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）

2.7.4 臨床的安全性

大塚製薬株式会社

目次 2
略号一覧 4
2.7.4 臨床的安全性 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 6
2.7.4.1.1.2 安全性の評価 16
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 23
2.7.4.1.2.1 曝露状況 23
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 27
2.7.4.2 有害事象 37
2.7.4.2.1 有害事象の解析 37
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 37
2.7.4.2.1.2 死亡 45
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 48
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 55
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 57
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 65
2.7.4.3 臨床検査値の評価 66
2.7.4.3.1 国内試験 66
2.7.4.3.1.1 臨床検査値の経時的変化 66
2.7.4.3.1.2 臨床的に重要な臨床検査値の変動 66
2.7.4.3.2 海外試験 68
2.7.4.3.2.1 臨床検査値の経時的変化 68
2.7.4.3.2.2 臨床的に重要な臨床検査値の変動 69
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 72
2.7.4.4.1 バイタルサインの評価 72
2.7.4.4.1.1 国内試験 72
2.7.4.4.1.2 海外試験 73
2.7.4.4.2 心電図の評価 73
2.7.4.4.2.1 国内試験 73
2.7.4.4.2.2 海外試験 74

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 74
2.7.4.5.1 内因性要因 74
2.7.4.5.1.1 スタチン反応 75
2.7.4.5.1.2 年齢 80
2.7.4.5.1.3 性別 80
2.7.4.5.1.4 BMI 81
2.7.4.5.1.5 腎機能障害 81
2.7.4.5.1.6 肝機能障害 83
2.7.4.5.1.7 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体 83
2.7.4.5.1.8 糖尿病 84
2.7.4.5.2 外因性要因 85
2.7.4.5.2.1 スタチン使用の有無 85
2.7.4.5.2.2 ベースライン時のスタチン強度 86
2.7.4.5.2.3 ベースライン時のスタチンの種類 87
2.7.4.5.3 薬物相互作用 88
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 88
2.7.4.5.5 過量投与 88
2.7.4.5.6 薬物乱用 89
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 89
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 89
2.7.4.6 市販後データ 90
2.7.4.6.1 推定曝露患者数 90
2.7.4.6.2 報告された重篤な副作用 90
2.7.4.7 付録 91
2.7.4.7.1 国内試験の表 91
2.7.4.7.2 海外試験の表 99

略号	省略していない表現
AE	Adverse event 有害事象
AESI	Adverse event of special interest 注目すべき有害事象
ALP	Alkaline phosphatase アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ
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
AST	Aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve 血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	Bempedoic acid ベムペド酸
BMI	Body mass index 肥満指数
CK	Creatine kinase クレアチンキナーゼ
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
CVD	Cardiovascular disease 心血管疾患
CVOT	Cardiovascular outcomes trial 心血管アウトカム試験
CYP	Cytochrome P450 チトクロームP450
ddQTcF	Time-matched placebo- and baseline-adjusted QTcF interval 時間を一致させたプラセボで補正したdQTcF
dQTcF	Time-matched baseline-adjusted QTcF interval QTcFの時間を一致させたベースラインからの変化量
eGFR	Estimated glomerular filtration rate 推算糸球体濾過量
ESP15228	ベムペド酸の活性代謝物
ETC-1002	ベムペド酸の開発コード
FCDP	Fixed combination drug product
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
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolemia 家族性高コレステロール血症ホモ接合体
hs-CRP	High-sensitivity C-reactive protein 高感度C反応性蛋白
IC_{50}	Concentration of drug producing 50% inhibition 50%の阻害効果が得られる濃度
IMP	Investigational medicinal product 治験薬
ISS	Integrated summary of safety

LDL	Low-density lipoprotein 低比重リポ蛋白
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol 低比重リポ蛋白コレステロール
LMT	Lipid modifying therapy 脂質改善療法
LNH	Low, Normal, High
MACE	Major adverse cardiovascular event 主要心血管イベント
Max	Maximum 最大値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J ICH国際医薬用語集日本語版
Min	Minimum 最小値
OAT	Organic anion transporter 有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporter peptide 有機アニオントランスポーターペプチド
OLE	Open-label extension 非盲検継続投与
PBO	Placebo プラセボ
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report 定期的ベネフィット・リスク評価報告
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 プロ蛋白質転換酵素サブチリシン/ケキシン9型
PSUR	Periodic safety update report 定期的安全性最新報告
PT	Preferred Term 基本語
QD	Once daily 1日1回
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
SAE	Serious adverse event 重篤な有害事象
SD	Standard deviation 標準偏差
SOC	System Organ Class 器官別大分類
TC	Total cholesterol 総コレステロール
TEAE	Treatment-emergent adverse event 治験薬投与開始後に発現した有害事象
TG	Triglyceride トリグリセリド

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

ベムペド酸の安全性を評価した臨床試験の一覧を，表 2.7.4.1.1-1に示した。

ベムペド酸の安全性評価は，高LDLコレステロール血症患者を対象に国内で実施した3試験（346-102-00001，346-102-00002，346-102-00003）及び海外で実施した35試験の計38試験の安全性成績に基づいて行った。

(1)　国内試験

国内で実施したベムペド酸の臨床試験は，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）であり，いずれも対象は高LDLコレステロール血症治療薬でのコントロールが不十分で，脂質管理目標値を達成できない高LDLコレステロール血症患者である。本概要では，これらの3試験の安全性成績をベムペド酸の安全性を評価するための評価資料とした。

用量検討試験（346-102-00001）では，スタチン効果不十分（スタチン及び必要な患者では他の薬剤との併用療法を実施してもLDLコレステロールのコントロールが不十分である患者）又はスタチン不耐（スタチン服用により安全性上の問題が生じ，その後服用中止又は減量後に問題が解消された経験を有する患者）の高LDLコレステロール血症患者に，ベムペド酸60 mg，120 mg，180 mg又はプラセボを1日1回12週間，盲検下で経口投与した。

検証試験（346-102-00002）では，スタチン効果不十分又はスタチン不耐の高LDLコレステロール血症患者に，ベムペド酸180 mg又はプラセボを1日1回12週間，盲検下で経口投与した。

長期試験（346-102-00003）では，スタチン効果不十分又はスタチンによる治療が困難（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）な高LDLコレステロール血症患者に，ベムペド酸180 mgを1日1回52週間，非盲検で経口投与した。検証試験の治療期を完了した被験者も対象とした。

高LDLコレステロール血症患者を対象とした3試験のうち，用量検討試験と検証試験の2試験は，いずれもベムペド酸を1日1回12週間投与した，プラセボ対照二重盲検試験である。ベムペド酸の安全性は，用量検討試験及び検証試験を統合解析した安全性成績のうち，ベムペド酸180 mg群とプラセボ群の成績を中心に提示した。具体的には，有害事象と臨床的に重要な臨床検査値の変動を統合解析の安全性成績を用いて評価し，その他の安全性評価項目については検証試験の成績を提示した。また，長期投与時の安全性として，長期試験の成績も併せて提示した。

(2) 海外試験

ベムペド酸は，2020年に米国及び欧州で製造販売承認を取得している。

海外では，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有効性及び安全性を評価した15試験，2型糖尿病患者を対象に有効性及び安全性を評価した1試験及び臨床薬理試験19試験を実施した。このうち，本概要で安全性成績を提示したのは，有効性及び安全性を評価した第III相試験6試験で，海外第III相Pivotal試験（1002-040，1002-046，1002-047，1002-048），1002-040試験からの継続例を対象としたOLE試験（1002-050）及びCVOT試験（1002-043）である。その他に安全性及び有効性を評価した第II相試験10試験，臨床薬理試験19試験は，ベムペド酸の安全性を評価するうえでの参考資料と位置付けた。

High CV Risk/Long-Term試験（1002-040及び1002-047）は，最大耐用量のスタチンを含む安定した高LDLコレステロール血症治療薬を服用中のASCVDの既往及び/又はHeFHを有する高LDLコレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸180 mg又はプラセボを1日1回52週間経口投与した。

No or Low-Dose Statin試験（1002-046及び1002-048）は，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又はプラセボを1日1回経口投与した。1002-048試験では，併用薬としてエゼチミブ10 mgを使用した。投与期間は，1002-046試験は24週間，1002-048試験では12週間であった。スタチンの最大耐用量は，スタチンなし，低用量又は極めて低用量（046試験：承認された最低開始用量未満，048試験：承認された最低開始用量以下）であった。

OLE試験（1002-050）は，1002-040試験（以下，親試験）を完了した被験者にベムペド酸180 mgを1日1回78週間経口投与した。

CVOT試験（1002-043）は，CVDの病歴を有する又は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又はプラセボを最短24ヵ月～最長72ヵ月で1日1回経口投与した。

安全性データを提示するにあたり，米国での承認申請のために提出したデータを活用した。OLE試験（1002-050）は，米国申請時は中間データ（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を提出していたが，承認取得後に試験が完了したため，最終治験総括報告書から試験成績を引用した（資料番号5.3.5.2-02参照）。なお，本邦での申請データパッケージに含めたCVOT試験（1002-043），臨床薬理試験4試験（1002-062，1002-063，1002-071，1002FDC-075）は，米国での承認取得後に治験総括報告書が完成した。

表 2.7.4.1.1-1　　ベムペド酸の安全性評価に用いた国内外の臨床試験一覧

試験の種類 試験番号 添付資料番号 実施地域 資料区分	対象	試験の略名	試験デザイン	用量及び投与方法 （特に記載がなければ経口投与）	投与期間	安全性解析 対象例数
生物薬剤学試験						
1002-016 5.3.1.1-01 海外 参考資料	健康成人	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	単施設 無作為化 非盲検 4群4期 クロスオーバー	試験投与：ベムペド酸180 mg錠 × 1食後投与，60 mg錠 × 3空腹時投与，及び40 mgカプセル × 4 + 20 mgカプセル × 1空腹時投与 対照投与：ベムペド酸180 mg錠 × 1空腹時投与	4つの各投与期に単回投与	17例
1002-062 5.3.1.2-01 海外 参考資料	健康成人	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	単施設 無作為化 非盲検 2群2期 クロスオーバー	試験投与：ベムペド酸180 mg Formulation 2（市販予定錠剤） 対照投与：ベムペド酸180 mg Formulation 1（治験用錠剤）	2つの各投与期に単回投与	61例
1002-036 5.3.1.2-02 海外 参考資料	健康成人	治験用錠剤（処方1及び処方2A）間の生物学的同等性試験	単施設 無作為化 非盲検 2群2期 クロスオーバー	試験投与：ベムペド酸180 mg Formulation 2A（第I/III相試験錠剤） 対照投与：ベムペド酸180 mg Formulation 1（第I/II/III相試験錠剤）	2つの各投与期に単回投与	60例
臨床薬物動態試験						
1002-001 5.3.3.1-01 海外 参考資料	健康成人	単回投与試験（2.5 mg，10 mg，45 mg，125 mg，250 mg）	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増 単回投与 交叉法	ベムペド酸（2.5，10，45，125及び250 mg）又はプラセボを単回経口投与。	単回投与	18例
1002-011 5.3.3.1-02 海外 参考資料	健康成人	^{14}C-ETC-1002を用いたマスバランス試験	単施設 無作為化 非盲検	^{14}C-ベムペド酸240 mg［標的線量4.2 MBq（約115.3 μCi）を含む］を単回経口投与	単回投与	6例

試験の種類 試験番号 添付資料番号 実施地域 資料区分	対象	試験の略名	試験デザイン	用量及び投与方法 （特に記載がなければ経口投与）	投与期間	安全性解析 対象例数
1002FDC-075 5.3.3.1-03 海外 参考資料	授乳中の健康女性	授乳中の健康女性を対象とした乳汁移行性試験	単施設 無作為化 非盲検	ベムペド酸180 mg錠又はベムペド酸180 mg/エゼチミブ10 mg FCDPを1日1回6日間経口投与	6日間	16例
1002-063 5.3.3.3-01 海外 評価資料	日本人，中国人及び白人の健康成人	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）	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 単回漸増及び反復投与	コホート1及び2： ベムペド酸（60及び120 mg）又はプラセボを単回経口投与。 コホート3～5： ベムペド酸180 mg又はプラセボを単回経口投与（Day 1）及び1日1回14日間反復経口投与（Day 4～17）。	1～14日間	40例
1002-023 5.3.3.3-02 海外 参考資料	健康成人及び腎機能障害患者	腎機能障害患者を対象とした単回投与試験	単施設 非盲検 単回投与 並行群間比較	ベムペド酸180 mgを単回経口投与	単回投与	24例
1002-032 5.3.3.3-03 海外 参考資料	健康成人及び肝機能障害患者	肝機能障害患者を対象とした単回投与試験	非盲検 非無作為化 2施設共同 単回投与 並行群間比較	ベムペド酸180 mgを単回経口投与	単回投与	24例
1002-071 5.3.3.3-04 海外 参考資料	健康成人及び血液透析中の末期腎不全患者	透析中の末期腎不全患者を対象とした単回投与試験	単施設 無作為化 非盲検 単回投与 2期クロスオーバー	コホート1（健康成人） ベムペド酸180 mgをDay 1に単回経口投与 コホート2（末期腎不全患者） Treatment A：Day 1の血液透析開始約1時間前にベムペド酸180 mgを単回経口投与 Treatment B：Day −1の血液透析開始約23時間後（Day 1）にベムペド酸180 mgを単回経口投与	単回投与	21例

試験の種類 試験番号 添付資料番号 実施地域 資料区分	対象	試験の略名	試験デザイン	用量及び投与方法 （特に記載がなければ経口投与）	投与期間	安全性解析 対象例数
1002-012 5.3.3.4-01 海外 参考資料	健康成人	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）	単施設 非盲検 単一順序 薬物相互作用	ベムペド酸：240 mgをDay 1～16に1日1回投与（コホート1～3） スタチン：シンバスタチン20 mg（コホート1），プラバスタチン40 mg（コホート2），又はロスバスタチン10 mg（コホート3）をベースライン/Day –5（スタチン単独）及びDay 12（スタチンとベムペド酸の併用）に投与	ベースライン投与期：5日間 比較対照投与期：17日間	35例
1002-017 5.3.3.4-02 海外 参考資料	健康成人女性	経口避妊薬との薬物相互作用試験	単施設 無作為化 非盲検 2群2期 クロスオーバー	Ortho-Novum 1/35を単独又は定常状態のベムペド酸180 mg 1日1回12日間経口投与と併用して単回経口投与	ベムペド酸：12日間 Ortho-Novum 1/35：単回投与	19例
1002-031 5.3.3.4-03 海外 参考資料	健康成人	プロベネシドとの薬物相互作用試験	単施設 非盲検 1群1期	ベムペド酸180 mgを単独又は定常状態のプロベネシド500 mg 1日2回10日間経口投与と併用して単回経口投与	ベムペド酸：単回投与 プロベネシド：10日間	20例
1002-037 5.3.3.4-04 海外 参考資料	健康成人	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）	単施設 非盲検	スタチン（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）を単独又は定常状態のベムペド酸180 mg 1日1回16日間経口投与と併用して単回経口投与	ベムペド酸：16日間 スタチン：単回投与	49例

試験の種類 試験番号 添付資料番号 実施地域 資料区分	対象	試験の略名	試験デザイン	用量及び投与方法 （特に記載がなければ経口投与）	投与期間	安全性解析 対象例数
1002FDC-049 5.3.3.4-05 海外 参考資料	健康成人	エゼチミブとの薬物相互作用試験	単施設 無作為化 非盲検 2コホート 並行群間	Day 1 ベムペド酸180 mg（コホート1）又はエゼチミブ10 mg（コホート2）を単回経口投与 Day 10～16 エゼチミブ10 mg（コホート1）又はベムペド酸180 mg（コホート2）を1日1回反復経口投与 Day 17 ベムペド酸180 mg及びエゼチミブ10 mgを経口投与（コホート1及び2） Day 18～21 エゼチミブ10 mg（コホート1）又はベムペド酸180 mg（コホート2）を1日1回反復経口投与	単回投与及び反復投与12日間	40例
臨床薬力学試験						
1002-022 5.3.4.1-01 海外 参考資料	健康成人	QT/QTc評価試験	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ及び陽性対照 並行群間 Thorough QT	Day –1 プラセボを単回経口投与 Day 1～9 投与群A：ベムペド酸240 mgを1日1回反復経口投与（Day 1～9） 投与群B：プラセボを1日1回反復経口投与（Day 1～9） 投与群C：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）	10日間	162例
1002-002 5.3.4.1-02 海外 参考資料	軽度脂質異常症を有する成人	反復投与試験（20 mg，60 mg，100 mg，120 mg）	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増 反復投与	コホート1～4：ベムペド酸20，60，100，120 mg又はプラセボを1日1回14日間反復投与。 コホート5：ベムペド酸120 mg又はプラセボを1日1回28日間反復投与。	コホート1～4：14日間 コホート5：28日間	コホート1～4：32例 コホート5：21例

試験の種類 試験番号 添付資料番号 実施地域 資料区分	対象	試験の略名	試験デザイン	用量及び投与方法 （特に記載がなければ経口投与）	投与期間	安全性解析 対象例数
1002-004 5.3.4.1-03 海外 参考資料	健康成人	反復投与試験（140 mg， 180 mg，220 mg）	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増 反復投与	ベムペド酸140，180，220 mg又はプラセボを1日1回14日間反復投与。	14日間	24例
1002-007 5.3.4.2-01 海外 参考資料	高LDLコレステロール血症患者	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	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	Day −28～Day −1 アトルバスタチン10 mgを1日1回経口投与 Day 1～Week 8 アトルバスタチン10 mgの1日1回投与に上乗せして，ベムペド酸又はプラセボを1日1回経口投与 （ベムペド酸の用量は60 mg/日から開始し，Week 2，4，及び6にそれぞれ120，180，及び240 mg/日に増量した）	アトルバスタチン単独投与：4週間 アトルバスタチンとベムペド酸又はプラセボ併用投与：8週間	58例
1002-035 5.3.4.2-02 海外 参考資料	高LDLコレステロール血症患者	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	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	Day −28～Day −1 アトルバスタチン80 mgを1日1回経口投与 Day 1～Day 28 アトルバスタチン80 mgの1日1回投与に上乗せして，ベムペド酸180 mg又はプラセボを1日1回経口投与	アトルバスタチン単独投与：28日間 アトルバスタチンとベムペド酸又はプラセボ併用投与：28日間	68例
1002-013 5.3.4.2-03 海外 参考資料	2型糖尿病患者	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	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	Day −28～−1 メトホルミン500 mgを12時間ごとに経口投与 Day 1～14 メトホルミン500 mgの12時間ごとの投与と併用して，ベムペド酸180 mg又はプラセボを1日1回経口投与	メトホルミン単独投与：4週間 メトホルミンとベムペド酸又はプラセボ併用投与：2週間	32例

試験の種類 試験番号 添付資料番号 実施地域 資料区分	対象	試験の略名	試験デザイン	用量及び投与方法 （特に記載がなければ経口投与）	投与期間	安全性解析 対象例数
有効性及び安全性試験						
346-102-00002 5.3.5.1-01 国内 評価資料	高LDLコレステロール血症患者	高LDLコレステロール血症患者を対象とした第III相プラセボ対照二重盲検試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	ベムペド酸180 mg又はプラセボを1日1回反復経口投与	12週間	96例
346-102-00001 5.3.5.1-02 国内 評価資料	高LDLコレステロール血症患者	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	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	ベムペド酸60 mg，120 mg，180 mg，又はプラセボを1日1回反復経口投与	12週間	188例
1002-047 5.3.5.1-03 海外 参考資料	高LDLコレステロール血症患者	LDL-Cのコントロールが不十分な高LDLコレステロール血症患者を対象とした第III相プラセボ対照二重盲検試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 長期投与	ベムペド酸180 mg又はプラセボを1日1回反復経口投与	52週間	779例
1002-040 5.3.5.1-04 海外 参考資料	高LDLコレステロール血症患者	LDL-Cのコントロールが不十分な高LDLコレステロール血症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検長期投与試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	ベムペド酸180 mg又はプラセボを1日1回反復経口投与	52週間	2229例
1002-046 5.3.5.1-05 海外 参考資料	高LDLコレステロール血症患者	スタチン不耐の高LDLコレステロール血症患者を対象とした第III相プラセボ対照二重盲検試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	ベムペド酸180 mg又はプラセボを1日1回反復経口投与	24週間	345例
1002-048 5.3.5.1-06 海外 参考資料	高LDLコレステロール血症患者	スタチン不耐の高LDLコレステロール血症患者を対象としたエゼチミブ併用投与時の第III相プラセボ対照二重盲検試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	プラセボ及びエゼチミブrun-in期（4週間） プラセボ及びエゼチミブを1日1回経口投与 治療期（12週間） エゼチミブ10 mgの1日1回投与に上乗せして，ベムペド酸180 mg又はプラセボを1日1回経口投与	プラセボ及びエゼチミブ投与：4週間 エゼチミブとベムペド酸又はプラセボ併用投与：12週間	268例

試験の種類 試験番号 添付資料番号 実施地域 資料区分	対象	試験の略名	試験デザイン	用量及び投与方法 （特に記載がなければ経口投与）	投与期間	安全性解析 対象例数
1002-043 5.3.5.1-07 海外 参考資料	高LDLコレステロール血症患者	スタチン不耐の高LDLコレステロール血症患者を対象とした心血管イベント抑制検討試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	ベムペド酸180 mg又はプラセボを1日1回経口投与	約42ヵ月間	13965例
1002-014 5.3.5.1-08 海外 参考資料	高LDLコレステロール血症患者	高血圧を合併する高LDLコレステロール血症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	ベムペド酸180 mg又はプラセボを1日1回経口投与	6週間	143例
1002-006 5.3.5.1-09 海外 参考資料	高LDLコレステロール血症患者	スタチン不耐の高LDLコレステロール血症患者を対象とした第II相プラセボ対照二重盲検試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	ベムペド酸60，120，180，及び240 mg 1日1回を漸増投与又はプラセボを1日1回投与	8週間	56例
1002-003 5.3.5.1-10 海外 参考資料	高LDLコレステロール血症患者	高LDLコレステロール血症患者を対象とした第II相プラセボ対照二重盲検試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	ベムペド酸40 mg，80 mg，120 mg，又はプラセボを1日1回反復経口投与	12週間	177例
1002-008 5.3.5.1-11 海外 参考資料	高LDLコレステロール血症患者	高LDLコレステロール血症患者を対象としたベムペド酸単独，エゼチミブ単独，ベムペド酸，及びエゼチミブ併用の二重盲検比較試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間	以下のいずれかを1日1回反復経口投与 ・ベムペド酸120 mg ・ベムペド酸180 mg ・エゼチミブ10 mg ・ベムペド酸120 mg + エゼチミブ10 mg ・ベムペド酸180 mg + エゼチミブ10 mg	12週間	348例
1002-038 5.3.5.1-12 海外 参考資料	高LDLコレステロール血症患者	高LDLコレステロール血症患者を対象としたエゼチミブ及びアトルバスタチン併用投与時の第II相プラセボ対照二重盲検試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	3剤併用療法（ベムペド酸180 mg + エゼチミブ10 mg + アトルバスタチン20 mg）又はプラセボを1日1回反復経口投与	6週間	63例

試験の種類 試験番号 添付資料番号 実施地域 資料区分	対象	試験の略名	試験デザイン	用量及び投与方法 （特に記載がなければ経口投与）	投与期間	安全性解析 対象例数
1002-009 5.3.5.1-13 海外 参考資料	高LDLコレステロール血症患者	スタチン投与中の高LDLコレステロール血症患者を対象とした用量検討試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	ベムペド酸120 mg，ベムペド酸180 mg，又はプラセボを1日1回投与	12週間	133例
1002-039 5.3.5.1-14 海外 参考資料	PCSK9阻害剤で治療中の高LDLコレステロール血症患者	高LDLコレステロール血症患者を対象としたPCSK9阻害剤併用投与時のプラセボ対照二重盲検試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	ベムペド酸180 mg又はプラセボを1日1回反復投与	2ヵ月間	58例
346-102-00003 5.3.5.2-01 国内 評価資料	高LDLコレステロール血症患者	高LDLコレステロール血症患者を対象とした非盲検長期投与試験	多施設共同 非盲検 非対照	ベムペド酸180 mgを1日1回反復経口投与	52週間	130例
1002-050 5.3.5.2-02 海外 参考資料	高LDLコレステロール血症患者	高LDLコレステロール血症患者を対象とした非盲検長期継続投与試験	多施設共同 非盲検	ベムペド酸180 mgを1日1回反復経口投与	78週間	1462例
1002-005 5.3.5.4-01 海外 参考資料	2型糖尿病患者	2型糖尿病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	ベムペド酸（Day 1～14：80 mg，Day 15～28：120 mg）又はプラセボを1日1回反復経口投与	28日間	60例

2.7.4.1.1.2　安全性の評価

(1)　安全性データの提示

(a)　国内試験

本概要で提示した安全性成績を表 2.7.4.1.1-2に示した。スタチン効果不十分及びスタチン不耐の高LDLコレステロール血症患者を対象とした12週間の用量検討試験（346-102-00001）及び検証試験（346-102-00002）の2試験は，試験デザインや対象集団が類似していることから安全性データを統合し（プラセボ対照試験統合），曝露状況，人口統計学的特性及びその他の特性，有害事象及び臨床的に重要な臨床検査値の変動を，ベムペド酸180 mg群及びプラセボ群で比較した。その他の安全性評価項目は，海外試験での十分な投与経験に基づく成績が参照できることから，検証試験（346-102-00002）の成績を用いて評価した。長期試験（346-102-00003）は，スタチン効果不十分及びスタチンによる治療が困難な高LDLコレステロール血症患者を対象とした52週間の長期投与試験であり，新規例及び検証試験（346-102-00002）からの継続例を含めた被験者全体（以下，ベムペド酸全体）での安全性成績を示した。本概要全体を通し，各安全性評価項目のスタチン反応別の成績は，2.7.4.5.1.1(1)に提示した。

表 2.7.4.1.1-2　　本概要で提示した国内臨床試験の安全性成績

安全性データ	プラセボ対照試験統合[a]	検証試験	長期試験
曝露状況	○	X	○
人口統計学的特性及びその他の特性	○	X	○
有害事象			
要約	○	X	○
器官別大分類別及び基本語別	○	X	○
重症度別	○	X	○
初回発現時期別	○	-	○
注目すべき有害事象	○	X	○
副作用			
器官別大分類別及び基本語別	○	X	○
死亡	○	X	○
重篤な有害事象	○	X	○
投与中止に至った有害事象	○	X	○
臨床検査値			
経時的変化	-	○	○
臨床的に重要な変動	○	X	○
バイタルサイン			
経時的変化	-	○	○
臨床的に重要な変動	-	○	○
心電図検査			
経時的変化	-	○	○
臨床的に重要な変動	-	○	○
カテゴリカル解析	-	○	○

○：本概要で示した成績。X：「2.7.6 個々の試験のまとめ」/治験総括報告書に示した。-：解析せず。

[a] プラセボ対照試験統合：346-102-00001及び346-102-00002

(b) 海外試験

本概要で示す高LDLコレステロール血症患者を対象に実施した海外試験の主な安全性成績は，米国での承認申請のために提出した安全性の統合解析データ（ISS）のうち，海外第III相試験全体，High-Risk/Long-Term統合，No or Low-Dose Statin統合の安全性成績（資料番号5.3.5.3-04）及びOLE試験（1002-050）の最終試験成績（資料番号5.3.5.2-02）とした。

ISSで実施した統合解析は以下の通りである。

- 海外第III相試験全体［Overall Phase 3 Pool（Pool 3）：1002-040，1002-046，1002-047，1002-048］
- High-Risk/Long-Term統合［High-Risk/Long-Term Pool（Pool 1）：1002-040，1002-047］
- No or Low-Dose Statin統合［No or Low-Dose Statin Pool（Pool 2）：1002-046，1002-048］
- 海外第II相試験全体［Overall Phase 2 Pool（Pool 4）：第II相試験10試験統合］

海外第III相試験全体の成績は，国内試験成績による安全性評価を支持するために提示した。また，High-Risk/Long-Term統合の成績をスタチン効果不十分患者での結果，No or Low-Dose Statin統合の成績をスタチン不耐患者での結果とみなし，各データセットでの成績を2.7.4.5.1.1(2)に提示した。OLE試験（1002-050）の成績は，ベムペド酸を長期に投与した際の安全性評価の参考として，最終治験総括報告書の成績を要約し提示した。

CVOT試験（1002-043）は，約14,000例のCVDの病歴を有する又はリスクが高いスタチン不耐患者を対象とし，ベムペド酸によるMACEの発生リスク軽減を検証する目的で，主要評価項目としてMACE-4（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，冠動脈の血行再建術）の初発までの時間を検討した（2.7.3参照）。本試験では，MACEは有効性評価項目であることから，本概要ではMACE以外の重要な安全性成績を中心に提示し，MACEの発現割合は参考情報として補足した。詳細な結果は治験総括報告書参照とした（資料番号5.3.5.1-07参照）。

海外第II相試験全体の成績は，統合した10試験のベムペド酸の用量が40～240 mgと幅があり，かつ試験デザインや投与期間も様々であるため，本概要では死亡及び重篤な有害事象を重要な情報として示した。その他に海外で実施した臨床薬理試験［米国での承認取得後に治験総括報告書が完成した2試験（1002-062，1002-063）を含む健康成人対象試験14試験，2型糖尿病患者対象試験1試験，腎機能障害患者対象試験1試験，末期腎不全患者対象試験1試験，肝機能障害患者対象試験1試験，乳汁移行性試験1試験］の試験成績のうち，本概要では死亡及び重篤な有害事象を重要な情報として示した。QT/QTc評価試験（1002-022），腎機能障害患者を対象とした単回投与試験（1002-023），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），及び肝機能障害患者を対象とした単回投与試験（1002-032）については，安全性成績の要約をそれぞれ「2.7.4.4.2.2(2)(a) QT/QTc評価試験」及び「2.7.4.5.1 内因性要因」に示した。以下に，本概要で提示した主な安全性成績を示した。

表 2.7.4.1.1-3　　本概要で提示した海外臨床試験の主な安全性成績

安全性データ	海外第III相試験全体[a]	High-Risk/Long-Term統合[b]	No or Low-Dose Statin統合[c]	OLE試験
曝露状況	○	○	○	○
人口統計学的特性及びその他の特性	○	○	○	○
有害事象				
要約	○	○	○	○
基本語別	○	○	○	○
重症度別	○	○	○	○
発現時期別	-	○[d]	-	-
注目すべき有害事象	○	○	○	○
副作用				
基本語別	○	○	○	○
死亡	○	○	○	○
重篤な有害事象	○	○	○	○
投与中止に至った有害事象	○	○	○	○
臨床検査値				
経時的変化	○	○	○	○
臨床的に重要な変動	○	○	○	○
バイタルサイン				
経時的変化	-	○	-	○
心電図検査				
正異判定	-	○	評価せず	評価せず

○：本概要で示した成績。-：解析せず。

[a] 海外第III相試験全体：1002-040，1002-046，1002-047及び1002-048

[b] High-Risk/Long-Term統合：1002-040，1002-047

[c] No or Low-Dose Statin統合：1002-046，1002-048

[d] 投与開始から12週まで及び12週以降52週までの時期に分けて集計した（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.1.16.3参照）。

(2)　安全性解析対象例数

(a)　国内試験

治療期の治験薬を1回以上投与された被験者を安全性解析対象とした。

各データセットでの安全性解析対象例数を表 2.7.4.1.1-4に示した。

表 2.7.4.1.1-4　　安全性の解析対象例数：国内試験

データセット（試験番号）	安全性解析対象例数	
	ベムペド酸群	プラセボ群
プラセボ対照試験統合（346-102-00001，346-102-00002）	60 mg群：47例（スタチン効果不十分統合：37例，スタチン不耐統合：10例，以後同順） 120 mg群：46例（37例，9例） 180 mg群：96例（74例，22例）	95例（73例，22例）
検証試験（346-102-00002）	180 mg群：48例（スタチン効果不十分：36例，スタチン不耐：12例）	48例（36例，12例）
長期試験（346-102-00003）	ベムペド酸全体：130例（スタチン効果不十分：103例，スタチンによる治療が困難[a]：27例，以後同順） 新規例：101例（80例，21例） 継続例：29例（23例，6例）	-

[a] スタチンによる治療が困難な被験者27例の全例が，スタチン不耐であった。

＜資料番号5.3.5.3-01：Table E3，Table E4，資料番号5.3.5.1-01：CT-1.3-1，CT-1.3-2，資料番号5.3.5.2-01：CT-1.2-1，CT-1.2-2，PDATA-3.1＞

(b)　海外試験

いずれの試験も，治験薬を1回以上投与された被験者を安全性解析対象とした。統合データセット及びOLE試験（1002-050）の安全性解析対象例数を，表 2.7.4.1.1-5に示した。

表 2.7.4.1.1-5　　安全性の解析対象例数：海外試験

データセット（試験番号）	安全性解析対象例数		
	ベムペド酸群	プラセボ群	
統合解析			
海外第III相試験全体（1002-040，1002-046，1002-047，1002-048）	2424例	1197例	
High-Risk/Long-Term統合（1002-040，1002-047）[a]	2009例	999例	
No or Low-Dose Statin統合（1002-046，1002-048）	415例	198例	
海外第II相試験全体（1002-003，1002-005，1002-006，1002-007，1002-008，1002-009，1002-014，1002-0035，1002-038，1002-039）[b]	766例	対照群	
		398例	
		プラセボ群	エゼチミブ群
		299例	99例
非盲検長期投与試験			
OLE試験（1002-050）	ベムペド酸全体[c]：1462例	-	

