（ベムペド酸）及びTable 11（ESP15228）より引用，5.3.3.1-02：Table 1を基に算出（ベムペド酸グルクロニド）＞

Dose = 180000 μg（ベムペド酸），ESP15228及びベムペド酸グルクロニドでは代謝物／未変化体比をそれぞれ0.22及び0.64として用量を補正＜5.3.3.1-02：Table 7より作成＞

$F_a\cdot F_g$ = 1，K_a = 0.1 min^{-1}，Q_h : 97 L/h，R_B = 0.5＜資料番号5.3.3.1-02より引用＞

＜資料番号5.3.2.2-12，5.3.2.2-14，5.3.2.2-15，5.3.2.2-17より作成＞

表 2.7.2.2.1-4　　ベムペド酸，ESP15228，及びベムペド酸グルクロニドのP-gp及びBCRPに対する阻害作用

トランスポーター	評価化合物	$C_{max, free}$[a]（μg/mL）	IC_{50}（μg/mL）	I_{gut}/IC_{50}	臨床DDI試験の要否
P-gp	ベムペド酸	0.98	＞200	＜3.6	不要
	ESP15228	0.03	＞3.4	ND	NA
	ベムペド酸グルクロニド	0.13	＞70	ND	NA
BCRP	ベムペド酸	0.98	＞200	＜3.6	不要
	ESP15228	0.03	＞3.4	ND	NA
	ベムペド酸グルクロニド	0.13	＞70	ND	NA

I_{gut} = 用量（μg）/250 mL（180000 μg/250 mL = 720 μg/mL）

[a]　日本人及び白人を対象とした単回及び反復投与試験（180 mg）＜資料番号5.3.3.3-01：Table 10及びTable 11より引用＞及び^{14}C-ベムペド酸を用いたマスバランス試験＜資料番号5.3.3.1-02より引用＞から推定し，$f_{u,p}$ = 3.2%（ベムペド酸），1.0%（ESP15228），及び1.2%（ベムペド酸グルクロニド）＜資料番号4.2.2.3-02：Table 9，5.3.2.1-01より引用＞で補正した非結合型C_{max}

＜資料番号5.3.2.2-12，5.3.2.2-13より作成＞

2.7.2.2.1.9　トランスポーター基質特性及び阻害作用のまとめ

ベムペド酸とESP15228のいずれも*in vitro*でOAT1，OAT3，OCT2，OATP1B1，OATP1B3，BCRP又はP-gpによる輸送の基質ではなかった。ベムペド酸グルクロニドは，3.5及び14 μg/mLの濃度でOAT3の基質であったことから，ベムペド酸グルクロニドは腎においてOAT3を介して輸送されることが示唆された。また，ベムペド酸グルクロニドはBCRPの基質である可能性が示唆されたが，その他のトランスポーターの基質ではなかった。ベムペド酸はOAT2によるクレアチニン及び尿酸輸送を阻害し，IC_{50}はそれぞれ88.9及び1.24 μg/mLであった。ベムペド酸はOAT3，OATP1B1，及びOATP1B3を阻害し，IC_{50}はそれぞれ188，549，及び523 μmol/L（65，189，及び180 μg/mL）であった。ベムペド酸グルクロニドはOATP1B1，OATP1B3及びMRP2を阻害し，IC_{50}はそれぞれ155，97.7，及び64.9 μmol/L（81，51，及び34 μg/mL）であった。ESP15228は10 μmol/L（3.4 μg/mL）でいずれのトランスポーターに対しても顕著な阻害は認められなかった。ベムペド酸及びベムペド酸グルクロニドによるトランスポーターの阻害が認められたが，臨床的に想定される曝露量でOAT3，OATP1B1，及びOATP1B3のトランスポーターと関連する意味のある薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

2.7.2.2.2　健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験

2.7.2.2.2.1　単回投与試験（2.5 mg，10 mg，45 mg，125 mg，250 mg）（1002-001：資料番号5.3.3.1-01）

(1)　試験デザイン

1002-001試験は，健康被験者を対象にした第I相，無作為化，二重盲検，3期，用量漸増，単回投与試験であり，2つのコホートを用いて実施した。コホートA（9例）ではプラセボ及びベムペ

ド酸2.5，10及び45 mgを投与し，コホートB（9例）ではプラセボ及びベムペド酸125，250及び325 mgを投与する計画であった。2コホートのそれぞれにおいて，被験者9例を3つの群のいずれかに1:1:1の比で無作為に割付けた。各群では，3用量中いずれか2用量のベムペド酸及びプラセボが1回ずつ投与された（コホートAでは，プラセボ/10 mg/45 mg，2.5 mg/プラセボ/45 mg，又は2.5 mg/10 mg/プラセボ。コホートBでは，プラセボ/250 mg/325 mg，125 mg/プラセボ/325 mg，又は125 mg/250 mg/プラセボ）。

治験薬は，一晩（少なくとも8時間）の絶食後に経口投与し，各投与の間に少なくとも10日間のウォッシュアウト期間を設定した。治験薬投与前及び投与後144時間まで血漿中PK評価用に経時的に採血を行った。尿中PK評価用の尿サンプルは，投与後48時間まで採取した。

ノンコンパートメント解析を用いて，ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータを算出した。PKパラメータは記述統計量を用いて要約した。

(2) 結果

(a) 被験者

計18例の被験者が本治験に組入れられた。コホートBの250 mgの投与が終了した時点で，事前に設定した目標とする最大血漿中曝露量が達成されたため，最高用量（325 mg）を投与しなかった。250 mgまでの各用量6例の被験者がベムペド酸の単回投与を受けた。全被験者において1時点以上の血漿中薬物濃度データが得られ，全被験者がPK解析対象集団に採用された。

(b) 薬物動態

ベムペド酸のt_{max}の中央値は，低用量群（2.5及び10 mg群）では1.0～2.0時間であった。高用量群（45～250 mg群）では，t_{max}の中央値は3.0～3.5時間であり，個別値の範囲は1.5～6.0時間であった。ベムペド酸の$t_{1/2}$の平均値は，高用量群では19.10～27.78時間であった（資料番号5.3.3.1-01，Table 14.2.2.1参照）。2.5及び10 mgの低用量群では，それぞれ投与後12及び48時間以降でLLOQ未満のサンプルが過半数を占めたため，$t_{1/2}$を算出できなかった。C_{max}及び全身曝露量（AUC）には，2.5～250 mgの用量範囲で用量比を上回って増加する傾向が認められた（資料番号5.3.3.1-01，Figure 5，Figure 7，Figure 14.2.10.1参照）。

ESP15228のt_{max}の中央値はすべての用量群で同程度であり，6.0～10.0時間であった。2.5及び10 mgの低用量群では，それぞれ投与後24及び48時間以降でLLOQ未満のサンプルが過半数を占めたため，$t_{1/2}$を算出できなかった。ESP15228の$t_{1/2}$の平均値は，高用量群では26.10～38.50時間であった（資料番号5.3.3.1-01，Table 14.2.2.2参照）。全用量範囲で，C_{max}は用量の増加に比例して増加した。全身曝露量（AUC）には用量比を上回って増加する傾向が認められた（資料番号5.3.3.1-01，Figure 6，Figure 8，Figure 14.2.10.2参照）。ベムペド酸のAUC_{inf}に対するESP15228のAUC_{inf}の割合は，45 mg投与後で約30%，125及び250 mg投与後で約20%であった。

ベムペド酸として尿中に回収された割合は，投与量の2%未満であった（資料番号5.3.3.1-01，Table 14.2.3.1参照）。ESP15228の尿中濃度は，125及び250 mg群のすべての被験者でLLOQ未満であった。

(3) 結論

45～250 mg投与時のベムペド酸及びESP15228の$t_{1/2}$から，1日1回投与が支持された。単回投与後のベムペド酸及びESP15228の全身曝露量には，用量比を上回って増加する傾向が認められた。全体として，これらの結果は，反復漸増投与試験の実施によりベムペド酸の臨床開発を継続することを支持するものであった。

2.7.2.2.2.2 ^{14}C-ベムペド酸を用いたマスバランス試験（1002-011：資料番号5.3.3.1-02）

(1) 試験デザイン

1002-011試験は，健康男性被験者を対象とした第I相，非盲検，単回投与試験として実施した。被験者に，一晩（少なくとも8時間）の絶食後，^{14}C-ベムペド酸240 mg［標的線量4.2 MBq（約115.3 μCi）］を単回経口投与した。総放射能測定用の全血を投与後48時間まで，総放射能及びPK測定用の血漿を投与後168時間まで採取した。尿を複数の間隔（投与前及び投与後0～6，6～12，12～24時間，及びその後，投与後240時間まで24時間間隔）で採取し，糞便を投与前及び投与後240時間まで24時間間隔で採取した。

総放射能のマスバランスを評価するため，尿中排泄量，糞中排泄量，尿糞中総排泄量，及びそれぞれの投与量に対する割合及びその累積を算出した。ノンコンパートメント解析を用いて，全血及び血漿中の総放射能，血漿中ベムペド酸，及び血漿中ESP15228に関するPKパラメータも算出した。総放射能については，各時点の濃度，AUC及びC_{max}について全血/血漿比を算出した。血漿，尿及び糞サンプルの代謝物プロファイリングは，LC-RAD法及び/又はオフライン放射能検出器を備えた高速液体クロマトグラフィー法を用いて実施した。さらに，LC-RAD-MS/MS法を用いた精密質量分析により，尿，糞及び血漿中の主要代謝物の同定を行った。

(2) 結果

(a) 被験者

6例が治験薬を投与された。全例が試験を完了し，マスバランス解析対象集団及びPK解析対象集団に採用された。

(b) 薬物動態

i) 血漿中及び全血中総放射能

^{14}C-ベムペド酸240 mgを単回経口投与したとき，血漿中総放射能濃度は全被験者で投与後1時間に最高値となり，その後は二相性の推移を示して低下した。血漿中総放射能濃度はサンプリング期間（投与後168時間まで）を通して検出された。$t_{1/2}$の範囲は22.67～32.97時間であった（資料番号5.3.3.1-02，Table 14.2.2.1.2参照）。全血中総放射能濃度は全被験者で投与後1時間に最高値となった。全血中総放射能濃度は血漿中総放射能濃度と並行した二相性の推移を示して低下し，サンプリング期間（投与後48時間まで）を通して定量可能であった。総放射能濃度の全血/血漿比の幾何平均値の範囲は0.518～0.572であった（資料番号5.3.3.1-02，Table 14.2.2.1.3参照）。C_{max}の全血/血漿比は0.489，$AUC_{0\text{-}inf}$の全血/血漿比は0.498であった。

ii)　ベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

血漿中ベムペド酸濃度は全被験者で投与後1時間に最高値となった。その後の血漿中ベムペド酸濃度は，初期の急速な低下と終末相での緩徐な低下からなる二相性の推移を示して低下した。大部分の被験者で，血漿中ベムペド酸濃度はサンプリング期間（投与後168時間まで）を通して定量可能であった。$t_{1/2}$の範囲は15.91～29.43時間であった（資料番号5.3.3.1-02, Table 14.2.2.2.1参照）。

血漿中ESP15228濃度は投与後1時間の時点で定量可能であり，中央値で投与後11.01時間，個々の被験者では投与後8～24時間に最高値に到達した。その後の血漿中ESP15228濃度は一相性又は二相性の推移を示して低下した。血漿中ESP15228濃度はサンプリング期間（投与後168時間まで）を通して定量可能であった。$t_{1/2}$の範囲は20.67～40.93時間であった（資料番号5.3.3.1-02，Table 14.2.2.2.2参照）。

iii)　総放射能の尿及び糞中排泄

^{14}C-ベムペド酸を単回経口投与したとき，投与後240時間までのサンプル採取期間中に平均で投与放射能量の87.4%（範囲：78.3%～94.1%）が尿糞中で回収された。尿中で回収された総放射能は平均で投与放射能量の62.1%，糞中で回収された総放射能は平均で投与放射能量の25.4%であった（資料番号5.3.3.1-02，Table 5参照）。投与後72時間以内に投与放射能量の約50%が尿糞中で回収された（資料番号5.3.3.1-02，Table 14.2.1.3.4参照）。

iv)　代謝物プロファイリング及び代謝物の同定

血漿中では4つの主要成分が検出され，ベムペド酸グルクロニド（総放射能のAUCの23.4%～35.6%），ESP15228グルクロニド（総放射能のAUCの7.3%～18.0%），ESP15228（総放射能のAUCの8.8%～11.7%），ベムペド酸（総放射能のAUCの37.3%～57.7%）であった（資料番号5.3.3.1-02，Table 7及びAppendix 16.1.13参照）。尿中では，総放射能の大部分はベムペド酸グルクロニドが占めていた（投与放射能量の32.0%～41.5%）。尿中でのその他の主要な成分（少なくとも1例で投与放射能量の2%超）は，ESP15228グルクロニド（10.2%～14.0%）及びベムペド酸（0.9%～3.3%）であった（資料番号5.3.3.1-02，Table 8参照）。糞中では6つの主要成分が検出され，ベムペド酸の酸化代謝物，ESP15228のモノヒドロキシメチル体及びベムペド酸のタウリン抱合体の共溶出混合物が投与総放射能の3.1%～22.9%を占めた。糞中ではその他の主要な成分としてベムペド酸，ESP15228，ESP15228のタウリン抱合体，及び2つの共溶出混合物が検出されたが，いずれも全例で投与総放射能の6%未満であった（資料番号5.3.3.1-02，Table 9参照）。

(3)　結論

投与放射能量の62.1%が尿中から回収され，25.4%が糞中から回収されたことから，^{14}C-ベムペド酸由来放射能の主な消失経路は腎排泄であることが示された。^{14}C-ベムペド酸を投与したときのベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度-時間推移は，他の臨床試験でベムペド酸を経口投与した時の推移と同様であった。全血中総放射能濃度は血漿中総放射能濃度よりも低く，C_{max}の全血/血漿比は0.489，$AUC_{0\text{-}inf}$の全血/血漿比は0.498であったことから，ベムペド酸及び/又は

その代謝物の血球移行は限定的であることが示唆された。代謝物プロファイリングにより，血漿及び尿でそれぞれ4つ（ベムペド酸及びそのグルクロニド，ESP15228及びそのグルクロニド）及び3つ（ベムペド酸及びそのグルクロニド，ESP15228グルクロニド）の成分が検出された。糞中ではベムペド酸の酸化代謝物，ESP15228のモノヒドロキシメチル体及びベムペド酸のタウリン抱合体の共溶出混合物を含む6つの成分が検出された。

2.7.2.2.2.3　授乳中の健康女性を対象とした乳汁移行性試験（1002FDC-075：資料番号5.3.3.1-03）

(1)　試験デザイン

1002FDC-075試験は，ベムペド酸180 mg及びベムペド酸180 mg/エゼチミブ10 mg配合剤を投与した時の乳汁中に移行するベムペド酸及びエゼチミブの量及び割合を評価する，第IV相，非盲検試験であった。授乳中の健康成人女性16例を，ベムペド酸投与群とベムペド酸/エゼチミブ配合剤投与群に1:1の比で無作為に割付けた。すべての被験者に，6日間ベムペド酸180 mg又はベムペド酸180 mg/エゼチミブ10 mg配合剤を1日1回反復経口投与した。Day 1のベムペド酸又はベムペド酸/エゼチミブ配合剤投与前1時間，及びDay 6のベムペド酸又はベムペド酸/エゼチミブ配合剤投与後0～24時間でPK評価用の乳汁採取を経時的に行った。PK評価用の血液サンプルを，Day 1の投与前及びDay 6の投与24時間後に採取した。

DIDは，Day 6の薬剤投与後24時間において採取された乳汁中に含まれる薬物の累積量で示した。RIDは推定DID［24時間の平均乳汁中薬物濃度（mg/mL）× 150（mL/kg/日）］/単位体重当たりの母体投与量（mg/kg/日）× 100で計算した。標準的なノンコンパートメント解析を用いて，乳汁中のベムペド酸，ESP15228，ベムペド酸グルクロニド，エゼチミブ及びエゼチミブグルクロニドのPKパラメータを算出した。

(2)　結果

(a)　被験者

登録された被験者は16例で，8例がベムペド酸投与群，8例がベムペド酸/エゼチミブ配合剤投与群に割付けられた。全16例がPK解析対象集団に採用された。

(b)　薬物動態

ベムペド酸のDID及びRIDの平均値は，ベムペド酸投与群でそれぞれ0.0331 mg/日及び0.479%であり，ベムペド酸/エゼチミブ配合剤投与群で0.0337 mg/日及び0.468%であった。エゼチミブのDID及びRIDは，ベムペド酸/エゼチミブ配合剤投与群で0.0002 mg/日及び0.0370%であった（資料番号5.3.3.1-03，Table 11参照）。

乳汁中のベムペド酸のAUC_{24}，C_{max}の幾何平均は，ベムペド酸投与群ではそれぞれ1765.86 ng·h/mL，118.15 ng/mLであり，ベムペド酸/エゼチミブ配合剤投与群ではそれぞれ1618.25 ng·h/mL，107.46 ng/mLであった。t_{max}の中央値はベムペド酸投与群で2.94時間，ベムペド酸/エゼチミブ配合剤投与群で2.93時間であった。血漿中トラフ濃度に対する乳汁中トラフ濃度の比の幾何平均は，ベムペド酸投与群では0.005，ベムペド酸/エゼチミブ配合剤投与群では

0.006であった（資料番号5.3.3.1-03，Table 12，Table 14参照）。

乳汁中のエゼチミブのAUC_{24}，C_{max}の幾何平均は，ベムペド酸/エゼチミブ配合剤投与群でそれぞれ7.79 ng·h/mL，0.630 ng/mLであった。t_{max}の中央値は，ベムペド酸/エゼチミブ配合剤投与群で2.93時間であった。血漿中トラフ濃度に対する乳汁中トラフ濃度の比の幾何平均は0.108であった（資料番号5.3.3.1-03，Table 13，Table 14参照）。

(3) 結論

ベムペド酸単剤投与時のベムペド酸のDIDは0.0331 mg/日であり，RIDは0.50%未満であった。ベムペド酸単剤投与とベムペド酸/エゼチミブ配合剤投与では，乳汁中に移行するベムペド酸の濃度は同程度であった。

2.7.2.2.3 健康被験者における薬力学試験及び薬物動態/薬力学試験

2.7.2.2.3.1 QT/QTc評価試験（1002-022：資料番号5.3.4.1-01）

(1) 試験デザイン

1002-022試験は，健康被験者を対象にした第I相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，陽性対照，並行群間，Thorough QT試験として実施した。被験者を1:1:1の比で以下の3つの投与群のいずれかに無作為に割付けた。

- ベムペド酸群：ベムペド酸240 mgを1日1回反復経口投与（Day 1～9）
- プラセボ群：プラセボを1日1回反復経口投与（Day 1～9）
- モキシフロキサシン群：プラセボを1日1回反復経口投与（Day 1～8）した後，モキシフロキサシン400 mgを単回経口投与（Day 9）。

継続的な心臓モニタリングにより，薬力学的作用を評価した。Day 1の投与前から投与後24時間及びDay 9の投与前から投与後48時間にかけて，血漿中PK評価用に経時的に採血を行った。

ノンコンパートメント解析を用いて，ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータを算出し，記述統計量を用いて要約した。PDの主要評価項目はddQTcFとし，ベムペド酸投与によるQTc間隔延長の可能性を検討した。また，QTcF及びST/T波の形態所見のカテゴリカル解析を実施した。

(2) 結果

(a) 被験者

ベムペド酸群，プラセボ群及びモキシフロキサシン群に各54例（合計162例）が登録され治験薬を投与された。ベムペド酸群1例が投与開始後に同意撤回し，プラセボ群1例が有害事象により試験を中止した。ベムペド酸のPK/PD解析にはベムペド酸を投与された全54例を採用した。

(b) 薬物動態

ベムペド酸240 mgを1日1回9日間反復経口投与したとき，ベムペド酸のC_{max}の平均値はDay 1（17.3352 µg/mL）と比較しDay 9（30.4212 µg/mL）で1.75倍大きく，t_{max}の中央値はDay 1とDay 9で同程度であった。ベムペド酸の総曝露量（AUC_{0-24}）の平均値はDay 1（187.72 h·µg/mL）

と比較しDay 9（465.90 h·μg/mL）で2.48倍大きかった。

ベムペド酸240 mgを1日1回9日間反復経口投与したとき，ESP15228のC_{max}の平均値はDay 1（0.9764 μg/mL）と比較しDay 9（3.6225 μg/mL）で3.71倍大きく，t_{max}の中央値はDay 1（12.08時間）よりもDay 9（8.08時間）の方が早かった。ESP15228の総曝露量（AUC_{0-24}）の平均値はDay 1（17.30 h·μg/mL）と比較しDay 9（69.84 h·μg/mL）で4.04倍大きかった。

(c) 薬力学

ベムペド酸を240 mgの用量で投与したとき，混合効果モデルによるddQTcFの解析結果では，ddQTcFの両側90% CIの上限はすべての時点で10 msecを下回っていたことから，ベムペド酸投与によるQTcFへの明らかな影響は認められなかった（資料番号5.3.4.1-01，Figure 1及びTable 6参照）。

モキシフロキサシンを投与したときのQTcFには，予測された程度のパターンの変化が認められた。混合効果モデルによるddQTcFの両側90% CIの下限は，Hochberg法による調整後，事前に規定したすべての時点で5 msecを超えていたことから，十分な分析感度が確認された。

心拍数の変化はプラセボ群とベムペド酸群で類似しており，臨床的に重大な変化は認められなかった。モキシフロキサシン群では心拍数は緩やかに増加した。PR間隔の変化はごくわずかであり，変化量は3つの投与群で同程度であった。いずれの投与群でもQRS間隔に大きな影響は認められなかった。投与前及び投与期間中の心電図に関する異常所見（心室再分極に関連する異常所見を含む）の発現割合に，投与群間で不均衡は認められなかった。

ベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度とddQTcFの関係について，幅広い血漿中濃度範囲で線形モデルを用いて解析したところ，血漿中濃度とddQTcFとの間に臨床的に意味のある関係はなく，観察された濃度範囲における90% CIの上限は一貫して10 msec未満であった（図 2.7.2.3.2-2及び図 2.7.2.3.2-3）。

(3) 結論

ベムペド酸を240 mgの用量で投与したとき，混合効果モデルによるddQTcFの両側90% CIの上限はすべての時点で10 msecを下回っていたことから，ベムペド酸投与によるQTcFへの明らかな影響は認められなかった。心拍数の変化はプラセボ群とベムペド酸群で類似しており，臨床的に重大な変化は認められなかった。モキシフロキサシンを投与したときの混合効果モデルによるddQTcFの両側90% CIの下限は，事前に規定したすべての時点で5 msecを超えていたことから，十分な分析感度が確認された。モキシフロキサシン群では心拍数は緩やかに増加した。PR間隔の変化はごくわずかであり，変化量は3つの投与群で同程度であった。いずれの投与群でもQRS間隔に大きな影響は認められなかった。投与前及び投与期間中の心電図に関する異常所見（心室再分極に関連する異常所見を含む）の発現割合に，投与群間で不均衡は認められなかった。

2.7.2.2.3.2　反復投与試験（20 mg，60 mg，100 mg，120 mg）（1002-002：資料番号 5.3.4.1-02）

(1)　試験デザイン

1002-002試験は，軽度脂質異常を有する健康被験者を対象とした第I相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増，反復投与試験であり，4つのコホートとそれに続く任意の5番目のコホートを用いて実施した。コホート1～4の各コホートに8例の被験者を3:1の比で実薬又はプラセボに無作為に割付け，コホート1はベムペド酸20 mg又はプラセボ，コホート2はベムペド酸60 mg又はプラセボ，コホート3はベムペド酸100 mg又はプラセボ，コホート4はベムペド酸120 mg又はプラセボを1日1回14日間投与した。コホート5では，目標24例の被験者を3:1の比でベムペド酸120 mg又はプラセボに無作為に割付け，1日1回28日間投与することとした。

血漿中PK評価用に，Day 22（コホート1～4）又はDay 28（コホート5）まで経時的に採血を行った。コホート1～4では，PK用の尿をDay 14に24時間採取した。コホート1～4では，ノンコンパートメント解析を用いて，ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータを算出した。空腹時脂質（LDL-C，TC，HDL-C，及びTG）用の血液試料は，すべてのコホートで投与前，Day 1，4，8，15に，コホート5では加えてDay 22及び28に採取した。その他のバイオマーカー（空腹時遊離脂肪酸，hs-CRP，インスリン，ホモシステイン，アディポネクチン，トロポニンT，及び尿中微量アルブミン）をDay 1及びDay 15（コホート1～4）又はDay −1及びDay 28（コホート5）に評価した。コホート5では，食後脂質（TG及び遊離脂肪酸）をDay −1及びDay 28に評価した。PD評価項目については，ベースラインからの変化量を記述統計量を用いて要約した。

(2)　結果

(a)　被験者

コホート1～4では，計32例（各コホートでベムペド酸群：6例，プラセボ群：2例）の被験者が組入れられた。ベムペド酸が投与され，1時点以上の血漿中薬物濃度データが得られた24例がPK解析対象集団に採用された。また，全被験者（32例）がPD解析対象集団に採用された。

コホート5では，計21例（ベムペド酸群：15例，プラセボ群：6例）の被験者が組入れられ，通院に関する問題により試験を中止した1例（ベムペド酸群）を除く20例が試験を完了した。ベムペド酸が投与された全被験者（15例）がPK解析対象集団に採用され，プラセボ群を含む全被験者（21例）がPD解析対象集団に採用された。

(b)　薬物動態

ベムペド酸のt_{max}の中央値はいずれのコホートでも4時間未満であり，すべての被験者で1～6時間の範囲に分布した。ESP15228のt_{max}の中央値はいずれのコホートでも6時間であり，すべての被験者で3～8時間の範囲に分布した。ベムペド酸の$C_{max,ss}$は用量に比例して増加した。しかしながら，全身曝露量（$AUC_{ss,0-24}$）は，用量比を若干上回って増加した。ベムペド酸の$t_{1/2}$の幾何平均値は15.81～23.72時間であった。ESP15228の全身曝露量はベムペド酸の20.41%～40.96%に相当し，コホート1（20 mg群）で最も割合が高かった。ESP15228の血漿中曝露量

（$C_{max,ss}$及び$AUC_{ss,0-24}$）は用量増加に伴い増加した（資料番号5.3.4.1-02，Table 7及びTable 8参照）。

(c) 薬力学

空腹時LDL-Cに対する用量増加に関連した作用が認められ，コホート2～4のベムペド酸60，100及び120 mg群では，プラセボ群及びベースラインの値と比較してLDL-Cが低下した。コホート5のベムペド酸群でもプラセボ群及びベースラインの値と比較してLDL-Cが低下した。コホート2～5のベムペド酸60，100及び120mg群ではhs-CRPの低下も認められたが，個々の被験者の反応に大きなばらつきが認められた。その他の空腹時脂質パラメータ（HDL-C及びTG）には一貫した又は用量に関連した作用は認められなかった。また，その他のバイオマーカー又は食後脂質パラメータの評価では一貫した作用は認められなかった。

(3) 結論

ベムペド酸及びESP15228の$t_{1/2}$から，1日1回投与が支持された。血漿中曝露量は概ね用量増加に伴い増加した。ベムペド酸の投与により用量依存的な空腹時LDL-C値の低下が一貫して示された。

2.7.2.2.3.3 反復投与試験（140 mg，180 mg，220 mg）（1002-004：資料番号5.3.4.1-03）

(1) 試験デザイン

1002-004試験は，健康被験者を対象とした第I相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増，反復投与試験であり，3つのコホートを用いて実施した。各コホートに8例の被験者を3:1の比で実薬又はプラセボに無作為に割付け，コホート1はベムペド酸140 mg又はプラセボ，コホート2はベムペド酸180 mg又はプラセボ，コホート3はベムペド酸220 mg又はプラセボを1日1回14日間投与した。

血漿中PK評価用のサンプルを，Day 1（投与後4時間及び8時間），Day 2，4及び6（トラフ時のみ），Day 8（トラフ時及び投与後4時間），Day 11（トラフ時），Day 14（トラフ時，投与後0.5，1，2，3，4，6，8及び12時間），Day 15，17及び22（朝）に採取した。ノンコンパートメント解析を用いて，ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータを算出した。空腹時脂質（LDL-C，TC，HDL-C，及びTG）及び血糖値測定用の血液試料は，投与前，Day 1，4，8，15に採取した。他のバイオマーカー（遊離脂肪酸，hs-CRP，インスリン，ホモシステイン，アディポネクチン，トロポニンT，尿中微量アルブミン）をDay 1及び15に評価した。PKパラメータ及びPD評価項目のベースラインからの変化量を，記述統計量を用いて要約した。

(2) 結果

(a) 被験者

計24例（各コホートでベムペド酸群：6例，プラセボ群：2例）の被験者が組入れられた。ベムペド酸の投与を受け，1時点以上の血漿中薬物濃度データが得られた18例全例がPK解析対象集団に採用された。また，全被験者（24例）がPD解析対象集団に採用された。試験を中止し

た被験者はいなかった。

(b) 薬物動態

ベムペド酸のt_{max}の中央値はいずれのコホートでも3.5時間以内であり，すべての被験者で2～8時間の範囲に分布した。ESP15228のt_{max}の中央値はいずれのコホートでも7時間以内であり，すべての被験者で2～12時間の範囲に分布した。ベムペド酸及びESP15228の曝露は，Day 8～14の平均トラフ（投与前）濃度が同程度であったことから，Day 8までに定常状態に到達したと考えられた。ベムペド酸の$t_{1/2}$の幾何平均値は19.240～26.482時間であった。ESP15228の$t_{1/2}$の幾何平均値はベムペド酸より長く，28.775～33.282時間であった。ベムペド酸の$C_{max,ss}$の幾何平均値は本治験で検討した用量範囲で用量比例的に増加した。ベムペド酸の全身曝露量（$AUC_{ss,0-24}$）の幾何平均値は用量比を若干上回って増加した。ESP15228の血漿中曝露量（$C_{max,ss}$及び$AUC_{ss,0-24}$）の幾何平均値は用量比例的に増加した。ESP15228の全身曝露量はベムペド酸の17.748%～21.917%に相当した（資料番号5.3.4.1-03，Table 4及びTable 5参照）。

(c) 薬力学

ベムペド酸は，空腹時LDL-C及びTCに用量依存的な作用を示した。Day 15におけるLDL-Cのベースラインからの平均変化率は，ベムペド酸140，180，及び220 mg群でそれぞれ21.6%，26.0%，及び35.5%低下であったのに対し，プラセボ群では3.1%の上昇を示した。他の空腹時脂質パラメータ及びその他のバイオマーカーについては，一貫した用量依存的な作用は認められなかった。

(3) 結論

ベムペド酸は速やかに吸収され，t_{max}の中央値はベムペド酸が3.5時間以内，代謝物ESP15228が7時間以内であった。ベムペド酸の$C_{max,ss}$の幾何平均値は本治験で検討した用量範囲で用量比例的に増加した。ベムペド酸の全身曝露量（$AUC_{ss,0-24}$）の幾何平均値は用量比を若干上回って増加した。ベムペド酸の$t_{1/2}$の幾何平均値は19.240～26.482時間であった。ESP15228の$t_{1/2}$の幾何平均値はベムペド酸より長く，28.775～33.282時間であった。ESP15228の血漿中曝露量（$C_{max,ss}$及び$AUC_{ss,0-24}$）の幾何平均値は用量比例的に増加した。ESP15228の全身曝露量はベムペド酸の17.748%～21.917%に相当した。ベムペド酸及びESP15228の曝露は，Day 8までに定常状態に到達したと考えられた。ベムペド酸の投与により，空腹時LDL-C及びTCには，用量依存的な作用が認められた。TG及びHDL-Cに関する効果はわずかであり，用量依存性もみられなかった。

2.7.2.2.4 内因性要因を検討した薬物動態試験

2.7.2.2.4.1 日本人及び白人を対象とした単回及び反復投与試験（60 mg，120 mg，180 mg）（1002-063：資料番号5.3.3.3-01）

(1) 試験デザイン

1002-063試験は，日本人，中国人及び白人の健康被験者を対象に，ベムペド酸の安全性，忍容性，PK及びPDを評価する第I相，二重盲検，無作為化，プラセボ対照，単回漸増及び反復投

与試験であった。コホート1及び2の日本人被験者には，ベムペド酸をそれぞれ60及び120 mgの用量で単回経口投与した。コホート3，4及び5の日本人，白人及び中国人被験者には，ベムペド酸180 mgをDay 1に単回経口投与した後，Day 4～17に1日1回14日間反復経口投与した。

ノンコンパートメント解析を用いて，ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータを算出した。コホート3～5における空腹時LDL-C，TC，HDL-C，non-HDL-C，TG及びhs-CRPの実測値，ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率は，PD解析対象集団に基づき，コホート別に，統合したプラセボ群及びベムペド酸群全体について，記述統計量により要約した。

(2) 結果

(a) 被験者

40例が本治験に組入れられた。5つのコホートに各8例が無作為割付けされ，各コホートの6例がベムペド酸の投与を受け，2例がプラセボの投与を受けた。治験薬投与を中止した被験者はおらず，すべての被験者は試験を完了した。PK解析対象集団には30例，PD解析対象集団にはコホート3～5の全24例が採用された。

(b) 薬物動態

日本人の被験者にベムペド酸を60～180 mgの用量範囲で単回投与したとき，ベムペド酸のt_{max}の中央値は2.00～4.00時間の範囲であった。また，$t_{1/2}$の平均値は14.8～20.1時間，CL/Fの平均値は0.668～1.07 L/h，V_z/Fの平均値は17.8～21.4 Lの範囲であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 10参照）。ESP15228のt_{max}の中央値は8.00～9.00時間，$t_{1/2}$の平均値は20.0～26.6時間であった。C_{max}の代謝比（ESP15228/ベムペド酸）の平均値は0.0507～0.0609，AUC_{inf}の代謝比（ESP15228/ベムペド酸）の平均値は0.152～0.165であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 11参照）。

日本人の被験者にベムペド酸60 mg及びその3倍用量の180 mgを単回投与したとき，ベムペド酸のC_{max}の平均値はそれぞれ6170 ng/mL及び17800 ng/mLであり，用量比例的に約2.9倍に増加した。一方，AUC_{inf}の平均値はそれぞれ66200 h·ng/mL及び280000 h·ng/mLであり，用量比を上回って約4.2倍に増加した（資料番号5.3.3.3-01，Table 10参照）。AUC_{inf}及びAUC_{last}については，パワーモデルを用いて評価した傾きの推定値がともに1を上回り，それぞれの90% CIに1.0000が含まれなかったことから，単回投与したときのベムペド酸の曝露量（AUC）は，用量比を上回って増加したことが示された（資料番号5.3.3.3-01，Table 12参照）。

日本人の被験者にベムペド酸を60 mg及びその3倍用量の180 mgを単回投与したとき，ESP15228のC_{max}の平均値はそれぞれ306 ng/mL及び887 ng/mLであり，ベムペド酸の用量に比例して約2.9倍に増加した（資料番号5.3.3.3-01，Table 11参照）。AUC_{last}の平均値はベムペド酸の用量比を上回って増加し，パワーモデルを用いて評価した傾きの推定値は1.2195であり，その90% CIには1.0000が含まれなかった。このことから，日本人の被験者にベムペド酸を単回投与したときのESP15228の曝露量（AUC）は，ベムペド酸の用量比を上回って増加したことが示された（資料番号5.3.3.3-01，Table 12参照）。

ベムペド酸180 mgを単回投与したとき，ベムペド酸の$t_{1/2}$の平均値は，日本人の被験者では

20.1時間，白人の被験者では18.9時間，中国人の被験者では16.5時間であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 10参照）。ベムペド酸180 mgを単回投与したとき，ESP15228の$t_{1/2}$の平均値は，日本人の被験者では20.0時間（1例のデータ），白人の被験者では22.9時間，中国人の被験者では27.8時間であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 11参照）。

ベムペド酸180 mgを1日1回14日間反復投与したとき，Day 17のベムペド酸の$t_{1/2}$の平均値は日本人，白人及び中国人の被験者でそれぞれ25.2，23.9及び20.0時間であった。Day 1のAUC_{24}に対するDay 17のAUC_{tau}の比として算出したベムペド酸の累積係数の平均値は，日本人，白人及び中国人の被験者でそれぞれ2.35，2.24及び2.16であった。また，C_{max}の比により算出したベムペド酸の累積係数の平均値は，日本人，白人及び中国人の被験者でそれぞれ1.73，1.60及び1.39であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 10参照）。

ベムペド酸180 mgを1日1回14日間反復投与したとき，Day 17のESP15228の$t_{1/2}$の平均値は，日本人，白人及び中国人の被験者でそれぞれ28.0時間（1例のデータ），23.7時間及び24.0時間であった。日本人，白人及び中国人の被験者にベムペド酸180 mgを1日1回14日間反復投与したとき，C_{max}の代謝比（ESP15228/ベムペド酸）の平均値はそれぞれ0.102，0.136及び0.0988であり，AUC_{tau}の代謝比（ESP15228/ベムペド酸）の平均値はそれぞれ0.152，0.203及び0.150であった。Day 1のAUC_{24}に対するDay 17のAUC_{tau}の比として算出したESP15228の累積係数の平均値は，日本人，白人及び中国人の被験者でそれぞれ3.55，4.80及び3.23であった。また，C_{max}の比により算出したESP15228の累積係数の平均値は，日本人，白人及び中国人の被験者でそれぞれ3.48，4.46及び2.94であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 11参照）。

ベムペド酸180 mgを1日1回14日間反復投与後，白人に対する日本人の被験者のベムペド酸のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比（90% CI）の推定値はそれぞれ1.27（1.04～1.55）及び1.43（1.01～2.02）であった。ベムペド酸180 mgを1日1回14日間反復投与後，白人に対する日本人の被験者のESP15228のC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均比（90% CI）の推定値はそれぞれ1.07（0.752～1.53）及び0.959（0.617～1.49）であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 13及びTable 14参照）。

(c)　薬力学

Day 18のLDL-Cのベースラインからの変化率の平均値（SD）は，ベムペド酸を投与したコホート3の日本人，コホート4の白人及びコホート5の中国人の被験者ではそれぞれ–29.10（14.288）%，–17.32（28.020）%及び–39.13（7.535）%であり，プラセボを投与した被験者全体（コホート3～5を統合，以下同様）では16.97（20.594）%であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 15参照）。

Day 18のnon-HDL-Cのベースラインからの変化率の平均値（SD）は，ベムペド酸を投与した日本人，白人及び中国人の被験者ではそれぞれ–20.72（13.556）%，–15.52（26.470）%及び–29.64（6.150）%であり，プラセボを投与した被験者では18.49（20.101）%であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 16参照）。

Day 18のTCのベースラインからの変化率の平均値（SD）は，ベムペド酸を投与した日本人，白人及び中国人の被験者ではそれぞれ–22.16（10.450）%，–12.76（21.415）%及び–26.08（4.742）%であり，プラセボを投与した被験者では11.18（15.274）%であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 17参照）。

Day 18のTGのベースラインからの変化率の平均値（SD）は，ベムペド酸を投与した日本人，白人及び中国人の被験者ではそれぞれ50.63（41.032）%，0.69（44.444）%及び73.21（37.010）%であり，プラセボを投与した被験者では47.39（33.196）%であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 18参照）。

Day 18のHDL-Cのベースラインからの変化率の平均値（SD）は，ベムペド酸を投与した日本人，白人及び中国人の被験者ではそれぞれ–23.37（7.463）%，0.93（24.299）%及び–18.27（4.865）%であり，プラセボを投与した被験者では–4.74（7.531）%であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 19参照）。

Day 18のhs-CRPのベースラインからの変化率の中央値（最小値，最大値）は，ベムペド酸を投与した日本人，白人及び中国人の被験者ではそれぞれ–29.32（−59.6，−19.0）%，–51.92（−66.7，−31.2）%及び0.44（−28.6，41.9）%であり，プラセボを投与した被験者では19.17（−64.7，4313.1）%であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 20参照）。

(3) 結論

日本人の被験者にベムペド酸を単回投与したとき，60～180 mgの用量範囲でベムペド酸のC_{max}は用量比例的に増加した。ベムペド酸180 mgを1日1回14日間反復投与したとき，ベムペド酸の$t_{1/2}$の平均値は日本人（25.2時間）及び白人（23.9時間）の被験者で同程度であった。ベムペド酸180 mgを単回及び反復投与したときのベムペド酸及びESP15228のPKを比較したところ，ベムペド酸のC_{max}及びAUCは白人被験者と比較し日本人被験者でやや大きかったものの，大きな違いは認められなかった。ベムペド酸180 mgを反復投与したとき，日本人及び白人の健康被験者で，空腹時LDL-C，non-HDL-C及びhs-CRPの低下が認められた。

2.7.2.2.4.2 腎機能障害患者を対象とした単回投与試験（1002-023：資料番号5.3.3.3-02）

(1) 試験デザイン

1002-023試験は，異なる程度の腎機能障害を有する被験者を対象に，ベムペド酸のPK及び安全性を評価する第I相，非盲検，並行群間試験であった。スクリーニング時の腎機能に基づき，約24例の被験者を4つのコホート（腎機能正常，軽度腎機能障害，中等度腎機能障害，重度腎機能障害）に各6例を割付けた。正常な腎機能を有する被験者は，Cockcroft-Gaultの式による推算CrClが90 mL/min以上とした。腎機能障害はMDRDの式による体表面積補正した標準化eGFR（mL/min/1.73 m^2）を用いて評価し，軽度，中等度，及び重度腎機能障害を有する被験者は，それぞれeGFRが60～89，31～59，及び30 mL/min/1.73 m^2以下とした。

すべての被験者にベムペド酸180 mgを単回投与後，血漿中PK評価用にDay 23まで経時的に採血を実施した。投与4及び24時間後には，非結合型ベムペド酸及びESP15228の濃度測定用の採血を実施した。

ノンコンパートメント解析を用いて，ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータを算出した。4つのコホートのAUC_{inf}，AUC_{last}，及びC_{max}の自然対数変換値について，ANOVAを用いて解析を実施した。曝露量の平均値の差（各腎機能障害コホート－腎機能正常コホート）及びその90% CIをモデルから推定し，逆対数変換により幾何平均比（各腎機能障害コホート/腎機能正常

コホート）及びその90% CIを算出した。

線形回帰分析により，全被験者のMDRDの式による体表面積補正した標準化eGFR（主解析）又はCockcroft-Gaultの式による推算CrCl（副次的解析）とベムペド酸及びESP15228の各PKパラメータの関係を評価した。これらの線形回帰分析では，95% CI及び95%予測区間も算出した。

事後的な解析として，全被験者の腎機能をMDRDの式による体表面積補正なしの個別eGFR（mL/min）を用いて再評価した。正常な腎機能を有する被験者はeGFRが90 mL/min以上とし，軽度，中等度，及び重度腎機能障害を有する被験者は，それぞれeGFRが60～89，30～59，及び30 mL/min未満とした。体表面積補正なしの個別eGFR（mL/min）に基づき被験者を4つのグループ（腎機能正常，軽度腎機能障害，中等度腎機能障害，及び重度腎機能障害）に再分類したうえで，記述統計量を用いてグループごとにPKパラメータを要約した（資料番号5.3.5.3-05参照）。

(2) 結果

(a) 被験者

登録した被験者は24例で，4つのコホート（腎機能正常，軽度腎機能障害，中等度腎機能障害，重度腎機能障害）に各6例が割付けられた。全24例が試験を完了した。登録した全24例（各コホート6例）がPK解析対象集団に採用された。なお，事後的な解析で用いた分類に基づくと，腎機能正常，軽度腎機能障害，中等度腎機能障害，重度腎機能障害被験者はそれぞれ6例，8例，5例及び5例であった。

(b) 薬物動態

軽度，中等度，及び重度腎機能障害コホートでは，腎機能正常コホートと比較し，ベムペド酸のAUC_{inf}はそれぞれ1.177，1.761，1.897倍であり，ESP15228のAUC_{inf}はそれぞれ1.124，1.858，2.210倍であった。ベムペド酸及びESP15228のC_{max}は4つのコホート間で同程度であった。PKパラメータ（AUC及びC_{max}）の腎機能正常コホートに対する各腎機能障害コホートの幾何平均値の比の90% CIが0.80～1.25の範囲に含まれておらず，差があることが示唆された（資料番号5.3.3.3-02，Table 14.2.37及びTable 14.2.38参照）。

本治験での中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者のAUC_{inf}は，ベムペド酸を180 mgを超える用量（単独又はスタチンと併用して220又は240 mg）で1日1回投与し安全性上の懸念は認められなかった過去の治験（1002-004，1002-007，1002-012）でのAUC_{24}と大きな違いはなかった（資料番号5.3.4.1-03，Table 14.2.2.1，資料番号5.3.4.2-01，Table 14.2.8.1及び資料番号5.3.3.4-01，Table 7参照）。ESP15228についても同様の傾向が認められた。

ベムペド酸のPKパラメータとeGFR及び推算CrClとの関連が認められたが，決定係数の値にも反映されているように，予測性は高くなかった。この予測性の欠如の一因として，PKパラメータのばらつきが考えられた。ESP15228及び非結合型薬物のPKパラメータについても同様の結果が得られた（資料番号5.3.3.3-02，Table 10及びTable 12参照）。

軽度，中等度，重度腎機能障害コホートにおけるベムペド酸の非結合型CL/Fの平均値は，腎機能正常コホートと比較しそれぞれ約0.74，0.52，0.42倍であった。腎機能正常コホート及び軽度，中等度，重度腎機能障害コホートにおけるベムペド酸投与4時間後のベムペド酸の$f_{u,p}$の

平均値は，それぞれ0.0219，0.0251，0.0242及び0.0267と同程度であったことから，腎機能障害に伴う非結合型CL/Fの変化において，$f_{u,p}$の変化の寄与は小さいと考えられた（資料番号5.3.3.3-02，Table 14.2.25参照）。

事後的に実施された，体表面積補正なしの個別eGFRにより定義した解析の結果，軽度，中等度，及び重度腎機能障害を有する被験者では，正常な腎機能を有する被験者と比較し，ベムペド酸のC_{max}はそれぞれ1.40，1.01及び1.25倍，AUC_{inf}はそれぞれ1.48，2.31及び2.37倍であった（資料番号5.3.5.3-05，表 4-1参照）。

(3) 結論

ベムペド酸のPKパラメータとeGFR又は推算CrClの関連が認められた。本治験での中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者のAUC_{inf}は，ベムペド酸220又は240 mgを単独又はスタチンと併用して1日1回投与した過去の治験でのAUC_{24}と大きな違いはなく，それらの治験で安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.2.2.4.3 透析中の末期腎不全患者を対象とした単回投与試験（1002-071：資料番号5.3.3.3-04）

(1) 試験デザイン

1002-071試験は，正常な腎機能を有する健康被験者と血液透析を受けている末期腎不全患者を対象に，ベムペド酸のPK及び安全性を評価する第I相，非盲検試験であった。スクリーニング時の腎機能（MDRDの式による体表面積補正なしの個別eGFR）に基づき，被験者を腎機能正常被験者（個別eGFRが90 mL/min以上）及び末期腎不全患者（個別eGFRが15 mL/min未満）の2つの群のいずれかに割付けた。末期腎不全患者では透析前投与及び透析後投与の2つの投与をクロスオーバーで実施した。透析前投与では透析開始の1時間前にベムペド酸180 mgを投与し，透析後投与では透析開始の約23時間後にベムペド酸180 mgを投与した。末期腎不全患者を，透析前投与先行群又は透析後投与先行群の2つの群に1:1の比で無作為に割付けた。2つの処置の間にはそれぞれ5日間のウォッシュアウト期間を設けた。腎機能正常被験者群ではベムペド酸180 mgをDay 1に単回投与後，Day 6まで血漿中PK評価用に経時的に採血した。末期腎不全患者群ではベムペド酸180 mgをDay 1に単回投与し，透析前投与群ではDay 20まで，透析後投与群ではDay 19まで血漿中PK評価用に経時的に採血した。

標準的なノンコンパートメント解析を用いて，ベムペド酸，ESP15228及びベムペド酸グルクロニドのPKパラメータを算出した。$f_{u,p}$はベムペド酸投与後3時間及び24時間での平均値で算出した。腎機能正常群と透析前投与群を対象にANOVAモデルを用いて，ベムペド酸のPKパラメータAUC_{inf}，AUC_{last}及びC_{max}の自然対数変換値を解析した。平均値の差及びその90% CIを推定し，逆対数変換により幾何平均比（透析前投与群/腎機能正常群）を算出した。腎機能正常群と透析後投与群との比較においても同様の解析を実施した。また，ESP15228及びベムペド酸グルクロニドのPKパラメータについても同様の解析を実施し，透析前投与群と腎機能正常群の比較及び透析後投与群と腎機能正常群の比較を行った。

透析前投与群と透析後投与群の比較では，投与順序，投与期，及び処置を固定効果，投与順

序内の被験者を変量効果とする混合効果ANOVAモデルを用いて，ベムペド酸のPKパラメータAUC_{inf}，AUC_{last}及びC_{max}の自然対数変換値を解析した。平均値の差及びその90% CIを推定し，逆対数変換により幾何平均比（透析前投与群/透析後投与群）を算出した。ESP15228及びベムペド酸グルクロニドのPKパラメータについても同様の解析を実施した。

(2) 結果

(a) 被験者

登録された被験者は21例で，腎機能正常被験者には10例，末期腎不全患者には11例を割付けた。末期腎不全患者11例のうち，透析前投与先行群に割付けた被験者1例及び透析後投与先行群に割付けた被験者1例を除く9例が試験を完了した。全21例がPK解析対象集団に採用された（資料番号5.3.3.3-04，Figure 4及びTable 6参照）。

(b) 薬物動態

ベムペド酸のt_{max}の中央値はいずれの被験者群でも2.00時間であり，$t_{1/2}$の平均値は腎機能正常被験者群で28.5時間，末期腎不全患者の透析前投与群で68.3時間，透析後投与群で86.0時間であった（資料番号5.3.3.3-04，Table 8参照）。末期腎不全患者と腎機能正常被験者のPKパラメータの幾何平均比は，透析前投与群/腎機能正常群ではAUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}でそれぞれ1.47，1.47，0.84であり，透析後投与群/腎機能正常群でそれぞれ1.75，1.71，0.83であった（資料番号5.3.3.3-04，Table 10参照）。末期腎不全患者の透析後投与群に対する透析前投与群の各PKパラメータの幾何平均比は，AUC_{inf}で0.85，AUC_{last}で0.87，C_{max}で1.02であった（資料番号5.3.3.3-04，Table 11参照）。$f_{u,p}$の平均値は，腎機能正常被験者群で0.0130（98.7%結合），末期腎不全患者の透析後投与群では0.0179（98.2%結合）であった（資料番号5.3.3.3-04，Table 8参照）。

ESP15228のt_{max}の中央値は腎機能正常被験者群で8.00時間，末期腎不全患者群では12.0時間であった（資料番号5.3.3.3-04，Table 12参照）。末期腎不全患者と腎機能正常被験者のPKパラメータの幾何平均比は，透析前投与群/腎機能正常群ではAUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}でそれぞれ2.37，2.20，0.88であり，透析後投与群/腎機能正常群でそれぞれ2.46，2.60，1.10であった（資料番号5.3.3.3-04，Table 14参照）。末期腎不全患者の透析後投与群に対する透析前投与群の各PKパラメータの幾何平均比は，AUC_{inf}で0.95，AUC_{last}で0.82，C_{max}で0.81であった（資料番号5.3.3.3-04，Table 15参照）。ベムペド酸に対するESP15228のAUC_{last}のM:Pの平均値は，腎機能正常被験者群で0.142，末期腎不全患者の透析前投与群で0.229，透析後投与群で0.230であった。C_{max}のM:Pの平均値は，腎機能正常被験者群で0.0481，末期腎不全患者の透析前投与群で0.0521，透析後投与群で0.0672であった（資料番号5.3.3.3-04，Table 12参照）。

ベムペド酸グルクロニドのt_{max}の中央値は腎機能正常被験者群で4.00時間，末期腎不全患者の透析前投与群で6.00時間，透析後投与群で10.0時間であった（資料番号5.3.3.3-04，Table 16参照）。末期腎不全患者と腎機能正常被験者のPKパラメータの幾何平均比は，透析前投与群/腎機能正常群ではAUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}でそれぞれ2.77，2.66，0.85であり，透析後投与群/腎機能正常群でそれぞれ3.95，3.43，1.08であった（資料番号5.3.3.3-04，Table 18参照）。末期腎不全患者の透析後投与群に対する透析前投与群の各PKパラメータの幾何平均比は，AUC_{inf}で0.71，

AUC_{last}で0.79，C_{max}で0.78であった（資料番号5.3.3.3-04，Table 19参照）。ベムペド酸に対するベムペド酸グルクロニドのAUC_{last}のM:Pの平均値は，腎機能正常被験者群で0.330，末期腎不全患者の透析前投与群で0.616，透析後投与群で0.703であった。C_{max}のM:Pの平均値は，腎機能正常被験者群で0.227，末期腎不全患者の透析前投与群で0.227，透析後投与群で0.289であった（資料番号5.3.3.3-04，Table 16参照）。

(3) 結論

腎機能正常被験者と末期腎不全患者間では，ベムペド酸のC_{max}に大きな違いは認められなかった。また，末期腎不全患者でのベムペド酸のAUC_{inf}及びAUC_{last}の増加は臨床的に意味のあるものではなかった（< 2倍）。末期腎不全患者の透析前投与及び透析後投与の間にベムペド酸，ESP15228及びベムペド酸グルクロニドのPKパラメータの大きな違いは認められなかった。

2.7.2.2.4.4 肝機能障害患者を対象とした単回投与試験（1002-032：資料番号5.3.3.3-03）

(1) 試験デザイン

1002-032試験は，異なる程度の肝機能障害を有する被験者を対象に，ベムペド酸のPK，安全性，及び忍容性を評価する第I相，非盲検，非無作為化，並行群間試験であった。Child-Pugh分類による肝機能障害の程度に基づき，被験者を肝機能正常，軽度肝機能障害（Child-Pugh分類A），中等度肝機能障害（Child-Pugh分類B）の3つのグループのいずれかに割付けた。各被験者にベムペド酸180 mgを単回投与後，血漿中PK評価用にDay 11まで経時的に採血を実施した。非結合型のベムペド酸及びESP15228測定用の試料を，投与後3時間に採取した。

ノンコンパートメント解析を用いて，ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータを算出した。3つの肝機能グループのAUC_{inf}，AUC_{last}，及びC_{max}の自然対数変換値について，ANOVAを用いて解析を実施した。本モデルにより，平均値の差（軽度又は中等度肝機能障害グループ – 肝機能正常グループ）及びその90% CIを算出した。

(2) 結果

(a) 被験者

登録した被験者は24例（各肝機能グループ8例）で，全24例が試験を完了し，PK解析対象集団に採用された。

(b) 薬物動態

ベムペド酸のAUC_{inf}は，肝機能正常グループと比較して，軽度肝機能障害グループで0.78倍に低下し，中等度肝機能障害グループで0.84倍に低下した。ベムペド酸のC_{max}は，肝機能正常グループと比較して，軽度肝機能障害グループで0.89倍に低下し，中等度肝機能障害グループで0.86倍に低下した（資料番号5.3.3.3-03，Table 7参照）。

ベムペド酸のt_{max}の中央値は，いずれの肝機能グループでも2.0～3.0時間であった。ベムペド酸の$t_{1/2}$の平均値は，肝機能正常グループでは27.2時間，軽度肝機能障害グループでは25.3時間，中等度肝機能障害グループでは20.7時間であった（資料番号5.3.3.3-03，Table 8参照）。いずれ

の肝機能グループでも，$t_{1/2}$について被験者間のばらつきが大きかった（資料番号5.3.3.3-03，Table 14.2.10参照）。軽度肝機能障害グループでは，肝機能正常グループと比較してCL/Fが1.28倍に増加し，非結合型CL/Fは1.32倍に増加した。中等度肝機能障害グループでは，肝機能正常グループと比較してCL/Fが1.21倍に増加したが，非結合型CL/Fは同程度であった（資料番号5.3.3.3-03，Table 8参照）。

肝機能の低下に伴って，血漿中ESP15228のAUC_{last}，AUC_{inf}，及びC_{max}の平均値は低下した。ESP15228のAUC_{inf}は，肝機能正常グループと比較して，軽度肝機能障害グループでは0.77倍に低下し，中等度肝機能障害グループでは0.64倍に低下した。ESP15228のC_{max}は，肝機能正常グループと比較して，軽度肝機能障害グループでは0.87倍に低下し，中等度肝機能障害グループでは0.77倍に低下した（資料番号5.3.3.3-03，Table 9参照）。

ESP15228のt_{max}の中央値は，肝機能正常グループ及び軽度肝機能障害グループでは8時間，中等度肝機能障害グループでは10時間であった。血漿中ESP15228の$t_{1/2}$の平均値は29.2～31.2時間であり，3つの肝機能グループ間で同程度であった。AUC_{inf}の代謝比（ESP15228/ベムペド酸）の平均値は，肝機能正常グループ及び軽度肝機能障害グループでは17.6%，中等度肝機能障害グループでは14.5%であり，中等度肝機能障害グループでは肝機能正常グループと比較してやや低下した（資料番号5.3.3.3-03，Table 10参照）。

(3) 結論

ベムペド酸のAUC及びC_{max}は，肝機能正常グループと比較して軽度肝機能障害グループでそれぞれ0.78倍及び0.89倍に低下した。CL/F及び非結合型CL/Fの平均値はそれぞれ1.28倍及び1.32倍に増加した。中等度肝機能障害グループの8例では，ベムペド酸のAUC及びC_{max}は，肝機能正常グループと比較してそれぞれ0.84倍及び0.86倍に低下し，CL/Fの平均値は1.21倍に増加した。中等度肝機能障害グループの非結合型CL/Fの平均値は肝機能正常グループと同程度であった。ESP15228の曝露量（AUC及びC_{max}）は，肝機能正常グループと比較して軽度又は中等度肝機能障害グループで低下した。

2.7.2.2.5 外因性要因を検討した薬物動態試験

2.7.2.2.5.1 スタチンとの薬物相互作用試験（シンバスタチン20 mg，プラバスタチン40 mg，ロスバスタチン10 mg）（1002-012：資料番号5.3.3.4-01）

