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）

2.7.5 参考文献

大塚製薬株式会社

2.7.5　参考文献

2.7.5.1　2.7.1章の参考文献

該当なし

2.7.5.2　2.7.2章の参考文献

2.7.2.6 参考文献を参照

2.7.5.3　2.7.3章の参考文献

2.7.3.7 参考文献を参照

2.7.5.4　2.7.4章の参考文献

該当なし

ネクセトール錠180 mg

第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）

2.7.6 個々の試験のまとめ

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 6

2.7.6 個々の試験のまとめ 11

2.7.6.1 生物薬剤学試験 23

2.7.6.1.1 錠剤（Formulation 1）及びカプセル剤間の相対的バイオアベイラビリティ並びに錠剤（Formulation 1）の食事の影響を検討した試験（外国人：1002-016試験，添付資料番号5.3.1.1-01）【参考資料】 23

2.7.6.1.2 市販予定錠剤（Formulation 2）及び治験用錠剤（Formulation 1）間の生物学的同等性試験（外国人：1002-062試験，添付資料番号5.3.1.2-01）【参考資料】 32

2.7.6.1.3 治験用錠剤（Formulation 1及びFormulation 2A）間の生物学的同等性試験（外国人：1002-036試験，添付資料番号5.3.1.2-02）【参考資料】 41

2.7.6.2 臨床薬物動態試験 48

2.7.6.2.1 単回投与試験（2.5 mg，10 mg，45 mg，125 mg，250 mg）（外国人：1002-001試験，添付資料番号5.3.3.1-01）【参考資料】 48

2.7.6.2.2 ^{14}C-ETC-1002を用いたマスバランス試験（外国人：1002-011試験，添付資料番号5.3.3.1-02）【参考資料】 55

2.7.6.2.3 授乳中の健康女性を対象とした乳汁移行性試験（外国人：1002FDC-075試験，添付資料番号5.3.3.1-03）【参考資料】 61

2.7.6.2.4 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）（日本人及び外国人：1002-063試験，添付資料番号5.3.3.3-01）【評価資料】 71

2.7.6.2.5 腎機能障害患者を対象とした単回投与試験（外国人：1002-023試験，添付資料番号5.3.3.3-02）【参考資料】 89

2.7.6.2.6 肝機能障害患者を対象とした単回投与試験（外国人：1002-032試験，添付資料番号5.3.3.3-03）【参考資料】 99

2.7.6.2.7 透析中の末期腎不全患者を対象とした単回投与試験（外国人：1002-071試験，添付資料番号5.3.3.3-04）【参考資料】 108

2.7.6.2.8 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）（外国人：1002-012試験，添付資料番号5.3.3.4-01）【参考資料】 121

2.7.6.2.9 経口避妊薬との薬物相互作用試験（外国人：1002-017試験，添付資料番号5.3.3.4-02）【参考資料】 127

2.7.6.2.10 プロベネシドとの薬物相互作用試験（外国人：1002-031試験，添付資料番号5.3.3.4-03）【参考資料】 136
2.7.6.2.11 高用量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）（外国人：1002-037試験，添付資料番号5.3.3.4-04）【参考資料】 142
2.7.6.2.12 エゼチミブとの薬物相互作用試験（外国人：1002FDC-049試験，添付資料番号5.3.3.4-05）【参考資料】 153
2.7.6.3 臨床薬力学試験 162
2.7.6.3.1 QT/QTc評価試験（外国人：1002-022試験，添付資料番号5.3.4.1-01）【参考資料】 162
2.7.6.3.2 反復投与試験（20 mg，60 mg，100 mg，120 mg）（外国人：1002-002試験，添付資料番号5.3.4.1-02）【参考資料】 182
2.7.6.3.3 反復投与試験（140 mg，180 mg，220 mg）（外国人：1002-004試験，添付資料番号5.3.4.1-03）【参考資料】 189
2.7.6.3.4 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（外国人：1002-007試験，添付資料番号5.3.4.2-01）【参考資料】 194
2.7.6.3.5 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（外国人：1002-035試験，添付資料番号5.3.4.2-02）【参考資料】 204
2.7.6.3.6 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（外国人：1002-013試験，添付資料番号5.3.4.2-03）【参考資料】 215
2.7.6.4 有効性及び安全性試験 226
2.7.6.4.1 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（日本人：346-102-00002試験，添付資料番号5.3.5.1-01）【評価資料】 226
2.7.6.4.2 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（日本人：346-102-00001試験，添付資料番号5.3.5.1-02）【評価資料】 241
2.7.6.4.3 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（外国人：1002-047試験，添付資料番号5.3.5.1-03）【参考資料】 270
2.7.6.4.4 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（外国人：1002-040試験，添付資料番号5.3.5.1-04）【参考資料】 284

2.7.6.4.5 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（外国人：1002-046試験，添付資料番号5.3.5.1-05）【参考資料】 297
2.7.6.4.6 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（外国人：1002-048試験，添付資料番号5.3.5.1-06）【参考資料】 307
2.7.6.4.7 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（外国人：1002-043試験，添付資料番号5.3.5.1-07）【参考資料】 316
2.7.6.4.8 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（外国人：1002-014試験，添付資料番号5.3.5.1-08）【参考資料】 334
2.7.6.4.9 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（外国人：1002-006試験，添付資料番号5.3.5.1-09）【参考資料】 346
2.7.6.4.10 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（外国人：1002-003試験，添付資料番号5.3.5.1-10）【参考資料】 355
2.7.6.4.11 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（外国人：1002-008試験，添付資料番号5.3.5.1-11）【参考資料】 363
2.7.6.4.12 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（外国人：1002-038試験，添付資料番号5.3.5.1-12）【参考資料】 374
2.7.6.4.13 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（外国人：1002-009試験，添付資料番号5.3.5.1-13）【参考資料】 381
2.7.6.4.14 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（外国人：1002-039試験，添付資料番号5.3.5.1-14）【参考資料】 390
2.7.6.4.15 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（日本人：346-102-00003試験，添付資料番号5.3.5.2-01）【評価資料】 399
2.7.6.4.16 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（外国人：1002-050試験，添付資料番号5.3.5.2-02）【参考資料】 415
2.7.6.4.17 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（外国人：

1002-005試験，添付資料番号5.3.5.4-01）【参考資料】 428
2.7.6.5 引用文献 437

略号一覧

略号	省略していない表現
%Ae(feces)	Amount excreted in feces presented as a percentage of the radioactive dose administered　糞中排泄率
%Ae(total)	Amount excreted in total (urine and feces combined) presented as a percentage of the radioactive dose administered　尿糞中排泄率
%Ae(urine)	Amount excreted in urine presented as a percentage of the radioactive dose administered　尿中排泄率
$\%AUC_{extrap}$	Percent of AUC extrapolated to infinity　AUCinfに対する外挿部分の比率
ABPM	Ambulatory blood pressure monitoring　24時間自由行動下血圧測定
A_{dial}	Cumulative amount recovered in the dialysate　累積透析液中回収量
AE	Adverse event　有害事象
Ae	Amount of parent compound excreted in urine　未変化体の尿中排泄量
Ae_{24}	Amount excreted in the urine unchanged from 0 to 24 hours　投与後0時間から24時間までの未変化体の尿中排泄量
Ae%	Percent of dose excreted in urine for parent compound　未変化体の尿中排泄率
$Ae\%_m$	Percent of dose excreted in urine unchanged for metabolite　代謝物の尿中排泄率
Ae(feces)	Amount excreted in feces　糞中排泄量
Ae(total)	Amount excreted in total (urine and feces combined)　尿糞中排泄量
Ae(urine)	Amount excreted in urine　尿中排泄量
Ae_{12}	Amount excreted in the urine unchanged from 0 to 12 hours　投与後0時間から12時間までの未変化体の尿中排泄量
Ae_m	Amount of compound excreted in urine for metabolite　代謝物の尿中排泄量
AESI	Adverse event of special interest　特に注目すべき有害事象
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome　後天性免疫不全症候群
ALT	Alanine aminotransferase　アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance　共分散分析
ANOVA	Analysis of variance　分散分析
apo A1	Apolipoprotein A1　アポリポ蛋白A1
apo B	Apolipoprotein B　アポリポ蛋白B
apo C3	Apolipoprotein C3　アポリポ蛋白C3
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
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	Percentage of AUC(0-inf) extrapolated beyond the last measured time point　AUC(0-inf)に対する最終測定可能時間から無限大時間までの濃度 - 時間曲線下面積の比率
$AUC_{(0\text{-}last)}$	Area under the concentration-time curve from time zero to the last measured time point　投与後0時間から最終測定可能時間までの濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}2\ hours}$	AUC from time zero to 2 hours　2時間までのAUC
$AUC_{0\text{-}24}$	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours　投与後0時間から24時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}4\ hours}$	AUC from time zero to 4 hours　4時間までのAUC
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the plasma concentration-time curve until the final time with a measurable concentration　投与後0時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{12}	AUC from time zero to 12 hours　12時間までのAUC
AUC_2	AUC from time zero to 2 hours　2時間までのAUC

略号	省略していない表現
AUC_{24}	AUC from time zero to 24 hours　24時間までのAUC
$AUC_{24, u}$	AUC24 for unbound drug　非結合型薬物のAUC24
$AUC_{24(milk)}$	Area under the breast milk concentration-time curve over the 24-hour collection interval　24時間の採取期間における乳汁中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_4	AUC from time zero to 4 hours　4時間までのAUC
AUC_d	AUC from the start to the end of the dialysis period　透析開始時点から終了時点までのAUC
$AUC_{d,a}$	Arterial AUCd calculated from arterial concentrations (Line In)　動脈側濃度（動脈ライン）から算出した動脈AUC_d
$AUC_{d,v}$	Venous AUCd calculated from venous concentrations (Line Out)　静脈側濃度（静脈ライン）から算出した静脈AUC_d
AUC_{inf}	AUC from time zero to infinity　無限大時間までのAUC
$AUC_{inf, u}$	AUCinf for unbound drug　非結合型薬物のAUCinf
AUC_{last}	Area under the concentration-time curve from time zero to the last measured time point　投与後0時間から最終測定可能時間までの濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{last, u}$	AUClast for unbound drug　非結合型薬物のAUClast
$AUC_{ss, 0-24}$	Area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours at steady state 定常状態における投与後0時間から24時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{tau}	AUC over the dosing interval　1投与間隔のAUC
BA	Bempedoic acid　ベムペド酸
BL	Baseline　ベースライン
BMI	Body mass index　肥満指数
BUN	Blood urea nitrogen　血液尿素窒素
C_{24}	Concentration in sample collected 24 hours postdose or prior to the next dose　投与後24時間又は次回の投与前に採取されたサンプル中の血漿中濃度
CABG	Coronary artery bypass graft　冠動脈バイパスグラフト術
C_{avg}	Average plasma concentration　平均血漿中濃度
$C_{avg(milk)}$	Average drug concentration in breast milk　平均乳汁中濃度
CG-CrCl	CrCl estimeted by the Cockroft-Gault equation　Cockroft-Gaultの式により推算したCrCl
CGM	Continuous glucose monitoring　持続血糖モニタリング
CHD	Coronary heart disease　冠動脈心疾患
CI	Confidence interval　信頼区間
CK	Creatine kinase　クレアチンキナーゼ
$CL_{b,D}$	Dialysis clearance determined by Method 1　Method 1により決定した透析クリアランス
$CL_{b,D2}$	Dialysis clearance determined by Method 2　Method 2により決定した透析クリアランス
CL/F	Apparent oral clearance　見かけの全身クリアランス
$CL/F_{, u}$	CL/F for unbound drug　非結合型薬物のCL/F
CL/F_m	Apparent oral clearance of metabolite　代謝物の見かけの全身クリアランス
CLR	Renal clearance for parent　未変化体の腎クリアランス
CL_{Rm}	Renal clearance for metabolite　代謝物の腎クリアランス
C_{max}	Maximum blood/plasma concentration　最高血中/血漿中濃度
$C_{max(milk)}$	Maximum concentration in breast milk　最高乳汁中濃度
$C_{max, u}$	Cmax for unbound drug　非結合型薬物のCmax
C_{min}	Minimum plasma concentration　最低血漿中濃度

略号	省略していない表現
COVID-19	新型コロナウイルス感染症
CrCl	Creatinine clearance　クレアチニンクリアランス
CrCLCG	CrCL determined using the Cockcroft-Gault formula　Cockcroft-Gault式を用いたクレアチニンクリアランス
CRF	Case report form　症例報告書
$C_{ss, avg}$	Average concentration at steady state　定常状態における平均濃度
$C_{ss, max}$	Maximum concentration at steady state　定常状態における最高濃度
$C_{ss, min}$	Minimum concentration at steady state　定常状態における最低濃度
CV	Coefficient of variation　変動係数
CVD	Cardiovascular disease　心血管疾患
DC	Discontinuation　中止
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
EMA	European Medicines Agency　欧州医薬品庁
EOS	End-of-study　治験終了
ESP15228	ベムペド酸の活性代謝物
ET	Early termination　早期中止
ETC-1002	ベムペド酸の開発コード
EZE	Ezetimibe　エゼチミブ
FAS	Full analysis set　最大解析対象集団
FCDP	Fixed combination drug product　固定配合剤
FDA	Food and Drug Administration　米国食品医薬品局
FFA	Free fatty acids　遊離脂肪酸
FSH	Follicle-stimulating hormone　卵胞刺激ホルモン
FU	Follow up visit　追跡調査期の来院
f_u	Fraction of drug not bound to plasma proteins　遊離型分率
GFR	Glomerular filtration rate　糸球体濾過量
HbA1c	Hemoglobin A1c　ヘモグロビンA1c
HBsAg	Hepatitis B surface antigen　B型肝炎表面抗原
HCV	Hepatitis C virus　C型肝炎ウイルス
HD	Hemodialysis　血液透析
HDL	High-density lipoprotein　高比重リポ蛋白
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
HIV	Human immunodeficiency virus　ヒト免疫不全ウイルス
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A　3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolemia　家族性高コレステロール血症ホモ接合体
HOMA-IR	Homeostasis model assessment - insulin resistance　インスリン抵抗性指数
HOMA-β	Homeostasis model assessment - beta cell function　インスリン分泌能指数
hs-CRP	High-sensitivity C-reactive protein　高感度C反応性蛋白
IMP	Investigational medicinal product　治験薬