[a] 1002-047試験では，スタチンを全く投与していない患者の組入れも許容された。

[b] 第II相試験のうち，1002-008ではベムペド酸群，ベムペド酸とエゼチミブの併用群，エゼチミブ群が設定されていた。併用群はベムペド酸群，エゼチミブ群は対照群に含めた。1002-038では3剤併用療法群（ベムペド酸にエゼチミブ及びアトルバスタチンを併用）及びプラセボ群が設定されていた。3剤併用療法群はベムペド酸群として統合解析に含めた。

[c] 1002-040試験のベムペド酸180 mg群及びプラセボ群からの継続例

＜資料番号5.3.5.3-04：Table 17，Table 19，資料番号5.3.5.2-02：Table 6＞

(3) 安全性の評価

安全性評価のための主要な国内試験である「プラセボ対照試験統合」及び「長期試験」と，安全性評価の参考とした海外試験で用いた主な安全性評価項目及び評価方法の概略を示した。

(a) 国内試験

ベースラインは，治療期の治験薬投与開始前の最後のデータとした。安全性解析対象全体に対する集計と同様にスタチン反応別での集計も行った。

i) 有害事象

本概要では，治療期の治験薬投与開始後に発現又は悪化した有害事象（TEAE）を有害事象として評価した。有害事象の収集期間は，後観察期終了時までとした。検証試験から長期試験への継続例は，検証試験のWeek 12を長期試験のベースラインとしたため，検証試験としての後観察は行わなかった。有害事象の重症度は，軽度，中等度，高度の3段階で判定した。有害事象と治験薬との関連性を，2分類（関連性はある，関連性はない）で判断し，「関連性はある」と判断された有害事象を副作用とした。

治験責任医師等により報告された有害事象は，MedDRA/J version 26.1を用いて読替え，以下に示す事象の発現例数及び発現割合を，器官別大分類別及び基本語別に求めた。なお，同一の被験者で同一の事象が複数回発現している場合は，重症度の高い方を集計に用いた。また，副作用も同様に集計した。

- 有害事象
- 重症度別有害事象
- 死亡に至った有害事象
- 重篤な有害事象
- 治験薬の投与中止に至った有害事象
- 初回発現時期別有害事象

また，有害事象の評価のため，以下の項目も検討した。

- 有害事象のサブグループ解析
  - 性別（男性，女性）
  - 家族性高コレステロール血症（あり，なし）
  - 糖尿病（あり，なし）
  - 年齢層（65歳未満，65歳以上75歳未満，75歳以上）
  - 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）
  - BMI区分（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区分（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）

- 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）

- 注目すべき有害事象：海外での承認申請に際して評価した有害事象の定義を基に，国内で評価すべき有害事象を定義した（定義：資料番号5.3.5.1-01，16.1.9参照）。eGRF区分別の注目すべき有害事象も検討した。
  - 低血糖関連有害事象
  - 代謝性アシドーシス
  - 糖尿病関連有害事象
  - 肝機能障害関連有害事象
  - 筋障害関連有害事象
  - 認知機能障害関連有害事象
  - 腎機能障害関連有害事象
  - 尿酸値上昇関連有害事象
  - ヘモグロビン値減少関連有害事象
  - 腱断裂/腱障害関連有害事象

ii)　臨床検査，バイタルサイン及び体重，心電図

臨床検査として，中央検査機関にて集中測定した血液学的検査，生化学的検査，尿検査を評価に用いた。治療期の治験薬投与後の値について，臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合を求めた（基準：資料番号5.3.5.3-02，Table S63参照）。バイタルサインとして，収縮期血圧，拡張期血圧，体温，脈拍数を測定し，体重も測定した。臨床的に重要なバイタルサイン及び体重の変動が認められた被験者の割合を求めた（基準：資料番号5.3.5.1-01，CT-11.2-1，CT-11.4-1参照）。心電図の評価は，実施医療機関で適切に記録した心電図レポートを基に，治験責任医師等が正常・異常判定を実施した。臨床的に重要なパラメータの変動が認められた被験者の割合を求めた（基準：資料番号5.3.5.1-01，CT-12.4-1参照）。また，QTcFについて，カテゴリカル解析を行った。なお，各評価項目で認められた臨床的に重要な変動のうち，臨床検査はプラセボ対照試験統合で評価し，その他の項目に関しては，検証試験の成績を用いて評価した。

(b)　海外試験

ベースラインは，治験薬初回投与前の最後のデータとした。なお，OLE試験では，特に記載がない限り親試験（1002-040試験）のベースライン（親試験の治験薬初回投与前の最後のデータ）をベースラインとして表記した。

i)　有害事象

治験薬投与開始後から最終投与30日後までに発現又は悪化した事象を有害事象（TEAE）として評価した。有害事象の重症度は，軽度，中等度，高度の3段階で判定した。有害事象と治験薬との関連性は，definite，probable，possible，unlikely，not relatedの5分類で判断し，このうち，definite，probable，possibleと判断された事象を副作用とした。有害事象名は，統合解析及びOLE試験ではMedDRA version 20.1，CVOT試験ではMedDRA version 23.1を用いて読替えており，本概要では同じバージョンのMedDRA/Jに読替えた。以下に示す事象の発現例数及び発現割合を器官別大分類別及び基本語別に求めた。同一の被験者で同一の事象が複数回発現している場合は，重症度の高い方を集計に用いた。なお，CVOT試験では，MACEと判定された事象は有害事象として収集されなかった。

- 有害事象
- 重症度別有害事象
- 副作用
- 死亡に至った有害事象
- 重篤な有害事象
- 重篤な副作用
- 治験薬の投与中止に至った有害事象

また，有害事象の評価のため，以下の項目も検討した。

- 有害事象のサブグループ解析：ISS参照（資料番号5.3.5.3-04，Table 12）
- 注目すべき有害事象：高LDLコレステロール血症患者にベムペド酸を投与した際のリスクを特定するため，非臨床試験で観察された所見，スタチンによる治療に関連すると考えられる既知の事象，過去の臨床試験で観察された臨床検査所見等を考慮し，事前に定義した事象を基に評価した（定義：資料番号5.3.5.3-04，Table 16）。
    - 心血管イベント
    - 低血糖関連有害事象
    - 代謝性アシドーシス
    - 糖尿病関連有害事象
    - 肝機能障害関連有害事象
    - 筋障害関連有害事象
    - 認知機能障害関連有害事象
    - 腎機能障害関連有害事象
    - 尿酸値上昇関連有害事象
    - ヘモグロビン値減少関連有害事象

ii)　臨床検査，バイタルサイン及び体重，心電図

各試験で測定した臨床検査項目のうち，注目すべき有害事象に関連のある検査項目に対して臨床的に重要な変動を規定し，集計した（基準：資料番号5.3.5.3-04，Table 16参照）。基準範囲によるLNH分類を用い，ベースラインに対して治験薬投与後で最も悪いカテゴリとなった時点とのシフトテーブルを作成した。バイタルサインとして，収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数（いずれも座位）を測定し，体重も測定した。バイタルサインは，High-Risk/Long-Term統合を用いて評価し，各時期の実測値とベースラインからの変化量を集計した。心電図は，High-Risk/Long-Term統合を用いて評価し，治験責任医師等が行った正異判定のベースラインから試験終了時へのシフトテーブルを作成した。

iii)　心血管イベント

盲検下独立臨床評価項目判定委員会は，潜在的な心血管イベント又はすべての致死的な事象を評価し，以下に示す分類に沿って判定した。

- 心血管死
- 非致死性心筋梗塞
- 非致死性脳卒中
- 冠動脈の血行再建術
- 不安定狭心症のための入院
- 非心血管死
- 冠動脈以外の血行再建術（CVOT試験では判定せず）
- 心不全のための入院（CVOT試験では判定せず）

第III相Pivotal試験及びOLE試験では，判定の結果，上記のいずれかに分類された事象全体及び各事象の例数及び発現割合を求めた。第III相Pivotal試験及びCVOT試験では，MACE-3（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中の合計），MACE-4（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，冠動脈の血行再建術の合計），MACE-5（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，冠動脈の血行再建術，不安定狭心症のための入院の合計）の発現割合を求めた。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　曝露状況

(1)　国内試験

(a)　プラセボ対照試験統合

無作為化された被験者284例のうち，ベムペド酸180 mg群及びプラセボ群に割付けられた被験者は，それぞれ96例及び95例であり，すべての被験者に治験薬が投与された（資料番号5.3.5.3-01，Table E1参照）。いずれの群も中止例の割合は低く，そのうち有害事象による中止

例はベムペド酸180 mg群で3.1%（3例）及びプラセボ群で2.1%（2例）であった（資料番号5.3.5.3-01，Table E5参照）。

治験薬への曝露期間の平均値及び平均総投与日数は，ベムペド酸180 mg群とプラセボ群で同様であった（表 2.7.4.1.2-1）。

表 2.7.4.1.2-1　　曝露状況：プラセボ対照試験統合

Extent of Exposure	Bempedoic Acid				Placebo	Total
	60 mg (N=47)	120 mg (N=46)	180 mg (N=96)	Total (N=189)	(N=95)	(N=284)
Duration of exposure (days)						
n	47	46	96	189	95	284
Mean (SD)	80.1 (16.44)	83.9 (1.36)	82.3 (8.89)	82.2 (10.41)	82.6 (8.30)	82.3 (9.74)
Median	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0
Min - Max	1 - 87	79 - 87	28 - 88	1 - 88	18 - 86	1 - 88
Total days of exposure (days)						
n	47	46	96	189	95	284
Mean (SD)	79.9 (16.39)	83.8 (1.39)	82.0 (8.96)	81.9 (10.43)	82.4 (8.30)	82.1 (9.76)
Median	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0
Min - Max	1 - 87	78 - 87	28 - 88	1 - 88	18 - 86	1 - 88

Note: Duration of exposure (days): (end date of IMP administration in treatment period - start date of IMP administration in treatment period) + 1.

Note: Total of days that IMP (3 tablets for 346-102-00001, one tablet for 346-102-00002) were administered in treatment period.

＜資料番号5.3.5.3-02：Table S5＞

(b)　長期試験（346-102-00003）

ベムペド酸全体で治験薬を投与された被験者130例が安全性解析対象となった（資料番号5.3.5.2-01，CT-1.2-1参照）。中止例の割合は6.2%（8例）であり，最も多かった中止理由は有害事象で4.6%（6例）であった（資料番号5.3.5.2-01，CT-2.1-1参照）。

ベムペド酸全体での曝露期間は350.6 ± 57.99日（平均値 ± SD，以下同様）であった。曝露期間別の被験者の割合でみると，多くの被験者（94.6%，123/130例）が治験薬を337日以上投与されていた（表 2.7.4.1.2-2）。

表 2.7.4.1.2-2　　曝露状況：長期試験

Extent of Exposure		Rollover subjects (N=29)	New subjects (N=101)	Total (N=130)
Duration of exposure (days)	n	29	101	130
	Mean (SD)	363.9 (3.38)	346.8 (65.33)	350.6 (57.99)
	Median	364.0	364.0	364.0
	Min - Max	357 - 371	38 - 371	38 - 371

Extent of Exposure		Rollover subjects (N=29)	New subjects (N=101)	Total (N=130)
Duration of exposure in categories (days) n (%)				
>= 1 - =< 84		0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
>= 85 - =< 168		0 (0.0)	4 (4.0)	4 (3.1)
>= 169 - =< 252		0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
>= 253 - =< 336		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
>= 337		29 (100.0)	94 (93.1)	123 (94.6)
Total days of exposure (days)	n	29	101	130
	Mean (SD)	362.1 (6.13)	344.4 (65.58)	348.3 (58.29)
	Median	364.0	364.0	364.0
	Min - Max	337 - 369	38 - 371	38 - 371

Note: Duration of exposure (days): (end date of IMP administration in treatment period – start date of IMP administration in treatment period) + 1.

Note: Total of days that one tablet of IMP were administered in treatment period.

＜資料番号5.3.5.2-01：CT-7.1-1＞

(2) 海外試験

(a) 海外第III相試験全体

海外第III相試験全体の安全性解析対象集団は3621例であり，ベムペド酸180 mg群が2424例，プラセボ群が1197例であった。治験薬の平均曝露期間は，ベムペド酸180 mg群とプラセボ群で同様であった（ベムペド酸180 mg群：276.2日，プラセボ群：289.3日，以下同順）。曝露期間の中央値についても投与群間で同様であった（362.0日，363.0日）（表 2.7.4.1.2-3）。いずれの投与群でも，曝露期間が48週間以上であった被験者の割合は半数を超えていた（64.3%，68.3%）（表 2.7.4.1.2-4）。

表 2.7.4.1.2-3　　曝露状況：海外第III相Pivotal試験

Pool	Exposure (days)	
	Bempedoic Acid 180 mg QD	Placebo QD
High-Risk/Long-Term Pool (Pool 1)		
N	2009	999
Mean (SD)	308.9 (112.17)	322.4 (97.39)
Median (minimum, maximum)	364.0 (1, 538)	364.0 (1, 403)
No or Low-Dose Statin Pool (Pool 2)		
N	415	198
Mean (SD)	117.8 (49.00)	122.4 (46.61)
Median (minimum, maximum)	91.0 (2, 189)	112.0 (8, 189)
Overall Phase 3 Pool (Pool 3)		
N	2424	1197
Mean (SD)	276.2 (126.57)	289.3 (117.49)

Pool	Exposure (days)	
	Bempedoic Acid 180 mg QD	Placebo QD
Median (minimum, maximum)	362.0 (1, 538)	363.0 (1, 403)

Exposure duration (days) = date of last dose of investigational medicinal product - date of first dose of investigational medicinal product + 1.

＜資料番号5.3.5.3-04：Table 17＞

表 2.7.4.1.2-4　　曝露期間別の曝露状況：海外第III相Pivotal試験

Pool	Number of Patients	
	Bempedoic Acid 180 mg QD	Placebo QD
High-Risk/Long-Term Pool (Pool 1)		
N	2009	999
Duration of treatment, n (%)		
≥12 weeks	1826 (90.9)	938 (93.9)
≥24 weeks	1681 (83.7)	884 (88.5)
≥36 weeks	1608 (80.0)	847 (84.8)
≥48 weeks	1558 (77.6)	817 (81.8)
No or Low-Dose Statin Pool (Pool 2)		
N	415	198
Duration of treatment, n (%)		
≥6 weeks	387 (93.3)	190 (96.0)
≥12 weeks	332 (80.0)	160 (80.8)
≥24 weeks	130 (31.3)	65 (32.8)
Overall Phase 3 Pool (Pool 3)		
N	2424	1197
Duration of treatment, n (%)		
≥12 weeks	2158 (89.0)	1098 (91.7)
≥24 weeks	1811 (74.7)	949 (79.3)
≥36 weeks	1608 (66.3)	847 (70.8)
≥48 weeks	1558 (64.3)	817 (68.3)

Exposure duration (weeks) = (date of last dose of investigational medicinal product - date of first dose of investigational medicinal product + 1)/7.

＜資料番号5.3.5.3-04：Table 18＞

(b)　OLE試験（1002-050）

OLE試験のベムペド酸全体の安全性解析対象例数は1462例であった。親試験での投与群の内訳は，ベムペド酸180 mg群が970例，プラセボ群が492例であった。本試験での曝露期間の中央値は，全体及び親試験の各投与群のいずれでも546.0日であった。

表 2.7.4.1.2-5　　曝露状況：OLE試験

	Previous Treatment Group in Parent Study		OLE Study
	Placebo (N = 492) n (%)	Bempedoic Acid (N = 970) n (%)	Total (N = 1462) n (%)
Days of exposure			
Mean (SD)	497.5 (133.90)	508.2 (118.09)	504.6 (123.70)
Median	546.0	546.0	546.0
Minimum, maximum	2, 592	1, 659	1, 659
Exposure by category[a], n (%)			
<12 weeks	15 (3.0)	18 (1.9)	33 (2.3)
≥12 weeks	477 (97.0)	952 (98.1)	1429 (97.7)
≥24 weeks	456 (92.7)	920 (94.8)	1376 (94.1)
≥36 weeks	448 (91.1)	900 (92.8)	1348 (92.2)
≥52 weeks	439 (89.2)	888 (91.5)	1327 (90.8)
≥64 weeks	431 (87.6)	864 (89.1)	1295 (88.6)
≥78 weeks	401 (81.5)	822 (84.7)	1223 (83.7)

Note: Days of exposure is calculated as the number of days from the first dose of IMP to the last dose of IMP during the OLE regardless if the patient missed one or more doses of IMP.

[a] The defenition of the categories was based on protocol-specified visit windows.

＜資料番号5.3.5.2-02：Table 16＞

2.7.4.1.3　　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

(1)　国内試験

(a)　プラセボ対照試験統合

安全性解析対象集団284例での人口統計学的及びその他の特性は，ベムペド酸180 mg群及びプラセボ群で同様であった。平均年齢は62.2歳で，41.5%の被験者が65歳以上75歳未満であった。75歳以上の被験者は7.4%であった。性別は男性が60.9%であった。スクリーニング時の平均体重は66.79 kg，平均BMI（kg/m^2，以下同様）は25.08で，肥満（1度）（BMI：25以上30未満）の被験者は36.6%，肥満（2度）（BMI：30以上）の被験者は11.3%であった。平均eGFR（mL/min/1.73 m^2，以下同様）は70.93であり，軽度の腎障害（eGFR：60以上90未満）が64.8%，中等度の腎障害（eGFR：60未満）が23.6%であった。重度の腎障害（eGFR：30以下）の被験者は除外基準に設定しており，認められなかった（表 2.7.4.1.3-1）。

ベースラインの疾患特性及び高コレステロール血症治療薬使用の有無の割合は，ベムペド酸180 mg群及びプラセボ群で大きく異ならなかった。ベースライン時のLDL-Cの平均値は135.08 mg/dLであった。HeFHと診断された被験者は24.3%，リスク区分は，冠動脈疾患の既往あり又はHeFHが64.4%，高リスクが31.3%，中リスクが4.2%であった。スタチン効果不十分が77.8%，スタチン不耐が22.2%であった。糖尿病と診断された被験者は45.4%であった。スタチンを使用していた被験者は83.5%，エゼチミブを使用していた被験者は30.6%であった（表 2.7.4.1.3-2，表 2.7.4.1.3-3）。

表 2.7.4.1.3-1　　人口統計学的及びその他の特性：プラセボ対照試験統合

		Bempedoic Acid 180 mg (N=96)	Placebo (N=95)	Total (N=284)
Sex n (%)				
Male		52 (54.2)	60 (63.2)	173 (60.9)
Female		44 (45.8)	35 (36.8)	111 (39.1)
Race n (%)				
American Indian or Alaska Native		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian		96 (100.0)	95 (100.0)	284 (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		96 (100.0)	95 (100.0)	284 (100.0)
Unknown		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Country n (%)				
Japan		96 (100.0)	95 (100.0)	284 (100.0)
Age at screening (years)	n	96	95	284
	Mean (SD)	62.5 (12.62)	63.5 (11.83)	62.2 (11.33)
	Median	67.0	65.0	64.0
	Min - Max	23 - 83	21 - 84	21 - 84
Age (years) in categories at screening n (%)				
< 65		43 (44.8)	45 (47.4)	145 (51.1)
>= 65 and < 75		44 (45.8)	38 (40.0)	118 (41.5)
>= 75		9 (9.4)	12 (12.6)	21 (7.4)
Weight at screening (kg)	n	96	95	284
	Mean (SD)	64.95 (12.981)	67.23 (12.461)	66.79 (13.032)
Height at screening (cm)	n	96	95	284
	Mean (SD)	160.81 (8.819)	163.32 (10.309)	162.64 (9.536)
BMI at screening (kg/m^2)	n	96	95	284
	Mean (SD)	24.94 (3.616)	25.06 (3.299)	25.08 (3.640)
BMI (kg/m^2) in categories at screening n (%)				
< 25		51 (53.1)	49 (51.6)	148 (52.1)
>= 25 and < 30		35 (36.5)	35 (36.8)	104 (36.6)
>= 30		10 (10.4)	11 (11.6)	32 (11.3)
eGFR ($mL/min/1.73\ m^2$)	n	96	95	284
	Mean (SD)	70.58 (16.076)	71.01 (15.748)	70.93 (15.973)
eGFR in categories n (%)				
< 60 $mL/min/1.73\ m^2$		21 (21.9)	26 (27.4)	67 (23.6)
>= 60 $mL/min/1.73\ m^2$ and < 90 $mL/min/1.73\ m^2$		65 (67.7)	60 (63.2)	184 (64.8)
>= 90 $mL/min/1.73\ m^2$		10 (10.4)	9 (9.5)	33 (11.6)
Medical history n (%)				
No		64 (66.7)	58 (61.1)	174 (61.3)
Yes		32 (33.3)	37 (38.9)	110 (38.7)

	Bempedoic Acid 180 mg (N=96)	Placebo (N=95)	Total (N=284)
Concomitant diseases n (%)			
No	1 (1.0)	3 (3.2)	7 (2.5)
Yes	95 (99.0)	92 (96.8)	277 (97.5)

Note: Percentages are based on the number of subjects who received at least one dose of the IMP during the treatment period in each group.

＜資料番号5.3.5.3-02：Table S1＞

表 2.7.4.1.3-2　　ベースラインの疾患特性：プラセボ対照試験統合

		Bempedoic Acid 180 mg (N=96)	Placebo (N=95)	Total (N=284)
LDL Cholesterol, Direct Method (mg/dL) at baseline	n	96	95	284
	Mean (SD)	134.11 (23.054)	136.20 (21.100)	135.08 (24.264)
LDL Cholesterol, Direct Method (mg/dL) in categories at baseline n (%)				
< 100 mg/dL		1 (1.0)	1 (1.1)	5 (1.8)
>= 100 mg/dL and < 120 mg/dL		24 (25.0)	23 (24.2)	77 (27.1)
>= 120 mg/dL and < 140 mg/dL		41 (42.7)	34 (35.8)	103 (36.3)
>= 140 mg/dL		30 (31.3)	37 (38.9)	99 (34.9)
Primary diagnosis n (%)				
Hypercholesterolemia		96 (100.0)	95 (100.0)	284 (100.0)
Familial hypercholesterolemia n (%)				
No		67 (69.8)	76 (80.0)	215 (75.7)
Yes - Heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH)		29 (30.2)	19 (20.0)	69 (24.3)
Yes - Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH)		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Risk Category n (%)				
HeFH or history of coronary artery disease		61 (63.5)	54 (56.8)	183 (64.4)
High Risk		33 (34.4)	37 (38.9)	89 (31.3)
Intermediate Risk		2 (2.1)	4 (4.2)	12 (4.2)
Diabetes mellitus n (%)				
No		49 (51.0)	48 (50.5)	155 (54.6)
Yes		47 (49.0)	47 (49.5)	129 (45.4)
Statin response n (%)				
Inadequate response to statins		74 (77.1)	73 (76.8)	221 (77.8)
Statin intolerance		22 (22.9)	22 (23.2)	63 (22.2)

Note: Percentages are based on the number of subjects who received at least one dose of the IMP during the treatment period in each group.

＜資料番号5.3.5.3-02：Table S3＞

表 2.7.4.1.3-3　　高コレステロール血症治療薬使用の有無：プラセボ対照試験統合

	Bempedoic Acid 180 mg (N = 96)		Placebo (N = 95)		Total (N = 284)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Statin						
No	14	(14.6)	20	(21.1)	47	(16.5)
Yes	82	(85.4)	75	(78.9)	237	(83.5)
Ezetimibe						
No	71	(74.0)	62	(65.3)	197	(69.4)
Yes	25	(26.0)	33	(34.7)	87	(30.6)

Note: Percentages are based on the number of subjects who received at least one dose of the IMP during the treatment period in each group.

＜資料番号5.3.5.3-02：Table S7＞

(b)　長期試験（346-102-00003）

ベムペド酸全体での平均年齢は62.0歳で，55.4%の被験者が65歳未満であった。75歳以上の被験者は13.1%であった。性別は男性が56.9%であった。スクリーニング時の平均体重は65.20 kg，平均BMI（kg/m^2，以下同様）は24.65で，肥満（1度）（BMI：25以上30未満）の被験者は33.1%，肥満（2度）（BMI：30以上）の被験者は7.7%であった。平均eGFR（$mL/min/1.73\ m^2$）は70.59であり，腎障害カテゴリは軽度が61.5%，中等度が27.7%であった（表 2.7.4.1.3-4）。

ベースライン時のLDL-Cの平均値は132.9 mg/dLであった。HeFHと診断された被験者は26.2%，リスク区分は，冠動脈疾患の既往あり又はHeFHが50.8%，高リスクが42.3%，中リスクが6.9%であった。スタチン効果不十分が79.2%，スタチンによる治療が困難が20.8%であった。なお，スタチンによる治療が困難な被験者27例の全例が，スタチン不耐であった（資料番号5.3.5.2-01，PDATA-3.1参照）。糖尿病と診断された被験者は46.9%であった。スタチンを使用していた被験者は83.1%，エゼチミブを使用していた被験者は30.8%であった（表 2.7.4.1.3-5，表 2.7.4.1.3-6）。

表 2.7.4.1.3-4　　人口統計学的及びその他の特性：長期試験

	Rollover Subjects (N=29)	New Subjects (N=101)	Total (N=130)
Sex n (%)			
Male	11 (37.9)	63 (62.4)	74 (56.9)
Female	18 (62.1)	38 (37.6)	56 (43.1)
Race n (%)			
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	29 (100.0)	101 (100.0)	130 (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)

		Rollover Subjects (N=29)	New Subjects (N=101)	Total (N=130)
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		29 (100.0)	101 (100.0)	130 (100.0)
Unknown		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Country n (%)				
Japan		29 (100.0)	101 (100.0)	130 (100.0)
Age at screening (years)	n	29	101	130
	Mean (SD)	64.7 (9.91)	61.2 (12.12)	62.0 (11.72)
	Median	65.0	63.0	63.5
	Min - Max	36 - 83	24 - 85	24 - 85
Age (years) in categories at screening n (%)				
< 65		13 (44.8)	59 (58.4)	72 (55.4)
>= 65 and < 75		12 (41.4)	29 (28.7)	41 (31.5)
>= 75		4 (13.8)	13 (12.9)	17 (13.1)
Weight at screening (kg)	n	29	101	130
	Mean (SD)	59.18 (11.363)	66.93 (13.475)	65.20 (13.389)
Height at screening (cm)	n	29	101	130
	Mean (SD)	159.20 (9.552)	162.98 (8.970)	162.14 (9.202)
BMI at screening (kg/m^2)	n	29	101	130
	Mean (SD)	23.24 (3.239)	25.06 (3.841)	24.65 (3.780)
BMI (kg/m^2) in categories at screening n (%)				
< 25		21 (72.4)	56 (55.4)	77 (59.2)
>= 25 and < 30		7 (24.1)	36 (35.6)	43 (33.1)
>= 30		1 (3.4)	9 (8.9)	10 (7.7)
eGFR ($mL/min/1.73m^2$)	n	29	101	130
	Mean (SD)	66.73 (12.515)	71.69 (16.503)	70.59 (15.793)
eGFR in categories n (%)				
< 60 mL/min/1.73 m^2		12 (41.4)	24 (23.8)	36 (27.7)
>= 60 mL/min/1.73 m^2 and < 90 mL/min/1.73 m^2		16 (55.2)	64 (63.4)	80 (61.5)
>= 90 mL/min/1.73 m^2		1 (3.4)	13 (12.9)	14 (10.8)
Medical history n (%)				
No		22 (75.9)	64 (63.4)	86 (66.2)
Yes		7 (24.1)	37 (36.6)	44 (33.8)
Concomitant disease n(%)				
No		1 (3.4)	6 (5.9)	7 (5.4)
Yes		28 (96.6)	95 (94.1)	123 (94.6)

Note: Percentages are based on the number of subjects who received at least one dose of the IMP during the treatment period in each group.

＜資料番号5.3.5.2-01：CT-3.1.2-1＞

表 2.7.4.1.3-5　　ベースラインの疾患特性：長期試験

		Rollover Subjects (N=29)	New Subjects (N=101)	Total (N=130)
LDL Cholesterol, Direct Method (mg/dL) at baseline	n	29	101	130
	Mean (SD)	119.1 (24.51)	136.9 (25.12)	132.9 (25.98)
LDL Cholesterol, Direct Method (mg/dL) in categories at baseline n (%)				
< 100 mg/dL		7 (24.1)	3 (3.0)	10 (7.7)
>= 100 mg/dL and < 120 mg/dL		7 (24.1)	24 (23.8)	31 (23.8)
>= 120 mg/dL and < 140 mg/dL		10 (34.5)	30 (29.7)	40 (30.8)
>= 140 mg/dL		5 (17.2)	44 (43.6)	49 (37.7)
Primary diagnosis n (%)				
Hypercholesterolemia		29 (100.0)	101 (100.0)	130 (100.0)
Familial hypercholesterolemia n (%)				
No		20 (69.0)	76 (75.2)	96 (73.8)
Yes - Heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH)		9 (31.0)	25 (24.8)	34 (26.2)
Risk Category n (%)				
HeFH or history of coronary artery disease		13 (44.8)	53 (52.5)	66 (50.8)
High Risk		16 (55.2)	39 (38.6)	55 (42.3)
Intermediate Risk		0 (0.0)	9 (8.9)	9 (6.9)
Diabetes mellitus n (%)				
No		14 (48.3)	55 (54.5)	69 (53.1)
Yes		15 (51.7)	46 (45.5)	61 (46.9)
Statin response n (%)				
Inadequate response to statins		23 (79.3)	80 (79.2)	103 (79.2)
Difficult to treat with statins		6 (20.7)	21 (20.8)	27 (20.8)

Note: Percentages are based on the number of subjects who received at least one dose of the IMP during the treatment period in each group.

＜資料番号5.3.5.2-01：CT-3.2.2-1＞

表 2.7.4.1.3-6　　高コレステロール血症治療薬使用の有無：長期試験

	Rollover Subjects (N=29)		New Subjects (N=101)		Total (N=130)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Statin						
No	5	(17.2)	17	(16.8)	22	(16.9)
Yes	24	(82.8)	84	(83.2)	108	(83.1)
Ezetimibe						
No	21	(72.4)	69	(68.3)	90	(69.2)
Yes	8	(27.6)	32	(31.7)	40	(30.8)

Note: Percentages are based on the number of subjects who received at least one dose of the IMP during the treatment period in each group.