(1) 試験デザイン

1002-012試験は，健康被験者を対象に，定常状態のベムペド酸がスタチンのPKに及ぼす影響を評価する第I相，非盲検，単一順序試験として実施した。すべての被験者を対象に，Day −5にシンバスタチン20 mg，プラバスタチン40 mg，又はロスバスタチン10 mgを単独で単回投与（対照投与），Day 1～Day 16にベムペド酸240 mgを1日1回投与し，Day 12にベムペド酸と併用して割付けたスタチンを単回投与した（試験投与）。Day −5及びDay 12の治験薬投与前及び投与後120時間まで血漿中PK評価用に経時的に採血を実施した。

標準的なノンコンパートメント解析を用いて，シンバスタチン及びその活性代謝物であるシンバスタチン酸，プラバスタチン，及びロスバスタチンのPKパラメータを算出した。AUC_{inf}，

AUC_{last}及びC_{max}の自然対数変換値について，処置（対照投与又は試験投与）を固定効果とし，被験者内の反復測定における誤差の共分散構造に複合対称構造を仮定した混合効果モデルを用いて解析した。処置間の曝露量の平均値の差（試験投与 − 対照投与）及びその90% CIをモデルから推定し，逆対数変換により幾何平均比（試験投与/対照投与）及びその90% CIを算出した。

(2) 結果

(a) 被験者

合計35例が治験薬を投与され（シンバスタチン12例，プラバスタチン12例，ロスバスタチン11例），全例をPK解析対象集団に採用した。33例の被験者が試験を完了した。

(b) 薬物動態

定常状態のベムペド酸と併用したときのシンバスタチンのAUC_{inf}及びC_{max}の幾何平均値は，シンバスタチン単独投与と比較してそれぞれ1.29倍及び0.99倍であった。また，定常状態のベムペド酸と併用したとき，シンバスタチン酸のAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ1.91倍及び1.43倍に増加した（資料番号5.3.3.4-01，Table 11及びTable 12参照）。活性代謝物であるシンバスタチン酸の結果に基づくと，対照投与に対する試験投与のAUCの幾何平均比から，弱い薬物相互作用（2倍未満の増加）が認められた。

定常状態のベムペド酸と併用したときのプラバスタチンのAUC_{inf}及びC_{max}の幾何平均値は，プラバスタチン単独投与と比較してそれぞれ1.99倍及び2.04倍に増加した（資料番号5.3.3.4-01，Table 14参照）。対照投与に対する試験投与のAUCの幾何平均比に基づき，概ね弱い薬物相互作用（2倍未満の増加）が認められた。

定常状態のベムペド酸と併用したときのロスバスタチンのAUC_{inf}及びC_{max}の幾何平均値は，ロスバスタチン単独投与と比較してそれぞれ1.69倍及び2.08倍に増加した（資料番号5.3.3.4-01，Table 16参照）。対照投与に対する試験投与のAUCの幾何平均比に基づき，概ね弱い薬物相互作用（2倍未満の増加）が認められた。

(3) 結論

スタチンの単独投与に対するスタチンと定常状態のベムペド酸240 mg/日の併用投与の曝露量（AUC）の幾何平均比に基づき，ベムペド酸とシンバスタチン，プラバスタチン，又はロスバスタチン間で弱い薬物相互作用（スタチンの曝露量の2倍未満の増加）が認められた。

2.7.2.2.5.2 スタチンとの薬物相互作用試験（アトルバスタチン80 mg，シンバスタチン40 mg，プラバスタチン80 mg，ロスバスタチン40 mg）（1002-037：資料番号5.3.3.4-04）

(1) 試験デザイン

1002-037試験は，健康被験者を対象に，定常状態のベムペド酸がスタチンのPKに及ぼす影響を評価する第I相，非盲検，単一順序試験であった。被験者を，4つの群に1:1:1:1の比で無作為に割付けた。すべての被験者を対象に，Day −5にアトルバスタチン80 mg，シンバスタチン40 mg，

プラバスタチン80 mg，又はロスバスタチン40 mgを単独で単回投与（対照投与），Day 1～Day 16にベムペド酸180 mgを1日1回投与し，Day 12にベムペド酸と併用して割付けたスタチンを単回投与した（試験投与）。Day −5及びDay 12の治験薬投与前及び投与後120時間まで血漿中PK評価用に経時的に採血を実施した。

標準的なノンコンパートメント解析を用いて，アトルバスタチン及びその代謝物である*o*-ヒドロキシアトルバスタチン及び*p*-ヒドロキシアトルバスタチン，シンバスタチンとその代謝物であるシンバスタチン酸，プラバスタチン，及びロスバスタチンのPKパラメータを算出した。AUC_{inf}，AUC_{last}及びC_{max}の自然対数変換値について，処置（対照投与又は試験投与）を固定効果とし，被験者内の反復測定における誤差の共分散構造に複合対称構造を仮定した混合効果モデルを用いて解析した。処置間の曝露量の平均値の差（試験投与 − 対照投与）及びその90% CIをモデルから推定し，逆対数変換により幾何平均比（試験投与/対照投与）及びその90% CIを算出した。

(2)　結果

(a)　被験者

無作為割付けされた被験者は51例（アトルバスタチン80 mg：14例，シンバスタチン40 mg：12例，プラバスタチン80 mg：12例，ロスバスタチン40 mg：13例）で，アトルバスタチン群の2例を除く49例にベムペド酸が投与された。早期に試験を中止しPKパラメータが得られなかった1例を除く48例がPK解析対象集団に採用された。

(b)　薬物動態

アトルバスタチン80 mgを定常状態のベムペド酸と併用投与したとき，アトルバスタチン80 mg単独投与と比較して，アトルバスタチン，*o*-ヒドロキシアトルバスタチン，*p*-ヒドロキシアトルバスタチンのAUC_{inf}はそれぞれ1.44，1.46，2.24倍に増加し，AUC_{last}についてもAUC_{inf}と同程度に増加した。C_{max}はそれぞれ1.44，1.53，2.90倍に増加した。*p*-ヒドロキシアトルバスタチンの曝露量は2倍以上増加したが，*p*-ヒドロキシアトルバスタチンの曝露量はアトルバスタチン及び*o*-ヒドロキシアトルバスタチンの総曝露量（AUC）と比較して約1/10とわずかであり，活性は同程度であることから，ベムペド酸がアトルバスタチンに及ぼす影響を評価する上で，*p*-ヒドロキシアトルバスタチンの影響は軽微であると考えられた（資料番号5.3.3.4-04，Table 12参照）。

シンバスタチン40 mgを定常状態のベムペド酸と併用投与したとき，シンバスタチン40 mg単独投与と比較して，シンバスタチン及びシンバスタチン酸のAUC_{inf}はそれぞれ1.20及び1.96倍に増加し，AUC_{last}についてもAUC_{inf}と同程度に増加した。シンバスタチンのC_{max}の幾何平均比は1.00であり，シンバスタチン酸のC_{max}は1.52倍増加した（資料番号5.3.3.4-04，Table 15参照）。

プラバスタチン80 mgを定常状態のベムペド酸と併用投与したとき，プラバスタチン80 mg単独投与と比較して，プラバスタチンのAUC_{inf}は1.46倍に増加し，AUC_{last}についてもAUC_{inf}と同程度に増加した。C_{max}は1.36倍に増加した（資料番号5.3.3.4-04，Table 17参照）。

ロスバスタチン40 mgを定常状態のベムペド酸と併用投与したとき，ロスバスタチン40 mg単

独投与と比較して，ロスバスタチンのAUC_{inf}は1.45倍に増加し，AUC_{last}についてもAUC_{inf}と同程度に増加した。C_{max}は1.68倍に増加した（資料番号5.3.3.4-04，Table 19参照）。

(3) 結論

アトルバスタチン80 mg，シンバスタチン40 mg，プラバスタチン80 mg，又はロスバスタチン40 mgを定常状態のベムペド酸と併用投与したとき，スタチンの曝露量が一貫して増加し，*p*-ヒドロキシアトルバスタチンを除いて弱い薬物相互作用（1.25倍から2倍未満の増加）の範囲であった。

2.7.2.2.5.3 経口避妊薬との薬物相互作用試験（1002-017：資料番号5.3.3.4-02）

(1) 試験デザイン

1002-017試験は，健康女性被験者を対象に定常状態のベムペド酸が経口避妊薬のPKに及ぼす影響を評価する第I相，無作為化，非盲検，クロスオーバー試験として実施した。被験者を，投与順序の異なる2つの群に1:1の比で無作為に割付けた。群1に割付けされた被験者では，Day 11にOrtho-Novum 1/35（エチニルエストラジオール及びノルエチンドロン）を単独で単回投与（対照投与），Day 14～25にベムペド酸180 mgを1日1回投与し，Day 24にベムペド酸と併用してOrtho-Novum 1/35を単回投与した（試験投与）。群2に割付けされた被験者では，Day 1～12にベムペド酸180 mgを1日1回投与し，Day 11にベムペド酸と併用してOrtho-Novum 1/35を単回投与（試験投与），Day 24にOrtho-Novum 1/35を単独で単回投与した（対照投与）。Ortho-Novum 1/35投与前及び投与後48時間まで血漿中PK評価用に経時的に採血を実施した。

標準的なノンコンパートメント解析を用いて，エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンのPKパラメータを算出した。AUC_{inf}，AUC_{last}及びC_{max}の自然対数変換値について，投与順序，投与期及び処置を固定効果，投与順序内の被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いて解析した。処置間の曝露量の平均値の差（試験投与－対照投与）及びその90% CIをモデルから推定し，逆対数変換により幾何平均比（試験投与/対照投与）及びその90% CIを算出した。

(2) 結果

(a) 被験者

無作為割付けされた被験者は20例で，そのうちの19例で治験薬が投与された。試験投与と対照投与の両方を受けた16例をPKの解析対象とした。

(b) 薬物動態

エチニルエストラジオールのPKパラメータの平均値は，定常状態のベムペド酸の併用時と非併用時で同程度であった（資料番号5.3.3.4-02，Table 10参照）。エチニルエストラジオールのAUC及びC_{max}を定常状態のベムペド酸の併用時と非併用時で比較したところ，AUC及びC_{max}の幾何平均比（試験投与/対照投与）の90% CIは，それぞれ0.849～1.03（AUC_{last}），0.879～1.06（AUC_{24}），0.989～1.20（C_{max}）といずれも0.80～1.25の範囲内にあった（資料番号5.3.3.4-02，Table 11参照）。

ノルエチンドロンのPKパラメータの平均値は，定常状態のベムペド酸の併用時と非併用時で同程度であった（資料番号5.3.3.4-02，Table 12参照）。試験投与（Ortho-Novum 1/35 + 定常状態のベムペド酸）と対照投与（Ortho-Novum 1/35単独）で比較したところ，AUC_{last}及びAUC_{inf}の幾何平均比（試験投与/対照投与）の90% CIは，それぞれ0.945～1.13，0.939～1.13でありいずれも0.80～1.25の範囲内であった。C_{max}は1.22倍増加し，その幾何平均値の比（試験投与/対照投与）の両側90% CIは1.09～1.37と0.80～1.25の範囲の外側であった（資料番号5.3.3.4-02，Table 13参照）。

(3) 結論

本治験の結果から，ベムペド酸とエチニルエストラジオール間で薬物相互作用は認められなかった。ベムペド酸とノルエチンドロン間では，C_{max}に相違が認められたが，増加量は1.22倍とわずかであり，AUC_{inf}及びAUC_{last}では相違はなかった。したがって，本治験の結果からベムペド酸はOrtho-Novum 1/35のPKに臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆された。

2.7.2.2.5.4 プロベネシドとの薬物相互作用試験（1002-031：資料番号5.3.3.4-03）

(1) 試験デザイン

1002-031試験は，健康被験者を対象に，定常状態のプロベネシド（グルクロン酸抱合阻害剤）がベムペド酸のPKに及ぼす影響を評価する第I相，非盲検，単一順序試験であった。すべての被験者を対象に，Day 1にベムペド酸180 mgを単独で単回投与（対照投与），Day 6～Day 15にプロベネシド500 mgを1日2回投与し，Day 11の朝にプロベネシドと併用してベムペド酸180 mgを単回投与した（試験投与）。Day 1及びDay 11の投与前及び投与後120時間まで血漿中PK評価用に経時的に採血を実施した。

標準的なノンコンパートメント解析を用いて，ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータを算出した。AUC_{inf}，AUC_{last}及びC_{max}の自然対数変換値について，処置（対照投与又は試験投与）を固定効果とし，被験者内の反復測定における誤差の共分散構造に複合対称構造を仮定した混合効果モデルを用いて解析した。処置間の曝露量の平均値の差及びその90% CIをモデルから推定し，逆対数変換により幾何平均比（試験投与/対照投与）及びその90% CIを算出した。

(2) 結果

(a) 被験者

登録された被験者は20例で，全例で少なくとも1回以上のベムペド酸が投与され，PK解析対象集団に採用された。1例はベムペド酸の初回投与後，プロベネシドの投与を受けることなく治験中止となった。

(b) 薬物動態

定常状態のプロベネシドと併用してベムペド酸を投与したとき，ベムペド酸のCL/Fの平均値は約41%低下し，$t_{1/2}$の平均値は17.4時間から25.9時間に延長したが，分布容積は同程度であった（資料番号5.3.3.4-03，Table 8参照）。定常状態のプロベネシドと併用したときのベムペド酸

のAUC$_{inf}$及びC$_{max}$の幾何平均値は，ベムペド酸単独投与と比較してそれぞれ1.74倍及び1.23倍であり，弱い薬物相互作用（2倍未満の増加）が認められた（資料番号5.3.3.4-03，Table 9参照）。

定常状態のプロベネシドと併用してベムペド酸を投与したとき，ESP15228の$t_{1/2}$の平均値は24.6時間から39.8時間に延長した（資料番号5.3.3.4-03，Table 10参照）。定常状態のプロベネシドと併用したときのESP15228のAUC$_{inf}$及びC$_{max}$の幾何平均値は，ベムペド酸単独投与と比較してそれぞれ1.95倍及び1.48倍であり，弱い薬物相互作用（2倍未満の増加）が認められた（資料番号5.3.3.4-03，Table 11参照）。

(3) 結論

ベムペド酸を定常状態のプロベネシドと併用投与したとき，ベムペド酸単独投与時と比較して，ベムペド酸の曝露量パラメータ（AUC及びC$_{max}$）が平均で2倍未満増加し，弱い薬物相互作用が認められた。

2.7.2.2.5.5 エゼチミブとの薬物相互作用試験（1002FDC-049：資料番号5.3.3.4-05）

(1) 試験デザイン

1002FDC-049試験は，健康被験者を対象に，定常状態のベムペド酸がエゼチミブのPKに及ぼす影響，及び定常状態のエゼチミブがベムペド酸のPKに及ぼす影響を評価する第I相，非盲検，無作為化，並行群間試験として実施した。被験者を，2つの群に1:1の比で無作為に割付けた。群1に割付けされた被験者では，Day 1にベムペド酸180 mgを単独で単回投与（対照投与），Day 10～Day 21にエゼチミブ10 mgを1日1回投与し，Day 17にエゼチミブと併用してベムペド酸180 mgを単回投与した（試験投与）。群2に割付けされた被験者では，Day 1にエゼチミブ10 mgを単独で単回投与（対照投与），Day 10～Day 21にベムペド酸180 mgを1日1回投与し，Day 17にベムペド酸と併用してエゼチミブ10 mgを単回投与した（試験投与）。Day 1及びDay 17の治験薬投与後6日間血漿中PK評価用に経時的に採血を実施した。また，Day 14，15及び16の治験薬投与前に，エゼチミブ又はベムペド酸のトラフ濃度を評価するための血液サンプルを採取した。

標準的なノンコンパートメント解析を用いて，ベムペド酸，ESP15228，エゼチミブ，エゼチミブのグルクロニド，及び総エゼチミブのPKパラメータを算出した。AUC$_{inf}$，AUC$_{last}$及びC$_{max}$の自然対数変換値について，処置（対照投与又は試験投与）を固定効果とし，被験者内の反復測定における誤差の共分散構造に複合対称構造を仮定した混合効果モデルを用いて解析した。処置間の曝露量の平均値の差（試験投与－対照投与）及びその90% CIをモデルから推定し，逆対数変換により幾何平均比（試験投与/対照投与）及びその90% CIを算出した。

(2) 結果

(a) 被験者

無作為割付けされた被験者は40例で，全例で少なくとも1種類の治験薬が投与され，PK解析対象集団に採用された。群1及び群2でそれぞれ1例が試験を途中で中止し，38例が試験を完了した（資料番号5.3.3.4-05，Table 5参照）。

(b) 薬物動態

ベムペド酸のPKは，単独投与時と定常状態のエゼチミブとの併用時で類似していた。AUC_{last}，AUC_{inf}，及びC_{max}に関する試験投与と対照投与の比較では，幾何平均の比（試験投与/対照投与）は1.045～1.076であり，3つの曝露パラメータの90% CIはすべて0.8～1.25の範囲内であった（資料番号5.3.3.4-05，Table 9参照）。平均血漿中ESP15228の濃度-時間プロファイルは，試験投与と対照投与とで類似していた。ESP15228のt_{max}の中央値は試験投与では8時間，対照投与では12時間であった（資料番号5.3.3.4-05，Table 10参照）。ESP15228のAUC_{last}，AUC_{inf}及びC_{max}の幾何平均の比（試験投与/対照投与）は1.0に近く，3つの曝露パラメータの90% CIはすべて0.8～1.25の範囲内であった（資料番号5.3.3.4-05，Table 11参照）。

エゼチミブと定常状態におけるベムペド酸との併用時には，エゼチミブ単独投与時に比べ，エゼチミブ（非抱合体）のAUC_{last}，AUC_{inf}，及びC_{max}の20%以下の増加が認められた。AUC_{last}，AUC_{inf}及びC_{max}で，幾何平均の比（試験投与/対照投与）の90% CIの上限は1.25を上回った（資料番号5.3.3.4-05，Table 14参照）。エゼチミブのグルクロニドのAUC_{last}及びAUC_{inf}は約1.7倍に増加し，C_{max}は約1.8倍に増加した。いずれのPKパラメータも2倍未満の増加であり，弱い薬物相互作用が認められた（資料番号5.3.3.4-05，Table 16参照）。

(3) 結論

ベムペド酸のPKは，定常状態におけるエゼチミブの存在下では変化しなかった。定常状態のベムペド酸存在下でエゼチミブを単回投与した際に，弱い薬物相互作用が認められた。

2.7.2.2.6 患者における薬力学試験及び薬物動態/薬力学試験

2.7.2.2.6.1 高LDLコレステロール血症患者を対象とした低用量アトルバスタチン併用時の有効性，安全性及び薬物相互作用を検討したプラセボ対照二重盲検試験（1002-007：資料番号5.3.4.2-01）

(1) 試験デザイン

1002-007試験は，高コレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸をアトルバスタチン10 mgに上乗せした時の安全性，忍容性及びPKを評価する第II相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験として実施した。すべての被験者は，無作為割付前にアトルバスタチン10 mgを1日1回服用した（対照投与）。治療期（8週間）では，被験者をベムペド酸群又はプラセボ群に3:1の比で無作為に割付けた。ベムペド酸群に割付けられた被験者では，アトルバスタチン10 mgの1日1回投与に上乗せして，Day 1からベムペド酸60 mgを1日1回2週間投与し，その後，ベムペド酸120 mgとアトルバスタチン10 mgの1日1回2週間投与（試験投与1），ベムペド酸180 mgとアトルバスタチン10 mgの1日1回2週間投与，ベムペド酸240 mgとアトルバスタチン10 mgの1日1回2週間投与（試験投与2）と用量漸増した。プラセボ群の被験者には，アトルバスタチン10 mgの1日1回投与に上乗せして，8週間の治療期を通してプラセボを1日1回投与した。被験者はWeek 2，4，6，7，及び8に治験実施医療機関に来院した。Day –1，Week 4及びWeek 8の治験薬投与前及び投与後24時間まで血漿中PK評価用に経時的に採血を実施した。加えて，

Week 2及びWeek 6の治験薬投与前にベムペド酸及びESP15228の血漿中トラフ濃度評価用に採血を実施した。

標準的なノンコンパートメント解析を用いて，アトルバスタチン，*o*-ヒドロキシアトルバスタチン，*p*-ヒドロキシアトルバスタチン，ベムペド酸，及びESP15228のPKパラメータを算出した。ベムペド酸がアトルバスタチンのPKに及ぼす影響は，アトルバスタチン及び*o*-ヒドロキシアトルバスタチンのAUC_{24}，AUC_{last}及びC_{max}の自然対数変換値について，処置（対照投与又は試験投与）を固定効果とし，被験者内の反復測定における誤差の共分散構造に複合対称構造を仮定した混合効果モデルを用いて解析した。処置間の曝露量の平均値の差（試験投与 − 対照投与）及びその90% CIをモデルから推定し，逆対数変換により幾何平均比（試験投与/対照投与）及びその90% CIを算出した。*p*-ヒドロキシアトルバスタチンの曝露量についても同様の解析を実施した。

(2) 結果

(a) 被験者

無作為割付けされた被験者は58例で，ベムペド酸群に42例，プラセボ群に16例が割付けられた。ベムペド酸群に割付けられた42例全例が，アトルバスタチン及びその代謝物のPK解析対象集団に採用された。ベムペド酸群のうち2例は試験を中止し，1例はベムペド酸及びESP15228の検出可能な血漿中濃度が得られなかったため，ベムペド酸及びESP15228のPK解析対象集団にはそれら3例を除く39例が採用された。

(b) 薬物動態

アトルバスタチンを単独投与したとき（対照投与）に対するベムペド酸120及び240 mg/日と併用投与したとき（試験投与）のアトルバスタチン及び*o*-ヒドロキシアトルバスタチンの曝露量（AUC及びC_{max}）の幾何平均比（試験投与/対照投与）は約1.5倍～1.8倍であり，弱い薬物相互作用が示された。*p*-ヒドロキシアトルバスタチンについては，曝露量（AUC及びC_{max}）の幾何平均値の比（試験投与/対照投与）は，ベムペド酸120 mg併用時で約2.3倍，ベムペド酸240 mg併用時で約3.3～3.4倍であったが，*p*-ヒドロキシアトルバスタチンの曝露量はアトルバスタチン及び*o*-ヒドロキシアトルバスタチンの総曝露量（AUC）と比較して約1/10とわずかであり，活性は同程度であることから，ベムペド酸がアトルバスタチンのPKに及ぼす影響を評価する上で*p*-ヒドロキシアトルバスタチンの影響は軽微であると考えられた。

(3) 結論

アトルバスタチン単独投与に対するベムペド酸併用投与時のアトルバスタチン及び*o*-ヒドロキシアトルバスタチンのPKパラメータの幾何平均値の比（試験投与/対照投与）は2倍未満であり，弱い薬物相互作用が示された。

2.7.2.2.6.2　高LDLコレステロール血症患者を対象とした高用量アトルバスタチン併用時の有効性，安全性及び薬物相互作用を検討したプラセボ対照二重盲検試験（1002-035：資料番号5.3.4.2-02）

(1)　試験デザイン

1002-035試験は，ベムペド酸をアトルバスタチン80 mgに上乗せしたときのPD，PK及び安全性を評価する第II相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験であった。各被験者は2つの治療期に参加した。治療期1では，被験者はアトルバスタチン80 mgをDay –28からDay –1まで1日1回服薬した（対照投与）。治療期1の完了後に適格性が維持されていた被験者をDay 1にベムペド酸群又はプラセボ群に2:1の比で無作為に割付けし，治療期2のDay 1からDay 28までアトルバスタチンに上乗せしてベムペド酸180 mg又はプラセボを1日1回投与した（試験投与）。Day –1及びDay 14の治験薬投与前及び投与後24時間まで血漿中PK評価用に経時的に採血を実施した。Day 29に被験者は治験実施医療機関に来院し，最後の検査・観察（PD及びPKの最終評価を含む）を受けた。

標準的なノンコンパートメント解析を用いて，アトルバスタチン，*o*-ヒドロキシアトルバスタチン，*p*-ヒドロキシアトルバスタチン，ベムペド酸，及びESP15228のPKパラメータを算出した。ベムペド酸がアトルバスタチンのPKに及ぼす影響は，アトルバスタチン及び*o*-ヒドロキシアトルバスタチンのAUC_{24}，AUC_{last}及びC_{max}の自然対数変換値について，処置（対照投与又は試験投与）を固定効果とし，被験者内の反復測定における誤差の共分散構造に複合対称構造を仮定した混合効果モデルを用いて解析した。処置間の曝露量の平均値の差（試験投与 – 対照投与）及びその90% CIをモデルから推定し，逆対数変換により幾何平均比（試験投与/対照投与）及びその90% CIを算出した。*p*-ヒドロキシアトルバスタチンの曝露量についても同様の解析を実施した。

(2)　結果

(a)　被験者

68例が2:1の比でベムペド酸群（45例）又はプラセボ群（23例）に無作為に割付けられた。これらの被験者のうち，試験を完了した被験者はベムペド酸群で41例，プラセボ群で23例であり，ベムペド酸群の41例をPK解析対象集団に採用した。

(b)　薬物動態

アトルバスタチン80 mgの単独投与（対照投与）に対する，アトルバスタチン80 mgとベムペド酸180 mgを併用投与したとき（試験投与）のアトルバスタチンのC_{max}及びAUC_{24}の幾何平均比は，それぞれ0.994（90% CI：0.732～1.35）及び1.29（90% CI：0.982～1.68）であり，90% CIはいずれも0.80～1.25の範囲から外れていた。*o*-ヒドロキシアトルバスタチンのC_{max}及びAUC_{24}の幾何平均比はそれぞれ1.03（90% CI：0.780～1.36）及び1.22（90% CI：0.980～1.53）であり，90% CIはいずれも0.80～1.25の範囲から外れていた。*p*-ヒドロキシアトルバスタチンのC_{max}及びAUC_{24}の幾何平均比はそれぞれ1.43（90% CI：1.02～2.00）及び2.03（90% CI：1.58

～2.61）であった。*p*-ヒドロキシアトルバスタチンの曝露量はアトルバスタチン及び*o*-ヒドロキシアトルバスタチンの総曝露量（AUC）と比較して約1/10とわずかであり，活性は同程度であることから，ベムペド酸がアトルバスタチンのPKに及ぼす影響を評価するうえで*p*-ヒドロキシアトルバスタチンの影響は軽微であると考えられた。

(3) 結論

ベムペド酸を固定用量のアトルバスタチンによる基礎治療に上乗せしたとき，アトルバスタチン及びその主要活性代謝物（*o*-ヒドロキシアトルバスタチン）の曝露量（AUC_{24}）に1.2～1.3倍程度の増加が認められた。

2.7.2.2.6.3 2型糖尿病患者を対象としたメトホルミンとの薬物相互作用試験（1002-013：資料番号5.3.4.2-03）

(1) 試験デザイン

1002-013試験は，2型糖尿病患者を対象に，定常状態におけるベムペド酸が定常状態におけるメトホルミンのPKに及ぼす影響を検討する第I相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験であった。Day −28に，被験者の現行のメトホルミン単独療法（850 mg/日以上，剤形を問わない）をメトホルミンIR錠500 mgの1日2回投与に変更し（対照投与），Day 14まで継続した。Day 1に，適格性が確認された患者を3:2の比でベムペド酸群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割付け，Day 1～14にメトホルミンと併用してベムペド酸180 mg（試験投与）又はプラセボを1日1回投与した。Day −1及びDay 14の治験薬投与前及び投与後24時間まで血漿中PK評価用に経時的に採血を実施した。加えて，Day −4，−3，11，12に血漿中トラフ濃度評価用に採血を実施した。メトホルミンの尿中PK評価用の尿サンプルはDay −1及び14に採取した。脂質，血糖，及びその他のPDマーカーについて治験期間中の複数の時点で評価し，血糖値の経時的推移をDay −1及び14に測定した。

ノンコンパートメント解析を用いて，定常状態でのメトホルミンのPKパラメータを，定常状態のベムペド酸併用時及び非併用時についてそれぞれ算出した。メトホルミンのAUC_{12}及びC_{max}の自然対数変換値について，処置（対照投与又は試験投与）を固定効果とし，被験者内の反復測定における誤差の共分散構造に複合対称構造を仮定した混合効果モデルを用いて解析した。処置間の曝露量の差（試験投与 − 対照投与）及びその90% CIをモデルから推定し，逆対数変換により幾何平均比（試験投与/対照投与）及びその90% CIを算出した。メトホルミンの尿中PKは，未変化体の尿中排泄量，尿中排泄率，及び腎クリアランスにより評価した。

薬力学的作用として，標準化された朝食（経腸栄養剤）を摂取した後の血糖のAUC_2及びAUC_4（食事負荷試験）のベースラインからの変化量，及び，空腹時血糖，空腹時インスリン，及びフルクトサミンのベースラインからの変化量を評価した。脂質及びその他のPDマーカーについて，ベースラインからの変化率を評価した。

(2) 結果

(a) 被験者

無作為割付けされた32例（メトホルミン＋ベムペド酸群20例，メトホルミン＋プラセボ群12例）のうち，30例が試験を完了し，2例（メトホルミン＋ベムペド酸群1例，メトホルミン＋プラセボ群1例）が同意撤回により試験を中止した。メトホルミン＋ベムペド酸群20例のうち，試験を中止しPKパラメータが得られなかった1例を除く19例がPK解析対象集団に採用された。

(b) 薬物動態

メトホルミンのAUC_{12}，C_{avg}，及びC_{max}の平均値はメトホルミン単独投与時とメトホルミン＋ベムペド酸投与時で類似しており，メトホルミンのt_{max}の中央値はメトホルミン単独投与時とメトホルミン＋ベムペド酸投与時で一致していた（資料番号5.3.4.2-03，Table 7参照）。メトホルミンのトラフ濃度の推移から，メトホルミン濃度はDay −1及びDay 14までに定常状態に到達したことが示された。メトホルミンのAUC_{12}及びC_{max}の幾何平均値の比（試験投与/対照投与）の90% CIが事前に規定した0.80～1.25の範囲に含まれたことから，ベムペド酸との薬物相互作用はないことが確認された（資料番号5.3.4.2-03，Table 9参照）。メトホルミンの尿中PKパラメータの幾何平均値は，メトホルミン単独投与時とメトホルミン＋ベムペド酸投与時で類似していた（資料番号5.3.4.2-03，Table 8参照）。

ベムペド酸及びESP15228のトラフ濃度の推移から，ベムペド酸及びESP15228の濃度はDay 14までに定常状態に到達したことが示された。ベムペド酸及びESP15228のt_{max}の中央値はそれぞれ2.00時間及び4.00時間であった。ベムペド酸のAUC_{24}は約313000 ng·h/mL，C_{max}は約22000 ng/mLであった。ESP15228のAUC_{24}は約50200 ng·h/mL，C_{max}は約2580 ng/mLであり，AUC_{24}に基づく代謝比（ESP15228/ベムペド酸）は0.161であった（資料番号5.3.4.2-03，Table 6参照）。

(c) 薬力学

LDL-C（算出値）の平均値はメトホルミン＋プラセボ群よりもメトホルミン＋ベムペド酸群で大きく低下し，LDL-Cのベースラインから Day 14までの変化率の最小二乗平均値の群間差は−31.3%であった。同様に，non-HDL-C（算出値）及びTCの平均値もメトホルミン＋プラセボ群と比較してメトホルミン＋ベムペド酸群で大きく低下した（資料番号5.3.4.2-03，Table 14参照）。

メトホルミン＋ベムペド酸を14日間投与したときの食後血糖のAUC_2，空腹時血糖，空腹時インスリン，及びフルクトサミンの平均値は，メトホルミンを単独投与したとき（ベースライン）と同程度であった。その他の副次的脂質パラメータ及びバイオマーカー（遊離脂肪酸，hs-CRP，及びTG）のベースラインからの変化率に，メトホルミン＋ベムペド酸群とメトホルミン＋プラセボ群の間で差は認められなかった。hs-CRPの変化率の中央値は，ベムペド酸群で−16.0%，プラセボ群で+1.4%であり，両投与群間で統計的に有意な差は認められなかったものの，過去の臨床試験でベムペド酸投与を受けた被験者に認められたhs-CRPの減少と一致していた。

(3) 結論

メトホルミン単独投与時とメトホルミン＋ベムペド酸投与時では，メトホルミンの定常状態での血漿中曝露量パラメータ（AUC_{12}及びC_{max}）の幾何平均値の比（試験投与/対照投与）の90% CIは，事前に規定した0.80～1.25の範囲に含まれた。メトホルミン単独投与時及びメトホルミン＋ベムペド酸投与時のメトホルミンの尿中PKパラメータは，ベムペド酸との薬物相互作用がないことを支持するものであった。メトホルミン＋ベムペド酸群とメトホルミン＋プラセボ群を比較したところ，食後血糖のAUC_2，空腹時血糖，空腹時インスリン，及びフルクトサミンのベースラインからDay 15までの変化量にベムペド酸併用による影響は認められなかった。LDL-C，non-HDL-C，及びTCはメトホルミン＋プラセボ群よりもメトホルミン＋ベムペド酸群で低下した。遊離脂肪酸，hs-CRP，及びTGのベースラインからの変化率に，メトホルミン＋ベムペド酸群とメトホルミン＋プラセボ群の間で統計的に有意な差は認められなかった。

2.7.2.3　全試験を通しての試験結果の比較と解析

2.7.2.3.1　薬物動態

2.7.2.3.1.1　吸収

健康被験者を対象にしたベムペド酸2.5，10，45，125，又は250 mgの単回投与用量漸増試験において，ベムペド酸のt_{max}の中央値は，2.5又は10 mg投与後では1.0～2.0時間であり，45，125，又は250 mg投与後では3.0～3.5時間であった。活性代謝物ESP15228のt_{max}の中央値はすべての用量で投与後6.0～10.0時間の範囲内であった（2.7.2.2.2.1）。

食事は，180 mg錠投与後のベムペド酸のC_{max}を13%低下させたが，AUCには影響を与えなかった（資料番号5.3.1.1-01，Table 10参照）。食事の影響の詳細については，「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に記載した。

2.7.2.3.1.2　分布

^{14}C-ベムペド酸をヒトに投与した際の総放射能濃度の全血/血漿比の平均値は約0.5であり，血球成分への分布は限定的であることが示唆された（資料番号5.3.3.1-02，Table 14.2.2.1.4参照）。*In vitro*試験から，ベムペド酸，ESP15228，及びベムペド酸グルクロニドのヒト血漿蛋白結合率は，それぞれ99.3%，99.2%，及び98.8%であった（2.7.2.2.1.1）。

授乳中の健康成人女性にベムペド酸180 mgを1日1回6日間反復経口投与したとき，ベムペド酸の乳汁中への移行が認められた。DIDは0.0331 mg/日，RIDは0.479%と推定された（2.7.2.2.2.3）。

2.7.2.3.1.3　代謝

*In vitro*での^{14}C-ベムペド酸の主要代謝物は，ベムペド酸グルクロニド及びESP15228グルクロニドであった（2.7.2.2.1.2）。ヒト肝ミクロソームでは，ベムペド酸からESP15228への変換と，その逆の変換が生じた。この可逆的代謝は，NADPH依存性の酸化還元酵素によるものと考えられた。

^{14}C-ベムペド酸及び^{14}C-ESP15228のグルクロン酸抱合について，ヒト肝ミクロソームにおいてUDPGA存在下で評価した（2.7.2.2.1.2）。個々のcDNAによって発現されたUGT分子種（UGT1A1，UGT1A3，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9，UGT2B7，UGT2B15）を用いた評価も行った。ヒト肝ミクロソームによる代謝では，^{14}C-ベムペド酸の総放射能の平均2.04%及び^{14}C-ESP15228の総放射能の平均6.30%がグルクロニドを形成した。UGT分子種を用いた評価では，^{14}C-ベムペド酸グルクロニドはUGT2B7とのインキュベーション後にのみ認められ，総放射能の平均2.02%を占めた。^{14}C-ESP15228グルクロニドもUGT2B7とのインキュベーション後にのみ認められ，総放射能の平均7.59%を占めた。したがって，ベムペド酸及びESP15228のグルクロン酸抱合を介在するのはUGT2B7と考えられた。

ヒト*in vivo*代謝は，*in vitro*における結果と一致していた。^{14}C-ベムペド酸240 mgの単回経口投与をした時，血中主要代謝物はベムペド酸グルクロニド，ESP15228，及びESP15228グルクロニドであった（資料番号5.3.3.1-02，Table 7参照）。

2.7.2.3.1.4　排泄

^{14}C-ベムペド酸240 mgの単回経口投与後，投与放射能量の62.1%が尿中から，25.4%が糞便中から回収され，主な排泄経路は腎排泄と考えられた（資料番号5.3.3.1-02，Table 5参照）。投与量の5%未満が未変化体として糞便中及び尿中に排泄された。ヒトADMEデータと*in vitro*データを併せると，未変化体としての糞便中及び尿中排泄が小さいことから，ベムペド酸クリアランスの主要な機序は腎排泄ではなく，ESP15228への代謝と，UGT2B7が介在するグルクロン酸抱合による肝代謝であることが考えられた。

2.7.2.3.1.5　単回投与時の薬物動態

1002-063試験において，日本人の健康被験者にベムペド酸を60～180 mgの用量範囲で単回投与したときの血漿中ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータの要約を表 2.7.2.3.1-1に示した。

ベムペド酸のt_{max}の中央値は2.00～4.00時間，$t_{1/2}$の平均値は14.8～20.1時間，CL/Fの平均値は0.668～1.07 L/h，V_z/Fの平均値は17.8～21.4 Lの範囲であった。また，ESP15228のt_{max}の中央値は8.00～9.00時間，$t_{1/2}$の平均値は20.0～26.6時間，AUC_{inf}に基づく代謝比（ESP15228/ベムペド酸）の平均値は0.152～0.165の範囲であった。

表 2.7.2.3.1-1　日本人の健康被験者におけるベムペド酸単回投与後の用量別の血漿中ベムペド酸及びESP15228の薬物動態パラメータの要約（1002-063試験）

Parameter (units)	60 mg (N = 6)	120 mg (N = 6)	180 mg (N = 6)
ベムペド酸			
C_{max} (µg/mL)	6.17 ± 1.66	11.3 ± 1.62	17.8 ± 2.99
t_{max} (h)[a]	2.00 (1.00 - 2.00)	4.00 (2.00 - 6.00)	2.00 (1.00 - 2.00)
AUC_{inf} (h·µg/mL)	66.2 ± 30.3	175 ± 37.5	280 ± 59.3
AUC_{last} (h·µg/mL)	63.6 ± 27.1	164 ± 32.8	259 ± 52.5
$t_{1/2}$ (h)	14.8 ± 4.25	17.5 ± 3.01	20.1 ± 4.18
CL/F (L/h)	1.07 ± 0.458	0.711 ± 0.145	0.668 ± 0.146
V_z/F (L)	21.4 ± 7.22	17.8 ± 4.12	19.3 ± 5.62
ESP15228			
C_{max} (µg/mL)	0.306 ± 0.0681	0.671 ± 0.166	0.887 ± 0.0890
t_{max} (h)[a]	9.00 (4.00 - 12.00)	8.01 (6.00 - 12.00)	8.00 (8.00 - 12.00)
AUC_{inf} (h·µg/mL)[b]	10.6 ± 2.42[5]	26.3 ± 4.74[4]	42.8[1]
AUC_{last} (h·µg/mL)	9.77 ± 1.66	22.8 ± 4.55	37.1 ± 4.38
$t_{1/2}$ (h)[b]	20.0 ± 2.98[5]	26.6 ± 4.36[5]	20.0[1]
M:P AUC_{inf} Ratio[b]	0.155 ± 0.0317[5]	0.152 ± 0.00536[4]	0.165[1]
M:P AUC_{last} Ratio	0.175 ± 0.0745	0.140 ± 0.0105	0.149 ± 0.0344

Mean ± SD.

[a] Median (Min-Max).

[b] Numbers in brackets represent number of subjects where number of subjects was less than 6; where number of subjects=1, no SD was determined.

＜資料番号5.3.3.3-01：Table 10及びTable 11より作成＞

1002-063試験において，日本人の健康被験者にベムペド酸を60～180 mgの用量範囲で単回投与したときのベムペド酸及びESP15228の用量比例性の解析結果を表 2.7.2.3.1-2に示した。

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

表 2.7.2.3.1-2　　日本人の健康被験者におけるベムペド酸単回投与後のベムペド酸及びESP15228の用量比例性（1002-063試験）

Analyte	Parameter	Slope	90% Confidence interval
ベムペド酸	AUC_{inf}	1.3863	(1.1093 - 1.6634)
	AUC_{last}	1.3436	(1.0791 - 1.6080)
	C_{max}	0.9713	(0.8000 - 1.1425)
ESP15228[a]	AUC_{last}	1.2195	(1.0710 - 1.3680)
	C_{max}	0.9988	(0.8243 - 1.1732)

The linear model used was log (Y) = intercept + slope × log (dose).

[a] The slope of AUC_{inf} cannot be estimated for ESP15228 due to low number of available AUC_{inf} data.

＜資料番号5.3.3.3-01：Table 12＞

海外の健康被験者を対象に実施した1002-001試験では，より広範な用量範囲（2.5，10，45，125及び250 mg）のベムペド酸を単回投与した際のPKを評価した（資料番号5.3.3.1-01，Table 14.2.2.1参照）。ベムペド酸のt_{max}の中央値は，低用量群（2.5及び10 mg群）ではそれぞれ2.0及び1.0時間であった。高用量群（45，125及び250 mg群）では，t_{max}の中央値は3.0～3.5時間であった。ベムペド酸の$t_{1/2}$の平均値は，高用量群では19.10～27.78時間であった。低用量群の$t_{1/2}$は算出できなかった。

1002-001試験において，C_{max}及び全身曝露量（AUC_{last}及びAUC_{inf}）には，2.5～250 mgの用量範囲で用量比を上回って増加する傾向が認められた（資料番号5.3.3.1-01，Figure 5及びFigure 7，Figure 14.2.10.1参照）。ESP15228のC_{max}は用量の増加に比例して増加した。全身曝露量（AUC_{last}及びAUC_{inf}）には用量比を上回って増加する傾向が認められた（資料番号5.3.3.1-01，Figure 6，Figure 8及びFigure 14.2.10.2参照）。

2.7.2.3.1.6　反復投与時の薬物動態

1002-063，1002-002及び1002-004試験において，海外及び日本人の健康被験者にベムペド酸を1日1回14日間反復投与した際の血漿中ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータの要約を表2.7.2.3.1-3に示した。

1002-063試験において，日本人及び白人の健康被験者にベムペド酸180 mgを1日1回14日間投与したとき，それぞれにおける反復投与後のベムペド酸のt_{max}の中央値は2.00及び1.50時間，$t_{1/2}$の

平均値は25.2及び23.9時間，CL/Fの平均値は0.494及び0.695 L/hであった。また，ESP15228のt_{max}の中央値は7.00及び8.00時間，$t_{1/2}$の平均値は28.0及び23.7時間，AUC_{tau}に基づく代謝比（ESP15228/ベムペド酸）は0.152及び0.203であった。14日間反復投与後のAUC_{tau}と単回投与のAUC_{24}の比により算出したベムペド酸の累積係数の平均値は，日本人及び白人被験者でそれぞれ2.35及び2.24であった。また，C_{max}の比により算出したベムペド酸の累積係数の平均値は，日本人及び白人被験者でそれぞれ1.73及び1.60であった。

1002-002及び1002-004試験において，海外の健康被験者にベムペド酸を20～220 mgの用量範囲で1日1回14日間反復投与したとき，ベムペド酸のt_{max}の中央値は2.00～3.50時間，$t_{1/2}$の平均値は15.90～27.83時間，CL/Fの平均値は9.836～28.17 mL/minの範囲であった。また，ESP15228のt_{max}の中央値は5.00～7.00時間，$t_{1/2}$の平均値は20.32～35.04時間，AUC_{tau}に基づく代謝比（ESP15228/ベムペド酸）は0.1803～0.4213の範囲であった。

表 2.7.2.3.1-3　　ベムペド酸1日1回14日間反復投与後の血漿中ベムペド酸及びESP15228の薬物動態パラメータの要約

	1002-063試験		1002-002試験				1002-004試験		
被験者	日本人の健康被験者	白人の健康被験者	海外の健康被験者（軽度脂質異常を有する）				海外の健康被験者		
投与量（例数）	180 mg (N = 6)	180 mg (N = 6)	20 mg (N = 6)	60 mg (N = 6)	100 mg (N = 6)	120 mg (N = 6)	140 mg (N = 6)	180 mg (N = 6)	220 mg (N = 6)
ベムペド酸									
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	30.7 ± 6.57	21.5 ± 5.45	1.191 ± 0.334	5.675 ± 2.340	7.702 ± 1.377	13.32 ± 2.997	14.750 ± 3.353	20.617 ± 6.139	27.100 ± 6.245
t_{max} (h)[a]	2.00 (2.00 - 3.00)	1.50 (1.00 - 3.00)	2.000 (1.000 - 6.000)	3.000 (2.000 - 6.030)	3.000 (2.000 - 6.000)	3.000 (1.000 - 3.000)	3.000 (2.000 - 3.000)	3.500 (2.000 - 6.000)	3.000 (2.000 - 8.000)
$AUC_{0-24,ss}$ or AUC_{tau} (h·μg/mL)	391 ± 118	292 ± 129	12.07 ± 1.899	69.52 ± 30.23	102.6 ± 19.93	187.9 ± 56.32	211.6 ± 79.572	288.8 ± 96.367	404.5 ± 135.7
$t_{1/2}$ (h)[b]	25.2 ± 4.83	23.9 ± 4.43[5]	15.90 ± 1.790[4]	21.32 ± 10.03	19.13 ± 3.965	25.22 ± 9.650	27.83 ± 10.50	21.08 ± 11.35	23.65 ± 6.755
CL/F (L/h)[c]	0.494 ± 0.143	0.695 ± 0.232	28.17 ± 4.148	17.61 ± 9.620	16.86 ± 3.814	11.41 ± 3.151	12.16 ± 3.791	11.21 ± 3.063	9.836 ± 2.879
ESP15228									
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	3.08 ± 0.773	2.92 ± 1.06	0.316 ± 0.107	0.964 ± 0.275	1.249 ± 0.396	2.090 ± 0.639	2.450 ± 0.868	2.770 ± 0.861	4.037 ± 1.451
t_{max} (h)[a]	7.00 (6.00 - 12.00)	8.00 (6.00 - 12.00)	6.000 (6.000 - 8.000)	6.000 (3.000 - 6.030)	6.000 (3.000 - 6.000)	6.000 (4.000 - 8.000)	5.000 (2.000 - 6.000)	7.000 (6.000 - 12.00)	6.000 (6.000 - 12.00)
$AUC_{0-24,ss}$ or AUC_{tau} (h·μg/mL)	56.4 ± 12.8	58.0 ± 22.0	5.008 ± 1.305	17.07 ± 6.235	22.89 ± 6.220	39.17 ± 13.82	47.160 ± 20.358	51.264 ± 17.245	75.352 ± 29.002
$t_{1/2}$ (h)[b]	28.0[1]	23.7 ± 3.66[3]	20.32 ± 4.389	28.09 ± 11.38	29.35 ± 2.775	33.82 ± 6.972	35.04 ± 12.63	30.79 ± 14.38	30.49 ± 7.413
M:P AUC_{tau} Ratio	0.152 ± 0.0453	0.203 ± 0.0364	0.4213 ± 0.1063	0.2553 ± 0.03390	0.2245 ± 0.04455	0.2075 ± 0.04134	0.2252 ± 0.05476	0.1803 ± 0.03623	0.1860 ± 0.04738

Mean ± SD.

[a] Median (Min-Max).

[b] Numbers in brackets represent number of subjects where number of subjects was less than 6; where number of subjects=1, no SD was determined.

[c] CL/F in 1002-002 and 1002-004 are reported in mL/min.

＜資料番号5.3.3.3-01：Table 10及びTable 11，資料番号5.3.4.1-02：Table 14.2.2.1及びTable 14.2.2.2，資料番号5.3.4.1-03：Table 14.2.2.1及びTable 14.2.2.2より作成＞

1002-002及び1002-004試験において，海外の健康被験者にベムペド酸を20～220 mgの用量範囲で1日1回14日間反復投与したとき，反復投与開始8日後～14日後のベムペド酸及びESP15228の平均トラフ濃度が同程度であったことから，いずれも反復投与開始8日後には定常状態に到達していると考えられた（図 2.7.2.3.1-1）。

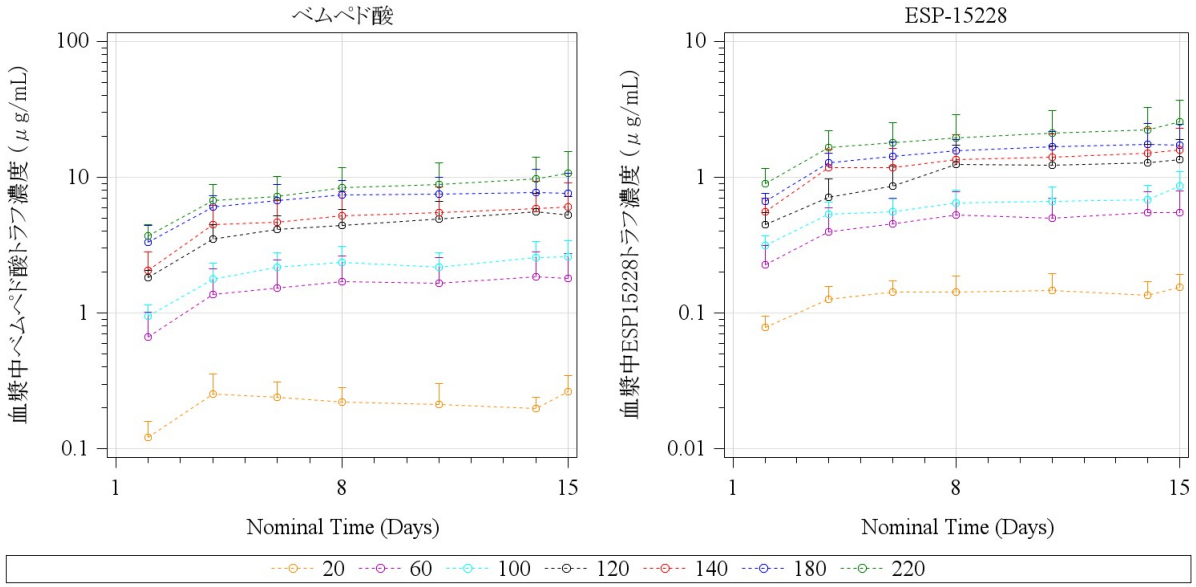


図 2.7.2.3.1-1　　海外の健康被験者にベムペド酸20～220 mgを反復投与したときの用量別の血漿中ベムペド酸及びESP15228トラフ濃度の平均値（SD）の推移（1002-002，1002-004試験）

＜資料番号5.3.4.1-02：Table 14.2.1.1.1及びTable 14.2.1.2.1，資料番号5.3.4.1-03：Table 14.2.1.1及びTable 14.2.1.2より作成＞

1002-002及び1002-004試験において，海外の健康被験者にベムペド酸を20～220 mgの用量範囲で1日1回14日間反復投与したときの$C_{max,ss}$及び$AUC_{0-24,ss}$の用量依存性を評価した（図 2.7.2.3.1-2）。検討した用量範囲で，ベムペド酸及びESP15228の$C_{max,ss}$及び$AUC_{0-24,ss}$は用量依存的に増加した。

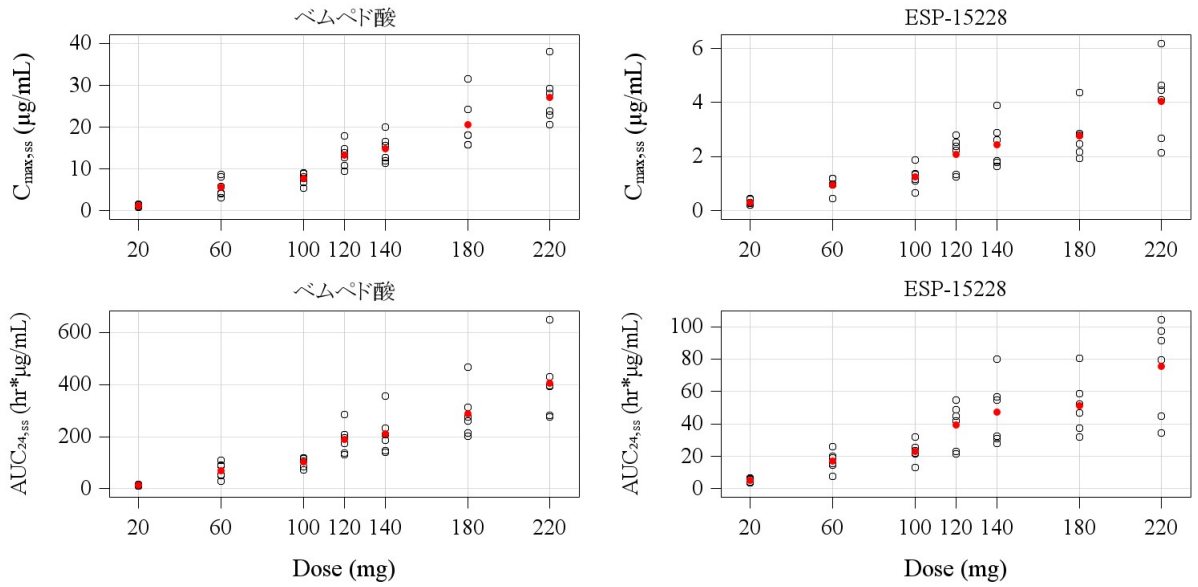


図 2.7.2.3.1-2　　海外の健康被験者にベムペド酸20～220 mgを反復投与したときの用量別の血漿中ベムペド酸及びESP15228の曝露量の平均及び個別値（1002-002，1002-004試験）

＜資料番号5.3.4.1-02：Table 14.2.2.1及びTable 14.2.2.2，資料番号5.3.4.1-03：Table 14.2.2.1及びTable 14.2.2.2より作成＞

Red filled and black open circles represent mean and individual values, respectively.