略号	省略していない表現
IQR	Interquartile range　四分位範囲
ITT	Intent-to-treat　治療意図に基づく
Kel	Elimination rate constant associated with the terminal phase　最終相における消失速度定数
LC/MS/MS	Liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry　液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LC-RAD	Liquid chromatography with on-line radiodetection　オンラインラジオ検出器を備えた液体クロマトグラフィー
LC-RAD-MS/MS	LC-RAD with tandem mass spectrometry　オンラインラジオ検出器を備えた液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析計
LDL	Low-density lipoprotein　低比重リポ蛋白
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol　低比重リポ蛋白コレステロール
LLN	Lower limit of normal　基準範囲の下限値
LLOQ	Lower limit of quantitation　定量下限
LLT	Lipid-lowering therapy　脂質低下療法
LOCF	Last observation carried forward　最終観測値をそれ以降の値に外挿する方法
Lp(a)	Lipoprotein(a)　リポ蛋白(a)
LS	Least squares　最小二乗
M:P比	Metabolite to parent ratio　代謝比
MACE	Major adverse cardiovascular event　主要心血管イベント
Max	Maximum　最大値
MDRD	Modification of diet in renal disease　腎臓病での食事の改善
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities　ICH国際医薬用語集
Min	Minimum　最小値
mITT	Modified intent-to-treat　修正治療意図に基づく
MMRM	Mixed-effects model with repeated measures
MW	Molecular weight　分子量
NA	Not applicable　該当せず
NC	Not calculated　算出せず
NCEP ATP-III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III　全米コレステロール教育プログラム・成人治療第3委員会
NMR	Nuclear magnetic resonance　核磁気共鳴法
NOAEL	No observed adverse effect level　無毒性量
non-HDL-C	Non-high-density lipoprotein cholesterol　非高比重リポ蛋白コレステロール
OC	Observed cases
OLA	Open-label atorvastatin　非盲検アトルバスタチン
OLE	Open-label extension　非盲検継続投与
ON 1/35	Ortho-Novum 1/35
PCI	Percutaneous coronary intervention　経皮的冠動脈インターベンション
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9　プロ蛋白質転換酵素サブチリシン/ケキシン9型
PD	Pharmacodynamic(s)　薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)　薬物動態
PMM	Pattern-mixture model
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor　ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体
PPAS	Per Protocol Analysis Set　治験実施計画書に適合した対象集団

略号	省略していない表現
PT	Preferred term　基本語
PT-INR	Prothrombin time-international normalized ratio　プロトロンビン時間 - 国際標準化比
Q	Placebo run-in and qualification visit　Placebo run-in/適格性判定期の来院
Q	Qualifying visit　適格性判定期の来院
Q1	First quartile　第1四分位数
Q3	Third quartile　第3四分位数
QD	Once daily　1日1回
QT	QT interval　QT間隔
QTc	Corrected QT interval　心拍数補正QT
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula　Fridericia式による補正QT
R	Randomization　無作為化
RID	Relative infant dose　相対的乳児薬物投与量
S	Screening visit　スクリーニング来院
SAE	Serious adverse event　重篤な有害事象
SD	Standard deviation　標準偏差
SE	Standard error　標準誤差
SEM	Standard error of mean　標準誤差
SOC	System organ class　器官別大分類
SS	Safety analysis set　安全性解析対象集団
SV	Screening visit　スクリーニング来院
T	Treatment visit　治療期の来院
$t_{1/2}$	Apparent terminal elimination half-life　最終相消失半減期
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
TESAE	Treatment-emergent serious adverse event　治験薬投与後に発現した重篤な有害事象
TG	Triglyceride　トリグリセリド
T_{lag}	The elapsed time from dosing at which total radioactivity, parent drug or metabolite was first quantifiable in a concentration vs time profile　吸収時のラグタイム
t_{last}	Time of the last quantifiable concentration　最終測定可能時間
T_{max}	Time to reach maximum blood/plasma concentration　最高血中/血漿中濃度到達時間
$T_{max(milk)}$	Time of maximum concentration in breast milk　最高乳汁中濃度到達時間
TSH	Thyroid-stimulating hormone　甲状腺刺激ホルモン
TV	Treatment visit　治療期の来院
ULN	Upper limit of normal　基準値上限
VLDL	Very low-density lipoprotein　超低比重リポ蛋白
V_z/F	Apparent volume of distribution　見かけの分布容積
$V_z/F_{, u}$	Vz/F for unbound drug　非結合型薬物のVz/F
Wk	Week　週
λ_z	Apparent terminal elimination rate constant　見かけの最終相の消失速度定数

2.7.6　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表

試験の種類 試験番号 添付資料番号 実施地域 資料区分	相	対象	試験の目的	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	試験の進行状況 報告書の種類
生物薬剤学試験								
1002-016 5.3.1.1-01 海外 参考資料	I	健康成人	薬物動態，安全性，忍容性，食事の影響	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	完了 完全な報告書
1002-062 5.3.1.2-01 海外 参考資料	I	健康成人	錠剤間の生物学的同等性，薬物動態，安全性，忍容性	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	完了 完全な報告書
1002-036 5.3.1.2-02 海外 参考資料	I	健康成人	錠剤間の生物学的同等性，薬物動態，安全性，忍容性	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	完了 完全な報告書

試験の種類 試験番号 添付資料番号 実施地域 資料区分	相	対象	試験の目的	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	試験の進行状況 報告書の種類
臨床薬物動態試験								
1002-001 5.3.3.1-01 海外 参考資料	I	健康成人	安全性，忍容性，薬物動態	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	完了 完全な報告書
1002-011 5.3.3.1-02 海外 参考資料	I	健康成人	マスバランス，薬物動態，安全性，忍容性	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	完了 完全な報告書
1002FDC-075 5.3.3.1-03 海外 参考資料	IV	授乳中の健康女性	薬物動態，安全性	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	完了 完全な報告書
1002-063 5.3.3.3-01 海外 評価資料	I	日本人，中国人及び白人の健康成人	薬物動態，薬力学，安全性，忍容性	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	完了 完全な報告書

試験の種類 試験番号 添付資料番号 実施地域 資料区分	相	対象	試験の目的	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	試験の進行状況 報告書の種類
1002-023 5.3.3.3-02 海外 参考資料	I	健康成人及び腎機能障害患者	薬物動態，安全性，忍容性	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	完了 完全な報告書
1002-032 5.3.3.3-03 海外 参考資料	I	健康成人及び肝機能障害患者	薬物動態，安全性，忍容性	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	完了 完全な報告書
1002-071 5.3.3.3-04 海外 参考資料	I	健康成人及び血液透析中の末期腎不全患者	薬物動態，安全性，忍容性	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	完了 完全な報告書

試験の種類 試験番号 添付資料番号 実施地域 資料区分	相	対象	試験の目的	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	試験の進行状況 報告書の種類
1002-012 5.3.3.4-01 海外 参考資料	I	健康成人	薬物動態，安全性，忍容性， スタチンとの相互作用	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	完了 完全な報告書
1002-017 5.3.3.4-02 海外 参考資料	I	健康成人女性	薬物動態，安全性，忍容性， 経口避妊薬との相互作用	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	完了 完全な報告書
1002-031 5.3.3.4-03 海外 参考資料	I	健康成人	薬物動態，安全性，忍容性， プロベネシドとの相互作用	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	完了 完全な報告書

試験の種類 試験番号 添付資料番号 実施地域 資料区分	相	対象	試験の目的	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	試験の進行状況 報告書の種類
1002-037 5.3.3.4-04 海外 参考資料	I	健康成人	薬物動態，安全性，忍容性，スタチンとの相互作用	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	完了 完全な報告書
1002FDC-049 5.3.3.4-05 海外 参考資料	I	健康成人	薬物動態，安全性，忍容性，エゼチミブとの相互作用	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	完了 完全な報告書

試験の種類 試験番号 添付資料番号 実施地域 資料区分	相	対象	試験の目的	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	試験の進行状況 報告書の種類
臨床薬力学試験								
1002-022 5.3.4.1-01 海外 参考資料	I	健康成人	QT/QTc間隔への影響，薬物動態，安全性，忍容性	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	完了 完全な報告書
1002-002 5.3.4.1-02 海外 参考資料	I	軽度脂質異常症を有する成人	薬物動態，薬力学，安全性，忍容性	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	完了 完全な報告書

試験の種類 試験番号 添付資料番号 実施地域 資料区分	相	対象	試験の目的	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	試験の進行状況 報告書の種類
1002-004 5.3.4.1-03 海外 参考資料	I	健康成人	薬物動態，薬力学，安全性，忍容性	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	完了 完全な報告書
1002-007 5.3.4.2-01 海外 参考資料	II	高LDLコレステロール血症患者	薬物動態，有効性，安全性，忍容性， アトルバスタチンとの相互作用	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	完了 完全な報告書

試験の種類 試験番号 添付資料番号 実施地域 資料区分	相	対象	試験の目的	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	試験の進行状況 報告書の種類
1002-035 5.3.4.2-02 海外 参考資料	II	高LDLコレステロール血症患者	薬物動態，有効性，安全性，忍容性， アトルバスタチンとの相互作用	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	完了 完全な報告書
1002-013 5.3.4.2-03 海外 参考資料	I	2型糖尿病患者	薬物動態，薬力学，安全性，忍容性， メトホルミンとの相互作用	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	完了 完全な報告書

試験の種類 試験番号 添付資料番号 実施地域 資料区分	相	対象	試験の目的	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	試験の進行状況 報告書の種類
有効性及び安全性試験								
346-102-00002 5.3.5.1-01 国内 評価資料	III	高LDLコレステロール血症患者	有効性，安全性，及び忍容性	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	完了 完全な報告書
346-102-00001 5.3.5.1-02 国内 評価資料	II	高LDLコレステロール血症患者	有効性，用量反応性，薬物動態，安全性，及び忍容性	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	完了 完全な報告書
1002-047 5.3.5.1-03 海外 参考資料	III	高LDLコレステロール血症患者	有効性，安全性	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	完了 完全な報告書
1002-040 5.3.5.1-04 海外 参考資料	III	高LDLコレステロール血症患者	長期安全性，忍容性，有効性	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	完了 完全な報告書
1002-046 5.3.5.1-05 海外 参考資料	III	高LDLコレステロール血症患者	有効性，安全性，及び忍容性	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	完了 完全な報告書

試験の種類 試験番号 添付資料番号 実施地域 資料区分	相	対象	試験の目的	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	試験の進行状況 報告書の種類
1002-048 5.3.5.1-06 海外 参考資料	III	高LDLコレステロール血症患者	有効性，安全性，及び忍容性	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	完了 完全な報告書
1002-043 5.3.5.1-07 海外 参考資料	III	高LDLコレステロール血症患者	有効性，長期安全性，及び忍容性	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	完了 完全な報告書
1002-014 5.3.5.1-08 海外 参考資料	II	高LDLコレステロール血症患者	有効性，薬物動態，安全性	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	完了 完全な報告書
1002-006 5.3.5.1-09 海外 参考資料	II	高LDLコレステロール血症患者	有効性，安全性，忍容性	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	完了 完全な報告書

試験の種類 試験番号 添付資料番号 実施地域 資料区分	相	対象	試験の目的	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	試験の進行状況 報告書の種類
1002-003 5.3.5.1-10 海外 参考資料	II	高LDLコレステロール血症患者	有効性，薬物動態，安全性	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	完了 完全な報告書
1002-008 5.3.5.1-11 海外 参考資料	II	高LDLコレステロール血症患者	有効性，安全性，薬物動態	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	完了 完全な報告書
1002-038 5.3.5.1-12 海外 参考資料	II	高LDLコレステロール血症患者	有効性，安全性	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	完了 完全な報告書
1002-009 5.3.5.1-13 海外 参考資料	II	高LDLコレステロール血症患者	有効性，安全性，忍容性，用量反応性	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	完了 完全な報告書
1002-039 5.3.5.1-14 海外 参考資料	II	PCSK9阻害剤で治療中の高LDLコレステロール血症患者	有効性，薬物動態，安全性，忍容性	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	完了 完全な報告書

試験の種類 試験番号 添付資料番号 実施地域 資料区分	相	対象	試験の目的	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	試験の進行状況 報告書の種類
346-102-00003 5.3.5.2-01 国内 評価資料	III	高LDLコレステロール血症患者	長期投与時の安全性及び有効性	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	完了 完全な報告書
1002-050 5.3.5.2-02 海外 参考資料	III	高LDLコレステロール血症患者	長期投与時の安全性及び有効性	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	完了 完全な報告書
1002-005 5.3.5.4-01 海外 参考資料	II	2型糖尿病患者	有効性，薬物動態，安全性，及び忍容性	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	完了 完全な報告書

2.7.6.1　生物薬剤学試験

2.7.6.1.1　錠剤（Formulation 1）及びカプセル剤間の相対的バイオアベイラビリティ並びに錠剤（Formulation 1）の食事の影響を検討した試験（外国人：1002-016試験，添付資料番号5.3.1.1-01）【参考資料】

2.7.6.1.1.1　試験方法の概略

治験の標題：A Phase 1, Randomized, Open-Label, Single-Dose, Four-Sequence, Crossover Study to Assess the Effect of Food on the Pharmacokinetics of ETC-1002 Tablets and the Relative Bioavailability of ETC-1002 Tablets and Capsules in the Fasted State in Healthy Subjects