＜資料番号5.3.5.2-01：CT-4.3-1＞

(2) 海外試験

(a) 海外第III相試験全体

海外第III相試験全体での人口統計学的特性は，投与群間で同様であった。性別では，男性の割合が高かった（ベムペド酸180 mg群：66.0%，1600/2424例；プラセボ群：65.1%，779/1197例，以下同順）。平均年齢は，ベムペド酸180 mg群で65.2歳，プラセボ群で66.0歳であった。各投与群の大半が白人（両群ともに94.4%），非ヒスパニック又はラティーノであり（94.9%，2301/2424例；95.3%，1141/1197例），多くが欧州（57.0%，1381/2424例；57.1%，683/1197例）で組入れられた（表 2.7.4.1.3-7）。

海外第III相試験全体での平均BMIは，両投与群で約30 kg/m^{2}であり，大部分の被験者が肥満（BMI：30 kg/m^{2}以上）又は過体重（BMI：25 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}未満）であった。ベースライン時のeGFRに基づく腎障害カテゴリは，投与群間で同様であった（正常：21.9%，530/2424例；21.3%，255/1197例，軽度：63.2%，1532/2424例；63.3%，758/1197例，中程度：14.8%，359/2424例；15.3%，183/1197例）。LDL-Cを含むベースラインの脂質パラメータの平均値は，投与群間で同様であった（LDL-C：114.26 mg/dL，113.08 mg/dL）。ベースラインの併用薬の使用状況についても，投与群間で同様であった（スタチン使用：83.7%，2030/2424例；84.0%，1005/1197例，エゼチミブ使用：15.1%，365/2424例；14.9%，178/1197例，PCSK9阻害薬：0.2%，4/2424例；0.2%，2/1197例）。両投与群の6.8%の被験者はLMTを使用していなかった（表 2.7.4.1.3-8，資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 4.2.3.2参照）。

ASCVDやHeFH患者の割合は，High-Risk/Long-Term統合のみで集計された。High-Risk/Long-Term統合のほとんどの被験者が，ASCVD（97.1%，1951/2009例；97.5%，974/999例）と診断され，HeFH患者の割合は少なかった（3.8%，76/2009例；3.6%，36/999例）。なお，No or Low-Dose Statin試験のうち，046試験でASCVDと診断された被験者及びHeFH患者は，全体でそれぞれ38.8%及び2%であり，群間での違いもなかった（資料番号5.3.5.1-05，Table 8参照）。事後評価により集計した048試験では，ASCVDと診断された被験者の割合は投与群間で同様（24.3%，23.9%）であり，HeFH患者は認められなかった。

表 2.7.4.1.3-7　　人口統計学的特性：海外第III相Pivotal試験

Characteristic	High-Risk/Long-Term Pool (Pool 1)		No or Low-Dose Statin Pool (Pool 2)		Overall Phase 3 Pool (Pool 3)	
	BA N = 2009 n (%)	PBO N = 999 n (%)	BA N = 415 n (%)	PBO N = 198 n (%)	BA N = 2424 n (%)	PBO N = 1197 n (%)
Age (years)						
Mean (SD)	65.4 (9.06)	66.2 (8.70)	64.6 (10.17)	64.6 (10.11)	65.2 (9.26)	66.0 (8.97)
Median	66.0	67.0	66.0	66.0	66.0	67.0
Sex, n (%)						
Men	1427 (71.0)	697 (69.8)	173 (41.7)	82 (41.4)	1600 (66.0)	779 (65.1)
Women	582 (29.0)	302 (30.2)	242 (58.3)	116 (58.6)	824 (34.0)	418 (34.9)

Characteristic	High-Risk/Long-Term Pool (Pool 1)		No or Low-Dose Statin Pool (Pool 2)		Overall Phase 3 Pool (Pool 3)	
	BA N = 2009 n (%)	PBO N = 999 n (%)	BA N = 415 n (%)	PBO N = 198 n (%)	BA N = 2424 n (%)	PBO N = 1197 n (%)
Race, n (%)						
American Indian or Alaska Native	2 (<0.1)	2 (0.2)	1 (0.2)	0	3 (0.1)	2 (0.2)
Asian	18 (0.9)	8 (0.8)	9 (2.2)	3 (1.5)	27 (1.1)	11 (0.9)
Black or African American	66 (3.3)	27 (2.7)	27 (6.5)	20 (10.1)	93 (3.8)	47 (3.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	3 (0.1)	0	2 (0.5)	2 (1.0)	5 (0.2)	2 (0.2)
White	1913 (95.2)	960 (96.1)	376 (90.6)	170 (85.9)	2289 (94.4)	1130 (94.4)
Other	4 (0.2)	2 (0.2)	0	0	4 (0.2)	2 (0.2)
Multiple	3 (0.1)	0	0	3 (1.5)	3 (0.1)	3 (0.3)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	67 (3.3)	30 (3.0)	56 (13.5)	26 (13.1)	123 (5.1)	56 (4.7)
Not Hispanic or Latino	1942 (96.7)	969 (97.0)	359 (86.5)	172 (86.9)	2301 (94.9)	1141 (95.3)
Region, n (%)						
North America	662 (33.0)	331 (33.1)	381 (91.8)	183 (92.4)	1043 (43.0)	514 (42.9)
Europe	1347 (67.0)	668 (66.9)	34 (8.2)	15 (7.6)	1381 (57.0)	683 (57.1)

＜資料番号5.3.5.3-04：Table 21＞

表 2.7.4.1.3-8　　ベースラインの疾患特性：海外第III相Pivotal試験

Characteristic	High-Risk/Long-Term Pool (Pool 1)		No or Low-Dose Statin Pool (Pool 2)		Overall Phase 3 Pool (Pool 3)	
	BA N = 2009 n (%)	PBO N = 999 n (%)	BA N = 415 n (%)	PBO N = 198 n (%)	BA N = 2424 n (%)	PBO N = 1197 n (%)
BMI (kg/m^2)						
n	2007	998	415	198	2422	1196
Mean (SD)	29.81 (4.99)	29.72 (4.99)	29.87 (5.34)	30.55 (5.44)	29.82 (5.05)	29.86 (5.08)
Median	29.20	29.20	29.40	29.40	29.20	29.20
BMI category						
<25 kg/m^2	299 (14.9)	145 (14.5)	61 (14.7)	23 (11.6)	360 (14.9)	168 (14.0)
25 to <30 kg/m^2	834 (41.5)	428 (42.8)	165 (39.8)	86 (43.4)	999 (41.2)	514 (42.9)
≥30 kg/m^2	874 (43.5)	425 (42.5)	189 (45.5)	89 (44.9)	1063 (43.9)	514 (42.9)
eGFR category, n (%)						
≥90 mL/min/1.73 m^2	427 (21.3)	223 (22.3)	103 (24.8)	32 (16.2)	530 (21.9)	255 (21.3)
60-<90 mL/min/1.73 m^2	1283 (63.9)	632 (63.3)	249 (60.0)	126 (63.6)	1532 (63.2)	758 (63.3)
30-<60 mL/min/1.73 m^2	298 (14.8)	143 (14.3)	61 (14.7)	40 (20.2)	359 (14.8)	183 (15.3)
<30 mL/min/1.73 m^2	1 (<0.1)	1 (0.1)	2 (0.5)	0	3 (0.1)	1 (<0.1)
Baseline LMT usage, n (%)						
Statin alone	1686 (83.9)	837 (83.8)	16 (3.9)	10 (5.1)	1702 (70.2)	847 (70.8)
Statin plus other LMT	268 (13.3)	133 (13.3)	60 (14.5)	25 (12.6)	328 (13.5)	158 (13.2)

Characteristic	High-Risk/Long-Term Pool (Pool 1)		No or Low-Dose Statin Pool (Pool 2)		Overall Phase 3 Pool (Pool 3)	
	BA N = 2009 n (%)	PBO N = 999 n (%)	BA N = 415 n (%)	PBO N = 198 n (%)	BA N = 2424 n (%)	PBO N = 1197 n (%)
Other LMT alone	23 (1.1)	15 (1.5)	206 (49.6)	96 (48.5)	229 (9.4)	111 (9.3)
None	32 (1.6)	14 (1.4)	133 (32.0)	67 (33.8)	165 (6.8)	81 (6.8)
Baseline ezetimibe use, n (%)						
Yes	150 (7.5)	76 (7.6)	215 (51.8)	102 (51.5)	365 (15.1)	178 (14.9)
No	1859 (92.5)	923 (92.4)	200 (48.2)	96 (48.5)	2059 (84.9)	1019 (85.1)
History of diabetes, n (%)						
Yes	580 (28.9)	293 (29.3)	98 (23.6)	43 (21.7)	678 (28.0)	336 (28.1)
No	1429 (71.1)	706 (70.7)	317 (76.4)	155 (78.3)	1746 (72.0)	861 (71.9)
History of hypertension, n (%)						
Yes	1611 (80.2)	818 (81.9)	269 (64.8)	126 (63.6)	1880 (77.6)	944 (78.9)
No	398 (19.8)	181 (18.1)	146 (35.2)	72 (36.4)	544 (22.4)	253 (21.1)
ASCVD status						
Yes	1951 (97.1)	974 (97.5)	See footnote	See footnote	See footnote	See footnote
No	58 (2.9)	25 (2.5)	See footnote	See footnote	See footnote	See footnote
HeFH status						
Yes	76 (3.8)	36 (3.6)	See footnote	See footnote	See footnote	See footnote
No	1933 (96.2)	963 (96.4)	See footnote	See footnote	See footnote	See footnote
Baseline lipid parameters, mean (SD)						
LDL-C (mg/dL)	107.71 (32.347)	107.47 (33.527)	145.96 (39.186)	141.38 (37.732)	114.26 (36.567)	113.08 (36.487)
TC (mg/dL)	185.47 (38.527)	185.37 (40.227)	233.70 (44.741)	226.99 (43.679)	193.73 (43.616)	192.25 (43.634)
Apo B (mg/dL)	95.7 (26.80)	95.0 (28.05)	133.3 (30.74)	130.3 (30.41)	102.1 (30.92)	100.8 (31.27)
Non-HDL-C (mg/dL)	136.06 (37.271)	135.62 (38.323)	179.93 (43.913)	173.68 (43.673)	143.57 (41.880)	141.92 (41.711)
HDL-C (mg/dL)	49.40 (12.187)	49.76 (11.997)	53.77 (15.430)	53.31 (18.083)	50.15 (12.902)	50.35 (13.255)
TGs (mg/dL)	147.16 (74.288)	144.98 (68.903)	173.71 (82.687)	168.03 (85.276)	151.71 (76.431)	148.79 (72.338)
Baseline hs-CRP (mg/L), median (range)	1.540 (0.10, 184.78)	1.570 (0.10, 121.32)	2.450 (0.22, 212.61)	2.380 (0.13, 35.29)	1.670 (0.10, 212.61)	1.700 (0.10, 121.32)

Footnote: Unlike the other Phase 3 studies, Study 1002-048 did not have an entry criterion for medical history of ASCVD, so ASCVD was not assessed programmatically as it was for the other Phase 3 studies. As part of a post hoc review, medical/surgical history and concomitant illnesses listings (資料番号5.3.5.1-06, Listing 16.2.4.3 and Listing 16.2.4.4) were reviewed by 2 independent physicians. The post hoc assessment determined a history of ASCVD was present in 24.3% of bempedoic acid treated patients and 23.9% of placebo-treated patients. In Study 1002-046, 38.8% had ASCVD. As these data were not included in the study database, it was impossible to pool data on ASCVD from Study 1002-048

with data on ASCVD from Study 1002-046, and thus there is no data provided here for the proportion of patients with ASCVD data from the No or Low-Dose Statin Pool. However, data on ASCVD from the individual studies is referenced as appropriate in discussion of results from the No or Low-Dose Statin Pool.

＜資料番号5.3.5.3-04：Table 24＞

(b)　OLE試験（1002-050）

ベムペド酸全体1462例での親試験ベースライン時での人口統計学的特性は，多くが男性（73.9%，1081例）で，平均年齢は65.9歳であった。被験者の大半が白人（96.5%，1411例），非ヒスパニック又はラティーノであり（98.4%，1438例），多くが欧州（63.3%，926例）で組入れられた（表 2.7.4.1.3-9）。

ベムペド酸全体のほとんどの被験者が，親試験ベースライン時にASCVDと診断されており（96.3%，1408例），3.7%（54例）の被験者がHeFH患者であった。親試験ベースライン時点でのeGFRに基づく腎障害カテゴリは，正常が22.1%（323例），軽度腎障害が62.9%（920例），中等度腎障害が15.0%（219例）であり，重度腎障害の被験者は認められなかったが，OLE試験ベースライン時点では，0.3%（5例）が重度腎障害であった。LDL-Cのベースライン値は，親試験ベースライン時で101.6 mg/dL，OLE試験ベースライン時で91.0 mg/dLであった（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.1.2.1，Table 14.1.2.1.1，Table 14.1.4.1参照）。

表 2.7.4.1.3-9　　親試験ベースライン時の人口統計学的特性：OLE試験

Characteristics	Previous Treatment Group in Parent Study		OLE Study
	Placebo (N = 492)	Bempedoic Acid (N = 970)	Total (N = 1462)
Age (years)			
Mean (SD)	66.5 (8.54)	65.5 (8.81)	65.9 (8.73)
Median	67.0	66.0	67.0
Gender, n (%)			
Male	350 (71.1)	731 (75.4)	1081 (73.9)
Female	142 (28.9)	239 (24.6)	381 (26.1)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	0	2 (0.2)	2 (0.1)
Asian	5 (1.0)	9 (0.9)	14 (1.0)
Black or African American	6 (1.2)	23 (2.4)	29 (2.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.1)	1 (0.1)
White	480 (97.6)	931 (96.0)	1411 (96.5)
Other	1 (0.2)	3 (0.3)	4 (0.3)
Multiple	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	8 (1.6)	16 (1.6)	24 (1.6)
Not Hispanic or Latino	484 (98.4)	954 (98.4)	1438 (98.4)
Region			
North America	181 (36.8)	355 (36.6)	536 (36.7)

Characteristics	Previous Treatment Group in Parent Study		OLE Study
	Placebo (N = 492)	Bempedoic Acid (N = 970)	Total (N = 1462)
Europe	311 (63.2)	615 (63.4)	926 (63.3)
BMI (kg/m^2)			
n	491	969	1460
Mean (SD)	29.56 (4.966)	29.70 (4.975)	29.65 (4.971)
Median	29.10	29.00	29.10
Missing	1	1	2

Note: % = n/N × 100 where N = number of subjects and n = number of non-missing observations.

Baseline is defined as the same baseline as parent ETC-1002-040 study.

＜資料番号5.3.5.2-02：Table 7＞

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

(1) 要約

(a) 国内試験

i) プラセボ対照試験統合

有害事象と副作用の発現割合をベムペド酸180 mg群とプラセボ群で比較すると，有害事象はベムペド酸180 mg群で57.3%（55/96例）及びプラセボ群で44.2%（42/95例），副作用はベムペド酸180 mg群で13.5%（13/96例）及びプラセボ群で4.2%（4/95例）であり，いずれもベムペド酸180 mg群で高かった。死亡は，試験期間を通じてベムペド酸180 mg群，プラセボ群ともに認められず，重篤な有害事象は，両群ともに1例のみの発現であった。重篤な副作用は発現しなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合は，ベムペド酸180 mg群で3.1%（3/96例），プラセボ群で2.1%（2/95例）であり，同程度であった（表 2.7.4.2.1-1）。

表 2.7.4.2.1-1 有害事象の要約：プラセボ対照試験統合

	Bempedoic Acid				Placebo
	60 mg n (%)	120 mg n (%)	180 mg n (%)	Total n (%)	n (%)
Subjects treated	47	46	96	189	95
Subjects with adverse events	32 (68.1)	28 (60.9)	62 (64.6)	122 (64.6)	52 (54.7)
Adverse events (number of events)	76	77	163	316	110
Subjects with TEAEs	27 (57.4)	25 (54.3)	55 (57.3)	107 (56.6)	42 (44.2)
TEAEs (number of events)	56	67	131	254	80
Subjects with IMP-related TEAEs	5 (10.6)	5 (10.9)	13 (13.5)	23 (12.2)	4 (4.2)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with serious TEAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.1)

	Bempedoic Acid				Placebo
	60 mg n (%)	120 mg n (%)	180 mg n (%)	Total n (%)	n (%)
Subjects with IMP-related serious TEAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with severe TEAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with IMP-related severe TEAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with discontinuation of IMP due to AEs	1 (2.1)	0 (0.0)	3 (3.1)	4 (2.1)	2 (2.1)
Subjects with IMP-related discontinuation of IMP due to AEs	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.1)	3 (1.6)	1 (1.1)

Note: TEAE (treatment-emergent adverse event): All adverse events occurred after the initial IMP administration during the treatment period.

Note: Percentages are based on the number of subjects treated.

＜資料番号5.3.5.3-02：Table S9＞

ii) 長期試験（346-102-00003）

ベムペド酸全体130例での有害事象及び副作用の発現割合は，83.8%（109例）及び14.6%（19例）であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は6.2%（8例）であり，重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った有害事象は4.6%（6例）に発現した（表 2.7.4.2.1-2）。

表 2.7.4.2.1-2　　有害事象の要約：長期試験

	Rollover subjects n (%)	New subjects n (%)	Total n (%)
Subject treated	29	101	130
Subjects with adverse events	24 (82.8)	85 (84.2)	109 (83.8)
Adverse events (number of events)	90	294	384
Subjects with TEAEs	24 (82.8)	85 (84.2)	109 (83.8)
TEAEs (number of events)	90	286	376
Subjects with IMP-related TEAEs	2 (6.9)	17 (16.8)	19 (14.6)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with serious TEAEs	2 (6.9)	6 (5.9)	8 (6.2)
Subjects with IMP-related serious TEAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with severe TEAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with IMP-related severe TEAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with discontinuation of IMP due to AEs	0 (0.0)	6 (5.9)	6 (4.6)
Subjects with IMP-related discontinuation of IMP due to AEs	0 (0.0)	5 (5.0)	5 (3.8)

Note: TEAE (treatment-emergent adverse event): All adverse events occurred after the initial IMP administration during the treatment period.

Note: Percentages are based on the number of subjects treated with IMP during treatment period in each group.

＜資料番号5.3.5.2-01：CT-8.1-1＞

(b)　海外試験

i)　海外第III相試験全体

海外第III相試験全体での有害事象の発現割合は，ベムペド酸180 mg群2424例で73.1%（1771例），プラセボ群1197例で72.5%（868例）であり，副作用の発現割合は，ベムペド酸180 mg群で24.1%（583例），プラセボ群で20.3%（243例）であった。有害事象と副作用の発現割合は，投与群間で同程度であった。重篤な有害事象はベムペド酸180 mg群で14.1%（341例），プラセボ群で13.3%（159例）であり，同程度であった。投与中止に至った有害事象はベムペド酸180 mg群で11.3%（273例），プラセボ群で7.8%（93例）であり，ベムペド酸180 mg群で高かった。死亡に至った有害事象は，ベムペド酸180 mg群で0.8%（19例），プラセボ群で0.3%（4例）であり，すべての事象が治験薬との関連性を否定された（資料番号5.3.5.3-04, ISS Table 6.2.1.7参照）。

表 2.7.4.2.1-3　　有害事象の要約：海外第III相Pivotal試験

	High-Risk/Long-Term Pool (Pool 1)		No or Low-Dose Statin Pool (Pool 2)		Overall Phase 3 Pool (Pool 3)	
	BA N = 2009 n (%)	PBO N = 999 n (%)	BA N = 415 n (%)	PBO N = 198 n (%)	BA N = 2424 n (%)	PBO N = 1197 n (%)
TEAE[a]	1533 (76.3)	766 (76.7)	238 (57.3)	102 (51.5)	1771 (73.1)	868 (72.5)
Serious TEAE	322 (16.0)	152 (15.2)	19 (4.6)	7 (3.5)	341 (14.1)	159 (13.3)
TEAE related to IMP[b]	493 (24.5)	215 (21.5)	90 (21.7)	28 (14.1)	583 (24.1)	243 (20.3)
TEAE leading to IMP discontinuation	219 (10.9)	75 (7.5)	54 (13.0)	18 (9.1)	273 (11.3)	93 (7.8)
TEAE by maximum severity						
Mild	452 (22.5)	247 (24.7)	118 (28.4)	48 (24.2)	570 (23.5)	295 (24.6)
Moderate	815 (40.6)	412 (41.2)	101 (24.3)	47 (23.7)	916 (37.8)	459 (38.3)
Severe	266 (13.2)	107 (10.7)	19 (4.6)	7 (3.5)	285 (11.8)	114 (9.5)
TEAE with fatal outcome	19 (0.9)	4 (0.4)	0	0	19 (0.8)	4 (0.3)

Multiple entries for an individual patient under each adverse event category are only counted once.

[a] Defined as an adverse event that started or worsened in severity on or after the first dose of randomized investigational medicinal product and prior to the last date of investigational medicinal product + 30 days; IMP = investigational medicinal product.

[b] TEAE with a relationship of "possibly related," "probably related," or "definitely related" to randomized IMP.

＜資料番号5.3.5.3-04：Table 26＞

ii)　OLE試験（1002-050）

ベムペド酸全体1462例での有害事象の発現割合は78.2%（1143例）で，副作用の発現割合は12.0%（175例）であった。死亡に至った有害事象は0.9%（13例）の被験者で認められた。重

篤な有害事象及び副作用の発現割合は，それぞれ20.5%（299例）及び0.5%（7例）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は，7.8%（114例）であった（表 2.7.6.4.16-1参照）。

iii)　CVOT試験（1002-043）

有害事象の発現割合は，ベムペド酸群7001例で86.3%（6040例），プラセボ群6964例で85.0%（5919例），副作用の発現割合は，ベムペド酸群で20.5%（1438例），プラセボ群で17.0%（1186例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，ベムペド酸群で25.2%（1767例）及びプラセボ群で24.9%（1733例）であり，投与中止に至った有害事象の発現割合は，それぞれ10.8%（759例）及び10.4%（722例）であった（資料番号5.3.5.1-07，Table 47参照）。

(2)　基本語別有害事象

(a)　国内試験

i)　プラセボ対照試験統合

ベムペド酸180 mg群96例で5%以上に発現した有害事象は，上咽頭炎（8.3%，8例），肝機能異常（6.3%，6例），関節痛（5.2%，5例）であり，ベムペド酸180 mg群で5%以上に発現した副作用はなかった（表 2.7.4.2.1-4，表 2.7.4.7.1-1）。

表 2.7.4.2.1-4　　ベムペド酸180 mg群又はプラセボ群のいずれかで5%以上に発現した有害事象：プラセボ対照試験統合

System Organ Class Preferred Term	Bempedoic Acid 180 mg (N=96) n	(%)	Placebo (N=95) n	(%)
Subject with at least 1 TEAE	55	(57.3)	42	(44.2)
肝胆道系障害	6	(6.3)	1	(1.1)
肝機能異常	6	(6.3)	1	(1.1)
感染症および寄生虫症	8	(8.3)	5	(5.3)
上咽頭炎	8	(8.3)	5	(5.3)
筋骨格系および結合組織障害	5	(5.2)	0	(0.0)
関節痛	5	(5.2)	0	(0.0)

Note: TEAE (treatment-emergent adverse event): All adverse events occurred after the initial IMP administration during the treatment period.
Note: Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.
Note: Adverse events are coded in MedDRA v26.1.
Note: Subjects with more than one event within a SOC or PT are counted only once for that SOC or PT.
＜資料番号5.3.5.3-02：Table S13＞

ii)　長期試験（346-102-00003）

ベムペド酸全体130例で5%以上に発現した有害事象は，上咽頭炎（22.3%，29例），ＣＯＶＩＤ－１９（12.3%，16例），背部痛（8.5%，11例），高尿酸血症，及び関節痛（各6.9%，

各9例），咽頭炎，血中尿酸増加，及び高血圧（各5.4%，各7例）であった（表 2.7.4.2.1-5）。

ベムペド酸全体130例で5%以上に発現した副作用は，高尿酸血症（6.2%，8例）であった（表 2.7.4.7.1-2）。

表 2.7.4.2.1-5　　ベムペド酸全体で5%以上に発現した有害事象：長期試験

System Organ Class Preferred Term	Rollover Subjects (N=29) n	 (%)	New Subjects (N=101) n	 (%)	Total (N=130) n	 (%)
Subject with at least 1 TEAE	24	(82.8)	85	(84.2)	109	(83.8)
感染症および寄生虫症	10	(34.5)	37	(36.6)	47	(36.2)
上咽頭炎	5	(17.2)	24	(23.8)	29	(22.3)
咽頭炎	4	(13.8)	3	(3.0)	7	(5.4)
ＣＯＶＩＤ－１９	3	(10.3)	13	(12.9)	16	(12.3)
臨床検査	1	(3.4)	6	(5.9)	7	(5.4)
血中尿酸増加	1	(3.4)	6	(5.9)	7	(5.4)
代謝および栄養障害	1	(3.4)	8	(7.9)	9	(6.9)
高尿酸血症	1	(3.4)	8	(7.9)	9	(6.9)
筋骨格系および結合組織障害	5	(17.2)	13	(12.9)	18	(13.8)
関節痛	2	(6.9)	7	(6.9)	9	(6.9)
背部痛	4	(13.8)	7	(6.9)	11	(8.5)
血管障害	1	(3.4)	6	(5.9)	7	(5.4)
高血圧	1	(3.4)	6	(5.9)	7	(5.4)

Note: TEAE (treatment-emergent adverse event): All adverse events occurred after the initial IMP administration during the treatment period.

Note: Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Note: Adverse events are coded in MedDRA v26.1.

Note: Subjects with more than one event within a SOC or PT are counted only once for that SOC or PT.

<資料番号5.3.5.2-01：CT-8.2-1，CT-8.2-3>

(b)　海外試験

i)　海外第III相試験全体

海外第III相試験全体での有害事象の発現割合は，投与群間で同程度であった（表 2.7.4.2.1-3）。ベムペド酸180 mg群2424例で最も発現割合が高かった有害事象は，上咽頭炎（ベムペド酸180 mg群：7.4%，180例；プラセボ群：8.9%，106例，以下同順）で，次いで筋肉痛（4.9%，118例；5.3%，63例），尿路感染（4.5%，110例；5.5%，66例），関節痛（4.1%，100例；4.8%，57例）及び上気道感染（3.9%，94例；3.7%，44例）であった。プラセボ群と比較してベムペド酸180 mg群で発現割合が2%以上高かった事象はなかった。ベムペド酸180 mg群で2%以上に発現し，かつプラセボ群と比較して発現割合が1%以上高かった事象は，筋痙縮，四肢痛，血中尿酸増加であった（表 2.7.4.2.1-6）。副作用の発現割合は，ベムペド酸180 mg群で24.1%（583例），プラセボ群で20.3%（243例）であった。副作用のうち発現割合が高かった事象は，筋肉痛（3.0%，73例；3.8%，45例），筋痙縮（2.3%，55例；1.7%，20例）及び頭痛（1.3%，32例；1.5%，18例）であった。プラセボ群との発現割合の差がベム

ベド酸180 mg群で1%を超えて高かった事象は，血中尿酸増加のみであった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.1.9.3参照）。

表 2.7.4.2.1-6　　いずれかのデータセットのベムベド酸180 mg群で2%以上の被験者に発現した有害事象：海外第III相Pivotal試験

Preferred Term	High-Risk/Long-Term Pool (Pool 1)		No or Low-Dose Statin Pool (Pool 2)		Overall Phase 3 Pool (Pool 3)	
	BA N = 2009 n (%)	PBO N = 999 n (%)	BA N = 415 n (%)	PBO N = 198 n (%)	BA N = 2424 n (%)	PBO N = 1197 n (%)
Subject with at least one TEAE	1533 (76.3)	776 (76.6)	238 (57.3)	102 (51.5)	1771 (73.1)	868 (72.5)
上咽頭炎	173 (8.6)	100 (10.0)	7 (1.7)	6 (3.0)	180 (7.4)	106 (8.9)
筋肉痛	104 (5.2)	53 (5.3)	14 (3.4)	10 (5.1)	118 (4.9)	63 (5.3)
尿路感染	97 (4.8)	52 (5.2)	13 (3.1)	14 (7.1)	110 (4.5)	66 (5.5)
関節痛	83 (4.1)	52 (5.2)	17 (4.1)	5 (2.5)	100 (4.1)	57 (4.8)
上気道感染	91 (4.5)	40 (4.0)	3 (0.7)	4 (2.0)	94 (3.9)	44 (3.7)
筋痙縮	73 (3.6)	23 (2.3)	16 (3.9)	8 (4.0)	89 (3.7)	31 (2.6)
浮動性めまい	73 (3.6)	40 (4.0)	10 (2.4)	1 (0.5)	83 (3.4)	41 (3.4)
下痢	77 (3.8)	37 (3.7)	5 (1.2)	2 (1.0)	82 (3.4)	39 (3.3)
背部痛	67 (3.3)	22 (2.2)	8 (1.9)	5 (2.5)	75 (3.1)	27 (2.3)
四肢痛	61 (3.0)	17 (1.7)	14 (3.4)	4 (2.0)	75 (3.1)	21 (1.8)
頭痛	56 (2.8)	31 (3.1)	12 (2.9)	6 (3.0)	68 (2.8)	37 (3.1)
気管支炎	60 (3.0)	25 (2.5)	7 (1.7)	7 (3.5)	67 (2.8)	32 (2.7)
高血圧	50 (2.5)	32 (3.2)	11 (2.7)	3 (1.5)	61 (2.5)	35 (2.9)
貧血	57 (2.8)	19 (1.9)	3 (0.7)	0	60 (2.5)	19 (1.6)
咳嗽	55 (2.7)	27 (2.7)	4 (1.0)	4 (2.0)	59 (2.4)	31 (2.6)
疲労	44 (2.2)	34 (3.4)	10 (2.4)	8 (4.0)	54 (2.2)	42 (3.5)
悪心	44 (2.2)	23 (2.3)	9 (2.2)	3 (1.5)	53 (2.2)	26 (2.2)
血中尿酸増加	33 (1.6)	4 (0.4)	18 (4.3)	2 (1.0)	51 (2.1)	6 (0.5)
狭心症	47 (2.3)	30 (3.0)	2 (0.5)	0	49 (2.0)	30 (2.5)
下気道感染	49 (2.4)	27 (2.7)	0	0	49 (2.0)	27 (2.3)
筋骨格痛	43 (2.1)	20 (2.0)	5 (1.2)	0	48 (2.0)	20 (1.7)
変形性関節症	46 (2.3)	31 (3.1)	2 (0.5)	4 (2.0)	48 (2.0)	35 (2.9)
副鼻腔炎	33 (1.6)	21 (2.1)	9 (2.2)	1 (0.5)	42 (1.7)	22 (1.8)

Multiple entries for an individual patient under each preferred term are only counted once.

＜資料番号5.3.5.3-04：Table 28，ISS Table 6.1.3.1，ISS Table 6.1.3.2，ISS Table 6.1.3.3＞

ii)　OLE試験（1002-050）

OLE試験のベムペド酸全体1462例の5%以上に発現した有害事象は，上咽頭炎（8.1%，119例）及び尿路感染（6.1%，89例）のみであった（表 2.7.4.2.1-7）。ベムペド酸全体で1%を超えて発現した副作用は，筋痙縮（1.7%，25例）及び筋肉痛（1.4%，21例）であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.1.4.1.1参照）。

表 2.7.4.2.1-7　　ベムペド酸全体の2%以上の被験者に発現した有害事象：OLE試験

Preferred Term	Previous Treatment Group in Parent Study		OLE Study
	Placebo (N = 492) n (%)	Bempedoic Acid (N = 970) n (%)	Total (N = 1462) n (%)
Patients with ≥1 adverse event	385 (78.3)	758 (78.1)	1143 (78.2)
上咽頭炎	33 (6.7)	86 (8.9)	119 (8.1)
尿路感染	40 (8.1)	49 (5.1)	89 (6.1)
関節痛	31 (6.3)	40 (4.1)	71 (4.9)
上気道感染	18 (3.7)	49 (5.1)	67 (4.6)
背部痛	17 (3.5)	40 (4.1)	57 (3.9)
浮動性めまい	19 (3.9)	36 (3.7)	55 (3.8)
高血圧	17 (3.5)	37 (3.8)	54 (3.7)
変形性関節症	15 (3.0)	36 (3.7)	51 (3.5)
貧血	22 (4.5)	28 (2.9)	50 (3.4)
下痢	20 (4.1)	30 (3.1)	50 (3.4)
筋痙縮	14 (2.8)	34 (3.5)	48 (3.3)
筋肉痛	13 (2.6)	28 (2.9)	41 (2.8)
四肢痛	17 (3.5)	24 (2.5)	41 (2.8)
狭心症	13 (2.6)	27 (2.8)	40 (2.7)
気管支炎	7 (1.4)	33 (3.4)	40 (2.7)
筋骨格痛	17 (3.5)	23 (2.4)	40 (2.7)
痛風	14 (2.8)	24 (2.5)	38 (2.6)
頭痛	14 (2.8)	24 (2.5)	38 (2.6)
肺炎	16 (3.3)	22 (2.3)	38 (2.6)
白内障	13 (2.6)	22 (2.3)	35 (2.4)
下気道感染	12 (2.4)	23 (2.4)	35 (2.4)
心房細動	7 (1.4)	27 (2.8)	34 (2.3)
咳嗽	9 (1.8)	25 (2.6)	34 (2.3)
呼吸困難	8 (1.6)	24 (2.5)	32 (2.2)
副鼻腔炎	16 (3.3)	16 (1.6)	32 (2.2)
非心臓性胸痛	6 (1.2)	23 (2.4)	29 (2.0)
２型糖尿病	11 (2.2)	18 (1.9)	29 (2.0)

Note: % = n/N × 100 where N = number of subjects and n = number of non-missing observations.

Note: Patients are counted only once in a row.
Note: Table includes treatment-emergent adverse events (TEAEs) defined as AEs that began or worsened in severity after the first dose of IMP until 30 days after last dose.
＜資料番号5.3.5.2-02：Table 19＞

iii) CVOT試験（1002-043）

本試験では，治験責任医師等が報告した有害事象に加え，独立臨床評価項目委員会がMACE以外と判定した事象も有害事象とされた。いずれかの群で10%以上の被験者に発現した有害事象は，ＣＯＶＩＤ－１９（ベムペド酸群：11.2%，784/7001例；プラセボ群：12.5%，872/6964例，以下同順）で，次いで高血圧（11.0%，771/7001例；11.8%，820/6964例），高尿酸血症（10.9%，763/7001例；5.6%，393/6964例）であった（資料番号5.3.5.1-07，Table 48参照）。副作用のうち，発現割合が5%以上であった事象はなく，プラセボ群との差が1%以上であった事象は，高尿酸血症及び血中尿酸増加であった（資料番号5.3.5.1-07，Table 14.3.1.4.1参照）。

(3) 重症度別有害事象

(a) 国内試験

i) プラセボ対照試験統合

ベムペド酸180 mg群及びプラセボ群のいずれも，高度と判定された事象はなく，ほとんどの事象が軽度（ベムペド酸180 mg群：50.0%，48/96例；プラセボ群：36.8%，35/95例）であった（資料番号5.3.5.3-02，Table S19参照）。

ii) 長期試験（346-102-00003）

長期試験では，高度と判定された事象はなく，軽度及び中等度と判定された事象の発現割合は，それぞれ63.1%（82/130例）及び20.8%（27/130例）であった（資料番号5.3.5.2-01，CT-8.4-1参照）。

(b) 海外試験

i) 海外第III相試験全体

海外第III相試験全体での有害事象の重症度の割合は，投与群間で同様（中等度：ベムペド酸180 mg群37.8%，916/2424例；プラセボ群38.3%，459/1197例，高度：ベムペド酸180 mg群11.8%，285/2424例；プラセボ群9.5%，114/1197例）であった（表 2.7.4.2.1-3）。

ii) OLE試験（1002-050）

OLE試験のベムペド酸全体1462例での有害事象の重症度の割合は，軽度が19.7%（288例），中等度が42.0%（614例），高度が16.5%（241例）であった。高度と判定された事象のうち，被験者全体の1%以上に発現した事象はなかった（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.1.3.1.1参照）。

(4)　初回発現時期別有害事象

初回発現時期別有害事象は，国内試験のみで評価した。

(a)　プラセボ対照試験統合

ベムペド酸180 mg群で有害事象の発現割合が最も高かった初回発現時期は，投与開始～投与28日で，発現割合は25.0%（24/96例）であった。投与29日～投与85日以降は0.0%～15.8%で推移した。

プラセボ群で有害事象の発現割合が最も高かった初回発現時期は，投与開始～投与28日で，発現割合は26.3%（25/95例）であった。投与29日～投与85日以降は0.0%～7.5%で推移した。

ベムペド酸180 mg群及びプラセボ群のいずれも，有害事象の初回発現時期は投与初期が最も高く，同様の傾向が認められた。また，基本語別有害事象でいずれかの群で5%以上に発現が認められた上咽頭炎，肝機能異常，関節痛の発現時期に，明らかな偏りは認められなかった（資料番号5.3.5.3-02，Table S59参照）。

(b)　長期試験（346-102-00003）

ベムペド酸全体での有害事象の発現割合が最も高かった初回発現時期は，投与85日～投与168日で，発現割合は24.2%（31/128例）であった。有害事象の発現割合は，投与開始～投与84日は5.4%～16.2%，投与169日～投与337日以降は0.8%～9.7%で推移した。基本語別有害事象で発現割合が高かった有害事象のうち，上咽頭炎の初回発現割合が投与85日～投与168日及び投与169日～投与252日で5%を超えていたが，副作用として報告された上咽頭炎は認められなかった。投与期間の延長に伴い発現割合が増加する事象はなかった（資料番号5.3.5.2-01，CT-8.15-1，CT-8.16-1参照）。

2.7.4.2.1.2　死亡

(1)　国内試験

(a)　プラセボ対照試験統合

プラセボ対照試験統合で，死亡例は認められなかった（資料番号5.3.5.3-02，Listing 2参照）。

(b)　長期試験（346-102-00003）

長期試験で，死亡例は認められなかった（資料番号5.3.5.2-01，CT-9.1参照）。

(2)　海外試験

(a)　海外第III相試験全体

海外第III相試験全体では，ベムペド酸180 mg群2424例の0.8%（19例）及びプラセボ群1197例の0.3%（4例）に死亡に至った有害事象が発現した。いずれの事象も，関連する基礎疾患やリスク因子を有する被験者で認められたことから，治験薬との関連性は否定された。No or Low-

Dose Statin統合では死亡例は認められず，すべてがHigh-Risk/Long-Term統合で発現した事象であった（表 2.7.4.2.1-8）。死亡例の一覧は，表 2.7.4.7.2-1に示した。

表 2.7.4.2.1-8　　死亡に至った有害事象：海外第III相Pivotal試験

System Organ Class Preferred Term	High-Risk/Long-Term Pool (Pool 1)		No or Low-Dose Statin Pool (Pool 2)		Overall Phase 3 Pool (Pool 3)	
	BA N = 2009 n (%)	PBO N = 999 n (%)	BA N = 415 n (%)	PBO N = 198 n (%)	BA N = 2424 n (%)	PBO N = 1197 n (%)
Any TEAE[a] with fatal outcome	19 (0.9)	4 (0.4)	0	0	19 (0.8)	4 (0.3)
心臓障害	8 (0.4)	2 (0.2)	0	0	8 (0.3)	2 (0.2)
心停止	1 (<0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0
心不全	2 (<0.1)	0	0	0	2 (<0.1)	0
冠動脈硬化症	1 (<0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0
急性冠動脈症候群	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (<0.1)
冠動脈疾患	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (<0.1)
心筋梗塞	3 (0.1)	0	0	0	3 (0.1)	0
高血圧性心疾患	1 (<0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0
心筋虚血	1 (<0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0
胃腸障害	1 (<0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0
膵仮性嚢胞	1 (<0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	2 (<0.1)	1 (<0.1)
多臓器機能不全症候群	1 (<0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0
死亡	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	2 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	2 (<0.1)	1 (<0.1)
敗血症	1 (<0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0
腹膜炎	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (<0.1)
敗血症性ショック	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (<0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0
ガス中毒	1 (<0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (0.2)	0	0	0	5 (0.2)	0
肺の悪性新生物	2 (<0.1)	0	0	0	2 (<0.1)	0
肺腺癌	1 (<0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0
遠隔転移を伴う肺扁平上皮癌	1 (<0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0
肝転移	1 (<0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0
神経系障害	1 (<0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0
虚血性脳梗塞	1 (<0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (<0.1)	0	0	0	1 (<0.1)	0

Multiple entries for an individual patient under each system organ class/preferred term are only counted once.