2.7.2.3.2　　薬力学作用

2.7.2.3.2.1　脂質関連パラメータへの影響

1002-063試験において，日本人及び白人の健康被験者にベムペド酸180 mgを1日1回14日間投与したときの，脂質関連パラメータのベースラインからの変化率の要約を表 2.7.2.3.2-1に示した。日本人及び白人の健康被験者で，プラセボと比較しLDL-C，non-HDL-C，及びhs-CRPの低下が観察された。

表 2.7.2.3.2-1　　日本人及び白人の健康被験者にベムペド酸180 mg 1日1回14日間投与した時の脂質関連パラメータのベースラインからの変化率（%）（1002-063試験）

	ベムペド酸180 mg		Pooled Placebo N = 6
	日本人の健康被験者 N = 6	白人の健康被験者 N = 6	
LDL-C	−29.10 (14.288)	−17.32 (28.020)	16.97 (20.594)
non-HDL-C	−20.72 (13.556)	−15.52 (26.470)	18.49 (20.101)
TC	−22.16 (10.450)	−12.76 (21.415)	11.18 (15.274)
TG	50.63 (41.032)	0.69 (44.444)	47.39 (33.196)
HDL-C	−23.37 (7.463)	0.93 (24.299)	-4.74 (7.531)
hs-CRP[a]	−29.32 (−59.6, −19.0)	−51.92 (−66.7, −31.2)	19.17 (−64.7, 4313.1)

Mean (SD).
[a] Median (Min, Max)
＜資料番号5.3.3.3-01：Table 15，Table 16，Table 17，Table 18，Table 19及びTable 20より作成＞

また，1002-002及び1002-004試験において，海外の健康被験者にベムペド酸を20～220 mgの用量範囲で1日1回14日間反復投与したときのベースライン（Day 1）からDay 15までのLDL-Cの変化率の推移を図 2.7.2.3.2-1に示した。Day 15におけるLDL-Cの平均変化率は，4.0%（20 mg群）から−35.5%（220 mg群）であった。LDL-Cの低下はベースライン後の初回評価日であるDay 4から観察され，Day 15までに最大付近のLDL-C低下に到達していると考えられた。

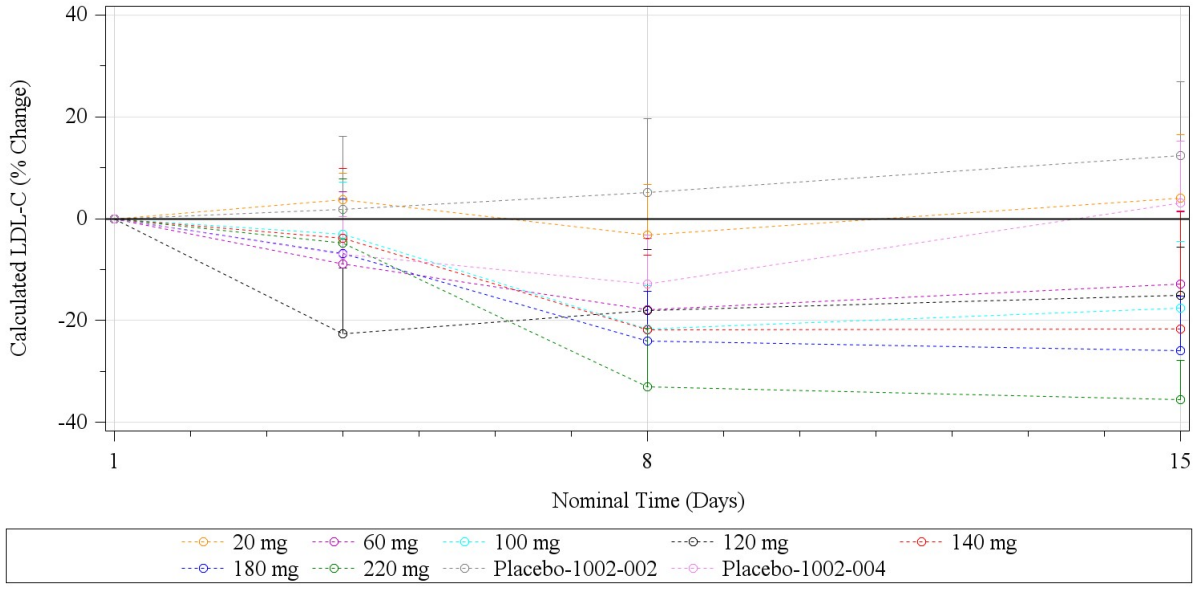


図 2.7.2.3.2-1　　海外の健康被験者にベムペド酸20～220 mg 1日1回14日間投与した時のLDL-Cのベースラインからの変化率の平均値（SD）の推移（1002-002，1002-004試験）

＜資料番号5.3.4.1-02：Table 14.2.3.1.1，資料番号5.3.4.1-03：Table 14.2.3.1より作成＞

高コレステロール血症患者における脂質パラメータへの影響は「2.7.3 臨床的有効性」及び2.7.2.3.5を参照。

2.7.2.3.2.2　QTcへの影響

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

QT/QTc評価試験では，ベムペド酸240 mgを1日1回反復投与したとき，混合効果モデルに基づくddQTcFの90% CIの上限はすべての時点で10 msecを下回っていたことから，ベムペド酸投与によるQTcFへの明らかな影響は認められなかった（2.7.2.2.3.1）。QT/QTc評価試験で健康被験者にベムペド酸240 mgを1日1回反復投与した際のベムペド酸のC_{max}及びAUCは，高コレステロール血症患者にベムペド酸240 mgを1日1回反復投与した際（1002-007試験）と同程度であり，ESP15228のPKパラメータについても同様であった（表 2.7.2.3.2-2）。

表 2.7.2.3.2-2　ベムペド酸240 mgを1日1回反復投与した際の血漿中ベムペド酸及びESP15228の薬物動態パラメータの要約（1002-022，1002-007試験）

	QT/QTc評価試験（1002-022） Day 9 N = 52	海外第II相試験（1002-007） Week 8 N = 39
ベムペド酸		
C_{max} (µg/mL)	30.4212 (6.13851)	35.328 (11.804)
$AUC_{0\text{-}24}$ or AUC_{24} (h·µg/mL)	465.90 (110.233)	504.748 (215.761)
ESP15228		
C_{max} (µg/mL)	3.6225 (1.00212)	4.316 (2.286)
$AUC_{0\text{-}24}$ or AUC_{24} (h·µg/mL)	69.84 (20.350)	82.396 (44.966)

Mean (SD).
＜資料番号5.3.4.1-01：Table 14.2.2.1，資料番号5.3.4.2-01：Table 14.2.8.1及びTable 14.2.8.2より作成＞

QT/QTc評価試験におけるベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度とddQTcFの関係について，線形モデルを用いた解析により評価したところ，回帰直線の傾きは非常に小さく（ベムペド酸：0.05819 msec/[µg/mL]，ESP15228：−0.3816 msec/[µg/mL]），ddQTcFの予測母集団平均値の片側95% CIの上限は検討された血漿中濃度範囲において一貫して10 msecを下回った（図 2.7.2.3.2-2及び図 2.7.2.3.2-3）。

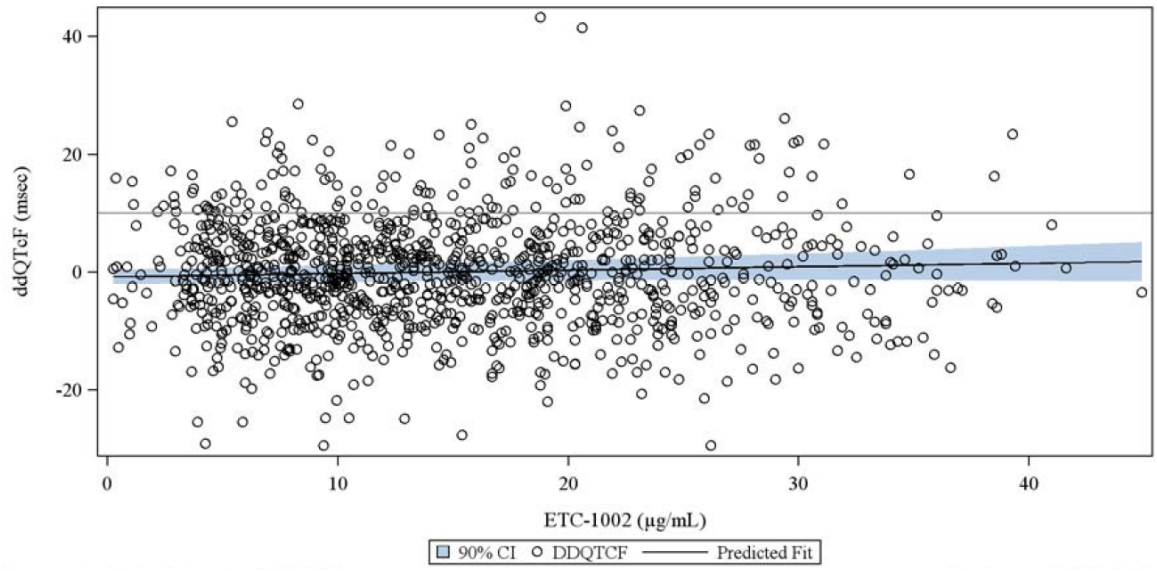


図 2.7.2.3.2-2　　血漿中ベムペド酸濃度とddQTcFの関係（1002-022試験）

＜資料番号5.3.4.1-01：Figure 7＞

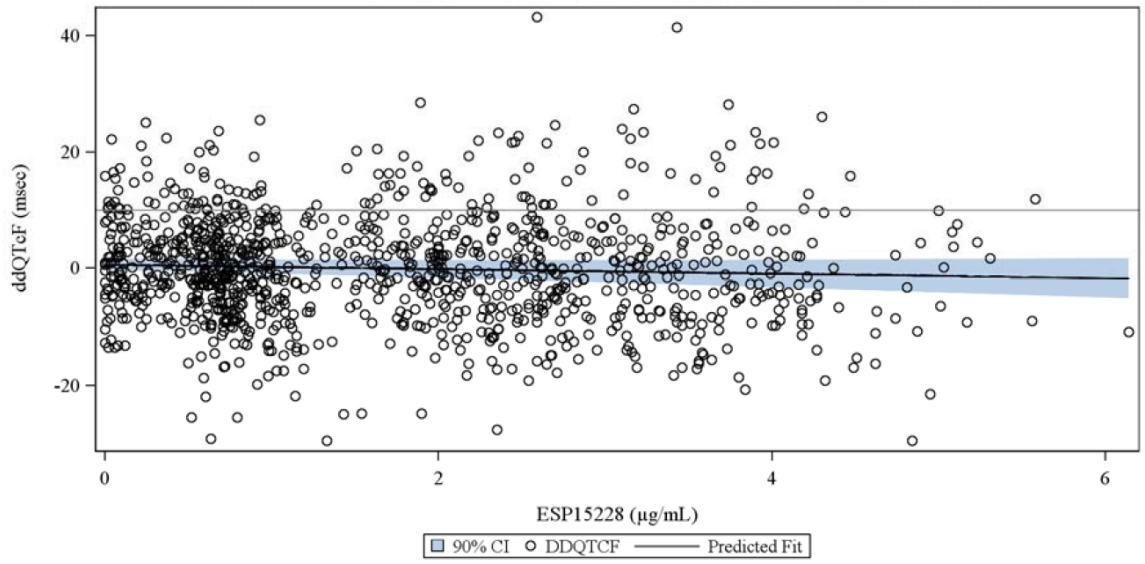


図 2.7.2.3.2-3　　血漿中ESP15228濃度とddQTcFの関係（1002-022試験）

＜資料番号5.3.4.1-01：Figure 8＞

2.7.2.3.3　内因性要因の影響

2.7.2.3.3.1　体重

母集団PK及びPK/PD解析（346-102-0001J）に基づき，ベムペド酸のPK及びPDに対する体重の影響を評価した。

母集団PK解析の結果，体重はベムペド酸のCL/F及びV2/Fの共変量として選択された。母集団PKモデルに基づくシミュレーションにより，体重が83.7 kg（集団の中央値）の被験者と比較し，体重が58 kg（集団の5パーセンタイル値）及び115 kg（集団の95パーセンタイル値）の被験者で

は，$C_{max,ss}$がそれぞれ1.33倍及び0.78倍，$AUC_{24,ss}$がそれぞれ1.28倍及び0.80倍になることが予測された（図 2.7.2.3.5-4）。

母集団PK/PD解析の結果，体重はベムペド酸のI_{MAX}の共変量として選択されたが，モデルから予測されたベムペド酸定常状態におけるLDL-Cのベースラインからの変化（%）は体重にかかわらず同程度であり（図 2.7.2.3.5-11），体重はベムペド酸の薬力学反応に影響を及ぼさないと考えられた。

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

2.7.2.3.3.2　年齢

母集団PK及びPK/PD解析（346-102-0001J）に基づき，ベムペド酸のPK及びPDに対する年齢の影響を評価した。

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

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

2.7.2.3.3.3　性別

母集団PK及びPK/PD解析（346-102-0001J）に基づき，ベムペド酸のPK及びPDに対する性別の影響を評価した。

母集団PK解析の結果，性別はベムペド酸のCL/F及びV2/Fの共変量として選択された。母集団PKモデルに基づくシミュレーションにより，男性被験者と比較し女性被験者では，$C_{max,ss}$が1.19倍，$AUC_{24,ss}$が1.15倍になることが予測されたが（図 2.7.2.3.5-4），これらは臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。

母集団PK/PD解析の結果，性別はベムペド酸のI_{MAX}の共変量として選択された。モデルに基づくシミュレーションにより，女性と比較し男性において，LDL-Cの低下が小さい傾向が認められたが（図 2.7.2.3.5-11），国内外試験の性別で層別した部分集団の解析において，いずれの部分集団でもベムペド酸群では一貫して臨床的に意味のあるLDL-Cの低下が認められた（2.7.3.3.3）。

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

2.7.2.3.3.4　腎機能障害

母集団PK解析（346-102-0001J）及び1002-023試験に基づき，ベムペド酸のPKに対する腎機能障害の影響を評価した。

日本人を含む多数の軽度（1083例，45.07%）及び中等度（181例，7.53%）腎機能障害患者が母

集団PK解析に含められた。軽度及び中等度腎機能障害はそれぞれCL/Fの共変量として選択された。母集団PKモデルに基づき，他の共変量の影響を調整した際の曝露量に対する腎機能障害の影響を予測した結果，正常な腎機能を有する被験者と比較して，軽度及び中等度腎機能障害により$C_{max,ss}$がそれぞれ1.11倍及び1.35倍，$AUC_{24,ss}$がそれぞれ1.17倍及び1.52倍に上昇することが示された（図 2.7.2.3.5-4）。また，実際の患者における共変量間の関係を考慮し予測した曝露量に基づく比較では，軽度及び中等度腎機能障害により$C_{max,ss}$がそれぞれ1.28倍及び1.61倍，$AUC_{24,ss}$がそれぞれ1.39倍及び1.88倍に上昇することが示された（表 2.7.2.3.5-3）。

重度腎機能障害の影響について，母集団PK解析に含まれた重度腎機能障害患者の例数は限られており（5例，0.21%），共変量解析による評価は行わなかった。1002-023試験では，重度腎機能障害患者におけるベムペド酸のPKが評価され，正常な腎機能を有する患者と比較し，C_{max}及びAUC_{inf}がそれぞれ1.25，2.37倍に上昇することが示された（2.7.2.2.4.2）。1002-023試験において，中等度及び重度腎機能障害患者で観察されたAUC_{inf}の増加は同程度であった。ベムペド酸に対するESP15228の代謝比及びベムペド酸の血漿中遊離型分率は，腎機能正常被験者と軽度，中等度及び重度腎機能障害患者で大きな違いはなかった。

1002-071試験において，透析中の末期腎不全患者にベムペド酸180 mgを透析1時間前及び透析23時間後に単回経口投与したとき，正常な腎機能を有する被験者と比較し，ベムペド酸のC_{max}がそれぞれ0.84倍及び0.83倍，AUC_{inf}がそれぞれ1.47倍及び1.75倍になることが示された（2.7.2.2.4.3）。透析によるベムペド酸のPKへの影響はわずかであった。正常な腎機能を有する被験者及び透析中の末期腎不全患者（透析後投与）において，ベムペド酸の血漿中遊離型分率はそれぞれ0.0130及び0.0179であった。正常な腎機能を有する被験者及び透析中の末期腎不全患者（透析前投与及び透析後投与）において，ベムペド酸に対するESP15228の代謝比はそれぞれ0.142，0.229及び0.230であった。

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

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

ベムペド酸の主要な消失経路は，UGT2B7を介したグルクロニドへの代謝であり，未変化体として尿中に排泄される割合は投与量の0.9%～3.3%であった（1002-011試験）ことに基づくと，腎機能障害がベムペド酸の曝露量に直接的に大きな影響を及ぼすとは考えにくい。一方，ラットにおいてベムペド酸投与後に腸肝循環を示唆する所見が観察されていることを踏まえると（2.6.4.3.1.1），腎機能障害によりベムペド酸グルクロニドの尿中排泄が遅延した結果，胆汁中排泄を受ける割合が増加し，腸肝循環を介してベムペド酸未変化体の曝露が維持された可能性がある。重度腎機能障害患者の個別の血漿中ベムペド酸濃度推移において，腎機能正常被験者では観察されなかった二峰性のピークが観察されたが，これは腎機能障害の影響による腸肝循環が関与している可能性が考えられた（図 2.7.2.3.3-1）。

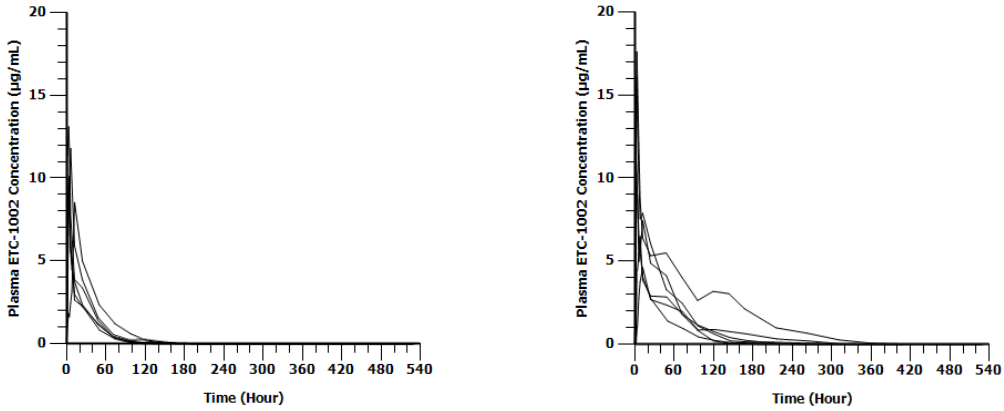


図 2.7.2.3.3-1　　腎機能正常被験者（左図）及び重度腎機能障害患者（右図）における個別の血漿中ベムペド酸濃度推移（1002-023試験）

＜資料番号5.3.3.3-02：Figure 3より抜粋＞

2.7.2.3.3.5　肝機能障害

1002-032試験に基づき，ベムペド酸のPKに対する肝機能障害の影響を評価した。

ベムペド酸のC_{max}及びAUC_{inf}は，肝機能正常被験者と比較し，軽度肝機能障害患者でそれぞれ0.89倍及び0.78倍，中等度肝機能障害患者でそれぞれ0.86倍及び0.84倍に低下した（2.7.2.2.4.4）。また，ベムペド酸に対するESP15228の代謝比及びベムペド酸の血漿中遊離型分率は，肝機能正常被験者と肝機能障害患者で大きな違いはなかった。

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

2.7.2.3.3.6　人種及び民族

(1)　日本人と非日本人の比較

1002-063試験及び母集団PK及びPK/PD解析（346-102-0001J）に基づき，日本人と非日本人のPK及びPDを比較した。

1002-063試験において，日本人及び白人の健康被験者にベムペド酸180 mgを1日1回14日間投与したとき，日本人におけるベムペド酸のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値は白人と比較し，約1.27倍及び1.43倍とやや高かったものの，大きな違いは認められなかった（表 2.7.2.3.3-1）。ESP15228のPKパラメータ及びベムペド酸に対する代謝比についても，日本人と白人で同程度であった。

表 2.7.2.3.3-1　　日本人及び白人の健康被験者におけるベムペド酸180 mg 1日1回反復投与後の血漿中ベムペド酸及びESP15228の薬物動態パラメータと幾何平均値及びその90%信頼区間（1002-063試験）

	幾何平均		幾何平均比（日本人/白人）	幾何平均比の90%信頼区間
	日本人（N = 6）	白人（N = 6）		
ベムペド酸				
AUC_{last} (h·μg/mL)	616.60	539.91	1.1420	0.7473 - 1.7453
AUC_{inf} (h·μg/mL)	705.57	494.24	1.4276	1.0098 - 2.0182
C_{max} (μg/mL)	28.339	22.358	1.2675	1.0386 - 1.5469
ESP15228[a]				
AUC_{last} (h·μg/mL)	109.73	114.47	0.9586	0.6167 - 1.4900
C_{max} (μg/mL)	2.9792	2.7820	1.0709	0.7516 - 1.5259

[a] AUC_{inf} is not presented for ESP15228 due to low number of available AUC_{inf} data.

＜資料番号5.3.3.3-01：Table 14.2.5及びTable 14.2.6より作成＞

母集団PK解析の結果，日本人の影響はV2/Fの共変量として選択され，日本人は非日本人と比較しV2/Fが36.8%小さいことが推定された。母集団PKモデルに基づき，他の共変量の影響を調整した際の非日本人に対する日本人の$C_{max,ss}$及び$AUC_{24,ss}$は1.20倍及び1.00倍であり（図 2.7.2.3.5-4），これらは臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。

なお，母集団PKモデルから得られた個体別パラメータを用いて推定されたベムペド酸の曝露量は，非日本人集団と比較し日本人集団でやや高い傾向（AUCが1.3倍，C_{max}が1.5倍）を示した（図 2.7.2.3.5-5）。これらの曝露量の違いが観察された理由として，日本人集団における体重及びeGFRが非日本人集団と比較してやや低かったためであることが考えられた。日本人患者における用量検討試験（346-102-00001）でベムペド酸を投与された141例における体重及びeGFRの平均値はそれぞれ68.6 kg及び71.0 mL/minであったのに対し，海外第III相試験（1002-040試験）でベムペド酸を投与された524例における体重及びeGFRの平均値はそれぞれ86.21 kg及び86.51 mL/minであった（資料番号5.3.3.5-01：Table 4及びAppendix 3.4参照）。また，体重及びeGFRを含む共変量の影響を調整した際の非日本人に対する日本人の曝露比の予測値が1に近かった（$C_{max,ss}$が1.20倍，$AUC_{24,ss}$が1.00倍）ことから（図 2.7.2.3.5-4），個体別パラメータを用いて推定された日本人と非日本人における曝露量の違いの一部が体重及びeGFRを含む他の共変量に起因する可能性があると考えられた。

母集団PK/PD解析の結果，日本人は非日本人と比較しLDL-Cのベースライン値が18.0%高いことが推定されたが，I_{MAX}に対する影響は認められず，ベムペド酸の薬力学反応に差はないことが示された。

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

(2)　その他の人種及び民族

母集団PK及びPK/PD解析（346-102-0001J）に基づき，ベムペド酸のPK及びPDに対するその他の人種及び民族の影響を評価した。

母集団PK解析の結果，黒人被験者は白人被験者と比較しCL/Fが13.2%低下することが推定さ

れたが，臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。その他の人種及び民族（ヒスパニック）は母集団PKモデルに共変量として含まれなかった。

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

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

2.7.2.3.3.7　疾患

(1)　高LDLコレステロール血症

母集団PK解析（346-102-0001J）に基づき，高LDLコレステロール血症患者と健康被験者のPKを比較した。

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

(2)　家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体

母集団PK及びPK/PD解析（346-102-0001J）に基づき，ベムペド酸のPK及びPDに対するHeFHの影響を評価した。

海外で実施された母集団PK解析における共変量解析の結果，HeFHはベムペド酸の母集団PKモデルに共変量として含まれなかった。母集団PKモデルに基づく，実際の患者における共変量間の関係を考慮したシミュレーションにより，HeFHありの患者はHeFHなしの患者と比較し，$C_{max,ss}$が1.13倍，$AUC_{24,ss}$が1.08倍になることが予測されたが（表 2.7.2.3.5-3），これらは臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。

母集団PK/PD解析の結果，HeFHありの患者はHeFHなしの患者と比較しLDL-Cのベースライン値が7.69%高いことが推定されたが，I_{MAX}に対する影響は認められず，ベムペド酸の薬力学反応に差はないことが示された。

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

(3)　2型糖尿病

母集団PK及びPK/PD解析（346-102-0001J）に基づき，ベムペド酸のPK及びPDに対する2型糖尿病の影響を評価した。

母集団PK解析の結果，2型糖尿病患者ではCL/Fが18.4%低下することが推定された。他の共変量の影響を調整した際の曝露量に対する2型糖尿病の影響をシミュレーションした結果，2型糖

尿病患者は健康被験者と比較し$C_{max,ss}$が1.09倍，$AUC_{24,ss}$が1.13倍になることが予測されたが（図 2.7.2.3.5-4），これらは臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。また，ベムペド酸に対するESP15228の代謝比は，2型糖尿病患者で16.1%（2.7.2.2.6.3），健康被験者で17.9%（資料番号5.3.3.3-01：Table 11参照）であり，大きな違いはなかった。

母集団PK/PD解析の結果，2型糖尿病患者では2型糖尿病なしの患者と比較しLDL-Cのベースライン値が6.82%低いことが推定されたが，I_{MAX}に対する影響は認められず，ベムペド酸の薬力学反応に差はないことが示された。

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

2.7.2.3.4　外因性要因の影響

2.7.2.3.4.1　薬物相互作用

(1)　被相互作用薬としての検討

ベムペド酸の主要な消失経路は，ESP15228への可逆的な代謝及びUGT2B7を介した不活性のグルクロニド（ベムペド酸グルクロニド及びESP15228グルクロニド）への代謝である。*In vitro*試験では，ベムペド酸の代謝へのCYPの寄与は小さいと考えられた（2.7.2.2.1.2）。また，ESP15228はベムペド酸と同程度の薬理作用を有するが，ベムペド酸に対する代謝比は約20%であり，蛋白結合率もベムペド酸と同程度であるため，薬理活性全体への寄与は50%未満であると考えられた。

ベムペド酸は，OAT1，OAT2，OAT3，OCT1，OCT2，OATP1B1，OATP1B3，BCRP，P-gp，MATE1，MATE2-K，及びBSEPの基質ではなかった（2.7.2.2.1.7）。

以上より，*in vitro*データに基づくと，UGTに関する相互作用の可能性を除き，ベムペド酸が臨床でCYP及びトランスポーターを介した薬物相互作用を受ける可能性は低いと考えられた。UGT阻害剤の併用がベムペド酸の曝露に与える影響については，2.7.2.3.4.1(1)(a)を参照。また，併用される可能性の高い薬剤がベムペド酸の曝露に与える影響についても検討した（2.7.2.3.4.1(1)(b)～(d)参照）。

(a)　プロベネシド

1002-031試験に基づき，ベムペド酸のPKに対するプロベネシド（UGT阻害剤）の影響を評価した。

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

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

と考えられた。

(b) エゼチミブ

1002FDC-049試験，及び，母集団PK及びPK/PD解析（346-102-0001J）に基づき，ベムペド酸のPK及びPDに対するエゼチミブの影響を評価した。

1002FDC-049試験において，定常状態のエゼチミブと併用してベムペド酸を投与したとき，ベムペド酸のC_{max}及びAUCの幾何平均比（試験投与/対照投与）は1.045～1.076であり，それらの90% CIはすべて0.80～1.25の範囲内であった（表 2.7.2.3.4-1）。ESP15228についても同様であった。

表 2.7.2.3.4-1　ベムペド酸単独投与時及び定常状態のエゼチミブとの併用投与時におけるベムペド酸及びESP15228の血漿中薬物動態パラメータと幾何平均比及びその90%信頼区間（1002FDC-049試験）

	幾何平均		幾何平均比（併用投与/単独投与）	幾何平均比（併用投与/単独投与）の90%信頼区間
	ベムペド酸180 mg 単独投与時（N = 20）	ベムペド酸180 mg + 定常状態のエゼチミブ（N = 19）		
ベムペド酸				
AUC_{last} (h·μg/mL)	201.1	210.0	1.045	1.008 - 1.083
AUC_{inf} (h·μg/mL)	203.4	213.9	1.052	1.015 - 1.090
C_{max} (μg/mL)	13.2	14.2	1.076	0.982 - 1.179
ESP15228				
AUC_{last} (h·μg/mL)	33.3	34.1	1.023	0.975 - 1.072
AUC_{inf} (h·μg/mL)	34.9	36.1	1.035	0.981 - 1.091
C_{max} (μg/mL)	0.798	0.810	1.015	0.950 - 1.086

＜資料番号5.3.3.4-05：Table 9及びTable 11より作成＞

母集団PK解析の結果，エゼチミブの併用によりベムペド酸のCL/Fが5.8%低下することが推定された。母集団PKモデルに基づくシミュレーションにより，エゼチミブの併用によるベムペド酸の曝露量に対する影響（$C_{max,ss}$を1.04倍，$AUC_{24,ss}$を1.06倍）は軽微であることが示された（図 2.7.2.3.5-4）。

母集団PK/PD解析の結果，エゼチミブの併用はベムペド酸のI_{MAX}を12.5%上昇させることが推定された。これは，エゼチミブとベムペド酸が異なる分子標的に作用し相加的にLDL-Cを低下させるためであると考えられた。

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

(c) スタチン

母集団PK及びPK/PD解析（346-102-0001J）に基づき，ベムペド酸のPK及びPDに対するスタチンの影響を評価した。

母集団PK解析の結果，アトルバスタチンの併用によりベムペド酸のバイオアベイラビリティが12.0%上昇，シンバスタチンの併用によりベムペド酸のV2/Fが13.8%低下することが推定された。母集団PKモデルに基づくシミュレーションにより，アトルバスタチン及びシンバスタチンの併用によるベムペド酸の曝露量に対する影響（アトルバスタチン併用により$C_{max,ss}$は1.12倍，$AUC_{24,ss}$は1.12倍，シンバスタチン併用により$C_{max,ss}$は1.05倍，$AUC_{24,ss}$は1.00倍）は軽微であることが示された（図 2.7.2.3.5-4）。その他のスタチン（プラバスタチン及びロスバスタチン）は，母集団PKモデルに共変量として含まれなかった。

母集団PK/PD解析の結果，低強度，中強度，及び高強度スタチンの併用によりベムペド酸のI_{MAX}がそれぞれ25.9%，31.7%，及び42.8%低下することが推定された（表 2.7.2.3.5-4）。スタチンとベムペド酸は同一の経路を介してLDL-Cの低下作用を示すと考えられており，スタチンの併用によるベムペド酸のI_{MAX}の低下はこの仮説と一致する。一方，ベムペド酸投与後の定常状態におけるLDL-Cの中央値は，スタチン非併用患者，及び低強度，中強度，高強度スタチン併用患者でそれぞれ99.99，94.28，81.91，81.72 mg/dLと予測され，ベムペド酸のI_{MAX}が低下するスタチン併用患者でも，ベムペド酸投与後のLDL-Cは十分に低下することが示された（図 2.7.2.3.5-10）。これは，スタチンの併用が，I_{MAX}だけでなくベムペド酸投与開始時のベースラインLDL-Cの共変量となっていることに基づき説明できる。共変量解析の結果，低強度，中強度，及び高強度スタチン併用患者において，ベムペド酸投与開始時のベースラインLDL-Cはそれぞれ16.5%，26.0%，及び28.6%低下していると推定された（表 2.7.2.3.5-4）。

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

(d)　エボロクマブ

母集団PK解析（346-102-0001J）及び1002-039試験に基づき，ベムペド酸のPKに対するエボロクマブの影響を評価した。

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

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

(2)　相互作用薬としての検討

*In vitro*において，ベムペド酸は臨床用量（180 mg/日）での非結合型C_{max}（0.98 µg/mL；2.85 µmol/L）の約105倍の濃度まで，CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，又はCYP3A4のいずれに対しても顕著な阻害を示さなかった（2.7.2.2.1.5）。また，ベムペド酸グルクロニドは，臨床用量での非結合型C_{max}（0.13 µg/mL；0.25 µmol/L）の約532倍の濃度まで，上記CYP分子種のいずれに対しても顕著な阻害を示さなか

った。*In vitro*において，ベムペド酸はCYP2C8及びCYP3A4のmRNA発現の誘導作用を示したが，それぞれの作用が観察された濃度は，臨床用量での非結合型C_{max}に対しCYP2C8で約11倍（30 μmol/L），CYP3A4で約105倍（300 μmol/L）であった（2.7.2.2.1.3）。以上より，臨床的に想定される濃度でこれらのCYP分子種の阻害又は誘導を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

*In vitro*において，ベムペド酸及びベムペド酸グルクロニドはUGT1A1を50%以上阻害し，ベムペド酸はUGT1A3を50%以上阻害したが，これらの作用が認められたベムペド酸及びベムペド酸グルクロニドの濃度は，臨床用量での非結合型C_{max}のそれぞれ約204倍（200 μg/mL）又は538倍（70 μg/mL）であった（2.7.2.2.1.6）。また，*in vitro*において，ベムペド酸はUGT1A1，UGT1A4，及びUGT2B4のmRNA発現の誘導作用を示したが，それぞれの作用が観察された濃度は，臨床用量での非結合型C_{max}に対しUGT1A1及びUGT1A4で約35倍（100 μmol/L），UGT2B4で約105倍（300 μmol/L）であった（2.7.2.2.1.4）。以上より，臨床的に想定される濃度でこれらのUGT分子種の阻害又は誘導を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

*In vitro*において，ベムペド酸はOAT2，OAT3，OATP1B1及びOATP1B3を阻害し，IC_{50}はそれぞれ1.24～210，65，189及び180 μg/mLであった（2.7.2.2.1.8）。また，ベムペド酸グルクロニドはOATP1B1，OATP1B3及びMRP2を阻害し，IC_{50}はそれぞれ81，51及び34 μg/mLであった。

「『医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン』について」（平成30 年7月23日付け薬生薬審発0723第4号）に基づき，臨床的に想定される濃度で薬物相互作用が生じる可能性を評価した結果，ベムペド酸及びベムペド酸グルクロニドは，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，MATE1，MATE2-K，OATP1B1，OATP1B3，P-gp及びBCRPの阻害を介した薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられた（表 2.7.2.2.1-2，表 2.7.2.2.1-3及び表 2.7.2.2.1-4）。

(a)　エゼチミブ

1002FDC-049及び1002-008試験に基づき，エゼチミブのPK及びPD（LDL-C低下作用）に対するベムペド酸の影響を評価した。

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

表 2.7.2.3.4-2　　エゼチミブ単独投与時及び定常状態のベムペド酸との併用投与時におけるエゼチミブ及びエゼチミブグルクロン酸抱合体の血漿中薬物動態パラメータと幾何平均比及びその90%信頼区間（1002FDC-049試験）

	幾何平均		幾何平均比（併用投与/単独投与）	幾何平均比（併用投与/単独投与）の90%信頼区間
	エゼチミブ10 mg 単独投与時（N = 20）	エゼチミブ10 mg + 定常状態のベムペド酸（N = 19）		
エゼチミブ				
AUC_{last} (h·ng/mL)	55.9	67.1	1.200	1.022 - 1.409
AUC_{inf} (h·ng/mL)	74.2[a]	82.2[b]	1.108	0.854 - 1.438
C_{max} (ng/mL)	2.20	2.56	1.161	0.989 -1.362
エゼチミブグルクロン酸抱合体				
AUC_{last} (h·ng/mL)	797.1	1320.8	1.657	1.457 - 1.885
AUC_{inf} (h·ng/mL)	903.2[c]	1503.4[c]	1.665	1.458 - 1.901
C_{max} (ng/mL)	53.4	96.1	1.799	1.568 - 2.063

[a] N = 11
[b] N = 13
[c] N = 18
＜資料番号5.3.3.4-05：Table 14及びTable 16より作成＞

1002-008試験において，LDL-Cのベースラインから Week 12までの変化率に関して，ベムペド酸120 mg + エゼチミブ10 mg群及びベムペド酸180 mg + エゼチミブ10 mg群でエゼチミブ10 mg単独投与群と比較し，臨床的に意味のあるベネフィットが示された（図 2.7.2.3.4-1）。ベムペド酸180 mg + エゼチミブ10 mg群で認められたLDL-Cの低下率は最大48%であった。ベムペド酸とエゼチミブを併用投与した時のLDL-C低下作用は概ね相加的であると考えられた。

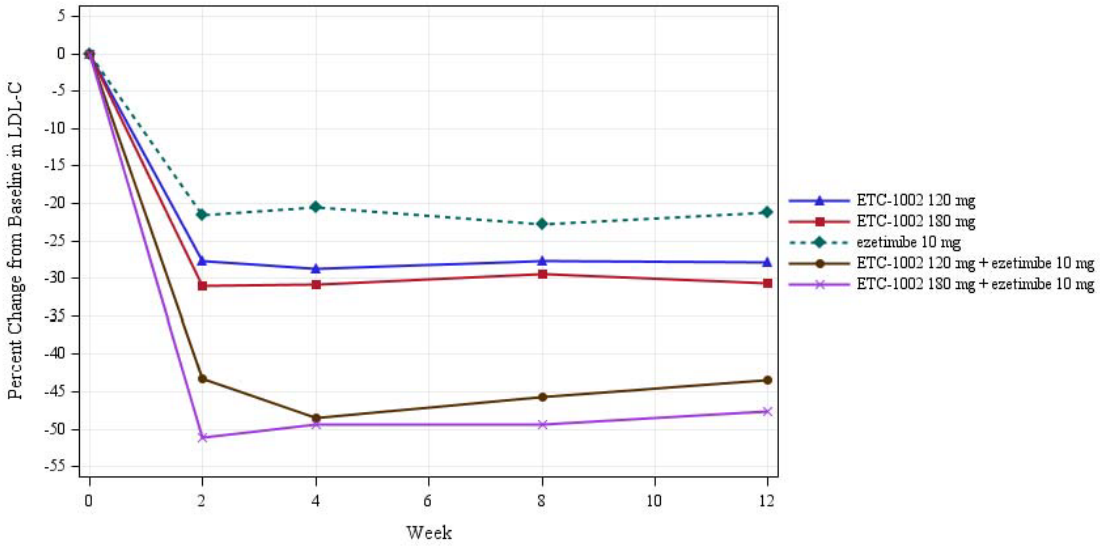


図 2.7.2.3.4-1　　LDL-Cのベースラインからの平均変化率の推移（1002-008試験）

＜資料番号5.3.5.1-11：Figure 2＞

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

(b) スタチン

i) ベムペド酸併用時のスタチンの薬物動態

健康被験者を対象に実施した1002-012及び1002-037試験，高LDLコレステロール血症患者を対象に実施した1002-007，1002-035試験に基づき，アトルバスタチン，ロスバスタチン，シンバスタチン，及びプラバスタチンのPKに対するベムペド酸の影響を評価した。

1002-007，1002-012，1002-035及び1002-037試験において評価された，アトルバスタチン，ロスバスタチン，シンバスタチン，及びプラバスタチンのPKパラメータに対する定常状態におけるベムペド酸の影響の要約を表 2.7.2.3.4-3に示した。評価したスタチンに対するベムペド酸の影響は，*p*-ヒドロキシアトルバスタチンに対する影響を除き，概ね弱い薬物相互作用（1.25～2倍の増加）を示した。*p*-ヒドロキシアトルバスタチンに対する影響は，中等度の薬物相互作用（C_{max}は約1.4～3.4倍，AUCは約2.0～3.3倍の増加）であったが，*p*-ヒドロキシアトルバスタチンの曝露量（AUC）はアトルバスタチン及びその活性代謝物の曝露量の合計と比較して約1/10とわずかであり，その活性は同程度であるため，ベムペド酸がアトルバスタチンに及ぼす影響を評価するうえで重要ではないと考えられた。

表 2.7.2.3.4-3　　アトルバスタチン，ロスバスタチン，シンバスタチン，及びプラバスタチンの薬物動態に対する定常状態におけるベムペド酸の影響の要約（1002-007，1002-012，1002-035，及び1002-037試験）

試験番号	ベムペド酸の用量	スタチンの種類及び用量	分析物	C_{max}の幾何平均比	AUC[a]の幾何平均比
1002-007	120 mg	アトルバスタチン10 mg（定常状態）	アトルバスタチン	1.647	1.594
			o-ヒドロキシアトルバスタチン	1.611	1.546
			p-ヒドロキシアトルバスタチン	2.349	2.337
	240 mg	アトルバスタチン10 mg（定常状態）	アトルバスタチン	1.685	1.767
			o-ヒドロキシアトルバスタチン	1.814	1.755
			p-ヒドロキシアトルバスタチン	3.353	3.287
1002-012	240 mg	シンバスタチン20 mg	シンバスタチン	0.987	1.289
			シンバスタチン酸	1.430	1.911
		プラバスタチン40 mg	プラバスタチン	2.037	1.985
		ロスバスタチン10 mg	ロスバスタチン	2.077	1.690
1002-035	180 mg	アトルバスタチン80 mg（定常状態）	アトルバスタチン	0.994	1.29
			o-ヒドロキシアトルバスタチン	1.03	1.22
			p-ヒドロキシアトルバスタチン	1.43	2.03
1002-037	180 mg	アトルバスタチン80 mg	アトルバスタチン	1.438	1.439
			o-ヒドロキシアトルバスタチン	1.527	1.458
			p-ヒドロキシアトルバスタチン	2.901	2.241
		シンバスタチン40 mg	シンバスタチン	0.998	1.198
			シンバスタチン酸	1.518	1.957
		プラバスタチン80 mg	プラバスタチン	1.360	1.461
		ロスバスタチン40 mg	ロスバスタチン	1.682	1.454

[a] 単回投与時の評価（1002-012及び1002-037試験）ではAUC_{inf}，反復投与定常状態時の評価ではAUC_{24}を表す。
＜資料番号5.3.4.2-01：Table 11，Table 12及びTable 14.2.10.3，資料番号5.3.3.4-01：Table 11，Table 12，Table 14及びTable 16，資料番号5.3.4.2-02：Table 11-4，Table 11-5及びTable 11-6，資料番号5.3.3.4-04：Table 12，Table 15，Table 17及びTable 19より作成＞

ii)　ベムペド酸併用時のスタチンの安全性

ベムペド酸の併用に伴うスタチンの曝露上昇は，概ね弱い薬物相互作用の範囲ではあるが，本曝露上昇がスタチンの安全性に与える影響について評価した。

スタチンの用量及び曝露の上昇は，スタチン誘発性ミオパチーのリスク増大と関連することが報告されている[1,2,3]。また，代謝酵素及びトランスポーター阻害を介したスタチンの曝露上昇も，スタチン誘発性ミオパチーのリスク因子として知られており，CYP3A4阻害薬との併用[4]や，遺伝子多型によるOATP1B1の機能低下[5]は，スタチン治療開始後の横紋筋融解症やCKの上昇との関連が報告されている。

ベムペド酸と高用量スタチンの臨床薬物相互作用試験（1002-037）で観察された，高用量スタチンの曝露に及ぼすベムペド酸の影響の大きさ（AUC比）を，スタチンの曝露を上昇させることが報告されている他の因子の影響と比較した（図 2.7.2.3.4-2）。OATP1B1活性の理論上の最大阻害，OATP1B1及びBCRPの活性を低下させる代表的な遺伝子多型，及び，シクロスポリン（OATP1B1，BCRP，及びCYP3A阻害剤）併用がスタチンの曝露に及ぼす影響と比較した結果，ベムペド酸がスタチンの曝露に及ぼす影響は小さいことから，ベムペド酸の併用によるスタチン誘発性ミオパチーのリスクは小さいと考えられた。

ベムペド酸の臨床開発では，多くの患者でスタチンに上乗せする形でベムペド酸が使用されたが，ベムペド酸群とプラセボ群で筋障害関連有害事象の発現割合に大きな違いはなかった（2.7.4.2.1.5）。このことからも，ベムペド酸の併用に伴うスタチンの曝露上昇は，スタチン誘発性ミオパチーのリスク増大と関連しないと考えられた。

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

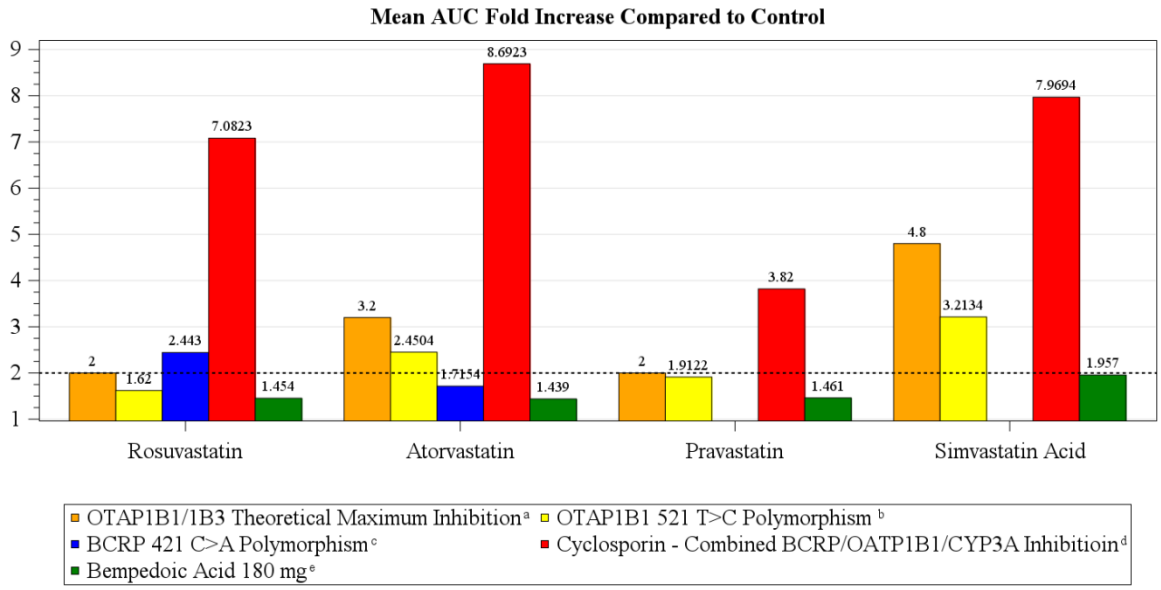


図 2.7.2.3.4-2　　ベムペド酸180 mg反復投与がスタチンの曝露に及ぼす影響と，スタチンの曝露を上昇させることが知られている他の因子の影響の比較

[a] *in vitro*データからの予測値[6]

[b] 臨床データ[5]

[c] 臨床データ[7]

[d] 臨床データ[8,9,10,11]

[e] 臨床データ（資料番号5.3.3.4-04：Table 12，Table 15，Table 17及びTable 19より作成）

iii)　ベムペド酸とスタチンの薬物相互作用機序

評価したスタチンはいずれもOATP1B1/3及びBCRPの基質であり，それぞれ肝取込み及び消化管での薬物相互作用が疑われる[6,12]。また，プラバスタチン及びロスバスタチンはOAT3の基質であり，腎への取込みを介した薬物相互作用が疑われる。一方で，*in vitro*試験結果に基づくと，ベムペド酸の臨床的に想定される濃度で，これらトランスポーターの阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

ベムペド酸は*in vitro*においてCYPを阻害しなかったことを踏まえると，ベムペド酸の併用によるスタチンの曝露上昇にCYPの阻害が関与しているとは考えにくい。UGTはシンバスタチンラクトン体（未変化体）及びシンバスタチン酸の相互変換に関与しており[13]，UGT1A1及びUGT1A3の阻害は，シンバスタチン酸の蓄積に関連しうる。一方で，*in vitro*試験においてUGT1A1及びUGT1A3を50%以上阻害するベムペド酸の濃度（200 µg/mL）は，臨床試験において日本人の健康被験者にベムペド酸180 mgを反復投与した際に予測される非結合型C_{max}の平均値の約204倍以上であり，ベムペド酸によるUGTの阻害を介した薬物相互作用が生じている可能性は低い。

(c)　エボロクマブ

1002-039試験に基づき，エボロクマブのPDに対するベムペド酸の影響を評価した。

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

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

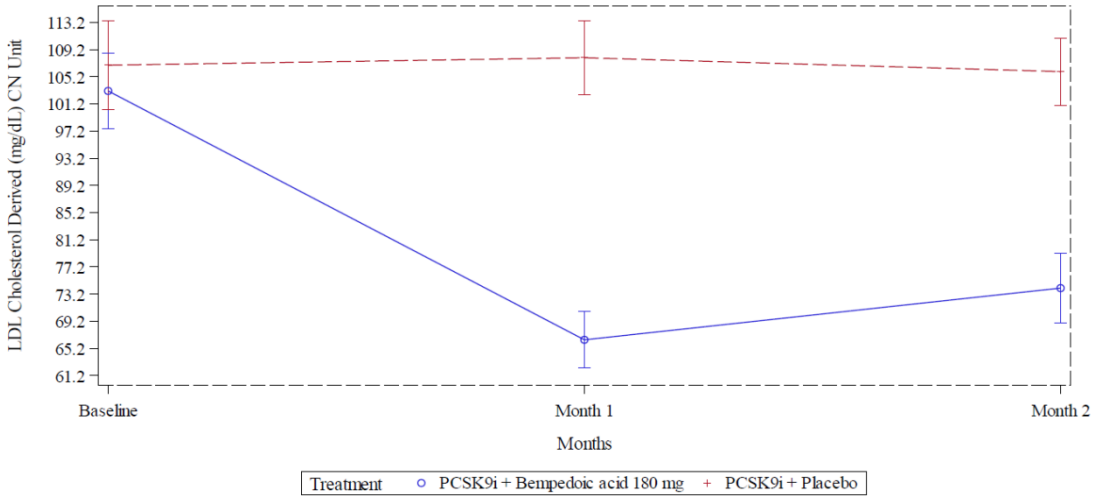


図 2.7.2.3.4-3　　LDL-Cのベースラインからの平均変化率の推移（1002-039試験）

＜資料番号5.3.5.1-14：Figure 14.2.1.1.1＞

(d)　メトホルミン

1002-013試験に基づき，メトホルミンのPK及びPDに対するベムペド酸の影響を評価した。

1002-013試験において，定常状態のベムペド酸と併用してメトホルミンを投与したとき，メトホルミンのC_{max}及びAUC_{12}の幾何平均比（試験投与/対照投与）の90% CIは0.80～1.25の範囲内であった（2.7.2.2.6.3）。メトホルミン単独投与時とメトホルミン＋ベムペド酸投与時で，メトホルミンの尿中PKパラメータ（尿中排泄量，尿中排泄率，及び腎クリアランス）の幾何平均値は類似していた。

メトホルミン＋ベムペド酸群とメトホルミン＋プラセボ群を比較したところ，食後血糖のAUC_2及び空腹時血糖のベースラインからDay 14までの変化量にベムペド酸併用による影響は認められなかった。

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

(e)　経口避妊薬

1002-017試験に基づき，経口避妊薬のPKに対するベムペド酸の影響を評価した。

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

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

表 2.7.2.3.4-4　経口避妊薬単独投与時及び定常状態のベムペド酸との併用投与時におけるエチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの血漿中薬物動態パラメータと幾何平均比及びその90%信頼区間（1002-017試験）

	幾何平均		幾何平均比（併用投与/単独投与）	幾何平均比（併用投与/単独投与）の90%信頼区間
	経口避妊薬単独投与時（N = 16）	経口避妊薬 + 定常状態のベムペド酸（N = 16）		
エチニルエストラジオール				
AUC_{24} (h·pg/mL)	635.039	612.358	0.9643	0.8793 - 1.0574
AUC_{0-t} (h·pg/mL)	706.911	659.929	0.9335	0.8492 - 1.0263
C_{max} (pg/mL)	83.6254	90.9355	1.0874	0.9894 - 1.1951
ノルエチンドロン				
AUC_{0-inf} (h·ng/mL)	38.3420	39.4366	1.0285	0.9391 - 1.1265
AUC_{0-t} (h·ng/mL)	35.5041	36.7109	1.0340	0.9453 - 1.1310
C_{max} (ng/mL)	7.9943	9.7792	1.2233	1.0884 - 1.3749

＜資料番号5.3.3.4-02：Table 14.2.19及びTable 14.2.20より作成＞

2.7.2.3.5　母集団薬物動態及び薬物動態/薬力学解析（346-102-0001J：資料番号5.3.3.5-01）

2.7.2.3.5.1　目的

本解析の目的は以下のとおりである。

- 1002-063試験及び346-102-00001試験のPK及びPD（LDL-C低下作用）データを用いて，米国申請時に実施されたベムペド酸の既存の母集団PK及びPK/PD解析を更新すること。
- 日本人民族（日本人/非日本人）を含む内因性及び外因性因子が，ベムペド酸のPK及びPK/PD関係に及ぼす影響を評価すること。
- ベムペド酸の複数の用量における曝露及びLDL-C低下作用をシミュレーションし，日本人患者に対する推奨用量をサポートすること。

2.7.2.3.5.2　方法

(1)　用いたデータ

母集団PK解析は，米国申請時に実施された既存の母集団PK解析で使用した22試験のデータに，1002-063試験及び346-102-00001試験のデータを追加した計24試験のデータを用いて実施した。また，母集団PK/PD解析は，米国申請時に実施された既存の母集団PK/PD解析で使用した15試験のデータに，1002-063試験及び346-102-00001試験のデータを追加した計17試験のデータを用いて実施した。（表 2.7.2.3.5-1）。

表 2.7.2.3.5-1　　母集団薬物動態/薬力学解析に含めた試験の一覧

試験番号	試験デザイン
Phase 1	
1002-063	A randomized, double-blind, placebo-controlled single-ascending and multiple-dose
1002-001[a]	Randomized, double-blind, placebo-controlled, escalating single-dose crossover
1002-002, 1002-004	Randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending, multiple-dose
1002-012[a], 1002-037[a]	Open-label, single-sequence, drug-drug interaction
1002-013	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group
1002-023[a]	Open-label, single-dose, parallel-group
1002-032[a]	Open-label, nonrandomized, single-dose, parallel-group
1002-055[a]	Randomized, open-label, crossover
Phase 2	
346-102-00001, 1002-003, 1002-005, 1002-006, 1002-007, 1002-009, 1002-014, 1002-035[a], 1002-039	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group
1002-008	Randomized, double-blind, parallel-group
Phase 3	
1002-040, 1002-046, 1002-047, 1002-048	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group

[a]　母集団PK解析のみに含められた試験。

＜資料番号5.3.3.5-01：Table 1及びAppendix 1より作成＞

(2)　解析の手順

本解析は，米国申請時に構築された既存の母集団PK及びPK/PDモデルの結果を参考に実施した。解析手順の概要を図 2.7.2.3.5-1に示した。

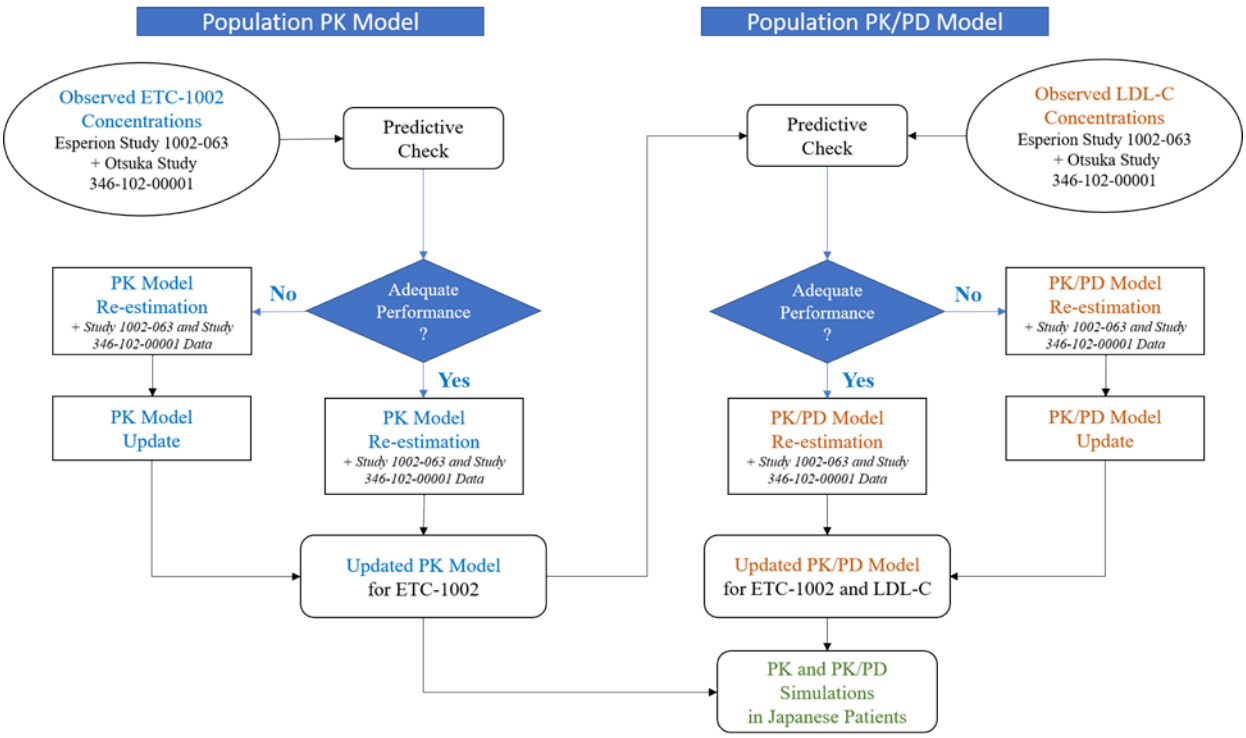


図 2.7.2.3.5-1　　母集団薬物動態及び薬物動態/薬力学解析手順の概要

＜資料番号5.3.3.5-01：Figure 1＞

初めに，日本人被験者を含む1002-063及び346-102-00001試験のPKデータに対する既存の母集団PKモデルの予測性能を評価することを目的とし，pcVPCによる外部検証を実施した。1002-063及び346-102-00001試験のデータを含め，既存の母集団PKモデルのパラメータを再推定した。その際，外部検証の結果に応じてモデル（基本モデルの構造，変量効果，及び共変量効果）の更新が検討された。本解析では，日本人被験者を含む試験のPKデータに対する既存の母集団PKモデルの予測性能が十分でないと判断されたため，モデルの更新が実施された。共変量の評価はフルモデルからのstepwise backward elimination（有意水準0.001）により実施した。更新された母集団PKモデルの予測性能をpcVPCにより評価し，最終PKモデルとした。

続いて，更新された母集団PKモデルを用いてベムペド酸の曝露を予測し，母集団PK/PD解析におけるPKの入力情報とした。日本人被験者を含む1002-063及び346-102-00001試験のPDデータに対する既存の母集団PK/PDモデルの予測性能を評価することを目的とし，pcVPCによる外部検証を実施した。1002-063及び346-102-00001試験のデータを含め，既存の母集団PK/PDモデルのパラメータを再推定した。その際，外部検証の結果に応じてモデルの更新が検討された。本解析では，日本人被験者を含む試験のPDデータに対する既存の母集団PK/PDモデルの予測性能が十分でないと判断されたため，モデルの更新が実施された。共変量の評価はフルモデルからのstepwise backward elimination（有意水準0.001）により実施した。更新された母集団PK/PDモデルの予測性能をpcVPCにより評価し，最終PK/PDモデルとした。

最後に，日本人被験者の情報を含む更新された母集団PK及びPK/PDモデルを用いて，日本人被験者におけるベムペド酸の用量を評価するためのシミュレーションを実施した。

2.7.2.3.5.3　結果

(1)　母集団薬物動態解析の結果

観察されたベムペド酸のPKデータは，既存の母集団PK解析と同様，トランジットコンパートメントを有する吸収過程，及び，一次消失過程を伴う2コンパートメントモデルを用いて記述された（図 2.7.2.3.5-2）。

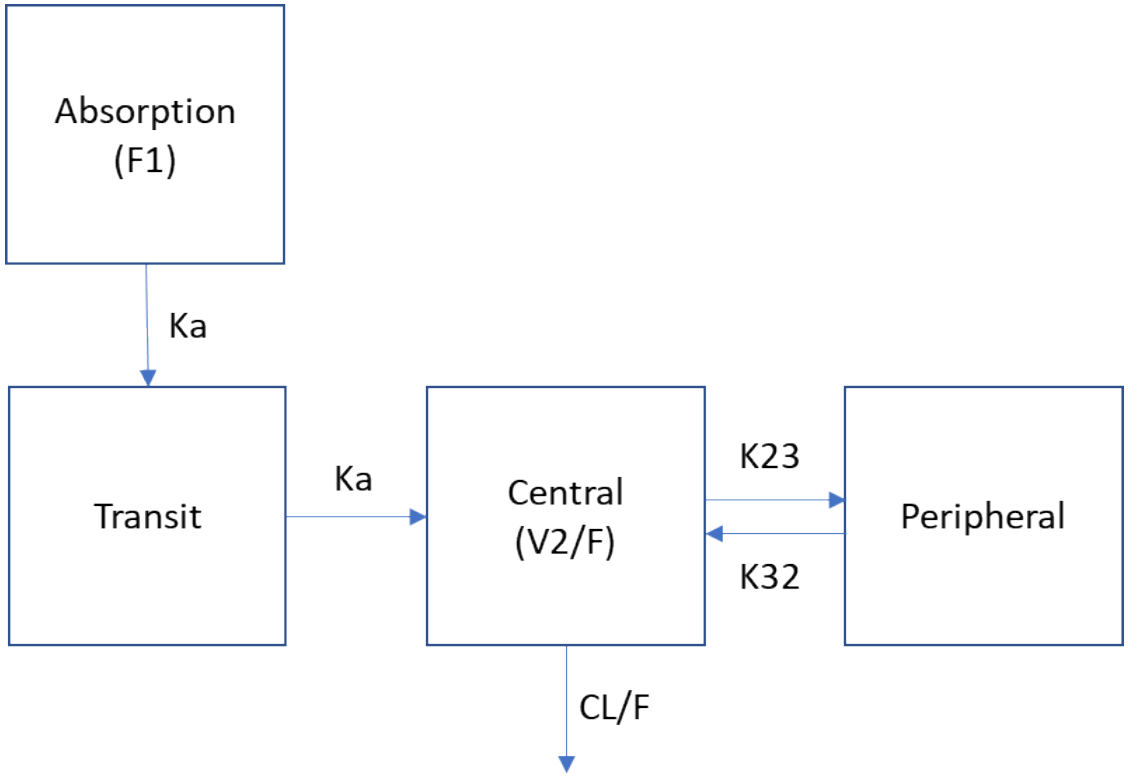


図 2.7.2.3.5-2　　薬物動態モデルの構造

＜資料番号5.3.3.5-01：Figure 5＞

最終モデルの母集団PKパラメータ推定値を表 2.7.2.3.5-2に，PKパラメータの回帰式を式1に示した。CL/Fの共変量として性別，体重，黒人，脂質異常症，2型糖尿病，eGFR，及びエゼチミブの併用が，V2/Fの共変量として性別，年齢，体重，日本人，及びシンバスタチンの併用が選択された。Kaの共変量として食事が，相対的バイオアベイラビリティの共変量としてアトルバスタチンの併用が選択された。最終モデルのPKパラメータ推定値は既存の母集団PKモデルの推定値と大きく異ならず，日本人以外の選択された共変量は同じであった。