治験実施医療機関：1施設（米国）

治験期間：

最初の被験者の登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：I

目的：

1) ベムペド酸のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を，ベムペド酸180 mgを錠剤で空腹時と食後に投与して比較し，評価する。
2) ベムペド酸錠剤の空腹時投与に対するベムペド酸カプセル剤の空腹時投与の相対的バイオアベイラビリティを評価する。
3) ベムペド酸180 mg錠 × 1の空腹時投与に対するベムペド酸60 mg錠 × 3の空腹時投与の相対的バイオアベイラビリティを評価する。
4) 上記の条件で代謝物（ESP15228）のPKを評価する。
5) ベムペド酸180 mgを錠剤で食後及び空腹時に，並びにカプセル剤で空腹時に単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本治験は，健康な男性及び女性を対象とした第I相，無作為化，単施設，非盲検，単回投与，4投与順序，クロスオーバー，PK試験であった。被験者を1:1:1:1の比で4つの投与順序のいずれかに無作為に割付け，異なる条件（表 2.7.6.1.1-1参照）でベムペド酸を4回単回投与した。

表 2.7.6.1.1-1　投与順序

Sequence	No. of Subjects	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
1	4	1 × 180-mg tablet fasted [reference]	180 mg (total dose)[a] capsules fasted [test]	1 × 180-mg tablet fed [test]	3 × 60-mg tablets fasted [test]
2	4	180 mg (total dose)[a] capsules fasted [test]	1 × 180-mg tablet fed [test]	3 × 60-mg tablets fasted [test]	1 × 180-mg tablet fasted [reference]

Sequence	No. of Subjects	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
3	4	1 × 180-mg tablet fed [test]	3 × 60-mg tablets fasted [test]	1 × 180-mg tablet fasted [reference]	180 mg (total dose)[a] capsules fasted [test]
4	4	3 × 60-mg tablets fasted [test]	1 × 180-mg tablet fasted [reference]	180 mg (total dose)[a] capsules fasted [test]	1 × 180-mg tablet fed [test]

[a] The 180-mg dose of ETC-1002 capsules was taken as four 40-mg capsules and one 20-mg capsule.

The reference treatment was the 1 × 180 mg ETC-1002 tablet taken in the fasted state both for the relative bioavailability and the food effect comparisons. The test treatments were:

- 1 × 180-mg ETC-1002 tablet taken in the fed state
- 3 × 60-mg ETC-1002 tablets taken in the fasted state
- 4 × 40-mg and 1 × 20-mg ETC-1002 capsules taken in the fasted state

被験者から同意を取得した後，スクリーニングを行い，適格性を評価した。治験実施計画書の選択基準及び除外基準に合致した被験者は，適格性を再確認するためPeriod 1/Day –1の夕方に治験実施医療機関に入院した。適格と確認された被験者を4つの投与順序のいずれかに無作為に割付け（表 2.7.6.1.1-1参照），割付けられた投与順序で4回の投与のうち1回目をPeriod 1/Day 1に実施した。被験者は投与後24時間（Period 1/Day 2）のPK用血液検体採取及び安全性評価が終了するまで入院した後，退院し，Period 1/Day 3，5，7，9，及び11の朝にPK用血液検体採取のために治験実施医療機関に来院した。

空腹時投与（180 mg錠 × 1，60 mg錠 × 3，及び40 mgカプセル × 4 + 20 mgカプセル × 1）では，被験者は最低10時間絶食した後，240 mLの水とともに服用した。投与後は引き続き4時間絶食した。投与後4，10，及び24時間にPK用血液検体を採取した後，規定された食事を摂取した。PK用血液検体は食事を提供する前に採取した。

食後投与（180 mg錠 × 1）では，被験者は一晩（最低10時間）絶食した後，投与前30分に高脂肪の朝食を摂取した。高脂肪食は，FDAの定義により規定された高脂肪（カロリーの約50%を脂肪から摂取）及び高カロリー（約800～1000カロリー）の食事とした。食事はすべて摂取するよう被験者に指示した。ベムペド酸の錠剤は240 mLの水とともに朝食摂取5分後までに服用した。投与後は4時間絶食した。投与後4，10，及び24時間のPK用血液検体の採取が終了した後，規定された食事を摂取した。

ベムペド酸及び代謝物濃度測定用の血液検体は，投与前（0時間），並びに投与後0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，8，10，12，24，48，96，144，192，及び240時間に採取した。有害事象の評価，臨床検査，バイタルサイン，12誘導心電図，及び身体所見データのレビューより安全性をモニタリングした。

被験者は4つの投与期に参加することとし，前の投与期との間に14日間のウォッシュアウト期間を設けた。安全性の最終評価は，4番目の投与期が終了する治験終了来院時（Day 53）に実施した。

被験者数：

目標被験者数：16例（各投与順序4例）

登録例数：17例
解析対象例数：
PK解析対象集団：17例（Sequence 1，2，及び4：4例，Sequence 3：5例）
安全性解析対象集団：17例（Sequence 1，2，及び4：4例，Sequence 3：5例）
対象：
健康成人
主な選択基準及び除外基準：
18～60歳の健康な男性及び女性。BMIが18～40 kg/m^2かつ体重が50 kg超である者。
被験薬，用法及び用量，剤形，投与方法：
剤形：
ベムペド酸60 mg又は180 mgを含有する楕円形で白色のフィルムコート錠及びベムペド酸20 mg又は40 mgを含有する白色，不透明のゼラチンカプセル
用法及び用量：
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
投与方法：
試験投与：ベムペド酸を240 mLの水とともに経口投与した。空腹時投与では，最低10時間絶食した後に投与した。食後投与では，高脂肪高カロリーの朝食の摂取開始30分後（食事完了から5分後まで）に実施した。投与後（食事の有無を問わない）は4時間絶食した。投与後4，10，及び24時間にPK用血液検体を採取した後，規定された食事を提供した。PK用血液検体は被験者に食事を提供する前に採取した。
対照投与：最低10時間絶食した後，ベムペド酸180 mg錠を240 mLの水とともに経口投与した。投与後は4時間絶食した。投与後4，10，及び24時間にPK用血液検体を採取した後，規定された食事を提供した。PK用血液検体は被験者に食事を提供する前に採取した。
対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：
該当せず。
投与期間：
本治験は，約21日間のスクリーニング期，治験実施医療機関への4回の入院（1回につき2晩入院し，各入院の間隔は14日間），4つの投与期での各5回の来院，及び治験終了時の最終来院で構成された。治験参加期間は，スクリーニング期を含めて最長74日間であった。
評価基準：
薬物動態：
PK評価項目：血漿中ベムペド酸及びESP15228のC_{max}，AUC_{inf}，AUC_{last}，$\%AUC_{extrap}$，T_{max}，λ_z，$t_{1/2}$，CL/F（ベムペド酸）及びCL/F_m（ESP15228），V_z/F（ベムペド酸のみ），並びにベムペド酸に対するESP15228の代謝比（AUC_{inf}）
安全性：
有害事象の種類及び発現割合，臨床検査値異常，バイタルサイン，12誘導心電図，並びに身体

所見

統計手法：

被験者数の設定根拠：

検出力に基づく被験者数の算出は行わなかった。本治験のような薬物動態評価試験で経験的に用いられる被験者数である16例を合計被験者数と設定した。

解析対象：

以下の解析対象集団を定義した。

- 安全性解析対象集団：無作為割付されたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与された被験者
- 血漿中PK濃度解析対象集団：無作為割付されたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与され，少なくとも1つの投与期に少なくとも1つの測定可能な血漿中薬物濃度が得られた被験者
- 血漿中PKパラメータ解析対象集団：無作為割付されたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与され，少なくとも1つの投与期に少なくとも1つのPKパラメータが得られた被験者。ベムペド酸及びESP15228について，それぞれ個別の血漿中PKパラメータ解析対象集団を定義した。

薬物動態：

血漿中PK濃度解析対象集団を用いて，ベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度の記述統計量（例数，平均値，SD，%CV，最小値，中央値，及び最大値）を名目上のPKサンプリング時点ごとに示した。Phoenix WinNonlin® Version 6.3を用いて標準的なノンコンパートメント法によるPK解析を実施し，ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータを算出した。血漿中PKパラメータ解析対象集団を用いて，ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータの記述統計量（例数，平均値，SD，%CV，最小値，中央値，最大値，幾何平均値，及び幾何平均値の%CV）を示した。

投与順序，投与期，及び処置を固定効果，投与順内の被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いて，ベムペド酸及びESP15228のAUC_{inf}，AUC_{last}，及びC_{max}の自然対数変換値を解析した。本モデルにより，平均値の差（試験投与 − 対照投与）及びその90% CIの推定値を求め，これらを逆対数変換し，幾何平均値の比（試験投与/対照投与）及びその90% CIの推定値を算出した。ベムペド酸の曝露量（AUC_{inf}，AUC_{last}，及びC_{max}）の対照投与に対する試験投与の比の90% CIがすべて80%～125%の範囲内であった場合，試験投与と対照投与に差がない（すなわち，食事の影響なし又はバイオアベイラビリティは同等）と判断した。本解析は，ベムペド酸及びESP15228について個別に実施した。ESP15228の結果は補助的なものとみなした。

安全性：

治験薬の初回投与後から治験完了までに発現又は悪化した有害事象の発現割合（例数）を集計した。有害事象名はMedDRA Version 17.1を用いて読替えた。治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definitely related」，「probably related」，「possibly related」，「not related」の4分類で判定した。「definitely related」，「probably related」，又は「possibly related」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合，当該有害事象の発現例数は1例として集計した。同一被験者で同じ器官別

大分類に属する有害事象が複数回発現した場合，当該器官別大分類の発現例数は1例として集計した。バイタルサインの実測値及びベースラインからの変化量は，記述統計量（例数，平均値，SD，中央値，最小値，及び最大値）を用いて投与の種類ごとに要約した。臨床検査，心電図，及び身体所見のデータは被験者ごとに一覧に示した。

2.7.6.1.1.2　試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- 無作為割付された被験者は17例で，このうち15例（88.2%）が4つの投与期すべてを完了した（資料番号5.3.1.1-01，Table 6参照）。
- 無作為割付された全17例が，安全性解析対象集団，ベムペド酸及びESP15228の血漿中PK濃度解析対象集団，並びにベムペド酸及びESP15228の血漿中PKパラメータ解析対象集団に採用された（資料番号5.3.1.1-01，Table 7参照）。
- 被験者の性別は男性13例，女性4例であり，年齢の平均値は35.2歳（範囲：1[redacted]～5[redacted]歳）であった。人種は白人が多く（58.8%），民族はヒスパニック系又はラテン系以外が大部分を占めた（94.1%）。BMIの平均値は27.7 kg/m^2（範囲：19.4～35.1 kg/m^2）であった（資料番号5.3.1.1-01，Table 8参照）。

薬物動態の結果：

ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータの平均値は，4つの投与条件で同様であった（表2.7.6.1.1-2参照）。

表 2.7.6.1.1-2　健康被験者に4つの投与条件でベムペド酸180 mg（合計投与量）を単回経口投与したときの血漿中ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータの平均値（SD）（ベムペド酸及びESP15228の血漿中PKパラメータ解析対象集団）

ETC-1002 Pharmacokinetic Parameter	Reference Treatment	Test Treatments		
	1 × 180-mg Tablet [Fasted] (N = 16)	1 × 180-mg Tablet [Fed] (N = 17)	3 × 60-mg Tablets [Fasted] (N = 16)	4 × 40-mg + 1 × 20-mg Capsules [Fasted] (N = 16)
AUC_{last} (µg*h/mL)	231 (68.2)	222 (68.1)	233 (72.2)	234 (63.6)
AUC_{inf} (µg*h/mL)	232 (68.2)	224 (68.3)	236 (73.3)	237 (63.2)
$\%AUC_{extrap}$	0.668 (0.570)	0.829 (0.637)	0.921 (0.514)	1.22 (2.22)
C_{max} (µg/mL)	13.3 (3.47)	11.5 (3.61)	13.7 (3.54)	15.7 (3.53)
T_{max} (h)	3.00 (1.5 – 4.0)[b]	3.00 (1.0 – 6.0)[b]	3.00 (1.5 – 5.0)[b]	2.00 (0.950 – 5.0)[b]
$t_{1/2}$ (h)	21.7 (7.20)	22.3 (7.96)	24.2 (10.1)	24.2 (8.19)
CL/F (L/h)	0.838 (0.253)	0.889 (0.321)	0.838 (0.284)	0.824 (0.279)
V_z/F (L)	24.9 (6.99)	26.8 (8.56)	26.8 (7.91)	26.6 (6.22)

ESP15228 Pharmacokinetic Parameter	Reference Treatment	Test Treatments		
	1 × 180-mg Tablet [Fasted] (N = 16)	1 × 180-mg Tablet [Fed] (N = 17)	3 × 60-mg Tablets [Fasted] (N = 16)	4 × 40-mg + 1 × 20-mg Capsules [Fasted] (N = 16)
AUC_{last} (µg*h/mL)	41.1 (17.4)	42.0 (19.2)	42.4 (19.74)	40.6 (19.2)
AUC_{inf} (µg*h/mL)	42.2 (18.1)	43.4 (19.9)	44.4 (21.0)	42.2 (19.5)
$\%AUC_{extrap}$	2.36 (1.63)	3.08 (1.92)	4.13 (2.92)	4.04 (4.36)
C_{max} (µg/mL)	0.838 (0.185)	0.766 (0.243)	0.795 (0.187)	0.788 (0.229)
T_{max} (h)	10.0 (6.0 – 12.0)[b]	12.0 (8.0 – 12.0)[b]	8.0 (6.0 – 12.05)[b]	8.00 (6.0 – 12.0)[b]
$t_{1/2}$ (h)	31.0 (12.0)	31.1 (14.3)	36.7 (17.8)	34.1 (14.7)
CL/F (L/h)	4.98 (1.99)	4.97 (2.12)	4.87 (2.06)	5.10 (2.27)
Metabolite ratio (%)[a]	18.0 (4.21)	19.1 (4.66)	18.5 (4.48)	17.5 (4.85)

[a] Metabolite ratio = (AUC_{inf} ESP15228/AUC_{inf} ETC-1002) accounting for differences in molecular weight.