[a] An adverse event that started or worsened in severity on or after the first dose of randomized investigational medicinal product and prior to the last date of investigational medicinal product + 30 days.

＜資料番号5.3.5.3-04：Table 31＞

(b) OLE試験（1002-050）

OLE試験のベムペド酸全体では，13例（0.9%）の死亡に至る有害事象が発現したが（表2.7.4.2.1-9），治験責任医師等及び治験依頼者の両者が治験薬との関連性があると判断した事象はなかった（資料番号5.3.5.2-02，Listing 16.2.7.5参照）。死亡に至った有害事象のうち，器官別大分類「心臓障害」又は「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に分類される事象を発現した被験者の多くが，これらの事象に関連する重大な既往歴及び併存症，並びに致死的な転帰に寄与した可能性が高いその他のリスク因子を有していた（資料番号5.3.5.2-02，14.3.2参照）。死亡例一覧は，治験総括報告書参照とした（資料番号5.3.5.2-02，Listing 16.2.7.5参照）。

表 2.7.4.2.1-9　　死亡に至った有害事象：OLE試験

System Organ Class Preferred Term	Previous Treatment Group in Parent Study		OLE Study
	Placebo (N = 492) n (%)	Bempedoic Acid (N = 970) n (%)	Total (N = 1462) n (%)
Patients with a fatal TEAE	3 (0.6)	10 (1.0)	13 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	4 (0.4)	4 (0.3)
死亡	0	2 (0.2)	2 (0.1)
偶発的死亡	0	1 (0.1)	1 (0.1)
脳死	0	1 (0.1)	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.4)	2 (0.2)	4 (0.3)
Ｂ細胞性リンパ腫	1 (0.2)	0	1 (0.1)
遠隔転移を伴う胃癌	0	1 (0.1)	1 (0.1)
非小細胞肺癌第４期	0	1 (0.1)	1 (0.1)
膵癌	1 (0.2)	0	1 (0.1)
心臓障害	0	3 (0.3)	3 (0.2)
心筋虚血	0	2 (0.2)	2 (0.1)
心筋梗塞	0	1 (0.1)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	1 (0.2)	0	1 (0.1)
肺炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.1)	1 (0.1)
転倒	0	1 (0.1)	1 (0.1)
神経系障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)
頭蓋内出血	0	1 (0.1)	1 (0.1)

脳死と頭蓋内出血は同一症例に発現した。
Note: % = n/N × 100 where N = number of subjects and n = number of non-missing observations.
Note: Patients were counted only once in a row.
＜資料番号5.3.5.2-02：Table 22＞

(c) CVOT試験（1002-043）

本剤による心血管イベントの抑制に対する効果を評価するための主要評価項目として，心血管死が含まれるMACE-4の初発までの時間を検討した結果，MACE-4の初発のリスクはプラセボ群と比較してベムペド酸180 mg群で有意に低下した（2.7.3.3.2.4参照）。本項では，本試験で発現した非心血管死について主に記載した。

非心血管死の発現割合は，ベムペド酸180 mg群6992例で2.4%（165例），プラセボ群6978例で2.3%（163例）であり，大部分が感染症（ベムペド酸180 mg群：1.1%，75例；プラセボ群：1.0%，71例，以下同順）又は悪性腫瘍（0.8%，58例；0.7%，51例）であった（資料番号5.3.5.1-07，Table 49参照）。なお，心血管死の発現割合は，ベムペド酸180 mg群で3.8%（269例），プラセボ群で3.7%（257例）であった（表 2.7.3.3.2-9）。死亡例一覧は，治験総括報告書参照とした（資料番号5.3.5.1-07，Listing 16.2.7.3参照）。

(d) 海外第II相試験全体

海外第II相試験全体では，1例に突然死が認められた。本被験者は1002-008試験に参加した5[redacted]歳の白人男性で，ベムペド酸120 mgを投与された。投与98日目に死亡したが死因が特定できず，関連性を判断する根拠がなかったことから，関連性はpossibly relatedと判断された（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.1.15.4，資料番号5.3.5.1-11，Listing 16.2.7.4参照）。

(e) 臨床薬理試験

臨床薬理試験では，死亡は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

(1) 国内試験

(a) プラセボ対照試験統合

重篤な有害事象の発現割合は，ベムペド酸180 mg群96例で1.0%（1例），プラセボ群95例で1.1%（1例）であり，いずれも低かった（表 2.7.4.2.1-1）。ベムペド酸180 mg群の1例で治験薬投与終了後に発現した中等度の尿路結石は，経尿道的尿路結石破砕術により除去され回復した。治験薬との関連性はなしと判断された（表 2.7.4.2.1-10）。

(b) 長期試験（346-102-00003）

長期試験のベムペド酸全体130例では，重篤な有害事象は6.2%（8例）に発現した（表 2.7.4.2.1-2）。2例以上に発現した事象はなかった。いずれも治験薬との関連性はなしと判断され，転帰は突発性難聴が軽快であった以外は，すべて回復であった（表 2.7.4.7.1-5）。

表 2.7.4.2.1-10　　重篤な有害事象の一覧：プラセボ対照試験統合

Treatment Group	Study/ Subject ID	Age/Sex/ Race/ Statin response	AE (MedDRA PT[a]/Verbatim term)	System Organ Class	AE start date/ AE end date	Duration (days)[b]	Study day[c]	TEAE/ AESI (specify)	Serious[d]	IMP causality	Severity	Action regarding IMP	Outcome
Bempedoic Acid 180 mg	346-102-00 001/ [redacted]	6[redacted]/M/ Asian/ Inadequate response to statins	痛風/GOUT ATTACK	代謝および栄養障害	20[redacted]/ 20[redacted]	11	-9	N/Y (Increased Uric Acid)	N	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved
			水腎症/ RIGHT HYDRONEPHROSIS	腎および尿路障害	20[redacted]/ Ongoing	-	70	Y/N	N	Not related	Mild	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved
			尿路結石/ UROLITHIASIS	腎および尿路障害	20[redacted]/ 20[redacted]	22	70	Y/N	N	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved
			脂肪肝/ FATTY LIVER	肝胆道系障害	20[redacted]/ Ongoing	-	71	Y/N	N	Not related	Mild	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved
			尿路結石/ UROLITHIASIS	腎および尿路障害	20[redacted]/ 20[redacted]	37	91	Y/N	Y (4)	Not related	Moderate	Not applicable	Recovered/ Resolved
			カテーテル留置部位疼痛 /CATHETER SITE PAIN	一般・全身障害および投与部位の状態	20[redacted]/ 20[redacted]	1	92	Y/N	N	Not related	Mild	Not applicable	Recovered/ Resolved
Placebo	346-102-00 001/ [redacted]	7[redacted]/M/ Asian/ Inadequate response to statins	異常感/ FEELING ABNORMAL (LEFT PERIOCULAR)	一般・全身障害および投与部位の状態	20[redacted]/ 20[redacted]	28	25	Y/N	N	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved
			歯嚢胞/ RADICULARCYST (UPPER LEFT INCISOR/ CENTRAL INCISOR)	胃腸障害	20[redacted]/ 20[redacted]	27	62	Y/N	N	Not related	Moderate	Dose not changed	Recovered/ Resolved
			歯嚢胞/ RADICULARCYST (UPPER LEFT INCISOR/ CENTRAL INCISOR)	胃腸障害	20[redacted]/ 20[redacted]	50	88	Y/N	Y (4)	Not related	Moderate	Not applicable	Recovered/ Resolved

[a] Adverse events are coded in MedDRA v26.1.

[b] Duration = AE end date - AE start date + 1 (Derive if outcome date is not ongoing).

[c] Study day = (AE start date - start date of IMP administration in the treatment period) + 1**. **Plus 1 if AE start date is on the same day as or later than start date of the IMP administration in

the treatment period: Otherwise, do not plus 1.

[d] Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1 = Death; 2 = Life-threatening; 3 = Significant Disability; 4 = Hospitalization; 5 = Congenital anomaly or birth defect; 6 = Other medically important event.

＜資料番号5.3.5.3-02：Lisitng 3＞

(2) 海外試験

(a) 海外第III相試験全体

海外第III相試験全体で発現した重篤な有害事象の割合は，ベムペド酸180 mg群及びプラセボ群で同程度であった（ベムペド酸180 mg群：14.1%，341/2424例；プラセボ群：13.3%，159/1197例，以下同順）。重篤な有害事象の器官別大分類別の種類及び発現割合は，投与群間で同程度であり（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.1.10.3参照），基本語別で最も発現割合が高かった事象は，不安定狭心症（1.2%，30例；1.5%，18例）であった。投与群間の発現割合に1%以上の差があった事象はなかった（表 2.7.4.2.1-11）。副作用と判断された重篤な有害事象の発現割合は，投与群間で同程度（0.2%，5例；0.3%，4例）であり，2例以上に認められた事象はなかった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.1.12.3参照）。重篤な有害事象の一覧は，表 2.7.4.7.2-2に示した。

表 2.7.4.2.1-11　海外第III相試験全体のベムペド酸180 mg群で0.2%以上に発現した重篤な有害事象：海外第III相Pivotal試験

System Organ Class Preferred Term	High-Risk/Long-Term Pool (Pool 1)		No or Low-Dose Statin Pool (Pool 2)		Overall Phase 3 Pool (Pool 3)	
	BA N = 2009 n (%)	PBO N = 999 n (%)	BA N = 415 n (%)	PBO N = 198 n (%)	BA N = 2424 n (%)	PBO N = 1197 n (%)
Any SAE	322 (16.0)	152 (15.2)	19 (4.6)	7 (3.5)	341 (14.1)	159 (13.3)
不安定狭心症	27 (1.3)	18 (1.8)	3 (0.7)	0	30 (1.2)	18 (1.5)
狭心症	23 (1.1)	7 (0.7)	1 (0.2)	0	24 (1.0)	7 (0.6)
冠動脈疾患	16 (0.8)	12 (1.2)	3 (0.7)	0	19 (0.8)	12 (1.0)
急性心筋梗塞	13 (0.6)	8 (0.8)	0	0	13 (0.5)	8 (0.7)
心房細動	11 (0.5)	2 (0.2)	0	0	11 (0.5)	2 (0.2)
心筋梗塞	10 (0.5)	7 (0.7)	1 (0.2)	0	11 (0.5)	7 (0.6)
非心臓性胸痛	8 (0.4)	6 (0.6)	1 (0.2)	0	9 (0.4)	6 (0.5)
肺炎	8 (0.4)	2 (0.2)	0	0	8 (0.3)	2 (0.2)
失神	7 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.2)	0	8 (0.3)	3 (0.3)
うっ血性心不全	6 (0.3)	1 (0.1)	0	0	6 (0.2)	1 (<0.1)
虚血性脳卒中	5 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.2)	0	6 (0.2)	2 (0.2)
心筋虚血	6 (0.3)	5 (0.5)	0	0	6 (0.2)	5 (0.4)
変形性関節症	5 (0.2)	5 (0.5)	1 (0.2)	0	6 (0.2)	5 (0.4)
尿路感染	5 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	0	6 (0.2)	1 (<0.1)
心不全	5 (0.2)	5 (0.5)	0	0	5 (0.2)	5 (0.4)
胆石症	5 (0.2)	2 (0.2)	0	0	5 (0.2)	2 (0.2)
憩室炎	5 (0.2)	1 (0.1)	0	0	5 (0.2)	1 (<0.1)
良性前立腺肥大症	4 (0.2)	1 (0.1)	0	0	4 (0.2)	1 (<0.1)
慢性心不全	4 (0.2)	1 (0.1)	0	0	4 (0.2)	1 (<0.1)
脳血管発作	3 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.2)	0	4 (0.2)	2 (0.2)

System Organ Class Preferred Term	High-Risk/Long-Term Pool (Pool 1)		No or Low-Dose Statin Pool (Pool 2)		Overall Phase 3 Pool (Pool 3)	
	BA N = 2009 n (%)	PBO N = 999 n (%)	BA N = 415 n (%)	PBO N = 198 n (%)	BA N = 2424 n (%)	PBO N = 1197 n (%)
慢性閉塞性肺疾患	4 (0.2)	3 (0.3)	0	0	4 (0.2)	3 (0.3)
末梢動脈閉塞性疾患	4 (0.2)	4 (0.4)	0	0	4 (0.2)	4 (0.3)
腱断裂	4 (0.2)	0	0	0	4 (0.2)	0

Multiple entries for an individual patient under each preferred term are only counted once.
＜資料番号5.3.5.3-04：Table 32＞

(b)　OLE試験（1002-050）

OLE試験では，ベムペド酸全体1462例のうち，20.5%（299例）の被験者に重篤な有害事象が発現し，0.5%（7例）の被験者に重篤な副作用が発現した（2.7.4.2.1.1(1)(b)ii)）。10例以上に発現した事象は，冠動脈疾患，肺炎，狭心症，心房細動，不安定狭心症，変形性関節症であった（表 2.7.4.2.1-12）。重篤な有害事象の一覧は，治験総括報告書参照とした（資料番号5.3.5.2-02，Listing 16.2.7.2参照）。

表 2.7.4.2.1-12　　ベムペド酸全体の0.2%を超える被験者に発現した重篤な有害事象：OLE試験

System Organ Class Preferred Term	Previous Treatment Group in Parent Study		OLE Study
	Placebo (N = 492) n (%)	Bempedoic Acid (N = 970) n (%)	Total (N = 1462) n (%)
Patients with ≥1 serious adverse event	97 (19.7)	202 (20.8)	299 (20.5)
心臓障害			
冠動脈疾患	3 (0.6)	15 (1.5)	18 (1.2)
狭心症	5 (1.0)	9 (0.9)	14 (1.0)
心房細動	2 (0.4)	12 (1.2)	14 (1.0)
不安定狭心症	3 (0.6)	10 (1.0)	13 (0.9)
急性心筋梗塞	2 (0.4)	7 (0.7)	9 (0.6)
心筋虚血	3 (0.6)	6 (0.6)	9 (0.6)
心筋梗塞	2 (0.4)	6 (0.6)	8 (0.5)
心不全	0	5 (0.5)	5 (0.3)
うっ血性心不全	3 (0.6)	2 (0.2)	5 (0.3)
冠動脈狭窄	0	4 (0.4)	4 (0.3)
慢性心不全	0	3 (0.3)	3 (0.2)
感染症および寄生虫症			
肺炎	6 (1.2)	9 (0.9)	15 (1.0)
敗血症	2 (0.4)	4 (0.4)	6 (0.4)

	Previous Treatment Group in Parent Study		OLE Study
System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 492) n (%)	Bempedoic Acid (N = 970) n (%)	Total (N = 1462) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
膀胱癌	2 (0.4)	2 (0.2)	4 (0.3)
神経系障害			
頚動脈狭窄	2 (0.4)	6 (0.6)	8 (0.5)
虚血性脳卒中	2 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.3)
脳血管発作	1 (0.2)	3 (0.3)	4 (0.3)
失神	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害			
変形性関節症	4 (0.8)	6 (0.6)	10 (0.7)
関節痛	2 (0.4)	2 (0.2)	4 (0.3)
背部痛	1 (0.2)	3 (0.3)	4 (0.3)
胃腸障害			
鼠径ヘルニア	4 (0.8)	1 (0.1)	5 (0.3)
急性膵炎	2 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.2)
血管障害			
末梢動脈閉塞性疾患	3 (0.6)	5 (0.5)	8 (0.5)
末梢性虚血	4 (0.8)	0	4 (0.3)
大動脈瘤	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態			
非心臓性胸痛	1 (0.2)	8 (0.8)	9 (0.6)
胸痛	1 (0.2)	4 (0.4)	5 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
慢性閉塞性肺疾患	0	4 (0.4)	4 (0.3)
肺塞栓症	1 (0.2)	3 (0.3)	4 (0.3)
腎および尿路障害			
急性腎障害	2 (0.4)	6 (0.6)	8 (0.5)
血尿	3 (0.6)	2 (0.2)	5 (0.3)
眼障害			
白内障	1 (0.2)	6 (0.6)	7 (0.5)
肝胆道系障害			
胆石症	1 (0.2)	3 (0.3)	4 (0.3)
急性胆嚢炎	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)
代謝および栄養障害			
脱水	2 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.2)
血液およびリンパ系障害			
貧血	2 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.2)

Note: % = n/N × 100 where N = number of subjects and n = number of non-missing observations.

＜資料番号5.3.5.2-02：Table 24＞

(c)　CVOT試験（1002-043）

本項では，本試験で発現したMACE以外の重篤な事象について主に記載した。

MACE以外の重篤な有害事象の発現割合は，ベムペド酸180 mg群及びプラセボ群で同程度であった（ベムペド酸180 mg群：25.2%，1767/7001例；プラセボ群：24.9%，1733/6964例，以下同順）。発現割合が高かった事象は，ＣＯＶＩＤ－１９肺炎（1.2%，84例；1.3%，90例），肺炎（1.2%，84例；1.2%，81例），心房細動（1.2%，81例；1.4%，95例），変形性関節症（1.0%，71例；1.0%，69例），ＣＯＶＩＤ－１９（0.8%，56例；1.1%，75例），狭心症（0.8%，56例；1.2%，82例）であった。なお，心血管死を含むMACEと判定された事象全体（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，冠動脈の血行再建術，不安定狭心症のための入院の合計，すなわちMACE-5）の発現割合は，ベムペド酸180 mg群で11.9%（831/6992例），プラセボ群で13.6%（952/6978例）であった（資料番号5.3.5.1-07，Table 41参照）。

表 2.7.4.2.1-13　　いずれかの投与群で0.5%を超える被験者に発現した重篤な有害事象：CVOT試験

Preferred Term	Bempedoic Acid（N = 7001）n (%)	Placebo（N = 6964）n (%)
Patients with at least 1 serious TEAE	1767 (25.2)	1733 (24.9)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	84 (1.2)	90 (1.3)
肺炎	84 (1.2)	81 (1.2)
心房細動	81 (1.2)	95 (1.4)
変形性関節症	71 (1.0)	69 (1.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	56 (0.8)	75 (1.1)
狭心症	56 (0.8)	82 (1.2)
不安定狭心症	56 (0.8)	53 (0.8)
非心臓性胸痛	50 (0.7)	57 (0.8)
一過性脳虚血発作	41 (0.6)	36 (0.5)
うっ血性心不全	39 (0.6)	37 (0.5)

＜資料番号5.3.5.1-07：Table 52＞

(d)　海外第II相試験全体

海外第II相試験全体では，ベムペド酸群の10例（1.3%）及びエゼチミブ群とプラセボ群からなる対照群全体の8例（2.0%）に重篤な有害事象が認められた。器官別大分類に投与群間の偏りはなく，2例以上に認められた事象は非心臓性胸痛のみであった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.1.10.4参照）。重篤な有害事象の一覧は表 2.7.4.7.2-2に示した。

(e)　臨床薬理試験

透析中の末期腎不全患者を対象とした単回投与試験で，2例に重篤な有害事象が認められた。コホート1の1例に医療機器関連感染，コホート2の1例に心膜炎，血液量増加症，及び肺炎が発現したが，いずれも治験薬との関連性は否定された（資料番号5.3.3.3-04，12.1.2.，Listing 16.2.7.1参照）。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を「その他の重要な有害事象」とした。

(1)　国内試験

(a)　プラセボ対照試験統合

プラセボ対照試験統合での投与中止に至った有害事象の発現割合は，ベムペド酸180 mg群96例で3.1%（3例），プラセボ群95例で2.1%（2例）であった（表 2.7.4.2.1-14）。ベムペド酸180 mg群で発現した投与中止に至った有害事象は，腹部不快感及び関節痛が未回復であったことを除き，いずれも回復した（表 2.7.4.7.1-6）。投与中止に至った副作用はベムペド酸180 mg群では3.1%（3例），プラセボ群で1.1%（1例）に発現した（資料番号5.3.5.3-02，Table S33参照）。投与中止に至った有害事象を発現した被験者一覧は，表 2.7.4.7.1-6に示した。

表 2.7.4.2.1-14　　投与中止に至った有害事象：プラセボ対照試験統合

System Organ Class Preferred Term	Bempedoic Acid 180 mg (N=96) n	(%)	Placebo (N=95) n	(%)
Subjects with at least 1 TEAE leading to discontinuation of IMP administration	3	(3.1)	2	(2.1)
胃腸障害	1	(1.0)	0	(0.0)
腹部不快感	1	(1.0)	0	(0.0)
肝胆道系障害	1	(1.0)	1	(1.1)
肝機能異常	1	(1.0)	1	(1.1)
臨床検査	1	(1.0)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(1.0)	0	(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(1.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	1	(1.0)	0	(0.0)
高尿酸血症	1	(1.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1	(1.0)	1	(1.1)
関節痛	1	(1.0)	0	(0.0)
関節周囲炎	0	(0.0)	1	(1.1)
腎および尿路障害	1	(1.0)	0	(0.0)
腎機能障害	1	(1.0)	0	(0.0)

Note: TEAE (treatment-emergent adverse event): All adverse events occurred after the initial IMP administration during the treatment period.

Note: Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.

Note: Adverse events are coded in MedDRA v26.1.

Note: Subjects with more than one event within a SOC or PT are counted only once for that SOC or PT.
＜資料番号5.3.5.3-02：Table S31＞

(b)　長期試験（346-102-00003）

長期試験のベムペド酸全体で投与中止に至った有害事象は，4.6%（6/130例）に発現した（表 2.7.4.2.1-15）。2例以上に発現した事象はなかったものの，ＣＯＶＩＤ－１９を除いたすべての事象が副作用と判断された（資料番号5.3.5.2-01，CT-8.11-1参照）。肝機能異常が未回復であったことを除き，その他の事象は回復又は軽快した。投与中止に至った有害事象を発現した被験者一覧は，表 2.7.4.7.1-7に示した。

表 2.7.4.2.1-15　　投与中止に至った有害事象：長期試験

System Organ Class Preferred Term	Rollover Subjects (N=29)		New Subjects (N=101)		Total (N=130)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subject with at least 1 TEAE leading to discontinuation of investigational medicinal product administration	0	(0.0)	6	(5.9)	6	(4.6)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.8)
肝機能異常	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.8)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.8)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.8)
臨床検査	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.8)
肝機能検査値上昇	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.8)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	3	(3.0)	3	(2.3)
脱水	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.8)
痛風	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.8)
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.8)

Note: TEAE (treatment-emergent adverse event): All adverse events occurred after the initial IMP administration during the treatment period.
Note: Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.
Note: Adverse events are coded in MedDRA v26.1.
Note: Subjects with more than one event within a SOC or PT are counted only once for that SOC or PT.
＜資料番号5.3.5.2-01：CT-8.10-1＞

(2)　海外試験

(a)　海外第III相試験全体

海外第III相試験全体での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ベムペド酸180 mg群2424例で11.3%（273例）及びプラセボ群1197例で7.8%（93例）であった（表 2.7.4.2.1-3）。投与群間の発現割合に，1%以上の差があった器官別大分類及び基本語はなく，最も発現割合が高かった事象は，いずれの投与群でも筋肉痛（ベムペド酸180 mg群：1.3%，31例；プラセボ群：1.8%，21例，以下同順）であった。器官別大分類では0.2%以上かつ基本語で

は0.3%以上，プラセボ群と比較してベムペド酸180 mg群で発現割合が高かった事象は，下痢，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，筋痙縮，四肢痛であった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.1.13.3参照）。

(b) OLE試験（1002-050）

OLE試験で投与中止に至った有害事象は，7.8%（114/1462例）に発現した。最も発現割合が高かった投与中止に至った有害事象は，筋肉痛（0.6%，9例）であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 25参照）。投与中止に至った有害事象のうち，重症度が高度と判定された事象は2.9%で，冠動脈疾患，筋力低下，膵癌及び肺炎が2例に認められた以外はいずれの事象も1例ずつでの発現であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.1.3.3参照）。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

ベムペド酸を投与する際に留意が必要な事象を特定するため，「注目すべき有害事象」を定義し集計した（国内試験の定義：資料番号5.3.5.1-01，16.1.9；海外試験の定義：資料番号5.3.5.3-04，Table 16）。各事象に関連する臨床検査値の推移及び臨床的に重要な変動は，「2.7.4.3 臨床検査値の評価」に示した。

(1) 国内試験

(a) 心臓障害

国内試験では，器官別大分類「心臓障害」に分類される有害事象の発現割合を検討した。

i) プラセボ対照試験統合

器官別大分類「心臓障害」に分類される有害事象として，プラセボ群95例の1.1%（1例）に左脚ブロック及び右脚ブロックが認められた。ベムペド酸180 mg群では，器官別大分類「心臓障害」に分類される有害事象は認められなかった（資料番号5.3.5.3-02，Table S11参照）。

ii) 長期試験（346-102-00003）

器官別大分類「心臓障害」に分類される有害事象は，ベムペド酸全体で3.8%（5/130例）に発現し，2例以上に発現した事象は，動悸（1.5%，2例）であった（資料番号5.3.5.2-01，CT-8.2-1参照）。重篤，高度，投与中止に至った事象はなかった。

(b) 低血糖及び代謝性アシドーシス

i) プラセボ対照試験統合

プラセボ対照試験統合で発現した低血糖関連有害事象は低血糖であり，ベムペド酸180 mg群96例の1.0%（1例）及びプラセボ群95例の1.1%（1例）に発現した。重篤，高度，投与中止に至った事象はなかった。

プラセボ対照試験統合では，代謝性アシドーシスは認められなかった（表 2.7.4.7.1-3）。

ii)　長期試験（346-102-00003）

低血糖関連有害事象として，非重篤及び軽度な低血糖がベムペド酸全体で1例（0.8%）に発現した（資料番号5.3.5.2-01，16.2.7参照）。

長期試験では，代謝性アシドーシスは認められなかった（表 2.7.4.7.1-4）。

(c)　糖尿病

i)　プラセボ対照試験統合

プラセボ対照試験統合では，糖尿病関連有害事象は発現しなかった（表 2.7.4.7.1-3）。

ii)　長期試験（346-102-00003）

糖尿病関連有害事象は，ベムペド酸全体で6.9%（9/130例）に発現し，最も発現割合が高かった事象は，２型糖尿病（3.8%，5例）であった（表 2.7.4.7.1-4）。重篤，高度，投与中止に至った事象はなかった。

(d)　肝機能障害

i)　プラセボ対照試験統合

プラセボ対照試験統合で肝機能障害関連有害事象は，ベムペド酸180 mg群96例の10.4%（10例）及びプラセボ群95例の3.2%（3例）に発現した。ベムペド酸180 mg群でプラセボ群の2倍以上発現割合が高かった事象は，肝機能異常（ベムペド酸180 mg群：6.3%，6例；プラセボ群：1.1%，1例）であった（表 2.7.4.7.1-3）。重篤及び高度な事象はなく，プラセボ群で発現した中等度の肝機能異常1例以外は，すべて軽度であった。ベムペド酸180 mg群及びプラセボ群の肝機能異常各1例が，治験薬の投与中止に至った（資料番号5.3.5.3-02，Listing 1参照）。

ii)　長期試験（346-102-00003）

肝機能障害関連有害事象の発現割合は，ベムペド酸全体で4.6%（6/130例）であった。最も発現割合が高かった事象は，肝機能異常（2.3%，3例）であった（表 2.7.4.7.1-4）。重篤又は高度と判定された事象はなかった。投与中止に至った事象は，肝機能異常及び肝機能検査値上昇が各1例（各0.8%）であった（表 2.7.4.2.1-15）。

(e)　筋障害

i)　プラセボ対照試験統合

プラセボ対照試験統合で筋障害関連有害事象は，ベムペド酸180 mg群96例の6.3%（6例）及びプラセボ群95例の5.3%（5例）に発現した。最も発現割合が高かった事象は，ベムペド酸180 mg群及びプラセボ群のいずれも筋肉痛（ベムペド酸180 mg群：3.1%，3例；プラセボ群：3.2%，3例）であった（表 2.7.4.7.1-3）。重篤及び高度な事象はなかった。ベムペド酸180 mg群の1例に発現した軽度な血中クレアチンホスホキナーゼ増加が投与中止に至ったが，転帰は回復であった（資料番号5.3.5.3-02，Listing 1参照）。

ii)　長期試験（346-102-00003）

筋障害関連有害事象の発現割合は，ベムペド酸全体で7.7%（10/130例）であった。最も発現割合が高かった事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2.3%，3例）であった（表 2.7.4.7.1-4）。高度及び投与中止に至った事象はなかった。軽度の筋力低下1例が重篤と判断されたが，転帰は回復であった（表 2.7.4.7.1-5）。

(f)　認知機能障害

i)　プラセボ対照試験統合

プラセボ対照試験統合では，認知機能障害関連有害事象は発現しなかった（表 2.7.4.7.1-3）。

ii)　長期試験（346-102-00003）

長期試験では，認知機能障害関連有害事象は発現しなかった（表 2.7.4.7.1-4）。

(g)　腎機能障害

i)　プラセボ対照試験統合

腎機能障害関連有害事象として，非重篤及び軽度の腎機能障害がベムペド酸180 mg群96例の1.0%（1例）に発現し，投与中止に至った（表 2.7.4.7.1-3，資料番号5.3.5.3-02，Listing 1参照）。

ii)　長期試験（346-102-00003）

長期試験では，腎機能障害関連有害事象は発現しなかった（表 2.7.4.7.1-4）。

(h)　尿酸値上昇

i)　プラセボ対照試験統合

尿酸値上昇関連有害事象は，ベムペド酸180 mg群96例の5.2%（5例）に発現した。発現した事象は，高尿酸血症（3.1%，3例）及び血中尿酸増加（2.1%，2例）であった（表 2.7.4.7.1-3）。重篤又は高度と判定された事象はなかった。軽度な高尿酸血症の1例が投与中止に至ったが，転帰は回復であった（資料番号5.3.5.3-02，Listing 1参照）。

ii)　長期試験（346-102-00003）

尿酸値上昇関連有害事象は，ベムペド酸全体で12.3%（16/130例）に発現した。発現した事象の内訳は，高尿酸血症（6.9%，9例），血中尿酸増加（5.4%，7例），及び痛風（1.5%，2例であった（表 2.7.4.7.1-4）。重篤又は高度と判定された事象はなかった。中等度の痛風1例（0.8%）が投与中止に至ったが，転帰は回復であった（資料番号5.3.5.2-01，16.2.7参照）。