日本人被験者は非日本人被験者と比較し，V2/Fが36.8%小さかった。また，非日本人被験者における残差変動の大きさは32.0%~54.6%と推定されたのに対し，日本人被験者における残差変動の大きさは23.1%とやや小さく推定された。

表 2.7.2.3.5-2　　最終モデルの母集団薬物動態パラメータの推定値

Parameter (Units)	Estimate	%RSE	95% CI
CL/F (L/h)	0.745	2.48	(0.709, 0.781)
V2/F (L)	16.2	5.84	(14.3, 18.0)
Ka (h^{-1})	1.54	5.55	(1.37, 1.70)
K23 (h^{-1})	0.186	7.69	(0.158, 0.214)
K32 (h^{-1})	0.146	3.80	(0.136, 0.157)
Food on Ka	−0.776	1.49	(−0.799, −0.754)
Female Sex on CL/F	−0.129	14.8	(−0.166, −0.0913)
Body Weight on CL/F	0.677	7.64	(0.575, 0.778)
Black Race on CL/F	−0.132	19.8	(−0.183, −0.0806)
Hyperlipidemia on CL/F	−0.119	20.7	(−0.167, −0.0707)
T2DM on CL/F	−0.184	14.4	(−0.236, −0.132)
eGFR on CL/F	0.555	5.97	(0.490, 0.620)
Female Sex on V2/F	−0.0912	26.8	(−0.139, −0.0433)
Age on V2/F	0.565	16.9	(0.377, 0.752)
Body Weight on V2/F	0.952	17.2	(0.632, 1.27)
Ezetimibe on CL/F	−0.058	32.2	(−0.0947, −0.0214)
Simvastatin on V2/F	−0.138	32.0	(−0.224, −0.0515)
Atorvastatin on F1	0.120	21.2	(0.0702, 0.170)
Japanese on V2/F	−0.368	14.9	(−0.475, −0.261)
Residual Error			
RE serial PK sampling (%)	32.0	1.08	(31.3, 32.7)
RE sparse PK sampling (%)	54.6	1.28	(53.2, 55.9)
RE Japanese ethnicity (%)	23.1	2.33	(22.1, 24.2)
Interindividual Variability			
CL/F (%)	31.4	5.82	(29.5, 33.3)
V2/F (%)	103	6.60	(94.1, 113)
Ka (%)	89.6	10.3	(77.6, 101)

＜資料番号5.3.3.5-01：Table 6より抜粋＞

（式1）

$CL/F_i = 0.745 \times (Weight_i/83.7)^{0.677} \times (eGFR_i/89.6)^{0.555} \times (1 - 0.129 \times Female) \times (1 - 0.132 \times Black) \times (1 - 0.119 \times Hyperlipidemia) \times (1 - 0.184 \times T2DM) \times (1 - 0.058 \times Ezetimibe) \times \exp(\eta_{CL,i})$

$V2/F_i = 16.2 \times (Age_i/62)^{0.565} \times (Weight_i/83.7)^{0.952} \times (1 - 0.138 \times Simvastatin) \times (1 - 0.368 \times Japanese) \times \exp(\eta_{V2,i})$

$Ka_i = 1.54 \times (1 - 0.776 \times Food) \times \exp(\eta_{Ka,i})$

$F1_i = 1 \times (1 + 0.120 \times Atorvastatin)$

CL/F_i：被験者iのCL/F

$V2/F_i$：被験者iのV2/F

Ka_i：被験者iのKa

$F1_i$：被験者iの相対的バイオアベイラビリティ

$Weight_i$：被験者iの体重（kg）

$eGFR_i$：被験者iのeGFR（min/mL）
Female：女性で1，男性で0の値を取る指標変数
Black：黒人被験者で1，それ以外で0の値をとる指標変数
Hyperlipidemia：脂質異常症患者で1，それ以外で0の値をとる指標変数
T2DM：2型糖尿病患者で1，それ以外で0の値をとる指標変数
Ezetimibe：エゼチミブ併用で1，それ以外で0の値をとる指標変数
Age_i：被験者iの年齢（歳）
Simvastatin：シンバスタチン併用で1，それ以外で0の値をとる指標変数
Japanese：日本人被験者で1，それ以外で0の値をとる指標変数
Food：食後投与で1，それ以外で0の値をとる指標変数
Atorvastatin：アトルバスタチン併用で1，それ以外で0の値をとる指標変数
$\eta_{CL,i}$，$\eta_{V2,i}$，$\eta_{Ka,i}$：被験者iに対する各パラメータの変量効果

346-102-00001試験のデータに対する最終モデルの用量別のpcVPCプロットを図 2.7.2.3.5-3に示した。最終モデルは実測値の中心傾向を概ね適切に記述していた。

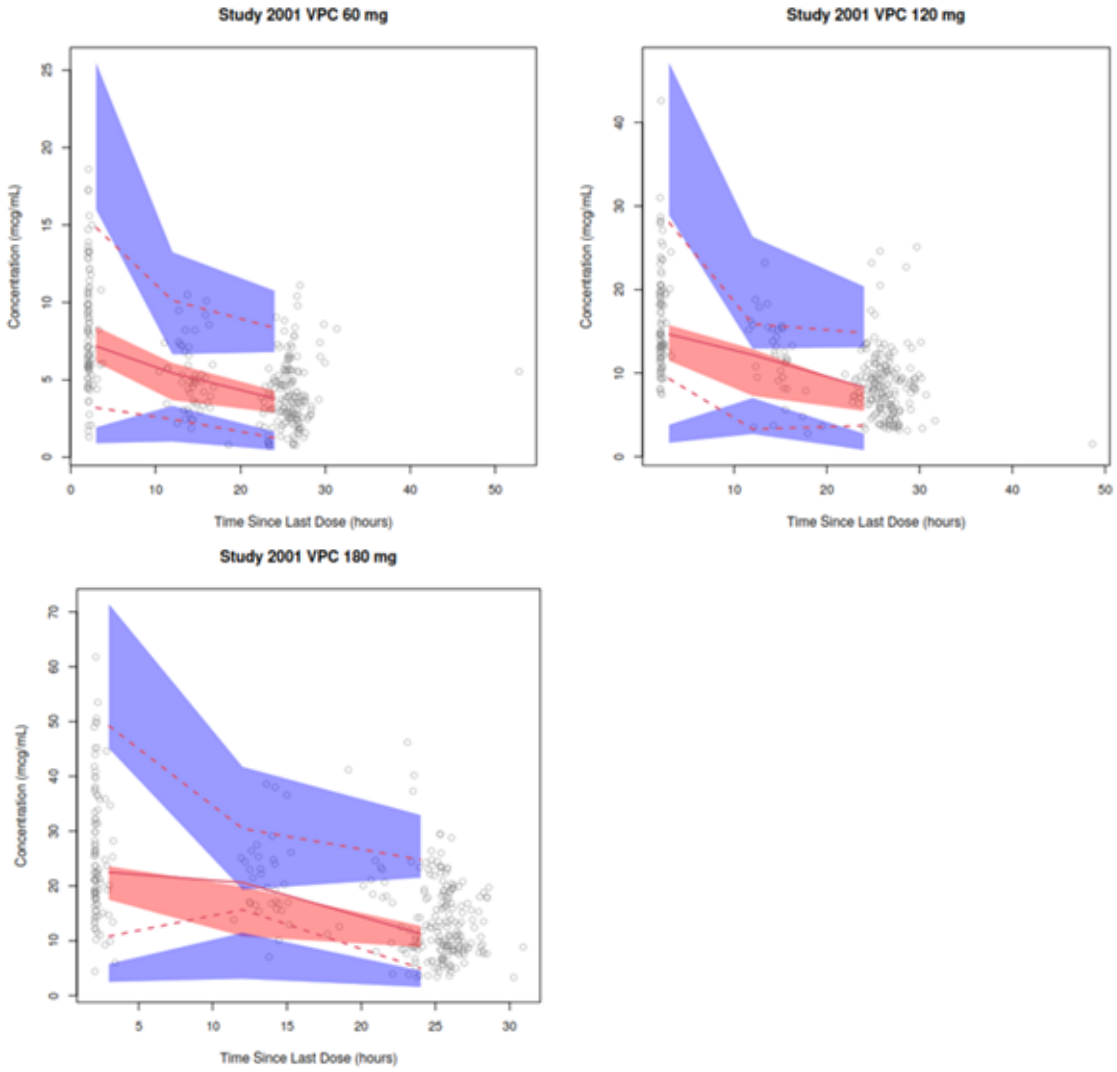


図 2.7.2.3.5-3　　346-102-00001試験のデータに対する最終モデルの用量別の pcVPCプロット（左上：60 mg，右上：120 mg，左下：180 mg）

Study 2001 = Study 346-102-00001

Open circles represent the observed concentrations. The solid red line is the median of the observed data and the dashed lines are the 5th and 95th percentile of the observed data. The red shaded region is the model simulated 90% CI for median. The purple shaded regions are the model simulated 90% CI for the 5th and 95th percentiles.

＜資料番号5.3.3.5-01：Figure 9より抜粋＞

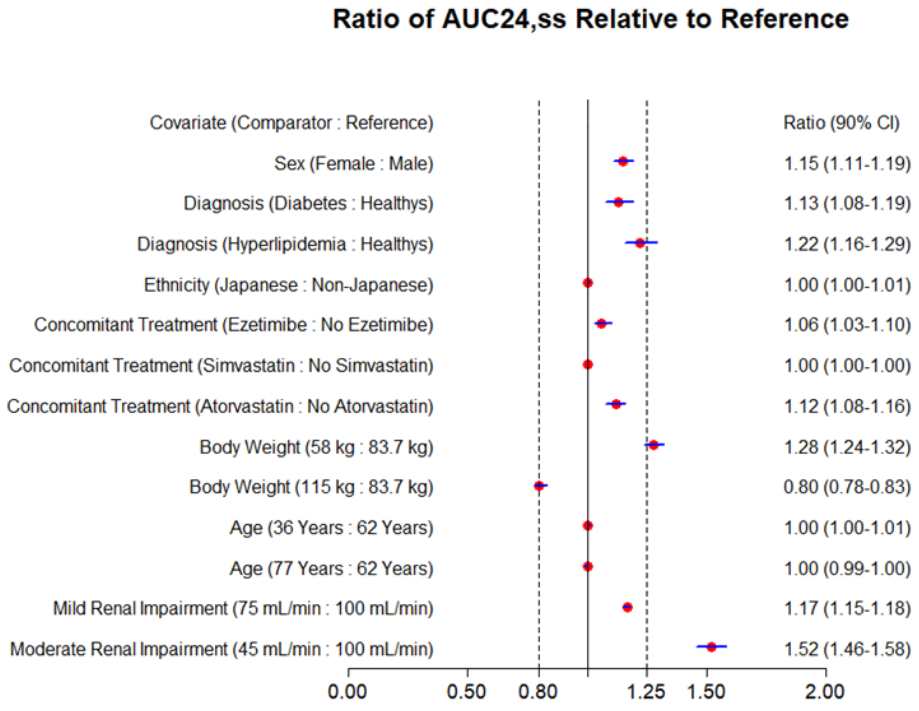
(2)　母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーション

(a)　曝露量に対する直接的な共変量の影響

最終モデルを用い，ベムペド酸の定常状態の曝露量に対する直接的な共変量の影響を評価した。基準とする被験者から，最終モデルに含まれた共変量の値を変化させた際に予測される曝露量の変化及びその90% CIを図 2.7.2.3.5-4に示した。基準とする被験者は，62歳，体重83.7 kg，eGFR 100 mL/minの健康な非日本人男性被験者とした。

中等度腎機能障害（eGFR = 45 mL/min）被験者では，基準とする被験者（eGFR =

100 mL/min）と比較し$AUC_{24,ss}$が1.52倍，$C_{max,ss}$が1.35倍に増加することが予測された。体重が58 kg（解析対象集団における5パーセンタイル値）の被験者では，体重が83.7 kg（解析対象集団における中央値）の被験者と比較し$AUC_{24,ss}$が1.28倍，$C_{max,ss}$が1.33倍に増加することが予測された。また，日本人被験者の$AUC_{24,ss}$は非日本人被験者と違いがなく，$C_{max,ss}$は1.20倍に上昇することが予測された。



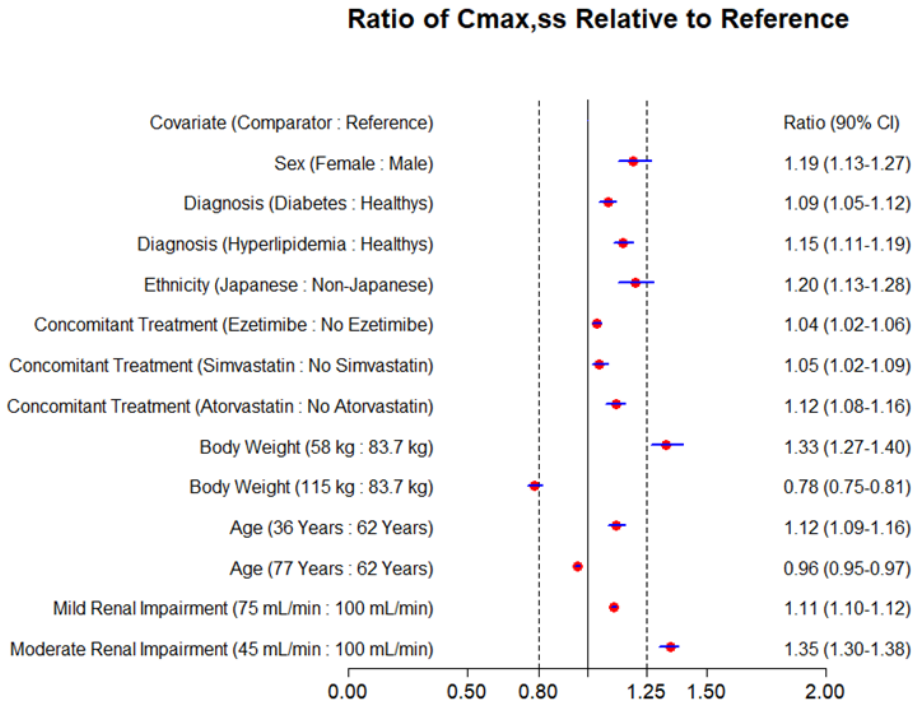


図 2.7.2.3.5-4　　ベムペド酸の曝露量に対する直接的な共変量の影響

Closed circles are the median ratio for the covariate (test: reference) and the horizontal line is the corresponding 90% CI for the ratio. Vertical dashed lines indicate the interval between ratios of 0.8 to 1.25.

＜資料番号5.3.3.5-01：Figure 10より抜粋＞

(b)　曝露量に対する複合的な共変量の影響

最終モデルを用い，ベムペド酸の定常状態の曝露量に対する複合的な共変量の影響を評価した。興味のある共変量で層別化した際の曝露量の比及びその90% CIを表 2.7.2.3.5-3に示した。

曝露量の比及びその90% CIは，被験者内の共変量間の相関が維持されたデータセット（解析対象データ）に基づき，各被験者背景から予測される曝露量とそのばらつきを反復シミュレーションにより発生させ，集計することにより算出した。

女性，低体重，腎機能障害被験者でより曝露量が大きく，男性，腎機能正常，高体重被験者でより曝露量が小さくなることが示唆された。また，複合的な共変量の影響を考慮した場合，日本人被験者は非日本人被験者と比較し高い曝露量（$C_{max,ss}$）を示すことが予測された。

表 2.7.2.3.5-3　　ベムペド酸の曝露量に対する複合的な共変量の影響

共変量	比較した集団 （test / reference）	AUC_{ss}の比 （90% CI）	$C_{max,ss}$の比 （90% CI）
性別	女性 / 男性	1.40（1.34～1.46）	1.38（1.30～1.46）
民族	日本人 / 非日本人	1.23（1.16～1.32）	1.49（1.36～1.66）
	ヒスパニック / 非ヒスパニック	0.95（0.90～1.00）	0.99（0.93～1.07）
体重	< 72 kg / 72～95 kg	1.32（1.27～1.37）	1.37（1.30～1.44）
	> 95 kg / 72～95 kg	0.75（0.73～0.78）	0.75（0.71～0.79）
年齢	65～75歳 / < 65歳	1.16（1.12～1.19）	1.05（1.01～1.10）
	> 75歳 / < 65歳	1.25（1.19～1.32）	1.07（1.00～1.15）
腎機能	軽度腎障害/正常	1.39（1.34～1.43）	1.28（1.23～1.34）
	中等度腎障害/正常	1.88（1.76～2.01）	1.61（1.50～1.73）
疾患	2型糖尿病/脂質異常症	1.06（1.01～1.11）	1.03（0.98～1.09）
	健康被験者/脂質異常症	0.81（0.77～0.87）	0.99（0.91～1.07）
	HeFH / 非HeFH	1.08（1.02～1.16）	1.13（1.04～1.24）

＜資料番号5.3.3.5-01：Table 7より抜粋＞

(c)　経験的ベイズ推定値に基づく曝露量の予測

最終モデルを用い，データセットに含まれる日本人（N = 159）及び非日本人（N = 2244）被験者のPKパラメータ（CL/F，V2/F，Ka）の経験的ベイズ推定値，及びそれに基づく曝露量（AUC_{ss}，$C_{max,ss}$）を予測した。日本人及び非日本人被験者における予測された曝露量の比較を図 2.7.2.3.5-5に示した。実測値と同様に，非日本人と比較し日本人で高い曝露量が予測され，AUC_{ss}は約1.3倍，$C_{max,ss}$は約1.5倍であった。これらの曝露量の違いが観察された理由として，日本人集団における体重及びeGFRが非日本人集団と比較してやや低かったためであることが考えられた。

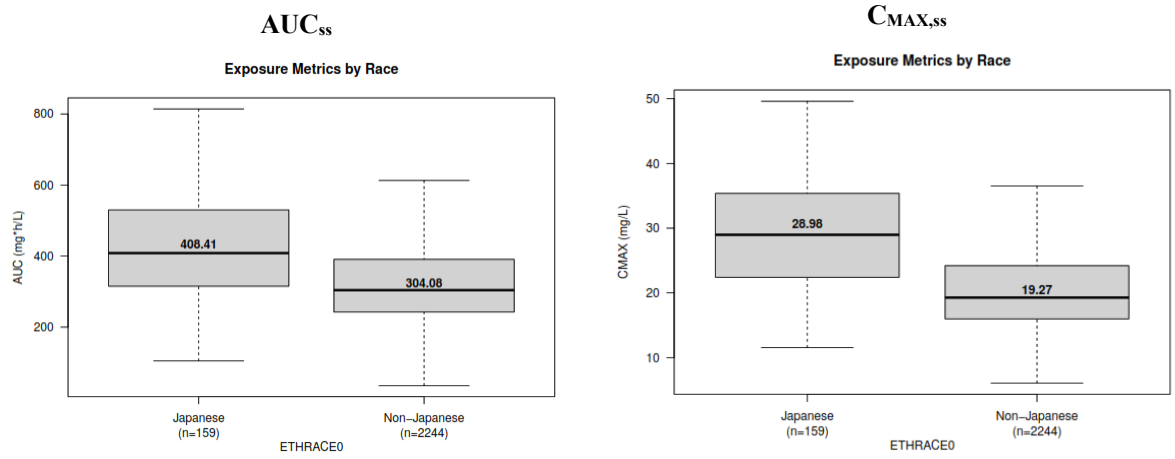
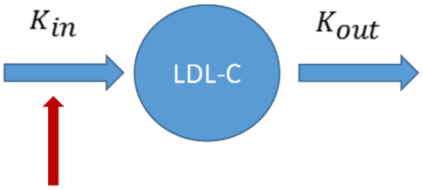


図 2.7.2.3.5-5　　日本人及び非日本人被験者にベムペド酸180 mgを1日1回投与した時の定常状態におけるベムペド酸の曝露量の比較

The lower and upper boundaries of the box represent the Q1 and Q3, respectively. Whiskers represent minimum and maximum values within 1.5x the IQR below Q1 and above Q3, respectively. Boxplot outlier observations are defined as values >1.5x IQR below Q1 or above Q3 and are not depicted in this figure. Numbers in boxplots are predicted medians.
＜資料番号5.3.3.5-01：Figure 13より抜粋＞

(3)　母集団薬物動態/薬力学解析の結果

観察されたPDデータは，既存の母集団PK/PD解析と同様，LDL-Cのターンオーバー，及びLDL-Cの生成速度に対するベムペド酸の阻害効果を含む間接反応モデルにより記述された（図 2.7.2.3.5-6）。



$$K_{in} = K_{in,0} * \left[1 - \frac{Imax * C_{bempedoic\ acid}}{(IC_{50} + C_{bempedoic\ acid})}\right] \qquad K_{out}\ (hr^{-1}) = \frac{1}{TURN}$$

$$\text{At baseline}, K_{out} = \frac{K_{in,0}}{Baseline\ LDL\text{-}C}$$

図 2.7.2.3.5-6　　薬物動態/薬力学モデルの構造

＜資料番号5.3.3.5-01：Figure 19＞

最終モデルの母集団PK/PDパラメータ推定値を表 2.7.2.3.5-4に，PK/PDパラメータの回帰式を式2に示した。I_{MAX}の共変量として性別，体重，黒人，低/中/高強度スタチン及びエゼチミブの

併用，及びrun-in期におけるスタチン投与が選択された。また，ベースラインLDL-Cの共変量として低/中/高強度スタチンの併用，HeFH，2型糖尿病，日本人，及びrun-in期におけるスタチン/エゼチミブ投与が選択された。最終モデルのPK/PDパラメータ推定値は既存の母集団PKモデルの推定値と大きく異ならず，日本人以外の選択された共変量は同じであった。

日本人被験者は非日本人被験者と比較し，ベースラインLDL-Cが18.0%高かった。また，非日本人被験者における残差変動の比例誤差部分の大きさは15.1%と推定されたのに対し，日本人被験者では9.82%とやや小さく推定された。

表 2.7.2.3.5-4　　最終モデルの母集団薬物動態/薬力学モデルパラメータの推定値

Parameter (Units)	Estimate	%RSE	95% CI
I_{MAX} (fraction)	0.352	6.01	(0.310, 0.393)
IC_{50} (μg/mL)	3.81	17.8	(2.47, 5.14)
Baseline LDL-C (mg/dL)	142	0.763	(140, 144)
Turn (h)	68.6	10.1	(55.1, 82.2)
Female Sex on I_{MAX}	0.180	18.6	(0.114, 0.245)
Body weight on I_{MAX}	0.597	10.9	(0.469, 0.724)
Black race on I_{MAX}	−0.247	19.0	(−0.338, −0.155)
Low intensity statins on I_{MAX}	−0.259	15.4	(−0.337, −0.180)
Moderate intensity statins on I_{MAX}	−0.317	6.68	(−0.358, −0.275)
High intensity statins on I_{MAX}	−0.428	4.40	(−0.465, −0.391)
Ezetimibe on I_{MAX}	0.125	28.0	(0.0566, 0.194)
Prior statin treatment on I_{MAX}	−0.336	25.4	(−0.503, −0.168)
Low intensity statins on baseline LDL-C	−0.165	8.89	(−0.194, −0.136)
Moderate intensity statins on baseline LDL-C	−0.260	2.80	(−0.274, −0.246)
High intensity statins on baseline LDL-C	−0.286	2.44	(−0.300, −0.272)
HeFH on baseline LDL-C	0.0769	21.6	(0.0443, 0.110)
T2DM on baseline LDL-C	−0.0682	12.2	(−0.0846, −0.0519)
Prior ezetimibe treatment on baseline LDL-C	−0.053	30.8	(−0.085, −0.021)
Prior statin treatment on baseline LDL-C	−0.291	8.64	(−0.340, −0.241)
Japanese on baseline LDL-C	0.180	12.0	(0.138, 0.223)
Residual Error			
Proportional residual error (%)	15.1	0.879	(14.9, 15.4)
Additive residual error (mg/dL)	4.55	6.83	(3.94, 5.16)
Proportional residual error for Japanese (%)	9.82	2.96	(9.25, 10.4)
Interindividual Variability			
I_{MAX} (%)	46.1	5.18	(43.5, 48.6)
Baseline LDL-C (%)	24.0	2.31	(23.5, 24.6)

＜資料番号5.3.3.5-01：Table 24より抜粋＞

（式2）

$I_{MAX,i} = 0.352 \times (1 + 0.180 \times \text{Female}) \times (\text{Weight}_i/83.7)^{0.597} \times (1 - 0.247 \times \text{Black}) \times (1 - 0.259 \times \text{Low Statin}) \times (1 - 0.317 \times \text{Moderate Statin}) \times (1 - 0.428 \times \text{High Statin}) \times (1 + 0.125 \times \text{Ezetimibe}) \times (1 - 0.336 \times \text{Prior Statin}) \times \exp(\eta_{IMAX,i})$

$\text{Baseline LDL-C}_i = 142 \times (1 - 0.165 \times \text{Low Statin}) \times (1 - 0.260 \times \text{Moderate Statin}) \times (1 - 0.286 \times \text{High Statin}) \times (1 + 0.0769 \times \text{HeFH}) \times (1 - 0.0682 \times \text{T2DM}) \times (1 - 0.053 \times \text{Prior Ezetimibe}) \times (1 - 0.291 \times \text{Prior Statin}) \times (1 + 0.180 \times \text{Japanese}) \times \exp(\eta_{\text{Baseline LDL-C},i})$

$I_{MAX,i}$：被験者iのI_{MAX}

Female：女性で1，男性で0の値を取る指標変数

Weight_i：被験者iの体重（kg）

Black：黒人被験者で1，それ以外で0の値をとる指標変数

Low Statin：低強度スタチン（アトルバスタチン10 mg未満，フルバスタチン80 mg未満，ロバスタチン40 mg未満，プラバスタチン40 mg未満，ピタバスタチン2 mg未満，ロスバスタチン5 mg未満又はシンバスタチン20 mg未満）併用で1，それ以外で0の値をとる指標変数

Moderate Statin：中強度スタチン（アトルバスタチン10～40 mg未満，フルバスタチン80 mg以上，ロバスタチン40 mg以上，プラバスタチン40 mg以上，ピタバスタチン2 mg以上，ロスバスタチン5～20 mg未満又はシンバスタチン20 mg以上）併用で1，それ以外で0の値をとる指標変数

High Statin：高強度スタチン（アトルバスタチン40 mg以上又はロスバスタチン20 mg以上）併用で1，それ以外で0の値をとる指標変数

Ezetimibe：エゼチミブ併用で1，それ以外で0の値をとる指標変数

Prior Statin：治験実施計画書で規定されたrun-in期におけるスタチン投与で1，それ以外で0の値をとる指標変数

HeFH：家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体で1，それ以外で0の値をとる指標変数

T2DM：2型糖尿病患者で1，それ以外で0の値をとる指標変数

Prior Ezetimibe：治験実施計画書で規定されたrun-in期におけるエゼチミブ投与で1，それ以外で0の値をとる指標変数

$\eta_{IMAX,i}$，$\eta_{\text{Baseline LDL-C},i}$：被験者iに対する各パラメータの変量効果

346-102-00001試験のデータ（スタチン効果不十分及びスタチン不耐）に対する最終モデルのpcVPCプロットを図 2.7.2.3.5-7に示した。最終モデルは実測値の中央値を概ね適切に記述していた。

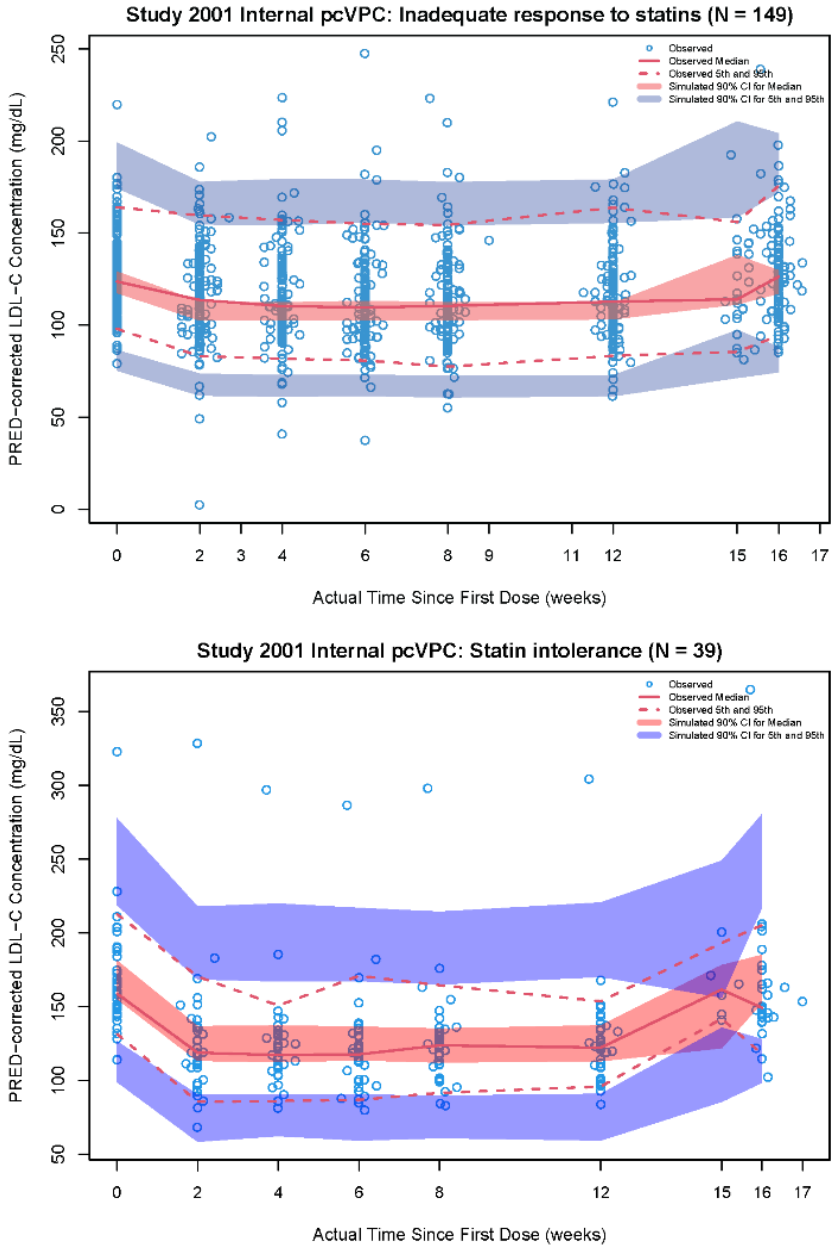


図 2.7.2.3.5-7　　346-102-00001試験のデータに対する最終モデルのpcVPCプロット（上段：スタチン効果不十分，下段：スタチン不耐）

Study 2001 = Study 346-102-00001
＜資料番号5.3.3.5-01：Figure 24＞

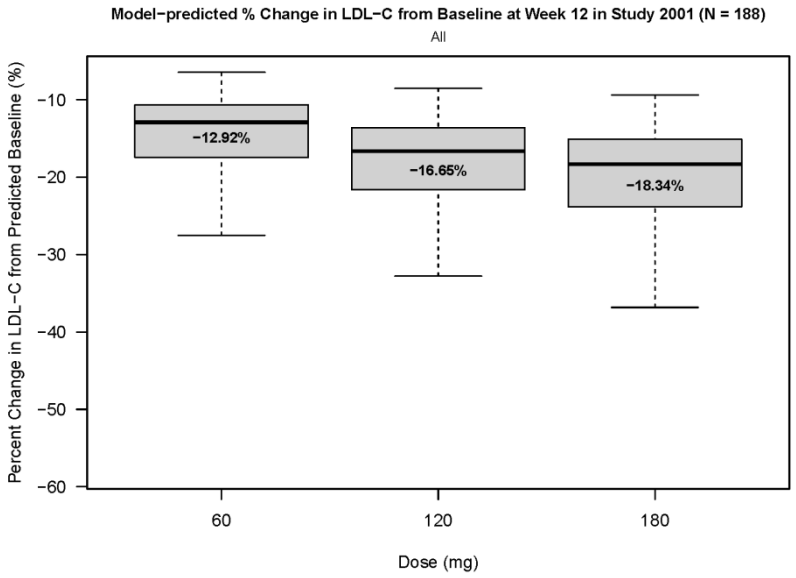
(4)　母集団薬物動態/薬力学モデルに基づくシミュレーション

(a)　日本人患者における用量反応関係

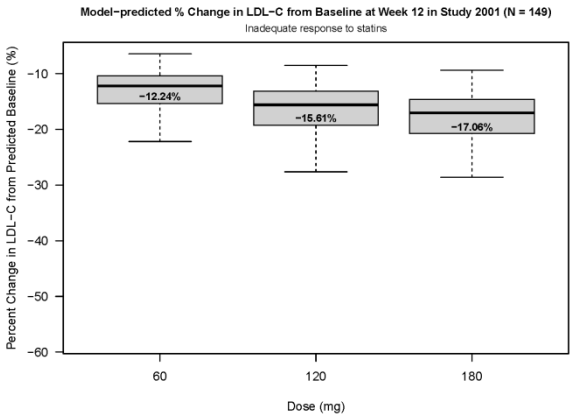
346-102-00001試験の日本人患者情報を用いて予測した，ベムペド酸60，120，又は180 mgを投与した時の12週後のLDL-Cのベースラインからの変化（%）を図 2.7.2.3.5-8に示した。日本人患者集団において，用量の増大に伴うLDL-C低下作用の増大が認められた。また，スタチン不耐患者はスタチン効果不十分患者と比較し，より大きなLDL-Cの低下がいずれの用量におい

ても予測されたが，用量の増大に伴いLDL-C低下作用が増大する傾向は同様であった。

All Patients (N=188)



Inadequate Response to Statins (N=149)



Statin Intolerance (N=39)

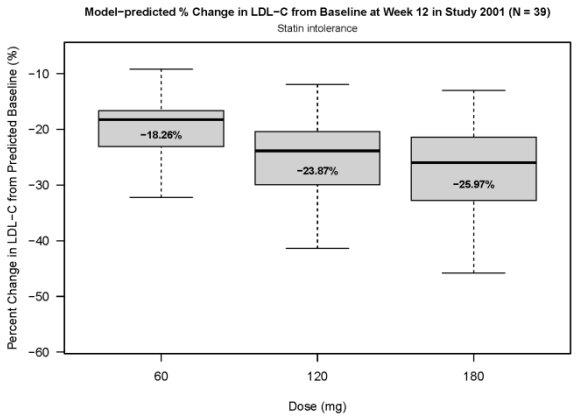


図 2.7.2.3.5-8　346-102-00001試験の日本人患者にベムペド酸60，120，又は180 mgを投与した時の12週後のLDL-Cのベースラインからの変化（%）（上段：全患者，下段左：スタチン効果不十分，下段右：スタチン不耐）

The lower and upper boundaries of the box represent the Q1 and Q3, respectively. Whiskers represent minimum and maximum values within 1.5x the IQR below Q1 and above Q3, respectively. Boxplot outlier observations are defined as values >1.5x IQR below Q1 or above Q3 and are not depicted in this figure. Numbers in boxplots are predicted median LDL-C change from baseline.

＜資料番号5.3.3.5-01：Figure 25＞

(b)　日本人患者における曝露反応関係

346-102-00001試験の日本人患者情報を用いて予測した，ベムペド酸60，120，又は180 mgを

投与した時の12週後のベムペド酸平均血中濃度とLDL-Cのベースラインからの変化（%）の関係を図 2.7.2.3.5-9に示した。ベムペド酸の平均血中濃度の増加に伴うLDL-C低下作用の増大が認められた。また，用量の増加に伴い曝露反応関係の傾きが平坦になり，180 mg投与時には概ねすべての被験者で最大反応に達していることが示唆された。

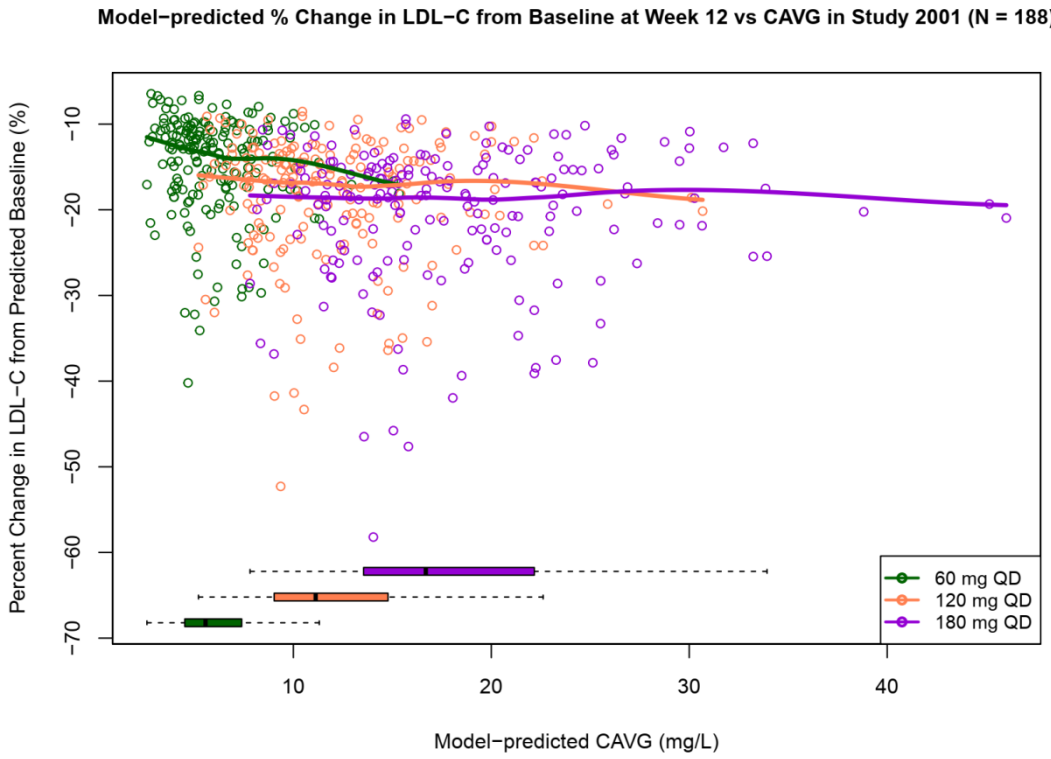


図 2.7.2.3.5-9　346-102-00001試験の日本人患者にベムペド酸60，120，又は180 mgを1日1回投与した時の12週後のベムペド酸CavgとLDL-Cのベースラインからの変化（%）の関係

Horizontal boxplots represent a summary of the predicted C_{avg} within each simulated dose regimen. All patients in Study 346-102-00001 (N=188) received each dose in the simulation. The solid line represents a loess fit of the data.
＜資料番号5.3.3.5-01：Figure 26＞

(c)　併用するスタチンの影響

スタチン非併用患者及び，低強度，中強度，高強度スタチン併用患者に，ベムペド酸180 mgを投与した時の12週後のLDL-Cのベースラインからの変化（%）及びLDL-Cの絶対値の予測値を図 2.7.2.3.5-10に示した。

スタチン非併用患者及び，低強度，中強度，高強度スタチン併用患者において予測されたLDL-Cのベースラインからの変化はそれぞれ−28.46，−21.15，−19.08，−16.12%であり，併用するスタチン強度が高くなるに伴いベムペド酸投与後のLDL-C低下が小さくなる傾向が認められた。また，ベムペド酸投与12週後のLDL-Cの絶対値は，スタチン非併用患者及び低強度，中強度，高強度スタチン併用患者においてそれぞれ99.99，94.28，81.91，81.72 mg/dLと予測され，いずれも十分にLDL-Cが低下することが示された。

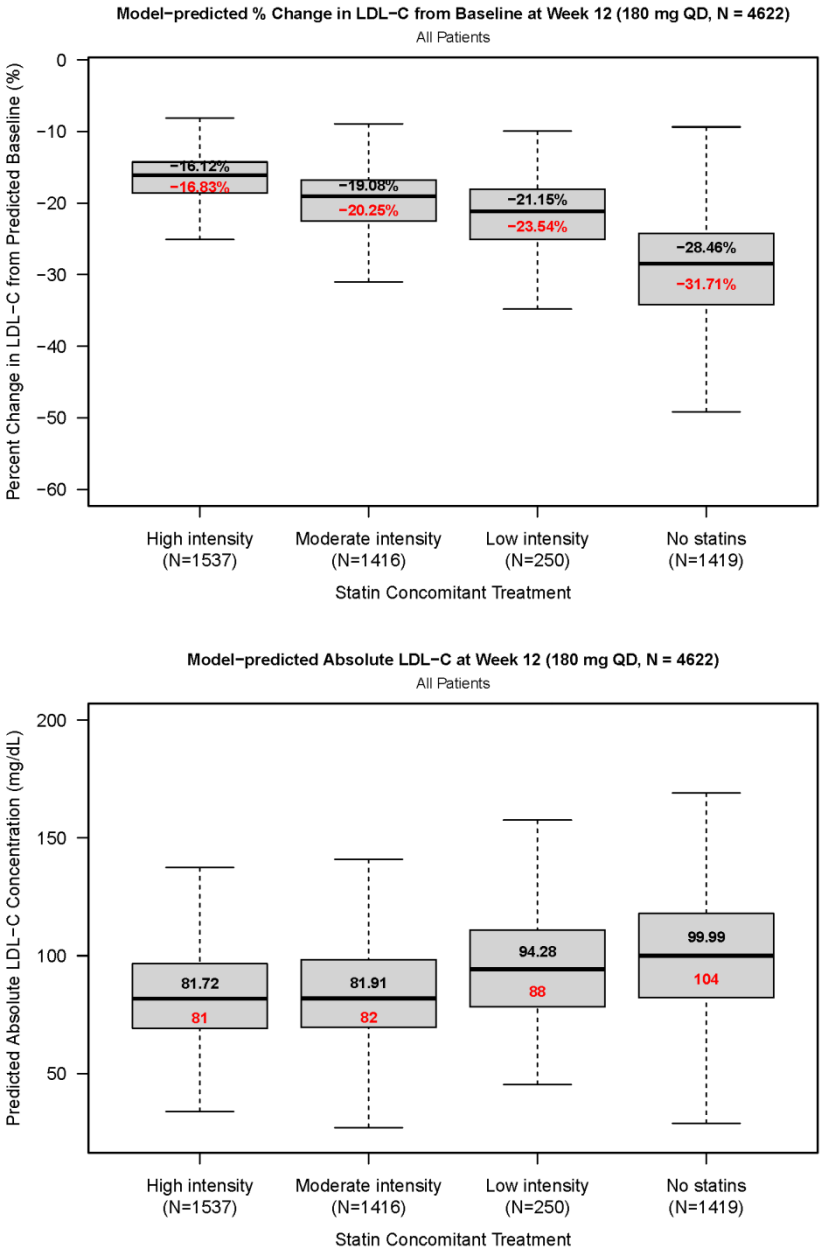


図 2.7.2.3.5-10　スタチン非併用患者及び低強度，中強度，高強度スタチン併用患者に，ベムペド酸180 mgを1日1回投与した時の12週後のLDL-Cのベースラインからの変化（%）（上段）及びLDL-Cの絶対値（下段）の予測値

The lower and upper boundaries of the box represent the Q1 and Q3, respectively. Whiskers represent minimum and maximum values within 1.5x the IQR below Q1 and above Q3, respectively. Boxplot outlier observations are defined as values >1.5x IQR below Q1 or above Q3 and are not depicted in this figure. Numbers in black and red font in boxplots are predicted and observed median LDL-C change from baseline.

＜資料番号5.3.3.5-01：Figure 29＞

(d)　共変量効果の評価

ベムペド酸180 mg投与12週後のLDL-Cのベースラインからの変化（%）に対する共変量の効果の比較を図 2.7.2.3.5-11に示した。ベムペド酸のI_{MAX}の共変量として選択された因子のうち，併用薬を除く性別，体重，人種（黒人）について検討した。シミュレーションの結果，女性は男性と比較し大きなLDL-Cの低下が予測された。体重及び人種はLDL-Cの低下に大きな影響を及ぼさなかった。

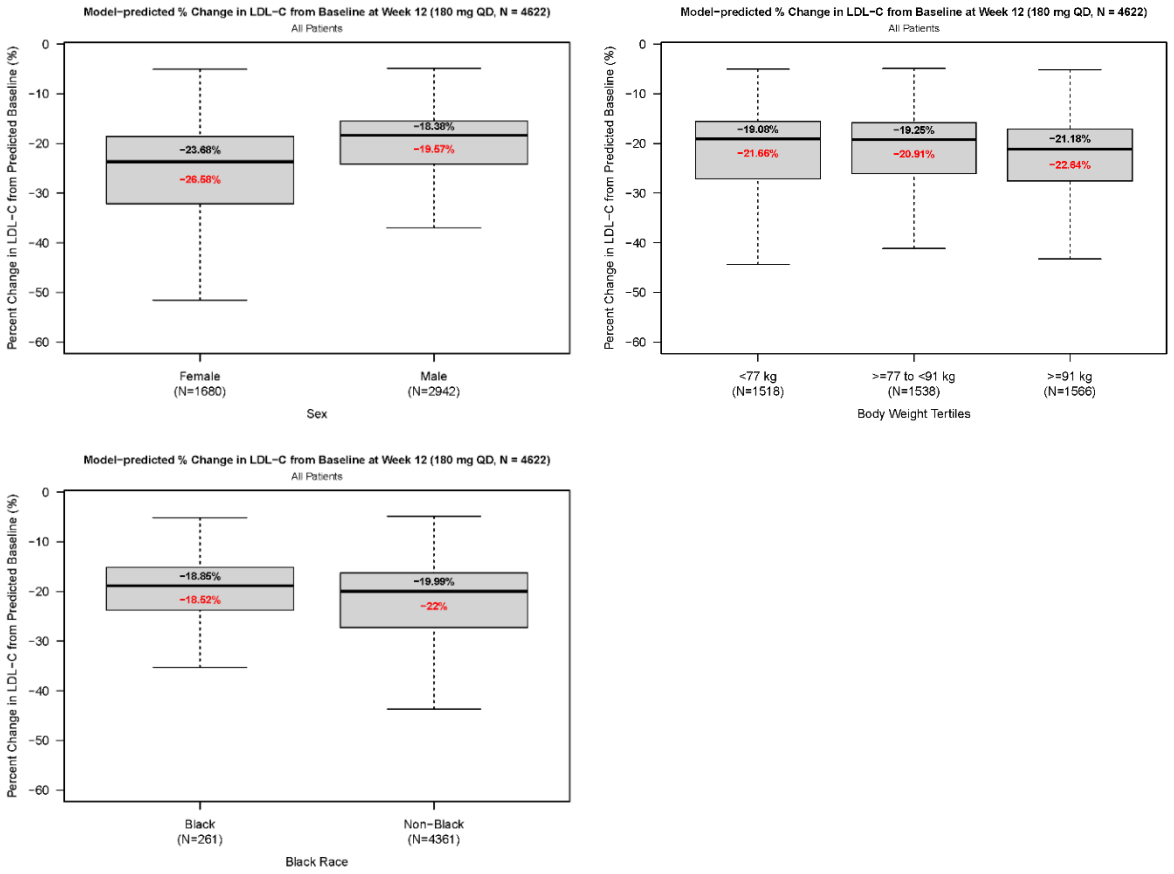


図 2.7.2.3.5-11　　ベムペド酸180 mgを1日1回投与した時の12週後のLDL-Cのベースラインからの変化（%）に対する共変量の効果（上段左：性別，上段右：体重，下段：人種）

The lower and upper boundaries of the box represent the Q1 and Q3, respectively. Whiskers represent minimum and maximum values within 1.5x the IQR below Q1 and above Q3, respectively. Boxplot outlier observations are defined as values >1.5x IQR below Q1 or above Q3 and are not depicted in this figure. Numbers in black and red font in boxplots are predicted and observed median LDL-C change from baseline.

＜資料番号5.3.3.5-01：Figure 31より抜粋＞

2.7.2.3.5.4　結論

- 日本人被験者を含む集団におけるベムペド酸の血漿中濃度及びLDL-C低下作用は，構築された母集団PK及びPK/PDモデルにより記述された。

- 日本人被験者は非日本人被験者と比較し，V2/Fが36.8%小さかった。最終モデルを用い，定常状態の曝露量に対する直接的な共変量の影響を評価した結果，日本人被験者の$AUC_{24,ss}$は非日本人被験者と違いがなく，$C_{max,ss}$は1.2倍に上昇することが予測された。
- ベムペド酸のPKに対する最大の影響要因は腎機能障害であった。最終モデルを用いたシミュレーションにより，ベムペド酸の定常状態の曝露量に対する複合的な共変量の影響として評価した結果，軽度及び中等度腎機能障害によりAUC_{ss}がそれぞれ1.39及び1.88倍，$C_{max,ss}$がそれぞれ1.28及び1.61倍に上昇することが示された。
- 日本人被験者は非日本人被験者と比較しベースラインLDL-Cが18%高かった。一方，日本人民族はI_{MAX}の共変量としては選択されず，ベムペド酸のLDL-C低下作用に影響を及ぼさないことが示された。
- ベムペド酸の用量反応関係及び曝露反応関係のシミュレーション結果は，ベムペド酸の推奨用量として180 mgを選択することを支持するものであった。

2.7.2.4　特別な試験

該当する試験なし。

2.7.2.5　付録

表 2.7.2.5-1　　臨床薬理試験におけるベムペド酸，ESP15228及びベムペド酸グルクロニドの血漿中薬物動態パラメータの要約（算術平均値及びCV%）

試験番号	分析対象	対象集団	投与量, 投与方法	例数	AUC_{inf} (h·μg/mL)	AUC_{last} (h·μg/mL)	AUC_{tau} (h·μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	M:P AUC Ratio
1002-001	ベムペド酸	健康被験者	2.5 mg, 単回	6	-	0.304 (40.9)	-	0.106 (49.7)	2.000 (0.500-4.000)	-	-	-
		健康被験者	10 mg, 単回	6	-	3.060 (31.8)	-	0.567 (44.4)	1.000 (0.500-6.000)	-	-	-
		健康被験者	45 mg, 単回	6	33.96 (39.3)	35.77 (36.9)	-	2.417 (16.2)	3.500 (1.500-6.000)	27.78 (97.9)	24.70[b] (36.3)	-
		健康被験者	125 mg, 単回	6	139.5 (16.2)	137.7 (15.7)	-	8.902 (27.1)	3.000 (2.000-4.000)	19.10 (18.1)	15.28[b] (16.7)	-
		健康被験者	250 mg, 単回	6	348.5 (15.0)	345.5 (14.9)	-	19.58 (15.8)	3.000 (2.500-4.000)	25.00 (43.0)	12.19[b] (15.9)	-
	ESP15228	健康被験者	2.5 mg, 単回	6	-	0.0729 (68.0)	-	0.0153 (26.8)	8.000 (8.000-8.000)	-	-	-
		健康被験者	10 mg, 単回	6	-	1.577 (50.6)	-	0.0777 (31.6)	8.000 (6.000-8.000)	-	-	-
		健康被験者	45 mg, 単回	6	10.57 (60.5)	10.31 (54.1)	-	0.255 (18.7)	6.000 (2.500-8.000)	26.10 (46.3)	-	0.2992 (18.8)
		健康被験者	125 mg, 単回	6	31.58 (27.6)	30.20 (26.0)	-	0.598 (22.6)	8.000 (6.000-12.00)	27.17 (29.2)	-	0.2250 (14.8)
		健康被験者	250 mg, 単回	6	75.42 (25.5)	72.82 (26.1)	-	1.045 (11.5)	10.00 (6.000-12.00)	38.50 (37.6)	-	0.2163 (18.0)
1002-011	ベムペド酸	健康被験者	^{14}C-ベムペド酸 240 mg, 単回	6	305 (24.6)	304 (24.8)	-	27.6 (19.9)	1.00 (1.00-1.00)	22.930 (23.0)	13.8[b] (25.8)	-
	ESP15228	健康被験者	^{14}C-ベムペド酸	6	61.6 (18.5)	59.3 (18.0)	-	0.986 (26.4)	11.01 (8.00-24.00)	31.951 (24.0)	-	-

試験番号	分析対象	対象集団	投与量,投与方法	例数	AUC_{inf} (h·μg/mL)	AUC_{last} (h·μg/mL)	AUC_{tau} (h·μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	M:P AUC Ratio
			240 mg, 単回									
1002-022	ベムペド酸	健康被験者	240 mg, 反復	52	-	-	465.90 (23.7)	30.4212 (20.2)	2.080 (1.08-4.14)	-	-	-
	ESP15228	健康被験者	240 mg, 反復	52	-	-	69.84 (29.1)	3.6225 (27.7)	8.080 (4.08-16.08)	-	-	-
1002-002	ベムペド酸	健康被験者	20 mg, 反復	6	-	-	12.07 (15.7)	1.191 (28.0)	2.000 (1.000-6.000)	15.90 (11.3)	28.17[b] (14.7)	-
		健康被験者	60 mg, 反復	6	-	-	69.52 (43.5)	5.675 (41.2)	3.000 (2.000-6.030)	21.32 (47.1)	17.61[b] (54.6)	-
		健康被験者	100 mg, 反復	6	-	-	102.6 (19.4)	7.702 (17.9)	3.000 (2.000-6.000)	19.13 (20.7)	16.86[b] (22.6)	-
		健康被験者	120 mg, 反復	6	-	-	187.9 (30.0)	13.32 (22.5)	3.000 (1.000-3.000)	25.22 (38.3)	11.41[b] (27.6)	-
	ESP15228	健康被験者	20 mg, 反復	6	-	-	5.008 (26.1)	0.316 (33.9)	6.000 (6.000-8.000)	20.32 (21.6)	-	0.4213 (25.2)
		健康被験者	60 mg, 反復	6	-	-	17.07 (36.5)	0.964 (28.5)	6.000 (3.000-6.030)	28.09 (40.5)	-	0.2553 (13.3)
		健康被験者	100 mg, 反復	6	-	-	22.89 (27.2)	1.249 (31.7)	6.000 (3.000-6.000)	29.35 (9.5)	-	0.2245 (19.8)
		健康被験者	120 mg, 反復	6	-	-	39.17 (35.3)	2.090 (30.6)	6.000 (4.000-8.000)	33.82 (20.6)	-	0.2075 (19.9)
1002-004	ベムペド酸	健康被験者	140 mg, 反復	6	-	-	211.6 (37.6)	14.750 (22.7)	3.000 (2.000-3.000)	27.83 (37.7)	12.16[b] (31.2)	-
		健康被験者	180 mg, 反復	6	-	-	288.8 (33.4)	20.617 (29.8)	3.500 (2.000-6.000)	21.08 (53.8)	11.21[b] (27.3)	-
		健康被験者	220 mg, 反復	6	-	-	404.5 (33.5)	27.100 (23.0)	3.000 (2.000-8.000)	23.65 (28.6)	9.836[b] (29.3)	-
	ESP15228	健康被験者	140 mg,	6	-	-	47.160	2.450	5.000	35.04	-	0.2252

試験番号	分析対象	対象集団	投与量, 投与方法	例数	AUC_{inf} (h·μg/mL)	AUC_{last} (h·μg/mL)	AUC_{tau} (h·μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	M:P AUC Ratio
			反復				(43.2)	(35.4)	(2.000-6.000)	(36.1)		(24.3)
		健康被験者	180 mg, 反復	6	-	-	51.264 (33.6)	2.770 (31.1)	7.000 (6.000-12.00)	30.79 (46.7)	-	0.1803 (20.1)
		健康被験者	220 mg, 反復	6	-	-	75.352 (38.5)	4.037 (35.9)	6.000 (6.000-12.00)	30.49 (24.3)	-	0.1860 (25.5)
1002-063	ベムペド酸	健康被験者 （日本人）	60 mg, 単回	6	66.1709 (45.82)	63.5842 (42.63)	-	6.170 (26.96)	2.00 (1.00-2.00)	14.8 (28.66)	1.07 (42.87)	-
		健康被験者 （日本人）	120 mg, 単回	6	175.0812 (21.42)	164.3869 (19.92)	-	11.3 (14.39)	4.00 (2.00-6.00)	17.5 (17.24)	0.711 (20.42)	-
		健康被験者 （日本人）	180 mg, 単回	6	280.1560 (21.15)	258.8005 (20.28)	167 (19.92)	17.8 (16.75)	2.00 (1.00-2.00)	20.1 (20.79)	0.668 (21.90)	-
		健康被験者 （白人）	180 mg, 単回	6	186.6939 (20.70)	193.3341 (28.15)	129 (22.24)	13.7 (17.53)	2.00 (1.00-2.00)	18.9 (24.65)	0.996 (19.45)	-
		健康被験者 （中国人）	180 mg, 単回	6	214.1417 (15.45)	204.8129 (14.66)	145 (11.37)	17.9 (10.75)	2.00 (1.00-4.00)	16.5 (14.44)	0.859 (17.16)	-
		健康被験者 （日本人）	180 mg, 反復	6	759.3365 (34.35)	695.1951 (30.88)	391 (30.26)	30.7 (21.38)	2.00 (2.00-3.00)	25.2 (19.18)	0.494 (28.83)	-
		健康被験者 （白人）	180 mg, 反復	6	486.6379 (14.88)	550.7500 (56.56)	292 (44.00)	21.5 (25.34)	1.50 (1.00-3.00)	23.9 (18.53)	0.695 (33.37)	-
		健康被験者 （中国人）	180 mg, 反復	6	504.0834 (26.02)	532.1468 (37.65)	314 (20.26)	24.7 (11.32)	2.00 (1.00-3.00)	20.0 (24.30)	0.592 (18.66)	-
	ESP15228	健康被験者 （日本人）	60 mg, 単回	6	10.6318 (22.72)	9.7697 (16.95)	-	0.306 (22.26)	9.00 (4.00-12.00)	20.0 (14.92)	-	0.155 (20.38)
		健康被験者 （日本人）	120 mg, 単回	6	26.3361 (17.98)	22.8050 (19.94)	-	0.671 (24.80)	8.01 (6.00-12.00)	26.6 (16.36)	-	0.152 (3.52)
		健康被験者 （日本人）	180 mg, 単回	6	42.7633 (-)	37.0651 (11.82)	16.0 (10.46)	0.887 (10.04)	8.00 (8.00-12.00)	20.0 (-)	-	0.0994 (21.29)
		健康被験者 （白人）	180 mg, 単回	6	31.4381 (9.05)	27.9786 (19.65)	12.1 (10.45)	0.659 (8.65)	8.00 (6.00-8.00)	22.9 (1.91)	-	0.0968 (16.85)