[b] Median (range).

食事の影響の結果：

ベムペド酸180 mg錠を投与したとき，食事によるベムペド酸のAUCへの顕著な影響は認められなかった。ベムペド酸のC_{max}は，食後投与で空腹時投与と比較して13%低下した。幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与）の90% CIの下限は生物学的同等性の許容範囲外であったが，この差に臨床的意義はないと考えられた。したがって，ベムペド酸錠は食事の有無にかかわらず投与可能と考えられた。ベムペド酸180 mg錠を投与したとき，食事によるESP15228のAUC及びC_{max}への顕著な影響は認められず，幾何平均値の比の90% CIは生物学的同等性の許容範囲内であった（表 2.7.6.1.1-3参照）。

表 2.7.6.1.1-3　ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータに基づくベムペド酸180 mg錠食後投与（試験投与）とベムペド酸180 mg錠空腹時投与（対照投与）での食事による影響の比較（ベムペド酸及びESP15228の血漿中PKパラメータ解析対象集団）

Analyte	Parameter	Test/Reference[a]	
		Ratio of Geometric LS Mean	90% CI for Ratio
ETC-1002	AUC_{last} (µg*h/mL)	0.980	(0.931, 1.03)
	AUC_{inf} (µg*h/mL)	0.981	(0.931, 1.03)
	C_{max} (µg/mL)	0.875	(0.787, 0.973)
ESP15228	AUC_{last} (µg*h/mL)	1.05	(0.980, 1.11)
	AUC_{inf} (µg*h/mL)	1.05	(0.985, 1.12)
	C_{max} (µg/mL)	0.912	(0.861, 0.967)

[a] Test = 1 × 180-mg ETC-1002 tablet fed; reference = 1 × 180-mg ETC-1002 tablet fasted.

ベムペド酸60 mg錠及び180 mg錠の相対的バイオアベイラビリティ：

ベムペド酸60 mg錠 × 3の空腹時投与とベムペド酸180 mg錠 × 1の空腹時投与で，ベムペド酸又はESP15228のAUC又はC_{max}に顕著な差は認められず，AUC及びC_{max}の幾何平均値の比の90% CIは，ベムペド酸及びESP15228ともに生物学的同等性の許容範囲内であった（表 2.7.6.1.1-4）。

表 2.7.6.1.1-4　ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータに基づくベムペド酸180 mg錠 × 1空腹時投与（対照投与）に対するベムペド酸60 mg錠 × 3空腹時投与（試験投与）の相対的バイオアベイラビリティの比較（ベムペド酸及びESP15228の血漿中PKパラメータ解析対象集団）

Analyte	Parameter	Test/Reference[a]	
		Ratio of Geometric LS Mean	90% CI for Ratio
ETC-1002	AUC_{last} (µg*h/mL)	1.01	(0.955, 1.06)
	AUC_{inf} (µg*h/mL)	1.08	(0.956, 1.06)
	C_{max} (µg/mL)	1.04	(0.931, 1.15)
ESP15228	AUC_{last} (µg*h/mL)	1.02	(0.953, 1.08)
	AUC_{inf} (µg*h/mL)	1.04	(0.968, 1.11)
	C_{max} (µg/mL)	0.946	(0.893, 1.00)

[a] Test = 3 × 60-mg ETC-1002 tablets fasted; reference = 1 × 180-mg ETC-1002 tablet fasted.

ベムペド酸錠及びベムペド酸カプセルの相対的バイオアベイラビリティ：

ベムペド酸カプセル（40 mgカプセル × 4 + 20 mgカプセル × 1）での空腹時投与と，180 mg錠 × 1での空腹時投与では，ベムペド酸のAUCに顕著な差は認められなかった。ベムペド酸のC_{max}は，カプセルの投与後で180 mg錠 × 1の投与後より顕著に高く（20%），幾何平均値の比の90% CIの上限は，生物学的同等性の許容範囲外であった。

ベムペド酸カプセル（40 mgカプセル × 4 + 20 mgカプセル × 1）の空腹時投与と，180 mg錠 × 1の空腹時投与で，ESP15228のAUC又はC_{max}に顕著な差は認められず，幾何平均値の比の90% CIは，生物学的同等性の許容範囲内であった（表 2.7.6.1.1-5）。

表 2.7.6.1.1-5　ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータに基づくベムペド酸180 mg錠 × 1空腹時投与（対照投与）に対するベムペド酸40 mgカプセル × 4 + 20 mgカプセル × 1空腹時投与（試験投与）の相対的バイオアベイラビリティの比較（ベムペド酸及びESP15228の血漿中PKパラメータ解析対象集団）

Analyte	Parameter	Test/Reference[a]	
		Ratio of Geometric LS Mean	90% CI for Ratio
ETC-1002	AUC_{last} (µg*h/mL)	1.01	(0.964, 1.07)
	AUC_{inf} (µg*h/mL)	1.02	(0.968, 1.08)
	C_{max} (µg/mL)	1.20	(1.08, 1.33)
ESP15228	AUC_{last} (µg*h/mL)	0.971	(0.911, 1.04)
	AUC_{inf} (µg*h/mL)	0.989	(0.925, 1.06)
	C_{max} (µg/mL)	0.929	(0.876, 0.984)

[a] Test = 4 × 40-mg and 1 × 20-mg ETC-1002 capsules fasted; reference = 1 × 180-mg ETC-1002 tablet fasted.

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.1.1-6に示した。

表 2.7.6.1.1-6　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Category	ETC-1002 Treatment			
	1 × 180-mg Tablet [Fasted][a] (N = 16)	1 × 180-mg Tablet [Fed][b] (N = 17)	3 × 60-mg Tablets [Fasted][b] (N = 16)	4 × 40-mg + 1 × 20-mg Capsules [Fasted][b] (N = 16)
Number (%) of subjects with:				
At least one adverse event	2 (12.5)	5 (29.4)	2 (12.5)	3 (18.8)
At least one drug-related adverse event[c]	1 (6.3)	1 (5.9)	2 (12.5)	1 (6.3)
At least one severe adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one serious adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one adverse event leading to study withdrawal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of adverse events:				
Total number of adverse events	3	8	3	4
Total number of drug-related adverse events	2	1	2	1
Total number of serious adverse events	0	0	0	0

[a] Reference treatment.

[b] Test treatment.

[c] Drug-related adverse events are those that the investigator assessed as possibly related, probably related, or definitely related to the study drug.

Sources: Table 14.3.1.1 and Listing 16.2.7.1.

＜資料番号5.3.1.1-01：Table 17＞

ベムペド酸180 mgの単回投与は，180 mg錠 ×1を空腹時又は食後に投与したとき，60 mg錠 × 3を空腹時に投与したとき，及びカプセル（40 mgカプセル × 4 + 20 mgカプセル × 1）を空腹時に投与したとき，いずれも良好な忍容性が認められた。発現割合が最も高い有害事象は頭痛であった。ベムペド酸の剤形，投与方法（180 mg錠 × 1，60 mg錠 × 3，又は40 mgカプセル × 4 + 20 mgカプセル × 1），又は食事の有無による有害事象の発現割合の臨床的に大きな差は認められなかった。180 mg錠 × 1の食後投与後に報告された3例での頭痛を除き，有害事象はいずれも各処置1例のみでの報告であった（資料番号5.3.1.1-01，Table 18参照）。有害事象の大部分は軽度であり，高度の有害事象の報告はなかった。

治験薬との関連性がある有害事象は，180 mg錠 × 1空腹時投与後の1例での霧視及び浮動性めまい，180 mg錠 × 1食後投与後の1例での食欲減退，60 mg錠 × 3空腹時投与後の1例での頭痛及び1例での硬便，並びに40 mgカプセル × 4及び20 mgカプセル × 1空腹時投与後の1例での便秘であった（資料番号5.3.1.1-01，Table 19参照）。治験薬との関連性がある有害事象はいずれも軽度であった。

死亡及び重篤な有害事象は報告されず，有害事象により治験を中止した被験者はいなかった（資料番号5.3.1.1-01，Listing 16.2.7.2，Listing 16.2.7.3，及びListing 16.2.7.4参照）。

ベムペド酸の剤形，投与方法（180 mg錠 × 1，60 mg錠 × 3，又は40 mgカプセル × 4 + 20 mgカプセル × 1），又は食事の有無にかかわらず，血液学的検査，血清生化学的検査，凝固検査，尿検査，バイタルサイン，体重，心電図，又は身体所見にベムペド酸180 mgの単回投与による臨床的に重大な影響は認められなかった。

結論：

食事によるベムペド酸180 mg錠のバイオアベイラビリティへの影響は軽微であり，ベムペド酸60 mg錠と180 mg錠のバイオアベイラビリティは同等であった。ベムペド酸180 mg錠とベムペド酸カプセルのバイオアベイラビリティの違いは軽微であった。ベムペド酸180 mgの忍容性は，剤形（錠剤又はカプセル），投与方法（180 mg錠 × 1，60 mg錠 × 3，又は40 mgカプセル × 4 + 20 mgカプセル × 1），又は食事の有無にかかわらず良好であった。本治験の結果から，ベムペド酸は剤形，投与方法，又は食事の有無にかかわらず服用可能であることが示された。

2.7.6.1.2　市販予定錠剤（Formulation 2）及び治験用錠剤（Formulation 1）間の生物学的同等性試験（外国人：1002-062試験，添付資料番号5.3.1.2-01）【参考資料】

2.7.6.1.2.1　試験方法の概略

治験の標題：

A Phase 1, Randomized, Open-label, Single-dose, Two-sequence, Crossover Study to Assess the Pharmacokinetic Bioequivalence of Two Tablet Formulations of Bempedoic Acid 180 mg in Fasted, Healthy Subjects

治験実施医療機関：カナダ（1施設）

治験期間：

最初の被験者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：I

目的：

主目的：

- ベムペド酸180 mg Formulation 2（試験，市販予定錠剤）とFormulation 1（対照，ベムペド酸の臨床開発プログラムのすべての相で広く用いられた治験用錠剤，以後治験用錠剤）のPKに基づく生物学的同等性を評価する。

副次的目的：

- Formulation 2及びFormulation 1を投与したときのベムペド酸及びESP15228のPKパラメータを評価する。
- ベムペド酸180 mgをFormulation 2及びFormulation 1で単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本治験は，ベムペド酸Formulation 2とFormulation 1のPKに基づく生物学的同等性を検証する目的で立案された。本治験のデータは製造販売承認申請を裏付けるために用いる。

非盲検，無作為化，クロスオーバーデザインは，現行の関連ガイドライン[1,2]に基づき，健康被験者を対象とした生物学的同等性試験に適した試験デザインであった。主要目的（PK）は治験責任又は分担医師や被験者の盲検化に影響されないため，非盲検デザインとすることは適切であった。投与順序への被験者の割付でのバイアスを回避し，被験者の既知及び未知の特性（人口統計学的特性，その他のベースライン特性など）が投与順序間で均等となる可能性を高めるために無作為化を用いた。単回経口投与は，有効成分の薬剤から全身循環への放出を評価するうえで，一般に感度が高いとされるため，生物学的同等性を検証するには適切であった。

ベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度が生体試料分析法の定量限界未満であることを保証するために治験薬投与の間に設けた14日間のウォッシュアウト期間は十分であった。14日間とすることで本治験への被験者の時間的負担を軽減すると同時に，ベムペド酸のPKの適切な評価が可能であった。

被験者数：

目標被験者数：60例（各投与順序30例）

無作為化例数：62例（試験 – 対照投与順序：32例，対照 – 試験投与順序：30例）

投与例数：61例（試験 – 対照投与順序：31例，対照 – 試験投与順序：30例）

対象：

健康成人

主な選択基準：

18～60歳の健康な成人男性及び女性で，病歴，身体所見，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査値に基づき健康状態が良好な者。スクリーニング時のBMIが18～28 kg/m^{2}かつ体重が50 kg超である者。

被験薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

試験投与：ベムペド酸180 mgフィルムコート錠Formulation 2

対照投与：ベムペド酸180 mgフィルムコート錠Formulation 1

用法及び用量，投与方法：

Day 1に治験薬（ベムペド酸180 mg Formulation 2又はFormulation 1）を非盲検で経口投与した後，治験薬初回投与後14日間のウォッシュアウト期間を経てDay 15に，Day 1に投与しなかった治験薬（ベムペド酸180 mg Formulation 1又はFormulation 2）を非盲検で単回経口投与した。

Treatment Sequence	Regimen
TR	1 bempedoic acid 180 mg tablet (Formulation 2 [test]) in the morning of Day 1 followed by 1 bempedoic acid 180 mg tablet (Formulation 1 [reference]) in the morning of Day 15.
RT	1 bempedoic acid 180 mg tablet (Formulation 1 [reference]) in the morning of Day 1 followed by 1 bempedoic acid 180 mg tablet (Formulation 2 [test]) in the morning of Day 15.