(i)　ヘモグロビン値減少

i)　プラセボ対照試験統合

ヘモグロビン値減少関連有害事象として，非重篤及び軽度の貧血がベムペド酸180 mg群96例の1.0%（1例）に発現し，投与中止に至った事象ではなかった（表 2.7.4.7.1-3，資料番号5.3.5.3-02，Listing 1参照）。

ii)　長期試験（346-102-00003）

長期試験では，ヘモグロビン値減少関連有害事象は発現しなかった（表 2.7.4.7.1-4）。

(j)　腱断裂/腱障害

i)　プラセボ対照試験統合

プラセボ対照試験統合では，腱断裂/腱障害関連有害事象は発現しなかった（表 2.7.4.7.1-3）。

ii)　長期試験（346-102-00003）

腱断裂/腱障害関連有害事象はベムペド酸全体で2.3%（3/130例）に発現し，副作用と判断された事象はなかった。最も発現割合が高かった事象は，腱痛（1.5%，2例）であった（表 2.7.4.7.1-4）。肩回旋筋腱板症候群1例を除き転帰は回復が確認された。重篤，高度，投与中止に至った事象はなかった。

(2)　海外試験

(a)　心血管イベント

i)　海外第III相試験全体

海外第III相試験全体での潜在的な心血管イベント又はすべての致死的な事象の発現割合は，プラセボ群（5.7%，68/1197例）と比較してベムペド酸180 mg群（5.0%，120/2424例）で低かった。この差は，非致死的な心筋梗塞，冠動脈血行再建術及び冠動脈以外の血行再建術の発現割合がプラセボ群と比較してベムペド酸180 mg群で低かったことに由来した。

MACE-5は，ベムペド酸180 mg群の4.0%（98/2424例）及びプラセボ群の4.6%（55/1197例）に発現した。MACE-4は，ベムペド酸180 mg群の3.8%（93/2424例）及びプラセボ群4.2%（50/1197例）に発現した。MACE-3は，ベムペド酸180 mg群の1.9%（45/2424例）及びプラセボ群の2.3%（27/1197例）に発現した。MACE-3，-4，及び-5にそれぞれ心不全も追加で考慮した際のベムペド酸180 mg群とプラセボ群の発現割合の差は，対応するMACE-3，-4，及び-5での結果と同程度であった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.3.1.2参照）。

ii)　OLE試験（1002-050）

潜在的な心血管イベント又はすべての致死的な事象の発現割合は，7.4%（108/1462例）であった。2%以上の被験者に発現した事象は，冠動脈の血行再建術（3.6%，53例）のみであっ

た（資料番号5.3.5.2-02，Table 38参照）。

iii)　CVOT試験（1002-043）

MACE-5は，ベムペド酸180 mg群の11.9%（831/6992例），プラセボ群の13.6%（952/6978例）に発現した（資料番号5.3.5.1-07，Table 41参照）。MACE-4はベムペド酸180 mg群の11.7%（819/6992例），プラセボ群の13.3%（927/6978例）に発現した（表 2.7.3.3.2-9）。MACE-3は，ベムペド酸180 mg群の8.2%（575/6992例），プラセボ群の9.5%（663/6978例）に発現した（資料番号5.3.5.1-07，Table 38参照）。

(b)　低血糖及び代謝性アシドーシス

i)　海外第III相試験全体

海外第III相試験全体で低血糖関連有害事象は，ベムペド酸180 mg群2424例の1.7%（41例）及びプラセボ群1197例の2.1%（25例）に発現した。最も発現割合が高かった事象は，低血糖であった（ベムペド酸180 mg群：1.7%，40例；プラセボ群：2.0%，24例）（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.2.1.3参照）。

海外第III相試験全体で認められた代謝性アシドーシスは，ベムペド酸180 mg群の1例のみ（0.1%未満）であり，High-Risk/Long-Term統合の被験者であった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.2.1.1，ISS Table 6.2.1.3参照）。本事象は，非重篤，軽度で，治験薬の投与は継続可能であった。

ii)　OLE試験（1002-050）

低血糖関連有害事象の発現割合は，1.2%（18/1462例）であった。最も発現割合が高かった事象は低血糖（1.2%，17例）で，重篤かつ高度な事象が1例（0.1%）含まれた（資料番号5.3.5.2-02，Table 26参照）。投与中止に至った低血糖は認められなかった。

OLE試験では，代謝性アシドーシスは認められなかった（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.1.3.4.1参照）。

(c)　糖尿病

i)　海外第III相試験全体

海外第III相試験全体では，ベースライン時の空腹時血糖を正常又は不良に分けて検討した。ベムペド酸180 mg群の575例（23.7%）及びプラセボ群の302例（25.2%）でベースライン時の空腹時血糖値が正常であり，ベムペド酸180 mg群の1109例（45.8%）及びプラセボ群の521例（43.5%）でベースライン時の空腹時血糖値が不良であった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.2.2.1.3.3参照）。

糖尿病関連有害事象の発現割合は，ベースラインの空腹時血糖値が正常であった被験者では，いずれの投与群でも低く（ベムペド酸180 mg群：1.6%，9/575例；プラセボ群：1.0%，3/302例，以下同順），最も発現割合が高かった事象は，血中ブドウ糖増加（0.9%，5/575例；0.7%，2/302例）であった。ベースラインの空腹時血糖値が不良であった被験者での発現割合

は，ベムペド酸180 mg群で2.7%（30/1109例），プラセボ群で4.2%（22/521例）であった。発現割合が高かった事象は，2型糖尿病（0.7%，8/1109例；1.2%，6/521例），血中ブドウ糖増加（0.5%，6/1109例；1.5%，8/521例）であった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.2.1.8.3参照）。

ii)　OLE試験（1002-050）

ベムペド酸全体1462例での糖尿病関連有害事象の発現割合は，5.5%（81例）であった。発現割合が高かった事象は，2型糖尿病（2.0%，29例），耐糖能障害（1.2%，18例），糖尿病（1.0%，15例）であった。重篤と判断された2型糖尿病と糖尿病性ケトアシドーシスが各1例に認められた。いずれも治験薬との関連性は否定され，治験薬の投与は継続された。2型糖尿病の転帰は未回復であった。投与中止に至った事象は，血中ブドウ糖増加及び2型糖尿病が各1例であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 32参照）。

親試験のベースライン時点で28.0%の被験者が糖尿病の既往を有していた（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.1.2.1参照）。糖尿病関連有害事象の発現割合は，糖尿病の既往がない被験者（以下，糖尿病既往なし）で4.4%（46/1053例），糖尿病の既往がある被験者（以下，糖尿病既往あり）で8.6%（35/409例）であった。糖尿病既往なしで発現割合が高かった事象は，耐糖能障害（1.7%，18/1053例）及び2型糖尿病（1.5%，16/1053例）であった。その他の事象の発現割合は，いずれも1%未満であった。糖尿病既往ありで2%以上に発現した事象は，2型糖尿病（3.2%，13/409例）及び糖尿病（2.4%，10/409例）であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.1.3.4.7参照）。

(d)　肝機能障害

i)　海外第III相試験全体

海外第III相試験全体で肝機能障害関連有害事象は，ベムペド酸180 mg群2424例の2.8%（67例）及びプラセボ群1197例の1.3%（15例）に発現した。ベムペド酸180 mg群で比較的よくみられた事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1.2%，30例；0.3%，3例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（0.9%，23例；0.2%，2例），肝機能検査値上昇（0.5%，13例；0.2%，2例）であった。血中ビリルビン増加が，ベムペド酸180 mg群及びプラセボ群で，それぞれ0.1%未満及び0.3%の被験者で発現した（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.2.1.3参照）。高度と判定された事象は，ベムペド酸180 mg群のみで認められ，肝酵素上昇2例並びにAST増加及び肝機能検査異常が各1例であった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.1.4.3参照）。

ii)　OLE試験（1002-050）

肝機能障害関連有害事象の発現割合は，2.0%（29/1462例）であった。最も発現割合が高かった事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1.0%，15例）であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 27参照）。4例がアラニンアミノトランスフェラーゼ増加により治験薬の投与を中止し（資料番号5.3.5.2-02，Listing 16.2.7.7参照），1例が重篤なトランスアミナー

ゼ上昇を発現した。重篤なトランスアミナーゼ上昇は，治験薬との関連性はなく，治験薬の投与が継続され，転帰は回復であった（資料番号5.3.5.2-02，14.3.2参照）。

(e)　筋障害

i)　海外第III相試験全体

海外第III相試験全体で筋障害関連有害事象は，ベムペド酸180 mg群2424例の12.9%（312例）及びプラセボ群1197例の10.4%（125例）に発現した。最も発現割合が高かった事象は，筋肉痛（ベムペド酸180 mg群：4.9%，118例；プラセボ群：5.3%，63例，以下同順）で，次いで筋痙縮（3.7%，89例；2.6%，31例），四肢痛（3.1%，75例；1.8%，21例），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1.9%，47例；1.3%，16例）であった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.2.1.3参照）。ベムペド酸180 mg群の3例で筋炎が認められ，いずれもHigh-Risk/Long-Term統合のベムペド酸180 mg群（1002-040試験）であった。3例のうち1例が重篤と判断された（資料番号5.3.5.1-04，Listing 16.2.7.1参照）。本被験者は，シンバスタチン40 mgに併用してベムペド酸を投与しており，治験薬の投与中止後に回復した。残りの2例は，それぞれアトルバスタチン20 mg及びアトルバスタチン80 mgを投与中であり，非重篤で重症度は中等度と判定された。これらの被験者は試験を完了した。

ii)　OLE試験（1002-050）

筋障害関連有害事象の発現割合は，8.5%（124/1462例）であった。最も発現割合が高かった事象は，筋痙縮（3.3%，48例）で，次いで四肢痛及び筋肉痛（各2.8%，各41例）であった。ミオパチー，筋炎及び横紋筋融解症は発現しなかった（資料番号5.3.5.2-02，Table 30参照）。高度と判定された事象は0.5%であった。四肢痛（1例）が重篤，治験薬との関連性はあり（probably related）と判断されたが，本被験者は治験薬の投与継続が可能であった（資料番号5.3.5.2-02，Listing 16.2.7.2参照）。投与中止に至った有害事象は，筋肉痛（0.6%，9例），筋痙縮（0.5%，8例）並びに筋力低下及び四肢痛（各0.2%，各3例）であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.1.3.3参照）。CK値上昇関連有害事象は1.8%（27例）の被験者に認められ，すべて血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 30参照）。

(f)　認知機能障害

i)　海外第III相試験全体

海外第III相試験全体での認知機能障害関連有害事象の発現割合は，各投与群で低かった（ベムペド酸180 mg群：0.7%，16/2424例；プラセボ群：0.8%，9/1197例，以下同順）。最も発現割合が高かった事象は，いずれの投与群でも記憶障害（0.3%，7例；0.3%，4例）であった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.2.1.3参照）。

ii)　OLE試験（1002-050）

認知機能障害関連有害事象の発現割合は，0.9%（13/1462例）であった。最も発現割合が高

かった事象は，記憶障害（0.7%，10例）であった。重篤，高度，投与中止に至った事象はなかった（資料番号5.3.5.2-02，Table 39参照）。

(g) 腎機能障害

i) 海外第III相試験全体

海外第III相試験全体で腎機能障害関連有害事象は，ベムペド酸180 mg群2424例の2.8%（69例）及びプラセボ群1197例の1.3%（15例）に発現した。臨床検査所見に関連する事象として，糸球体濾過率減少（ベムペド酸180 mg群：0.7%，16例；プラセボ群：0.1%未満，1例，以下同順）及び血中クレアチニン増加（0.8%，19例；0.3%，4例）がプラセボ群と比較してベムペド酸180 mg群で高い割合で報告された。これらの事象の重症度は軽度及び中等度であった。器官別大分類「腎および尿路障害」に分類される事象のうち，ベムペド酸180 mg群で高頻度に発現した事象は，腎不全（0.8%，20例；0.2%，2例），腎機能障害（0.5%，13例；0.3%，4例）であった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.2.1.3参照）。高度と判定された事象は，腎不全（ベムペド酸180 mg群の1例）及び急性腎障害（ベムペド酸180 mg群の1例及びプラセボ群の3例）であった。投与中止に至った事象で2例以上に発現した事象はなかった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.1.13.3参照）。なお，High-Risk/Long-Term統合の集団で，「腎および尿路障害」に分類される腎機能障害関連有害事象の発現有無別でのクレアチニン値を検討した結果，「腎および尿路障害」に分類される腎機能障害関連有害事象を発現した集団で，クレアチニン値の平均変化量及び臨床的に重要なクレアチニン値の変動の割合が高かった。さらに，当該集団は，ベースライン時に1種類以上のクレアチニン値を増加させる可能性のある薬剤を投与している割合が高かった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 7.3.3参照）。

ii) OLE試験（1002-050）

腎機能障害関連有害事象の発現割合は，2.8%（41/1462例）であった。発現割合が高かった事象は，急性腎障害（0.9%，13例），血中クレアチニン増加及び腎機能障害（各0.6%，各9例）であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 34参照）。高度と判定された事象は，0.3%（5例）認められた。1例が重篤かつ高度な腎不全を発現し，投与中止に至った。治験薬との関連性はなし（unlikely related）と判定された。転帰は未回復であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.1.3.3参照）。

(h) 尿酸値上昇

i) 海外第III相試験全体

海外第III相試験全体で尿酸値上昇関連有害事象は，ベムペド酸180 mg群2424例の5.0%（121例）及びプラセボ群1197例の1.5%（18例）に発現した。血中尿酸増加（ベムペド酸180 mg群：2.1%，51例；プラセボ群：0.5%，6例，以下同順），高尿酸血症（1.7%，40例；0.6%，7例），痛風（1.4%，33例；0.4%，5例）の順に発現割合が高かった。重篤と判断された事象は，ベムペド酸180 mg群で発現した痛風1例であった。投与中止に至った事象は，ベムペド酸180 mg群で発現した痛風1例であった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.2.1.3，ISS Table

6.1.11.3，ISS Table 6.1.13.3参照）。

海外第III相試験全体で，痛風の既往歴を有する被験者の割合は，両群で同程度であった（5.2%，127例；5.8%，69例）（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 3.3参照）。痛風の有害事象を発現した被験者のうち，ベースライン時点で尿酸値が基準値上限を超えていた被験者の割合は，ベムペド酸180 mg群及びプラセボ群でそれぞれ69.7%（23/33例）及び60.0%（3/5例）であり，痛風の既往歴がある被験者はそれぞれ42.4%（14/33例）及び40.0%（2/5例）であった。痛風の有害事象を発現しなかった被験者では，ベースライン時点で尿酸値が基準値上限を超えていた被験者の割合は，ベムペド酸180 mg群及びプラセボ群でそれぞれ19.5%（467/2391例）及び20.6%（245/1192例）であり，痛風の既往歴がある被験者はそれぞれ4.7%（113/2391例）及び5.6%（67/1192例）であった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 7.3.2参照）。

ii)　OLE試験（1002-050）

ベムペド酸全体での，痛風，高尿酸血症及び血中尿酸増加の発現割合は，2.6%（38/1462例），1.6%（24/1462例）及び0.5%（8/1462例）であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.1.3.1.1参照）。高度と判定された事象は，痛風が1例のみであった。すべての事象が非重篤で，投与中止に至った事象もなかった。

(i)　ヘモグロビン値減少

i)　海外第III相試験全体

海外第III相試験全体でヘモグロビン値減少関連有害事象は，ベムペド酸180 mg群2424例の2.8%（69例）及びプラセボ群1197例の1.8%（22例）に発現した。発現割合は，貧血（ベムペド酸180 mg群：2.5%，60例；プラセボ群：1.6%，19例，以下同順），ヘモグロビン減少（0.4%，9例；0.3%，3例），ヘマトクリット減少（0.1%未満，2例；0%，0例）の順であった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.2.1.3参照）。重篤と判断された事象は貧血で，ベムペド酸180 mg群の2例及びプラセボ群の1例に認められた。投与中止に至った事象は，ベムペド酸180 mg群では貧血が3例，プラセボ群ではヘモグロビン減少が1例認められた（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.1.10.3，ISS Table 6.1.13.3参照）。

ii)　OLE試験（1002-050）

貧血及びヘモグロビン減少の発現割合は，3.4%（50/1462例）及び0.4%（6/1462例）であった。貧血の4例とヘモグロビン減少の1例が高度な事象と判定された（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.1.3.1.1参照）。貧血の3例及びヘモグロビン減少の1例が重篤な有害事象と判断された（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.1.3.2.1参照）。いずれの事象でも投与中止に至った被験者は認められなかった。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述は，各試験の総括報告書中に示した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　国内試験

臨床検査値の経時的変化は検証試験及び長期試験，臨床的に重要な臨床検査値の変動はプラセボ対照試験統合及び長期試験の成績を用いて評価した。

2.7.4.3.1.1　臨床検査値の経時的変化

(1)　検証試験（346-102-00002）

ベースラインから最終評価時への平均変化量をベムペド酸180 mg群及びプラセボ群で検討したところ，基準値範囲内での変化がほとんどであり，臨床的に問題となるものはなかった。また，ほとんどの項目が後観察時にはベースライン値に近づいていた。なお，ベムペド酸180 mg群でのベースラインから最終評価時への平均変化量が上昇方向に変化した項目は，ALT（ベムペド酸180 mg群：3.6 U/L，プラセボ群：2.3 U/L，以下同順），AST（ベムペド酸180 mg群：7.8 U/L，プラセボ群：2.2 U/L），尿素窒素（1.56 mg/dL，−0.40 mg/dL），血清尿酸値（0.73 mg/dL，0.11 mg/dL）であり，かつプラセボ群と比較して平均変化量が大きかった項目は，AST，尿素窒素，血清尿酸値であった。低下方向に変化し，かつプラセボ群と比較して平均変化量が大きかった項目は，ALP（−11.9 U/L，0 U/L）であった。その他の臨床検査項目のベースラインからの平均変化量は，いずれも小さかった（資料番号5.3.5.1-01，CT-10.1.1-1，CT-10.1.2-1，CT-10.1.3-1参照）。

(2)　長期試験（346-102-00003）

ベムペド酸全体でのベースラインから最終評価時への平均変化量を検討したところ，基準値範囲内の変化がほとんどであり，臨床的に問題となるものはなかった。上昇傾向を認めた項目は，AST（5.9 U/L），尿素窒素（1.96 mg/dL），血清尿酸値（0.64 mg/dL），好酸球（0.39%），血小板数（2.59 10^{10}/L），低下傾向を認めた項目は，ALP（−11.1 U/L）であった。その他の臨床検査項目のベースラインからの平均変化量は，いずれも小さかった（資料番号5.3.5.2-01，CT-10.1.1-1，CT-10.1.2-1，CT-10.1.3-1参照）。

2.7.4.3.1.2　臨床的に重要な臨床検査値の変動

(1)　プラセボ対照試験統合

臨床的に重要な変動の基準に合致した被験者が，ベムペド酸180 mg群の5%以上に認められた臨床検査項目は，脂質パラメータ［LDL-C（直接法及びFriedewald式），TC，HDL-C，TG］，血糖値（空腹時126 mg/dL以上又は随時血糖200 mg/dL以上），ヘモグロビン値，尿蛋白（2単位以上の上昇）であった。これらの項目にて基準に合致したベムペド酸180 mg群の被験者の割合は，血糖値が43.8%，TGが43.8%，HDL-Cが34.4%，TCが21.9%，LDL-C（Friedewald式）が14.6%，LDL-C（直接法）が12.5%，ヘモグロビン値が5.2%，尿蛋白が5.2%であった。ベムペド酸180 mg群でプラセボ群と比較して基準に合致した被験者の割合が5%以上高かった項目は，HDL-C及びヘモグロビン値のみであった（資料番号5.3.5.3-02，Table S63参照）。ヘモグロビン

値の変動を示した被験者は，いずれもベースライン時点でヘモグロビン値が基準値下限を下回っており，これらの変動に関連して報告された有害事象は，ベムペド酸群での貧血1例のみであった。なお，脂質パラメータの変動には，ベムペド酸による脂質パラメータの改善過程で認められた変動や一過性の上昇も含まれていた。また，血糖値の上昇に関しては，ベムペド酸180 mg群及びプラセボ群のいずれも半数近くがベースライン時点で糖尿病を有しており，治験期間を通して高値を示した被験者が多く，そのほかは一過性の上昇がほとんどであった（資料番号5.3.5.3-02，Listing 5参照）。

Hy's Lawの基準に合致した被験者はいなかった（資料番号5.3.5.3-02，Table S65参照）。

(2)　長期試験（346-102-00003）

治験薬投与後に臨床的に重要な変動の基準に合致した被験者がベムペド酸全体の5%以上に認められた臨床検査項目は，脂質パラメータ［LDL-C（直接法及びFriedewald式），TC，HDL-C，TG］，血糖値（空腹時126 mg/dL以上又は随時血糖200 mg/dL以上），尿蛋白（2単位以上の上昇），AST，ヘマトクリット，カルシウム（8.2 mg/dL以下）であった。

脂質パラメータの臨床的に重要な変動の基準に合致した被験者の割合は，TGが54.6%，HDL-Cが31.5%，TCが9.2%，LDL-Cが5.4%であった。これらには，治験期間を通して変動の基準に合致していた被験者や，ベムペド酸による脂質パラメータの改善過程で変動を認めた被験者や一過性の上昇も含まれており，臨床的に問題となるものではなかった。これらの変動に関連して報告された有害事象は，高トリグリセリド血症1例のみであった（資料番号5.3.5.2-01，CT-10.3-1，CT-10.4，16.2.7参照）。

血糖値の上昇を認めた被験者の割合は43.1%であった。ベムペド酸全体の46.9%が糖尿病を併発しており，治験期間を通して高値を示した被験者が多く，その他は一過性の上昇がほとんどであった。なお，治験薬の投与開始後に血糖値が50 mg/dL以下となった被験者は，認められなかった（資料番号5.3.5.2-01，CT-10.3-1，CT-10.4，16.2.8参照）。

ASTの上昇を認めた被験者の割合は，5.4%であった。これらの変動の多くが有害事象として報告されていた（資料番号5.3.5.2-01，CT-10.3-1，CT-10.4，16.2.7参照）。

ヘマトクリットの低下を認めた被験者の割合は，5.4%であった。多くの被験者が一過性の低下であり，その他は治験期間を通して低値を示した被験者であった（資料番号5.3.5.2-01，CT-10.3-1，CT-10.4参照）。

カルシウムの低下を認めた被験者の割合は，5.4%であったが，一過性の変動がほとんどであった（資料番号5.3.5.2-01，CT-10.3-1，CT-10.4参照）。

尿蛋白の増加が14.6%の被験者で認められたが，一過性の変動がほとんどであり，最終評価時点まで継続していたのはわずかであった。これらの変動に関連して報告された有害事象は，尿中蛋白陽性１例のみであった（資料番号5.3.5.2-01，CT-10.3-1，CT-10.2.4-1，16.2.7参照）。

その他に，5%以上の被験者が臨床的に重要な変動の基準に合致した項目はなかった（資料番号5.3.5.2-01，CT-10.3-1参照）。また，Hy's Lawの基準に合致した被験者は認められなかった（資料番号5.3.5.2-01，CT-10.5-1参照）。

2.7.4.3.2　海外試験

2.7.4.3.2.1　臨床検査値の経時的変化

(1)　海外第III相試験全体

いずれの臨床検査項目も，ベースライン時の平均値は投与群間で同様であった。

ベースライン時の空腹時血糖別（正常，不良）に，空腹時血糖及びHbA1cの変化を検討した。ベースラインの空腹時血糖が正常であった被験者では，ベースラインからWeek 12までの空腹時血糖及びHbA1cの平均変化量は，各群で小さく同様であった（空腹時血糖値：ベムペド酸180 mg群1.8 mg/dL，プラセボ群1.6 mg/dL，HbA1c：ベムペド酸180 mg群0.05%，プラセボ群0.04%，以下同順）。ベースラインの空腹時血糖値が不良であった被験者では，ベースラインからWeek 12までの空腹時血糖値及びHbA1cの平均変化量は，大きく異ならなかった（空腹時血糖値：0.0 mg/dL，1.3 mg/dL，HbA1c：−0.08%，−0.04%）（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.2.2.1.2.3，ISS Table 6.2.2.1.3.3参照）。

クレアチニン値のベースラインからの平均変化量は，ベムペド酸180 mg群でWeek 52まで増加し（ベムペド酸180 mg群：0.025～0.051 mg/dL，プラセボ群：−0.013～0.004 mg/dL），ベムペド酸180 mg群の平均変化率はWeek 4が最も高かった。ベースライン時のeGFR区分別の平均変化量は，Week 12まで同程度であり投与期間に伴って増加することはなかった（資料番号5.3.5.3-04，Figure 9参照）。ベースラインからの血中尿素窒素の平均変化率（Week 4～Week 52）は，ベムペド酸180 mg群で11.99%～14.00%，プラセボ群で1.99%～4.39%であった。クレアチニン及び血中尿素窒素の平均値は，投与終了後の翌Visit時にはベースラインのレベルに戻っていた（資料番号5.3.5.3-04，Figure 5及びFigure 7参照）。

Week 4以降にベムペド酸180 mg群で血清尿酸値の平均変化量の増加が認められ，Week 12時点では，ベムペド酸180 mg群で0.82 mg/dL，プラセボ群で−0.02 mg/dLであった。血清尿酸値の平均値は，投与終了後の翌Visit時にはベースラインのレベルに戻っていた（資料番号5.3.5.3-04，Figure 10参照）。

ヘモグロビン値のベースラインからWeek 52までの平均変化量は，ベムペド酸180 mg群でわずかに低下して推移した（ベムペド酸180 mg群：−0.59～−0.26 g/dL，プラセボ群：−0.27～0.06 g/dL）。ヘマトクリットのベースラインからの平均変化量は，ベムペド酸180 mg群でWeek 52を通してわずかに低下し，最も変化した時点での変化量はベムペド酸180 mg群で−1.14%，プラセボ群で0.49%であった。

その他の項目で，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 7.1.3，ISS Table 7.2.3参照）。

(2)　OLE試験（1002-050）

ヘモグロビン値は，各時点でベースラインから減少し（Week 52の平均変化率：−3.07%，Week 78：−3.43%），ヘマトクリットと好中球は，ベースラインからの小幅な平均値減少，血小板では小幅な平均値増加を認めた。いずれの項目も，後観察期のWeek 82（投与終了4週後）ではベースライン値に近づいていた。白血球数の小幅な平均値減少は，Week 78まで継続したが，

Week 82時点の平均値は，ベースライン値を超えていた。

ベースラインからの空腹時血糖の平均変化率は，糖尿病の既往有無にかかわらず増加した。糖尿病の既往ありでは，Week 78にかけて5.6%～8.8%で推移し，糖尿病の既往なしでは，Week 12からWeek 78にかけて1.9%～4.0%で推移した。HbA1cの平均変化率は，糖尿病の既往有無にかかわらず，Week 12を除き増加した（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.4.1.1.8参照）。

クレアチニン値の平均変化量は，Week 12からWeek 78にかけてわずかに上昇したが，その変化は可逆的であり，Week 82（後観察期）ではベースラインの水準まで低下した。投与後の各時点で血中尿素窒素の平均変化量は増加していたが，Week 82ではベースライン値に近づいていた。

血清尿酸値は，Week 12からWeek 78にかけてベースライン値よりわずかに増加した（平均変化量：0.85～0.89 mg/dL）。後観察期のWeek 82（投与終了4週後）では血清尿酸値は低下した（0.29 mg/dL）。

各臨床検査項目で認められた平均変化量の変化は，いずれも小さく可逆的で，Week 82（後観察期）にはベースライン付近に近づいていた。その他の項目では，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.4.1.1.1，Table 14.3.4.1.1.2参照）。

2.7.4.3.2.2　臨床的に重要な臨床検査値の変動

海外試験では，注目すべき有害事象と関連する項目に着目し，シフトテーブル及び臨床的に重要な変動（基準：資料番号5.3.5.3-04，Table 16参照）を検討した。

(1)　海外第III相試験全体

空腹時血糖及びHbA1cの変動を，ベースライン時の空腹時血糖の状態別（正常，不良）に検討した。ベースラインの空腹時血糖が正常の被験者では，ベースライン時の空腹時血糖値が50超～100 mg/dL未満で，投与後の最大値が100以上～126 mg/dL未満となった被験者の割合は，ベムペド酸180 mg群で41.5%（235/566例）及びプラセボ群で34.6%（104/301例）であった。ベースライン時のHbA1cが5.5%以下で，投与後の最大値が5.5%超～6.5%未満となった被験者の割合は，ベムペド酸180 mg群で30.2%（170/562例），プラセボ群で27.8%（83/299例）であった。ベースラインの空腹時血糖が不良の被験者では，ベースライン時の空腹時血糖値が100以上～126 mg/dL未満で，投与後の最大値が126 mg/dL以上となった被験者の割合は，ベムペド酸180 mg群で6.6%（72/1094例）及びプラセボ群で6.9%（36/519例）であった。ベースライン時のHbA1cが5.5%超～6.5%未満で，投与後の最大値が6.5%以上となった被験者の割合は，ベムペド酸180 mg群で3.3%（36/1084例），プラセボ群で4.7%（24/516例）であった。治験薬の投与開始後に血糖値が50 mg/dL以下となった被験者の割合は，ベースライン時の空腹時血糖の状態に依らず，投与群間で同程度であり低かった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.2.2.1.1.3，ISS Table 6.2.2.1.4.3.1，ISS Table 6.2.2.1.5.3参照）。

肝機能パラメータの変動の発現割合は，ALT，AST，及びALPのいずれの基準でも各投与群で1.0%未満と低く，総ビリルビンの変動はプラセボ群でのみ認められた（0.2%，2/1197例）。Hy's Lawの基準に合致した被験者は認められなかった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.2.2.2.1.3参照）。

CK値の変動（基準値上限の5倍超又は10倍超）の発現割合は，いずれの投与群でも0.3%以下と低かった。臨床的に重要なCK値の変動を認めた被験者のうち，臨床症状を伴った被験者の割合は各投与群で同様に低かった（0.1%未満）。有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は，ベムペド酸180 mg群のみで認められた（資料番号5.3.5.4-04，ISS Table 7.2.16参照）。

投与後のいずれかの時点でベースラインからのクレアチニン値の変化量が1 mg/dL超となった被験者の割合はベムペド酸180 mg群2424例で0.3%（7例），プラセボ群1197例で0.1%未満（1例）であり，治験薬の初回投与からWeek 4までにベースラインからのクレアチニン値の増加率が30%超となった被験者の割合は，ベムペド酸180 mg群で1.9%（45例），プラセボ群で0.4%（5例）であった。臨床症状を伴った又は有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は，ベムペド酸180 mg群のみで認めたが，その割合は低かった。eGFR（mL/min/1.73 m^2）が15未満（腎不全）となった被験者はベムペド酸180 mg群の2例（0.1%未満），15以上30未満（重度腎障害）となった被験者は，ベムペド酸180 mg群の1.0%（25例）及びプラセボ群の0.5%（6例）に認められた（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 7.2.17参照）。ベースライン時点のeGFRが90以上（腎機能正常）の被験者のうち，プラセボ群の1例が，投与後に30以上60未満（中等度腎障害）に移行した。腎障害の程度が軽度から中等度に移行した被験者の割合は，ベムペド酸180 mg群で2.4%（57/2393例），プラセボ群で0.4%（5/1191例）であり，中等度から重度に移行した被験者はベムペド酸180 mg群1例のみで認められた（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.2.2.2.3.3参照）。投与後のいずれかの時点で，血中尿素窒素が基準値上限を超えた被験者の割合は，ベムペド酸180 mg群で23.4%（560/2393例），プラセボ群で14.2%（169/1192例）であった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 7.2.7参照）。

ベースライン時点での血清尿酸値が正常で，投与後のいずれかの時点で基準値上限を超えた被験者の割合は，ベムペド酸180 mg群で34.3%（794/2312例），プラセボ群で14.1%（164/1163例）であった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.2.2.3.2.3参照）。

ヘモグロビン値及びヘマトクリット値がベースライン時に正常で，投与後のいずれかの時点で，基準値下限より低値となった被験者の割合は，ヘモグロビン値がベムペド酸180 mg群で1.4%（33/2392例），プラセボ群で0.4%（5/1192例），ヘマトクリット値がベムペド酸180 mg群で0.5%（11/2392例），プラセボ群で0.1%未満（1/1192例）であった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 7.1.7参照）。臨床的に重要なヘモグロビン値の変動の基準のうち，ベースライン値から2 g/dL以上減少し，かつ基準値下限未満となった被験者の割合は，ベムペド酸180 mg群で4.6%（112/2424例），プラセボ群で1.9%（23/1197例）であったが，臨床症状を伴った又は有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は各投与群で1%未満であった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 7.2.19参照）。

その他に特筆すべき臨床的に重要な変動は認められなかった（資料番号5.3.5.3-04，Table 67参照）。

(2)　OLE試験（1002-050）

治験薬投与後のいずれかの時点［Week 12，52，78，82（後観察期）］で，空腹時血糖値が126 mg/dL以上となった被験者の割合は，糖尿病の既往がない被験者（以下，糖尿病既往なし）で3.1%～5.1%，糖尿病の既往がある被験者（以下，糖尿病既往あり）で46.7%～52.2%であっ

た。空腹時血糖値がベースライン時に50超～100 mg/dL未満で，投与後のいずれかの時点で126 mg/dL以上となった被験者の割合は，糖尿病既往なしで0.3%～1.2%及び糖尿病既往ありで1.5%～3.5%であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.4.2.9.1参照）。治験薬投与後のいずれかの時点［Week 52，78，82（後観察期）］で，HbA1cが6.5%以上となった被験者の割合は，糖尿病既往なしで5.3%～5.6%，糖尿病既往ありで57.3%～58.9%であった。HbA1cがベースライン時に5.5%以下で，投与後の最大値が6.5%以上となった被験者の割合は，糖尿病既往なしで0%～0.1%及び糖尿病既往ありで0%～1.1%であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.4.2.9.2参照）。治験薬の投与開始後に血糖値が50 mg/dL以下となった被験者は，2例のみであった（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.4.2.9.1参照）。