試験番号	分析対象	対象集団	投与量, 投与方法	例数	AUC_{inf} (h·μg/mL)	AUC_{last} (h·μg/mL)	AUC_{tau} (h·μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	M:P AUC Ratio
		健康被験者 （中国人）	180 mg, 単回	6	37.8399 (30.29)	29.0209 (18.32)	14.5 (18.28)	0.817 (16.29)	10.00 (8.00-12.00)	27.8 (3.71)	-	0.100 (15.49)
		健康被験者 （日本人）	180 mg, 反復	6	111.3167 (-)	116.7928 (21.03)	56.4 (22.64)	3.080 (25.11)	7.00 (6.00-12.00)	28.0 (-)	-	0.152 (29.74)
		健康被験者 （白人）	180 mg, 反復	6	116.5206 (11.99)	117.5686 (42.12)	58.0 (37.92)	2.920 (36.20)	8.00 (6.00-12.00)	23.7 (15.47)	-	0.203 (17.93)
		健康被験者 （中国人）	180 mg, 反復	6	86.6035 (17.36)	101.5475 (54.67)	47.8 (38.66)	2.440 (29.41)	7.00 (3.00-12.00)	24.0 (13.83)	-	0.150 (19.80)
1002-023	ベムペド酸	腎機能正常被験者	180 mg, 単回	6	187 (31.9)	186 (31.9)	-	9.84 (17.4)	3.00 (2.00-12.1)	15.4 (24.1)	1.05 (32.8)	-
		軽度腎機能障害被験者	180 mg, 単回	8	277 (25.5)	274 (25.2)	-	13.8 (20.9)	3.00 (1.00-6.00)	27.3 (76.7)	0.691 (27.8)	-
		中等度腎機能障害被験者	180 mg, 単回	5	432 (50.7)	429 (50.9)	-	9.97 (38.5)	4.00 (2.00-12.0)	49.0 (18.2)	0.505 (47.8)	-
		重度腎機能障害被験者	180 mg, 単回	5	444 (55.5)	442 (55.6)	-	12.3 (35.9)	3.00 (2.00-12.0)	26.0 (27.6)	0.493 (43.9)	-
	ESP15228	腎機能正常被験者	180 mg, 単回	6	33.2 (28.9)	32.4 (29.6)	-	0.621 (21.8)	7.00 (4.00-12.1)	25.7 (40.6)	-	0.182 (19.7)
		軽度腎機能障害被験者	180 mg, 単回	8	58.5 (49.4)	56.4 (47.1)	-	0.864 (27.5)	8.00 (6.00-12.0)	41.2 (76.7)	-	0.209 (35.3)
		中等度腎機能障害被験者	180 mg, 単回	5	85.0 (24.6)	83.7 (24.9)	-	0.830 (9.87)	12.0 (6.00-48.1)	68.9 (21.5)	-	0.219 (27.0)
		重度腎機能障害被験者	180 mg, 単回	5	96.9 (68.2)	96.0 (68.7)	-	0.912 (28.7)	24.0 (12.0-48.4)	31.8 (19.7)	-	0.215 (21.9)
1002-071	ベムペド酸	腎機能正常被験者	180 mg, 単回	10	290 (34.8)	270 (31.4)	-	16.3 (18.5)	2.00 (1.00-3.00)	28.5 (102.6)	0.692 (33.7)	-
		透析中の末期腎不全患者 （透析前投与）	180 mg, 単回	11	474 (58.3)	437 (54.7)	-	14.1 (33.5)	2.00 (1.00-2.00)	68.3 (78.6)	0.527 (63.3)	-
		透析中の末期腎不全患者	180 mg,	10	594	510	-	13.9	2.00	86.0	0.457	-

試験番号	分析対象	対象集団	投与量, 投与方法	例数	AUC_{inf} (h·μg/mL)	AUC_{last} (h·μg/mL)	AUC_{tau} (h·μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	M:P AUC Ratio
		（透析後投与）	単回		(70.3)	(52.9)		(27.5)	(1.00-6.00)	(122.4)	(64.5)	
	ESP15228	腎機能正常被験者	180 mg, 単回	10	46.5 (44.3)	37.6 (28.4)	-	0.773 (18.4)	8.00 (6.00-12.00)	45.8 (117.7)	-	0.142 (10.6)
		透析中の末期腎不全患者 （透析前投与）	180 mg, 単回	11	167 (109.7)	111 (79.1)	-	0.709 (34.2)	12.00 (8.00-120.20)	136 (107.7)	-	0.229 (44.0)
		透析中の末期腎不全患者 （透析後投与）	180 mg, 単回	10	177 (111.3)	135 (88.8)	-	0.902 (39.0)	12.00 (8.00-96.40)	94.2 (103.3)	-	0.230 (42.3)
	ベムペド酸グルクロニド	腎機能正常被験者	180 mg, 単回	10	143 (48.4)	134 (46.0)	-	5.67 (49.5)	4.00 (3.00-8.00)	25.9 (66.6)	-	0.330 (35.8)
		透析中の末期腎不全患者 （透析前投与）	180 mg, 単回	11	440 (60.5)	393 (56.4)	-	4.74 (33.5)	6.00 (2.00-24.00)	68.6 (78.2)	-	0.616 (45.0)
		透析中の末期腎不全患者 （透析後投与）	180 mg, 単回	10	852 (131.9)	547 (75.5)	-	6.02 (30.0)	10.00 (4.00-24.00)	157 (184.8)	-	0.703 (50.0)
1002-032	ベムペド酸	肝機能正常被験者	180 mg, 単回	8	273 (25.6)	271 (25.6)	-	15.4 (32.5)	2.50 (1.00-4.00)	27.2 (62.9)	0.702 (26.8)	-
		軽度肝機能障害被験者	180 mg, 単回	8	214 (28.2)	213 (28.3)	-	13.3 (20.0)	2.00 (2.00-3.00)	25.3 (67.2)	0.896 (24.8)	-
		中等度肝機能障害被験者	180 mg, 単回	8	232 (36.9)	231 (37.2)	-	13.2 (30.2)	3.00 (2.00-4.02)	20.7 (69.9)	0.851 (29.4)	-
	ESP15228	肝機能正常被験者	180 mg, 単回	8	48.0 (31.0)	47.1 (31.1)	-	0.920 (24.4)	8.00 (8.00-12.00)	31.2 (36.3)	-	0.176 (18.4)
		軽度肝機能障害被験者	180 mg, 単回	8	37.1 (35.7)	36.3 (35.8)	-	0.805 (28.0)	8.00 (6.00-8.18)	29.2 (48.3)	-	0.176 (30.4)
		中等度肝機能障害被験者	180 mg, 単回	8	33.5 (51.3)	32.3 (50.0)	-	0.722 (32.5)	10.00 (6.00-12.00)	30.1 (72.1)	-	0.145 (46.5)
1002-012	ベムペド酸	健康被験者 （シンバスタチン20 mg単回併用）	240 mg, 反復	12	-	-	464.638 (38.4)	34.992 (32.4)	2.000 (1.000-6.000)	-	9.630[b] (32.5)	-
		健康被験者	240 mg,	12	-	-	437.964	32.400	2.000	-	10.916[b]	-

試験番号	分析対象	対象集団	投与量,投与方法	例数	AUC_{inf} (h·μg/mL)	AUC_{last} (h·μg/mL)	AUC_{tau} (h·μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	M:P AUC Ratio
		（プラバスタチン40 mg単回併用）	反復				(56.4)	(40.8)	(1.500-3.000)		(34.5)	
		健康被験者（ロスバスタチン10 mg単回併用）	240 mg,反復	11	-	-	372.708 (43.1)	30.082 (31.2)	3.000 (1.500-3.000)	-	12.525[b] (39.2)	-
	ESP15228	健康被験者（シンバスタチン20 mg単回併用）	240 mg,反復	12	-	-	77.861 (40.5)	4.145 (39.4)	6.000 (5.000-18.000)	-	-	0.173 (23.4)
		健康被験者（プラバスタチン40 mg単回併用）	240 mg,反復	12	-	-	66.801 (50.2)	3.708 (41.1)	6.000 (2.000-18.000)	-	-	0.157 (13.0)
		健康被験者（ロスバスタチン10 mg単回併用）	240 mg,反復	11	-	-	64.605 (29.8)	3.412 (23.3)	8.000 (5.000-10.000)	-	-	0.186 (29.8)
1002-037	ベムペド酸	健康被験者（アトルバスタチン80 mg単回併用）	180 mg,反復	12	-	-	348 (27.5)	27.3 (25.6)	1.50 (1.00-4.03)	-	0.561 (31.8)	-
		健康被験者（シンバスタチン40 mg単回併用）	180 mg,反復	12	-	-	276 (23.4)	24.7 (28.3)	2.00 (1.00-3.00)	-	0.687 (23.7)	-
		健康被験者（プラバスタチン80 mg単回併用）	180 mg,反復	12	-	-	289 (36.6)	23.7 (23.6)	2.00 (1.00-3.00)	-	0.707 (37.0)	-
		健康被験者（ロスバスタチン40 mg単回併用）	180 mg,反復	12	-	-	264 (48.8)	21.9 (43.8)	1.75 (1.00-4.00)	-	0.805 (37.9)	-
	ESP15228	健康被験者（アトルバスタチン80 mg単回併用）	180 mg,反復	12	-	-	70.7 (34.0)	3.67 (30.4)	6.00 (4.00-10.00)	-	-	-

試験番号	分析対象	対象集団	投与量,投与方法	例数	AUC_{inf} (h·μg/mL)	AUC_{last} (h·μg/mL)	AUC_{tau} (h·μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	M:P AUC Ratio
		健康被験者（シンバスタチン40 mg単回併用）	180 mg, 反復	12	-	-	50.6 (31.4)	2.76 (29.5)	8.00 (4.00-12.00)	-	-	-
		健康被験者（プラバスタチン80 mg単回併用）	180 mg, 反復	12	-	-	50.6 (44.1)	2.74 (37.2)	6.00 (4.05-12.00)	-	-	-
		健康被験者（ロスバスタチン40 mg単回併用）	180 mg, 反復	12	-	-	49.0 (39.8)	2.69 (34.2)	5.50 (5.00-12.00)	-	-	-
1002-017	ベムペド酸	健康被験者（経口避妊薬単回併用）	180 mg, 反復	16	-	-	381.0882 (34.5)	26.71 (29.8)	2.00 (0.92-6.00)	-	0.52723 (34.5)	-
	ESP15228	健康被験者（経口避妊薬単回併用）	180 mg, 反復	16	-	-	72.1635 (43.1)	3.803 (38.8)	8.00 (2.00-12.00)	-	-	-
1002-031	ベムペド酸	健康被験者	180 mg, 単回	20	198 (18.0)	196 (17.7)	-	12.2 (24.3)	3.00 (2.00-6.00)	17.4 (26.5)	0.935 (17.0)	-
		健康被験者（定常状態プロベネシド併用）	180 mg, 単回	19	357 (28.3)	337 (26.2)	-	15.0 (23.3)	3.00 (2.00-6.00)	25.9 (40.3)	0.549 (30.8)	-
	ESP15228	健康被験者	180 mg, 単回	20	37.4 (22.5)	35.2 (19.2)	-	0.790 (18.9)	10.00 (8.00-12.00)	24.6 (34.5)	-	0.189 (12.1)
		健康被験者（定常状態プロベネシド併用）	180 mg, 単回	19	71.0 (26.8)	70.2 (27.6)	-	1.18 (26.2)	8.02 (6.00-23.95)	39.8 (39.7)	-	0.219 (9.9)
1002 FDC-049	ベムペド酸	健康被験者	180 mg, 単回	20	221 (47.4)	218 (45.2)	-	13.6 (24.8)	3.00 (1.00-10.00)	16.3 (34.3)	0.951 (37.1)	-
		健康被験者（定常状態エゼチミブ併用）	180 mg, 単回	19	233 (46.0)	227 (42.9)	-	14.3 (21.3)	3.00 (1.00-4.00)	17.4 (38.3)	0.908 (38.3)	-
	ESP15228	健康被験者	180 mg,	20	37.3	35.5	-	0.830	12.00	23.2	-	-

試験番号	分析対象	対象集団	投与量,投与方法	例数	AUC_{inf} (h·μg/mL)	AUC_{last} (h·μg/mL)	AUC_{tau} (h·μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[a] (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	M:P AUC Ratio
			単回		(45.1)	(43.1)		(29.8)	(6.00-12.00)	(37.7)		
		健康被験者（定常状態エゼチミブ併用）	180 mg, 単回	19	36.9 (37.6)	37.2 (47.7)	-	0.832 (31.1)	8.00 (6.00-23.92)	27.1 (44.2)	-	-
1002-007	ベムペド酸	高LDLコレステロール血症患者（定常状態アトルバスタチン10 mg併用）	240 mg, 反復	39	-	-	504.748 (42.7)	35.328 (33.4)	2.000 (1.000-8.000)	-	0.551 (42.8)	-
	ESP15228	高LDLコレステロール血症患者（定常状態アトルバスタチン10 mg併用）	240 mg, 反復	39	-	-	82.396 (54.6)	4.316 (53.0)	6.000 (2.000-12.000)	-	-	-
1002-035	ベムペド酸	高LDLコレステロール血症患者（定常状態アトルバスタチン80 mg併用）	180 mg, 反復	41	-	-	358 (34.6)	25.7 (27.5)	1.98 (0-6.00)	-	9.45[b] (37.4)	-
	ESP15228	高LDLコレステロール血症患者（定常状態アトルバスタチン80 mg併用）	180 mg, 反復	41	-	-	53.6 (49.6)	3.04 (49.4)	6.00 (2.00-12.0)	-	-	-
1002-013	ベムペド酸	2型糖尿病患者（定常状態メトホルミン併用）	180 mg, 反復	19	-	-	327.2381 (34.5)	22.7737 (27.7)	2.000 (0.48-12.0)	17.623 (14.0)	0.5978 (26.9)	-
	ESP15228	2型糖尿病患者（定常状態メトホルミン併用）	180 mg, 反復	19	-	-	55.0278 (48.7)	2.7968 (44.1)	4.000 (1.98-16.00)	16.539 (-)	-	0.16739 (28.1)

Values are Mean (CV%).

[a] Median (Min-Max) for t_{max}.

[b] CL/F in 1002-001, 1002-002, 1002-004, 1002-011, 1002-012, 1002-023 and 1002-035 are reported in mL/min.

＜資料番号5.3.3.1-01：Table 14.2.2.1及びTable 14.2.2.2，資料番号5.3.3.1-02：Table 14.2.2.2.1及びTable 14.2.2.2.2，資料番号5.3.4.1-01：Table 14.2.2.1，資料番号5.3.4.1-02：Table 14.2.2.1及びTable 14.2.2.2，資料番号5.3.4.1-03：Table 14.2.2.1及びTable 14.2.2.2，資料番号5.3.3.3-01：Table14.2.2.1，Table14.2.2.2，Table14.2.2.3及びTable14.2.2.4，資料番号5.3.5.3-05：表 4-1，資料番号5.3.3.3-03：Table 14.2.9，Table 14.2.10，Table 14.2.11及びTable 14.2.12，資料番号5.3.3.3-04：Table 14.2.10，Table 14.2.11，Table 14.2.12，資料番号5.3.3.4-01：Table 14.2.6.1及びTable 14.2.6.2，資料番号5.3.3.4-04：Table 14.2.49及びTable 14.2.50，資料番号5.3.3.4-02：Table 14.2.11及びTable 14.2.13，資料番号5.3.3.4-03：Table 14.2.11，Table 14.2.12，Table 14.2.13及びTable 14.2.14，資料番号5.3.3.4-05：Table 14.2.31，Table 14.2.32，Table 14.2.33及びTable 14.2.34，資料番号5.3.4.2-01：Table 14.2.8.1及びTable 14.2.8.2，資料番号5.3.4.2-02：Table 14.2.1.2-2，資料番号5.3.4.2-03：Table 14.2.3.2及びTable 14.2.3.3より作成＞

2.7.2.6 参考文献

1 SEARCH Collaborative Group, Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. Lancet. 2010;376(9753):1658-69.

2 Silva M, Matthews ML, Jarvis C, Nolan NM, Belliveau P, Malloy M, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. Clin Ther. 2007;29(2):253-60.

3 Cham S, Evans MA, Denenberg JO, Golomb BA. Statin-associated muscle-related adverse effects: a case series of 354 patients. Pharmacotherapy. 2010;30(6):541-53.

4 van Staa TP, Carr DF, O'Meara H, McCann G, Pirmohamed M. Predictors and outcomes of increases in creatine phosphokinase concentrations or rhabdomyolysis risk during statin treatment. Br J Clin Pharmacol. 2014;78(3):649-59.

5 SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. N Engl J Med. 2008;359(8):789-99.

6 Elsby R, Hilgendorf C, Fenner K. Understanding the critical disposition pathways of statins to assess drug-drug interaction risk during drug development: it's not just about OATP1B1. Clin Pharmacol Ther. 2012;92(5):584-98.

7 Keskitalo JE, Zolk O, Fromm MF, Kurkinen KJ, Neuvonen PJ, Niemi M. ABCG2 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. Clin Pharmacol Ther. 2009;86(2):197-203.

8 Simonson SG, Raza A, Martin PD, Mitchell PD, Jarcho JA, Brown CD, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics in heart transplant recipients administered an antirejection regimen including cyclosporine. Clin Pharmacol Ther. 2004;76(2):167-77.

9 Hermann M, Asberg A, Christensen H, Holdaas H, Hartmann A, Reubsaet JL. Substantially elevated levels of atorvastatin and metabolites in cyclosporine-treated renal transplant recipients. Clin Pharmacol Ther. 2004;76(4):388-91.

10 Pravachol (pravastatin sodium) US Package Insert. Bristol-Myers Squibb Company Aug 2020.

11 Ichimaru N, Takahara S, Kokado Y, Wang JD, Hatori M, Kameoka H, et al. Changes in lipid metabolism and effect of simvastatin in renal transplant recipients induced by cyclosporine or tacrolimus. Atherosclerosis. 2001;158(2):417-23.

12 Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. Br J Pharmacol. 2009;158(3):693-705.

13 Prueksaritanont T, Subramanian R, Fang X, Bennett MA, QIU Y, Lin JH, et al. Glucuronidation of statins in animals and humans: a novel mechanism of statin lactonization. Drug Metab Dispos. 2002;30(5):505-12.

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）

2.7.3 臨床的有効性

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 4
2.7.3 臨床的有効性 6
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験 6
2.7.3.1.2 国内試験の概略 8
2.7.3.1.2.1 対象患者 12
2.7.3.1.2.2 試験デザイン 13
2.7.3.1.2.3 評価項目 16
2.7.3.1.2.4 有効性の統計解析 17
2.7.3.1.3 海外試験の概略 20
2.7.3.1.3.1 海外第 III 相 Pivotal 試験（1002-047，1002-040，1002-046，1002-048） 20
2.7.3.1.3.2 CVOT 試験（1002-043） 25
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 26
2.7.3.2.1 国内試験 26
2.7.3.2.1.1 用量検討試験（346-102-00001） 26
2.7.3.2.1.2 検証試験（346-102-00002） 27
2.7.3.2.1.3 長期試験（346-102-00003） 27
2.7.3.2.2 海外試験 27
2.7.3.2.2.1 High CV Risk/Long-Term 試験（1002-047） 27
2.7.3.2.2.2 High CV Risk/Long-Term 試験（1002-040） 28
2.7.3.2.2.3 No or Low-Dose Statin 試験（1002-046） 29
2.7.3.2.2.4 No or Low-Dose Statin 試験（1002-048） 29
2.7.3.2.2.5 OLE 試験（1002-050） 30
2.7.3.2.2.6 CVOT 試験（1002-043） 30
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 32
2.7.3.3.1 試験対象集団 32
2.7.3.3.1.1 選択・除外基準の比較 32
2.7.3.3.1.2 被験者の内訳 33
2.7.3.3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 38
2.7.3.3.1.4 投与状況 49

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の検討 50
2.7.3.3.2.1 主要評価項目：LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率 50
2.7.3.3.2.2 副次的評価項目：non-HDL-C，TC，apo B，hs-CRP，及び HbA1c のベースラインから Week 12 までの変化率 60
2.7.3.3.2.3 副次的評価項目：Week 12 の LDL-C が脂質管理目標値に達した被験者の割合 66
2.7.3.3.2.4 心血管イベント 67
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 69
2.7.3.3.3.1 国内試験 69
2.7.3.3.3.2 海外試験 73
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 74
2.7.3.4.1 推奨用法の妥当性 74
2.7.3.4.2 推奨用量の妥当性 74
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 76
2.7.3.5.1 国内試験 76
2.7.3.5.2 海外試験 76
2.7.3.5.3 まとめ 77
2.7.3.6 付録 78
2.7.3.7 参考文献 91

略号一覧

略号	省略していない表現
AUC	Area under the plasma concentration-time curve　血漿中濃度 - 時間曲線下面積
ANCOVA	Analysis of covariance　共分散分析
apo B	Apolipoprotein B　アポリポ蛋白 B
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease　アテローム動脈硬化性心血管疾患
BA	Bempedoic acid　ベムペド酸
BID	Twice daily (or 2 times a day)　1 日 2 回投与
BMI	Body mass index　肥満指数
CHD	Coronary heart disease 冠動脈心疾患
CI	Confidence interval　信頼区間
CN	conventional units
C_{max}	Maximum plasma concentration　最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019　新型コロナウイルス感染症
CV	Cardiovascular　心血管の
CVOT	Cardiovascular outcomes trial　心血管アウトカム試験
eGFR	Estimated glomerular filtration rate　推算糸球体濾過量
ETC-1002	ベムペド酸の開発コード
FAS	Full analysis set　最大の解析対象集団
HbA1c	Hemoglobin A1c　ヘモグロビン A1c
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol　高比重リポ蛋白コレステロール
HeFH	Heterozygous familial hypercholesterolemia　家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体
hs-CRP	High-sensitivity C-reactive protein　高感度 C 反応性蛋白
ISE	Integrated summary of efficacy
IMP	Investigational medicinal product　治験薬
IVRS	Interactive voice response system　音声自動応答システム
LDL	Low-density lipoprotein　低比重リポ蛋白
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol　低比重リポ蛋白コレステロール
LMT	Lipid-modifying therapy 脂質改善療法
LOCF	Last observation carried forward　最終観測値をそれ以降の値に外挿する方法
LS	Least squares　最小二乗
MACE	Major adverse cardiovascular event　主要心血管イベント
MAR	Missing at random
Max	Maximum　最大値
MDRD	Modification of diet in renal disease　腎臓病での食事の改善
MI	Myocardial infarction　心筋梗塞

Min	Minimum　最小値
MMRM	Mixed-model repeated measures　混合モデル反復測定法
non-HDL-C	Non-high-density lipoprotein cholesterol　非高比重リポ蛋白コレステロール
OC	Observed cases　観察された症例
OLE	Open-label extension　非盲検継続投与
Pbo	Placebo　プラセボ
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9　プロ蛋白質転換酵素サブチリシン/ケキシン 9 型
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor　ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体
SAP	Statistical analysis plan　統計解析計画書
SD	Standard deviation　標準偏差
SE	Standard error　標準誤差
TC	Total cholesterol　総コレステロール
TG	Triglyceride　トリグリセリド
US	United States　米国

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験

有効性の評価資料は，国内で実施した高 LDL コレステロール血症患者を対象とした用量検討試験（346-102-00001），検証試験（346-102-00002），及び長期試験（346-102-00003）の 3 試験とし，これらの成績を用いて高 LDL コレステロール血症患者でのベムペド酸の有効性を評価した。用量検討試験（346-102-00001）及び検証試験（346-102-00002）はスタチン効果不十分患者（スタチン及び必要な患者では他の薬剤との併用療法を実施しても LDL コレステロールのコントロールが不十分である患者）及びスタチン不耐患者（スタチン服用により安全性上の問題が生じ，その後服用中止又は減量後に問題が解消された経験を有する患者）を対象とし，長期試験（346-102-00003）はスタチン効果不十分患者及びスタチンによる治療が困難な患者（スタチン服用により安全性上の問題が生じ，その後服用中止又は減量後に問題が解消された経験を有する，もしくはスタチンの服用又は増量に伴い安全性上の問題が生じる懸念を有する患者）を対象とした。

海外で実施した高 LDL コレステロール血症患者を対象とした第 III 相 6 試験を有効性の参考資料とした。その内訳は，海外第 III 相 Pivotal 試験（1002-047，1002-040，1002-046，1002-048），OLE 試験（1002-050），CVOT 試験（1002-043）である。

米国での承認申請時には，海外第 III 相 Pivotal 試験（1002-047，1002-040，1002-046，1002-048）の成績を中心に審査が行われ，承認が得られた。本概要では主な有効性評価の参考資料として，米国申請で用いられた海外第 III 相 Pivotal 試験の統合解析の結果を提示した（資料番号 5.3.5.3-03 ISE 参照）。海外第 III 相 Pivotal 試験の統合解析は，最大耐用量のスタチンによる基礎治療を受けている集団を対象とした High CV Risk/Long-Term の 1002-047 試験，1002-040 試験の結果，及びスタチン不使用又は低用量スタチンによる基礎治療を受けている集団を対象とした No or Low-Dose Statin の 1002-046 試験，1002-048 試験の結果をそれぞれ統合した。これら High CV Risk/Long-Term の統合（以降，High-Risk/Long-Term 統合）解析をスタチン効果不十分患者での結果，No or Low-Dose Statin の統合（以降，No or Low-Dose Statin 統合）解析をスタチン不耐患者での結果とみなし，基礎治療別のベムペド酸の高 LDL コレステロール血症患者に対する有効性の違いを検討する参考資料とした。また，効果の持続の参考資料として，治験薬の投与期間が 24 週間の 1002-046 試験，52 週間の 1002-047 試験及び 1002-040 試験，78 週間の OLE 試験（1002-050），及び最長 72 ヵ月間の CVOT 試験（1002-043）の個々の試験成績を提示した。さらに，心血管イベントの抑制の評価として，CVOT 試験（1002-043）の試験成績を提示した。

本概要でベムペド酸の有効性評価に用いた 9 試験の試験の一覧を表 2.7.3.1.1-1 に示した。

表 2.7.3.1.1-1　　有効性評価に用いた試験の一覧

資料番号 （相）	試験略名（試験番号）	対象患者	投与量	投与期間	有効性解析 対象例数
国内試験（評価資料）					
5.3.5.1-01 （III）	検証試験（346-102-00002）	高 LDL コレステロール血症患者 （スタチン効果不十分/不耐）	180 mg/日	12 週間 （治療期）	ベムペド酸群：48 例 プラセボ群：48 例
5.3.5.1-02 （II）	用量検討試験（346-102-00001）	高 LDL コレステロール血症患者 （スタチン効果不十分/不耐）	60 mg/日 120 mg/日 180 mg/日	12 週間 （治療期）	ベムペド酸 60 mg 群：45 例 ベムペド酸 120 mg 群：46 例 ベムペド酸 180 mg 群：48 例 プラセボ群：47 例
5.3.5.2-01 （III）	長期試験（346-102-00003）	高 LDL コレステロール血症患者 （スタチン効果不十分/スタチンによる治療が困難 [a]）	180 mg/日	52 週間	130 例： 新規例：101 例 継続例：29 例 [b]
海外試験（参考資料）					
5.3.5.1-03 （III）	High CV Risk/Long-Term 試験 （1002-047）	高 LDL コレステロール血症患者 （最大耐用量のスタチン投与 [c]）	180 mg/日	52 週間 （治療期）	ベムペド酸群：522 例 プラセボ群：257 例
5.3.5.1-04 （III）	High CV Risk/Long-Term 試験 （1002-040）	高 LDL コレステロール血症患者 （最大耐用量のスタチン投与 [c]）	180 mg/日	52 週間 （治療期）	ベムペド酸群：1488 例 プラセボ群：742 例
5.3.5.1-05 （III）	No or Low-Dose Statin 試験 （1002-046）	高 LDL コレステロール血症患者 （スタチン不耐）	180 mg/日	24 週間 （治療期）	ベムペド酸群：234 例 プラセボ群：111 例
5.3.5.1-06 （III）	No or Low-Dose Statin 試験 （1002-048）	高 LDL コレステロール血症患者 （スタチン不耐）	180 mg/日	12 週間 （治療期）	ベムペド酸群：181 例 プラセボ群：88 例
5.3.5.2-02 （III）	OLE 試験（1002-050）	高 LDL コレステロール血症患者 （最大耐用量のスタチン投与 [c]）	180 mg/日	78 週間	1462 例： ベムペド酸群からの継続例：970 例 [d] プラセボ群からの継続例：492 例 [e]
5.3.5.1-07 （III）	CVOT 試験（1002-043）	高 LDL コレステロール血症患者 （スタチン不耐）	180 mg/日	最短 24 ヵ月から 最長 72 ヵ月間 （治療期）	ベムペド酸群：6992 例 プラセボ群：6978 例

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

[b] 検証試験（346-102-00002）からの継続例。

[c] 本概要ではスタチン効果不十分患者として扱った。

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

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

2.7.3.1.2　　国内試験の概略

国内で，本剤の有効性を検討した試験は，用量検討試験（346-102-00001），検証試験（346-102-00002），及び長期試験（346-102-00003）である。国内 3 試験の試験概要を表 2.7.3.1.2-1 に示した。

表 2.7.3.1.2-1　　有効性評価に用いた試験の概要（国内試験）

試験略名	用量検討試験（346-102-00001）	検証試験（346-102-00002）	長期試験（346-102-00003）
試験番号 ＜資料番号＞	346-102-00001 試験 ＜5.3.5.1-02＞	346-102-00002 試験 ＜5.3.5.1-01＞	346-102-00003 試験 ＜5.3.5.2-01＞
主目的	LDL-C のコントロールが不十分な高 LDL コレステロール血症患者を対象にベムペド酸 60 mg，120 mg，180 mg 又はプラセボを 12 週間投与し，有効性を確認する。ベムペド酸の用量反応性を確認し，第 III 相試験で用いる用量を検討する。	LDL-C のコントロールが不十分な高 LDL コレステロール血症患者を対象にベムペド酸 180 mg を 12 週間投与し，プラセボに対する優越性を検証する。	LDL-C のコントロールが不十分な高 LDL コレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸 180 mg を 52 週間投与した際の安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験		多施設共同，非盲検，非対照，長期試験
対象患者	高 LDL コレステロール血症患者 （主な選択基準） • 同意取得時点で 20 歳以上 75 歳未満の男女 • スタチン効果不十分又はスタチン不耐の患者 • スクリーニング及び治療期開始 1 週間前の検査時に表 2.7.3.1.2-2 に示す条件及び LDL-C 値を満たす患者 • スクリーニング時の空腹時 TG が 400 mg/dL 未満 • スクリーニング時の BMI が 18 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満	高 LDL コレステロール血症患者 （主な選択基準） • 同意取得時点で 18 歳以上 85 歳以下の男女 • スタチン効果不十分又はスタチン不耐の患者 • スクリーニング及び治療期開始 1 週間前の検査時に表 2.7.3.1.2-2 に示す条件及び LDL-C 値を満たす患者 • スクリーニング時の空腹時 TG が 400 mg/dL 未満	高 LDL コレステロール血症患者 （主な選択基準） • 同意取得時点で 18 歳以上 85 歳以下の男女 • スタチン効果不十分又はスタチンによる治療が困難な患者 • スクリーニング時に表 2.7.3.1.2-2 に示す条件及び LDL-C 値を満たす患者 • スクリーニング時の空腹時 TG が 400 mg/dL 未満

試験略名	用量検討試験（346-102-00001）	検証試験（346-102-00002）	長期試験（346-102-00003）
試験番号 ＜資料番号＞	346-102-00001 試験 ＜5.3.5.1-02＞	346-102-00002 試験 ＜5.3.5.1-01＞	346-102-00003 試験 ＜5.3.5.2-01＞
用法・用量	治療期（二重盲検） ベムペド酸 180 mg 群：ベムペド酸 60 mg 錠 3 錠を 1 日 1 回経口投与 ベムペド酸 120 mg 群：ベムペド酸 60 mg 錠 2 錠及びプラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与 ベムペド酸 60 mg 群：ベムペド酸 60 mg 錠 1 錠及びプラセボ錠 2 錠を 1 日 1 回経口投与 プラセボ群：プラセボ錠 3 錠を 1 日 1 回経口投与	治療期（二重盲検） ベムペド酸群：ベムペド酸 180 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与 プラセボ群：プラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与	ベムペド酸 180 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与
高コレステロール血症治療薬	高コレステロール血症治療薬はスクリーニングの 4 週間以上前（フィブラート系薬剤及び選択的 PPARαモジュレーターはスクリーニングの 6 週間以上前）から，種類及び用法・用量を固定して継続投与し，治療期中変更は行わないこととした。PCSK9 阻害剤はスクリーニングの 4 週間前から治療期の検査終了時まで使用不可とした。	高コレステロール血症治療薬はスクリーニングの 4 週間以上前（フィブラート系薬剤及び選択的 PPARαモジュレーターはスクリーニングの 6 週間以上前）から，種類及び用法・用量を固定して継続投与し，治療期中変更は行わないこととした。PCSK9 阻害剤はスクリーニングの 4 ヵ月前から治療期の検査終了時まで使用不可とした。	高コレステロール血症治療薬はスクリーニングの 4 週間以上前（フィブラート系薬剤及び選択的 PPARαモジュレーターはスクリーニングの 6 週間以上前，PCSK9 阻害剤はスクリーニングの 3 ヵ月以上前）から，種類及び用法・用量の変更は行わずに継続投与し，原則治療期中変更は行わないこととした[a]。
投与期間	治療期（二重盲検）：12 週間		治療期：52 週間

<table>
<tr><td>試験略名</td><td>用量検討試験（346-102-00001）</td><td>検証試験（346-102-00002）</td><td>長期試験（346-102-00003）</td></tr>
<tr><td>試験番号
＜資料番号＞</td><td>346-102-00001 試験
＜5.3.5.1-02＞</td><td>346-102-00002 試験
＜5.3.5.1-01＞</td><td>346-102-00003 試験
＜5.3.5.2-01＞</td></tr>
<tr><td rowspan="2">有効性評価項目</td><td colspan="2">主要評価項目：
LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率</td><td rowspan="2">主な有効性評価項目：
• LDL-C のベースラインから Week 52 までの変化率
• non-HDL-C，TC，apo B，hs-CRP，及び HbA1c のベースラインから Week 52 までの変化率
• Week 52 の LDL-C がリスク区分別の脂質管理目標値[b]［100 mg/dL 未満（冠動脈疾患の既往又は HeFH），120 mg/dL 未満（高リスク）又は 140 mg/dL 未満（中リスク）］に達した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>副次的評価項目：
• HDL-C，non-HDL-C，TC，TG，apo B，hs-CRP，及び HbA1c のベースラインから Week 12 までの変化率
• Week 12 の LDL-C がリスク区分別の脂質管理目標値[b]［100 mg/dL 未満（冠動脈疾患の既往又は HeFH），120 mg/dL 未満（高リスク）又は 140 mg/dL 未満（中リスク）］に達した被験者の割合及び 70 mg/dL 未満に達した被験者の割合</td><td>副次的評価項目：
• non-HDL-C，TC，apo B，hs-CRP，及び HbA1c のベースラインから Week 12 までの変化率
• Week 12 の LDL-C がリスク区分別の脂質管理目標値[b]［100 mg/dL 未満（冠動脈疾患の既往又は HeFH），120 mg/dL 未満（高リスク）又は 140 mg/dL 未満（中リスク）］に達した被験者の割合</td></tr>
<tr><td>最大の解析対象集団（FAS）/有効性解析対象集団</td><td>186 例（ベムペド酸 60 mg 群：45 例，ベムペド酸 120 mg 群：46 例，ベムペド酸 180 mg 群：48 例，プラセボ群：47 例）</td><td>96 例（ベムペド酸群：48 例，プラセボ群：48 例）</td><td>130 例（新規例：101 例，継続例：29 例）</td></tr>
<tr><td>安全性解析対象集団</td><td>188 例（ベムペド酸 60 mg 群：47 例，ベムペド酸 120 mg 群：46 例，ベムペド酸 180 mg 群：48 例，プラセボ群：47 例）</td><td>96 例（ベムペド酸群：48 例，プラセボ群：48 例）</td><td>130 例（新規例：101 例，継続例：29 例）</td></tr>
</table>

[a] 治験期間中原則として用量の変更は不可としたが，Week 12 以降，動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版の脂質管理目標値（表 2.7.3.1.2-2 参照）に達しておらず，治験担当医師より更なる治療が必要かつ，安全性上問題がないと判断された場合には，用量増量又は他の高コレステロール血症治療薬の併用投与開始を許容した。

[b] 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版で規定されている値（表 2.7.3.1.2-2 参照）。

2.7.3.1.2.1　対象患者

用量検討試験（346-102-00001），検証試験（346-102-00002），及び長期試験（346-102-00003）の対象となる患者の LDL-C 値の基準は，動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版[1]を参照し 3 試験で共通であった。その基準を表 2.7.3.1.2-2 に示した。

表 2.7.3.1.2-2　　国内（患者対象）試験の LDL-C 値の基準

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

[a] 長期試験（346-102-00003）はスクリーニング時のみの値とする。なお用量検討試験（346-102-00001）では Friedewald 式，検証試験（346-102-00002）及び長期試験（346-102-00003）では直接法に基づき測定した値を採用した。

(1)　用量検討試験（346-102-00001）

用量検討試験（346-102-00001）では，表 2.7.3.1.2-2 に示した条件を満たす LDL-C のリスク区分別脂質管理目標値を達成できていない，スタチン効果不十分又はスタチン不耐の日本人高 LDL コレステロール血症患者を対象とした。また，年齢は同意取得時に 20 歳以上 75 歳未満とし，スクリーニング時の空腹時 TG は 400 mg/dL 未満，BMI は 18 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満とした。選択基準，除外基準の詳細は治験総括報告書（資料番号 5.3.5.1-02，「9.3.1 Inclusion Criteria」及び「9.3.2 Exclusion Criteria」参照）に示した。

(2)　検証試験（346-102-00002）

検証試験（346-102-00002）では用量検討試験（346-102-00001）と同様の基準である日本人高

LDL コレステロール血症患者を対象とした。また，年齢は同意取得時に 18 歳以上 85 歳以下とし，スクリーニング時の空腹時 TG は 400 mg/dL 未満とした。選択基準，除外基準の詳細は治験総括報告書（資料番号 5.3.5.1-01，「9.3.1 選択基準」及び「9.3.2 除外基準」参照）に示した。

(3) 長期試験（346-102-00003）

長期試験（346-102-00003）では検証試験（346-102-00002）から継続して組入れられる患者（継続例）及び新規に組入れられる日本人高 LDL コレステロール血症患者（新規例）を対象とした。新規例に関しては，用量検討試験（346-102-00001）及び検証試験（346-102-00002）と同様の LDL-C のリスク区分別脂質管理目標値を達成できていない，スタチン効果不十分又はスタチンによる治療が困難な患者を対象とした。また，年齢は同意取得時に 18 歳以上 85 歳以下とし，スクリーニング期の空腹時の TG は 400 mg/dL 未満とした。選択基準，除外基準の詳細は治験総括報告書（資料番号 5.3.5.2-01，「9.3.1 選択基準」及び「9.3.2 除外基準」参照）に示した。なお，実際に組入れられたスタチンによる治療が困難な被験者 27 例は，すべてスタチン不耐であった（資料番号 5.3.5.2-01，16.4 参照）。よって，本集団の成績はスタチン不耐患者の結果とみなすこととした。

2.7.3.1.2.2 試験デザイン

(1) 用量検討試験（346-102-00001）

用量検討試験（346-102-00001）はスタチン及び/又はスタチン以外の高コレステロール血症治療薬を投与中のコントロールが不十分な高 LDL コレステロール血症患者を対象とし，ベムペド酸の有効性及び用量反応性を確認することを主目的とした，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であった。試験デザインの概略図を図 2.7.3.1.2-1 に示した。

本治験はスクリーニング期，placebo run-in 期，治療期，及び後観察期から構成された。

スクリーニング期で適格と判断された被験者は，placebo run-in 期へ移行した。同意取得前より服用している高コレステロール血症治療薬の種類及び用法・用量は，治療期終了時まで変更せずに継続した。

4 週間の placebo run-in 期では，単盲検下でプラセボ錠を 1 日 1 回経口投与した。4 週間の placebo run-in 期での安全性に問題がなく，筋障害関連の有害事象の発現が認められなかった被験者で除外基準に抵触しないと治験責任又は分担医師に判断された被験者は，ベムペド酸 60 mg 群，120 mg 群，180 mg 群，又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1：1 の割合で無作為に割付けられ，治療期へ移行した。

12 週間の治療期では，二重盲検下でベムペド酸（60 mg/日，120 mg/日，又は 180 mg/日）又はプラセボのいずれかを 1 日 1 回経口投与した。

後観察期として，治験薬の最終投与 28 日後の来院時に規定された観察・検査を実施した。

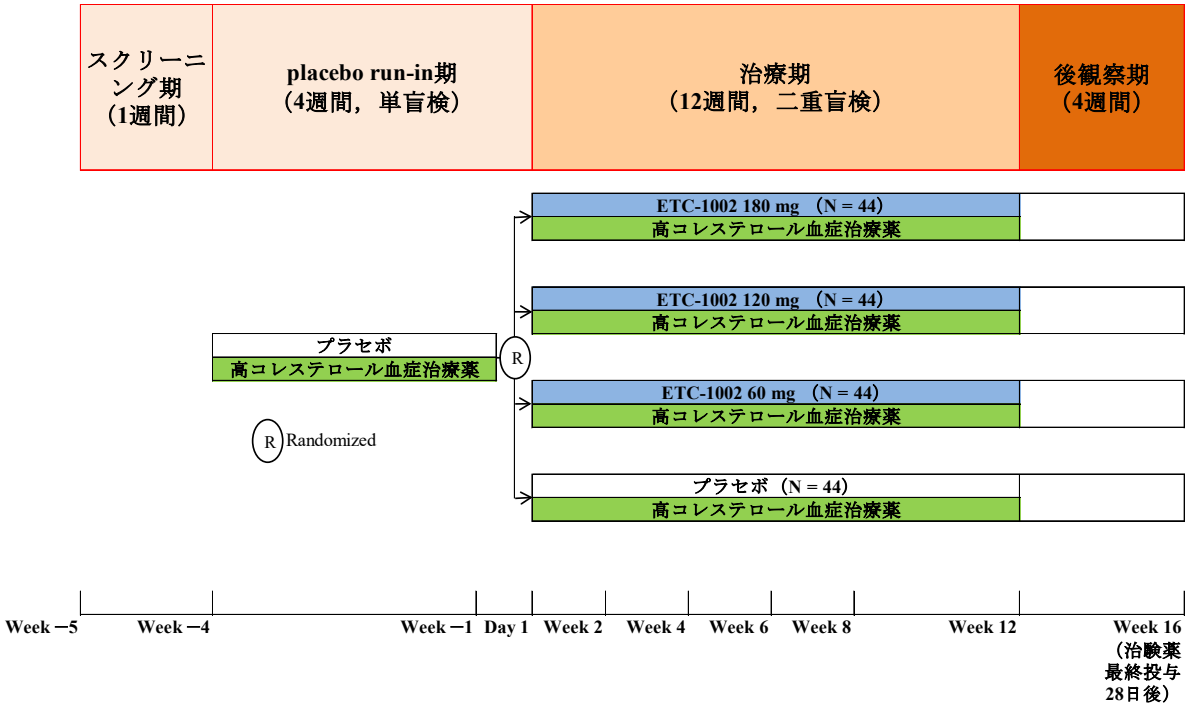


図 2.7.3.1.2-1　　346-102-00001 試験の試験デザインの概略

＜資料番号 5.3.5.1-02：Figure 9.1-1＞

(2)　検証試験（346-102-00002）

検証試験（346-102-00002）は，高 LDL コレステロール血症に対する治療を受けているもののコントロールが不十分で脂質管理目標値を達成できていない高 LDL コレステロール血症患者を対象として，ベムペド酸 180 mg/日を 12 週間投与した際の有効性を検証し，安全性を検討する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である。試験デザインの概略図を図 2.7.3.1.2-2 に示した。

本治験はスクリーニング期，placebo run-in 期，治療期，及び後観察期から構成された。

スクリーニング期で適格と判断された被験者は，placebo run-in 期へ移行した。同意取得前より服用している高コレステロール血症治療薬の種類及び用法・用量は，治療期終了時まで変更せずに継続した。

4 週間の placebo run-in 期では，単盲検下でプラセボ錠を 1 日 1 回経口投与した。4 週間の placebo run-in 期での安全性に問題がなく，筋障害関連の有害事象の発現が認められなかった被験者で除外基準に抵触しないと治験責任又は分担医師に判断された被験者は，ベムペド酸群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割付けられ，治療期へ移行した。

12 週間の治療期では，二重盲検下でベムペド酸 180 mg 又はプラセボのいずれかを 1 日 1 回経口投与した。

後観察期として，治験薬の最終投与 28 日後の来院時に規定された観察・検査を実施した。

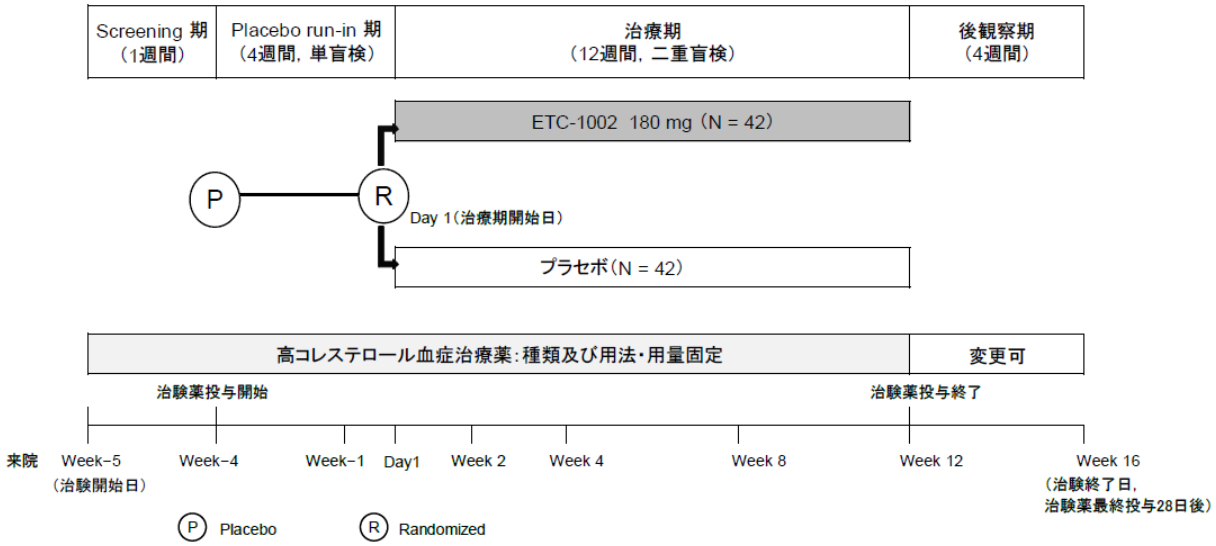


図 2.7.3.1.2-2　　346-102-00002 試験の試験デザインの概略

＜資料番号 5.3.5.1-01：16.1.1＞

(3)　長期試験（346-102-00003）

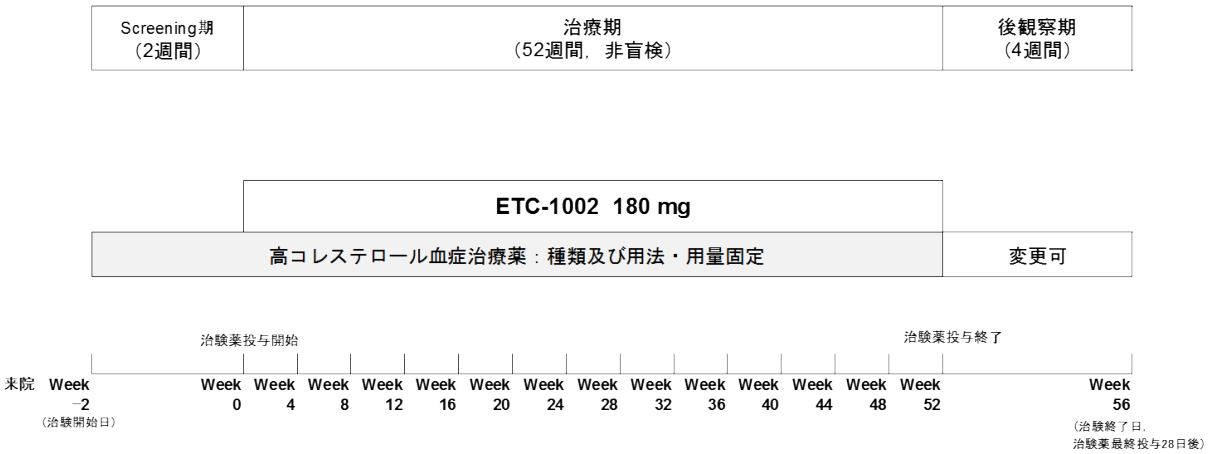
長期試験（346-102-00003）は，高 LDL コレステロール血症に対する治療を受けているものの，コントロールが不十分で脂質管理目標値を達成できていない高 LDL コレステロール血症患者を対象として，ベムペド酸 180 mg/日を 52 週間長期投与した際の安全性及び有効性を評価する多施設共同，非盲検，非対照，長期試験である。なお，検証試験（346-102-00002）の治療期を完了した被験者は同様の対象集団であり，より長期間での有害事象の発現状況を確認できることから，本治験への組入れを可能とした。試験デザインの概略図を図 2.7.3.1.2-3 に示した。

本治験はスクリーニング期，治療期，及び後観察期から構成された。

スクリーニング期で適格と判断された被験者は，治療期へ移行した。

52 週間の治療期では，同意取得前より高コレステロール血症治療薬による治療を受けている場合は，服用している高コレステロール血症治療薬の種類及び用法・用量を変更せずに継続投与するとともに，ベムペド酸 180 mg を 1 日 1 回，52 週間，経口投与した。また，高コレステロール血症治療薬については，治験期間中原則として用量の変更は不可としたが，Week 12 以降，脂質管理目標値に達しておらず，治験担当医師より更なる治療が必要かつ，安全性上問題がないと判断された場合には，用量増量又は他の高コレステロール血症治療薬の併用投与開始を許容した。

後観察期として，治験薬の最終投与 28 日後の来院時に規定された観察・検査を実施した。



【346-102-00002試験からの継続例は，12週間の二重盲検治療期終了後，直接本治験の治療期（52週間，非盲検）へ移行する。】

図 2.7.3.1.2-3　　346-102-00003 試験の試験デザインの概略

高コレステロール血症治療薬については，治験期間中原則として用量の変更は不可としたが，Week 12 以降，動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版の脂質管理目標値に達しておらず，治験担当医師より更なる治療が必要かつ，安全性上問題がないと判断された場合には，用量増量又は他の高コレステロール血症治療薬の併用投与開始を許容した。

＜資料番号 5.3.5.2-01：16.1.1＞

2.7.3.1.2.3　評価項目

LDL-C は直接法に基づき測定した。また，各評価項目の値は中央検査機関で測定された値を用いた。

(1)　用量検討試験（346-102-00001）

(a)　主要評価項目

主要評価項目は LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率とした。

(b)　副次的評価項目

副次的評価項目は以下とした。

- HDL-C，non-HDL-C，TC，TG，apo B，hs-CRP，及び HbA1c のベースラインから Week 12 までの変化率
- Week 12 の LDL-C がリスク区分別の脂質管理目標値［100 mg/dL 未満（冠動脈疾患の既往又は HeFH），120 mg/dL 未満（高リスク），又は 140 mg/dL 未満（中リスク）］に達した被験者の割合及び 70 mg/dL 未満に達した被験者の割合

(2)　検証試験（346-102-00002）

(a)　主要評価項目

主要評価項目は LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率とした。

(b) 副次的評価項目

副次的評価項目は以下とした。

- non-HDL-C，TC，apo B，hs-CRP，及び HbA1c のベースラインから Week 12 までの変化率
- Week 12 の LDL-C がリスク区分別の脂質管理目標値［100 mg/dL 未満（冠動脈疾患の既往又は HeFH），120 mg/dL 未満（高リスク），又は 140 mg/dL 未満（中リスク）］に達した被験者の割合

(3) 長期試験（346-102-00003）

以下に示した項目について評価した。

- LDL-C のベースラインから Week 52 までの変化率
- non-HDL-C，TC，apo B，hs-CRP，及び HbA1c のベースラインから Week 52 までの変化率
- Week 52 の LDL-C がリスク区分別の脂質管理目標値［100 mg/dL 未満（冠動脈疾患の既往又は HeFH），120 mg/dL 未満（高リスク），又は 140 mg/dL 未満（中リスク）］に達した被験者の割合

2.7.3.1.2.4 有効性の統計解析

(1) 解析対象集団

用量検討試験（346-102-00001）及び検証試験（346-102-00002）の最大の解析対象集団（FAS），並びに長期試験（346-102-00003）の有効性解析対象集団は，治療期の治験薬を 1 回以上投与され，治療期のベースライン及び治験薬投与開始後から治験薬最終投与日の 2 日後までに 1 時点以上の LDL-C が得られた被験者を対象とした。

また，用量検討試験（346-102-00001）と検証試験（346-102-00002）の統合（以降，プラセボ対照試験統合）解析の有効性解析対象集団も用量検討試験（346-102-00001）及び検証試験（346-102-00002）の FAS と同様の定義とした。

(2) 解析方法

(a) 用量検討試験（346-102-00001）

有効性の解析は，FAS を対象として以下の主要評価項目及び副次的評価項目に示した解析を行った。また層別割付因子別（スタチン効果不十分/スタチン不耐）でも同様の解析を行った。なお，主要評価項目の主たる解析では，Week 12 の LDL-C が欠測の場合，治験薬投与開始後から治験薬最終投与日の 2 日後までの最終の値で補完（LOCF）した。副次的評価項目についても，同様の欠測値の取扱いとした。

i) 主要評価項目

主要評価項目の主たる解析は，投与群及び層別割付因子であるスタチン反応（スタチン効

果不十分/スタチン不耐）を因子とし，ベースラインの LDL-C を共変量とした共分散分析とした。各投与群の最小二乗平均及び各ベムペド酸群とプラセボ群の最小二乗平均の差とそれらの両側 95%信頼区間を算出した。有意水準両側 5%で，高用量群から閉手順でプラセボ群との比較を行い，全体の第 1 種の過誤確率を制御した。また，各時点（Week 2，Week 4，Week 6，Week 8，Week 12）における LDL-C のベースラインからの変化率については測定されたデータ（以下，OC データ）を用いて同様の解析を行った。

ii) 副次的評価項目

HDL-C，non-HDL-C，TC，TG，apo B，hs-CRP，及び HbA1c のベースラインから Week 12（LOCF）までの変化率について，投与群及び層別割付因子（スタチン効果不十分/スタチン不耐）を因子とし，各評価項目のベースラインの値を共変量とした共分散分析を行った。各投与群の最小二乗平均及び各ベムペト酸群とプラセボ群の最小二乗平均の差とそれらの両側 95%信頼区間を算出した。また，各時点（Week 2，Week 4，Week 6，Week 8，Week 12）の各評価項目のベースラインからの変化率については OC データを用いて同様の解析を行った。

Week 12（LOCF）の LDL-C が脂質管理目標値［100 mg/dL 未満（冠動脈疾患の既往又は HeFH），120 mg/dL 未満（高リスク），又は 140 mg/dL 未満（中リスク）］に達した被験者の割合及び 70 mg/dL 未満に達した被験者の割合について，スタチン反応（スタチン効果不十分/スタチン不耐）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行い各ベムペド酸群とプラセボ群の割合の差とその両側 95%信頼区間（Cochran-Mantel-Haenszel に基づく）を算出した。また，各投与群の割合とその両側 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法に基づく）を算出した。各時点（Week 2，Week 4，Week 6，Week 8，Week 12）での LDL-C が脂質管理目標値に達した被験者の割合及び 70 mg/dL 未満に達した被験者の割合についても OC データを用いて同様の解析を行った。

(b) 検証試験（346-102-00002）

有効性の解析は，FAS を対象として以下の主要評価項目及び副次的評価項目に示した解析を行った。また層別割付因子別（スタチン効果不十分/スタチン不耐）でも同様の解析を行った。

i) 主要評価項目

OC データを用いて，MAR を仮定した MMRM 解析を行った。群間比較は Week 12 のベムペド酸群とプラセボ群の最小二乗平均の差に基づいて行った。有意水準は両側 5%とした。モデルには，投与群，層別割付因子，時期，投与群と時期の交互作用を因子とし，ベースライン，ベースラインと時期の交互作用を共変量として含め，誤差共分散構造は unstructured とした。自由度の近似には Kenward-Roger の方法を用いた。