TR = Formulation 2 (test) - Formulation 1 (reference) sequence

RT = Formulation 1 (reference) - Formulation 2 (test) sequence

対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

該当せず。

投与期間：

合計参加期間は約41日間とし，約3週間のスクリーニング期，2つの投与期，及び14日間のウォッシュアウト期間で構成された。

評価基準：

薬物動態：

ベムペド酸180 mg Formulation 2及びFormulation 1の経口投与後の血漿中濃度-時間データから算出したベムペド酸の主要評価項目は以下のとおりであった。

- AUC_{inf}
- AUC_{last}

- C_{max}

ベムペド酸及びESP15228の副次評価項目は以下のとおりであった。

- T_{max}
- $t_{1/2}$
- CL/F（ベムペド酸のみ）
- V_z/F（ベムペド酸のみ）
- C_{max}，AUC_{inf}，及びAUC_{last}に基づくベムペド酸に対するESP15228の代謝比
- ESP15228のC_{max}，AUC_{inf}，及びAUC_{last}

安全性：

有害事象の発現割合及び重症度，バイタルサイン，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査）異常の発現割合，並びに身体所見

統計手法：

被験者数の設定根拠：

AUC及びC_{max}の試験錠剤（Formulation 2）と対照錠剤（Formulation 1）の真の幾何平均値の比を1.05と仮定し，10%の脱落率を考慮し，有意水準5%で全体の検出力が80%以上となるよう被験者数（60例，各投与順序30例）を算出した。検出力は，試験錠剤と対照錠剤の幾何平均値の比の90% CIが許容範囲の80%～125%に含まれる確率と定義した。十分な検出力を確保するため，完了済みの試験（1002-016試験）の結果に基づき，AUC及びC_{max}の被験者内変動をそれぞれ25%及び29%と仮定し，被験者数を算出した。被験者数を60例（各投与順序30例）とした場合，C_{max}及びAUCに関する検出力はそれぞれ90%及び95%以上になる。

解析対象：

以下の4つの解析対象集団を定義した。

1) 無作為化例の解析対象集団：無作為割付されたすべての被験者
2) 安全性解析対象集団：治験薬を1回以上投与されたすべての被験者。安全性解析対象集団はすべての安全性の要約に用いた。
3) PK解析対象集団：無作為割付され，治験薬を投与された被験者のうち，少なくとも1つ以上の評価可能なPKパラメータが得られたすべての被験者。主要解析はPK解析対象集団に基づき実施した。記述統計量による要約も本集団に基づき記載した。
4) PK濃度解析対象集団：無作為割付された被験者のうち，少なくとも1つ以上のベムペド酸又はESP15228の濃度データが得られたすべての被験者。ベムペド酸及びESP15228のPK濃度解析対象集団を個別に定義した。PK濃度解析対象集団を用いてすべての血漿中濃度を要約した。

統計解析計画書に別途規定されている場合を除き，連続変数は，例数，平均値，SD，中央値，最小値，最大値，Q1，及びQ3を用いて要約した。カテゴリー変数は，各カテゴリーに含まれる被験者の数及び割合を用いて要約した。PKの表では，幾何平均値及び%CVを示した。

要約では，治験薬初回投与（Day 1）前の直近の測定値をベースライン値とした。

薬物動態：

主要評価項目及び副次評価項目

PK解析対象集団を対象とし，自然対数変換した主要なPK評価項目（AUC_{last}，AUC_{inf}，及びC_{max}）に対して，錠剤，投与期，投与順序を固定効果，被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。Formulation 2投与時とFormulation 1投与時の最小二乗平均の差とその90% CIを逆対数変換し，幾何平均値の比とその90% CIを求めた。幾何平均値の比の90% CIが0.8から1.25に含まれている場合，両錠剤は生物学的に同等と判断することにした。

主要PKパラメータは，ベムペド酸のC_{max}，AUC_{inf}，及びAUC_{last}であった。その他のすべてのPKパラメータは副次的なものとみなし，統計的な推測は行わなかった。

記述統計量（例数，平均値，SD，%CV，幾何平均値，中央値，最小値，最大値，Q1，及びQ3）を用いてFormulation 1及びFormulation 2の血漿中濃度データを各規定時点の処置別に要約した。要約表には，LLOQの実測値を示した。要約は，PK濃度解析対象集団に基づき示した。

Formulation 1及びFormulation 2のPKパラメータ［C_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，$t_{1/2}$，T_{max}，CL/F（ベムペド酸のみ），及びV_z/F（ベムペド酸のみ）］も同様に記述統計量を示した。T_{max}については，記述統計量を例数，最小値，中央値，及び最大値のみとした。また，C_{max}，AUC_{inf}，及びAUC_{last}のESP15228/ベムペド酸の代謝比を算出し，上記と同様に要約した。これらの要約は，PK解析対象集団に基づき示した。

安全性：

治験薬初回投与開始後から治験薬の最終投与後30日までに発現又は悪化した有害事象の発現割合（例数）を集計した。有害事象はMedDRA Version 22.1を用いてSOC及びPTに読替えた。治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definitely related」，「probably related」，「possibly related」，「unlikely related」，「not related」の5分類で判定した。「definitely related」，「probably related」，又は「possibly related」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。

安全性の要約では，規定外の評価や再評価については，ベースライン評価に用いる場合を除き，要約しないこととしたが，一覧表にはすべての結果を含めることとした。安全性解析はすべて安全性解析対象集団を用いて実施した。

2.7.6.1.2.2　試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

スクリーニング例数：217例

無作為化例数：62例（試験 – 対照投与順序：32例，対照 – 試験投与順序：30例）

治験完了例数：56例（試験 – 対照投与順序：28例，対照 – 試験投与順序：28例）

治験薬投与中止/治験中止例数：6例（試験 – 対照投与順序：4例，対照 – 試験投与順序：2例）（資料番号5.3.1.2-01，Table 5参照）

安全性解析対象集団：61例（試験 – 対照投与順序：31例，対照 – 試験投与順序：30例）

試験投与例数：59例（試験 – 対照投与順序：31例，対照 – 試験投与順序：28例）

対照投与例数：58例（試験 – 対照投与順序：28例，対照 – 試験投与順序：30例）

PK解析対象集団：61例（試験 – 対照投与順序：31例，対照 – 試験投与順序：30例）

PK濃度解析対象集団：61例（試験 – 対照投与順序：31例，対照 – 試験投与順序：30例）（資料番号5.3.1.2-01，Table 7参照）

性別：男性26例（42.6%），女性35例（57.4%）

年齢：全被験者が20～60歳で，年齢の平均値（SD）は39.0（12.14）歳であった。

人種：白人33例（54.1%），黒人又はアフリカ系アメリカ人23例（37.7%），アジア人5例（8.2%）（資料番号5.3.1.2-01，Table 8参照）

薬物動態の結果：

投与期1の治験薬投与後の持ち越し効果により，投与期2の治験薬投与前に5例でベムペド酸濃度が検出され，6例でESP15228濃度が検出された。投与期2のすべての投与前濃度は当該被験者のC_{max}の5%未満であった。投与期1の投与前の濃度はすべてLLOQ未満であった。投与後96時間では，ベムペド酸濃度及びESP15228濃度ともに全被験者で定量可能であり，投与後120時間までベムペド酸濃度及びESP15228濃度ともにほとんどの被験者で定量可能であった。

ベムペド酸及びESP15228の平均血漿中濃度は錠剤間（Formulation 2とFormulation 1の比較）で同様であった。

ベムペド酸

ベムペド酸のC_{max}，AUC_{last}，及びAUC_{inf}はいずれもFormulation 2投与時とFormulation 1投与時で同様であった。

ベムペド酸のT_{max}の中央値は両錠剤で約2.00時間であった。$t_{1/2}$の平均値（19.2～19.9時間），CL/Fの平均値（0.71～0.72 L/h），及びV_z/Fの平均値（約19.0 L）は錠剤間で同様であった（資料番号5.3.1.2-01，Table 10参照）。

ESP15228

ESP15228のC_{max}，AUC_{last}，及びAUC_{inf}はいずれもFormulation 2投与時とFormulation 1投与時で同様であった。

ESP15228のT_{max}の中央値は約8.00～9.00時間であった。$t_{1/2}$の平均値（26.0～27.0時間），C_{max}に基づくESP15228/ベムペド酸の代謝比（0.05），AUC_{last}に基づくESP15228/ベムペド酸の代謝比（0.16～0.17），及びAUC_{inf}に基づくESP15228/ベムペド酸の代謝比（0.17）は錠剤間で同様であった（資料番号5.3.1.2-01，Table 11参照）。

ベムペド酸の2つの錠剤の生物学的同等性を評価する統計解析：

ベムペド酸のPKのFormulation 2とFormulation 1の幾何平均値の比（90% CI）は，C_{max}が0.983（0.9421, 1.0263），AUC_{last}が1.012（0.9855, 1.0398），AUC_{inf}が1.016（0.9876, 1.0454）であった（資料番号5.3.1.2-01，Table 12参照）。

ESP15228のPKパラメータ（C_{max}，AUC_{last}，及びAUC_{inf}）を比較した結果，Formulation 2とFormulation 1の幾何平均値の比の90% CIは生物学的同等性の範囲である0.80～1.25に完全に含まれた。

安全性の結果：

処置別の有害事象の要約を表 2.7.6.1.2-1に，投与順序別の有害事象の要約を表 2.7.6.1.2-2に示した。

表 2.7.6.1.2-1　　処置別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Treatment Formulation					
	Formulation 1 (N = 58)		Formulation 2 (N = 59)		Overall (N = 61)	
Category	No. of subjects (%)[a]	No. of events[b]	No. of subjects (%)[a]	No. of events[b]	No. of subjects (%)[a]	No. of events[b]
Any TEAE	7 (12.1)	10	11 (18.6)	22	14 (23.0)	32
Any IMP-related TEAE	5 (8.6)	7	9 (15.3)	14	11 (18.0)	21
Any serious TEAE	0	0	0	0	0	0
Any IMP-related serious TEAE	0	0	0	0	0	0
Any severe TEAE	0	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to early withdrawal from IMP dosing	1 (1.7)	1	1 (1.7)	3	2 (3.3)	4
Any TEAE leading to early termination from the study	1 (1.7)	1	1 (1.7)	1	2 (3.3)	2

N = number of subjects in the analysis population.

TEAEs were defined as adverse events that began or worsened after the first dose of IMP.

Formulation 1 = reference

Formulation 2 = test

[a] Percentages were calculated using the total number of subjects within a table column.

[b] No. of events was the total no. of events of the type specified. Subjects could be represented more than once.

Source: Table 14.3.1.1

＜資料番号5.3.1.2-01：Table 14＞

表 2.7.6.1.2-2　　投与順序別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Treatment Sequence					
	TR (N = 31)		RT (N = 30)		Overall (N = 61)	
Category	No. of subjects (%)[a]	No. of events[b]	No. of subjects (%)[a]	No. of events[b]	No. of subjects (%)[a]	No. of events[b]
Any TEAE	7 (22.6)	22	7 (23.3)	10	14 (23.0)	32
Any IMP-related TEAE	6 (19.4)	15	5 (16.7)	6	11 (18.0)	21
Any serious TEAE	0	0	0	0	0	0
Any severe TEAE	0	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to early withdrawal from IMP dosing	1 (3.2)	3	1 (3.3)	1	2 (3.3)	4
Any TEAE leading to early termination from the study	1 (3.2)	1	1 (3.3)	1	2 (3.3)	2

N = number of subjects in the analysis population.

TEAEs were defined as adverse events that began or worsened after the first dose of IMP.

TR = Formulation 2 (test) - Formulation 1 (reference) sequence

RT = Formulation 1 (reference) - Formulation 2 (test) sequence

[a] Percentages were calculated using the total number of subjects within a table column.

[b] No. of events was the total no. of events of the type specified. Subjects could be represented more than once.

Source: Table 14.3.1.2

＜資料番号5.3.1.2-01：Table 15＞

有害事象

有害事象は，治験薬投与後に全体で23.0%（61例中14例）の被験者に32件報告された。Formulation 2の投与後では，18.6%（59例中11例）の被験者に22件，Formulation 1の投与後では，12.1%（58例中7例）の被験者に10件報告された。副作用は，Formulation 2の投与後に15.3%（59例中9例）の被験者に14件報告され，Formulation 1の投与後に8.6%（58例中5例）の被験者に7件報告された（表 2.7.6.1.2-1参照）。

重篤な有害事象，高度の有害事象，又は死亡は認められなかった（資料番号5.3.1.2-01，Table 14.3.1.1参照）。治験薬の投与中止に至った有害事象は，全体で3.3%（61例中2例）の被験者に1件以上報告され，Formulation 2の投与後に1例に3件，Formulation 1の投与後に1例に1件認められた（表 2.7.6.1.2-2参照）。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，治験責任又は分担医師により治験薬との関連性ありと判定された事象はなかった（資料番号5.3.1.2-01，Table 14.3.1.1参照）。

Formulation 2又はFormulation 1の投与後に2例以上に報告された有害事象は頭痛［Formulation 2：10.2%（59例中6例），Formulation 1：8.6%（58例中5例）］及び浮動性めまい［Formulation 2：3.4%（59例中2例），Formulation 1：0例］のみであった。Formulation 2又はFormulation 1の投与後に報告されたその他の有害事象すべて1例以下での報告であった（資料番号5.3.1.2-01，Table 16参照）。

臨床検査の評価

Day 2，Day 14，Day 16，及びDay 20（治験終了時）の血液学的検査，血液生化学的検査，凝固検査，及び尿検査のベースラインからの変化量に，試験-対照投与順序と対照-試験投与順序で臨床的に意味のある差は認められなかった。被験者数が少ないため，個々の外れ値により臨床検査値にばらつきがあると予測されたが，臨床検査値に安全性上の未知の又は新たな所見は認められなかった。

バイタルサイン，身体所見，及び体重変化

治験期間中に収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，及び体重に臨床的に意味のあるベースラインからの変化又は変化率は認められなかった。

治験期間中に臨床的に意味のある身体所見は認められなかった。

結論：

健康被験者を対象に，ベムペド酸180 mgの錠剤（Formulation 2及びFormulation 1）のPKに基づく生物学的同等性を評価する第I相，無作為化，2投与順序，クロスオーバー試験の結果から以下が示された。