肝機能パラメータの変動の発現割合は，ALTの基準値上限3倍超が4例（0.27%）であった。ASTの基準値上限3倍超が7例（0.48%）で，そのうち3例は5倍超となった。いずれの被験者も，中等度以上の強度のスタチンを投与されていた。ALT又はASTの変動により4例が投与中止に至った。Hy's Lawの基準に合致した被験者は認められなかった（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.4.2.12，Table 14.3.6.4参照）。

CK値の変動（基準値上限の5倍超又は10倍超）の発現割合は低かった（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.6.4参照）。シフトテーブルでは，CK値が親試験ベースライン時に正常で，OLE試験の投与後のいずれかの時点［Week 12，52，78，82（後観察期）］で高値となった被験者の割合は，7.2%～8.1%であった。親試験ベースライン時に低値で，OLE試験の投与後のいずれかの時点で高値となった被験者は認められなかった（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.4.2.8参照）。

ベムペド酸全体でクレアチニン値が基準値上限超となった割合は，親試験ベースライン時が16.5%で，治験薬投与後のいずれかの時点［Week 12，52，78，82（後観察期）］では，16.9%～22.2%で推移した（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.4.2.1参照）。OLE試験中に，6例でクレアチニン値が親試験ベースライン値から1 mg/dLを超えて増加した（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.4.2.12参照）。eGFRのシフトテーブルより，腎機能が投与後に重度に移行した被験者は認められず，腎機能正常から中等度に移行した被験者の割合は0.1%～0.2%で推移した（資料番号5.3.5.2-02，Table 37参照）。血中尿素窒素が基準値上限超となった割合は，親試験ベースライン時が7.4%で，治験薬投与後のいずれかの時点では10.6%～17.0%で推移した（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.4.2.1参照）。

OLE試験のベースライン時点での血清尿酸値の変動の発現割合を親試験の投与群別にみると，ベムペド酸180 mg群からの継続例が高く，OLE試験のWeek 78まで高い割合を維持した。プラセボ群からの継続例では，OLE試験のWeek 12以降Week 78にかけて，ベムペド酸180 mg群からの継続例と同程度まで増加した。Week 82（後観察期）では，血清尿酸値の変動の発現割合は低下していた（資料番号5.3.5.2-02，Table 41参照）。

ベムペド酸全体でヘモグロビン値が基準値下限未満となった割合は，親試験ベースライン時が8.9%で，治験薬投与後のいずれかの時点［Week 12，52，78，82（後観察期）］では，18.9%～20.2%で推移した（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.4.2.2参照）。ヘモグロビン値が8 g/dL未満となった被験者は1例で認められた。親試験ベースラインから2 g/dL以上ヘモグロビン値が減少し，かつ基準値下限未満となった被験者の割合は，7.4%であった（資料番号5.3.5.2-02，Table

14.3.4.2.12参照）。

その他に特筆すべき臨床的に重要な変動は認められなかった（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.4.2.1，Table 14.3.4.2.2，Table 14.3.4.2.3，Table 14.3.4.2.4参照）。

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本項に示す国内試験の安全性成績は，検証試験及び長期試験の成績とした。海外試験の安全性成績は，バイタルサイン及び体重に関しては，High-Risk/Long-Term統合及びOLE試験（1002-050）の成績を提示し，心電図の評価に関しては，High-Risk/Long-Term統合及びQT/QTc評価試験（1002-022）の成績を提示した。

2.7.4.4.1　バイタルサインの評価

2.7.4.4.1.1　国内試験

(1)　バイタルサイン及び体重の経時的変化

(a)　検証試験（346-102-00002）

ベムペド酸180 mg群及びプラセボ群のいずれも，バイタルサインの各項目及び体重のベースラインからの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号5.3.5.1-01，CT-11.1-1，CT-11.3-1参照）。

(b)　長期試験（346-102-00003）

ベムペド酸全体で，バイタルサインの各項目及び体重のベースラインからの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号5.3.5.2-01，CT-11.1-1，CT-11.3-1参照）。

(2)　臨床的に重要なバイタルサイン及び体重の変動

(a)　検証試験（346-102-00002）

ベムペド酸180 mg群で，臨床的に重要なバイタルサイン及び体重の変動が認められた被験者の割合は，プラセボ群と同程度であった（資料番号5.3.5.1-01，CT-11.2-1，CT-11.4-1参照）。

(b)　長期試験（346-102-00003）

ベムペド酸全体で，臨床的に重要なバイタルサイン及び体重の変動が認められた被験者の割合が5%以上であった項目は認められなかった（資料番号5.3.5.2-01，CT-11.2-1，CT-11.4-1参照）。

2.7.4.4.1.2　海外試験

(1)　バイタルサイン及び体重の経時的変化

(a)　High-Risk/Long-Term統合

High-Risk/Long-Term統合のベムペド酸180 mg群では，プラセボ群と比較してバイタルサインに意味のある変化は認められなかった。Week 52での体重の平均変化量は，ベムペド酸180 mg群で−0.72 kg及びプラセボ群で−0.13 kgであり，いずれの群でもベースライン時と比較して減少した（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 8参照）。

(b)　OLE試験（1002-050）

OLE試験でのベムペド酸全体で，ベムペド酸の投与によるバイタルサインの変化は認められなかった。また，ベムペド酸の投与による体重の変化は少なかった（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.7.2参照）。

2.7.4.4.2　心電図の評価

2.7.4.4.2.1　国内試験

(1)　心電図パラメータの経時的変化

(a)　検証試験（346-102-00002）

ベムペド酸180 mg群及びプラセボ群のいずれも，心電図パラメータの各項目のベースラインからの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号5.3.5.1-01，CT-12.1-1参照）。

(b)　長期試験（346-102-00003）

ベムペド酸全体で，心電図パラメータの各項目のベースラインからの平均変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号5.3.5.2-01，CT-12.1-1参照）。

(2)　臨床的に重要な心電図パラメータの変動

(a)　検証試験（346-102-00002）

ベムペド酸180 mg群及びプラセボ群のいずれも，治療期の治験薬投与後のいずれかの時点でQTcFが500 msec超となった被験者は認められなかった。ベムペド酸180 mg群の1例で，QTcFがベースラインから60 msecを超えて増加したが，変動は一過性かつ増加後のQTcFは422 msecであり，臨床的に問題となるものではなかった（資料番号5.3.5.1-01，CT-12.2-1，16.4参照）。また，いずれの投与群でも，臨床的に重要な心電図パラメータの変動が認められた被験者の割合は低く，投与群間での違いはなかった（資料番号5.3.5.1-01，CT-12.4-1参照）。ベースライン時の正異判定が正常で，治療期の治験薬投与後に異常となった被験者の例数は，投与群間で大きな違いはなかった（資料番号5.3.5.1-01，CT-12.3-1参照）。

(b)　長期試験（346-102-00003）

ベムペド酸全体で，治療期の治験薬投与後のいずれかの時点でQTcFが500 msec超となった又はQTcFがベースラインから60 msecを超えて増加した被験者は，認められなかった（資料番号5.3.5.2-01，CT-12.2-1参照）。また，臨床的に重要な心電図パラメータの変動が認められた被験者の割合は低かった（資料番号5.3.5.2-01，CT-12.4-1参照）。ベースライン時の正異判定が正常で，最終評価時点で異常であった被験者は，103例中5例であった（資料番号5.3.5.2-01，CT-12.3-1参照）。

2.7.4.4.2.2　海外試験

(1)　正異判定のベースラインからの変化

(a)　High-Risk/Long-Term統合

ベースライン時の心電図評価が正常で試験終了時に異常と判定された被験者の割合は，ベムペド酸180 mg群で0.3%，プラセボ群では0%であった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 9参照）

(2)　QTcに及ぼす影響

(a)　QT/QTc評価試験（1002-022）

1002-022試験では，健康成人を対象にベムペド酸のQTcに及ぼす影響を検討した。以下に，結果の要約を示す。試験方法及び試験結果のさらなる詳細は，2.7.2.3.2.2及び2.7.6.3.1に示した。

混合効果モデルに基づかないdQTcF及びddQTcF，及び混合効果モデルによるddQTcF［時間を一致させたDay −1の値と測定当日（Day 9）の投与前値の両方をベースラインとして用いた］の解析結果では，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。ベムペド酸群では，いずれの時点でもQTcF間隔は450 msec以下であり，いずれのベムペド酸投与例でも，QTcFのベースライン時からの変化量は30 msec以下であった。ベムペド酸投与例で心拍数，PR間隔，及びQRS間隔に臨床的に意味のある変化は認められず，正異判定で臨床的に問題となる異常を認めた割合は，投与群間で同程度であった。ETC-1002又はESP15228の血漿中濃度を説明変数とし，ddQTcFを目的変数とした線形回帰では，それぞれ有意な関係は特定されなかった。ETC-1002及びESP15228の血漿中濃度に対する回帰係数は極めて小さかった。ddQTcFの予測値の90%信頼区間の上限は一貫して10 msec未満であった。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

いずれの要因も，国内試験はプラセボ対照試験統合及び長期試験の成績を提示した。海外試験に関しては，年齢，性別，BMI，糖尿病の有無は海外第III相試験全体の成績を提示し，HeFHの有無は，High-Risk/Long-Term統合の成績を提示した。なお，スタチン反応に関しては，High-Risk/Long-Term統合をスタチン効果不十分，No or Low-Dose Statin統合をスタチン不耐とみなし，各成績を提示した。

2.7.4.5.1.1　スタチン反応

(1)　国内試験

(a)　プラセボ対照試験統合

i)　スタチン効果不十分

スタチン効果不十分統合の安全性解析対象全例（ベムペド酸180 mg群：74例，プラセボ群：73例，以下同順）に治験薬が投与され，中止例の割合は同程度であった。有害事象による中止例は，ベムペド酸180 mg群で1.4%，プラセボ群で2.7%であった（資料番号5.3.5.3-01，Table E2，Table E6参照）。治験薬の平均曝露期間及び平均総投与日数は投与群間で同様であり，中央値でも同様の結果であった（資料番号5.3.5.3-02，Table S6参照）。人口統計学的特性などの被験者背景は，ベムペド酸180 mg群及びプラセボ群のいずれもすべての被験者がスタチンを使用していたことを除き，プラセボ対照試験統合全体と大きな違いはなく，投与群間でも大きく異ならなかった（資料番号5.3.5.3-02，Table S2，Table S4，Table S8参照）。

有害事象及び副作用の発現割合は，ベムペド酸180 mg群で高かった（有害事象：54.1%，41.1%，副作用：13.5%，2.7%）。ベムペド酸180 mg群で5%以上，かつプラセボ群の2倍以上に発現した有害事象は，肝機能異常（6.8%，5例；1.4%，1例）であり，副作用ではベムペド酸180 mg群で5%以上，かつプラセボ群の2倍以上に発現した事象は認められなかった。有害事象の重症度や発現時期別有害事象の傾向は，プラセボ対照試験統合全体とスタチン効果不十分統合で同様であった。いずれの群でも死亡例は発現せず，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった（資料番号5.3.5.3-02，Table S10，Table S14，Table S16，Table S20，Table S28，Table S32，Table S60参照）。

注目すべき有害事象のうち，筋障害関連有害事象はベムペド酸180 mg群でプラセボ群と比較して高い傾向が認められたものの（6.8%，1.4%），その他にプラセボ対照試験統合全体と発現傾向が異なる関連有害事象は認められなかった（資料番号5.3.5.3-02，Table S36参照）。

スタチン効果不十分統合のベムペド酸180 mg群で臨床的に重要な変動が5%以上に認められた臨床検査項目は，脂質パラメータ，血糖値，ヘモグロビン値，尿蛋白であり，プラセボ対照試験統合全体と同様であった（資料番号5.3.5.3-02，Table S64参照）。臨床的に重要なバイタルサイン及び心電図の変動は，検証試験の成績で評価した。各変動の割合は，スタチン効果不十分と全体で違いはなかった（資料番号5.3.5.1-01，CT-10.3-2，CT-11.2-2，CT-12.4-2参照）。

ii)　スタチン不耐

スタチン不耐統合の安全性解析対象全例（ベムペド酸180 mg：22例，プラセボ群：22例，以下同順）に治験薬が投与され，中止例の割合は投与群間で同程度であった。中止理由は，ベムペド酸180 mgの2例は有害事象，プラセボ群の2例は被験者本人による中止希望であった（資料番号5.3.5.3-01，Table E2，Table E6参照）。治験薬の平均曝露期間及び平均総投与日数は投与群間で同様であり，中央値でも同様の結果であった（資料番号5.3.5.3-02，Table S6参照）。人口統計学的特性などの被験者背景をプラセボ対照試験統合全体と比較すると，ベム

ペド酸180 mg群及びプラセボ群のいずれもベースライン時点のLDL-Cの平均値，LDL-C値の分布及びスタチン使用の有無の割合に違いがあり，また，ベムペド酸180 mg群では年齢区分及び腎障害の程度の分布，プラセボ群では性別，病歴，リスク区分が「中リスク」に分類された被験者の割合，及びエゼチミブ使用の有無の割合に違いがあったものの，その他の項目はプラセボ対照試験統合全体と大きな違いはなく，投与群間で同様であった（資料番号5.3.5.3-02，Table S2，Table S4，Table S8参照）。

有害事象の発現割合は，ベムペド酸180 mg群で高く（68.2%，54.5%），副作用の発現割合は大きく異ならなかった（13.6%，9.1%）。ベムペド酸180 mg群で5%以上，かつプラセボ群の2倍以上に発現した有害事象は，関節痛（13.6%，3例；0%，0例）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（9.1%，2例；4.5%，1例）で，副作用ではベムペド酸180 mg群で5%以上，かつプラセボ群の2倍以上に発現した事象は認められなかった。有害事象の重症度や発現時期別有害事象の傾向は，プラセボ対照試験統合全体とスタチン不耐統合で同様であった。いずれの群でも死亡例及び重篤な有害事象は発現せず，投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった（資料番号5.3.5.3-02，Table S10，Table S14，Table S16，Table S20，Table S28，Table S32，Table S60参照）。

注目すべき有害事象のうち，総じてプラセボ対照試験統合全体と発現傾向が異なる関連有害事象は認められなかったものの，筋障害関連有害事象はベムペド酸180 mg群と比較してプラセボ群での発現割合が高かった（4.5%，18.2%）（資料番号5.3.5.3-02，Table S36参照）。

スタチン不耐統合のベムペド酸180 mg群で臨床的に重要な変動が5%以上に認められた臨床検査項目は，脂質パラメータ，血糖値であり，プラセボ対照試験統合全体と大きく異ならなかった（資料番号5.3.5.3-02，Table S64参照）。臨床的に重要なバイタルサイン及び心電図の変動は，検証試験の成績で評価した。各変動の割合は，スタチン不耐と全体で違いはなかった（資料番号5.3.5.1-01，CT-10.3-2，CT-11.2-2，CT-12.4-2参照）。

(b)　長期試験（346-102-00003）

i)　スタチン効果不十分

スタチン効果不十分な103例に治験薬が投与され，中止例の割合は4.9%（5例）であった。最も多かった中止理由は有害事象であった（2.9%，3例）（資料番号5.3.5.2-01，CT-1.2-2，CT-2.1-2参照）。治験薬の曝露期間は355.2 ± 45.77日（平均値 ± SD，以下同様）であり，曝露期間別の被験者の割合でみると，ほとんどの被験者（96.1%，99/103例）が治験薬を337日以上投与されていた（資料番号5.3.5.2-01，CT-7.1-2参照）。人口統計学的特性などの被験者背景は，全例がスタチンを使用していたことを除き，ベムペド酸全体と大きな違いはなかった（資料番号5.3.5.2-01，CT-3.1.2-2，CT-3.2.2-2，CT-4.3-2参照）。

有害事象及び副作用の発現割合は，83.5%（86例）及び13.6%（14例）であった。スタチン効果不十分な被験者103例の5%以上に発現した有害事象は，上咽頭炎（24.3%，25例），ＣＯＶＩＤ－１９（11.7%，12例），背部痛（7.8%，8例），高尿酸血症，関節痛，及び高血圧（各5.8%，各6例）であり，副作用でスタチン効果不十分な被験者の5%以上に発現した事象は高尿酸血症（5.8%，6例）のみであった。有害事象の重症度や発現時期別有害事象の傾向

は，ベムペド酸全体と同様であった。死亡例は発現せず，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は，ベムペド酸全体と同程度であった（資料番号5.3.5.2-01，CT-8.1-2，CT-8.2-4，CT-8.3-4，CT-8.4-2，CT-8.15-2参照）。

注目すべき有害事象のうち，総じてベムペド酸全体と発現傾向が異なる関連有害事象は認められなかった（資料番号5.3.5.2-01，CT-8.12-2参照）。

臨床的に重要な変動の基準に合致した被験者が，スタチン効果不十分な103例の5%以上に認められた臨床検査項目は，ベムペド酸全体とほぼ同様であった。臨床的に重要なバイタルサイン，体重，及び心電図の変動の割合もベムペド酸全体と同様であった（資料番号5.3.5.2-01，CT-10.3-2，CT-11.2-2，CT-11.4-2，CT-12.4-2参照）。

ii)　スタチン不耐

スタチンによる治療が困難な被験者27例の全例が，スタチン不耐であったことから，本集団の成績はスタチン不耐患者の成績とみなすこととした。

スタチン不耐27例全例に治験薬が投与され，中止例の割合は11.1%（3例）であり，中止理由はすべて有害事象であった（資料番号5.3.5.2-01，CT-1.2-2，CT-2.1-2参照）。治験薬の曝露期間は332.9 ± 89.75日であり，曝露期間別の被験者の割合でみると，多くの被験者（88.9%，24例）が治験薬を337日以上投与されていた（資料番号5.3.5.2-01，CT-7.1-2参照）。人口統計学的特性などの被験者背景では，性別の割合，75歳以上の割合，及びベースライン時点でのLDL-C値がベムペド酸全体と比較して高く，リスク区分は高リスクが最も割合が高かった。スタチンを使用していた被験者は18.5%，エゼチミブを使用していた被験者は59.3%であった（資料番号5.3.5.2-01，CT-3.1.2-2，CT-3.2.2-2，CT-4.3-2参照）。

有害事象及び副作用の発現割合は，85.2%（23例）及び18.5%（5例）であった。スタチン不耐27例の5%以上に発現した事象は，有害事象では上咽頭炎及びＣＯＶＩＤ－１９（各14.8%，各4例），白内障，気管支炎，咽頭炎，高尿酸血症，関節痛，及び背部痛（各11.1%，各3例），副鼻腔炎，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中尿酸増加，咳嗽，口腔咽頭痛，湿疹，及び蕁麻疹（各7.4%，各2例）であり，副作用では高尿酸血症（7.4%，2例）であった。有害事象の重症度は，ベムペド酸全体と比較して中等度が高い傾向であった。発現時期別有害事象では，有害事象の発現割合が最も高かった初回発現時期は投与29日～投与56日であった（25.9%，7/27例）。死亡例は発現せず，重篤な有害事象の発現割合は，ベムペド酸全体と比較して高い傾向であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は11.1%（3例）であったが，2例以上に発現した事象はなかった（資料番号5.3.5.2-01，CT-8.1-2，CT-8.2-4，CT-8.3-4，CT-8.4-2，CT-8.10-2，CT-8.15-2参照）。

注目すべき有害事象のうち，総じてベムペド酸全体と発現傾向が異なる関連有害事象は認められなかった。腱断裂/腱障害関連有害事象はスタチン不耐の被験者では発現しなかった（資料番号5.3.5.2-01，CT-8.12-2参照）。

スタチン不耐27例の5%以上の被験者が，臨床的に重要な変動の基準に合致した臨床検査項目は，ベムペド酸全体で認められた項目以外では，CKであった。尿蛋白はベムペド酸全体と比較して割合は低く，ヘマトクリットはスタチン不耐では基準に合致した被験者はいなかった。臨床的に重要なバイタルサイン，体重，及び心電図の変動の割合もベムペド酸全体と大

きな違いはなかった（資料番号5.3.5.2-01，CT-10.3-2，CT-11.2-2，CT-11.4-2，CT-12.4-2参照）。

(2) 海外試験

High-Risk/Long-Term統合をスタチン効果不十分患者，No or Low-Dose Statin統合をスタチン不耐患者での成績とみなした。

(a) High-Risk/Long-Term統合（スタチン効果不十分）

治験薬の平均投与期間及び人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，各投与群で同様であった（表 2.7.4.1.2-3，表 2.7.4.1.3-7，表 2.7.4.1.3-8）。

High-Risk/Long-Term統合での有害事象の発現割合は，投与群間で同程度であり（ベムペド酸180 mg群76.3%，1533/2009例；プラセボ群76.7%，766/999例，以下同順），プラセボ群と比較してベムペド酸180 mg群で発現割合が2%を超えて高かった有害事象はなかった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.1.5.1参照）。High-Risk/Long-Term統合のベムペド酸180 mg群で2%以上に発現し，かつプラセボ群と比較して発現割合が1%以上高かった有害事象は，筋痙縮，背部痛，四肢痛であった（表 2.7.4.2.1-6）。副作用では，ベムペド酸180 mg群でプラセボ群より発現割合が2%以上高い又はベムペド酸180 mg群で2%以上に発現かつプラセボ群より発現割合が1%以上高かった事象はなかった（資料番号5.3.5.3-4，ISS Table 6.1.9.1参照）。有害事象の重症度の割合は投与群間で同様であった（中等度：40.6%，815/2009例；41.2%，412/999例，高度：13.2%，266/2009例；10.7%，107/999例）（表 2.7.4.2.1-3）。

死亡はすべてHigh-Risk/Long-Term統合で発現した（表 2.7.4.2.1-8）。いずれの被験者も，関連する疾患の既往症や合併症及びリスク因子を有していた。重篤な有害事象の割合は，ベムペド酸180 mg群及びプラセボ群で同程度であり，投与群間で発現割合に1%以上の差がある事象はなかった（表 2.7.4.2.1-11）。投与中止に至った有害事象のうち，投与群間で発現割合に1%以上の差があった事象はなく，最も発現割合が高かったのは，いずれの投与群でも筋肉痛であった（1.1%，23/2009例；1.3%，13/999例）（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.1.13.1参照）。注目すべき有害事象のうち，海外第III相試験全体とHigh-Risk/Long-Term統合で傾向が異なるものはなかった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.2.1.1，ISS Table 6.2.1.3参照）。

臨床検査値の推移及び臨床的に重要な変動の割合は，海外第III相試験全体での傾向と大きな違いはなかった（資料番号5.3.5.3-04，Table 66，Table 67参照）。バイタルサイン及び心電図の成績は，2.7.4.4.1.2(1)(a)及び2.7.4.4.2.2(1)(a)に示した。

(b) No or Low-Dose Statin統合（スタチン不耐）

治験薬の平均投与期間及び人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，各投与群で同様であった（表 2.7.4.1.2-3，表 2.7.4.1.3-7，表 2.7.4.1.3-8）。

No or Low-Dose Statin統合での有害事象は，ベムペド酸180 mg群415例の57.3%（238例）及びプラセボ群198例の51.5%（102例）に発現した。プラセボ群と比較して発現割合が2%を超えて高かった有害事象は，血中尿酸増加（ベムペド酸180 mg群：4.3%，18例；プラセボ群：1.0%，2例，以下同順）であった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.1.5.2参照）。No or Low-Dose Statin

統合のベムペド酸180 mg群で2%以上に発現し，かつプラセボ群と比較して1%以上高い発現割合であった有害事象は，関節痛，浮動性めまい，四肢痛，高血圧，血中尿酸増加，副鼻腔炎であった（表 2.7.4.2.1-6）。副作用では，ベムペド酸180 mg群で2%以上に発現かつプラセボ群より発現割合が1%以上高かった事象は血中尿酸増加（2.9%，12例；0.5%，1例）のみであった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.1.9.2参照）。有害事象の重症度の割合は投与群間で同様であった（中等度：24.3%，101例；23.7%，47例，高度：4.6%，19例；3.5%，7例）（表 2.7.4.2.1-3）。

No or Low-Dose Statin統合では死亡は認められなかった（表 2.7.4.2.1-8）。重篤な有害事象の割合は，ベムペド酸180 mg群及びプラセボ群で同程度であり，各投与群で1%を超えて発現した事象はなかった（表 2.7.4.2.1-11）。投与中止に至った有害事象のうち，最も発現割合が高かったのは，いずれの投与群でも筋肉痛であった（1.9%，8例；4.0%，8例）。ベムペド酸180 mg群でプラセボ群と比較して1%以上発現割合が高かった事象は，筋痙縮（1.7%，7例；0%，0例）及び四肢痛（1.0%，4例；0%，0例）であった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.1.13.2参照）。

注目すべき有害事象のうち，ベムペド酸180 mg群での発現割合が，第III相試験全体と比較して，No or Low-Dose Statin統合で2%以上高かった事象は，血中尿酸増加のみであった。潜在的な心血管イベント又はすべての致死的な事象は，1002-048試験では発現せず，1002-046試験のベムペド酸180 mg群の3.8%（9例）のみに発現したものの，いずれもCVDの既往を有する被験者であった。低血糖関連有害事象は，ベムペド酸180 mg群の1例のみで発現し，代謝性アシドーシスはNo or Low-Dose Statin統合では認められなかった。糖尿病関連有害事象はベースライン時の空腹時血糖が正常の被験者では発現しなかった。肝機能障害関連有害事象及びヘモグロビン値減少関連有害事象は，プラセボ群では発現しなかった。その他の注目すべき有害事象で，第III相試験全体と特記すべき傾向の違いは認められなかった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.2.1.2参照）。

臨床検査値の推移及び臨床的に重要な変動の割合は，海外第III相試験全体での傾向と大きな違いはなかった（資料番号5.3.5.3-04，Table 66，Table 67参照）。バイタルサイン及び心電図はNo or Low-Dose Statin統合での集計は行わなかった。

(3)　まとめ

国内臨床試験成績では，プラセボ対照試験統合及び長期試験のいずれでもスタチン反応の違いにより安全性が明らかに大きく異なることはなかった。海外試験のHigh-Risk/Long-Term統合（スタチン効果不十分患者）の成績は，海外第III相試験全体と同様の傾向を示した。No or Low-Dose Statin統合（スタチン不耐患者）の成績は一部海外第III相試験全体と異なる傾向を示す結果も認めたが，海外第III相試験全体で認められた範囲を超えるものではなく，ベムペド酸を投与されたスタチン不耐患者で許容できない安全性上の問題が生じるとは考えられなかった。以上より，ベムペド酸を投与した際の安全性は，スタチン反応の違いにより異なることはないと考えられた。

2.7.4.5.1.2　年齢

(1)　国内試験

(a)　プラセボ対照試験統合

年齢区分別の有害事象の発現割合は，ベムペド酸180 mg群では65歳未満で60.5%（26/43例），65歳以上75歳未満で50.0%（22/44例），75歳以上で77.8%（7/9例），プラセボ群では65歳未満で40.0%（18/45例），65歳以上75歳未満で44.7%（17/38例），75歳以上で58.3%（7/12例）であった。75歳以上の被験者数が少なく（ベムペド酸180 mg群：9例，プラセボ群：12例），解釈に限界はあるものの，有害事象の発現割合に年齢区分による違いは認められなかった（資料番号5.3.5.3-02，Table S42参照）。

(b)　長期試験（346-102-00003）

年齢区分別の有害事象の発現割合は，65歳未満で86.1%（62/72例），65歳以上75歳未満で80.5%（33/41例），75歳以上で82.4%（14/17例）であり，同程度であった。部分集団ごとの例数が均等ではなく解釈に限界があるが，ベムペド酸全体で比較的よくみられた有害事象のうち，上咽頭炎及びＣＯＶＩＤ－１９の発現割合が他の年齢区分と比較して75歳以上で5%以上低く，高血圧の発現割合が他の年齢区分と比較して65歳以上75歳未満で5%以上高かったことを除き，発現割合に偏りがある事象はなかった。（資料番号5.3.5.2-01，CT-8.17-4参照）。

(2)　海外第III相試験全体

海外第III相試験全体で発現した有害事象，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象を年齢区分別に分析したところ，総じて有害事象の発現に年齢区分による違いは認められなかった。本データセットには，75歳以上の年齢層も十分に含まれていた（ベムペド酸180 mg群：374例，プラセボ群：197例）（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.1.1.3.1参照）。

2.7.4.5.1.3　性別

(1)　国内試験

(a)　プラセボ対照試験統合

性別での有害事象の発現割合は，ベムペド酸180 mg群では男性で59.6%（31/52例）及び女性で54.5%（24/44例），プラセボ群では，男性で38.3%（23/60例）及び女性で54.3%（19/35例）であった。基本語別有害事象でみると，ベムペド酸180 mg群でよくみられた事象のうち，肝機能異常は男性での発現割合が高かった（男性：9.6%，女性2.3%）（資料番号5.3.5.3-02，Table S39参照）。

(b)　長期試験（346-102-00003）

性別での有害事象の発現割合は，男性で83.8%（62/74例），女性で83.9%（47/56例）であり，同程度であった。ベムペド酸全体で比較的よくみられた有害事象のうち，血中尿酸増加及び高尿酸血症の男性での発現割合が，女性と比較して5%以上高かった（資料番号5.3.5.2-01，

CT-8.17-1参照）。

(2)　海外第III相試験全体

海外第III相試験全体で発現した有害事象，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象を性別で分析したところ，有害事象の発現割合は男女間で同様であった（資料番号5.3.5.4-04，ISS Table 6.1.1.3.2参照）。

2.7.4.5.1.4　BMI

(1)　国内試験

(a)　プラセボ対照試験統合

BMI区分別の有害事象の発現割合は，ベムペド酸180 mg群では，25 kg/m^{2}未満で56.9%（29/51例），25 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}未満で60.0%（21/35例），30 kg/m^{2}以上で50.0%（5/10例），プラセボ群では，25 kg/m^{2}未満で42.9%（21/49例），25 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}未満で45.7%（16/35例），30 kg/m^{2}以上で45.5%（5/11例）であった。両群ともにBMIが30 kg/m^{2}以上の被験者が少なく，解釈に限界があるものの，有害事象の発現割合に，BMI区分による違いは認められなかった（資料番号5.3.5.3-02，Table S44参照）。

(b)　長期試験（346-102-00003）

BMI区分別の有害事象の発現割合は，25 kg/m^{2}未満で84.4%（65/77例），25 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}未満で81.4%（35/43例），30 kg/m^{2}以上で90.0%（9/10例）であった。BMIが30 kg/m^{2}以上の被験者が少なく，解釈に限界があるものの，比較的よくみられた有害事象のうち，ＣＯＶＩＤ－１９はBMIが25 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}未満の被験者で発現割合が高く，背部痛と高尿酸血症はBMIが30 kg/m^{2}以上の被験者で発現割合が高い傾向であった（資料番号5.3.5.2-01，CT-8.17-6参照）。

(2)　海外第III相試験全体

海外第III相試験全体で発現した有害事象，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象をベースラインのBMI区分別で分析したところ，有害事象の発現割合はいずれの投与群でも同様であった（資料番号5.3.5.4-04，ISS Table 6.1.1.3.7参照）。

2.7.4.5.1.5　腎機能障害

(1)　腎機能障害患者対象試験

1002-023試験は，軽度，中等度，重度の腎障害患者と年齢，性別及び体重を一致させた腎機能正常被験者の薬物動態及び安全性を比較する非盲検，単施設，単回投与，並行群間比較試験であった。本試験で認められたベムペド酸180 mgでの曝露量の増加を，腎機能正常被験者にベムペド酸220 mg又は240 mgを投与した他試験と比較した。ベムペド酸180 mg投与時のAUCは，軽度腎障害患者と比較して中等度腎障害患者で高値であったものの，複数の試験でベムペド酸220 mg又は240 mgを投与した腎機能正常被験者のAUCと大きな違いはなかった。なお，腎機能

正常被験者にベムペド酸220 mg又は240 mgを投与した際，安全性上の懸念はなかった。1002-023試験での腎機能障害患者へのベムペド酸180 mg単回投与では，腎機能障害の程度にかかわらず忍容性は良好であった（2.7.6.2.5参照）。

1002-071試験は，血液透析中の末期腎不全患者と年齢，性別及びBMIを一致させた腎機能正常被験者の薬物動態と安全性の比較に加え，末期腎不全患者での血液透析前後の影響を検討する非盲検，単施設，単回投与，2期クロスオーバー試験であった。各コホートの各1例で重篤な有害事象が認められたものの（コホート1：医療機器関連感染，コホート2：心膜炎，血液量増加症，肺炎が同一症例で発現），いずれも治験薬との関連性はなかった（2.7.4.2.1.3(2)(e)）。試験全体を通して，腎機能が正常な被験者及び血液透析を受けている末期腎不全患者に対するベムペド酸180 mgの単回投与は安全であり忍容性は良好であった（資料番号5.3.3.3-04参照）。

(2)　推算糸球体濾過量別の有害事象

(a)　国内試験

i)　プラセボ対照試験統合

ベースラインのeGFR（mL/min/1.73 m^2，以下同様）区分別の有害事象の発現割合は，ベムペド酸180 mg群では，60未満で66.7%（14/21例），60以上90未満で60.0%（39/65例），90以上で20.0%（2/10例），プラセボ群では，60未満で34.6%（9/26例），60以上90未満で46.7%（28/60例），90以上で55.6%（5/9例）であった。ベースラインのeGFRが90以上の被験者が少なく解釈に限界はあるものの，有害事象の発現割合にeGFR区分による違いは認められなかった（資料番号5.3.5.3-02，Table S45参照）。