ベースラインから Week 12 までの各時期の各投与群の最小二乗平均及びベムペド酸群とプラセボ群の最小二乗平均の差とその両側 95%信頼区間を求めた。

ii) 副次的評価項目

non-HDL-C 及び TC のベースラインからの変化率については，主要評価項目と同様の MMRM 解析を行った。共変量であるベースライン値は各評価項目のベースライン値を用いた。apo B，hs-CRP，及び HbA1c のベースラインからの変化率については，OC データを用いた共分散分析を行った。各投与群の最小二乗平均及びベムペド酸群とプラセボ群の最小二乗平均の差とその両側 95%信頼区間を求めた。モデルは投与群及び層別割付因子であるスタチン反応（スタチン効果不十分/スタチン不耐，以下同様）を因子とし，各評価項目のベースラインを共変量とした。また，探索的解析として，OC データを用いてロバスト回帰分析を行った。モデルは投与群及び層別割付因子であるスタチン反応を因子とし，各評価項目のベースラインを共変量とした。

Week 12 の LDL-C が脂質管理目標値［100 mg/dL 未満（冠動脈疾患の既往又は HeFH），120 mg/dL 未満（高リスク），又は 140 mg/dL 未満（中リスク）］に達した被験者の割合について，スタチン反応を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行いベムペド酸群とプラセボ群の割合の差とその両側 95%信頼区間（Cochran-Mantel-Haenszel に基づく）を求めた。また，各投与群の割合とその両側 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法に基づく）を求めた。Week 12 の LDL-C が欠測の場合は，脂質管理目標値に達していないとして扱った。その他の時点（Week 2，Week 4，Week 8）についても同様に集計を行った。

OC データを用いて上記と同様の解析を行った。

(c) 長期試験（346-102-00003）

有効性の解析は，OC データを用いて，有効性解析対象集団を対象に，継続例，新規例，及び全体（継続例及び新規例）ごとに以下の解析を行った。またスタチン反応別（スタチン効果不十分/スタチンによる治療が困難）でも同様の解析を行った。

LDL-C について，各時期における実測値，ベースラインからの変化量，及びベースラインからの変化率の記述統計量を求めた。各時点の集計に加え，Last Visit（治験薬投与開始後から治験薬最終投与日の 2 日後以内の最後のデータ）での集計も行った。

non-HDL-C，TC，apo B，hs-CRP，及び HbA1c について，各時期における実測値，ベースラインからの変化量，及びベースラインからの変化率の記述統計量を求めた。apo B，hs-CRP，及び HbA1c の解析時期は，Week 12，Week 24，Week 36，及び Week 52 とした。

LDL-C のリスク区分別の脂質管理目標値［100 mg/dL 未満（冠動脈疾患の既往又は HeFH），120 mg/dL 未満（高リスク），又は 140 mg/dL 未満（中リスク）］に達した被験者の例数と割合を各時期で求めた。

(3) 部分集団の検討

個々の試験では被験者数が限られているため，部分集団解析は試験デザインが同様である用量検討試験（346-102-00001）及び検証試験（346-102-00002）を統合して実施した。

統合したデータを用いて，以下の部分集団のうち，スタチン反応別では主要有効性評価項目である LDL-C のベースラインから各時期（Week 2，Week 4，Week 8，Week 12）までの変化率

について，その他の部分集団では LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率について，MMRM 解析により，各投与群の最小二乗平均及びベムペド酸群とプラセボ群の最小二乗平均の差とその両側 95%信頼区間を求めた。

- スタチン反応（スタチン効果不十分，スタチン不耐）
- 性別（男性，女性）
- 年齢（65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上）
- BMI（25 kg/m^2 未満，25 kg/ m^2 以上 30 kg/m^2 未満，30 kg/ m^2 以上）
- eGFR 値（60 mL/min/1.73 m^2 未満，60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満，90 mL/min/1.73 m^2 以上）
- 家族性高コレステロール血症（あり，なし）
- 糖尿病（あり，なし）
- LDL-C のベースライン（100 mg/dL 未満，100 mg/dL 以上 120 mg/dL 未満，120 mg/dL 以上 140 mg/dL 未満，140 mg/dL 以上）
- スタチン使用の有無（スタチン投与あり，スタチン投与なし）
- スタチン強度（Low-intensity statins，　High-intensity statins，スタチン投与なし）
- スタチンの種類（Atorvastatin calcium trihydrate，Fluvastatin sodium，Pitavastatin calcium，Pravastatin sodium，Rosuvastatin calcium，Simvastatin，スタチン投与なし）

2.7.3.1.3　　海外試験の概略

本項には主な有効性評価の参考資料とした海外第 III 相 Pivotal 試験及び心血管イベントの抑制を評価した CVOT 試験（1002-043）の試験概略を提示した。なお，本剤の有効性評価に用いた，海外 6 試験の試験概要は表 2.7.3.6-1 に示し，各試験の詳細については「2.7.6　個々の試験のまとめ」に記載した。

2.7.3.1.3.1　海外第 III 相 Pivotal 試験（1002-047，1002-040，1002-046，1002-048）

主な有効性評価の参考資料とした海外第 III 相 Pivotal 試験（1002-047，1002-040，1002-046，1002-048）の概括を表 2.7.3.1.3-1 に，各試験で併用可能とした LMT を表 2.7.3.6-2 に示した。

海外第 III 相 Pivotal 試験 4 試験のうち，High CV Risk/Long-Term 試験では最大耐用量のスタチンでコントロールが不十分な高 LDL コレステロール血症患者を対象とし，No or Low-Dose Statin 試験ではスタチン不耐の高 LDL コレステロール血症患者を対象とした。統合解析での有効性評価項目は表 2.7.3.1.3-2 に示した。海外第 III 相 Pivotal 試験の統合解析計画は，「Integrated Summary of Efficacy」の「Statistical Analysis Plan」に詳述した（資料番号 5.3.5.3-03 ISE SAP 参照）。いずれの統合解析でも，有効性の解析は無作為化されたすべての被験者が含まれる「最大の解析対象集団（FAS）」を解析対象とした。主要評価項目の解析は，High-Risk/Long-Term 統合では，試験，投与群，及び層別因子（心血管イベントリスク及びベースラインのスタチン強度の統合）を因子とし，ベースラインの LDL-C を共変量とした共分散分析とした。また，No or Low-Dose Statin 統合では，試験及び投与群を因子とし，ベースラインの LDL-C を共変量とした共分

散分析とした。副次的評価項目の解析は，いずれの統合解析でも，hs-CRP を除き主要評価項目の解析と同様の共分散分析とした。hs-CRP についてはノンパラメトリック検定（Wilcoxon 順位和検定）を実施し，Hodges-Lehmann 推定量を示した。hs-CRP を除く有効性評価項目の欠測データは治療へのアドヒアランスを考慮した pattern-mixture model を用いて多重補完した。

表 2.7.3.1.3-1　　試験概括：海外第 III 相 Pivotal 試験

試験番号 ＜資料番号＞	High CV Risk/Long-Term 試験		No or Low-Dose Statin 試験	
	1002-047 ＜5.3.5.1-03＞	1002-040 ＜5.3.5.1-04＞	1002-046 ＜5.3.5.1-05＞	1002-048 ＜5.3.5.1-06＞
対象患者	心血管イベントリスクが高い患者[a]（ASCVD 及び/又は HeFH と診断された高 LDL コレステロール血症患者）	心血管イベントリスクが高い患者[a]（ASCVD 及び/又は HeFH と診断された高 LDL コレステロール血症患者）	2 種類以上のスタチンに対し不耐[b]の，一次予防，二次予防（ASCVD 等及び/又は HeFH と診断）対象の高 LDL コレステロール血症患者	1 種類以上のスタチンに対し不耐[b]の高 LDL コレステロール血症患者
空腹時 LDL-C	スクリーニング時の空腹時 LDL-C の算出値が 100 mg/dL 以上，かつ治療期開始 1 週間前の検査時の値が 70 mg/dL 以上	スクリーニング時の空腹時 LDL-C の算出値が 70 mg/dL 以上	• スクリーニング時の空腹時 LDL-C の算出値が以下の患者 - CV イベントの経験がない（一次予防）の患者）：130 mg/dL 以上 - CV イベントの既往あり（二次予防）又は HeFH 患者：100 mg/dL 以上 • 治療期開始 1 週間前の空腹時 LDL-C の算出値が 70 mg/dL 以上の患者	• スクリーニング時の空腹時 LDL-C の算出値が以下の患者 - エゼチミブ服用中の患者：100 mg/dL 以上 - エゼチミブ未服用の患者：120 mg/dL 以上 • 治療期開始 1 週間前の空腹時 LDL-C の算出値が 70 mg/dL 以上の患者
基礎治療	最大耐用量のスタチン療法及び他の LMT	最大耐用量のスタチン療法及び他の LMT	スタチンなし又は最低承認用量未満のスタチン（Very low dose statin）[f]，及び他の LMT	エゼチミブ[c]は必須とし，加えてスタチンなし又は最低承認用量以下のスタチン（Low dose statin）[f]，及び他の LMT

試験番号 ＜資料番号＞	High CV Risk/Long-Term 試験		No or Low-Dose Statin 試験	
	1002-047 ＜5.3.5.1-03＞	1002-040 ＜5.3.5.1-04＞	1002-046 ＜5.3.5.1-05＞	1002-048 ＜5.3.5.1-06＞
スクリーニング時の LMT の規定	LMT はスクリーニングの 4 週間以上前（フィブラート系薬剤はスクリーニングの 6 週間前）から安定した状態を維持した。 PCSK9 阻害剤は試験期間中使用可能としたが，スクリーニング前に 3 回以上投与し，用量が安定していることとした。また，PCSK9 阻害剤の投与を中止した場合は，最終投与から 4 ヵ月以上経過していることとした。	LMT はスクリーニングの 4 週間前（フィブラート系薬剤はスクリーニングの 6 週間前）から安定した状態を維持した。 PCSK9 阻害剤は試験開始時には使用不可とした。	LMT はスクリーニングの 4 週間前（フィブラート系薬剤はスクリーニングの 6 週間前）から安定した状態を維持した。 PCSK9 阻害剤は試験期間中使用可能としたが，スクリーニング前に 3 回以上投与し，用量が安定していることとした。また，PCSK9 阻害剤の投与を中止した場合は，最終投与から 4 ヵ月以上経過していることとした。	LMT はスクリーニングの 4 週間前（フィブラート系薬剤はスクリーニングの 6 週間前）から安定した状態を維持した。 PCSK9 阻害剤の最終投与はスクリーニングの 4 ヵ月以上前とすることとした。
その他の主な選択基準	• 4 週間以上安定した最大耐用量のスタチン [d] を服用している患者 • スクリーニング時の空腹時 TG が 500 mg/dL 未満の患者 • MDRD 計算式を用いたスクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上の患者	• 4 週間以上安定した最大耐用量のスタチン [e] を服用している患者 • スクリーニング時の空腹時 TG が 500 mg/dL 未満の患者 • MDRD 計算式を用いたスクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上の患者	• スクリーニング時の空腹時 TG が 500 mg/dL 未満の患者 • MDRD 計算式を用いたスクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上の患者	• 4 週間以上安定した低用量を超えないスタチン（Low dose statin）[f] を服用している患者 • スクリーニング時の空腹時 TG が 500 mg/dL 未満の患者 • MDRD 計算式を用いたスクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上の患者
年齢	18 歳以上	18 歳以上	18 歳以上	18 歳以上
投与期間	52 週間	52 週間	24 週間	12 週間
治験薬	ベムペド酸 180 mg 錠 プラセボ錠	ベムペド酸 180 mg 錠 プラセボ錠	ベムペド酸 180 mg 錠 プラセボ錠	ベムペド酸 180 mg 錠 プラセボ錠
最大の解析対象集団（FAS）	779 例（ベムペド酸群：522 例，プラセボ群：257 例）	2230 例（ベムペド酸群：1488 例，プラセボ群：742 例）	345 例（ベムペド酸群：234 例，プラセボ群：111 例）	269 例（ベムペド酸群：181 例，プラセボ群：88 例）

All double-blind Phase 3 studies were placebo-controlled, randomized, parallel-group, multicenter studies with bempedoic acid 180 mg.

[a] Patients had to have ASCVD (with established CHD or CHD risk equivalents). Established CHD included 1 or more of either acute MI, silent MI, unstable angina, coronary revascularization procedure, or clinically significant CHD diagnosed by invasive or non-invasive testing. Risk of CHD included 1 or more of either peripheral arterial disease, previous ischemic stroke with a

focal ischemic neurological deficit that persisted > 24 hours. Diagnosis of HeFH must have been made by either genotyping or by clinical assessment using either the World Health Organization (WHO) criteria/Dutch Lipid Clinical Network Criteria with a score that was > 8 points or the Simon Broome Register Diagnostic Criteria with an assessment of Definite HeFH.

[b] Statin intolerance defined in Study 1002-046 as inability to tolerate 2 or more statins, one at a low dose, due to an adverse safety effect that started or increased during statin therapy and resolved or improved when statin therapy was discontinued and in Study 1002-048 as inability to tolerate 1 or more statin.

[c] All eligible patients began the single-blind, placebo run-in period with study-supplied and labeled ezetimibe and placebo at Week −4 (Day −28 to ± 3 days). Ezetimibe was continued throughout the treatment period.

[d] Maximally tolerated statin included statin regimens other than daily dosing, including no to very low doses, with documented reasons for not using high-intensity statin dosing. Gemfibrozil was prohibited in patients taking a statin.

[e] High-dose statin defined as rosuvastatin 20 - 40 mg, atorvastatin 40 - 80 mg, or simvastatin 40 or 80 mg per day. With the implementation of Amendment 5, simvastatin at doses ≥ 40 mg/day, including simvastatin-containing therapies, was prohibited; at the time of the amendment, 98 patients were receiving daily doses of simvastatin of ≥ 40 mg and were discontinued for this reason. Gemfibrozil was prohibited during the study.

[f] Low-dose statin defined as an average daily dose of rosuvastatin 5 mg, atorvastatin 10 mg, simvastatin 10 mg, lovastatin 20 mg, pravastatin 40 mg, fluvastatin 40 mg, or pitavastatin 2 mg. Very low dose statin therapy was defined as an average daily dose of rosuvastatin < 5 mg, atorvastatin < 10 mg, simvastatin < 10 mg, lovastatin < 20 mg, pravastatin < 40 mg, fluvastatin < 40 mg, or pitavastatin < 2 mg.

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 1＞

表 2.7.3.1.3-2　　主な有効性評価項目：海外第 III 相 Pivotal 試験の統合解析

Efficacy Endpoints	High-Risk/Long-Term	No or Low-Dose Statin
Primary		
Percent change from baseline to Week 12 in LDL-C	X	X
Key Secondary		
Percent change from baseline to Week 24 in LDL-C	X	–
Percent change from baseline to Week 12 in non-HDL-C, TC, apo B, and hs-CRP	X	X
Other		
Percent change from baseline to Week 52 in LDL-C	X	–

2.7.3.1.3.2　CVOT 試験（1002-043）

CVOT 試験（1002-043）の目的は，心血管疾患又はそのリスクが高いスタチン不耐患者を対象に，ベムペド酸 180 mg/日を投与した際の MACE（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，又は冠動脈血行再建術の複合エンドポイント）リスクの軽減効果をプラセボとの比較により評価することである。主要評価項目は MACE-4（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，又は冠動脈血行再建術の複合エンドポイント）の初発までの時間とし，主な副次的評価項目は，MACE-3（心血管死，非致死性心筋梗塞，又は非致死性脳卒中の複合エンドポイント）の初発までの時間，致死性及び非致死性心筋梗塞の初発までの時間，冠動脈血行再建術の初回実施までの時間，致死性及び非致死性脳卒中の初発までの時間，心血管死までの時間，及び死亡までの時間とした。本治験の有効性の解析は，無作為化されたすべての被験者が含まれる「最大の解析対象集団（FAS）」を解析対象とした。主要評価項目の主たる解析は，投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルでハザード比及びその 95%信頼区間を求め，ログランク検定で群間比較を行った。副次的評価項目のうちイベント発生までの時間については，主要評価項目の解析と同様の Cox 比例ハザードモデルを用いた。なお，死亡イベントは最終の生存確認日で打切りとして扱い，非死亡イベント，及び死亡イベントと非死亡イベントの複合エンドポイントでは，最終評価日で打切りとして扱った（ただし，ウクライナの被験者では，これらの日付と 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の早い方で打切りとして扱った）。また，LDL-C のベースラインからの変化率については，投与群を因子とし，ベースラインを共変量とした共分散分析を用いた。なお，Month 6 に LDL-C の欠測があった被験者は，欠測データは治療へのアドヒアランスを考慮した pattern-mixture model を用いて多重補完した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

本剤の有効性評価に用いた高 LDL コレステロール血症患者を対象とした国内 3 試験，海外 6 試験の各試験の要約を本項に，詳細な結果は「2.7.6　個々の試験のまとめ」に記載した。

2.7.3.2.1　国内試験

2.7.3.2.1.1　用量検討試験（346-102-00001）

高コレステロール血症治療薬（スタチン及び/又は他の高コレステロール血症治療薬の投与）でコントロールが不十分な高 LDL コレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸 60，120，180 mg/日を 12 週間投与した際の有効性及び安全性を評価するため，またベムペド酸の用量反応性を確認し，第 III 相試験で用いる用量を検討するため，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験を実施した。ベムペド酸 60，120，180 mg，又はプラセボは 1 日 1 回 12 週間投与された。

治療期に移行し無作為割付けされた 188 例（ベムペド酸 60 mg 群 47 例，120 mg 群 46 例，180 mg 群 48 例，プラセボ群 47 例）全例に治験薬が投与された。有効性解析対象集団である FAS は 186 例（ベムペド酸 60 mg 群 45 例，120 mg 群 46 例，180 mg 群 48 例，プラセボ群 47 例）であった。中止に至った被験者の割合は 60 mg 群 6.4%（3/47 例），120 mg 群 0%，180 mg 群 4.2%（2/48 例），プラセボ群 2.1%（1/47 例）であった。最も多かった中止理由はいずれの投与群でも有害事象（60 mg 群 2.1%，120 mg 群 0%，180 mg 群 4.2%，プラセボ群 2.1%）であった（資料番号 5.3.5.1-02，Table 10.1-1 及び Table 11.1-1 参照）。

主要評価項目である LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率は，ベムペド酸 60 mg 群で−10.59%（最小二乗平均値，以下同様），120 mg 群で−21.85%，180 mg 群で−21.26%，プラセボ群で−1.92%であり，プラセボ群と比較してすべてのベムペド酸群で統計学的に有意な LDL-C の低下が認められた［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p 値，60 mg 群：−8.67%（−14.22%，−3.12%）p = 0.002，120 mg 群：−19.93%（−25.45%，−14.41%）p < 0.001，180 mg 群：−19.35%（−24.81%，−13.88%）p < 0.001］。LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率は 60 mg 群よりも 120 mg 群及び 180 mg 群で高く，120 mg 群と 180 mg 群とで大きな差は認められなかった。なお，スタチン反応別の LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率では，いずれの集団もプラセボ群と比較して 120 mg 群及び 180 mg 群で LDL-C の低下が認められた（資料番号 5.3.5.1-02，CT-5.1 及び CT-6.4-1 参照）。

主な副次的評価項目である，HDL-C，non-HDL-C，TC，TG，apo B，hs-CRP，及び HbA1c のベースラインから Week 12 までの変化率では，プラセボ群と比較していずれのベムペド酸群でも，non-HDL-C，TC，及び apo B の低下が認められた［non-HDL-C，TC，及び apo B（いずれも p < 0.05）］。また，Week 12 の LDL-C がリスク区分別の脂質管理目標値に達した被験者の割合はプラセボ群と比較していずれのベムペド酸群でも高かった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-6.1 及び CT-6.2.1-1 参照）。

2.7.3.2.1.2　検証試験（346-102-00002）

高コレステロール血症治療薬（スタチン及び/又は他の高コレステロール血症治療薬の投与）でコントロールが不十分な高 LDL コレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸 180 mg/日を 12 週間投与した際の有効性及び安全性を評価するため，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験を実施した。ベムペド酸 180 mg 又はプラセボは 1 日 1 回 12 週間投与された。

無作為割付けされて治療期へ移行した 96 例（ベムペド酸群 48 例，プラセボ群 48 例）の全例に治験薬が 1 回以上投与され，全例を有効性解析対象集団である FAS とした。中止に至った被験者の割合はベムペド酸群で 4.2%（2/48 例），プラセボ群で 6.3%（3/48 例）であった（表 2.7.3.3.1-1 及び表 2.7.3.3.1-2 参照）。被験者の内訳の詳細は 2.7.3.3.1.2 に，有効性評価項目の結果は 2.7.3.3.2 に記載した。

2.7.3.2.1.3　長期試験（346-102-00003）

高コレステロール血症治療薬（スタチン及び/又は他の高コレステロール血症治療薬の投与）でコントロールが不十分な高 LDL コレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸 180 mg/日を 52 週間投与した際の長期投与時の安全性及び有効性を評価するため，多施設共同，非盲検，非対照，長期試験を実施した。なお，より長期間での有害事象の発現状況を確認できることから，対象集団が同様である検証試験（346-102-00002）の被験者のうち，治療期を完了した被験者も本治験への組入れを可能とした。ベムペド酸 180 mg は 1 日 1 回 52 週間投与された。

全体で 130 例（新規例 101 例，継続例 29 例）に治験薬が投与され，全例を有効性解析対象とした。中止に至った被験者の割合は 6.2%（8/130 例）（新規例 7.9%，8 例，継続例 0 例）であった。最も多かった中止理由は，有害事象 4.6%［6/130 例（新規例 5.9%，6 例）］であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-1.2-1 及び CT-2.1-1 参照）。

主な有効性評価項目である全体での LDL-C のベースラインからの変化率については，投与期間を通し，Week 4 から認められた LDL-C の低下が Week 52 まで持続した（2.7.3.5.1 参照）。全体での non-HDL-C，TC，apo B，hs-CRP，及び HbA1c のベースラインからの変化率では，non-HDL-C，TC，及び apo B の低下が認められた。また，全体での Week 52 の LDL-C がリスク区分別の脂質管理目標値に達した被験者の割合は 65.6%（80/122 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-5.2-1 及び CT-5.3-1 参照）。

2.7.3.2.2　海外試験

2.7.3.2.2.1　High CV Risk/Long-Term 試験（1002-047）

高コレステロール血症治療薬（最大耐用量のスタチン及び/又は必要な患者では他の高コレステロール血症治療薬の投与）でコントロールが不十分な高 LDL コレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸 180 mg/日を投与した際の有効性及び長期投与時の安全性を評価するため，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，長期試験を実施した。ベムペド酸 180 mg 又はプラセボは 1 日 1 回 52 週間投与された。

治療期に移行した 779 例（ベムペド酸群 522 例，プラセボ群 257 例）が無作為割付けされ，全

例を有効性解析対象集団である FAS とした。治験薬の投与を中止した被験者の割合は，ベムペド酸群で 20.5%（107/552 例），プラセボ群で 16.7%（43/257 例）であり，最も多かった中止理由はいずれの投与群でも有害事象（ベムペド酸群 10.3%，プラセボ群 8.2%）であった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 6 及び Table 8 参照）。

主要評価項目である LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率は，ベムペド酸群で −15.07%（最小二乗平均値，以下同様），プラセボ群で 2.35%であり，プラセボ群と比較してベムペド酸群で統計学的に有意な LDL-C の低下が認められた［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p 値，−17.42%（−20.951%，−13.896%）$p < 0.001$］（資料番号 5.3.5.1-03，Table 17 参照）。

副次的評価項目である，LDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率はベムペド酸群で −12.10%，プラセボ群で 2.66%であった［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p 値，−14.77%（−19.504%，−10.027%）$p < 0.001$］。また，non-HDL-C，TC，apo B，及び hs-CRP のベースラインから Week 12 までの変化率では，プラセボ群と比較してベムペド酸群でいずれの項目も低下が認められた［non-HDL-C（$p < 0.001$），TC（$p < 0.001$），apo B（$p < 0.001$），及び hs-CRP（$p = 0.039$）］（資料番号 5.3.5.1-03，Table 22 参照）。さらに，LDL-C のベースラインから Week 12 及び Week 24 までの変化量の平均値は，Week 12 のベムペド酸群で−21.2 mg/dL，プラセボ群で 0.0 mg/dL，Week 24 のベムペド酸群で−18.7 mg/dL，プラセボ群で−1.0 mg/dL であった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 23 参照）。

2.7.3.2.2.2　High CV Risk/Long-Term 試験（1002-040）

高コレステロール血症治療薬（最大耐用量のスタチン及び必要な患者では他の高コレステロール血症治療薬の投与）でコントロールが不十分な高 LDL コレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸 180 mg/日を投与した際の長期安全性及び忍容性を評価するため，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，長期試験を実施した。ベムペド酸 180 mg 又はプラセボは 1 日 1 回 52 週間投与された。

治療期に移行した 2230 例（ベムペド酸群 1488 例，プラセボ群 742 例）が無作為割付けされ，全例を有効性解析対象集団である FAS とした。治験薬の投与を中止した被験者の割合は，ベムペド酸群で 23.2%（345/1488 例），プラセボ群で 19.1%（142/742 例）であり，最も多かった中止理由はいずれの投与群でも有害事象（ベムペド酸群 10.8%，プラセボ群 7.4%）であった（資料番号 5.3.5.1-04，Table 6 及び Table 8 参照）。

有効性主要評価項目である LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率は，ベムペド酸群で−16.5%（最小二乗平均値，以下同様），プラセボ群で 1.6%であり，プラセボ群と比較してベムペド酸群で統計学的に有意な LDL-C の低下が認められた［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p 値，−18.1%（−20.0%，−16.1%）$p < 0.001$］（資料番号 5.3.5.1-04，Table 18 参照）。

有効性副次的評価項目である，LDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率はベムペド酸群で−14.9%，プラセボ群で 1.2%であった［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p 値，−16.1%（−18.2%，−14.0%）$p < 0.001$］（資料番号 5.3.5.1-04，Table 22 参照）。また，non-HDL-C，TC，apo B，及び hs-CRP のベースラインから Week 12 までの変化率では，プラセボ群と比較してベムペド酸群でいずれの項目も低下が認められた［non-HDL-C，TC，apo B，及び hs-CRP

（いずれも p＜0.001）］（資料番号 5.3.5.1-04，Table 22 参照）。

2.7.3.2.2.3　No or Low-Dose Statin 試験（1002-046）

スタチン不耐の高 LDL コレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸 180 mg/日を投与した際の有効性及び安全性を評価するため，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験を実施した。ベムペド酸 180 mg 又はプラセボは 1 日 1 回 24 週間投与された。

治療期に移行した 345 例（ベムペド酸群 234 例，プラセボ群 111 例）が無作為割付けされ，全例を有効性解析対象集団である FAS とした。治験薬の投与を中止した被験者の割合は，ベムペド酸群で 24.8%（58/234 例），プラセボ群で 16.2%（18/111 例）であり，最も多かった中止理由はいずれの投与群でも有害事象（ベムペド酸群 18.4%，プラセボ群 11.7%）であった（資料番号 5.3.5.1-05，Table 4 及び Table 6 参照）。

主要評価項目である LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率は，ベムペド酸群で−22.58%（最小二乗平均値，以下同様），プラセボ群で−1.17%であり，プラセボ群と比較してベムペド酸群で統計学的に有意な LDL-C の低下が認められた［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p 値，−21.41%（−25.132%，−17.697%）p＜0.001］（資料番号 5.3.5.1-05，Table 14 参照）。

副次的評価項目である，LDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率はベムペド酸群で−21.17%，プラセボ群で−2.26%であった［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p 値，−18.91%（−22.951%，−14.865%）p＜0.001］（資料番号 5.3.5.1-05，Table 16 参照）。また，non-HDL-C，TC，apo B，及び hs-CRP のベースラインから Week 12 までの変化率では，プラセボ群と比較してベムペド酸群でいずれの項目も低下が認められた［non-HDL-C，TC，apo B，及び hs-CRP（いずれも p＜0.001）］（資料番号 5.3.5.1-05，Table 17 参照）。さらに，LDL-C のベースラインから Week 12 及び Week 24 までの変化量の平均値は，Week 12 のベムペド酸群で−39.3 mg/dL，プラセボ群で−3.1 mg/dL，Week 24 のベムペド酸群で−37.0 mg/dL，プラセボ群で−5.1 mg/dL であった（資料番号 5.3.5.1-05，Table 14 及び Table 16 参照）。

2.7.3.2.2.4　No or Low-Dose Statin 試験（1002-048）

スタチン不耐の高 LDL コレステロール血症患者を対象に，エゼチミブ併用下でベムペド酸 180 mg/日を 12 週間投与した際の有効性及び安全性を評価するため，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験を実施した。ベムペド酸 180 mg 又はプラセボは 1 日 1 回 12 週間投与された。

治療期に移行した 269 例（ベムペド酸群 181 例，プラセボ群 88 例）が無作為割付けされ，全例を有効性解析対象集団である FAS とした。治験薬の投与を中止した被験者の割合は，ベムペド酸群で 9.4%（17/181 例），プラセボ群で 9.1%（8/88 例）であり，最も多かった中止理由はいずれの投与群でも有害事象（ベムペド酸群 7.2%，プラセボ群 5.7%）であった（資料番号 5.3.5.1-06，Table 4 及び Table 6 参照）。

主要評価項目である LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率は，ベムペド酸群で−23.46%（最小二乗平均値，以下同様），プラセボ群で 4.99%であり，プラセボ群と比較してベムペド酸群で統計学的に有意な LDL-C 低下が認められた［プラセボ群との群間差（95%信頼区

間）p 値，−28.45%（−34.376%，−22.531%）p < 0.001］（資料番号 5.3.5.1-06，Table 11 参照）。

副次的評価項目である，non-HDL-C，TC，apo B，及び hs-CRP のベースラインから Week 12 までの変化率では，プラセボ群と比較してベムペド酸群でいずれの項目も低下が認められた［non-HDL-C，TC，apo B，及び hs-CRP（いずれも p < 0.001）］（資料番号 5.3.5.1-06，Table 12 参照）。

2.7.3.2.2.5　OLE 試験（1002-050）

高コレステロール血症治療薬（最大耐用量のスタチン及び必要な患者では他の高コレステロール血症治療薬の投与）でコントロールが不十分な高 LDL コレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸 180 mg/日を 78 週間投与した際の長期投与時の安全性及び有効性を評価するため，多施設共同，非盲検，非対照，長期試験を実施した。High CV Risk/Long-Term 試験（1002-040）から移行した患者に，ベムペド酸 180 mg を 1 日 1 回 78 週間投与した。

全体で 1462 例［1002-040 試験ベムペド酸群からの継続例（以降，ベムペド酸群からの継続例）970 例，1002-040 試験プラセボ群からの継続例（以降，プラセボ群からの継続例）492 例］を組入れ，全例を安全性解析対象とした。有効性の解析では安全性解析対象集団を解析対象とした（資料番号 5.3.5.2-02，Table 6 参照）。治験薬の投与を中止した被験者の割合は全体で 13.8%（202/1462 例）（ベムペド酸群からの継続例 12.8%，124 例/970 例，プラセボ群からの継続例 15.9%，78 例/492 例）であり，最も多かった中止理由はいずれの集団も有害事象（ベムペド酸群からの継続例 7.3%，プラセボ群からの継続例 9.8%）であった（資料番号 5.3.5.2-02，Table 4 参照）。

先行試験である 1002-040 試験でベムペド酸を投与された被験者とプラセボを投与された被験者とで 1002-040 試験のベースライン時の LDL-C の平均値は同程度であった。有効性評価項目である，1002-040 試験のベースラインから本治験 Week 52 までの LDL-C の変化率は，ベムペド酸群からの継続例で−13.80% ± 25.0%（平均値± SD，以下同様），プラセボ群からの継続例で−12.82% ± 23.4%，Week 78 までの LDL-C の変化率は，ベムペド酸群からの継続例で−14.15% ± 25.1%，プラセボ群からの継続例で−14.99% ± 23.7%であり，ベムペド酸の効果は持続していた。また，non-HDL-C，TC，apo B，及び hs-CRP への治療効果も Week 78 まで認められ，効果が持続していた（資料番号 5.3.5.2-02，Table 17 参照）。

2.7.3.2.2.6　CVOT 試験（1002-043）

心血管疾患又はそのリスクが高いスタチン不耐患者を対象に，ベムペド酸 180 mg/日を最短 24 ヵ月から最長 72 ヵ月間投与した際の MACE（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，又は冠動脈血行再建術の複合エンドポイント）リスクの軽減効果をプラセボとの比較により評価するため，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験を実施した。ベムペド酸 180 mg 又はプラセボは 1 日 1 回最短 24 ヵ月から最長 72 ヵ月間投与された。

無作為割付けされた 13970 例（ベムペド酸群 6992 例，プラセボ群 6978 例）全例を，有効性解析対象集団である FAS とした（表 2.7.3.3.1-7 参照）。治験薬の投与を中止した被験者の割合は，ベムペド酸群で 29.1%（2037/6992 例），プラセボ群で 31.7%（2209/6978 例）であった（表 2.7.3.3.1-6 参照）。被験者の内訳の詳細は 2.7.3.3.1.2 に記載した。

主要評価項目は MACE-4（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，又は冠動脈血行再建術の複合エンドポイント）の初発までの時間とした。MACE-4 の初発のリスクはベムペド酸の投与により，プラセボを投与された被験者と比べて統計学的に有意に減少した（2.7.3.3.2.4 参照）。主な副次的評価項目は MACE-3（心血管死，非致死性心筋梗塞，又は非致死性脳卒中の複合エンドポイント）の初発までの時間，致死性及び非致死性心筋梗塞の初発までの時間，冠動脈血行再建術の初回実施までの時間，致死性及び非致死性脳卒中の初発までの時間，心血管死までの時間，及び死亡までの時間とした。副次的評価項目はゲートキーピング法で検定の多重性を調整された。主な副次的評価項目のうち，MACE-3，致死性及び非致死性心筋梗塞，及び冠動脈血行再建術の初発のリスクはベムペド酸の投与により，プラセボを投与された被験者と比べて有意に減少した（2.7.3.3.2.4 参照）。また，副次的評価項目である LDL-C のベースラインから Month 6 までの変化率は，ベムペド酸群で−21.1%（最小二乗平均値，以下同様），プラセボ群で−0.8%であり，プラセボ群と比較してベムペド酸群で LDL-C の低下が認められた［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p 値，−20.3%（−21.1%，−19.5%）$p < 0.0001$］（資料番号 5.3.5.1-07，Table 43 参照）。ベムペド酸群の LDL-C の値は投与期間を通して低かった（資料番号 5.3.5.1-07，Figure 14.2.4.1.2 参照）。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，本剤の有効性を検証した検証試験（346-102-00002）の試験成績を提示した。海外試験成績については，海外第 III 相 Pivotal 試験（1002-047，1002-040，1002-046，1002-048）の統合解析の結果及び心血管イベントの抑制を評価した CVOT 試験（1002-043）の試験成績を参考資料として提示した。なお，本項以降で提示した試験結果はいずれもベムペド酸 180 mg 群のみであり，本文ではベムペド酸群と表記した。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　選択・除外基準の比較

(1)　国内試験

(a)　検証試験（346-102-00002）

主な選択・除外基準は 2.7.3.1.2.1 に示した。

検証試験（346-102-00002）では，表 2.7.3.1.2-2 に示した条件を満たす LDL-C のリスク区分別脂質管理目標値を達成できていない，スタチン効果不十分又はスタチン不耐の日本人高 LDL コレステロール血症患者を対象とした。また，年齢は同意取得時に 18 歳以上 85 歳以下とし，スクリーニング時の空腹時 TG は 400 mg/dL 未満とした。

(2)　海外試験

(a)　High CV Risk/Long-Term 試験（1002-047，1002-040）

High CV Risk/Long-Term の 1002-047 試験及び 1002-040 試験の主な選択・除外基準は表 2.7.3.6-1 に，詳細な選択・除外基準は各試験の治験総括報告書に示した（1002-047 試験：資料番号 5.3.5.1-03，「9.3.1 Inclusion Criteria」及び「9.3.2 Exclusion Criteria」，1002-040 試験：資料番号 5.3.5.1-04，「9.3.1 Inclusion Criteria」及び「9.3.2 Exclusion Criteria」参照）。

1002-047 試験，1002-040 試験ともに，最大耐用量のスタチンでコントロールが不十分な高 LDL コレステロール血症患者を対象とした。また，いずれの試験も HeFH と診断，及び/又は CHD の既往又は CHD のリスクがある ASCVD と診断された，高い心血管イベントリスクを有している患者を対象とした。年齢はスクリーニング時に 18 歳以上，スクリーニング時の空腹時 TG は 500 mg/dL 未満，BMI は 50 kg/m^2 未満とした。なお，LDL-C の組入れ基準値が国内外試験で異なるが，各国のガイドライン [1,2]による違いであり，国内外で患者層に大きな違いはないと考えた。

(b)　No or Low-Dose Statin 試験（1002-046，1002-048）

No or Low-Dose Statin の 1002-046 試験及び 1002-048 試験の主な選択・除外基準は表 2.7.3.6-1 に，詳細な選択・除外基準は各試験の治験総括報告書に示した（1002-046 試験：資料番号 5.3.5.1-05，「9.3.1 Inclusion Criteria」及び「9.3.2 Exclusion Criteria」，1002-048 試験：資料番号 5.3.5.1-06，「9.3.1 Inclusion Criteria」及び「9.3.2 Exclusion Criteria」参照）。

1002-046 試験，1002-048 試験ともに，スタチン不耐の高 LDL コレステロール血症患者を対象とした。年齢はスクリーニング時に 18 歳以上，スクリーニング時の空腹時 TG は 500 mg/dL 未満，BMI が 50 kg/m^2 未満とした。なお，LDL-C の組入れ基準値が国内外試験で異なるが，各国のガイドライン [1,2] による違いであり，国内外で患者層に大きな違いはないと考えた。

(c) CVOT 試験（1002-043）

主な選択・除外基準は表 2.7.3.6-1 に，詳細な選択・除外基準は治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.1-07，「9.3.1. Inclusion Criteria」及び「9.3.2. Exclusion Criteria」参照）。

CVOT 試験（1002-043）では，スタチン不耐の高 LDL コレステロール血症患者を対象とした。年齢はスクリーニング時に 18 歳以上 85 歳以下，スクリーニング時の空腹時 TG は 500 mg/dL 以下とし，国内試験の基準と大きく異ならなかった。

2.7.3.3.1.2 被験者の内訳

(1) 国内試験

(a) 検証試験（346-102-00002）

被験者の内訳を表 2.7.3.3.1-1 に，解析対象集団を表 2.7.3.3.1-2 に，被験者の中止理由を表 2.7.3.3.1-3 に示した。

無作為割付けされた 96 例（ベムペド酸群 48 例，プラセボ群 48 例）の全例に治験薬が 1 回以上投与され，全例を FAS とした。

中止に至った被験者の割合はベムペド酸群 4.2%（2/48 例），プラセボ群 6.3%（3/48 例）であり，中止例の割合は同程度であった。中止理由は，ベムペド酸群では有害事象及び治験実施計画書からの逸脱（各 1 例）であり，プラセボ群では被験者による中止の申し出（2 例）及び有害事象（1 例）であった。スタチン反応別の中止例の例数は，スタチン効果不十分の集団ではベムペド酸群 1 例，プラセボ群 1 例，スタチン不耐の集団ではベムペド酸群 1 例，プラセボ群 2 例であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-1.2-2 及び CT-2.2-2 参照）。

表 2.7.3.3.1-1　被験者の内訳：検証試験（346-102-00002）

	Bempedoic Acid		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Randomized	48		48		96	
IMP administered during treatment period	48	(100.0)	48	(100.0)	96	(100.0)
Completed	46	(95.8)	45	(93.8)	91	(94.8)
IMP withdrawal during treatment period	2	(4.2)	3	(6.3)	5	(5.2)

Note: Percentages are based on the number of randomized subjects.
＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-1.2-1＞

表 2.7.3.3.1-2　　解析対象集団：検証試験（346-102-00002）

	Bempedoic Acid		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Randomized subjects	48		48		96	
Safety Analysis Set	48	(100.0)	48	(100.0)	96	(100.0)
Full Analysis Set	48	(100.0)	48	(100.0)	96	(100.0)

Note: Percentages are based on the number of randomized subjects.

Note: Safety Analysis Set = Subjects who received at least one dose of the IMP during the treatment period.

Note: Full Analysis Set = Subjects who received at least one dose of the IMP during the treatment period, and who have LDL-C measurements at baseline and at one or more time points after administration of the IMP during the treatment period.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-1.3-1＞

表 2.7.3.3.1-3　　被験者の中止理由：検証試験（346-102-00002）

	Bempedoic Acid		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Randomized subjects	48		48		96	
Discontinued during treatment period	2	(4.2)	3	(6.3)	5	(5.2)
Adverse event	1	(2.1)	1	(2.1)	2	(2.1)
Failure to meet eligibility criteria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Protocol deviation	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
Lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pregnancy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Site terminated by sponsor	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Study terminated by sponsor	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Withdrawal by subject	0	(0.0)	2	(4.2)	2	(2.1)
Physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Other	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Note: Percentages are based on the number of randomized subjects.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-2.2-1＞

(2)　海外試験

(a)　High-Risk/Long-Term 統合（1002-047，1002-040）

無作為割付けされたベムペド酸群 2010 例，プラセボ群 999 例全例を FAS とした。

治験薬の投与を中止した被験者の割合はベムペド酸群 22.5%（452/2010 例），プラセボ群で 18.5%（185/999 例）であり，最も多かった中止理由はいずれの投与群でも有害事象（ベムペド酸群 10.6%，プラセボ群 7.6%）であった（表 2.7.3.3.1-4 参照）。

表 2.7.3.3.1-4　　被験者の内訳・中止理由（FAS）：High-Risk/Long-Term 統合（1002-047，1002-040）

	Placebo N = 999 n (%)	Bempedoic Acid 180 mg N = 2010 n (%)	Total N = 3009 n (%)
Completed IMP			
Yes	814 (81.5)	1557 (77.5)	2371 (78.8)
No	185 (18.5)	452 (22.5)	637 (21.2)
If no, primary reason			
Adverse event	76 (7.6)	214 (10.6)	290 (9.6)
Withdrawal by subject	62 (6.2)	122 (6.1)	184 (6.1)
Sponsor decision	33 (3.3)	74 (3.7)	107 (3.6)
Physician decision	6 (0.6)	17 (0.8)	23 (0.8)
Lost to follow-up	2 (0.2)	9 (0.4)	11 (0.4)
Protocol deviation	3 (0.3)	8 (0.4)	11 (0.4)
Other	2 (0.2)	5 (0.2)	7 (0.2)
Death	1 (0.1)	3 (0.1)	4 (0.1)
Completed Study[a]			
Yes	956 (95.7)	1894 (94.2)	2850 (94.7)
No	43 (4.3)	116 (5.8)	159 (5.3)
If no, primary reason			
Withdrawal by Subject	24 (2.4)	46 (2.3)	70 (2.3)
Adverse event	14 (1.4)	39 (1.9)	53 (1.8)
Lost to Follow-up	2 (0.2)	11 (0.5)	13 (0.4)
Death	3 (0.3)	8 (0.4)	11 (0.4)
Protocol deviation	0	5 (0.2)	5 (0.2)
Other	0	4 (0.2)	4 (0.1)
Physician decision	0	2 (0.1)	2 (0.1)
Sponsor decision	0	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)

[a] Patients who discontinued IMP were encouraged to stay in the study.

Percentages are based on N, number of subjects within each treatment group. Studies analyzed include 1002-040 and 1002-047.

Efficacy Population includes all subjects who were randomized.

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 16＞

(b)　No or Low-Dose Statin 統合（1002-046，1002-048）

無作為割付けされたベムペド酸群 415 例，プラセボ群 199 例全例を FAS とした。

治験薬の投与を中止した被験者の割合はベムペド酸群 18.1%（75/415 例），プラセボ群で 13.1%（26/199 例）であり，最も多かった中止理由はいずれの投与群でも有害事象（ベムペド

酸群 13.5%，プラセボ群 9.0%）であった（表 2.7.3.3.1-5 参照）。

表 2.7.3.3.1-5　　被験者の内訳・中止理由（FAS）：No or Low-Dose Statin 統合（1002-046，1002-048）

	Placebo N = 199 n (%)	Bempedoic Acid 180 mg N = 415 n (%)	Total N = 614 n (%)
Completed IMP			
Yes	172 (86.4)	340 (81.9)	512 (83.4)
No	26 (13.1)	75 (18.1)	101 (16.4)
If no, primary reason			
Adverse event	18 (9.0)	56 (13.5)	74 (12.1)
Other	1 (0.5)	7 (1.7)	8 (1.3)
Sponsor decision	2 (1.0)	5 (1.2)	7 (1.1)
Lost to Follow-up	0	2 (0.5)	2 (0.3)
Withdrawal by Subject	5 (2.5)	4 (1.0)	9 (1.5)
Physician decision	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Completed study[a]			
Yes	188 (94.5)	396 (95.4)	584 (95.1)
No	11 (5.5)	19 (4.6)	30 (4.9)
If no, primary reason			
Adverse event	4 (2.0)	9 (2.2)	13 (2.1)
Sponsor decision	3 (1.5)	5 (1.2)	8 (1.3)
Withdrawal by Subject	3 (1.5)	1 (0.2)	4 (0.7)
Other	1 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.5)
Lost to Follow-up	0	2 (0.5)	2 (0.3)

[a] Patients who discontinued IMP were encouraged to stay in the study.

Percentages are based on N, number of subjects within each treatment group. Studies analyzed include 1002-046 and 1002-048.

Efficacy Population includes all subjects who were randomized.

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 18＞

(c)　CVOT 試験（1002-043）

無作為割付けされた 13970 例（ベムペド酸群 6992 例，プラセボ群 6978 例）全例を FAS とした（表 2.7.3.3.1-7 参照）。治験薬の投与を中止した被験者の割合は，ベムペド酸群 29.1%（2037/6992 例），プラセボ群 31.7%（2209/6978 例）であり，最も多かった中止理由はいずれの投与群でも被験者希望（ベムペド酸群 13.7%，プラセボ群 16.4%），次いで有害事象（ベムペド酸群 11.3%，プラセボ群 10.7%）であった（表 2.7.3.3.1-6 参照）。

表 2.7.3.3.1-6　　被験者の内訳・中止理由（FAS）：CVOT 試験（1002-043）

Disposition	Bempedoic Acid (N = 6992) n (%)	Placebo (N = 6978) n (%)	Total (N = 13,970) n (%)
All patients randomized	6992	6978	13,970
Study treatment (IMP) disposition			
Never started treatment	2 (< 0.1)	3 (< 0.1)	5 (< 0.1)
Completed	4953 (70.8)	4766 (68.3)	9719 (69.6)
Alive at the end of treatment	4699 (67.2)	4496 (64.4)	9195 (65.8)
Died during study	254 (3.6)	270 (3.9)	524 (3.8)
Did not complete	2037 (29.1)	2209 (31.7)	4246 (30.4)
Primary reason			
Patient decision	955 (13.7)	1143 (16.4)	2098 (15.0)
Adverse event	791 (11.3)	747 (10.7)	1538 (11.0)
Treatment-emergent	765 (10.9)	728 (10.4)	1493 (10.7)
Other	164 (2.3)	158 (2.3)	322 (2.3)
Physician decision	64 (0.9)	91 (1.3)	155 (1.1)
Lost to follow-up	55 (0.8)	70 (1.0)	125 (0.9)
Protocol deviation	7 (0.1)	0	7 (0.1)
Administrative decision	1 (< 0.1)	0	1 (< 0.1)
Primary reason due to COVID-19 pandemic	151 (2.2)	123 (1.8)	274 (2.0)
Patient decision	124 (1.8)	97 (1.4)	221 (1.6)
Other	14 (0.2)	11 (0.2)	25 (0.2)
Adverse event	12 (0.2)	12 (0.2)	24 (0.2)
Physician decision	1 (< 0.1)	3 (< 0.1)	4 (< 0.1)
Study disposition			
Completed study	6697 (95.8)	6620 (94.9)	13,317 (95.3)
Did not complete study	295 (4.2)	358 (5.1)	653 (4.7)
Primary reason			
Consent withdrawn	170 (2.4)	196 (2.8)	366 (2.6)
Other	105 (1.5)	139 (2.0)	244 (1.7)
Lost to Follow-up	12 (0.2)	13 (0.2)	25 (0.2)
Sponsor decision	4 (0.1)	5 (0.1)	9 (0.1)
Physician decision	3 (< 0.1)	5 (0.1)	8 (0.1)
Administrative decision	1 (< 0.1)	0	1 (< 0.1)
Primary reason due to COVID-19 pandemic	7 (0.1)	9 (0.1)	16 (0.1)
Consent withdrawn	6 (0.1)	6 (0.1)	12 (0.1)
Other	1 (< 0.1)	2 (< 0.1)	3 (< 0.1)
Physician decision	0	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)
Vital status at study closeout			
Alive	6502 (93.0)	6499 (93.1)	13,001 (93.1)
Dead	448 (6.4)	436 (6.2)	884 (6.3)
Unknown	42 (0.6)	43 (0.6)	85 (0.6)

Note: Patients who were screened and/or randomized multiple times are only counted once throughout.

Note: For patients discontinued from the study early, final vital status was collected when allowed. A patient's status was

'alive' if the patient was not known to have died and the last known alive date was on or after the day when study closeout was initiated ([redacted] 20[redacted]).
＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 6＞

表 2.7.3.3.1-7　　解析対象集団：CVOT 試験（1002-043）

Analysis Set	Bempedoic Acid (N = 6992) n (%)	Placebo (N = 6978) n (%)	Total (N = 13,970) n (%)
Full Analysis Set	6992 (100.0)	6978 (100.0)	13,970 (100.0)
Safety Analysis Set	7001	6964	13,965
Per-protocol Analysis Set	6912 (98.9)	6908 (99.0)	13,820 (98.9)

Note: The Full Analysis Set included all randomized patients, excluding patients from Site 18705. Patients in the Full Analysis Set were included in their assigned treatment group.

Note: The Safety Analysis Set included all patients in the Full Analysis Set who received at least 1 dose of IMP. Patients in the Safety Analysis Set were grouped according to the actual treatment received. Five patients, 2 randomized to bempedoic acid and 3 to placebo, did not receive any treatment and were not included in the Safety Analysis Set; 11 patients were randomized to placebo but received ≥1 dose of bempedoic acid and were, therefore, counted in bempedoic acid group for the Safety Analysis Set.