- ベムペド酸Formulation 2及びFormulation 1を単回投与したとき，ベムペド酸及びESP15228のC_{max}，AUC_{inf}，及びAUC_{last}の幾何平均値の比の90% CIは生物学的同等性の範囲（0.80～1.25）に含まれたことから，両錠剤の生物学的同等性が示された。
- 有害事象，臨床検査値異常，及びバイタルサインのデータから，Formulation 2とFormulation 1で安全性及び忍容性に臨床的に意味のある差は認められなかった。
- ベムペド酸の両錠剤の忍容性は良好で，両錠剤の安全性の結果は，ベムペド酸の既知の安全性プロファイルと一貫していた。治験期間中に死亡又は重篤な有害事象は認められなか

った。ベムペド酸の投与について，安全性上の新たな懸念は認められなかった。

結論として，本治験の結果から，ベムペド酸Formulation 2とFormulation 1の錠剤間で生物学的同等性が確認された。

2.7.6.1.3　治験用錠剤（Formulation 1及びFormulation 2A）間の生物学的同等性試験（外国人：1002-036試験，添付資料番号5.3.1.2-02）【参考資料】

2.7.6.1.3.1　試験方法の概略

治験の標題：

A Phase 1, Randomized, Open-Label, Single-Dose, Two-Sequence, Crossover Study to Assess the Pharmacokinetic Bioequivalence of Bempedoic Acid 180 mg Formulation 2A (To-Be-Marketed Formulation) Relative to Formulation 1 (Initial Phase 3 Formulation) in Fasted, Healthy Subjects

治験実施医療機関：米国（1施設）

治験期間：

最初の被験者の初回投与日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：I

目的：

主目的：

- ベムペド酸180 mg Formulation 2A（試験，第I/III相試験錠剤）とFormulation 1（対照，第I/II/III相試験錠剤）のPKに基づく生物学的同等性を評価する。

副次的目的：

- Formulation 2A及びFormulation 1のベムペド酸及びESP15228のPKを評価する。
- ベムペド酸180 mg Formulation 2A及びFormulation 1を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本治験は，ベムペド酸180 mg錠のFormulation 2AとFormulation 1のPKに基づく生物学的同等性を評価する第I相，単施設，無作為化，非盲検，単回投与，2投与順序，クロスオーバー試験であった。適格と判断された被験者を2つの投与順序のいずれかに1:1の比で無作為に割付け，Day 1にベムペド酸180 mgをFormulation 1又はFormulation 2Aで単回経口投与し，Day 15にもう一方（Day 1に投与しなかった錠剤の投与）を実施した。各投与の後は120時間にわたりPK用血液検体を連続的に採取した。また，各投与の間に14日間のウォッシュアウト期間を設けた（表 2.7.6.1.3-1）。

表 2.7.6.1.3-1　投与順序別の内容

Study Day[a]	Sequence A/B (N = 30)	Sequence B/A (N = 30)
Day 1	Formulation 1 (Reference)	Formulation 2A (Test)
Day 15	Formulation 2A (Test)	Formulation 1 (Reference)

Formulation 1: Reference, Phase 1/2/3 Formulation (Treatment A).

Formulation 2A: Test, Phase 1/3 Formulation (Treatment B).

[a] A wash out period of 14 days separated Day 1 and Day 15.

適格と判断された被験者は，治験実施医療機関に約2週間の間隔で2回各2晩入院した。被験者

は，最初にDay –1に治験実施医療機関に入院し，最低10時間，1晩絶食した。Day 1の朝に割付けられた投与順序に従い，ベムペド酸180 mg Formulation 1又はFormulation 2Aの単回経口投与を受け，Day 1及びDay 2にPK用血液検体の連続的な採取を受けた。Day 2に退院した後，Day 3，4，5，及び6の朝に来院し，さらにPK用血液検体の連続的な採取を受けた。Day 14に再入院し，最低10時間，1晩絶食した。Day 15の朝に割付けられた投与順序に従い，ベムペド酸180 mg Formulation 1又はFormulation 2Aの単回経口投与を受け，Day 15及びDay 16にPK用血液検体の連続的な採取を受けた。Day 16に退院した後，Day 17，18，19，及び20の朝に来院し，さらにPK用血液検体の連続的な採取を受けた。Day 20に治験終了時のすべての安全性評価及び治験実施計画書に規定されたすべての手順を完了した時点又は早期中止の時点で，被験者は治験完了となった。

被験者数：

目標被験者数：最大60例（各投与順序30例）

登録例数：60例

完了例数：57例（投与順序A/B：28例，投与順序B/A：29例）

解析対象例数：

安全性解析対象集団：60例（投与順序A/B：30例，投与順序B/A：30例）

血漿中PK濃度解析対象集団及び血漿中PKパラメータ解析対象集団（ベムペド酸及びESP15228）：60例（投与順序A/B：30例，投与順序B/A：30例）

対象：

健康成人

主な選択基準及び除外基準：

18～60歳の健康な男性及び女性で，BMIが18～35 kg/m^{2}かつ体重が50 kg超である者。重大な合併症を有する者は本治験から除外した。女性は，閉経後であるか，妊娠可能な場合は妊娠中又は授乳中ではなく，治験中及び治験薬の最終投与後少なくとも30日間，許容された避妊法を1種類実施することに同意する者。文書による同意が得られる者。

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

試験投与：ベムペド酸180 mg Formulation 2A

対照投与：ベムペド酸180 mg Formulation 1

用法及び用量，投与方法：

10時間以上の絶食後，約240 mLの水とともにベムペド酸180 mgを単回経口投与した。

投与期間：

各被験者の治験参加期間は約41日間とし，最長21日間のスクリーニング期，各7日間の2つの投与期，及び両投与期の間の7日間で構成された。2晩の入院2回（Day –1～2及びDay 14～16）及び来院8回（Day 3～6及びDay 17～20）を要件とした。

評価基準：

薬物動態：

ベムペド酸180 mg Formulation 2AとFormulation 1の以下の主要な曝露量パラメータを比較し，2つの錠剤の生物学的同等性を評価した。

- AUC_{last}
- AUC_{inf}
- C_{max}

単回投与時の副次的なPKパラメータは，ESP15228のAUC_{last}，AUC_{inf}，及びC_{max}とした。さらに，ベムペド酸及びESP15228の以下の副次的なパラメータを算出した。

- T_{max}
- $\%AUC_{extrap}$
- λ_z
- $t_{1/2}$
- CL/F（ベムペド酸のみ）
- V_z/F（ベムペド酸のみ）
- AUC_{inf}に基づく代謝比（ESP15228/ベムペド酸）

安全性：

有害事象，臨床検査値異常，バイタルサイン，及び身体所見に基づき安全性及び忍容性を評価した。

統計手法：

被験者数の設定根拠：

AUC及びC_{max}の試験錠剤と対照錠剤の真の幾何平均値の比を1.05と仮定し，10%の脱落率を考慮し，有意水準5%で全体の検出力が80%以上となるよう被験者数（60例，各投与順序30例）を算出した。検出力は，試験錠剤と対照錠剤の幾何平均値の比の90% CIが許容範囲の80%～125%に含まれる確率と定義した。十分な検出力を確保するため，完了済みの試験（1002-016試験）の結果に基づき，AUC及びC_{max}の被験者内変動をそれぞれ25%及び29%と仮定し，被験者数を算出した。被験者数を60例（各投与順序30例）とした場合，C_{max}及びAUCに関する検出力はそれぞれ90%及び95%以上になる。

解析対象：

以下の3つの解析対象集団を定義した。

- 安全性解析対象集団：無作為割付され，治験薬を1回以上投与されたすべての被験者
- 血漿中PK濃度解析対象集団：無作為割付され，治験薬を1回以上投与された被験者のうち，少なくとも1つの投与期で1つ以上の血漿中濃度データが得られたすべての被験者
- 血漿中PKパラメータ解析対象集団：無作為割付され，治験薬を1回以上投与された被験者のうち，少なくとも1つの投与期で1つ以上のPKパラメータが得られたすべての被験者

血漿中PK濃度解析対象集団及び血漿中PKパラメータ解析対象集団は，ベムペド酸及びESP15228について個別に定義した。

薬物動態：

Phoenix WinNonlin® Version 7.0及び実際のPKサンプリング時点を用いてノンコンパートメント法によるPK解析を実施し，ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータを算出した。血漿中PK濃度

解析対象集団を用いて，各化合物の血漿中濃度の記述統計量（例数，平均値，SD，%CV，最小値，中央値，及び最大値）を名目上のPKサンプリング時点ごとに示した。血漿中PKパラメータ解析対象集団を用いて，各化合物の血漿中PKパラメータの記述統計量（例数，平均値，SD，%CV，最小値，中央値，最大値，幾何平均値，及び幾何平均値の%CV）を処置ごとに示した。

投与順序，投与期，及び処置を固定効果，投与順序内の被験者を変量効果とする混合効果ANOVAモデルを用いて，ベムペド酸及びESP15228のAUC_{inf}，AUC_{last}，及びC_{max}の自然対数変換値を解析した。本モデルにより，平均値の差（試験投与 − 対照投与）及びその90% CIの推定値を求め，これらを逆対数変換し，幾何平均値の比（試験投与/対照投与）及びその90% CIの推定値を算出した。ベムペド酸の曝露量（AUC_{inf}，AUC_{last}，及びC_{max}）の幾何平均値の比（試験投与/対照投与）の90% CIがすべて80%～125%の範囲に含まれる場合，試験投与と対照投与に差がないと判断した。本解析は各化合物について個別に実施し，ESP15228の結果は補助的なものとみなした。

安全性：

有害事象（投与期1/Day 1の朝の治験薬投与開始後から治験薬の最終投与後30日までに発現又は悪化した有害事象）の発現割合（例数）を処置別（Formulation 1又はFormulation 2A）に集計した。また，最大重症度別の有害事象及び治験薬との関連性がある有害事象も同様に集計した。有害事象はMedDRA Version 20.1を用いてSOC及びPTに読替えた。治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definitely related」，「probably related」，「possibly related」，「unlikely related」，「not related」の5分類で判定した。「definitely related」，「probably related」，又は「possibly related」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。なお，治験薬との関連性が判定されなかった場合「missing」も副作用とした。臨床検査及びバイタルサインの実測値及びベースラインからの変化量は，記述統計量（例数，平均値，SD，中央値，最小値，及び最大値）を用いて要約した。すべての安全性データを一覧に示した。

2.7.6.1.3.2　試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- 無作為割付された被験者は60例（各投与順序30例）で，このうち57例（95.0%）がベムペド酸の両錠剤の投与を受け，すべての治験実施手順を完了した（資料番号5.3.1.2-02，Table 5参照）。
- 無作為割付された60例が，安全性解析対象集団，並びにベムペド酸及びESP15228の血漿中PK濃度解析対象集団及び血漿中PKパラメータ解析対象集団に採用された（資料番号5.3.1.2-02，Table 6参照）。
- 被験者の性別は，男性40例（66.7%），女性20例（33.3%）であり，年齢の平均値は31.9歳（範囲：1[redacted]～5[redacted]歳）であった。人種は，白人が多く（60.0%），黒人又はアフリカ系アメリカ人は36.7%であった。民族は，ヒスパニック系又はラテン系以外が大部分を占めた（88.3%）。BMIの平均値は25.0 kg/m^2（範囲：18.2～34.0 kg/m^2）であった（資料番号5.3.1.2-02，Table 7参照）。投与順序間でベースラインの人口統計学的特性に重要な差は認

められなかった。

薬物動態の結果：

ベムペド酸

ベムペド酸180 mg Formulation 1及びFormulation 2Aを単回経口投与したときのベムペド酸の血漿中PKパラメータの平均値は，両錠剤間で同様であった。AUC_{inf}，AUC_{last}，及びC_{max}の幾何平均値の比（試験投与/対照投与）の推定値はそれぞれ1.01，1.02，及び1.02であり，その90% CIは生物学的同等性の許容範囲（0.80, 1.250）内であり，両錠剤間の生物学的同等性が確認された（表 2.7.6.1.3-2参照）。

表 2.7.6.1.3-2　　生物学的同等性の評価：2種類の錠剤のベムペド酸180 mg単回経口投与時のベムペド酸の曝露量の比較

ETC-1002 PK Parameter	Treatment[a]	N	Geometric LS Means[b]	Treatment Comparison	Ratio of Geometric LS Means	90% CI for Ratio of LS Means
AUC_{inf} (h*µg/mL)	A	58	210.8	B/A	1.013	(0.983, 1.044)
	B	57	213.5			
AUC_{last} (h*µg/mL)	A	58	206.3	B/A	1.017	(0.988, 1.048)
	B	58	209.9			
C_{max} (µg/mL)	A	58	13.0	B/A	1.015	(0.977, 1.054)
	B	58	13.2			

[a] Subjects received a single oral dose of bempedoic acid 180 mg as Treatment A (Formulation 1 [Reference, Phase 1/2/3 Formulation]) or Treatment B (Formulation 2A [Test, Phase 1/3 Formulation]) in a crossover manner according to their randomization sequence.

[b] A linear mixed model was performed with sequence, period, and treatment as fixed factors and subject within sequence as a random effect.