ベムペド酸180 mg群に発現した注目すべき有害事象をベースラインのeGFR区分別にみると，ベースラインのeGFR（mL/min/1.73 m^2）が60未満で，肝機能障害関連有害事象及び尿酸値上昇関連有害事象の発現割合が，高い傾向が認められた（肝機能障害関連有害事象：19.0%，4/21例；尿酸値上昇関連有害事象：9.5%，2/21例）。ベースラインのeGFRが90以上の被験者数が少なく，解釈に限界はあるものの，その他の注目すべき有害事象に関しては，ベースラインのeGFR区分による違いは認められなかった（資料番号5.3.5.3-02，Table S57参照）。

ii)　長期試験（346-102-00003）

ベースラインのeGFR（mL/min/1.73 m^2，以下同様）区分別の有害事象の発現割合は，60未満で83.3%（30/36例），60以上90未満で83.8%（67/80例），90以上で85.7%（12/14例）であった。有害事象全体の発現割合にeGFR区分により特徴づけられる違いは認められなかったものの，上咽頭炎及び背部痛の発現割合は60以上90未満の区分で最も高く，ＣＯＶＩＤ－１９の発現割合は60以上90未満の区分で最も低かった（資料番号5.3.5.2-01，CT-8.17-7参照）。

注目すべき有害事象をベースラインのeGFR（mL/min/1.73 m^2）区分別にみると，ベースラインのeGFRが90以上で筋障害関連有害事象の発現割合が高かったが（21.4%，3/14例），母数の被験者数が少なく，意味のある結論は導けなかった。その他の注目すべき有害事象に関しては，ベースラインのeGFR区分による明確な違いは認められなかった（資料番号5.3.5.2-

01，CT-8.19参照）。

(b)　海外第III相試験全体

海外第III相試験全体でのベースライン時のeGFR区分別有害事象の発現割合は，ベースラインのeGFR（mL/min/1.73 m^2）が30未満を除き，投与群間及びeGFR区分間で同様であった。なお，ベースラインのeGFR（mL/min/1.73 m^2）が30未満の区分は，被験者数が少なく意味のある結論は導けなかった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.1.1.3.10参照）。

2.7.4.5.1.6　肝機能障害

1002-032試験は，軽度又は中等度の肝機能障害患者と肝機能が正常な被験者の薬物動態及び安全性を比較する第I相試験であった。ベムペド酸180 mgを単回投与後の有害事象の発現割合は，肝機能正常被験者及び軽度肝機能障害患者で8例中4例，中等度肝機能障害患者で8例中3例であり，肝機能障害の程度と有害事象の発現割合に明確な関連性は認められなかった。いずれかの群で2例以上に認められた事象は，肝機能正常被験者でのアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2例）のみであった。有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であり，高度な事象は軽度肝障害患者で1例のみに認められた。高度な事象は，消化不良であり，ベムペド酸との関連性はなしと判断された（資料番号5.3.3.3-03，Table 11，Table 12参照）。重度の肝機能障害患者については，検討していない。

2.7.4.5.1.7　家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体

(1)　国内試験

(a)　プラセボ対照試験統合

HeFHの有無別の有害事象の発現割合は，ベムペド酸180 mg群では，HeFHの被験者が48.3%（14/29例）及びHeFHではない被験者が61.2%（41/67例），プラセボ群では，HeFHの被験者が36.8%（7/19例）及びHeFHではない被験者が46.1%（35/76例）であった。いずれの群でも，HeFHではない被験者で有害事象の発現割合が高かったものの，特記すべき違いはなかった（資料番号5.3.5.3-02，Table S40参照）。

(b)　長期試験（346-102-00003）

HeFHの有無別の有害事象の発現割合は，HeFHの被験者が88.2%（30/34例），HeFHではない被験者が82.3%（79/96例）であり，大きな違いはなかった。HeFHの被験者の例数は少なく，解釈に限界はあるものの，比較的よくみられた有害事象の発現割合のうち，ＣＯＶＩＤ－１９の発現割合はHeFHの被験者で高く，高血圧はHeFHでない被験者のみで認められた（資料番号5.3.5.2-01，CT-8.17-2参照）。

(2)　High-Risk/Long-Term統合

HeFHの有無別有害事象の発現割合は，High-Risk/Long-Term統合の集団で評価した。有害事象全体の発現割合は，いずれの群でもHeFHの被験者でHeFHではない被験者よりも高かったもの

の，発現した有害事象の種類に特記すべき違いはなかった。総じて，有害事象，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現に，HeFHの有無による明らかな違いは認められなかった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.1.1.1.8参照）

2.7.4.5.1.8　糖尿病

(1)　国内試験

(a)　プラセボ対照試験統合

糖尿病の有無別の有害事象の発現割合は，ベムペド酸180 mg群では，糖尿病ありが55.3%（26/47例）及び糖尿病なしが59.2%（29/49例），プラセボ群では糖尿病ありが42.6%（20/47例）及び糖尿病なしが45.8%（22/48例）であった。糖尿病の有無別で有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。ベムペド酸180 mg群で比較的よくみられた有害事象のうち，肝機能異常は糖尿病ありの被験者での発現割合が高く（糖尿病あり：10.6%，糖尿病なし：2.0%），上咽頭炎は糖尿病なしの被験者で発現割合が高かった（糖尿病あり：4.3%，糖尿病なし：12.2%）（資料番号5.3.5.3-02，Table S41参照）。

(b)　長期試験（346-102-00003）

糖尿病の有無別の有害事象の発現割合は，糖尿病ありが80.3%（49/61例），糖尿病なしが87.0%（60/69例）であった。ベムペド酸全体で比較的よくみられた有害事象のうち，上咽頭炎及び高尿酸血症は，糖尿病なしの被験者で発現割合が高く，血中尿酸増加は，糖尿病ありの被験者で発現割合が高かった（資料番号5.3.5.2-01，CT-8.17-3参照）。

(2)　海外試験

(a)　海外第III相試験全体

海外第III相試験全体では，ベムペド酸180 mg群2424例の28.0%（678例）及びプラセボ群1197例の28.1%（336例）が糖尿病の既往を有していた（表 2.7.4.1.3-8）。

有害事象全体，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現割合は，糖尿病の既往の有無による意味のある違いはなかった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.1.1.3.6参照）。なお，糖尿病の既往がある被験者（以下，糖尿病既往あり）で認められた糖尿病関連有害事象の発現割合は，ベムペド酸180 mg群で7.7%（57/740例），プラセボ群で11.2%（42/374例）であり，発現割合が高かった事象は，糖尿病（ベムペド酸180 mg群：2.4%，18/740例；プラセボ群：4.0%，15/374例，以下同順）及び2型糖尿病（2.3%，17/740例；2.4%，9/374例）であった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.2.1.8.3参照）。糖尿病既往ありでのHbA1c及び空腹時血糖値のベースライン値は，両群で同様であった。Week 12時点での平均変化量は，HbA1cではベムペド酸180 mg群で−0.12%，プラセボ群で0.08%，空腹時血糖値ではベムペド酸180 mg群で0.4 mg/dL，プラセボ群で4.1 mg/dLであった。ベースライン時点のHbA1cが6.5%以上であり，投与後のいずれかの時点で5.5%超～6.5%未満となった被験者の割合は，ベムペド酸180 mg群で7.4%（53/718例），プラセボ群で5.4%（20/368例）であった。ベースライン時点の空腹時血糖

値が126 mg/dL以上であり，投与後のいずれかの時点で100以上～126 mg/dL未満となった被験者の割合は，ベムペド酸180 mg群で2.3%（17/729例），プラセボ群で1.4%（5/370例）であった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.2.2.1.2.3，ISS Table 6.2.2.1.3.3，ISS Table 6.2.2.1.5.3，ISS Table 6.2.2.1.4.3.1参照）。

(b)　糖尿病患者でメトホルミンと併用した際の安全性

1002-013試験では，ベムペド酸にメトホルミンを併用した際の安全性を評価した。定常状態でベムペド酸180 mgの1日1回投与にメトホルミン500 mgを12時間ごとに併用した際に，メトホルミンの薬物動態及び薬力学に影響は認められず（2.7.2.2.6.3参照），ベムペド酸の忍容性は良好であった（2.7.6.3.6参照）。High-Risk/Long-Term統合では糖尿病患者が873例組入れられ（表 2.7.4.1.3-8），そのうち612例はビグアナイド系薬剤を投与中であった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 4.1.1参照）。これらの被験者での安全性は，糖尿病の既往がない被験者と同様であった。

2.7.4.5.2　外因性要因

国内試験に関しては，プラセボ対照試験統合及び長期試験の成績を提示した。海外試験に関しては，スタチン使用の有無は海外第III相試験全体の成績から評価した。No or Low-Dose Statin統合では，ベースライン時のスタチンの用量がスタチンを使用していない又は承認された最低開始用量以下であったことから，海外試験のベースライン時のスタチン強度及びスタチンの種類の解析は，High-Risk/Long-Term統合の成績を用いて評価した。

2.7.4.5.2.1　スタチン使用の有無

(1)　国内試験

(a)　プラセボ対照試験統合

スタチン使用の有無別有害事象の発現割合は，ベムペド酸180 mg群では，使用ありが56.1%（46/82例）及び使用なしが64.3%（9/14例），プラセボ群では使用ありが40.0%（30/75例）及び使用なしが60.0%（12/20例）であった。スタチン使用なしの被験者が少なく，解釈に限界はあるものの，スタチン使用の有無と有害事象の発現割合に関連性は認められなかった（資料番号5.3.5.3-02，Table S43参照）。

(b)　長期試験（346-102-00003）

スタチン使用の有無別有害事象の発現割合は，使用ありが83.3%（90/108例），使用なしが86.4%（19/22例）で同程度であった。ベムペド酸全体で比較的よくみられた事象のうち，血中尿酸増加は，スタチン使用ありの被験者のみで認められ，高尿酸血症，咽頭炎，及び背部痛は，スタチン使用なしの被験者での発現割合が高かった（資料番号5.3.5.2-01，CT-8.17-5参照）。

(2)　海外第III相試験全体

海外第III相試験全体での，ベースライン時のLMT別の有害事象の発現割合は，スタチンのみ，スタチンと他のLMTの併用，他のLMTのみ，LMTなしの区分別に評価した。LMT別の有害事象の発現割合は，両投与群のLMTなしで有害事象全体及び重篤な有害事象の発現割合がわずかに低かったことを除き，その他の区分では，ベムペド酸180 mg群とプラセボ群で有害事象の発現プロファイルは類似していた（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.1.1.3.8参照）。また，他のLMTのみのベムペド酸180 mg群では，その他の区分と比較して器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」に分類される事象の発現割合がわずかに低かった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.1.2.3.8.1参照）。

2.7.4.5.2.2　ベースライン時のスタチン強度

(1)　国内試験

(a)　プラセボ対照試験統合

ベースライン時のスタチン強度別有害事象の発現割合は，ベムペド酸180 mg群では，低強度が70.0%（7/10例），高強度が54.2%（39/72例），及びスタチン使用なしが64.3%（9/14例）であり，プラセボ群では低強度が27.3%（3/11例），高強度が42.2%（27/64例），及びスタチン使用なしが60.0%（12/20例）であった。低強度スタチン使用例が少なく，解釈に限界はあるものの，スタチン強度の違いで有害事象の発現割合に大きな差はないと考えられた。ベムペド酸180 mg群で比較的よくみられた事象のうち，肝機能異常は高強度スタチン使用例でのみ認められた（資料番号5.3.5.3-02，Table S46参照）。

(b)　長期試験（346-102-00003）

ベースライン時のスタチン強度別有害事象の発現割合は，低強度が57.1%（4/7例），高強度が85.1%（86/101例），スタチン使用なしが86.4%（19/22例）であり，低強度で低い傾向が認められたものの，被験者数が少なく意味のある結論は導けなかった。ベムペド酸全体で比較的よくみられた事象のうち，上咽頭炎及び背部痛は低強度では発現せず，ＣＯＶＩＤ－１９は低強度で発現割合が高かった。血中尿酸増加は高強度のみで発現し，咽頭炎及び高尿酸血症は，スタチン使用なしで発現割合が高かった（資料番号5.3.5.2-01，CT-8.17-8参照）。

(2)　High-Risk/Long-Term統合

High-Risk/Long-Term統合では，3008例中2924例（97.2%）がスタチン投与中であり，高強度のスタチンは1526例（50.7%）（ベムペド酸180 mg群：1019例，プラセボ群：507例）で使用されていた（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 2.1参照）。有害事象の発現割合は，いずれのスタチン強度でも，ベムペド酸180 mg群とプラセボ群で概して同程度であり（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.1.1.1.10参照），スタチンの強度が高いほどベムペド酸180 mg群とプラセボ群の差が大きくなる傾向は認められなかった。筋障害，肝機能障害，認知機能障害，低血糖，器官別大分類「腎および尿路障害」並びに「胃腸障害」の有害事象など，いずれもスタチンの強度が高いほど，群間で発現割合の差が大きくなる傾向は認められなかった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table

6.1.2.1.10参照）。なお，ベムペド酸180 mg群3例（0.1%）に，筋炎が認められた（2.7.4.2.1.5(2)(e)i)）。

2.7.4.5.2.3　ベースライン時のスタチンの種類

(1)　国内試験

(a)　プラセボ対照試験統合

ベースライン時のスタチン種類別の有害事象の発現割合は，ベムペド酸180 mg群ではAtorvastatin calcium trihydrateが50.0%（6/12例），Pitavastatin calciumが66.7%（12/18例），Pravastatin sodiumが70.0%（7/10例），Rosuvastatin calciumが50.0%（21/42例）であり，Fluvastatin sodium及びSimvastatinの使用例はいなかった。プラセボ群ではAtorvastatin calcium trihydrateが33.3%（6/18例），Pitavastatin calciumが40.0%（6/15例），Pravastatin sodiumが30.0%（3/10例），Rosuvastatin calciumが48.4%（15/31例），Simvastatinが0%（0/1例）であり，Fluvastatin sodiumの使用例はいなかった。各群での投与例が少なかったFluvastatin sodium及びSimvastatinを除き，有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった。

ベムペド酸180 mg群で発現した有害事象のうち，各併用薬で最も発現割合が高かった事象は，Atorvastatin calcium trihydrateで肝機能異常及び頭痛が各16.7%（各2例），Pitavastatin calciumで上咽頭炎が16.7%（3例），Pravastatin sodiumで上咽頭炎が20.0%（2例），Rosuvastatin calciumで肝機能異常が9.5%（4例）であった（資料番号5.3.5.3-02，Table S47参照）。

(b)　長期試験（346-102-00003）

ベースライン時のスタチン種類別の有害事象の発現割合は，Atorvastatin calcium trihydrateが82.4%（14/17例），Pitavastatin calciumが83.9%（26/31例），Pravastatin sodiumが50.0%（2/4例），Rosuvastatin calciumが86.5%（45/52例），Simvastatinが66.7%（2/3例）であり，Fluvastatin sodiumの使用例はいなかった。各併用薬で最も発現割合が高かった事象は，Atorvastatin calcium trihydrateで上咽頭炎及び関節痛が各23.5%（各4例），Pitavastatin calciumで上咽頭炎が16.1%（5例），Pravastatin sodiumでＣＯＶＩＤ－１９が50.0%（2例），Rosuvastatin calciumで上咽頭炎が28.8%（15例），Simvastatinでは2例以上に認められた事象はなかった（資料番号5.3.5.2-01，CT-8.17-9参照）。

(2)　High-Risk/Long-Term統合

ベースライン時のスタチンの種類別での有害事象の発現割合に明らかな傾向は認められなかった。その他のスタチン（Atorvastatin，Pravastatin，Simvastatin，Rosuvastatin以外の合計）は，症例数が少なかったものの（ベムペド酸180 mg群：57例，プラセボ群18例），有害事象全体，投与中止に至った有害事象，及び重度な有害事象の発現割合がわずかに高い傾向が認められた（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.1.1.1.11参照）。その他に特記すべき傾向は認められなかった（資料番号5.3.5.3-04，ISS Table 6.1.2.1.11，ISS Table 6.1.4.1.4，ISS Table 6.1.10.1.11参照）。なお，ベムペド酸180 mg群3例（0.1%）に，筋炎が認められた（2.7.4.2.1.5(2)(e)i)）。

2.7.4.5.3　　薬物相互作用

ベムペド酸は，CYP酵素による代謝への寄与は小さく，かつCYP酵素を阻害しないため，臨床用量での曝露量においてCYP酵素を介した薬物間相互作用を生じる可能性は低いと考えられる。In vitro試験で，ベムペド酸及びそのグルクロン抱合体は，それぞれ臨床で想定される濃度よりも数倍高い濃度でOATP1B1及びOATP1B3を弱く阻害し，ベムペド酸は，OAT3及びOAT2を阻害する（OAT2：IC_{50} = 1.24 μg/mL，OAT3：IC_{50} = 64.7 μg/mL）。

定常状態のベムペド酸180 mgの1日1回投与はスタチン［シンバスタチン（ラクトン型，親化合物），ロスバスタチン，アトルバスタチン，プラバスタチン］と弱く相互作用し，スタチンのAUCが1.2～1.5倍増加した。シンバスタチンヒドロキシ酸（代謝物）のAUCは約2倍に増加した。臨床試験ではシンバスタチン40 mgの長期併用は検討していないものの，High-Risk/Long-Term統合でベムペド酸180 mgを投与された2009例のほとんどがスタチンを投与されており，その安全性成績から，スタチンの既知のリスクは，ベムペド酸の投与により上昇しないと考えられた。

2.7.4.5.4　　妊娠及び授乳時の使用

妊娠動物を用いたベムペド酸投与試験において，生殖毒性が認められている。妊娠ラットの器官形成期にベムペド酸10，30，及び60 mg/kg/日を投与した結果，30 mg/kg/日の用量以上，すなわちヒトに180 mgを投与した際の全身曝露量の4倍以上の用量で生存胎児数が減少し，胎児の体重が減少した。すべての用量，すなわちヒトに180 mgを投与した際の全身曝露量未満の用量で，胎児の骨格に関する所見（肩甲骨及び長骨）の発現割合が増加した。出生前及び出生後の発生に関する試験で，妊娠ラットに妊娠及び授乳期間を通してベムペド酸5，10，20，及び30 mg/kg/日を投与した結果，20 mg/kg/日以上で母動物毒性が認められ，10 mg/kg/日以上で生存出生児数が減少し，出生児の生存率，成長，及び学習記憶が低下した。なお，10 mg/kg/日投与時の母動物の曝露量は，ヒトに180 mgを投与した際の曝露量を下回っていた。妊娠ウサギにベムペド酸を投与した試験では，80 mg/kg/日，すなわちヒトに180 mgを投与した際の全身曝露量の12倍に相当する用量まで，ベムペド酸は催奇形性及び胚・胎児毒性を示さなかった。

妊婦に対するベムペド酸の投与について，利用可能な臨床データはない。ベムペド酸はコレステロール合成を減少させ，正常な胎児発生に必要なその他のコレステロール誘導体の合成を減少させると考えられる。ベムペド酸を妊婦に投与した場合，胎児に危険が及ぶ可能性がある。

授乳中の健康女性を対象とした乳汁移行性試験（1002FDC-075）の結果，被験者に180 mgを1日1回6日間反復経口投与したとき，乳汁中へのベムペド酸の移行が認められた（資料番号5.3.3.1-03参照）。

母乳保育児に対する影響，及び乳汁分泌に対する影響に関する情報はない。

2.7.4.5.5　　過量投与

ベムペド酸の臨床用量180 mg/日を超える用量での反復投与は，ベムペド酸の臨床試験プログラムの中で実施されている。16日間の第I相試験1試験，開始用量60 mgで2週間ごとに60 mg増量する8週間の第II相試験2試験でいずれも240 mg/日が評価されており，安全性上の懸念はなかった。サル又はラットを用いた非臨床試験では，ヒトへ180 mg/日を投与した際の血漿中曝露量の9

～17倍高い曝露量で，曝露量に関連した高度な低血糖や致死性の代謝性アシドーシスの所見が認められた。ベムペド酸の過量投与に対する特異的な対処法はない。

2.7.4.5.6　薬物乱用

ベムペド酸は，薬物乱用に関連する活性を持たず，中枢神経系に作用しないことから，薬物乱用を引き起こす可能性はないと考えられる。

非臨床試験結果から，ベムペド酸の中枢神経系への有害作用及び薬物乱用性は低いと考えられる。In vitro試験で，ヒトにベムペド酸180 mgを投与したときの定常状態のC_{max}の2倍に相当する濃度のベムペド酸は，薬物乱用性に関連する中枢神経系の受容体に結合しなかった。安全性薬理試験で，ラットに最大100 mg/kg（臨床用量の最大18倍）のベムペド酸を単回投与したとき，覚醒/活動性，自律神経系，神経筋又は生理機能に関する生理学的に意味のある急性又は体内残留する影響は認められなかった。また，サルに最大100 mg/kg（臨床用量の最大15倍）のベムペド酸を単回投与したとき，自律神経系又は中枢神経系に対する影響と考えられる所見は認められなかった。最長12ヵ月の毒性試験で，ラット及びサルにそれぞれ臨床用量の最大9倍又は14倍の曝露量のベムペド酸を投与した際に，薬物乱用性を示唆する所見は認められなかった。単回又は反復投与毒性試験の回復期に身体依存や退薬症候も認められなかった。

ベムペド酸の薬物依存性を検討するための臨床試験はこれまで実施していないが，高LDLコレステロール血症患者を対象とした国内外の臨床試験では，多幸気分などの薬物乱用を示唆する有害事象の発現は認められていない。また，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの市販後の使用経験でも，ベムペド酸による薬物乱用を示唆する新たな安全性情報は報告されていない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

高LDLコレステロール血症患者を対象としてベムペド酸の離脱症状及び反跳現象を観察する目的の臨床試験は実施していない。国内試験では，治験薬投与終了28日後まで安全性を観察した。なお，治験薬投与終了後の観察期は，ベムペド酸以外の薬剤の使用制限はなかった。

プラセボ対照試験統合で，投与終了後に初回発現した有害事象の割合は，ベムペド酸180 mg群で4.8%（4/83例），プラセボ群で3.8%（3/79例）であった。ベムペド酸180 mg群のみで治験薬の投与期間中には認められず，投与終了後に2例以上に発現した事象はなかった（資料番号5.3.5.3-02，Table S59参照）。

長期投与試験のベムペド酸全体で投与終了後に発現した有害事象のうち，治験薬の投与期間中には認められず，投与終了後に2例以上に発現した事象は，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（1.5%，2例）であったが，いずれも治験薬との関連性はなかった（資料番号5.3.5.2-01，CT-8.15-1，16.2.7参照）。

海外臨床試験で，ベムペド酸による離脱症状又は反跳現象の症状は認められていない。また，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの市販後の使用経験でも，ベムペド酸の離脱症状及び反跳現象を示唆する新たな安全性情報は報告されていない。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ベムペド酸による自動車運転及び機械操作への影響，精神機能障害の惹起を示す薬力学的な根

拠又は臨床的なエビデンスはない（2.7.4.2.1.5(1)(f)，2.7.4.2.1.5(2)(f)）。

2.7.4.6　市販後データ

本項の推定曝露患者数及び得られた知見に対する見解は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに収集した安全性情報を取りまとめたベムペド酸のPBRER/PSUR第[redacted]版を引用して示した。

2.7.4.6.1　推定曝露患者数

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在，累積で21014人がベムペド酸の臨床試験プログラムに組入れられ，このうち，11713人の被験者にベムペド酸錠又はベムペド酸/エゼチミブ合剤が投与された（資料番号5.3.6-01，Table 2参照）。当該PBRER/PSURの調査単位期間（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に販売されたベムペド酸錠の使用患者数は，各国で20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に曝露されたと考えられるベムペド酸の合計量（mg）を，183（当該期間の日数）と180（各患者がベムペド酸を1日180 mg服用している想定）で除し，米国では14669人年，欧州連合では35913人年，スイスでは1556人年，英国では3403人年と推計された（資料番号5.3.6-01，Table 5，Table 7参照）。

2.7.4.6.2　報告された重篤な副作用

重篤な副作用のうち，自発報告で当該期間に報告数が多かった事象は，浮動性めまい及び頭痛が各7件，発疹が5件，痛風及び腹部不快感が各4件，傾眠，末梢腫脹，血中尿酸増加及び筋肉痛が各3件，市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告では2件以上で報告された事象はなかった（資料番号5.3.6-01，Table 22参照）。

2.7.4.7　付録

2.7.4.7.1　国内試験の表

表 2.7.4.7.1-1

Table S15
Incidence of IMP-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

System Organ Class Preferred Term	Bempedoic Acid				Placebo
	60 mg (N=47) n (%)	120 mg (N=46) n (%)	180 mg (N=96) n (%)	Total (N=189) n (%)	(N=95) n (%)
Subjects with at least 1 IMP-related TEAE	5 (10.6)	5 (10.9)	13 (13.5)	23 (12.2)	4 (4.2)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
左脚ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
右脚ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
肝胆道系障害	2 (4.3)	0 (0.0)	4 (4.2)	6 (3.2)	1 (1.1)
肝機能異常	2 (4.3)	0 (0.0)	4 (4.2)	6 (3.2)	1 (1.1)

Abbreviations: PT = Preferred Term. SOC = System Organ Class.
Note: TEAE (treatment-emergent adverse event): All adverse events occurred after the initial IMP administration during the treatment period.
Note: Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.
Note: Adverse events are coded in MedDRA/J v26.1.
Note: Subjects with more than one event within a SOC or PT are counted only once for that SOC or PT.
Program: table s11.sas Output: table s15 rtf Runtime: 20[redacted] 9:42
<資料番号5.3.5.3-02：Table S15>

表 2.7.4.7.1-1

Table S15
Incidence of IMP-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

System Organ Class Preferred Term	Bempedoic Acid				Placebo
	60 mg (N=47) n (%)	120 mg (N=46) n (%)	180 mg (N=96) n (%)	Total (N=189) n (%)	(N=95) n (%)
臨床検査	4 (8.5)	4 (8.7)	3 (3.1)	11 (5.8)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (4.3)	1 (1.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (4.3)	1 (1.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (1.1)	0 (0.0)
血中尿酸増加	2 (4.3)	3 (6.5)	1 (1.0)	6 (3.2)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (4.3)	3 (3.1)	5 (2.6)	0 (0.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	2 (4.3)	3 (3.1)	5 (2.6)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.1)	3 (1.6)	1 (1.1)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

Abbreviations: PT = Preferred Term. SOC = System Organ Class.
Note: TEAE (treatment-emergent adverse event): All adverse events occurred after the initial IMP administration during the treatment period.
Note: Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.
Note: Adverse events are coded in MedDRA/J v26.1.
Note: Subjects with more than one event within a SOC or PT are counted only once for that SOC or PT.
Program: table s11.sas Output: table s15 rtf Runtime: 20[redacted] 9:42
<資料番号5.3.5.3-02：Table S15>

表 2.7.4.7.1-1

Table S15
Incidence of IMP-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

System Organ Class Preferred Term	Bempedoic Acid				Placebo
	60 mg (N=47) n (%)	120 mg (N=46) n (%)	180 mg (N=96) n (%)	Total (N=189) n (%)	(N=95) n (%)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
四肢不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.1)
蛋白尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

Abbreviations: PT = Preferred Term. SOC = System Organ Class.
Note: TEAE (treatment-emergent adverse event): All adverse events occurred after the initial IMP administration during the treatment period.
Note: Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.
Note: Adverse events are coded in MedDRA/J v26.1.
Note: Subjects with more than one event within a SOC or PT are counted only once for that SOC or PT.
Program: table s11.sas Output: table s15 rtf Runtime: 20[redacted] 9:42
<資料番号5.3.5.3-02：Table S15>

CT-8.3-1
Incidence of IMP-related TEAEs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

System Organ Class Preferred Term	Rollover Subjects (N=29) n (%)	New Subjects (N=101) n (%)	Total (N=130) n (%)
Subject with at least 1 IMP-related TEAE	2 (6.9)	17 (16.8)	19 (14.6)
肝胆道系障害	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
肝機能異常	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
臨床検査	1 (3.4)	7 (6.9)	8 (6.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
血中尿酸増加	0 (0.0)	3 (3.0)	3 (2.3)
血小板数減少	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
代謝および栄養障害	1 (3.4)	8 (7.9)	9 (6.9)
脱水	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
痛風	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
高尿酸血症	1 (3.4)	7 (6.9)	8 (6.2)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)

Note: TEAE (treatment-emergent adverse event): All adverse events occurred after the initial IMP administration during the treatment period.
Note: Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.
Note: Adverse events are coded in MedDRA v26.1.
Note: Subjects with more than one event within a SOC or PT are counted only once for that SOC or PT.
<資料番号5.3.5.2-01：CT-8.3-1>

表 2.7.4.7.1-3

Table S35
Incidence of AESIs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

AESI Category System Organ Class Preferred Term	Bempedoic Acid 60 mg (N=47) n (%)	Bempedoic Acid 120 mg (N=46) n (%)	Bempedoic Acid 180 mg (N=96) n (%)	Bempedoic Acid Total (N=189) n (%)	Placebo (N=95) n (%)
Subjects with at least 1 AESI Hepatic disorder	3 (6.4)	2 (4.3)	10 (10.4)	15 (7.9)	3 (3.2)
肝胆道系障害	2 (4.3)	0 (0.0)	7 (7.3)	9 (4.8)	1 (1.1)
肝機能異常	2 (4.3)	0 (0.0)	6 (6.3)	8 (4.2)	1 (1.1)
高トランスアミナーゼ血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
臨床検査	1 (2.1)	2 (4.3)	3 (3.1)	6 (3.2)	2 (2.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (4.3)	3 (3.1)	5 (2.6)	2 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (4.3)	2 (2.1)	4 (2.1)	1 (1.1)
肝機能検査値上昇	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Subjects with at least 1 AESI Muscular disorder	3 (6.4)	4 (8.7)	6 (6.3)	13 (6.9)	5 (5.3)
臨床検査	1 (2.1)	1 (2.2)	2 (2.1)	4 (2.1)	0 (0.0)

Abbreviations: AESI = Adverse Event of Special Interest.
Note: Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.
Note: Adverse events are coded in MedDRA/J v26.1.
Note: Subjects with more than one event within a SOC or PT are counted only once for that SOC or PT.
Program: table s35.sas Output: table s35 rtf Runtime: 20[redacted] 9:44
<資料番号5.3.5.3-02：Table S35>

表 2.7.4.7.1-3

Table S35
Incidence of AESIs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

AESI Category System Organ Class Preferred Term	Bempedoic Acid 60 mg (N=47) n (%)	Bempedoic Acid 120 mg (N=46) n (%)	Bempedoic Acid 180 mg (N=96) n (%)	Bempedoic Acid Total (N=189) n (%)	Placebo (N=95) n (%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.1)	1 (2.2)	2 (2.1)	4 (2.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.3)	3 (6.5)	4 (4.2)	9 (4.8)	5 (5.3)
筋痙縮	1 (2.1)	2 (4.3)	1 (1.0)	4 (2.1)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (2.1)	1 (2.2)	3 (3.1)	5 (2.6)	3 (3.2)
四肢痛	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (2.1)
Subjects with at least 1 AESI Renal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Subjects with at least 1 AESI Hypoglycemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.1)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.1)

Abbreviations: AESI = Adverse Event of Special Interest.
Note: Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.
Note: Adverse events are coded in MedDRA/J v26.1.
Note: Subjects with more than one event within a SOC or PT are counted only once for that SOC or PT.
Program: table s35.sas Output: table s35 rtf Runtime: 20[redacted] 9:44
<資料番号5.3.5.3-02：Table S35>

表 2.7.4.7.1-3

Table S35
Incidence of AESIs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

AESI Category System Organ Class Preferred Term	Bempedoic Acid 60 mg (N=47) n (%)	Bempedoic Acid 120 mg (N=46) n (%)	Bempedoic Acid 180 mg (N=96) n (%)	Bempedoic Acid Total (N=189) n (%)	Placebo (N=95) n (%)
低血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.1)
Subjects with at least 1 AESI Increased Uric Acid	2 (4.3)	5 (10.9)	5 (5.2)	12 (6.3)	0 (0.0)
臨床検査	2 (4.3)	3 (6.5)	2 (2.1)	7 (3.7)	0 (0.0)
血中尿酸増加	2 (4.3)	3 (6.5)	2 (2.1)	7 (3.7)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (4.3)	3 (3.1)	5 (2.6)	0 (0.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	2 (4.3)	3 (3.1)	5 (2.6)	0 (0.0)
Subjects with at least 1 AESI Decreased Hemoglobin	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

Abbreviations: AESI = Adverse Event of Special Interest.
Note: Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.
Note: Adverse events are coded in MedDRA/J v26.1.
Note: Subjects with more than one event within a SOC or PT are counted only once for that SOC or PT.
Program: table s35.sas Output: table s35 rtf Runtime: 20[redacted] 9:44
<資料番号5.3.5.3-02：Table S35>

CT-8.12-1
Incidence of AESIs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

System Organ Class Preferred Term	Rollover Subjects (N=29) n (%)	New Subjects (N=101) n (%)	Total (N=130) n (%)
Subject with at least 1 AESI Hepatic disorder	0 (0.0)	6 (5.9)	6 (4.6)
肝胆道系障害	0 (0.0)	3 (3.0)	3 (2.3)
肝機能異常	0 (0.0)	3 (3.0)	3 (2.3)
臨床検査	0 (0.0)	3 (3.0)	3 (2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
Subject with at least 1 AESI Muscular disorder	0 (0.0)	10 (9.9)	10 (7.7)
臨床検査	0 (0.0)	3 (3.0)	3 (2.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	3 (3.0)	3 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	7 (6.9)	7 (5.4)
筋痙縮	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
筋力低下	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
筋肉痛	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
四肢痛	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
Subject with at least 1 AESI Tendon rupture/Tendinopathies	2 (6.9)	1 (1.0)	3 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (6.9)	1 (1.0)	3 (2.3)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
腱痛	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (1.5)

AESI = Adverse Event of Special Interest.
Note: Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.
Note: Adverse events are coded in MedDRA v26.1.
Note: Subjects with more than one event within a SOC or PT are counted only once for that SOC or PT.