Note: The Per-Protocol Set was a subset of the Full Analysis Set that excluded patients with selected major protocol deviations (see SAP, Section 6.4).
＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 9＞

2.7.3.3.1.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

(1)　国内試験

(a)　検証試験（346-102-00002）

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1-8 に，ベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3.1-9 に，高コレステロール血症治療薬使用の有無を表 2.7.3.3.1-10 に示した。

性別は，男性の割合がベムペド酸群で 41.7%（20/48 例），プラセボ群で 52.1%（25/48 例）であった。年齢はベムペド酸群で 64.6 ± 13.02 歳（平均値 ± SD，以下同様），プラセボ群で 63.9 ± 12.98 歳であった。体重はベムペド酸群で 60.58 ± 12.330 kg，プラセボ群で 65.64 ± 12.297，BMI はベムペド酸群で 23.81 ± 3.409 kg/m^2，プラセボ群で 24.72 ± 2.925 kg/m^2 であり，肥満（1 度）（BMI：25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満）の被験者はベムペド酸群で 29.2%（14/48 例），プラセボ群で 41.7%（20/48 例），肥満（2 度）（BMI：30 kg/m^2 以上）の被験者はベムペド酸群，プラセボ群いずれも 6.3%（3/48 例）であった。eGFR の平均値はベムペド酸群で 70.63 mL/min/1.73 m^2，プラセボ群で 72.87 mL/min/1.73 m^2 であり，いずれの群も軽度の腎障害（eGFR：60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満）に分類された被験者が最も多かった（ベムペド酸群 62.5%，プラセボ群 64.6%）。

HeFH と診断された被験者の割合はベムペド酸群 27.1%（13/48 例），プラセボ群で 16.7%（8/48 例）であった。リスク区分が「HeFH 又は冠動脈疾患の既往あり」に分類された被験者はベムペド酸群 58.3%（28/48 例），プラセボ群 43.8%（21/48 例），「高リスク」に分類された被験者はベムペド酸群 37.5%（18/48 例），プラセボ群 47.9%（23/48 例）であった。糖尿病

を合併している被験者の割合はベムペド酸群 35.4%（17/48 例），プラセボ群で 52.1%（25/48 例）であった。スタチン反応が「スタチン効果不十分」に分類された被験者の割合はベムペド酸群，プラセボ群いずれも 75.0%（36/48 例）であった。

スタチンを使用していた被験者の割合はベムペド酸群 85.4%（41/48 例），プラセボ群で 77.1%（37/48 例）であった。

ベースライン時の LDL-C の平均値はベムペド酸群 134.50 mg/dL，プラセボ群 137.67 mg/dL であった。

ベムペド酸群とプラセボ群とで人口統計学的及び他の基準値の特性，及びベースラインの疾患特性は，糖尿病を合併している被験者の割合以外は，群間差は 15%未満であり，大きな違いはなかった。

なお，スタチン反応別の人口統計学的及び他の基準値の特性，及びベースラインの疾患特性については，スタチン効果不十分の集団では，男性の割合（スタチン効果不十分：56.9%，スタチン不耐：16.7%，以下同順），リスク区分が「HeFH 又は冠動脈疾患の既往あり」に分類された被験者の割合（58.3%，29.2%），糖尿病を合併している被験者の割合（48.6%，29.2%），スタチンを使用していた被験者の割合（100.0%，25.0%）が高い傾向であり，スタチン不耐の集団では，リスク区分が「中リスク」に分類された被験者の割合（0.0%，25.0%），ベースライン時の LDL-C の平均値（130.06 mg/dL，154.15 mg/dL）が高い傾向であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-3.1.1-2，CT-3.2.1-2，及び CT-4.2-2 参照）。

表 2.7.3.3.1-8　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）：検証試験（346-102-00002）

	Bempedoic Acid (N = 48)	Placebo (N = 48)	Total (N = 96)
Sex n (%)			
Male	20 (41.7)	25 (52.1)	45 (46.9)
Female	28 (58.3)	23 (47.9)	51 (53.1)
Race n (%)			
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	48 (100.0)	48 (100.0)	96 (100.0)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnicity n (%)			
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	48 (100.0)	48 (100.0)	96 (100.0)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Country n (%)			
Japan	48 (100.0)	48 (100.0)	96 (100.0)

		Bempedoic Acid (N = 48)	Placebo (N = 48)	Total (N = 96)
Age at screening (years)	n	48	48	96
	Mean (SD)	64.6 (13.02)	63.9 (12.98)	64.2 (12.93)
	Median	67.5	63.5	65.5
	Min - Max	2[redacted] - 8[redacted]	3[redacted] - 8[redacted]	2[redacted] - 8[redacted]
Age (years) in categories at screening n (%)				
< 65		20 (41.7)	25 (52.1)	45 (46.9)
>= 65 and < 75		19 (39.6)	11 (22.9)	30 (31.3)
>= 75		9 (18.8)	12 (25.0)	21 (21.9)
Weight at screening (kg)	n	48	48	96
	Mean (SD)	60.58 (12.330)	65.64 (12.297)	63.11 (12.509)
Height at screening (cm)	n	48	48	96
	Mean (SD)	159.04 (8.711)	162.47 (11.676)	160.75 (10.390)
BMI at screening (kg/m^2)	n	48	48	96
	Mean (SD)	23.81 (3.409)	24.72 (2.925)	24.26 (3.193)
BMI (kg/m^2) in categories at screening n (%)				
< 25		31 (64.6)	25 (52.1)	56 (58.3)
>= 25 and < 30		14 (29.2)	20 (41.7)	34 (35.4)
>= 30		3 (6.3)	3 (6.3)	6 (6.3)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	n	48	48	96
	Mean (SD)	70.63 (17.730)	72.87 (16.321)	71.75 (16.988)
eGFR in categories n (%)				
< 60 mL/min/1.73 m^2		11 (22.9)	11 (22.9)	22 (22.9)
>= 60 mL/min/1.73 m^2 and < 90 mL/min/1.73 m^2		30 (62.5)	31 (64.6)	61 (63.5)
>= 90 mL/min/1.73 m^2		7 (14.6)	6 (12.5)	13 (13.5)
Medical history n (%)				
No		34 (70.8)	28 (58.3)	62 (64.6)
Yes		14 (29.2)	20 (41.7)	34 (35.4)
Concomitant diseases n (%)				
No		1 (2.1)	1 (2.1)	2 (2.1)
Yes		47 (97.9)	47 (97.9)	94 (97.9)

Note: Percentages are based on the number of subjects who received at least one dose of the IMP during the treatment period, and who have LDL-C measurements at baseline and at one or more time points after administration of the IMP during the treatment period in each group.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-3.1.1-1＞

表 2.7.3.3.1-9　　ベースラインの疾患特性（FAS）：検証試験（346-102-00002）

		Bempedoic Acid (N = 48)	Placebo (N = 48)	Total (N = 96)
LDL Cholesterol, Direct Method (mg/dL) at baseline	n	48	48	96
	Mean (SD)	134.50 (25.134)	137.67 (21.661)	136.08 (23.392)
LDL Cholesterol, Direct Method (mg/dL) in categories at baseline n (%)				
< 100 mg/dL		1 (2.1)	1 (2.1)	2 (2.1)
>= 100 mg/dL and < 120 mg/dL		13 (27.1)	10 (20.8)	23 (24.0)
>= 120 mg/dL and < 140 mg/dL		19 (39.6)	17 (35.4)	36 (37.5)
>= 140 mg/dL		15 (31.3)	20 (41.7)	35 (36.5)
Primary diagnosis n (%)				
Hypercholesterolemia		48 (100.0)	48 (100.0)	96 (100.0)
Familial hypercholesterolemia n (%)				
No		35 (72.9)	40 (83.3)	75 (78.1)
Yes - Heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH)		13 (27.1)	8 (16.7)	21 (21.9)
Risk Category n (%)				
HeFH or history of coronary artery disease		28 (58.3)	21 (43.8)	49 (51.0)
High Risk		18 (37.5)	23 (47.9)	41 (42.7)
Intermediate Risk		2 (4.2)	4 (8.3)	6 (6.3)
Diabetes mellitus n (%)				
No		31 (64.6)	23 (47.9)	54 (56.3)
Yes		17 (35.4)	25 (52.1)	42 (43.8)
Statin response n (%)				
Inadequate response to statins		36 (75.0)	36 (75.0)	72 (75.0)
Statin intolerance		12 (25.0)	12 (25.0)	24 (25.0)

Note: Percentages are based on the number of subjects who received at least one dose of the IMP during the treatment period, and who have LDL-C measurements at baseline and at one or more time points after administration of the IMP during the treatment period in each group.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-3.2.1-1＞

表 2.7.3.3.1-10　　高コレステロール血症治療薬使用の有無（FAS）：検証試験（346-102-00002）

	Bempedoic Acid (N = 48)		Placebo (N = 48)		Total (N = 96)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Statin						
No	7	(14.6)	11	(22.9)	18	(18.8)
Yes	41	(85.4)	37	(77.1)	78	(81.3)
Ezetimibe						
No	36	(75.0)	30	(62.5)	66	(68.8)
Yes	12	(25.0)	18	(37.5)	30	(31.3)

Note: Percentages are based on the number of subjects who received at least one dose of the IMP during the treatment period, and who have LDL-C measurements at baseline and at one or more time points after administration of the IMP during the treatment period in each group.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-4.2-1＞

(2) 海外試験

(a) High-Risk/Long-Term 統合（1002-047，1002-040）

人口統計学的及び他の基準値の特性，及びベースラインの疾患特性はベムペド酸群とプラセボ群とで同様であった。

性別は男性の割合が 70.6%，年齢は 65.7 ± 8.95 歳（平均値 ± SD）で，大部分の被験者が白人（95.5%），非ヒスパニック（96.8%）であり，BMI は 29.78 ± 4.990 kg/m^2（平均値 ± SD）で過体重（BMI：25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満），肥満（BMI：30 kg/m^2 以上）に分類された被験者が多かった（過体重：42.0%，肥満：43.2%）。被験者の大部分は ASCVD（97.2%），高血圧（80.8%）であり，軽度の腎機能障害（eGFR：60 mL/min/1.73 m^2 以上 89 mL/min/1.73 m^2 以下）（63.7%）を有していた。HeFH と診断された被験者の割合は 3.7%と低く，糖尿病を合併している被験者の割合は 29.0%であった。被験者の大部分は中強度又は高強度スタチンを服用していた（中強度：40.4%，高強度：50.7%）（分類基準：表 2.7.3.6-3 参照）。ベースライン時の LDL-C の平均値は 107.63 mg/dL であった（表 2.7.3.3.1-11 参照）。

なお，検証試験（346-102-00002）のスタチン効果不十分の集団と比較し，BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者の割合が高く，HeFH と診断された被験者の割合，糖尿病を合併している被験者の割合，ベースライン時の LDL-C の平均値が低かった。

表 2.7.3.3.1-11　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）：High-Risk/Long-Term 統合（1002-047，1002-040）

	Placebo N = 999	Bempedoic Acid 180 mg N = 2010	Total N = 3009
Age (years)			
n	999	2010	3009
Mean (SD)	66.2 (8.70)	65.4 (9.06)	65.7 (8.95)
Median	67.0	66.0	66.0
Minimum, maximum	28, 88	24, 91	24, 91
Age Group, n (%)			
18 to < 65 years	385 (38.5)	871 (43.3)	1256 (41.7)
65 to < 75 years	449 (44.9)	826 (41.1)	1275 (42.4)
≥ 75 years	165 (16.5)	313 (15.6)	478 (15.9)
Gender, n (%)			
Male	697 (69.8)	1427 (71.0)	2124 (70.6)
Female	302 (30.2)	583 (29.0)	885 (29.4)

	Placebo N = 999	Bempedoic Acid 180 mg N = 2010	Total N = 3009
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	2 (0.2)	2 (0.1)	4 (0.1)
Asian	8 (0.8)	18 (0.9)	26 (0.9)
Black or African American	27 (2.7)	66 (3.3)	93 (3.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	3 (0.1)	3 (0.1)
White	960 (96.1)	1914 (95.2)	2874 (95.5)
Multiple	0	3 (0.1)	3 (0.1)
Other	2 (0.2)	4 (0.2)	6 (0.2)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic	30 (3.0)	67 (3.3)	97 (3.2)
Not Hispanic	969 (97.0)	1943 (96.7)	2912 (96.8)
Region (North America vs Europe)			
North America	331 (33.1)	662 (32.9)	993 (33.0)
Europe	668 (66.9)	1348 (67.1)	2016 (67.0)
Region (US vs Non-US)			
US	256 (25.6)	517 (25.7)	773 (25.7)
Non-US	743 (74.4)	1493 (74.3)	2236 (74.3)
Body mass index (kg/m^2)			
n	998	2008	3006
Mean (SD)	29.72 (4.991)	29.81 (4.991)	29.78 (4.990)
Body mass index group, n (%)			
< 25 kg/m^2	145 (14.5)	299 (14.9)	444 (14.8)
25 to < 30 kg/m^2	428 (42.8)	835 (41.5)	1263 (42.0)
≥ 30 kg/m^2	425 (42.5)	874 (43.5)	1299 (43.2)
Heterozygous familial hypercholesterolemia status, n (%)			
Yes	36 (3.6)	76 (3.8)	112 (3.7)
No	963 (96.4)	1934 (96.2)	2897 (96.3)
Atherosclerotic cardiovascular diseases status, n (%)			
Yes	974 (97.5)	1952 (97.1)	2926 (97.2)
No	25 (2.5)	58 (2.9)	83 (2.8)
Total Cholesterol (mg/dL)			
n	999	2010	3009
Mean (SD)	185.37 (40.227)	185.48 (38.518)	185.44 (39.087)
Low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)			
n	999	2010	3009
Mean (SD)	107.47 (33.527)	107.71 (32.339)	107.63 (32.733)

	Placebo N = 999	Bempedoic Acid 180 mg N = 2010	Total N = 3009
High-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)			
n	999	2010	3009
Mean (SD)	49.76 (11.997)	49.41 (12.190)	49.52 (12.125)
Non-high-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)			
n	999	2010	3009
Mean (SD)	135.62 (38.323)	136.06 (37.262)	135.91 (37.612)
Triglycerides (mg/dL)			
n	999	2010	3009
Mean (SD)	144.98 (68.903)	147.14 (74.273)	146.43 (72.530)
Apolipoprotein B (mg/dL)			
n	993	2004	2997
Mean (SD)	95.0 (28.05)	95.7 (26.79)	95.5 (27.21)
High-sensitivity C-reactive protein (mg/L)			
n	996	2007	3003
Mean (SD)	3.381 (6.818)	3.357 (7.392)	3.365 (7.205)
Baseline statin intensity, n (%)			
No	29 (2.9)	55 (2.7)	84 (2.8)
Low	59 (5.9)	125 (6.2)	184 (6.1)
Moderate	404 (40.4)	811 (40.3)	1215 (40.4)
High	507 (50.8)	1019 (50.7)	1526 (50.7)
Baseline LMT usage, n (%)			
Statin alone	837 (83.8)	1687 (83.9)	2524 (83.9)
Statin plus other LMT	133 (13.3)	268 (13.3)	401 (13.3)
Other LMT alone	15 (1.5)	23 (1.1)	38 (1.3)
None	14 (1.4)	32 (1.6)	46 (1.5)
Baseline ezetimibe use, n (%)			
Yes	76 (7.6)	150 (7.5)	226 (7.5)
No	923 (92.4)	1860 (92.5)	2783 (92.5)
History of diabetes, n (%)			
Yes	293 (29.3)	580 (28.9)	873 (29.0)
No	706 (70.7)	1430 (71.1)	2136 (71.0)
History of hypertension, n (%)			
Yes	818 (81.9)	1612 (80.2)	2430 (80.8)
No	181 (18.1)	398 (19.8)	579 (19.2)

	Placebo N = 999	Bempedoic Acid 180 mg N = 2010	Total N = 3009
Estimated glomerular filtration rate category, n (%)			
≥ 90 mL/min/1.73 m^2	223 (22.3)	427 (21.2)	650 (21.6)
60 - 89 mL/min/1.73 m^2	632 (63.3)	1284 (63.9)	1916 (63.7)
30 - ≤ 59 mL/min/1.73 m^2	143 (14.3)	298 (14.8)	441 (14.7)
< 30 mL/min/1.73 m^2	1 (0.1)	1 (< 0.1)	2 (0.1)

Percentages are based on N, number of subjects within each treatment group. Studies analyzed include 1002-040 and 1002-047.

Efficacy Population includes all subjects who were randomized.

Prior ASCVD was derived from medical history; Prior HeFH status was derived from medical history.

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 17＞

(b) No or Low-Dose Statin 統合（1002-046，1002-048）

人口統計学的及び他の基準値の特性，及びベースラインの疾患特性はベムペド酸群とプラセボ群とで同様であった。

性別は男性の割合が 41.5%，年齢は 64.6 ± 10.17 歳（平均値 ± SD）で，大部分の被験者が白人（89.1%），非ヒスパニック（86.5%）であり，BMI は 30.09 ± 5.375 kg/m^2（平均値 ± SD）で過体重（BMI：25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満），肥満（BMI：30 kg/m^2 以上）に分類された被験者が多かった（過体重：41.0%，肥満：45.3%）。被験者の大半は高血圧（64.3%），軽度の腎機能障害（eGFR：60 mL/min/1.73 m^2 以上 89 mL/min/1.73 m^2 以下）（61.1%）を有していた。糖尿病を合併している被験者の割合は 23.0%であった。被験者の 18.0%がスタチン単独又は他の高コレステロール血症治療薬を併用していた。ベースライン時の LDL-C の平均値は 144.41 mg/dL であった（表 2.7.3.3.1-12 参照）。

なお，検証試験（346-102-00002）のスタチン不耐の集団と比較し，男性の割合，BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者の割合が高く，ベースライン時の LDL-C の平均値が低かった。

表 2.7.3.3.1-12　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）：No or Low-Dose Statin 統合（1002-046，1002-048）

	Placebo N = 199	Bempedoic Acid 180 mg N = 415	Total N = 614
Age (years)			
n	199	415	614
Mean (SD)	64.5 (10.20)	64.6 (10.17)	64.6 (10.17)
Median	66.0	66.0	66.0
Minimum, maximum	32, 86	26, 88	26, 88

	Placebo N = 199	Bempedoic Acid 180 mg N = 415	Total N = 614
Age Group, n (%)			
18 to < 65 years	90 (45.2)	178 (42.9)	268 (43.6)
65 to < 75 years	77 (38.7)	175 (42.2)	252 (41.0)
≥ 75 years	32 (16.1)	62 (14.9)	94 (15.3)
Gender, n (%)			
Male	82 (41.2)	173 (41.7)	255 (41.5)
Female	117 (58.8)	242 (58.3)	359 (58.5)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Asian	3 (1.5)	9 (2.2)	12 (2.0)
Black or African American	20 (10.1)	27 (6.5)	47 (7.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (1.0)	2 (0.5)	4 (0.7)
White	171 (85.9)	376 (90.6)	547 (89.1)
Multiple	3 (1.5)	0	3 (0.5)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic	27 (13.6)	56 (13.5)	83 (13.5)
Not Hispanic	172 (86.4)	359 (86.5)	531 (86.5)
Region (North America vs Europe), n (%)			
North America	184 (92.5)	381 (91.8)	565 (92.0)
Europe	15 (7.5)	34 (8.2)	49 (8.0)
Region (US vs Non-US), n (%)			
US	145 (72.9)	309 (74.5)	454 (73.9)
Non-US	54 (27.1)	106 (25.5)	160 (26.1)
Body Mass Index (kg/m^2)			
n	199	415	614
Mean (SD)	30.53 (5.430)	29.87 (5.342)	30.09 (5.375)
Body Mass Index Group, n (%)			
< 25 kg/m^2	23 (11.6)	61 (14.7)	84 (13.7)
25 to < 30 kg/m^2	87 (43.7)	165 (39.8)	252 (41.0)
≥ 30 kg/m^2	89 (44.7)	189 (45.5)	278 (45.3)
Total Cholesterol (mg/dL)			
n	199	415	614
Mean (SD)	226.73 (43.721)	233.70 (44.741)	231.44 (44.497)
Low-density Lipoprotein Cholesterol (mg/dL)			
n	199	415	614
Mean (SD)	141.18 (37.745)	145.96 (39.186)	144.41 (38.759)

	Placebo N = 199	Bempedoic Acid 180 mg N = 415	Total N = 614
High-density Lipoprotein Cholesterol (mg/dL)			
n	199	415	614
Mean (SD)	53.35 (18.046)	53.77 (15.430)	53.63 (16.311)
Non-high-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)			
n	199	415	614
Mean (SD)	173.38 (43.767)	179.93 (43.913)	177.81 (43.937)
Triglycerides (mg/dL)			
n	199	415	614
Mean (SD)	167.50 (85.383)	173.71 (82.687)	171.70 (83.551)
Apolipoprotein B (mg/dL)			
n	193	411	604
Mean (SD)	130.3 (30.41)	133.3 (30.74)	132.3 (30.64)
High-sensitivity C-reactive protein (mg/L)			
n	192	411	603
Mean (SD)	3.828 (4.407)	4.771 (12.381)	4.471 (10.524)
Baseline LMT usage, n (%)			
Statin alone	10 (5.0)	16 (3.9)	26 (4.2)
Statin plus other LMT	25 (12.6)	60 (14.5)	85 (13.8)
Other LMT Alone	96 (48.2)	206 (49.6)	302 (49.2)
None	68 (34.2)	133 (32.0)	201 (32.7)
Baseline ezetimibe use, n (%)			
Yes	102 (51.3)	215 (51.8)	317 (51.6)
No	97 (48.7)	200 (48.2)	297 (48.4)
History of diabetes, n (%)			
Yes	43 (21.6)	98 (23.6)	141 (23.0)
No	156 (78.4)	317 (76.4)	473 (77.0)
History of hypertension, n (%)			
Yes	126 (63.3)	269 (64.8)	395 (64.3)
No	73 (36.7)	146 (35.2)	219 (35.7)
Estimated glomerular filtration rate category, n (%)			
≥ 90 mL/min/1.73 m^2	33 (16.6)	103 (24.8)	136 (22.1)
60 - 89 mL/min/1.73 m^2	126 (63.3)	249 (60.0)	375 (61.1)
30 - ≤ 59 mL/min/1.73 m^2	40 (20.1)	61 (14.7)	101 (16.4)
< 30 mL/min/1.73 m^2	0	2 (0.5)	2 (0.3)

Percentages are based on N, number of subjects within each treatment group.
Studies analyzed include 1002-046 and 1002-048.
Efficacy Population includes all subjects who were randomized.
No history of HeFH Status, ASCVD Status and Baseline Statin Intensity were collected in studies 1002-046 and 1002-048.
＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 19＞

(c) CVOT 試験（1002-043）

人口統計学的及び他の基準値の特性，及びベースラインの疾患特性はベムペド酸群とプラセボ群とで同様であった。

性別は男性の割合が 51.8%，年齢は 65.5 ± 8.97 歳（平均値 ± SD）で白人の割合は 91.1%，非ヒスパニックの割合は 83.3%であり，BMI は 29.92 ± 5.222 kg/m^2（平均値 ± SD）で肥満（BMI：30 kg/m^2 以上）に分類された被験者が多かった（44.2%）。過去に心血管イベントが認められた被験者は 69.9%であり，被験者の大部分は高血圧を有し（85.0%），軽度の腎機能障害（eGFR：60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満）（61.6%）を有していた。糖尿病を合併している被験者の割合は 45.6%であった。被験者の 22.7%がスタチンを，11.5%がエゼチミブを服用していた。ベースライン時の LDL-C の平均値は 139.0 mg/dL であった（表 2.7.3.3.1-13，表 2.7.3.3.1-14，資料番号 5.3.5.1-07，Table 12，Table 13，Table 14，及び Table 15 参照）。

表 2.7.3.3.1-13　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）：CVOT 試験（1002-043）

Characteristic	Bempedoic Acid (N = 6992)	Placebo (N = 6978)	Total (N = 13,970)
Age (years)			
Mean (SD)	65.5 (9.05)	65.5 (8.89)	65.5 (8.97)
Median (Min, Max)	66.0 (21, 92)	66.0 (22, 92)	66.0 (21, 92)
Age Category, n (%)			
<65 years	2859 (40.9)	2907 (41.7)	5766 (41.3)
≥65 to <75 years	3070 (43.9)	3027 (43.4)	6097 (43.6)
≥75 years	1063 (15.2)	1044 (15.0)	2107 (15.1)
Sex, n (%)			
Male	3631 (51.9)	3599 (51.6)	7230 (51.8)
Female	3361 (48.1)	3379 (48.4)	6740 (48.2)
Race, n (%)			
White	6397 (91.5)	6335 (90.8)	12,732 (91.1)
American/Mexican Indian or Alaska Native	240 (3.4)	247 (3.5)	487 (3.5)
Black or African American	156 (2.2)	172 (2.5)	328 (2.3)
Asian	130 (1.9)	136 (1.9)	266 (1.9)
Multiple	48 (0.7)	70 (1.0)	118 (0.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	20 (0.3)	17 (0.2)	37 (0.3)
Other	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (<0.1)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	5802 (83.0)	5835 (83.6)	11,637 (83.3)
Hispanic or Latino	1190 (17.0)	1143 (16.4)	2333 (16.7)
Region, n (%)			
Central and Eastern Europe	3408 (48.7)	3307 (47.4)	6715 (48.1)
North America (US and Canada)	1503 (21.5)	1515 (21.7)	3018 (21.6)
Latin America	902 (12.9)	876 (12.6)	1778 (12.7)
Western Europe	786 (11.2)	829 (11.9)	1615 (11.6)
Other (Rest of World)	393 (5.6)	451 (6.5)	844 (6.0)

＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 10＞

表 2.7.3.3.1-14　　ベースラインの疾患特性（FAS）：CVOT 試験（1002-043）

Parameter	Bempedoic Acid (N = 6992) n (%)	Placebo (N = 6978) n (%)	Total (N = 13,970) n (%)
History of hypertension			
Yes	5944 (85.0)	5932 (85.0)	11,876 (85.0)
No	1048 (15.0)	1046 (15.0)	2094 (15.0)
Tobacco use			
Never used	3361 (48.1)	3288 (47.1)	6649 (47.6)
Former user	2114 (30.2)	2164 (31.0)	4278 (30.6)
Current user	1517 (21.7)	1526 (21.9)	3043 (21.8)
Alcohol consumption			
Non-drinker	3745 (53.6)	3697 (53.0)	7442 (53.3)
Former drinker	401 (5.7)	454 (6.5)	855 (6.1)
Current drinker	2846 (40.7)	2827 (40.5)	5673 (40.6)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)			
≥90	1216 (17.4)	1233 (17.7)	2449 (17.5)
60 to <90	4322 (61.8)	4282 (61.4)	8604 (61.6)
30 to <60	1437 (20.6)	1444 (20.7)	2881 (20.6)
≥30	17 (0.2)	18 (0.3)	35 (0.3)
Missing	0	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)
Chronic kidney disease history			
Yes	488 (7.0)	442 (6.3)	930 (6.7)
No	6504 (93.0)	6536 (93.7)	13,040 (93.3)
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	29.87 (5.197)	29.97 (5.246)	29.92 (5.222)
BMI category (kg/m^2)			
<25	1078 (15.4)	1005 (14.4)	2083 (14.9)
25 to <30	2839 (40.6)	2869 (41.1)	5708 (40.9)
≥30	3075 (44.0)	3102 (44.5)	6177 (44.2)
Missing	0	2 (< 0.1)	2 (< 0.1)
Weight (kg)			
Mean (SD)	84.20 (17.074)	84.54 (17.251)	84.37 (17.163)

Note: Baseline was defined as the last value prior to the first dose of IMP.
＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 11＞

2.7.3.3.1.4　投与状況

(1)　国内試験

(a)　検証試験（346-102-00002）

治験薬への曝露期間はベムペド酸群 82.4 ± 9.14 日（平均値 ± SD，以下同様）であり，プラセボ群 82.4 ± 6.76 日と比較し大きく異ならなかった。なお，スタチン反応別の治験薬への曝露期間の平均値も同様に群間で大きく異ならなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-7.1-1，及び CT-7.1-2 参照）。

(2) 海外試験

(a) High-Risk/Long-Term 統合（1002-047，1002-040）

治験薬への曝露期間はベムペド酸群 308.9 ± 112.17 日（平均値 ± SD，以下同様）であり，プラセボ群 322.4 ± 97.39 日と比較し大きく異ならなかった。いずれの投与群でも，曝露期間が 12 週間以上である被験者の割合は 90%超であった（ベムペド酸群 90.9%，プラセボ群 93.9%）（資料番号 5.3.5.3-04，Table 17，及び Table 18 参照）。

(b) No or Low-Dose Statin 統合（1002-046，1002-048）

治験薬への曝露期間はベムペド酸群 117.8 ± 49.00 日（平均値 ± SD，以下同様）であり，プラセボ群 122.4 ± 46.61 日と比較し大きく異ならなかった。いずれの投与群でも，曝露期間が 12 週間以上である被験者の割合は 80%以上であった（ベムペド酸群 80.0%，プラセボ群 80.8%）（資料番号 5.3.5.3-04，Table 17，及び Table 18 参照）。

(c) CVOT 試験（1002-043）

治験薬への曝露期間はベムペド酸群 2.9 ± 1.21 年（平均値 ± SD，以下同様）であり，プラセボ群 2.8 ± 1.23 年と比較しやや長かった。いずれの投与群でも，曝露期間が 2 年以上である被験者の割合は 70%超（ベムペド酸群 79.2%，プラセボ群 77.2%），3 年以上である被験者の割合は 50%超（ベムペド酸群 58.8%，プラセボ群 56.7%）であった（資料番号 5.3.5.1-07，Table 24 参照）。なお，追跡期間の中央値（最大値，最小値）はいずれの投与群も 3.4 年（0.0，5.7）であった（資料番号 5.3.5.1-07，Table 14.1.1.1.2 参照）。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の検討

2.7.3.3.2.1 主要評価項目：LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率

(1) 国内試験

(a) 検証試験（346-102-00002）

主要評価項目である LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率は，ベムペド酸群で −25.25%（最小二乗平均値，以下同様），プラセボ群で−3.46%であり，プラセボ群と比較してベムペド酸群で統計学的に有意な LDL-C の低下が認められた［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p 値，−21.78%（−26.71%，−16.85%）$p < 0.001$，以下同様］（表 2.7.3.3.2-1 参照）。

スタチン反応別の LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率は，スタチン効果不十分の集団でベムペド酸群−23.29%，プラセボ群−3.12%，スタチン不耐の集団でベムペド酸群−30.41%，プラセボ群−4.65%であり，いずれの集団でもプラセボ群と比較してベムペド酸群で LDL-C の低下が認められた［スタチン効果不十分：−20.17%（−25.82%，−14.53%）$p < 0.001$，スタチン不耐：−25.77%（−36.61%，−14.92%）$p < 0.001$］（表 2.7.3.3.2-2 参照）。

なお，欠測値の取扱いに関する感度分析の結果，主要な解析結果の頑健性が示された（資料番号 5.3.5.1-01，CT-5.3 参照）。

表 2.7.3.3.2-1　　LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率（FAS）：検証試験（346-102-00002）

Visit		Bempedoic Acid (N = 48)	Placebo (N = 48)
LDL Cholesterol, Direct Method (mg/dL)			
Baseline	n[a]	48	48
	Mean (SD)	134.50 (25.134)	137.67 (21.661)
Week 12	Percent change from baseline		
	n[b]	46	45
	LS mean	−25.25	−3.46
	SE	1.864	1.901
	Treatment difference (Treatment − Placebo)		
	LS mean	−21.78	-
	SE	2.482	-
	95% CI	(−26.71, −16.85)	-
	p-value	< 0.001	-

[a] Total number of treated subjects with observation of the given parameter at each visit.

[b] Total number of treated subjects with both baseline and observation at each visit of the given parameter.

Note: Baseline is defined as the mean of the values obtained at Day 1 and Week −1.

Note: LS means, SE, 95% CI, and p-value are from mixed-effects model repeated measures with the treatment group, statin response (Inadequate response to statins/Statin intolerance), visit, treatment-by-visit as factor and baseline and baseline-by-visit as covariate.

Note: Kenward-Roger approximation for degrees of freedom was used.

Note: The type of covariance matrix is unstructured.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.1＞

表 2.7.3.3.2-2　　LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率（スタチン反応別）（FAS）：検証試験（346-102-00002）

		Inadequate response to statins		Statin intolerance	
		Bempedoic Acid	Placebo	Bempedoic Acid	Placebo
Visit		(N = 36)	(N = 36)	(N = 12)	(N = 12)
Baseline	n[a]	36	36	12	12
	Mean (SD)	128.92 (19.978)	131.21 (18.336)	151.25 (31.954)	157.04 (19.720)
Week 12	Percent change from baseline				
	n[b]	35	35	11	10
	LS mean	−23.29	−3.12	−30.41	−4.65
	SE	2.000	1.997	3.621	3.735
	Treatment difference (Treatment − Placebo)				
	LS mean	−20.17	-	−25.77	-
	SE	2.829	-	5.201	-
	95% CI	(−25.82, −14.53)	-	(−36.61, −14.92)	-
	p-value	< 0.001	-	< 0.001	-

[a] Total number of treated subjects with observation of the given parameter at each visit.

[b] Total number of treated subjects with both baseline and observation at each visit of the given parameter.

Note: Baseline is defined as the mean of the values obtained at Day 1 and Week −1.

Note: LS means, SE, 95% CI, and p-value are from mixed-effects model repeated measures with the treatment group, visit, treatment-by-visit as factor and baseline and baseline-by-visit as covariate.

Note: Kenward-Roger approximation for degrees of freedom was used.

Note: The type of covariance matrix is unstructured.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.10-1＞

また，LDL-C の時期別変化率では，Week 2 から Week 12 のすべての評価時期でプラセボ群と比較してベムペド酸群で LDL-C の低下が認められた。ベムペド酸の効果は早期から認められ，Week 12 まで持続した（表 2.7.3.6-4 及び図 2.7.3.3.2-1 参照）。スタチン反応別での結果も同様に，LDL-C の時期別変化率では，Week 2 から Week 12 のすべての評価時期で，プラセボ群と比較してベムペド酸群で LDL-C の低下が認められた（表 2.7.3.6-5，図 2.7.3.3.2-2，及び図 2.7.3.3.2-3 参照）。

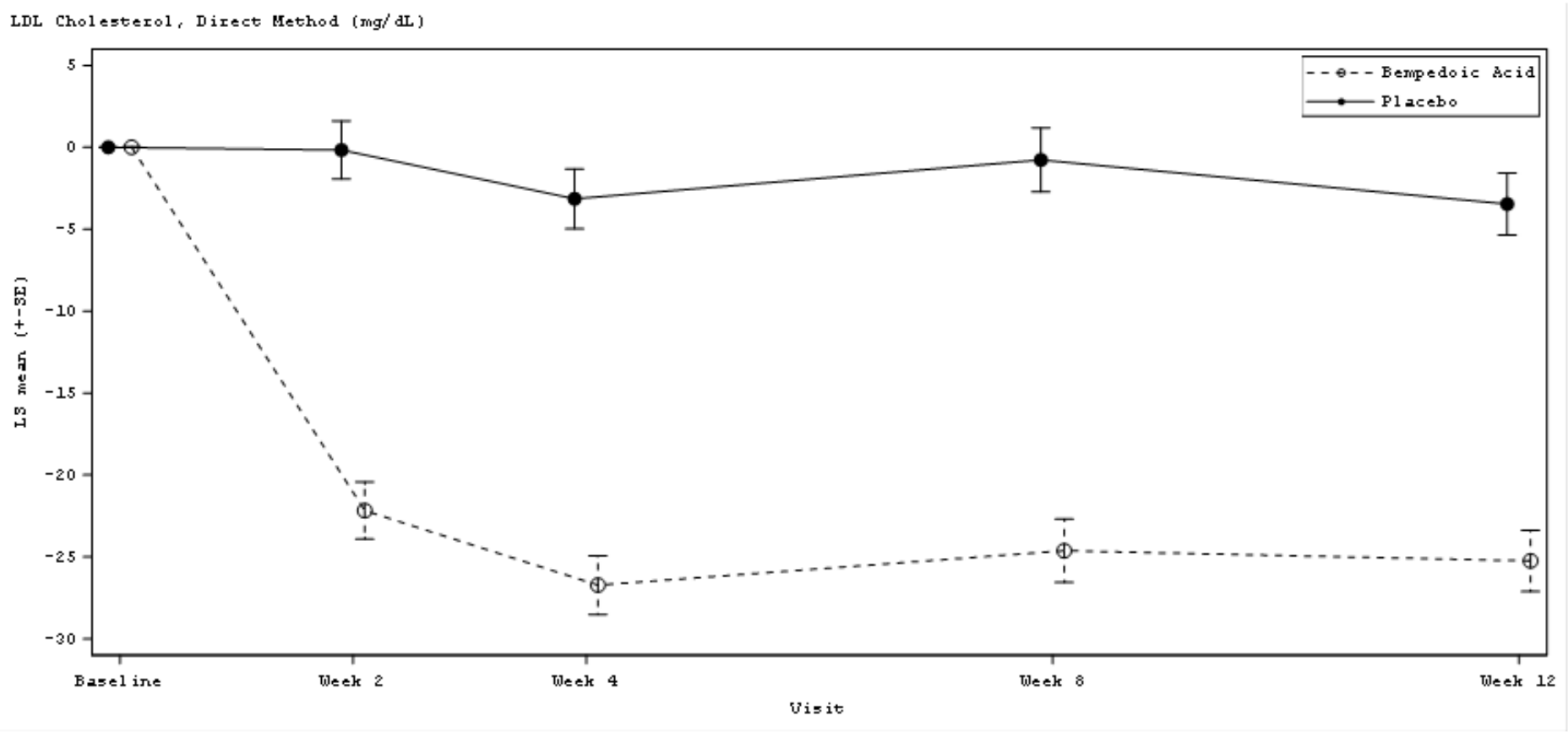


図 2.7.3.3.2-1　　LDL-C のベースラインからの変化率の推移（FAS）：検証試験（346-102-00002）

Note: For fasting lipid, LS means and SE are from mixed-effects model repeated measures with the treatment group, statin response (Inadequate response to statins/Statin intolerance), visit, treatment-by-visit as factor and baseline and baseline-by-visit as covariate. Kenward-Roger approximation for degrees of freedom was used. The type of covariance matrix is unstructured.

Note: Baseline is defined as the mean of the values obtained at Day 1 and Week −1.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CF-1-1＞

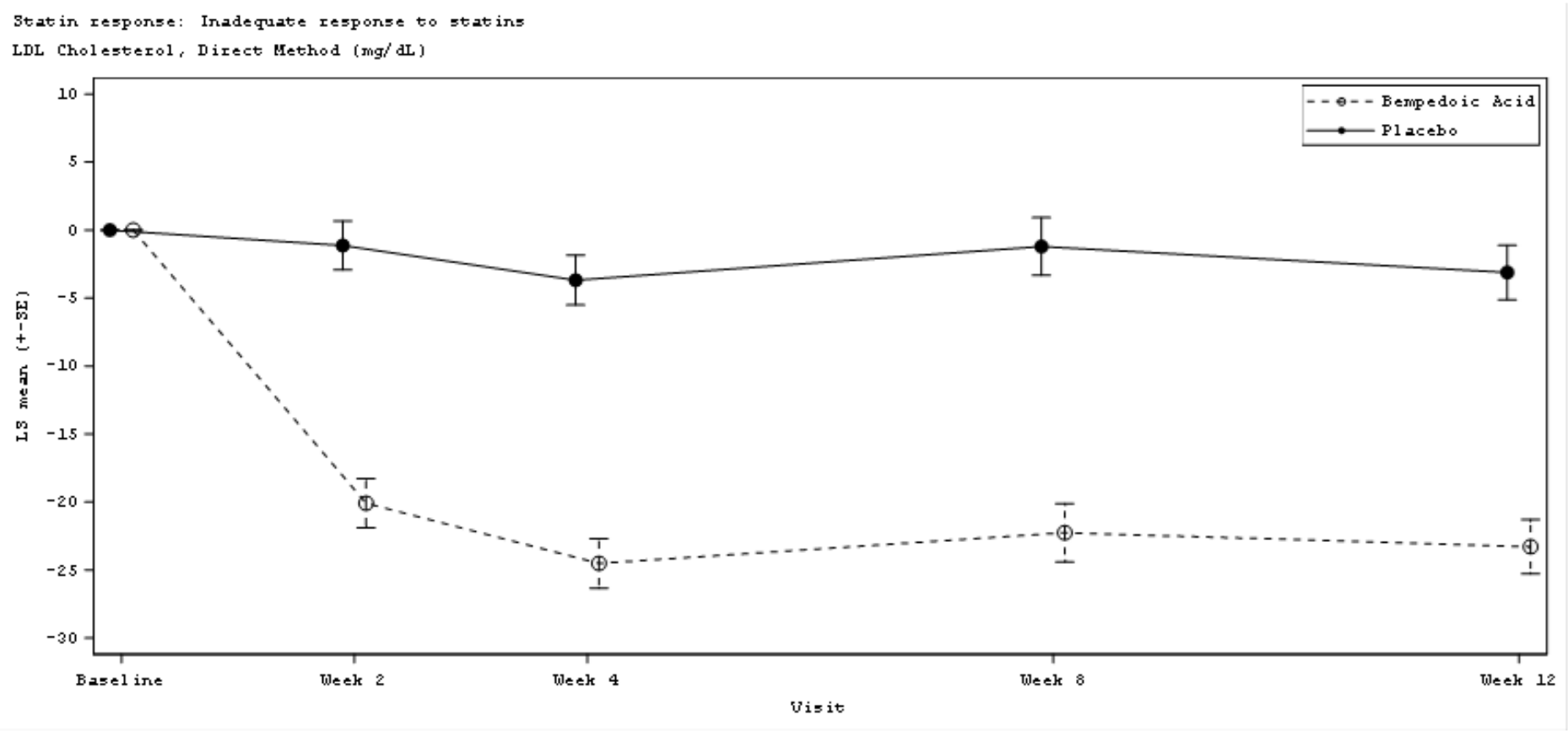


図 2.7.3.3.2-2　　LDL-C のベースラインからの変化率の推移（スタチン効果不十分）（FAS）：検証試験（346-102-00002）

Note: For fasting lipid, LS means and SE are from mixed-effects model repeated measures with the treatment group, visit, treatment-by-visit as factor and baseline and baseline-by-visit as covariate. Kenward-Roger approximation for degrees of freedom was used. The type of covariance matrix is unstructured.

Note: Baseline is defined as the mean of the values obtained at Day 1 and Week −1.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CF-1-2＞

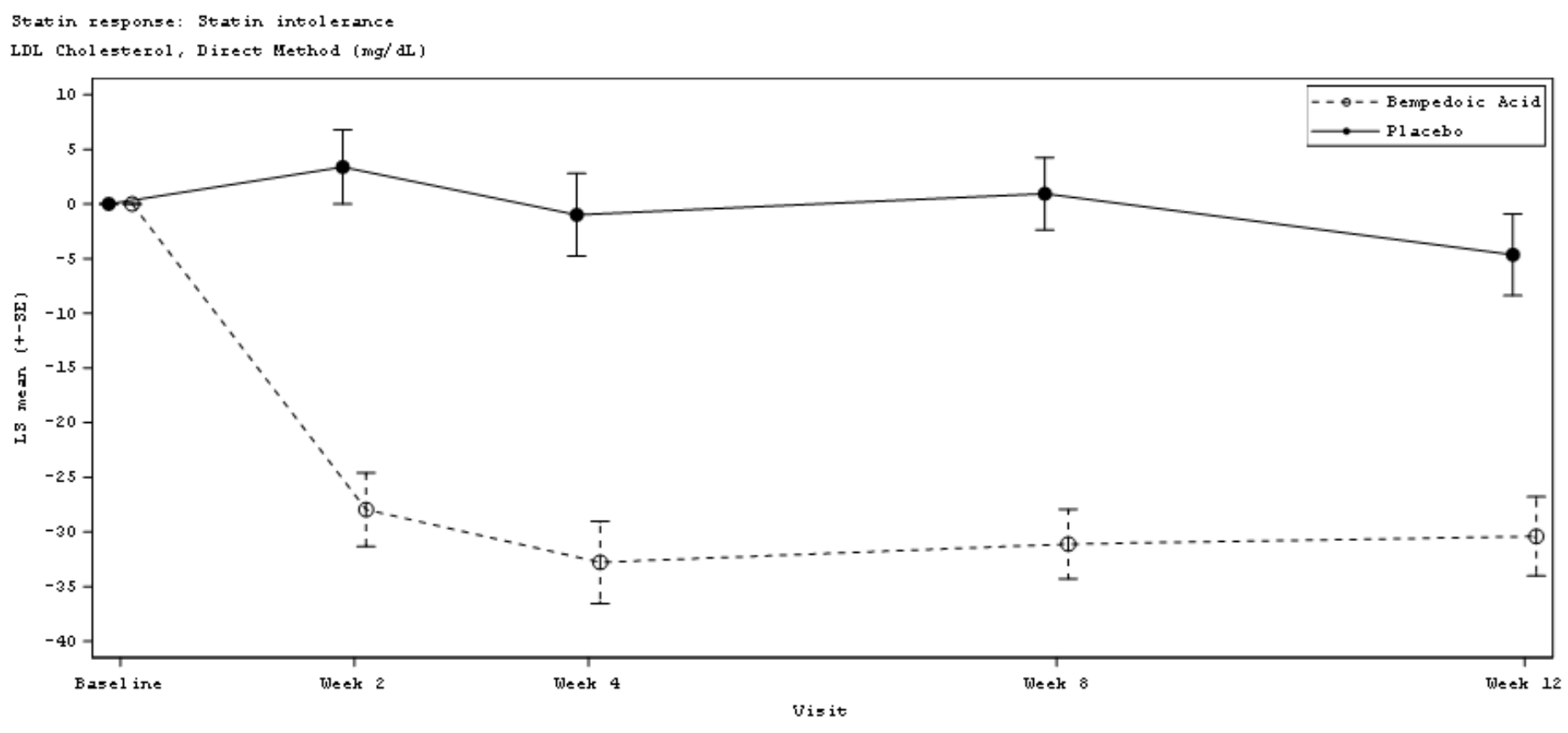


図 2.7.3.3.2-3　　LDL-C のベースラインからの変化率の推移（スタチン不耐）（FAS）：検証試験（346-102-00002）

Note: For fasting lipid, LS means and SE are from mixed-effects model repeated measures with the treatment group, visit, treatment-by-visit as factor and baseline and baseline-by-visit as covariate. Kenward-Roger approximation for degrees of freedom was used. The type of covariance matrix is unstructured.

Note: Baseline is defined as the mean of the values obtained at Day 1 and Week −1.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CF-1-2＞

(2) 海外試験

(a) High-Risk/Long-Term 統合（1002-047，1002-040）

LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率は，ベムペド酸群で−16.0%（最小二乗平均値，以下同様），プラセボ群で 1.8%であり，プラセボ群と比較してベムペド酸群で LDL-C の低下が認められた［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p 値，−17.8%（−19.473%，−16.027%）p < 0.001］（表 2.7.3.3.2-3 参照）。

LDL-C の低下は，Week 4 から認められ，Week 52 の試験終了時まで持続した（図 2.7.3.3.2-4 参照）。

表 2.7.3.3.2-3　LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率（FAS）：High-Risk/Long-Term 統合（1002-047，1002-040）

Visit	Statistic	Placebo N = 999	Bempedoic Acid 180 mg N = 2010
LDL-C Baseline (mg/dL)	n	999	2010
	Mean (SD)	107.47 (33.527)	107.71 (32.339)
LDL-C Percent Change from Baseline	n	978	1922
	Mean (SD)	1.81 (23.504)	−16.72 (20.902)
	LS mean (SE)	1.765 (0.7361)	−15.985 (0.4797)
	Difference (Bempedoic Acid - Placebo) of LS Means (SE)	-	−17.750 (0.8791)
	Difference of LS Means 95% CI	-	−19.473, −16.027
	P-value	-	< 0.001

n = number of patients.

Studies analyzed include 1002-040 and 1002-047.

Efficacy Population includes all subjects who were randomized.

LS Means, 95% CIs and P-value are based on an ANCOVA with percent change from baseline as the dependent variable, study, treatment, IVRS stratification factor as fixed factors, and baseline as a covariate. In the ANCOVA model, missing LDL-C at Week 12 is imputed using multiple imputation method taking account adherence to treatment. Subjects who had missing value and were off treatment were imputed via a regression based model using data of subjects on placebo only. Percent change from baseline statistics (LS means and p-value) are based on the final combined estimators from Rubin's method.

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 31＞

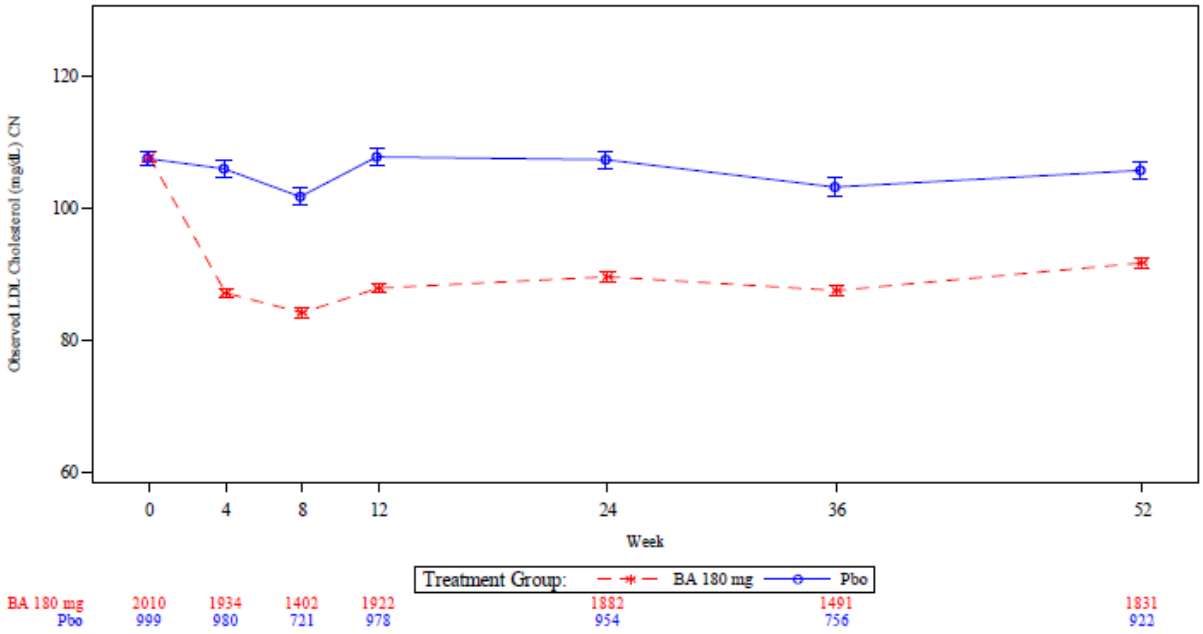


図 2.7.3.3.2-4　　LDL-C の平均値の推移（FAS）：High-Risk/Long-Term 統合（1002-047，1002-040）

Only observed data are included in the analysis
＜資料番号 5.3.5.3-03：Figure 2＞

(b)　No or Low-Dose Statin 統合（1002-046，1002-048）

LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率は，ベムペド酸群で−23.0%（最小二乗平均値，以下同様），プラセボ群で 1.5%であり，プラセボ群と比較してベムペド酸群で LDL-C の低下が認められた［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p 値，−24.5%（−27.836%，−21.113%）$p < 0.001$］（表 2.7.3.3.2-4 参照）。

LDL-C の低下は，Week 4 から認められ，試験終了時まで持続した（図 2.7.3.3.2-5 参照）。

表 2.7.3.3.2-4　　LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率（FAS）：No or Low-Dose Statin 統合（1002-046，1002-048）

Visit	Statistic	Placebo N = 199	Bempedoic Acid 180 mg N = 415
LDL-C Baseline (mg/dL)	n	199	415
	Mean (SD)	141.18 (37.745)	145.96 (39.186)
LDL-C Percent Change from Baseline	n	189	399
	Mean (SD)	1.65 (17.623)	−24.06 (22.282)
	LS mean (SE)	1.474 (1.2980)	−23.000 (1.1124)
	Difference (Bempedoic Acid - Placebo) of LS Means (SE)	-	−24.474 (1.7151)
	Difference of LS Means 95% CI	-	−27.836, −21.113
	P-value	-	< 0.001

Studies analyzed include 1002-046 and 1002-048

Efficacy Population includes all subjects who were randomized.

LS Means, 95% CIs and P-value are based on an ANCOVA with percent change from baseline as the dependent variable, study and treatment as fixed factors, and baseline as a covariate. In the ANCOVA model, missing LDL-C at Week 12 is imputed using multiple imputation method taking account adherence to treatment. Subjects who had missing value and were off treatment were imputed with data of subjects on placebo only. Percent change from baseline statistics (LS means and p-value) are based on the final combined estimators from Rubin's method.

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 32＞

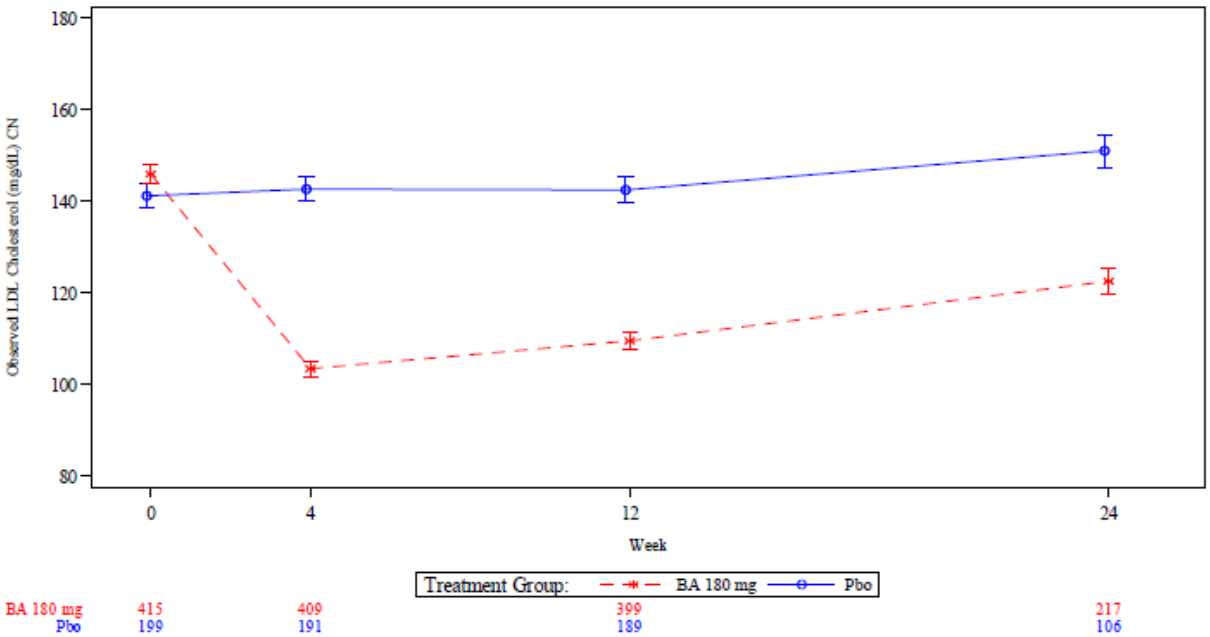


図 2.7.3.3.2-5　　LDL-C の平均値の推移（FAS）：No or Low-Dose Statin 統合（1002-046，1002-048）

Only observed data are included in the analysis.

Note: since Study 1002-048 was a 12-week study, after Week 12, only data from Study 1002-046 are displayed.

＜資料番号 5.3.5.3-03：Figure 3＞

2.7.3.3.2.2　副次的評価項目：non-HDL-C，TC，apo B，hs-CRP，及び HbA1c のベースラインから Week 12 までの変化率

(1)　国内試験

(a)　検証試験（346-102-00002）

non-HDL-C，TC，apo B，hs-CRP，及び HbA1c のベースラインから Week 12 までの変化率を表 2.7.3.3.2-5 に示した。

各評価項目のベースラインから Week 12 までの変化率は，non-HDL-C では，ベムペド酸群で−20.33%（最小二乗平均値，以下同様），プラセボ群で−2.76%［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p 値，−17.57%（−22.03%，−13.12%）$p < 0.001$，以下同様］，TC ではベムペド酸群で−16.36%，プラセボ群で−2.23%［−14.13%（−17.79%，−10.47%）$p < 0.001$］，apo B では，ベムペド酸群で−18.10%，プラセボ群で−0.67%［−17.43%（−21.97%，−12.89%）$p < 0.001$］，hs-CRP では，ベムペド酸群で 15.40%，プラセボ群で 119.60%［−104.20%（−273.01%，64.60%）$p = 0.223$］，HbA1c では，ベムペド酸群で−0.87%，プラセボ群で 0.16%［−1.03%（−2.56%，0.50%）$p = 0.183$］であった。プラセボ群と比較してベムペド酸群では non-HDL-C，TC，及び apo B の低下が認められた。

感度分析として行った正規性を仮定していないロバスト回帰分析の結果，hs-CRP 以外の項目は正規性を仮定した結果と同様の傾向であった。hs-CRP では，正規性を仮定した結果と異なる傾向を示した［プラセボ群との群間差（95%信頼区間），−26.57%（−47.77%，−5.37%）］（資料番号 5.3.5.1-01，CT-6.9-1 参照）。なお，ベースラインから Week 12 までの hs-CRP の変化率の中央値は，ベムペド酸群−21.04%，プラセボ群 14.81%であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-6.8-1 参照）。

また，スタチン反応別の各項目のベースラインから Week 12 までの変化率は，スタチン効果不十分の集団では，non-HDL-C はベムペド酸群で−17.87%（最小二乗平均値，以下同様），プラセボ群で−1.77%［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p 値，−16.10%（−21.29%，−10.92%）$p < 0.001$，以下同様］，TC はベムペド酸群で−14.46%，プラセボ群で−1.89%［−12.57%（−16.80%，−8.34%）$p < 0.001$］，apo B は，ベムペド酸群で−14.73%，プラセボ群で 1.50%［−16.23%（−21.69%，−10.78%）$p < 0.001$］，hs-CRP は，ベムペド酸群で 15.61%，プラセボ群で 157.46%［−141.85%（−357.46%，73.76%）$p = 0.194$］，HbA1c は，ベムペド酸群で−0.46%，プラセボ群で 0.20%［−0.66%（−2.53%，1.21%）$p = 0.481$］であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-6.3-2 及び CT-6.4-2 参照）。

スタチン不耐の集団では，non-HDL-C はベムペド酸群で−25.55%，プラセボ群で−4.47%［−21.08%（−30.29%，−11.86%）$p < 0.001$］，TC はベムペド酸群で−21.36%，プラセボ群で−2.79%［−18.57%（−26.49%，−10.65%）$p < 0.001$］，apo B は，ベムペド酸群で−23.14%，プラセボ群で−1.53%［−21.61%（−29.86%，−13.36%）$p < 0.001$］，hs-CRP は，ベムペド酸群で 50.12%，プラセボ群で 39.47%［10.65%（−150.95%，172.25%）$p = 0.891$］，HbA1c は，ベムペド酸群で−1.48%，プラセボ群で 0.66%［−2.14%（−4.63%，0.34%）$p = 0.087$］であった。

いずれの集団でもプラセボ群と比較してベムペド酸群では non-HDL-C，TC，及び apo B の

低下が認められた（資料番号 5.3.5.1-01，CT-6.3-2 及び CT-6.4-2 参照）。

感度分析として行った正規性を仮定していないロバスト回帰分析の結果，いずれの集団でも，hs-CRP 以外の項目では，正規性を仮定した結果と同様の傾向であった。hs-CRP では，正規性を仮定した結果と異なる傾向を示した［スタチン効果不十分：プラセボ群との群間差（95%信頼区間），−26.77%（−53.77%，0.24%），以下同様，スタチン不耐：−58.38%（−82.09%，−34.67%）］（資料番号 5.3.5.1-01，CT-6.9-2 参照）。なお，ベースラインから Week 12 までの hs-CRP の変化率の中央値は，スタチン効果不十分の集団ではベムペド酸群−20.00%，プラセボ群 14.81%，スタチン不耐の集団ではベムペド酸群−25.00%，プラセボ群 21.03%であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-6.8-2 参照）。

表 2.7.3.3.2-5　non-HDL-C，TC，apo B，hs-CRP，及び HbA1c のベースラインから Week 12 までの変化率（FAS）：検証試験（346-102-00002）

Parameter (unit)	Visit		Bempedoic Acid (N = 48)	Placebo (N = 48)
Non-HDL Cholesterol (mg/dL)	Baseline	n	48	48
		Mean (SD)	161.17 (27.243)	161.78 (21.171)
	Week 12	Percent change from baseline		
		n	46	45
		LS mean	−20.33	−2.76
		SE	1.704	1.720
		Treatment difference (Treatment − Placebo)		
		LS mean	−17.57	-
		SE	2.240	-
		95% CI	(−22.03, −13.12)	-
		p-value	< 0.001	-
TC (mg/dL)	Baseline	n	48	48
		Mean (SD)	219.33 (27.177)	218.33 (24.940)
	Week 12	Percent change from baseline		
		n	46	45
		LS mean	−16.36	−2.23
		SE	1.405	1.409
		Treatment difference (Treatment − Placebo)		
		LS mean	−14.13	-
		SE	1.844	-
		95% CI	(−17.79, −10.47)	-
		p-value	< 0.001	-
apo B (mg/dL)	Baseline	n	48	48
		Mean (SD)	99.7 (14.68)	100.8 (11.96)
	Week 12	Percent change from baseline		
		n	46	45
		LS mean	−18.10	−0.67
		SE	1.762	1.799
		Treatment difference (Treatment − Placebo)		
		LS mean	−17.43	-
		SE	2.285	-
		95% CI	(−21.97, −12.89)	-
		p-value	< 0.001	-
hs-CRP (mg/dL)	Baseline	n	48	48
		Mean (SD)	0.0756 (0.20432)	0.0698 (0.10216)
	Week 12	Percent change from baseline		
		n	46	45
		LS mean	15.40	119.60
		SE	65.246	66.542

Parameter (unit)	Visit		Bempedoic Acid (N = 48)	Placebo (N = 48)
		Treatment difference (Treatment − Placebo)		
		LS mean	−104.20	-
		SE	84.930	-
		95% CI	(−273.01, 64.60)	-
		p-value	0.223	-
HemoglobinA1c/ Hemoglobin (%)	Baseline	n	48	48
		Mean (SD)	6.25 (0.719)	6.48 (0.900)
	Week 12	Percent change from baseline		
		n	46	45
		LS mean	−0.87	0.16
		SE	0.590	0.594
		Treatment difference (Treatment − Placebo)		
		LS mean	−1.03	-
		SE	0.769	-
		95% CI	(−2.56, 0.50)	-
		p-value	0.183	-

Note: For fasting lipid endpoints, baseline is defined as the mean of the values obtained at Day 1 and Week −1. For other endpoints, baseline is defined as the last data obtained prior to the initial IMP administration in treatment period.

Note: For actual value, n = Total number of treated subjects with observation of the given parameter at each visit. For percent change from baseline, n = Total number of treated subjects with both baseline and observation at each visit of the given parameter.

Note: For fasting lipids, LS means, SE, 95% CI, and p-value are from mixed-effects model repeated measures with the treatment group, statin response (Inadequate response to statins/Statin intolerance), visit, treatment-by-visit as factor and baseline and baseline-by-visit as covariate. Kenward-Roger approximation for degrees of freedom was used.

Note: For apo B, hs-CRP and HbA1c, LS mean, SE, 95% CI, and p-value are from an analysis of covariance model with the treatment group and statin response (Inadequate response to statins/Statin intolerance) as factors and the baseline as a covariate.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.1＞

(2) 海外試験

海外試験成績は，non-HDL-C，TC，apo B，及び hs-CRP について示した。

(a) High-Risk/Long-Term 統合（1002-047，1002-040）

non-HDL-C，TC，apo B，及び hs-CRP のベースラインから Week 12 までの変化率を表 2.7.3.3.2-6 に示した。

non-HDL-C，TC，及び apo B のベースラインから Week 12 までの変化率（最小二乗平均値）から，いずれの項目もプラセボ群と比較してベムペド酸群で低下が認められた［プラセボ群との群間差，non-HDL-C：−13.137%，TC：−11.068%，及び apo B：−12.1%（いずれも $p < 0.001$）］。hs-CRP のベースラインから Week 12 までの変化率からもプラセボ群と比較してベムペド酸群で hs-CRP の低下が認められた［プラセボ群との群間差，−18.08%

（p < 0.001）］。

表 2.7.3.3.2-6　non-HDL-C，TC，apo B，及び hs-CRP のベースラインから Week 12 までの変化率：High-Risk/Long-Term 統合（1002-047，1002-040）

Parameter Statistic	Placebo N = 999	Bempedoic Acid 180 mg N = 2010
Non-HDL-C		
Percent change from baseline at Week 12		
n	979	1925
LS mean (SE)	1.648 (0.6616)	−11.489 (0.4361)
Difference (BA vs placebo) of LS means (SE)	-	−13.137 (0.7919)
Difference of LS means 95% CI	-	−14.689, −11.585
P-value	-	< 0.001
TC		
Percent change from baseline at Week 12		
n	979	1926
LS mean (SE)	0.920 (0.4965)	−10.148 (0.3311)
Difference (BA vs placebo) of LS means (SE)	-	−11.068 (0.5972)
Difference of LS means 95% CI	-	−12.238, −9.897
P-value	-	< 0.001
apo B		
Percent change from baseline at Week 12		
n	963	1894
LS mean (SE)	3.4 (0.62)	−8.7 (0.41)
Difference (BA vs placebo) of LS means (SE)	-	−12.1 (0.75)
Difference of LS means 95% CI	-	−13.6, −10.7
P-value	-	< 0.001
hs-CRP		
Percent change from baseline at Week 12		
n	964	1888
Median	−1.673	−20.998
Location shift	-	−18.08
Asymptotic 95% CI	-	−22.67, −13.52
P-value	-	< 0.001

n = number of patients.