ESP15228

ベムペド酸180 mg Formulation 1及びFormulation 2Aを単回経口投与したときのESP15228の血漿中PKパラメータの平均値は，両錠剤間で同様であった。ESP15228に関する生物学的同等性の評価結果からベムペド酸の結果が裏付けられた。ESP15228のAUC_{inf}，AUC_{last}，及びC_{max}の幾何平均値の比（試験投与/対照投与）の90% CIは生物学的同等性の許容範囲（0.80, 1.250）内であり，両錠剤間の生物学的同等性が裏付けられた（表 2.7.6.1.3-3参照）。

表 2.7.6.1.3-3　　生物学的同等性の評価：2種類の錠剤のベムペド酸180 mg単回経口投与時のESP15228の曝露量の比較

ESP15228 PK Parameter	Treatment[a]	N	Geometric LS Means[b]	Treatment Comparison	Ratio of Geometric LS Means	90% CI for Ratio of LS Means
AUC_{inf} (h*µg/mL)	A	57	43.6	B/A	0.976	(0.937, 1.017)
	B	52	42.5			
AUC_{last} (h*µg/mL)	A	58	40.9	B/A	0.998	(0.961, 1.037)
	B	58	40.9			

ESP15228 PK Parameter	Treatment[a]	N	Geometric LS Means[b]	Treatment Comparison	Ratio of Geometric LS Means	90% CI for Ratio of LS Means
C_{max} (μg/mL)	A	58	0.878	B/A	1.008	(0.968, 1.050)
	B	58	0.885			

[a] Subjects received a single oral dose of bempedoic acid 180 mg as Treatment A (Formulation 1 [Reference, Phase 1/2/3 Formulation]) or Treatment B (Formulation 2A [Test, Phase 1/3 Formulation]) in a crossover manner according to their randomization sequence.

[b] A linear mixed model was performed with sequence, period, and treatment as fixed factors and subject within sequence as a random effect.

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.1.3-4に示した。

表 2.7.6.1.3-4　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Category	Treatment A [Formulation 1][a] (N = 59)	Treatment B [Formulation 2A][b] (N = 58)
Number (%) of subjects with at least 1 treatment-emergent:		
Adverse event	5 (8.5)	13 (22.4)
Drug-related adverse event	0 (0.0)	2 (3.4)
Severe adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal adverse event (death)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse event leading to withdrawal of IMP	0 (0.0)	1 (1.7)
Number of events:		
All adverse events	6	18
Drug-related adverse events	0	2

[a] Reference (Phase 1/2/3 Formulation).

[b] Test (Phase 1/3 Formulation).

Sources: Table 14.3.1.1, Listing 16.2.7.2, Listing 16.2.7.3, Listing 16.2.7.4, and Listing 16.2.7.5.
＜資料番号5.3.1.2-02：Table 12＞

ベムペド酸の両錠剤の忍容性は良好であった。ベムペド酸の安全性プロファイルにFormulation 1とFormulation 2Aで臨床的に意味のある差は認められなかった。

- Formulation 1の投与後に有害事象が8.5%（59例中5例）の被験者に6件報告された。いずれの有害事象も治験薬との関連性はないと判定された。Formulation 2Aの投与後に有害事象が22.4%（58例中13例）の被験者に18件報告されたが，副作用は2件（筋力低下及び頭痛各1例）のみであった（表 2.7.6.1.3-4参照）。
- Formulation 2Aの投与後に頭痛が3例（5.2%）の被験者に報告された。Formulation 2Aの投与後に報告されたその他のすべての有害事象及びFormulation 1の投与後に報告されたすべての有害事象はそれぞれ1例のみでの報告であった（資料番号5.3.1.2-02，Table 13参照）。
- すべての有害事象は，錠剤にかかわらず，大部分が軽度であり，自然に，又は対症療法

（氷，冷湿布など）により回復した。治験期間中に死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった。有害事象（治験薬と関連性のないサイトメガロウイルス肝炎）により治験を中止した被験者は1例のみであった（表 2.7.6.1.3-4及び資料番号5.3.1.2-02，Listing 16.2.7.5参照）。

- 血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，又は口腔体温の結果に，いずれの錠剤投与でも有害な作用は認められなかった。

結論：

健康被験者にベムペド酸Formulation 2A及びFormulation 1を単回経口投与したときのベムペド酸のAUC_{inf}，AUC_{last}，及びC_{max}の幾何平均値の比（試験投与/対照投与）の90% CIは，生物学的同等性の許容範囲（0.80, 1.250）内であり，両錠剤間の生物学的同等性が確認された。また，ESP15228について，ベムペド酸の結果を裏付ける結果が得られた。有害事象，臨床検査，及びバイタルサインのデータから，両錠剤間で安全性又は忍容性に臨床的に意味のある差は認められなかった。

本治験の結果から，ベムペド酸錠のFormulation 2AとFormulation 1のPKに基づく生物学的同等性が確認された。

2.7.6.2　臨床薬物動態試験

2.7.6.2.1　単回投与試験（2.5 mg，10 mg，45 mg，125 mg，250 mg）（外国人：1002-001試験，添付資料番号5.3.3.1-01）【参考資料】

2.7.6.2.1.1　試験方法の概略

治験の標題：

First in human single-dose study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of ETC-1002 in healthy male and female subjects

治験実施医療機関：1施設（米国）

治験期間：

最初の被験者の無作為割付日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の最終観察日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：I

目的：

主目的：

男女の健康被験者にベムペド酸の漸増用量を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次的目的：

男女の健康被験者にベムペド酸の漸増用量を単回経口投与し，ベムペド酸及びその代謝物ESP15228のPKプロファイルを評価する。

治験方法：

本治験は，無作為化，二重盲検（ただし，治験依頼者は盲検化されない），用量漸増試験であった。2つのコホートを用いて，クロスオーバーデザインにより，2.5～250 mgの用量範囲で健康被験者に治験薬を単回で漸増投与することとした。各コホートは3つの投与期から構成されており，1つのコホートにつき9例の被験者を1:1:1の比で3つの投与順序（コホートAでは，プラセボ/10 mg/45 mg，2.5 mg/プラセボ/45 mg，又は2.5 mg/10 mg/プラセボ。コホートBでは，プラセボ/250 mg/325 mg，125 mg/プラセボ/325 mg，又は125 mg/250 mg/プラセボ）のいずれかに無作為に割付け，投与期を通してベムペド酸を増量することとした。試験期間中に，コホートA（9例）ではプラセボ及びベムペド酸2.5，10及び45 mgを投与し，コホートB（9例）ではプラセボ及びベムペド酸125及び250 mgを投与した。各コホートでは，各投与期の間に少なくとも10日間のウォッシュアウト期間を設定した。各投与期が終了した後，被験者を次の用量に増量する前に，予備的なPKデータ，心電図及び臨床検査値を評価した。コホートBの投与期2（用量250 mg）が終了した時点で，事前に設定した目標とする最大血漿中曝露量が達成されたことが予備的データから示されたため，その時点で試験を終了した。そのため，コホートBの被験者には，治験実施計画書で計画した最高用量（325 mg）を投与しなかった。

同意文書に署名した被験者を無作為化前21日以内にスクリーニングした。病歴，身体所見，臨床検査値，バイタルサイン，安静時心電図の評価から適格と判断された被験者は，治験薬投与の12時間以上前に治験実施医療機関に入院した。一晩（少なくとも8時間）の絶食後，被験者にベ

ムペド酸又はプラセボを単回投与し，投与後4時間まで絶食を継続した。

臨床検査用の血液サンプルは，スクリーニング時，各投与期の投与前日，投与前及び投与後24，48，72及び144時間，及び試験終了時に採取した。血漿中PK評価用の血液サンプルは，各投与期の投与前及び投与後0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，6，8，12，24，48，72，96，120及び144時間，及び試験終了時に採取した。バイタルサインは，スクリーニング時，各投与期の投与前日，投与前及び投与後1，2，3，4，6，8，12，24，48，72，96，120及び144時間，及び試験終了時に測定した。尿中PK評価用の尿サンプルは，投与後48時間まで採取した。心電図は，スクリーニング時，各投与期の投与前及び投与後2，4，8，24及び72時間，及び試験終了時に測定した。アルコール及び薬物の使用に関する検査は，全被験者を対象に，試験期間を通して実施した。

本治験は，ベムペド酸2.5，10，25，75，150及び300 mgを投与する計画で開始したが，目標とする血漿中曝露量を達成するため，前の用量のPKデータに基づいてその後の用量を調節することを可能とした。コホートAの投与期2（用量10 mg）の終了時までに得られた予備的なPKデータのレビュー結果に基づき，治験実施計画書の改訂1の作成時までに，用量を2.5，10，45，125，250及び325 mgに調整した。

被験者数：

目標被験者数：18例（各コホート9例）

解析時の被験者数：18例（安全性解析対象集団：18例，PK濃度及びPKパラメータ解析対象集団：18例）

主な選択基準：

18～55歳の健康な男性及び女性

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

被験薬：ベムペド酸カプセル2.5 mg：ベムペド酸2.5 mg及び単結晶セルロース117.5 mgを含有するゼラチンカプセル

被験薬：ベムペド酸カプセル25 mg：ベムペド酸25 mg及び単結晶セルロース95 mgを含有するゼラチンカプセル

対照薬：プラセボカプセル：単結晶セルロース120 mgを含有するゼラチンカプセル

用法及び用量：

- コホートA，投与期1：ベムペド酸2.5 mg又はプラセボを単回経口投与した。
- コホートA，投与期2：ベムペド酸10 mg又はプラセボを単回経口投与した。
- コホートA，投与期3：ベムペド酸45 mg又はプラセボを単回経口投与した。
- コホートB，投与期1：ベムペド酸125 mg又はプラセボを単回経口投与した。
- コホートB，投与期2：ベムペド酸250 mg又はプラセボを単回経口投与した。

投与方法：

各コホートの投与サイクルは以下のとおりであった。

- 投与期1：Day 1（単回投与期），Day 2～10（ウォッシュアウト期）
- 投与期2：Day 1（単回投与期），Day 2～10（ウォッシュアウト期）

- 投与期3：Day 1（単回投与期），Day 2～10（ウォッシュアウト期）

投与期間：

本治験に組入れた被験者の治験参加期間は約50日間であり，被験者は治験薬を3回にわたって単回投与された（ベムペド酸投与2回及びプラセボ投与1回）。

評価項目：

薬物動態：

バリデーションされたLC/MS/MS法を用いて血漿及び尿サンプルを分析し，ベムペド酸及びその活性代謝物ESP15228の濃度を測定した。

個々の被験者について，WinNonlin® Professional Version 5.2.1を用いてノンコンパートメント法により，ベムペド酸及びESP15228に関する以下の血漿中PKパラメータを算出した：C_{max}，AUC_{inf}，AUC_{last}，T_{max}，$t_{1/2}$，Kel，CL/F（ベムペド酸のみ），Vz/F（ベムペド酸のみ）及び代謝比。

ベムペド酸及びESP15228に関する以下の尿中PKパラメータを算出した：Ae，Ae%及びCL_R（ベムペド酸のみ），Ae_m，$Ae\%_m$及びCL_{Rm}（ESP15228のみ）。

安全性：

有害事象，身体所見，バイタルサイン，心電図及び臨床検査

統計手法：

統計的仮説検定は実施しなかった。連続データは，記述統計量（例数，平均値，SD，中央値，最小値及び最大値）を用いて要約した。カテゴリカルデータは，各カテゴリーの被験者数と割合を示した。すべての安全性及びPKデータは，欠測値を補完しない観察されたままのデータで集計した。各コホートのプラセボ被験者を統合し，1つのプラセボ群とした。

被験者数の設定根拠：

総被験者数18例は，クロスオーバーデザインを用いたヒト初回投与試験に用いられる標準的な被験者数に基づいて設定した。したがって，本治験の被験者数は仮説検定の基準に基づいたものではない。

解析対象：

以下の解析対象集団を定義した。

- 安全性解析対象集団：無作為割付けされ，治験薬を1回以上投与された被験者
- PK濃度解析対象集団：無作為割付けされ，治験薬を1回以上投与された被験者のうち，1つ以上のPK濃度データが得られた被験者
- PKパラメータ解析対象集団：無作為割付けされ，治験薬を1回以上投与された被験者のうち，1つ以上のPKパラメータが得られた被験者

ただし，PK濃度解析対象集団及びPKパラメータ解析対象集団については，血漿と尿，及びベムペド酸とESP15228のそれぞれで解析対象集団を定義した。

薬物動態：

血漿中濃度及びPKパラメータは，記述統計量（例数，平均値，中央値，SD，CV%及び幾何平均値）を用いて要約し，一覧にした。尿量，尿中濃度及び尿中PKパラメータは，コホートBの各被験者について示し，前述の記述統計量を用いて用量別に要約した。

安全性：

安全性の結果（有害事象，バイタルサイン，心電図及び臨床検査値）は，記述統計量を用いて要約し，一覧にした。有害事象は治験薬最終投与後30日まで収集し，投与後7日以内に発現した有害事象の件数，例数及び発現割合を集計した。有害事象名はMedDRA Version 12.1を用いて読替えた。有害事象と治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definite」，「probable」，「possible」，「not related」の4分類で判定した。「definite」，「probable」又は「possible」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。

2.7.6.2.1.2　試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- 計18例の被験者が本治験に組入れられた。全被験者が1回以上の治験薬投与を受け，安全性解析対象集団に採用された。また，全被験者が1回以上のPK評価を受け，血漿中PK濃度解析対象集団及び血漿中PKパラメータ解析対象集団に採用された（資料番号5.3.3.1-01，Table 4参照）。
- 治験を中止した被験者はいなかった。
- 被験者の94.4%は男性であり，大部分（83.3%）は白人であった。被験者の平均年齢は30.7歳であった。人口統計学的及び他の基準値の特性には，コホート間での偏りは認められなかった（資料番号5.3.3.1-01，Table 5参照）。