CT-8.12-1
Incidence of AESIs by MedDRA System Organ Class and Preferred Term
(Safety Analysis Set)

System Organ Class Preferred Term	Rollover Subjects (N=29) n (%)	New Subjects (N=101) n (%)	Total (N=130) n (%)
Subject with at least 1 AESI New onset or worsening diabetes mellitus	3 (10.3)	6 (5.9)	9 (6.9)
臨床検査	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
代謝および栄養障害	3 (10.3)	5 (5.0)	8 (6.2)
糖尿病	1 (3.4)	2 (2.0)	3 (2.3)
２型糖尿病	2 (6.9)	3 (3.0)	5 (3.8)
Subject with at least 1 AESI Hypoglycemia	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
低血糖	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
Subject with at least 1 AESI Increased Uric Acid	2 (6.9)	14 (13.9)	16 (12.3)
臨床検査	1 (3.4)	6 (5.9)	7 (5.4)
血中尿酸増加	1 (3.4)	6 (5.9)	7 (5.4)
代謝および栄養障害	1 (3.4)	8 (7.9)	9 (6.9)
痛風	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
高尿酸血症	1 (3.4)	8 (7.9)	9 (6.9)

AESI = Adverse Event of Special Interest.
Note: Adverse events are presented in order of SOC code and PT code.
Note: Adverse events are coded in MedDRA v26.1.
Note: Subjects with more than one event within a SOC or PT are counted only once for that SOC or PT.
<資料番号5.3.5.2-01：CT-8.12-1>

CT-9.2
Listing of Serious Adverse Events Other Than Death
(Safety Analysis Set)

Treatment Group	Subject ID	Age/Sex/ Race/ Statin Response	AE(MedDRA PT[a]/ Verbatim term)	System Organ Class	AE start date/ AE end date	Duration (days)[b]	Study day[c]	TEAE/AESI (Specify)	Serious[d]	IMP causality	Severity	Action regarding IMP	Outcome
Rollover Subject	[redacted]	7[redacted]/M/ASIAN/ Inadequate response to statins	腰部脊柱管狭窄症/WORSENING OF LUMBAR SPINAL STENOSIS	筋骨格系および結合組織障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	26	30	Y/N	N	Not Related	Moderate	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
			鉄欠乏性貧血/IRON DEFICIENCY ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ ONGOING	-	31	Y/N	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Not Recovered/ Not Resolved
			腰部脊柱管狭窄症/WORSENING OF LUMBAR SPINAL STENOSIS	筋骨格系および結合組織障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	14	55	Y/N	Y (4)	Not Related	Moderate	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
			ＣＯＶＩＤ－１９/COVID-19	感染症および寄生虫症	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	7	132	Y/N	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
	[redacted]	7[redacted]/M/ASIAN/ Inadequate response to statins	挫傷/BRUISE(HIP)	傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	24	195	Y/N	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
			脳梗塞/OLD CEREBRAL INFARCTION	神経系障害	20[redacted]-[redacted]/ ONGOING	-	297	Y/N	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Not Recovered/ Not Resolved

Abbreviations: AESI = Adverse Event of Special Interest. TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[a]Adverse events are coded in MedDRA v26.1. * indicates the AE is the side effect from COVID-19 vaccine.
[b]Duration = end date - start date + 1. (Derive if outcome date is not ongoing.)
[c]Study day = (AE start date - start date of IMP administration in the treatment period) + 1**.
**Plus 1 if AE start date is on the same day as or later than start date of the IMP administration in the treatment period: Otherwise, do not plus 1.
[d]Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1 = Death; 2 = Life-threatening; 3 = Significant Disability; 4 = Hospitalization; 5 = Congenital anomaly or birth defect; 6 = Other medically important event.
Note: "Difficult to treat with statins" = "Statin intolerance" or "Have concerns about treatment with statins".

CT-9.2
Listing of Serious Adverse Events Other Than Death
(Safety Analysis Set)

Treatment Group	Subject ID	Age/Sex/ Race/ Statin Response	AE(MedDRA PT[a]/ Verbatim term)	System Organ Class	AE start date/ AE end date	Duration (days)[b]	Study day[c]	TEAE/AESI (Specify)	Serious[d]	IMP causality	Severity	Action regarding IMP	Outcome
Rollover Subject	[redacted]	7[redacted]/M/ASIAN/ Inadequate response to statins	突発性難聴/SUDDEN HEARING LOSS	耳および迷路障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ ONGOING	-	332	Y/N	Y (4)	Not Related	Moderate	Dose Not Changed	Recovering /Resolving
			急性副鼻腔炎/ACUTE SINUSITIS	感染症および寄生虫症	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	6	349	Y/N	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
New Subject	[redacted]	6[redacted]/M/ASIAN/ Difficult to treat with statins	前立腺炎/ACUTE PROSTATITIS	生殖系および乳房障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	10	20	Y/N	Y (4)	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
			尿路感染/URINARY TRACT INFECTION	感染症および寄生虫症	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ ONGOING	-	53	Y/N	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovering /Resolving
			浮動性めまい /DIZZINESS	神経系障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	100	77	Y/N	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
			背部痛/BACK PAIN	筋骨格系および結合組織障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	141	120	Y/N	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

Abbreviations: AESI = Adverse Event of Special Interest. TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[a]Adverse events are coded in MedDRA v26.1. * indicates the AE is the side effect from COVID-19 vaccine.
[b]Duration = end date - start date + 1. (Derive if outcome date is not ongoing.)
[c]Study day = (AE start date - start date of IMP administration in the treatment period) + 1**.
**Plus 1 if AE start date is on the same day as or later than start date of the IMP administration in the treatment period: Otherwise, do not plus 1.
[d]Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1 = Death; 2 = Life-threatening; 3 = Significant Disability; 4 = Hospitalization; 5 = Congenital anomaly or birth defect; 6 = Other medically important event.
Note: "Difficult to treat with statins" = "Statin intolerance" or "Have concerns about treatment with statins".

CT-9.2
Listing of Serious Adverse Events Other Than Death
(Safety Analysis Set)

Treatment Group	Subject ID	Age/Sex/ Race/ Statin Response	AE(MedDRA PT[a]/ Verbatim term)	System Organ Class	AE start date/ AE end date	Duration (days)[b]	Study day[c]	TEAE/AESI (Specify)	Serious[d]	IMP causality	Severity	Action regarding IMP	Outcome
New Subject	[redacted]	6[redacted]/M/ASIAN/ Difficult to treat with statins	気管支炎 /BRONCHITIS	感染症および寄生虫症	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	57	120	Y/N	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
			動悸 /PALPITATIONS	心臓障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	22	155	Y/N	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
			上咽頭炎/COMMON COLD	感染症および寄生虫症	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	1	316	Y/N	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
	[redacted]	8[redacted]/F/ASIAN/ Inadequate response to statins	浮動性めまい /DIZZINESS	神経系障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ ONGOING	-	12	Y/N	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovering /Resolving
			動悸/PALPITATION	心臓障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	1	12	Y/N	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

Abbreviations: AESI = Adverse Event of Special Interest. TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[a]Adverse events are coded in MedDRA v26.1. * indicates the AE is the side effect from COVID-19 vaccine.
[b]Duration = end date - start date + 1. (Derive if outcome date is not ongoing.)
[c]Study day = (AE start date - start date of IMP administration in the treatment period) + 1**.
**Plus 1 if AE start date is on the same day as or later than start date of the IMP administration in the treatment period: Otherwise, do not plus 1.
[d]Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1 = Death; 2 = Life-threatening; 3 = Significant Disability; 4 = Hospitalization; 5 = Congenital anomaly or birth defect; 6 = Other medically important event.
Note: "Difficult to treat with statins" = "Statin intolerance" or "Have concerns about treatment with statins".

CT-9.2
Listing of Serious Adverse Events Other Than Death
(Safety Analysis Set)

Treatment Group	Subject ID	Age/Sex/ Race/ Statin Response	AE(MedDRA PT[a]/ Verbatim term)	System Organ Class	AE start date/ AE end date	Duration (days)[b]	Study day[c]	TEAE/AESI (Specify)	Serious[d]	IMP causality	Severity	Action regarding IMP	Outcome
New Subject	[redacted]	8[redacted]/F/ASIAN/ Inadequate response to statins	筋力低下/WEAKNESS OF LEFT LOWER LIMB	筋骨格系および結合組織障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ ONGOING	-	29	Y/Y (Muscular disorder)	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovering /Resolving
			認知症/DEMENTIA	神経系障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ ONGOING	-	33	Y/N	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Not Recovered/ Not Resolved
			筋力低下 /TEMPORARY LOWER EXTREMITIES WEAKNESS	筋骨格系および結合組織障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	6	59	Y/Y (Muscular disorder)	Y (4)	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
			胸部不快感/CHEST DISCOMFORT	一般・全身障害および投与部位の状態	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	1	66	Y/N	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
	[redacted]	6[redacted]/M/ASIAN/ Inadequate response to statins	咳嗽/COUGH	呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	12	311	Y/N	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

Abbreviations: AESI = Adverse Event of Special Interest. TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[a]Adverse events are coded in MedDRA v26.1. * indicates the AE is the side effect from COVID-19 vaccine.
[b]Duration = end date - start date + 1. (Derive if outcome date is not ongoing.)
[c]Study day = (AE start date - start date of IMP administration in the treatment period) + 1**.
**Plus 1 if AE start date is on the same day as or later than start date of the IMP administration in the treatment period: Otherwise, do not plus 1.
[d]Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1 = Death; 2 = Life-threatening; 3 = Significant Disability; 4 = Hospitalization; 5 = Congenital anomaly or birth defect; 6 = Other medically important event.
Note: "Difficult to treat with statins" = "Statin intolerance" or "Have concerns about treatment with statins".

CT-9.2
Listing of Serious Adverse Events Other Than Death
(Safety Analysis Set)

Treatment Group	Subject ID	Age/Sex/ Race/ Statin Response	AE(MedDRA PT[a]/ Verbatim term)	System Organ Class	AE start date/ AE end date	Duration (days)[b]	Study day[c]	TEAE/AESI	Serious[d] (Specify)	IMP causality	Severity	Action regarding IMP	Outcome
New Subject	[redacted]	6[redacted]/M/ASIAN/ Inadequate response to statins	気胸 /PNEUMOTHORAX	呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	13	359	Y/N	Y (4)	Not Related	Moderate	Not Applicable	Recovered/ Resolved
	[redacted]	7[redacted]/F/ASIAN/ Difficult to treat with statins	白内障/CATARACT	眼障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	147	198	Y/N	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
			白内障/CATARACT	眼障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	15	344	Y/N	Y (4)	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
	[redacted]	7[redacted]/M/ASIAN/ Difficult to treat with statins	眼瞼下垂/EYELID PTOSIS(BOTH EYES)	眼障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	28	246	Y/N	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
			眼瞼下垂/EYELID PTOSIS(BOTH EYES)	眼障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	100	273	Y/N	Y (4)	Not Related	Moderate	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

Abbreviations: AESI = Adverse Event of Special Interest. TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[a]Adverse events are coded in MedDRA v26.1. * indicates the AE is the side effect from COVID-19 vaccine.
[b]Duration = end date - start date + 1. (Derive if outcome date is not ongoing.)
[c]Study day = (AE start date - start date of IMP administration in the treatment period) + 1**.
**Plus 1 if AE start date is on the same day as or later than start date of the IMP administration in the treatment period: Otherwise, do not plus 1.
[d]Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1 = Death; 2 = Life-threatening; 3 = Significant Disability; 4 = Hospitalization; 5 = Congenital anomaly or birth defect; 6 = Other medically important event.
Note: "Difficult to treat with statins" = "Statin intolerance" or "Have concerns about treatment with statins".

CT-9.2
Listing of Serious Adverse Events Other Than Death
(Safety Analysis Set)

Treatment Group	Subject ID	Age/Sex/ Race/ Statin Response	AE(MedDRA PT[a]/ Verbatim term)	System Organ Class	AE start date/ AE end date	Duration (days)[b]	Study day[c]	TEAE/AESI (Specify)	Serious[d]	IMP causality	Severity	Action regarding IMP	Outcome
New Subject	[redacted]	7[redacted]/M/ASIAN/ Difficult to treat with statins	白内障 /CATARACT(BOTH EYES)	眼障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ ONGOING	-	300	Y/N	N	Not Related	Moderate	Dose Not Changed	Not Recovered/ Not Resolved
			胆管炎 /CHOLANGITIS	肝胆道系障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-	2	342	Y/N	N	Not Related	Moderate	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
			胆管炎 /CHOLANGITIS	肝胆道系障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-	64	343	Y/N	Y (4)	Not Related	Moderate	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
			表皮融解 /EPIDERMOLYSIS OF THE BUTTOCKS	皮膚および皮下組織障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ ONGOING	-	348	Y/N	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Not Recovered/ Not Resolved
	[redacted]	7[redacted]/M/ASIAN/ Inadequate response to statins	糖尿病/WORSENING OF DIABETES	代謝および栄養障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ ONGOING	-	71	Y/Y (New onset or worsening diabetes mellitus)	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Not Recovered/ Not Resolved

Abbreviations: AESI = Adverse Event of Special Interest. TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[a]Adverse events are coded in MedDRA v26.1. * indicates the AE is the side effect from COVID-19 vaccine.
[b]Duration = end date - start date + 1. (Derive if outcome date is not ongoing.)
[c]Study day = (AE start date - start date of IMP administration in the treatment period) + 1**.
**Plus 1 if AE start date is on the same day as or later than start date of the IMP administration in the treatment period: Otherwise, do not plus 1.
[d]Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1 = Death; 2 = Life-threatening; 3 = Significant Disability; 4 = Hospitalization; 5 = Congenital anomaly or birth defect; 6 = Other medically important event.
Note: "Difficult to treat with statins" = "Statin intolerance" or "Have concerns about treatment with statins".

CT-9.2
Listing of Serious Adverse Events Other Than Death
(Safety Analysis Set)

Treatment Group	Subject ID	Age/Sex/ Race/ Statin Response	AE(MedDRA PT[a]/ Verbatim term)	System Organ Class	AE start date/ AE end date	Duration (days)[b]	Study day[c]	TEAE/AESI (Specify)	Serious[d]	IMP causality	Severity	Action regarding IMP	Outcome
New Subject	[redacted]	7[redacted]/M/ASIAN/ Inadequate response to statins	大腸ポリープ/LARGE INTESTINE POLYP	胃腸障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ ONGOING	-	296	Y/N	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Not Recovered/ Not Resolved
			軟骨新生物 /WORSENING OF LEFT MIDDLE FINGER CARTILAGE TUMOR	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	25	369	Y/N	Y (4)	Not Related	Mild	Not Applicable	Recovered/ Resolved
			処置による疼痛 /POSTOPERATIVE PAIN	傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	8	377	Y/N	N	Not Related	Mild	Not Applicable	Recovered/ Resolved

Abbreviations: AESI = Adverse Event of Special Interest. TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[a]Adverse events are coded in MedDRA v26.1. * indicates the AE is the side effect from COVID-19 vaccine.
[b]Duration = end date - start date + 1. (Derive if outcome date is not ongoing.)
[c]Study day = (AE start date - start date of IMP administration in the treatment period) + 1**.
**Plus 1 if AE start date is on the same day as or later than start date of the IMP administration in the treatment period: Otherwise, do not plus 1.
[d]Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1 = Death; 2 = Life-threatening; 3 = Significant Disability; 4 = Hospitalization; 5 = Congenital anomaly or birth defect; 6 = Other medically important event.
Note: "Difficult to treat with statins" = "Statin intolerance" or "Have concerns about treatment with statins".
<資料番号5.3.5.2-01：CT-9.2>

表 2.7.4.7.1-6

Listing 4
Listing of Discontinuations Due to Adverse Events
(Safety Analysis Set)

Treatment group	Study/ Subject ID	Age/Sex/ Race/ Statin response	AE (MedDRA PT[a]/Verbatim term)	System Organ Class	AE start date/ AE end date	Duration (days)[b]	Study day[c]	TEAE/ AESI (specify)	Serious[d]	IMP causality	Severity	Action regarding IMP	Outcome
Bempedoic Acid 60 mg	346-102-00 001/ [redacted]	5[redacted]/M/ Asian/ Inadequate response to statins	節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（ＭＡＬＴ型）/MALT LYMPHOMA	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	20[redacted]/ Ongoing	-	1	Y/ N	N	Not related	Moderate	Drug withdrawn	Recovering/Resolving
			歯周炎 /CHRONIC PERIODONTITIS	感染症および寄生虫症	20[redacted]/ 20[redacted]	-	-	Y/ N	N	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/Resolved
Bempedoic Acid 180 mg	346-102-00 001/ [redacted]	7[redacted]/F/ Asian/ Inadequate response to statins	血中クレアチンホスホキナーゼ増加/CK INCREASED	臨床検査	20[redacted]/ 20[redacted]	32	27	Y/ Y (Muscular disorder)	N	Related	Mild	Drug withdrawn	Recovered/Resolved
			血中乳酸脱水素酵素増加 /LDH INCREASED	臨床検査	20[redacted]/ 20[redacted]	32	27	Y/ N	N	Related	Mild	Drug withdrawn	Recovered/Resolved

Abbreviations: AESI = Adverse Event of Special Interest. TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[a] Adverse events are coded in MedDRA/J v26.1.
[b] Duration = AE end date - AE start date + 1 (Derive if outcome date is not ongoing).
[c] Study day = (AE start date - start date of IMP administration in the treatment period) + 1**. **Plus 1 if AE start date is on the same day as or later than start date of the IMP administration in the treatment period: Otherwise, do not plus 1.
[d] Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1 = Death; 2 = Life-threatening; 3 = Significant Disability; 4 = Hospitalization; 5 = Congenital anomaly or birth defect; 6 = Other medically important event.
Program: listing 1.sas Output: listing 4 rtf Runtime: 20[redacted] 9:41
<資料番号5.3.5.3-02：Listing 4>

表 2.7.4.7.1-6

Listing 4
Listing of Discontinuations Due to Adverse Events
(Safety Analysis Set)

Treatment group	Study/ Subject ID	Age/Sex/ Race/ Statin response	AE (MedDRA PT[a]/Verbatim term)	System Organ Class	AE start date/ AE end date	Duration (days)[b]	Study day[c]	TEAE/ AESI (specify)	Serious[d]	IMP causality	Severity	Action regarding IMP	Outcome
	346-102-00001/ [redacted]	7[redacted]/F/ Asian/ Statin intolerance	体位性めまい /DIZZINESS ON STANDING UP	神経系障害	20[redacted]/ 20[redacted]	73	15	Y/ N	N	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/Resolved
			頭痛 /HEADACHES	神経系障害	20[redacted]/ 20[redacted]	3	21	Y/ N	N	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/Resolved
			腹部不快感 /STOMACH DISCOMFORT	胃腸障害	20[redacted]/ Ongoing	-	27	Y/ N	N	Related	Mild	Drug withdrawn	Not recovered/Not resolved
			肝機能異常 /HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	肝胆道系障害	20[redacted]/ 20[redacted]	59	29	Y/ Y (Hepatic disorder)	N	Related	Mild	Drug withdrawn	Recovered/Resolved
			高尿酸血症 /WORSENING OF HYPERURICEMIA	代謝および栄養障害	20[redacted]/ 20[redacted]	59	29	Y/ Y (Increased Uric Acid)	N	Related	Mild	Drug withdrawn	Recovered/Resolved

Abbreviations: AESI = Adverse Event of Special Interest. TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[a] Adverse events are coded in MedDRA/J v26.1.
[b] Duration = AE end date - AE start date + 1 (Derive if outcome date is not ongoing).
[c] Study day = (AE start date - start date of IMP administration in the treatment period) + 1**. **Plus 1 if AE start date is on the same day as or later than start date of the IMP administration in the treatment period: Otherwise, do not plus 1.
[d] Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1 = Death; 2 = Life-threatening; 3 = Significant Disability; 4 = Hospitalization; 5 = Congenital anomaly or birth defect; 6 = Other medically important event.
Program: listing 1.sas Output: listing 4 rtf Runtime: 20[redacted] 9:41
<資料番号5.3.5.3-02：Listing 4>

表 2.7.4.7.1-6

Listing 4
Listing of Discontinuations Due to Adverse Events
(Safety Analysis Set)

Treatment group	Study/ Subject ID	Age/Sex/ Race/ Statin response	AE (MedDRA PT[a]/Verbatim term)	System Organ Class	AE start date/ AE end date	Duration (days)[b]	Study day[c]	TEAE/ AESI (specify)	Serious[d]	IMP causality	Severity	Action regarding IMP	Outcome
			胃炎/ACUTE GASTRITIS	胃腸障害	20[redacted]/ 20[redacted]	12	31	Y/ N	N	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/Resolved
			腎機能障害/RENAL FUNCTION AGGRAVATED	腎および尿路障害	20[redacted]/ 20[redacted]	45	43	Y/ Y (Renal disorders)	N	Related	Mild	Drug withdrawn	Recovered/Resolved
			好酸球数増加/EOSINOPHIL COUNT INCREASED	臨床検査	20[redacted]/ 20[redacted]	8	57	Y/ N	N	Not related	Mild	Not applicable	Recovered/Resolved
			出血性膀胱炎/CYSTITIS HAEMORRHAGIC	腎および尿路障害	20[redacted]/ Ongoing	-	86	Y/ N	N	Not related	Mild	Not applicable	Not recovered/Not resolved
	346-102-00002/ [redacted]	7[redacted]/F/ Asian/ Statin intolerance	そう痒症/ITCH	皮膚および皮下組織障害	20[redacted]/ Ongoing	-	-4	N/ N	N	Not related	Mild	Dose not changed	Not recovered/Not resolved

Abbreviations: AESI = Adverse Event of Special Interest. TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[a] Adverse events are coded in MedDRA/J v26.1.
[b] Duration = AE end date - AE start date + 1 (Derive if outcome date is not ongoing).
[c] Study day = (AE start date - start date of IMP administration in the treatment period) + 1**. **Plus 1 if AE start date is on the same day as or later than start date of the IMP administration in the treatment period: Otherwise, do not plus 1.
[d] Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1 = Death; 2 = Life-threatening; 3 = Significant Disability; 4 = Hospitalization; 5 = Congenital anomaly or birth defect; 6 = Other medically important event.
Program: listing 1.sas Output: listing 4 rtf Runtime: 20[redacted] 9:41
<資料番号5.3.5.3-02：Listing 4>

表 2.7.4.7.1-6

Listing 4
Listing of Discontinuations Due to Adverse Events
(Safety Analysis Set)

Treatment group	Study/ Subject ID	Age/Sex/ Race/ Statin response	AE (MedDRA PT[a]/Verbatim term)	System Organ Class	AE start date/ AE end date	Duration (days)[b]	Study day[c]	TEAE/ AESI (specify)	Serious[d]	IMP causality	Severity	Action regarding IMP	Outcome
			関節痛/LIMB JOINT PAIN	筋骨格系および結合組織障害	20[redacted]/ Ongoing	-	16	Y/ N	N	Related	Moderate	Drug withdrawn	Not recovered/Not resolved
Placebo	346-102-00001/ [redacted]	6[redacted]/F/ Asian/ Inadequate response to statins	関節周囲炎/PERIARTHRITIS SCAPULOHUMERALIS	筋骨格系および結合組織障害	20[redacted]/ Ongoing	-	9	Y/ N	N	Not related	Moderate	Drug withdrawn	Recovering/Resolving
	346-102-00002/ [redacted]	5[redacted]/F/ Asian/ Inadequate response to statins	肝機能異常/HEPATIC DISFUNCTION	肝胆道系障害	20[redacted]/ Ongoing	-	57	Y/ Y (Hepatic disorder)	N	Related	Moderate	Drug withdrawn	Not recovered/Not resolved
			蕁麻疹/URTICARIA ON THE CHEST	皮膚および皮下組織障害	20[redacted]/ 20[redacted]	4	57	Y/ N	N	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/Resolved

Abbreviations: AESI = Adverse Event of Special Interest. TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[a] Adverse events are coded in MedDRA/J v26.1.
[b] Duration = AE end date - AE start date + 1 (Derive if outcome date is not ongoing).
[c] Study day = (AE start date - start date of IMP administration in the treatment period) + 1**. **Plus 1 if AE start date is on the same day as or later than start date of the IMP administration in the treatment period: Otherwise, do not plus 1.
[d] Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1 = Death; 2 = Life-threatening; 3 = Significant Disability; 4 = Hospitalization; 5 = Congenital anomaly or birth defect; 6 = Other medically important event.
Program: listing 1.sas Output: listing 4 rtf Runtime: 20[redacted] 9:41
<資料番号5.3.5.3-02：Listing 4>

表 2.7.4.7.1-6

Listing 4
Listing of Discontinuations Due to Adverse Events
(Safety Analysis Set)

Treatment group	Study/ Subject ID	Age/Sex/ Race/ Statin response	AE (MedDRA PT[a]/Verbatim term)	System Organ Class	AE start date/ AE end date	Duration (days)[b]	Study day[c]	TEAE/ AESI (specify)	Serious[d]	IMP causality	Severity	Action regarding IMP	Outcome
			上咽頭炎 /COMMON COLD	感染症および寄生虫症	20[redacted]/ Ongoing	-	85	Y/ N	N	Not related	Mild	Not applicable	Not recovered/Not resolved

Abbreviations: AESI = Adverse Event of Special Interest. TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[a] Adverse events are coded in MedDRA/J v26.1.
[b] Duration = AE end date - AE start date + 1 (Derive if outcome date is not ongoing).
[c] Study day = (AE start date - start date of IMP administration in the treatment period) + 1**. **Plus 1 if AE start date is on the same day as or later than start date of the IMP administration in the treatment period: Otherwise, do not plus 1.
[d] Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1 = Death; 2 = Life-threatening; 3 = Significant Disability; 4 = Hospitalization; 5 = Congenital anomaly or birth defect; 6 = Other medically important event.
Program: listing 1.sas Output: listing 4 rtf Runtime: 20[redacted] 9:41
<資料番号5.3.5.3-02：Listing 4>

CT-9.3
Listing of Discontinuations Due to Adverse Events
(Safety Analysis Set)

Treatment Group	Subject ID	Age/Sex/ Race/ Statin Response	AE(MedDRA PT[a]/ Verbatim term)	System Organ Class	AE start date/ AE end date	Duration (days)[b]	Study day[c]	TEAE/AESI (Specify)	Serious[d]	IMP causality	Severity	Action regarding IMP	Outcome
New Subject	[redacted]	6[redacted]/M/ASIAN/ Difficult to treat with statins	高尿酸血症 /WORSENING HYPERURICEMIA	代謝および栄養障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	106	57	Y/Y (Increased Uric Acid)	N	Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
			痛風/GOUT	代謝および栄養障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	20	138	Y/Y (Increased Uric Acid)	N	Related	Moderate	Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved
	[redacted]	7[redacted]/M/ASIAN/ Inadequate response to statins	高尿酸血症 /HYPERURICAEMIA	代謝および栄養障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	64	106	Y/Y (Increased Uric Acid)	N	Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
			高トリグリセリド血症/WORSENING OF HYPERTRIGLYCERIDAEMIA	代謝および栄養障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	29	141	Y/N	N	Related	Mild	Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved
			下痢/DIARRHOEA	胃腸障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	1	166	Y/N	N	Not Related	Mild	Not Applicable	Recovered/ Resolved
	[redacted]	5[redacted]/F/ASIAN/ Difficult to treat with statins	肝機能異常 /HEPATIC DYSFUNCTION	肝胆道系障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	57	29	Y/Y (Hepatic disorder)	N	Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

Abbreviations: AESI = Adverse Event of Special Interest. TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[a]Adverse events are coded in MedDRA v26.1. * indicates the AE is the side effect from COVID-19 vaccine.
[b]Duration = end date - start date + 1. (Derive if outcome date is not ongoing.)
[c]Study day = (AE start date - start date of IMP administration in the treatment period) + 1**.
**Plus 1 if AE start date is on the same day as or later than start date of the IMP administration in the treatment period: Otherwise, do not plus 1.
[d]Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1 = Death; 2 = Life-threatening; 3 = Significant Disability; 4 = Hospitalization; 5 = Congenital anomaly or birth defect; 6 = Other medically important event.
Note: "Difficult to treat with statins" = "Statin intolerance" or "Have concerns about treatment with statins".

PROGRAM: CT_9_3.sas

RUN: [redacted]20[redacted] 02:17

CT-9.3
Listing of Discontinuations Due to Adverse Events
(Safety Analysis Set)

Treatment Group	Subject ID	Age/Sex/ Race/ Statin Response	AE(MedDRA PT[a]/ Verbatim term)	System Organ Class	AE start date/ AE end date	Duration (days)[b]	Study day[c]	TEAE/AESI (Specify)	Serious[d]	IMP causality	Severity	Action regarding IMP	Outcome
New Subject	[redacted]	5[redacted]/F/ASIAN/ Difficult to treat with statins	高尿酸血症 /HYPERURICEMIA	代謝および栄養障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	71	29	Y/Y (Increased Uric Acid)	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
			血中クレアチンホスホキナーゼ増加 /ELEVATION IN CREATINE KINASE	臨床検査	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ ONGOING	-	85	Y/Y (Muscular disorder)	N	Related	Mild	Dose Not Changed	Not Recovered/ Not Resolved
			肝機能異常 /HEPATIC DYSFUNCTION	肝胆道系障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ ONGOING	-	85	Y/Y (Hepatic disorder)	N	Related	Moderate	Drug Withdrawn	Not Recovered/ Not Resolved
	[redacted]	8[redacted]/F/ASIAN/ Difficult to treat with statins	脱水/DEHYDRATION	代謝および栄養障害	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	33	30	Y/N	N	Related	Moderate	Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved
	[redacted]	6[redacted]/M/ASIAN/ Inadequate response to statins	上気道感染/UPPER RESPIRATORY INFECTION	感染症および寄生虫症	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	6	117	Y/N	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
			ＣＯＶＩＤ－１９ /COVID-19	感染症および寄生虫症	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	5	356	Y/N	N	Not Related	Mild	Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved

Abbreviations: AESI = Adverse Event of Special Interest. TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[a]Adverse events are coded in MedDRA v26.1. * indicates the AE is the side effect from COVID-19 vaccine.
[b]Duration = end date - start date + 1. (Derive if outcome date is not ongoing.)
[c]Study day = (AE start date - start date of IMP administration in the treatment period) + 1**.
**Plus 1 if AE start date is on the same day as or later than start date of the IMP administration in the treatment period: Otherwise, do not plus 1.
[d]Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1 = Death; 2 = Life-threatening; 3 = Significant Disability; 4 = Hospitalization; 5 = Congenital anomaly or birth defect; 6 = Other medically important event.
Note: "Difficult to treat with statins" = "Statin intolerance" or "Have concerns about treatment with statins".

CT-9.3
Listing of Discontinuations Due to Adverse Events
(Safety Analysis Set)

Treatment Group	Subject ID	Age/Sex/ Race/ Statin Response	AE(MedDRA PT[a]/ Verbatim term)	System Organ Class	AE start date/ AE end date	Duration (days)[b]	Study day[c]	TEAE/AESI (Specify)	Serious[d]	IMP causality	Severity	Action regarding IMP	Outcome
New Subject	[redacted]	6[redacted]/F/ASIAN/ Inadequate response to statins	肝機能検査値上昇 /LIVER FUNCTION TEST INCREASED	臨床検査	20[redacted]-[redacted]-[redacted]/ ONGOING	-	64	Y/Y (Hepatic disorder)	N	Related	Mild	Drug Withdrawn	Recovering /Resolving

Abbreviations: AESI = Adverse Event of Special Interest. TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
[a]Adverse events are coded in MedDRA v26.1. * indicates the AE is the side effect from COVID-19 vaccine.
[b]Duration = end date - start date + 1. (Derive if outcome date is not ongoing.)
[c]Study day = (AE start date - start date of IMP administration in the treatment period) + 1**.
**Plus 1 if AE start date is on the same day as or later than start date of the IMP administration in the treatment period: Otherwise, do not plus 1.
[d]Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1 = Death; 2 = Life-threatening; 3 = Significant Disability; 4 = Hospitalization; 5 = Congenital anomaly or birth defect; 6 = Other medically important event.
Note: "Difficult to treat with statins" = "Statin intolerance" or "Have concerns about treatment with statins".
<資料番号5.3.5.2-01：CT-9.3>

2.7.4.7.2　　海外試験の表

表 2.7.4.7.2-1　　死亡及び重篤な有害事象の一覧：海外第III相Pivotal試験

	試験番号	添付資料番号	治験総括報告書中の掲載箇所
死亡	1002-047	5.3.5.1-03	Listing 16.2.7.6
	1002-040	5.3.5.1-04	Listing 16.2.7.5
	1002-046	5.3.5.1-05	Listing 16.2.8.5
	1002-048	5.3.5.1-06	Listing 16.2.8.5
重篤な有害事象	1002-047	5.3.5.1-03	Listing 16.2.7.3
	1002-040	5.3.5.1-04	Listing 16.2.7.2
	1002-046	5.3.5.1-05	Listing 16.2.8.2
	1002-048	5.3.5.1-06	Listing 16.2.8.2

表 2.7.4.7.2-2　　重篤な有害事象の一覧：海外第II相試験全体

試験番号	添付資料番号	治験総括報告書中の掲載箇所
1002-014	5.3.5.1-08	Listing 16.2.7.2
1002-006	5.3.5.1-09	Appendix 16.2.7.2
1002-003	5.3.5.1-10	Appendix 16.2.7.2
1002-008	5.3.5.1-11	Listing 16.2.7.2
1002-038	5.3.5.1-12	Listing 16.2.7.2
1002-009	5.3.5.1-13	Listing 16.2.7.2
1002-039	5.3.5.1-14	Listing 16.2.7.2
1002-007	5.3.4.2-01	Appendix 16.2.7.2
1002-035	5.3.4.2-02	Listing 16.2.7-2
1002-005	5.3.5.4-01	Appendix 16.2.7.2