Note: For non-HDL-C and TC, baseline was defined as the mean of values at screening and predose Day 1/Week 0 (Visit T1); for apo B and hs-CRP, baseline was defined as the last value prior to first dose of IMP. Percent change from baseline

for non-HDL-C, TC, and apo B were analyzed using ANCOVA with treatment and randomization strata as factors and baseline lipid parameter as a covariate, and missing data were imputed using a pattern mixture model. Analysis for hs-CRP was based on Wilcoxon rank sum test and Hodges-Lehmann estimates for location shift and CI.

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 37＞

(b) No or Low-Dose Statin 統合（1002-046，1002-048）

non-HDL-C，TC，apo B，及び hs-CRP のベースラインから Week 12 までの変化率を表 2.7.3.3.2-7 に示した。

non-HDL-C，TC，及び apo B のベースラインから Week 12 までの変化率（最小二乗平均値）から，いずれの項目もプラセボ群と比較してベムペド酸群で低下が認められた［プラセボ群との群間差，non-HDL-C：−20.434%，TC：−16.195%，及び apo B：−16.9%（いずれも $p < 0.001$）］。hs-CRP のベースラインから Week 12 までの変化率からもプラセボ群と比較してベムペド酸群で hs-CRP の低下が認められた［プラセボ群との群間差，−27.43%（$p < 0.001$）］。

表 2.7.3.3.2-7　non-HDL-C，TC，apo B，及び hs-CRP のベースラインから Week 12 までの変化率：No or Low-Dose Statin 統合（1002-046，1002-048）

Parameter Statistic	Placebo N = 199	Bempedoic Acid 180 mg N = 415
Non-HDL-C		
Percent change from baseline at Week 12		
n	189	399
LS mean (SE)	2.144 (1.1767)	−18.291 (0.9575)
Difference (BA vs placebo) of LS means (SE)	-	−20.434 (1.5225)
Difference of LS means 95% CI	-	−23.419, −17.450
P-value	-	< 0.001
TC		
Percent change from baseline at Week 12		
n	189	400
LS mean (SE)	0.930 (0.8717)	−15.265 (0.7466)
Difference (BA vs placebo) of LS means (SE)	-	−16.195 (1.1490)
Difference of LS means 95% CI	-	−18.447, −13.943
P-value	-	< 0.001

Parameter Statistic	Placebo N = 199	Bempedoic Acid 180 mg N = 415
apo B		
Percent change from baseline at Week 12		
n	185	392
LS mean (SE)	2.2 (1.03)	−14.7 (0.89)
Difference (BA vs placebo) of LS means (SE)	-	−16.9 (1.36)
Difference of LS means 95% CI	-	−19.6, −14.2
P-value	-	< 0.001
hs-CRP		
Percent change from baseline at Week 12		
n	184	393
Median	2.380	−30.380
Location shift	-	−27.43
Asymptotic 95% CI	-	−36.10, −18.47
P-value	-	< 0.001

n = number of patients.

Note: For non-HDL-C and TC, baseline was defined as the mean of values at screening and predose Day 1/Week 0 (Visit T1); for apo B and hs-CRP, baseline was defined as the last value prior to first dose of IMP. Percent change from baseline for non-HDL-C, TC, and apo B were analyzed using ANCOVA with treatment and randomization strata as factors and baseline lipid parameter as a covariate, and missing data were imputed using a pattern mixture model. Analysis for hs-CRP was based on Wilcoxon rank sum test and Hodges-Lehmann estimates for location shift and CI.

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 38＞

2.7.3.3.2.3　副次的評価項目：Week 12 の LDL-C が脂質管理目標値に達した被験者の割合

(1)　国内試験

リスク区分別の脂質管理目標値は，管理区分が冠動脈疾患の既往又は HeFH である被験者は LDL-C 100 mg/dL 未満，高リスクである被験者は LDL-C 120 mg/dL 未満，中リスクである被験者は LDL-C 140 mg/dL 未満とした。

(a)　検証試験（346-102-00002）

Week 12 の LDL-C がリスク区分別の脂質管理目標値に達した被験者の割合を表 2.7.3.3.2-8 に示した。

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

スタチン不耐の集団でベムペド酸群 58.3%（7/12 例），プラセボ群 8.3%（1/12 例）であり，いずれの集団でもプラセボ群と比較してベムペド酸群で高かった［スタチン効果不十分：55.6%（35.3%，72.5%）$p < 0.001$，スタチン不耐：50.0%（12.1%，79.1%）$p = 0.027$］（資料番号 5.3.5.1-01，CT-6.5-2 参照）。

表 2.7.3.3.2-8　Week 12 の LDL-C がリスク区分別の脂質管理目標値に達した被験者の割合（FAS）：検証試験（346-102-00002）

Visit		Bempedoic Acid (N = 48)	Placebo (N = 48)
Week 12	A total of subjects who were evaluated for LDL-C	48	48
	The number of subjects who achieved the target value	30	4
	The percentage of subjects who achieved the target value	62.5	8.3
	Two-sided 95% CI[a]	(47.4, 76.0)	(2.3, 20.0)
	Treatment difference[b] (Treatment − Placebo)	54.2	-
	Two-sided 95% CI[b]	(38.4, 69.9)	-
	p-value[b]	< 0.001	-

[a] CI was calculated using Clopper-Pearson Method.

[b] Treatment difference is based on Cochran-Mantel-Haenszel with statin response as a stratified factor.

Note: Missing values are counted as not achieving the target value.

Note: The lipid management goals of LDL-C values are < 100 mg/dL for history of coronary artery disease or heterozygous familial hypercholesterolemia, < 120 mg/dL for high risk, or < 140 mg/dL for intermediate risk.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.5-1＞

2.7.3.3.2.4　心血管イベント

(1)　海外試験

(a)　CVOT 試験（1002-043）

主要評価項目である MACE-4（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，又は冠動脈血行再建術の複合エンドポイント）の初発までの時間のハザード比を表 2.7.3.3.2-9 に示した。

MACE-4 が試験期間中に 1 度でも発現した被験者の割合は，ベムペド酸群で 11.7%（819/6992 例），プラセボ群で 13.3%（927/6978 例）であった。プラセボ群に対するベムペド酸群の MACE-4 の初発リスクのハザード比は 0.87［（95%信頼区間）p 値（以下同様），（0.79，0.96）$p = 0.0037$］となり，ベムペド酸の投与により統計学的に有意なリスクの減少が認められた。

表 2.7.3.3.2-9　　MACE-4（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，又は冠動脈血行再建術の複合エンドポイント）の発現割合及び初発までの時間のハザード比

Endpoint	Bempedoic Acid (N = 6992) n (%)	Placebo (N = 6978) n (%)	Hazard Ratio (95% CI)[a]	p-value[b]
Primary Endpoint: MACE-4	819 (11.7)	927 (13.3)	0.87 (0.79, 0.96)	0.0037
MACE-4 Components				
Nonfatal MI	236 (3.4)	317 (4.5)	0.73 (0.62, 0.87)	0.0003[c]
Coronary revascularization	435 (6.2)	529 (7.6)	0.81 (0.72, 0.92)	0.0013
Nonfatal Stroke	119 (1.7)	144 (2.1)	0.82 (0.64, 1.05)	0.1091[c]
CV death	269 (3.8)	257 (3.7)	1.04 (0.88, 1.24)	0.6227

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

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

[c] nominal value

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

Note: the table also presents the time to first occurrence for each of the components of MACE-4; patients may be included in more than 1 category

＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 25＞

主な副次的評価項目の結果を表 2.7.3.3.2-10 に示した。

副次的評価項目はゲートキーピング法で検定の多重性を調整された。主な副次的評価項目のうち，プラセボ群に対するベムペド酸群の MACE-3（心血管死，非致死性心筋梗塞，又は非致死性脳卒中の複合エンドポイント），致死性及び非致死性心筋梗塞，及び冠動脈血行再建術の初発リスクのハザード比は，それぞれ 0.85［（0.76，0.96）p = 0.0058］，0.77［（0.66，0.91）p = 0.0016］，及び 0.81［（0.72，0.92）p = 0.0013］となり，ベムペド酸の投与により有意なリスクの減少が認められた。致死性及び非致死性脳卒中の初発までの時間ではプラセボ群とベムペド酸群の間に有意差は認められなかった。心血管死までの時間及び死亡までの時間については，治療効果は認められなかった。

表 2.7.3.3.2-10　　CVOT 試験（1002-043）の主な副次的評価項目の発現割合及び初発までの時間のハザード比

Endpoint	Bempedoic Acid (N = 6992) n (%)	Placebo (N = 6978) n (%)	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
MACE-3	575 (8.2)	663 (9.5)	0.85 (0.76, 0.96)	0.0058
Fatal and nonfatal MI	261 (3.7)	334 (4.8)	0.77 (0.66, 0.91)	0.0016
coronary revascularization	435 (6.2)	529 (7.6)	0.81 (0.72, 0.92)	0.0013
Fatal and nonfatal stroke	135 (1.9)	158 (2.3)	0.85 (0.67, 1.07)	0.1593
CV death	269 (3.8)	257 (3.7)	1.04 (0.88, 1.24)	0.6227
All-cause mortality	434 (6.2)	420 (6.0)	1.03 (0.90, 1.18)	0.6608

Note: 3-Component MACE is defined as the composite endpoint of CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke.
Note: Hazard ratios and corresponding 95% CI were based on a Cox proportional hazard model fitting treatment as explanatory variable.
Note: p-values were based on log rank test.
＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 38＞

なお，初回評価時期である Month 3 よりプラセボ群と比較してベムペド酸群で LDL-C の低下が認められた。ベムペド酸群の LDL-C の値は投与期間を通して低かった（資料番号 5.3.5.1-07，Table 14.2.3.2.3，Figure 11，Table 43，及び Figure 14.2.4.1.2 参照）。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

本項で示す国内試験成績のうち，部分集団解析については，各試験の被験者数が限られているため，デザインが同様である用量検討試験（346-102-00001）及び検証試験（346-102-00002）を統合し解析した結果を示した。

2.7.3.3.3.1　国内試験

プラセボ対照試験統合（346-102-00001，346-102-00002）データを用いて LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率を以下の部分集団で解析した。

- 人口統計学的及び他の基準値の特性による部分集団：性別（男性，女性），年齢（65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上），BMI（25 kg/m^2 未満，25 kg/ m^2 以上 30 kg/m^2 未満，30 kg/ m^2 以上），eGFR 値（60 mL/min/1.73 m^2 未満，60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満，90 mL/min/1.73 m^2 以上）
- ベースラインの疾患特性による部分集団：家族性高コレステロール血症の有無，糖尿病の有無，LDL-C のベースライン値（100 mg/dL 未満，100 mg/dL 以上 120 mg/dL 未満，120 mg/dL 以上 140 mg/dL 未満，140 mg/dL 以上），スタチン反応（スタチン効果不十分，スタチン不耐）
- スタチン使用の有無
- スタチン強度（Low-intensity statins，High-intensity statins，スタチン投与なし）
- スタチンの種類（Atorvastatin calcium trihydrate，Fluvastatin sodium，Pitavastatin calcium，Pravastatin sodium，Rosuvastatin calcium，Simvastatin，スタチン投与なし）

人口統計学的及び他の基準値の特性による部分集団，ベースラインの疾患特性による部分集団，スタチン使用の有無，スタチン強度，及びスタチンの種類のいずれの部分集団でも，該当症例がない又は複数症例の該当がなかった場合を除き，ベムペド酸群ではプラセボ群と比較して，LDL-C の低下が認められた（表 2.7.3.3.3-1 参照）。

表 2.7.3.3.3-1　　プラセボ対照試験統合（346-102-00001，346-102-00002）の LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率の部分集団解析（有効性解析対象集団）

				Baseline		Percent change from baseline				
								Treatment difference (Treatment - Placebo)		
		Treatment Group	N[a]	n[b]	Mean (SD)	n[c]	LS mean (SE)	LS mean (SE)	95% CI	p-value
Statin response	Inadequate response to statins	Bempedoic Acid	74	74	128.32 (17.195)	72	-19.53 (1.562)	-17.86 (2.217)	(-22.23, -13.49)	< 0.001
		Placebo	73	73	130.57 (18.311)	71	-1.67 (1.572)	- (-)	(-, -)	-
	Statin intolerance	Bempedoic Acid	22	22	153.61 (29.321)	20	-30.84 (2.371)	-28.79 (3.354)	(-35.51, -22.08)	< 0.001
		Placebo	22	22	154.89 (19.163)	20	-2.04 (2.379)	- (-)	(-, -)	-
Sex	Male	Bempedoic Acid	52	52	133.25 (23.027)	51	-22.19 (2.079)	-17.34 (2.610)	(-22.49, -12.19)	< 0.001
		Placebo	60	60	131.20 (19.271)	60	-4.85 (2.006)	- (-)	(-, -)	-
	Female	Bempedoic Acid	44	44	135.14 (23.310)	41	-25.06 (1.942)	-24.24 (2.774)	(-29.74, -18.73)	< 0.001
		Placebo	35	35	144.77 (21.604)	31	-0.82 (2.134)	- (-)	(-, -)	-
Familial hypercholesterolemia	Familial hypercholesterolemia	Bempedoic Acid	29	29	133.19 (22.479)	29	-20.94 (2.179)	-17.43 (3.271)	(-23.97, -10.89)	< 0.001
		Placebo	19	19	138.79 (21.787)	18	-3.51 (2.819)	- (-)	(-, -)	-
	No familial hypercholesterolemia	Bempedoic Acid	67	67	134.51 (23.454)	63	-24.21 (1.778)	-21.56 (2.314)	(-26.12, -17.00)	< 0.001
		Placebo	76	76	135.55 (21.023)	73	-2.65 (1.662)	- (-)	(-, -)	-
Diabetes mellitus	Diabetes mellitus	Bempedoic Acid	47	47	132.57 (18.550)	45	-23.11 (2.361)	-20.55 (3.060)	(-26.61, -14.49)	< 0.001
		Placebo	47	47	135.93 (15.775)	46	-2.56 (2.342)	- (-)	(-, -)	-
	Not diabetes mellitus	Bempedoic Acid	49	49	135.59 (26.787)	47	-22.54 (1.740)	-20.24 (2.402)	(-24.99, -15.50)	< 0.001
		Placebo	48	48	136.47 (25.431)	45	-2.29 (1.756)	- (-)	(-, -)	-
Age	< 65 years old	Bempedoic Acid	43	43	137.17 (22.443)	43	-24.03 (2.119)	-20.33 (2.911)	(-26.08, -14.57)	< 0.001
		Placebo	45	45	134.08 (20.183)	43	-3.70 (2.169)	- (-)	(-, -)	-
	>= 65 years old and < 75 years old	Bempedoic Acid	44	44	129.55 (18.431)	41	-20.73 (2.196)	-20.51 (2.780)	(-26.01, -15.00)	< 0.001
		Placebo	38	38	137.50 (23.033)	36	-0.22 (2.288)	- (-)	(-, -)	-
	>= 75 years old	Bempedoic Acid	9	9	141.83 (40.112)	8	-27.59 (4.579)	-21.53 (6.165)	(-34.47, -8.59)	0.003
		Placebo	12	12	140.04 (18.720)	12	-6.06 (4.050)	- (-)	(-, -)	-

				Baseline		Percent change from baseline				
					Mean			Treatment difference (Treatment - Placebo)		
		Treatment Group	N[a]	n[b]	(SD)	n[c]	LS mean (SE)	LS mean (SE)	95% CI	p-value
Statin therapy	Statin administration	Bempedoic Acid	82	82	128.95 (18.172)	79	-19.45 (1.843)	-17.71 (2.148)	(-21.95, -13.48)	< 0.001
		Placebo	75	75	130.51 (18.065)	73	-1.74 (2.014)	- (-)	(-, -)	-
	No administration of statin	Bempedoic Acid	14	14	164.39 (25.893)	13	-35.82 (2.252)	-34.17 (2.990)	(-40.21, -28.13)	< 0.001
		Placebo	20	20	157.53 (18.034)	18	-1.65 (1.923)	- (-)	(-, -)	-
BMI	< 25 kg/m^2	Bempedoic Acid	51	51	135.72 (23.955)	47	-22.85 (1.692)	-19.72 (2.333)	(-24.33, -15.11)	< 0.001
		Placebo	49	49	138.74 (22.267)	46	-3.12 (1.731)	- (-)	(-, -)	-
	>= 25 kg/m^2 and < 30 kg/m^2	Bempedoic Acid	35	35	132.47 (24.254)	35	-23.63 (2.804)	-19.86 (3.524)	(-26.86, -12.87)	< 0.001
		Placebo	35	35	135.30 (19.407)	34	-3.77 (2.781)	- (-)	(-, -)	-
	>= 30 kg/m^2	Bempedoic Acid	10	10	131.70 (12.973)	10	-26.41 (4.918)	-26.71 (6.405)	(-39.91, -13.51)	< 0.001
		Placebo	11	11	127.73 (20.275)	11	0.30 (4.703)	- (-)	(-, -)	-
eGFR	< 60 mL/min/1.73 m^2	Bempedoic Acid	21	21	130.33 (18.547)	18	-25.84 (3.085)	-20.81 (3.853)	(-28.51, -13.11)	< 0.001
		Placebo	26	26	134.48 (21.654)	26	-5.03 (2.776)	- (-)	(-, -)	-
	>= 60 mL/min/1.73 m^2 and < 90 mL/min/1.73 m^2	Bempedoic Acid	65	65	135.71 (25.136)	64	-21.67 (1.710)	-19.75 (2.390)	(-24.47, -15.04)	< 0.001
		Placebo	60	60	138.22 (21.453)	57	-1.92 (1.817)	- (-)	(-, -)	-
	>= 90 mL/min/1.73 m^2	Bempedoic Acid	10	10	131.70 (17.161)	10	-33.84 (5.311)	-25.57 (5.985)	(-37.89, -13.26)	< 0.001
		Placebo	9	9	127.72 (15.839)	8	-8.27 (5.123)	- (-)	(-, -)	-
Baseline LDL-C	< 100 mg/dL	Bempedoic Acid	1	1	99.00 (-)	1	- (-)	- (-)	(-, -)	-
		Placebo	1	1	99.50 (-)	1	- (-)	- (-)	(-, -)	-
	>= 100 mg/dL and < 120 mg/dL	Bempedoic Acid	24	24	111.08 (6.525)	24	-17.40 (3.307)	-21.54 (3.788)	(-29.10, -13.99)	< 0.001
		Placebo	23	23	111.30 (5.967)	22	4.14 (3.606)	- (-)	(-, -)	-
	>= 120 mg/dL and < 140 mg/dL	Bempedoic Acid	41	41	129.12 (5.225)	39	-24.00 (2.217)	-19.63 (2.885)	(-25.36, -13.90)	< 0.001
		Placebo	34	34	130.56 (5.995)	34	-4.37 (2.334)	- (-)	(-, -)	-
	>= 140 mg/dL	Bempedoic Acid	30	30	160.53 (20.758)	28	-26.53 (2.539)	-21.74 (3.438)	(-28.57, -14.92)	< 0.001
		Placebo	37	37	157.85 (12.750)	34	-4.79 (2.328)	- (-)	(-, -)	-

		Treatment Group	N[a]	Baseline		Percent change from baseline				
				n[b]	Mean (SD)	n[c]	LS mean (SE)	Treatment difference (Treatment - Placebo)		
								LS mean (SE)	95% CI	p-value
Baseline statin intensity	Low-intensity statins	Bempedoic Acid	10	10	138.10 (22.095)	10	-26.97 (3.569)	-30.75 (4.380)	(-39.78, -21.72)	< 0.001
		Placebo	11	11	135.77 (15.850)	11	3.77 (4.153)	- (-)	(-, -)	-
	High-intensity statins	Bempedoic Acid	72	72	127.67 (17.361)	69	-17.97 (2.030)	-16.09 (2.311)	(-20.64, -11.53)	< 0.001
		Placebo	64	64	129.61 (18.379)	62	-1.89 (2.200)	- (-)	(-, -)	-
	No administration of statin	Bempedoic Acid	14	14	164.39 (25.893)	13	-35.82 (2.252)	-34.17 (2.990)	(-40.21, -28.13)	< 0.001
		Placebo	20	20	157.53 (18.034)	18	-1.65 (1.923)	- (-)	(-, -)	-
Baseline statin medication	Atorvastatin calcium trihydrate	Bempedoic Acid	12	12	126.71 (11.220)	11	-13.67 (3.349)	-10.28 (4.088)	(-18.53, -2.03)	0.016
		Placebo	18	18	124.94 (15.955)	18	-3.39 (2.779)	- (-)	(-, -)	-
	Fluvastatin sodium	Bempedoic Acid	0	0	- (-)	0	- (-)	- (-)	(-, -)	-
		Placebo	0	0	- (-)	0	- (-)	- (-)	(-, -)	-
	Pitavastatin calcium	Bempedoic Acid	18	18	127.19 (13.425)	17	-20.46 (3.794)	-21.32 (3.521)	(-28.41, -14.24)	< 0.001
		Placebo	15	15	130.47 (16.338)	15	0.86 (4.251)	- (-)	(-, -)	-
	Pravastatin sodium	Bempedoic Acid	10	10	138.10 (22.095)	10	-27.70 (3.620)	-29.53 (4.460)	(-38.84, -20.22)	< 0.001
		Placebo	10	10	136.60 (16.455)	10	1.83 (4.438)	- (-)	(-, -)	-
	Rosuvastatin calcium	Bempedoic Acid	42	42	128.15 (20.318)	41	-18.25 (3.853)	-15.68 (3.712)	(-23.05, -8.31)	< 0.001
		Placebo	31	31	131.90 (20.536)	29	-2.57 (4.342)	- (-)	(-, -)	-
	Simvastatin	Bempedoic Acid	0	0	- (-)	0	- (-)	- (-)	(-, -)	-
		Placebo	1	1	127.50 (-)	1	- (-)	- (-)	(-, -)	-
	No administration of statin	Bempedoic Acid	14	14	164.39 (25.893)	13	-35.82 (2.252)	-34.17 (2.990)	(-40.21, -28.13)	< 0.001
		Placebo	20	20	157.53 (18.034)	18	-1.65 (1.923)	- (-)	(-, -)	-

[a] Number of subjects used for MMRM.

[b] Total number of treated subjects with observation of LDL-C at baseline.

[c] Total number of treated subjects with both baseline and observation at Week 12 of LDL-C.

Note: Baseline is defined as the mean of the values obtained at Day 1 and Week −1.

Note: For subgroup analysis by statin responce, LS Mean, SE, 95% CI, and p-value are from mixed-effects model repeated measures with the treatment group, study, visit, treatment-by-visit as factor and baseline and baseline-by-visit as covariate. For other subgroup analysis analyses, LS Mean, SE, 95% CI, and p-value are from mixed-effects model repeated measures with the treatment group, statin response (Inadequate response to statins/Statin intolerance), study, visit, treatment-by-visit as factor and baseline and baseline-by-visit as covariate.

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table E17，Tables E21～E30＞

2.7.3.3.3.2　海外試験

High-Risk/Long-Term 統合（1002-047，1002-040），No or Low-Dose Statin 統合（1002-046，1002-048）データを用いて LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率を以下の部分集団で解析した。

- 人口統計学的及び他の基準値の特性による部分集団：性別（男性，女性），年齢（18 歳以上 65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上），人種（アフリカ系アメリカ人，白人，アジア人，その他），民族（ヒスパニック系，非ヒスパニック系），地域［北アメリカ（アメリカ及びカナダ），ヨーロッパ］，ベースライン時の BMI（25 kg/m^2 未満，25 kg/ m^2 以上 30 kg/m^2 未満，30 kg/ m^2 以上），ベースライン時の eGFR 値（59 mL/min/1.73 m^2 以下，60 mL/min/1.73 m^2 以上 89 mL/min/1.73 m^2 以下，90 mL/min/1.73 m^2 以上）
- ベースラインの疾患特性による部分集団：HeFH の有無（High-Risk/Long-Term 統合のみ），ASCVD の有無（High-Risk/Long-Term 統合のみ），糖尿病の有無，LDL-C のベースライン値（High-Risk/Long-Term 統合：100 mg/dL 未満，100 mg/dL 以上 130 mg/dL 未満，130 mg/dL 以上，No or Low-Dose Statin 統合：130 mg/dL 未満，130 mg/dL 以上 160 mg/dL 未満，160 mg/dL 以上）
- ベースライン時のスタチン使用の有無（No or Low-Dose Statin 統合のみ）
- ベースライン時のスタチン強度（High-Risk/Long-Term 統合のみ：Low/Moderate-intensity statins，High-intensity statins，スタチン投与なし）
- ベースライン時のスタチンの種類（High-Risk/Long-Term 統合のみ：Atorvastatin，Pravastatin，Simvastatin，Rosuvastatin，その他）
- ベースライン時のエゼチミブの使用の有無

人口統計学的及び他の基準値の特性による部分集団，ベースラインの疾患特性による部分集団，ベースライン時のスタチン使用の有無，ベースライン時のスタチン強度，ベースライン時のスタチンの種類，及びベースライン時のエゼチミブの使用の有無のいずれの部分集団でもベムペド酸群では一貫して臨床的に意味のある LDL-C の低下が認められた（資料番号 5.3.5.3-03，Figure 5 及び Figure 6 参照）。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　推奨用法の妥当性

海外で実施した高 LDL コレステロール血症患者を対象としたベムペド酸の海外第 III 相 Pivotal 試験（1002-047，1002-040，1002-046，1002-048）では，用法は 1 日 1 回経口投与で実施され，米国及び欧州等では同用法が承認されている。このことから，用量検討試験（346-102-00001），検証試験（346-102-00002），及び長期試験（346-102-00003）は海外と同様に，ベムペド酸を 1 日 1 回経口投与する用法で実施した。その結果，本剤の有効性，安全性，長期投与時の有効性の持続，及び長期投与時の安全性が確認できたため，本剤は 1 日 1 回経口投与することが妥当であると判断した。

2.7.3.4.2　推奨用量の妥当性

高 LDL コレステロール血症患者を対象とした海外第 III 相 Pivotal 試験では，ベムペド酸 180 mg/日の有効性が検証されており，米国及び欧州等で承認された臨床推奨用量は 180 mg/日である。国内で臨床試験計画を立案するにあたり，高コレステロール血症の診断基準や治療環境に国内外で大きな違いはないと考え，また薬物動態試験（1002-063）の結果，日本人健康成人にベムペド酸を投与した際の安全性に問題はなく忍容性は良好であることを確認した（2.7.6.2.4 参照）。これらを踏まえ，日本人の高コレステロール血症患者でもベムペド酸 180 mg/日が有効性を示す可能性が高いと考え，用量検討試験（346-102-00001）の用量は，ベムペド酸 180 mg/日を最高用量として設定した。さらに，薬物動態試験（1002-063）の結果では白人と比較し日本人では C_{max} と AUC がやや高い傾向が認められたことから，120 mg/日及び 60 mg/日の用量を設定した。

用量検討試験（346-102-00001）では，主要評価項目である LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率から，プラセボ群と比較してすべてのベムペド酸群で統計学的に有意な LDL-C の低下が認められた（プラセボ群との群間差，60 mg 群：−8.67%，120 mg 群：−19.93%，180 mg 群：−19.35%）（2.7.3.2.1.1 参照）。LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率は 60 mg 群よりも 120 mg 群及び 180 mg 群で高く，120 mg 群と 180 mg 群とで大きな差は認められなかった。安全性に関しては，すべてのベムペド酸群で忍容性は良好であり，用量増加に伴う有害事象の発現割合の増加傾向はなく，180 mg/日までの安全性に大きな懸念事項は認められなかった。また，部分集団解析の結果から，スタチン効果不十分，スタチン不耐いずれの集団でもプラセボ群と比較して，120 mg 群及び 180 mg 群で LDL-C の低下が認められ，安全性に関しても大きな違いは認められなかった（2.7.6.4.2 参照）。これら用量検討試験（346-102-00001）結果に加え，2.7.3.2.2 に示した海外での試験結果，米国及び欧州等での本剤の承認用量も考慮し，検証試験（346-102-00002）で検討するベムペド酸の用量は 180 mg/日とした。

検証試験（346-102-00002）では，主要評価項目である LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率は，ベムペド酸群で−25.25%であり，プラセボ群と比較してベムペド酸群で統計学的に有意な LDL-C の低下が認められた［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p 値，−21.78%（−26.71%，−16.85%）$p < 0.001$］（2.7.3.3.2 参照）。安全性に関しては，有害事象の発現割合

は，ベムペド酸群 56.3%（27/48 例），プラセボ群 50.0%（24/48 例）と大きく異ならず，死亡，重篤な有害事象，及び重症度が高度の有害事象は認められなかった。ベムペド酸群での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群と同じであった。これらのことから，ベムペド酸 180 mg/日投与による安全性に大きな問題はなく，忍容性は良好であることが示された（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.1-1 参照）。また，部分集団解析の結果から，スタチン効果不十分，スタチン不耐いずれの集団でもプラセボ群と比較して，ベムペド酸群で LDL-C の低下が認められた（2.7.3.3.2.1(1)(a)参照）。

プラセボ対照試験統合（346-102-00001，346-102-00002）データを用いた部分集団解析の結果では，スタチン効果不十分，スタチン不耐いずれの集団でもプラセボ群と比較してベムペド酸 180 mg/日投与で LDL-C の低下が認められ，安全性に関しても大きな違いは認められなかった。また，ベムペド酸による LDL-C の低下作用は，性別，年齢，BMI，eGFR 値，家族性高コレステロール血症の有無，糖尿病の有無，LDL-C のベースライン値，スタチン使用の有無，スタチン強度，スタチンの種類にかかわらず一貫して認められた。安全性に関しても大きな影響を及ぼす因子は認められなかった（2.7.3.3.3.1，2.7.4.5.1，及び 2.7.4.5.2 参照）。

長期試験（346-102-00003）では，ベムペド酸 180 mg/日を投与した結果，LDL-C の低下が投与期間を通じて持続することが示された（2.7.3.5.1 参照）。安全性に関しては，有害事象の発現割合は全体で 83.8%（109/130 例）であり，死亡は報告されず，重篤な有害事象は 8 例認められたが，いずれも治験薬との関連性はなしと判断された。また，重症度が高度の有害事象も認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 4.6%であった。有害事象のうち，投与期間の延長に伴い発現割合が増加する事象はなかった。これらのことから，ベムペド酸の長期投与による安全性に大きな問題はなく，忍容性は良好であることが示された（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.1-1，CT-9-2，及び CT-8.15-1 参照）。

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

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

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

2.7.3.5.1　国内試験

全体での LDL-C のベースラインからの変化率は，Week 4 で−21.68%（130 例）（平均値，以下同様），Week 24 で−19.61%（124 例），Week 52 で−21.55%（122 例）であり，投与期間を通し Week 4 から認められた LDL-C の低下は持続していた（表 2.7.3.5.1-1，資料番号 5.3.5.2-01，CF-1-1 及び CT-5.1-1 参照）。

スタチン反応別の LDL-C のベースラインからの変化率の推移は，全体の結果と同様の傾向であった（資料番号 5.3.5.2-01，CF-1-2 及び CT-5.1-2 参照）。

表 2.7.3.5.1-1　LDL-C のベースラインからの時期別変化率：長期試験（346-102-00003）

Visit		Total (N = 130)
Baseline	n[a]	130
	Mean (SD)	132.9 (25.98)
Week 4	Percent change from baseline	
	n[b]	130
	Mean (SD)	−21.68 (17.427)
Week 12	Percent change from baseline	
	n[b]	129
	Mean (SD)	−24.11 (18.432)
Week 24	Percent change from baseline	
	n[b]	124
	Mean (SD)	−19.61 (18.926)
Week 36	Percent change from baseline	
	n[b]	123
	Mean (SD)	−19.26 (19.753)
Week 52	Percent change from baseline	
	n[b]	122
	Mean (SD)	−21.55 (18.727)
Last visit	Percent change from baseline	
	n[b]	130
	Mean (SD)	−22.57 (18.853)

Note: Last visit is defined as the last data obtained after the initial administration of IMP to two days after the final administration of IMP in the treatment period.

[a] Total number of treated subjects with observation of the given parameter at each visit.

[b] Total number of treated subjects with both baseline and observation at each visit of the given parameter.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.1-1＞

2.7.3.5.2　　海外試験

「2.7.3.2 個々の試験結果の要約」に記載のとおり，1002-047 試験（以下，047 試験），1002-040 試験（以下，040 試験），及び 1002-046 試験（以下，046 試験）のいずれの試験でも，LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率から，プラセボ群と比較してベムペド酸群で統計学的に有意な LDL-C の低下が認められた［ベムペド酸群での変化率，047 試験：−15.07%（最小二乗平均値，以下同様），040 試験：−16.5%，046 試験：−22.58%］。投与期間が 52 週間である 047 試験，040 試験では，LDL-C のベースラインから Week 24 及び Week 52 までの変化率（Observed Data）は，047 試験ではベムペド酸群で−12.96%及び−13.24%，プラセボ群で 2.78%及び−0.97%，040 試験ではベムペド酸群で−15.6%及び−12.6%，プラセボ群で 1.2%及び 1.0%であった。投与期間が 24 週間である 046 試験では，LDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率（最小二乗平均値）はベムペド酸群で−21.17%，プラセボ群で−2.26%であった。いずれの試験でも Week 12 で認められた効果の持続が示された（資料番号 5.3.5.1-03，Table 23，資料番号 5.3.5.1-04，Table 23，資料番号 5.3.5.1-05，Table 16 参照）。なお，LDL-C の平均値の推移は総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.1-03，Figure 14.2.2.1，資料番号 5.3.5.1-04，Figure 14.2.1.1，資料番号 5.3.5.1-05，Figure 14.2.2.1 参照）。

52 週間よりも長期間投与した際の結果として，投与期間が 78 週間である OLE 試験（1002-050）の結果を示した。先行試験である 040 試験でベムペド酸を投与された被験者とプラセボを投与された被験者とで 040 試験のベースライン時の LDL-C の平均値は同程度であった。040 試験のベースラインから本治験 Week 78 までの LDL-C の変化率は，ベムペド酸群からの継続例で−14.2%±25.1%（平均値 ±SD，以下同様），プラセボ群からの継続例で−15.0%±23.7%であり，いずれの集団でも効果の持続が示された（資料番号 5.3.5.2-02，Table 17 参照）。なお，LDL-C の平均値の推移は総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.2-02，Figure 2 参照）。

CVOT 試験（1002-043）では，LDL-C のベースラインから初回評価時期である Month 3 までの変化率は，ベムペド酸群で−22.81%（平均値，以下同様），プラセボ群で−0.05%であり，Month 3 より LDL-C の低下が認められた［最小二乗平均値の差（95%信頼区間），−22.74%（−23.49%，−22.00%）］。ベムペド酸群の LDL-C の値は投与期間を通して低かった（資料番号 5.3.5.1-07，Table 14.2.3.2.3，Figure 11，Table 43，及び Figure 14.2.4.1.2 参照）。

2.7.3.5.3　　まとめ

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

2.7.3.6　付録

表 2.7.3.6-1　有効性評価に用いた試験の概要（海外試験）

試験略名	High CV Risk/Long-Term 試験（1002-047）	High CV Risk/Long-Term 試験（1002-040）
試験番号 〈資料番号〉	1002-047〈5.3.5.1-03〉	1002-040〈5.3.5.1-04〉
主目的	心血管イベントリスクが高く（ASCVD 及び/又は HeFH の基礎疾患を有する），最大耐用量のスタチン及び/又は必要な患者では他の高コレステロール血症治療薬を服用しているにもかかわらずコントロールが不十分な高 LDL コレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸 180 mg/日を 12 週間投与した際の LDL-C 低下作用をプラセボとの比較により評価する。	心血管イベントリスクが高く（ASCVD 及び/又は HeFH の基礎疾患を有する），最大耐用量のスタチン及び必要な患者では他の高コレステロール血症治療薬を服用しているにもかかわらず LDL-C が高値の高 LDL コレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸の長期安全性及び忍容性をプラセボとの比較により評価する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，長期試験	
対象患者	高 LDL コレステロール血症患者 （主な選択基準） • 成人の男性及び女性（年齢 18 歳以上又は実施国の法律に基づく法定成人年齢のいずれか高い方） • スクリーニングの空腹時 LDL-C の算出値が 100 mg/dL 以上，かつ治療期開始 1 週間前の検査時の値が 70 mg/dL 以上の患者 • HeFH と診断，及び/又は CHD の既往又は CHD のリスクがある ASCVD と診断された，高い心血管イベントリスクを有している患者 • 最大耐用量のスタチン療法を含む安定した高コレステロール血症治療薬を服用している患者 （主な除外基準）	高 LDL コレステロール血症患者 （主な選択基準） • 成人の男性及び女性（年齢 18 歳以上又は実施国の法律に基づく法定成人年齢のいずれか高い方） • スクリーニングの空腹時 LDL-C の算出値が 70 mg/dL 以上の患者 • HeFH と診断，及び/又は CHD の既往又は CHD のリスクがある ASCVD と診断された，高い心血管イベントリスクを有している患者 • 最大耐用量のスタチン療法を含む安定した高コレステロール血症治療薬を服用している患者 （主な除外基準）

試験略名	High CV Risk/Long-Term 試験（1002-047）	High CV Risk/Long-Term 試験（1002-040）
	• スクリーニング時の空腹時 TG が 500 mg/dL 以上の患者 • BMI が 50 kg/m^2 以上の患者	• スクリーニング時の空腹時 TG が 500 mg/dL 以上の患者 • BMI が 50 kg/m^2 以上の患者
用法・用量	治療期（二重盲検） ベムペド酸 180 mg 錠又はプラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与	治療期（二重盲検） ベムペド酸 180 mg 錠又はプラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与
LMT	LMT はスクリーニングの 4 週間以上前（フィブラート系薬剤はスクリーニングの 6 週間前）から安定した状態を維持し，原則治療期中変更は行わないこととした[a]。PCSK9 阻害剤は試験期間中使用可能としたが，スクリーニング前に 3 回以上投与し，用量が安定していることとした。また，PCSK9 阻害剤の投与を中止した場合は，最終投与から 4 ヵ月以上経過していることとした。	LMT はスクリーニングの 4 週間前（フィブラート系薬剤はスクリーニングの 6 週間前）から安定した状態を維持し，原則治療期中変更は行わないこととした[a]。PCSK9 阻害剤は試験開始時には使用不可とした。
投与期間	治療期（二重盲検）：52 週間	
有効性評価項目	主要評価項目： LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率 副次的評価項目： • LDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率 • non-HDL-C，TC，apo B，及び hs-CRP のベースラインから Week 12 までの変化率 • LDL-C のベースラインから Week 12 及び Week 24 までの変化量	有効性主要評価項目： • LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率 有効性副次的評価項目： • LDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率 • non-HDL-C，TC，apo B，及び hs-CRP のベースラインから Week 12 までの変化率
最大の解析対象集団（FAS）	779 例（ベムペド酸群：522 例，プラセボ群：257 例）	2230 例（ベムペド酸群：1488 例，プラセボ群：742 例）

試験略名	No or Low-Dose Statin 試験（1002-046）	No or Low-Dose Statin 試験（1002-048）
試験番号 〈資料番号〉	1002-046〈5.3.5.1-05〉	1002-048〈5.3.5.1-06〉
主目的	スタチン不耐の高 LDL コレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸 180 mg/日を 12 週間投与した際の LDL-C 低下作用をプラセボとの比較により評価する。	スタチン不耐の高 LDL コレステロール血症患者を対象に，エゼチミブ併用下でベムペド酸 180 mg/日を 12 週間投与した際の LDL-C 低下作用をプラセボとの比較により評価する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	
対象患者	高 LDL コレステロール血症患者 （主な選択基準） • 成人の男性及び女性（年齢 18 歳以上又は実施国の法律に基づく法定成人年齢のいずれか高い方） • スクリーニングの空腹時 LDL-C の算出値が以下の患者 - 一次予防の患者：130 mg/dL 以上 - 二次予防及び/又は HeFH 患者：100 mg/dL 以上 • 治療期開始 1 週間前の空腹時 LDL-C の算出値が 70 mg/dL 以上の患者 • 心血管イベントの一次予防又は二次予防を目的としたスタチン療法を必要としている患者 • 2 剤以上のスタチン（このうち 1 種類は低用量）に対し，スタチン治療中に副作用が発現したか増悪し，スタチン治療の中止後に症状が消失又は改善した経験を有するスタチン不耐患者 （主な除外基準）	高 LDL コレステロール血症患者 （主な選択基準） • 成人の男性及び女性（年齢 18 歳以上又は実施国の法律に基づく法定成人年齢のいずれか高い方） • スクリーニングの空腹時 LDL-C の算出値が以下の患者 - エゼチミブ服用中の患者：100 mg/dL 以上 - エゼチミブ未服用の患者：120 mg/dL 以上 • 治療期開始 1 週間前の空腹時 LDL-C の算出値が 70 mg/dL 以上の患者 • スタチン治療中に副作用が発現したか増悪し，スタチン治療の中止後又は減量後に症状が消失又は改善した経験を有するスタチン不耐患者 （主な除外基準） • スクリーニング時の空腹時 TG が 500 mg/dL 以上の患者 • BMI が 50 kg/m^2 以上の患者

試験略名	No or Low-Dose Statin 試験（1002-046）	No or Low-Dose Statin 試験（1002-048）
	• スクリーニング時の空腹時 TG が 500 mg/dL 以上の患者 • BMI が 50 kg/m^2 以上の患者	
用法・用量	治療期（二重盲検） ベムペド酸 180 mg 錠又はプラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与	治療期（二重盲検） ベムペド酸 180 mg 錠又はプラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与
LMT	LMT はスクリーニングの 4 週間前（フィブラート系薬剤はスクリーニングの 6 週間前）から安定した状態を維持した。PCSK9 阻害剤は試験期間中使用可能としたが，スクリーニング前に 3 回以上投与し，用量が安定していることとした。また，PCSK9 阻害剤の投与を中止した場合は，最終投与から 4 ヵ月以上経過していることとした。	LMT はスクリーニングの 4 週間前（フィブラート系薬剤はスクリーニングの 6 週間前）から安定した状態を維持した。PCSK9 阻害剤の最終投与はスクリーニングの 4 ヵ月以上前とすることとした。
投与期間	治療期（二重盲検）：24 週間	治療期（二重盲検）：12 週間
有効性評価項目	主要評価項目： LDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率	
	副次的評価項目： • LDL-C のベースラインから Week 24 までの変化率 • non-HDL-C，TC，apo B，及び hs-CRP のベースラインから Week 12 までの変化率 • LDL-C のベースラインから Week 12 及び Week 24 までの変化量	主な副次的評価項目： • non-HDL-C，TC，apo B，及び hs-CRP のベースラインから Week 12 までの変化率 他の副次的評価項目： • TG と HDL-C のベースラインから Week 12 までの変化率
最大の解析対象集団（FAS）	345 例（ベムペド酸群：234 例，プラセボ群：111 例）	269 例（ベムペド酸群：181 例，プラセボ群：88 例）

試験略名	OLE 試験（1002-050）	CVOT 試験（1002-043）
試験番号 〈資料番号〉	1002-050〈5.3.5.2-02〉	1002-043〈5.3.5.1-07〉
主目的	ベムペド酸 180 mg/日を長期投与した際の安全性及び忍容性を評価する。	心血管疾患又はそのリスクが高いスタチン不耐患者を対象に，ベムペド酸 180 mg/日を投与した際の MACE（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，又は冠動脈血行再建術の複合エンドポイント）リスク軽減効果をプラセボとの比較により評価する。
試験デザイン	多施設共同，非盲検，長期試験	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験
対象患者	高 LDL コレステロール血症患者 （主な選択基準） • High CV Risk/Long-Term 試験（1002-040）の試験期間を通して，治験の手順を遵守し，治験薬に忍容性があり，試験を完了した被験者	心血管疾患又はそのリスクが高いスタチン不耐患者 （主な選択基準） • 成人の男性及び女性（年齢 18 歳以上又は実施国の法律に基づく法定成人年齢のいずれか高い方，及び 85 歳以下） • スタチン不耐（スタチン治療中に副作用が発現したか増悪し，スタチン治療の中止後に症状が消失又は改善した場合と定義）と判断され，以下のどちらかのスタチン使用歴を有する者： - 2 種類以上のスタチン（用量を問わない） - 1 種類のスタチン（用量を問わない）を耐容できず，患者が 2 種類目のスタチン服用を試みる意思がない，又は担当医師により 2 種類目のスタチンを服用しないよう指示された • 低用量スタチン療法を含む安定した高コレステロール血症治療薬を服用しているが，スクリーニングの空腹時 LDL-C の算出値が 100 mg/dL 以上の患者

試験略名	OLE 試験（1002-050）	CVOT 試験（1002-043）
		• 心血管疾患の既往又は心血管疾患のリスクが高い患者 （主な除外基準） • スクリーニング時の空腹時 TG が 500 mg/dL 超の患者
用法・用量	ベムペド酸 180 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与	治療期（二重盲検） ベムペド酸 180 mg 錠又はプラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与
LMT	試験開始後 12 週間は LMT の調整は不可とした。	LMT はスクリーニングの 4 週間前（PCSK9 阻害剤はスクリーニングの 12 週間前）から安定した状態を維持し，原則治療期中変更は行わないこととした[b]。
投与期間	78 週間	治療期（二重盲検）：最短 24 ヵ月から最長 72 ヵ月間
有効性評価項目	• LDL-C，non-HDL-C，TC，apo B，hs-CRP，TG，及び HDL-C のベースラインから Week 52 及び Week 78 までの変化率 • LDL-C のベースラインから Week 52 及び Week 78 までの変化量	主要評価項目： MACE-4（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，又は冠動脈血行再建術の複合エンドポイント）の初発までの時間 主な副次的評価項目（イベント発生までの時間）： • MACE-3（心血管死，非致死性心筋梗塞，又は非致死性脳卒中の複合エンドポイント）の初発までの時間 • 致死性及び非致死性心筋梗塞の初発までの時間 • 冠動脈血行再建術の初回実施までの時間 • 致死性及び非致死性脳卒中の初発までの時間 • 心血管死までの時間 • 死亡までの時間 その他の副次的評価項目（イベント発生までの時間）： • 死亡，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，又は冠動脈血行再建術の複合エンドポイントの初発までの時間

試験略名	OLE 試験（1002-050）	CVOT 試験（1002-043）
		• MACE-5（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，冠動脈血行再建術，又は不安定狭心症による入院の複合エンドポイント）の初発までの時間 • 非致死性心筋梗塞の初発までの時間 • 致死性心筋梗塞の発生までの時間 • 非致死性脳卒中の初発までの時間 • 致死性脳卒中の発生までの時間 • 致死性及び非致死性出血性脳卒中の初発までの時間 • 致死性及び非致死性非出血性脳卒中の初発までの時間 • 不安定狭心症による入院までの時間 • 2 型糖尿病の新規発症までの時間 副次的評価項目（脂質及びバイオマーカー）： • LDL-C のベースラインから Month 6 までの変化率 • hs-CRP のベースラインから Month 6 までの変化率 • コントロール不十分な糖尿病患者（2 型糖尿病で HbA1c が 7%以上の患者）での HbA1c のベースラインから Month 12 までの変化量 その他の評価項目（脂質及びバイオマーカー）： • LDL-C のベースラインから Month 3，Month 6，Month 12，Month 24，及び以降の 6 ヵ月ごと試験終了時までの変化量及

試験略名	OLE 試験（1002-050）	CVOT 試験（1002-043）
		び変化率 • non-HDL-C，TC，HDL-C，及び TG のベースラインから Month 3，Month 6，Month 12，Month 24，及び以降の 6 ヵ月ごと試験終了時までの変化量及び変化率 • hs-CRP のベースラインから Month 12 及び試験終了時までの変化率 • HbA1c のベースラインから Month 3，Month 6，Month 12，及び以降の 6 ヵ月ごと試験終了時までの変化量 • 空腹時血糖のベースラインから Month 3，Month 6，Month 12，及び以降の 6 ヵ月ごと試験終了時までの変化量
有効性 解析対象集団/最大の解析対象集団（FAS）	1462 例（ベムペド酸群からの継続例：970 例，プラセボ群からの継続例：492 例）	13970 例（ベムペド酸群：6992 例，プラセボ群：6978 例）

[a] Week 24 以降，LDL-C の値が事前に治験実施計画書で規定した上限値を超えた場合，治験責任医師に報告し，標準治療を見直す機会を設けることとし，用量増量又は他の高コレステロール血症治療薬の併用投与開始を許容した。

[b] Month 6 以降，LDL-C の値が事前に治験実施計画書で規定した上限値を超えた場合，治験責任医師に報告し，標準治療を見直す機会を設けることとし，用量増量又は他の高コレステロール血症治療薬の併用投与開始を許容した。

表 2.7.3.6-2　　海外第 III 相 Pivotal 試験で併用可能とした LMT

	1002-047	1002-040	1002-046	1002-048
Statins[a]				
atorvastatin (Lipitor, Sortis)	X	X	X	X
fluvastatin (Lescol)	X	X	X	X
lovastatin (Mevacor, Altoprev)	X	X	X	X
pravastatin (Pravachol)	X	X	X	X
pitavastatin (Livalo, Lipostat)	X	X	X	X
rosuvastatin (Crestor)	X	X	X	X
simvastatin (Zocor)	X[b]	X[c]	X	X
Selective cholesterol and/or bile acid absorption inhibitors				
cholestyramine/colestyramine (Questran, Questran Light, Prevalite, Locholest, Locholest Light)	X	X	X	X
colestipol (Colestid)	X	X	X	X
colesevelam hydrochloride (Welchol, Cholestagel)	X	X	X	X
ezetimibe (Zetia, Ezetrol)	X	X	X	X[d]
Fibrates				
fenofibrate (Antara, Lofibra, Tricor, Triglide, Lipantil, Supralip) [e]	X	X	X	X
bezafibrate (Bezalip)	X	X	X	X
ciprofibrate (Modalim)	X	X	X	X
PCSK9 inhibitors				
alirocumab (Praluent)	X	X[f]	X	–
evolocumab (Repatha)	X	X[f]	X	–
Other				
ezetimibe/simvastatin combinations where simvastatin doses were < 40 mg/day (Vytorin 10 mg/10 mg and 10 mg/20 mg, Inegy 10 mg/20 mg)	X	X	–	–
atorvastatin/ezetimibe combinations (Atozet)	X	X	–	–
niacin (Niaspan, Niacor, Slo Niacin)	X	X	X	X
All prescription and nonprescription fish oil and n-3 fatty acid preparations	X	X	X	X

[a] Statins were allowed at specific doses in Study 1002-046 and Study 1002-048. In Studies 1002-046 and 1002-048, very low-dose statin therapy was allowed defined as an average daily dose of rosuvastatin < 5 mg, atorvastatin < 10 mg, simvastatin < 10 mg, lovastatin < 20 mg, pravastatin < 40 mg, fluvastatin < 40 mg, or pitavastatin < 2 mg. In Study 1002-048, low-dose statin therapy was also allowed defined as an average daily dose of rosuvastatin 5 mg, atorvastatin 10 mg, simvastatin 10 mg, lovastatin 20 mg, pravastatin 40 mg, fluvastatin 40 mg, or pitavastatin 2 mg.

[b] At average daily doses < 40 mg.

[c] At average daily doses ≤ 40 mg prior to Amendment 5 and < 40 mg after Amendment 5.

[d] Patients who were already receiving ezetimibe were switched to study supplied ezetimibe at the time of the run-in period. LDL-C after the ezetimibe run-in period had to be ≥ 70 mg/dL.

[e] Gemfiborzil was excluded in patients on a statin per statin Rx. All others allowed but required to be stable for at least 6 weeks prior to screening.

[f] Prohibited within 4 weeks prior to screening, but allowed as adjunctive therapy starting at Week 24.

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 5＞

表 2.7.3.6-3　　ベースラインのスタチン強度分類（1002-047，1002-040）

High Intensity Statins[a]	Moderate Intensity Statins	Low Intensity Statins[b]
Atorvastatin 40-80 mg	Atorvastatin 10-20 mg	Simvastatin 10 mg
Rosuvastatin 20-40 mg	Rosuvastatin 5-10 mg	Pravastatin 10-20 mg
	Simvastatin 20 mg	Lovastatin 20 mg
	Pravastatin 40-80 mg	Fluvastatin 20-40 mg
	Lovastatin 40 mg	Pitavastatin 1 mg
	Fluvastatin XL 80 mg	
	Fluvastatin 40 mg BID	
	Pitavastatin 2-4 mg	

[a] Simvastatin doses ≥ 40 mg/day were prohibited.

[b] Low intensity statins also included those patients taking low-dose statins using an alternate regimen (ie, every other day, or for a specified number of times per week) and in Study 1002-047, those unable to tolerate a statin at any dose.

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 4＞

表 2.7.3.6-4　　LDL-C のベースラインからの時期別変化率（FAS）：検証試験（346-102-00002）

Visit		Bempedoic Acid (N = 48)	Placebo (N = 48)
Baseline	n[a]	48	48
	Mean (SD)	134.50 (25.134)	137.67 (21.661)
Week 2	Percent change from baseline		
	n[b]	48	48
	LS mean	−22.17	−0.17
	SE	1.744	1.772
	Treatment difference (Treatment − Placebo)		
	LS mean	−22.01	-
	SE	2.297	-
	95% CI	(−26.57, −17.44)	-
	p-value	< 0.001	-
Week 4	Percent change from baseline		
	n[b]	48	48
	LS mean	−26.72	−3.15
	SE	1.795	1.824
	Treatment difference (Treatment − Placebo)		
	LS mean	−23.58	-
	SE	2.376	-
	95% CI	(−28.29, −18.86)	-
	p-value	< 0.001	-
Week 8	Percent change from baseline		
	n[b]	47	47
	LS mean	−24.63	−0.77
	SE	1.929	1.958
	Treatment difference (Treatment − Placebo)		
	LS mean	−23.85	-
	SE	2.577	-
	95% CI	(−28.97, −18.74)	-
	p-value	< 0.001	-

Visit		Bempedoic Acid (N = 48)	Placebo (N = 48)
Week 12	Percent change from baseline		
	n[b]	46	45
	LS mean	−25.25	−3.46
	SE	1.864	1.901
	Treatment difference (Treatment − Placebo)		
	LS mean	−21.78	-
	SE	2.482	-
	95% CI	(−26.71, −16.85)	-
	p-value	< 0.001	-

[a] Total number of treated subjects with observation of the given parameter at each visit.

[b] Total number of treated subjects with both baseline and observation at each visit of the given parameter.

Note: Baseline is defined as the mean of the values obtained at Day 1 and Week −1.

Note: LS means, SE, 95% CI, and p-value are from mixed-effects model repeated measures with the treatment group, statin response (Inadequate response to statins/Statin intolerance), visit, treatment-by-visit as factor and baseline and baseline-by-visit as covariate.

Note: Kenward-Roger approximation for degrees of freedom was used.

Note: The type of covariance matrix is unstructured.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.2-1＞

表 2.7.3.6-5　　LDL-C のベースラインからの時期別変化率（スタチン反応別）（FAS）：検証試験（346-102-00002）

Visit		Inadequate response to statins		Statin intolerance	
		Bempedoic Acid (N = 36)	Placebo (N = 36)	Bempedoic Acid (N = 12)	Placebo (N = 12)
Baseline	n[a]	36	36	12	12
	Mean (SD)	128.92 (19.978)	131.21 (18.336)	151.25 (31.954)	157.04 (19.720)
Week 2	Percent change from baseline				
	n[b]	36	36	12	12
	LS mean	−20.09	−1.13	−27.97	3.38
	SE	1.797	1.797	3.371	3.385
	Treatment difference (Treatment − Placebo)				
	LS mean	−18.96	-	−31.34	-
	SE	2.544	-	4.791	-
	95% CI	(−24.03, −13.88)	-	(−41.31, −21.38)	-
	p-value	< 0.001	-	< 0.001	-
Week 4	Percent change from baseline				
	n[b]	36	36	12	12
	LS mean	−24.52	−3.68	−32.78	−1.00
	SE	1.829	1.829	3.767	3.782
	Treatment difference (Treatment − Placebo)				
	LS mean	−20.83	-	−31.79	-
	SE	2.589	-	5.353	-
	95% CI	(−26.00, −15.67)	-	(−42.92, −20.65)	-
	p-value	< 0.001	-	< 0.001	-
Week 8	Percent change from baseline				
	n[b]	35	36	12	11
	LS mean	−22.26	−1.20	−31.12	0.93
	SE	2.146	2.125	3.182	3.298
	Treatment difference (Treatment − Placebo)				
	LS mean	−21.06	-	−32.05	-
	SE	3.023	-	4.592	-
	95% CI	(−27.09, −15.03)	-	(−41.61, −22.49)	-
	p-value	< 0.001	-	< 0.001	-

Visit		Inadequate response to statins		Statin intolerance	
		Bempedoic Acid (N = 36)	Placebo (N = 36)	Bempedoic Acid (N = 12)	Placebo (N = 12)
Week 12	Percent change from baseline				
	n[b]	35	35	11	10
	LS mean	−23.29	−3.12	−30.41	−4.65
	SE	2.000	1.997	3.621	3.735
	Treatment difference (Treatment - Placebo)				
	LS mean	−20.17	-	−25.77	-
	SE	2.829	-	5.201	-
	95% CI	(−25.82, −14.53)	-	(−36.61, −14.92)	-
	p-value	< 0.001	-	< 0.001	-

[a] Total number of treated subjects with observation of the given parameter at each visit.

[b] Total number of treated subjects with both baseline and observation at each visit of the given parameter.

Note: Baseline is defined as the mean of the values obtained at Day 1 and Week −1.

Note: LS means, SE, 95% CI, and p-value are from mixed-effects model repeated measures with the treatment group, visit, treatment-by-visit as factor and baseline and baseline-by-visit as covariate.

Note: Kenward-Roger approximation for degrees of freedom was used.

Note: The type of covariance matrix is unstructured.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.2-2＞

2.7.3.7　参考文献

1　日本動脈硬化学会．動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版．日本動脈硬化学会；2017.

2　Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139(25):e1082-143.