薬物動態の結果：

- ベムペド酸の血漿中濃度は，2.5及び10 mg群ではそれぞれ投与後最初の8時間及び24時間のほとんどのサンプルで測定可能であり，45～250 mg群では全採血期間を通してほとんどのサンプルで測定可能であった（資料番号5.3.3.1-01，Table 14.2.1.1参照）。空腹時にカプセルとして投与したときのベムペド酸の吸収は良好であった。ベムペド酸のT_{max}の中央値は，2.5及び10 mg群ではそれぞれ2.0及び1.0時間であった。高用量群（45，125及び250 mg群）では，T_{max}の中央値は3.0～3.5時間であり，個別値の範囲は1.5～6時間であった。データが限られているため，低用量群の$t_{1/2}$は算出できなかった。ベムペド酸の$t_{1/2}$の平均値は，45～250 mg群では19.10～27.78時間であった（資料番号5.3.3.1-01，Table 14.2.2.1参照）。C_{max}及び全身曝露量（AUC_{last}及びAUC_{inf}）には，2.5～250 mgの用量範囲で用量比を上回って増加する傾向が認められた（資料番号5.3.3.1-01，Figure 5，Figure 7，Figure 14.2.10.1参照）。
- ESP15228の血漿中濃度は，2.5 mg群では投与後6～12時間，10 mg群では投与後1～24時間のほとんどのサンプルで測定可能であり，45～250 mg群では投与後72時間までのほとんどのサンプルで測定可能であった（資料番号5.3.3.1-01，Table 14.2.1.2参照）。ESP15228のT_{max}の中央値はすべての用量群で同程度であり，2.5，10，45，125及び250 mg群でそれぞれ8.0，8.0，6.0，8.0及び10.0時間であった。データが限られているため，45 mg未満の用量群では$t_{1/2}$を算出できなかった。ESP15228の$t_{1/2}$の平均値は，45～250 mg群では26.10～38.50時間であった（資料番号5.3.3.1-01，Table 14.2.2.2参照）。全用量範囲で，C_{max}は用量の増加に比例して増加したが，全身曝露量（AUC_{last}及びAUC_{inf}）には用量比を上回って増

加する傾向が認められた（資料番号5.3.3.1-01，Figure 6，Figure 8，Figure 14.2.10.2参照）。

- ベムペド酸の尿中濃度は，125 mg群ではほとんどの被験者で測定できなかったが，250 mg群ではすべての被験者で測定可能であった。ベムペド酸として尿中に回収された割合は，投与量の2%未満であった（資料番号5.3.3.1-01，Table 14.2.3.1参照）。ESP15228の尿中濃度は，125及び250 mg群のすべての被験者でLLOQ未満であった。
- 探索的なデータから，血漿中及び尿中にベムペド酸のモノグルクロン酸抱合体の分子量と一致する代謝物が存在することが示唆された。

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.2.1-1に示した。

表 2.7.6.2.1-1　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Parameter	ETC-1002 Dose (mg), n (%)					
	2.5 (N = 6)	10 (N = 6)	45 (N = 6)	125 (N = 6)	250 (N = 6)	Placebo (N = 15)
Total Number of TEAEs[a]	1	3	2	3	0	2
Subjects with at Least 1 TEAE	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	2 (13.3)
Subjects with at Least 1 Serious TEAE	0	0	0	0	0	0
Maximum Severity						
Mild	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (6.7)
Moderate	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (6.7)
Severe	0	0	0	0	0	0
Strongest Relationship to Study Medication						
All AEs						
Not Related	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (6.7)
Related	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.7)
Possible	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.7)
Probable	0	0	0	0	0	0
Definite	0	0	0	0	0	0
Most Extreme Action Taken with Study Medication						
None	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	2 (13.3)
Interruption	0	0	0	0	0	0
Modification	0	0	0	0	0	0
Discontinuation	0	0	0	0	0	0
Most Extreme Outcome						
Resolved	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	2 (13.3)
Resolved with Sequelae	0	0	0	0	0	0
Not Resolved	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0
Fatal	0	0	0	0	0	0

[a] Includes TEAEs occurring up to 7 days post-dose within a study period.

Source: Table 14.3.1.1

＜資料番号5.3.3.1-01：Table 8＞

- 本治験では，投与後7日以内に，6例の被験者に計11件の有害事象が認められた（資料番号5.3.3.1-01，Appendix 16.2.6.1参照）。試験期間中に，250 mg群を除く各用量群の少なくとも1例に有害事象が認められた。副作用は，125 mg群の1例（16.7%）及びプラセボ群の1例（6.7%）に認められた。すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であり，試験終了時までに回復した。本治験中に，死亡，重篤な有害事象又は有害事象による中止は認められなかった（表 2.7.6.2.1-1参照）。
- 全般的に，本治験中に認められた臨床検査値の異常は，基準値範囲からわずかに外れているか，ベースラインからほとんど変化していないか，見かけ上の異常で本質的に意味のあるものではなかった。バイタルサイン，身体所見又は心電図に関して，顕著な又は用量に関連した所見は認められなかった。

結論：

本治験はベムペド酸のヒト初回投与試験であった。本治験により，男女の健康被験者に対するベムペド酸の単回経口投与は，最高250 mgまでの用量（ベムペド酸の事前に定められた最大曝露量に相当）で安全で忍容性は良好であることが確認された。空腹時に投与したときのベムペド酸の吸収は良好であった。45～250 mg投与時のベムペド酸及びESP15228の$t_{1/2}$から，1日1回投与が支持された。単回投与後のベムペド酸及びESP15228の全身曝露量には，用量比を上回って増加する傾向が認められた。探索的なデータから，血漿中及び尿中にベムペド酸のモノグルクロン酸抱合体の分子量と一致する代謝物が存在することが示唆された。全体として，これらの結果は，反復漸増投与試験の実施によりベムペド酸の臨床開発を継続することを支持するものであった。

2.7.6.2.2 ^{14}C-ETC-1002を用いたマスバランス試験（外国人：1002-011試験，添付資料番号5.3.3.1-02）【参考資料】

2.7.6.2.2.1 試験方法の概略

治験の標題：

A Phase 1, Open-Label, Single-Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [^{14}C]-ETC-1002 in Healthy Male Volunteers

治験実施医療機関：1施設（英国）

治験期間：

最初の被験者のスクリーニング日：2013年12月6日

最後の被験者の観察完了日：2013年12月24日

開発のフェーズ：I

目的：

主目的：

- ^{14}C-ベムペド酸を単回経口投与したときのマスバランスを評価する。
- ^{14}C-ベムペド酸の排泄経路及び排泄率を評価する。
- 健康男性被験者に^{14}C-ベムペド酸240 mgを単回経口投与したときの循環血中及び排泄物中代謝物を同定する。
- 全血中及び血漿中の総放射能のPK，及び血漿中のベムペド酸とその主代謝物ESP15228のPKを評価する。

副次的目的：

- 血液中の細胞成分への総放射能の分布の程度を評価する。
- ^{14}C-ベムペド酸240 mgを単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本治験は，健康男性被験者6例を対象とした非盲検，非無作為化，単回投与試験であり，^{14}C-ベムペド酸を単回経口投与したときのマスバランス，PK及び代謝物プロファイルを評価し，代謝物を同定することを目的として計画された。

治験薬投与前28日以内にスクリーニングを実施し適格性を確認した。適格な被験者はDay –1の21時ごろに治験実施医療機関に入院した。一晩（約8時間）絶食後，Day 1の朝に，全被験者に^{14}C-ベムペド酸240 mg［標的線量4.2 MBq（約115.3 μCi）を含む］を単回経口投与した。

治験期間中，規定したポイントで全血，血漿，尿及び糞サンプルを採取した。放射能の回収率は被験者ごとに算出し，治験期間中に確認した。また，最終採取日には治験終了時の評価も行った。

全被験者が以下のいずれかの条件を満たした場合，Day 9からDay 11の間に被験者を同時に治験実施医療機関から退院させることとした。

- 24時間の尿及び糞の採取で，放射能の回収率が投与放射能量の1%未満であることを2回連続で確認

- 投与放射能量の90%以上を回収

被験者はDay 11の朝に同時に退院したが，上記の退院基準を満たしていなかった3例は自宅で糞の採取を継続した。

被験者数：

目標被験者数：6例

登録被験者数：6例

解析対象例数：

安全性解析対象集団，マスバランス解析対象集団，PK解析対象集団：6例

対象：健康成人

主な選択基準：

- 健康な男性
- 年齢が30～65歳の者
- BMIが18.0～35.0 kg/m^2の者
  ただし，BMIが上記の範囲外であっても，治験責任又は分担医師が臨床的に問題ないと判断し，体重が50 kg超の場合は登録可とした。

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

被験薬及び対照薬：

剤形：

被験薬：^{14}C-ベムペド酸240 mg［標的線量4.2 MBq（約115.3 μCi）を含む］を含有する粉末。
粉末と溶媒を用いて，投与直前に経口溶液を調製した。

対照薬：該当せず

用法及び用量，投与方法：

一晩絶食後（約8時間），朝に^{14}C-ベムペド酸240 mgを単回経口投与した。

投与期間：単回投与

評価項目：

マスバランス：

総放射能の尿糞中への排泄は，以下のパラメータにより評価した。

- Ae(urine)，Ae(feces) 及びAe(total)
- %Ae(urine)，%Ae(feces) 及び%Ae(total)

薬物動態：

全血及び血漿中の総放射能，血漿中ベムペド酸，及び血漿中ESP15228に関する以下のPKパラメータをPKの評価項目とした。

- C_{max}，T_{max}，T_{lag}，$AUC_{(0\text{-}last)}$，$AUC_{(0\text{-}inf)}$，$\%AUC_{extrap}$，λz，$T_{1/2}$，CL/F（血漿中ベムペド酸のみ）及びV_z/F（血漿中ベムペド酸のみ）

また，全血及び血漿中の総放射能濃度から以下の値を算出した。

- 各時点での全血/血漿中濃度比
- AUC及びC_{max}の全血/血漿比

代謝物プロファイリング及び代謝物の同定

血漿，尿及び糞サンプルの代謝物プロファイリングは，LC-RAD法及び/又はオフラインラジオ検出器を備えた高速液体クロマトグラフィー法を用いて実施した。代謝物プロファイリングで得られた特定の血漿，尿及び糞サンプルは，LC-RAD-MS/MS法を用いてさらに分析した。この分析には，尿，糞及び血漿中の主要代謝物（サンプルマトリックスプール全体の10%以上を占める代謝物）を同定するための精密質量分析が含まれた。

安全性：

有害事象，身体所見，体重，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査），バイタルサイン及び心電図

統計手法：

被験者数の設定根拠：

被験者数の算出は行わなかった。本治験はマスバランス試験であり，本治験の目的を達成するために被験者数6例は適切であると考えられた。

解析対象：

- 安全性解析対象集団：治験薬を投与されたすべての被験者。安全性解析対象集団は，人口統計学的及び他の基準値の特性，及びすべての安全性評価項目の要約に用いた。
- マスバランス解析対象集団：治験薬を投与されたすべての被験者のうち，評価可能な尿糞中総放射能濃度データを有し，マスバランス解析に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がない被験者。
- PK解析対象集団：治験薬を投与されたすべての被験者のうち，PKパラメータを推定するための十分な濃度データが得られた被験者。PK解析対象集団は，PK濃度データ及びPKパラメータの要約に用いた。

マスバランス及び薬物動態：

本治験では正式な統計解析は実施しなかった。マスバランス及び薬物動態データは記述統計量（例：平均値，中央値，標準偏差，変動係数，最小値，最大値。また，PK関連のパラメータについては適宜，幾何平均値及び幾何変動係数）を用いて要約した。

安全性：

安全性データは記述統計量を用いて要約した。有害事象はMedDRA Version 16.1を用いて読替えた。最終観察日までに発現したTEAEの発現割合（例数）を集計した。有害事象と治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definite」，「probable」，「possible」，「not related」の4分類で判定した。「definite」，「probable」又は「possible」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。なお，治験薬との関連性が判定されなかった場合も副作用とした。

2.7.6.2.2.2　試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- 本治験には6例が登録された。すべての被験者が治験薬投与を受け，治験を完了した（資料番号5.3.3.1-02，Table 14.1.1参照）。

- 被験者はすべて[redacted]性（6例）であった。年齢の平均値は43.0歳（範囲：3[redacted]～5[redacted]歳）であった。人種の内訳は，[redacted]（4例），[redacted]（1例）及び[redacted]（1例）であった。すべての被験者のBMIは選択基準に定めた範囲内であり，平均値は24.72 kg/m^{2}であった（資料番号5.3.3.1-02，Table 4参照）。

マスバランスの結果：

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

薬物動態の結果：

主なPKパラメータを以下に要約した。

Analyte	ETC-1002	ESP15228	Total Radioactivity	Total Radioactivity
Matrix	Plasma	Plasma	Plasma	Whole Blood
No. of Subjects	n = 6	n = 6	n = 6	n = 6
T_{lag} (h)[a]	0.00 (0.00 – 0.00)	0.00 (0.00 – 0.00)	0.00 (0.00 – 0.00)	0.00 (00 – 00)
T_{max} (h)[a]	1.00 (1.00 – 1.00)	11.01 (8.00 – 24.00)	1.00 (1.00 – 1.00)	1.00 (1.00 – 1.00)
C_{max} (ng/mL)[b]	27200 (18.8)	956 (28.2)	30100 (17.0)	14700 (22.5)
$AUC_{(0\text{-last})}$ (ng*h/mL)[b]	296000 (26.0)	58500 (18.1)	495000 (21.2)	190000 (26.9)
$AUC_{(0\text{-inf})}$ (ng*h/mL)[b]	297000 (25.8)	60700 (18.6) [n = 5]	501000 (20.9)	239000 (40.2) [n = 3]
$\%AUC_{extrap}$ (%)	0.43 (82.8)	2.64 (80.3) [n = 5]	1.06 (61.1)	19.67 (18.9) [n = 3]
λz (h^{-1})	0.03093 (24.0)	0.2226 (26.7) [n = 5]	0.02663 (15.9)	0.03014 (15.4) [n = 4]
$T_{1/2}$ (h)	22.411 (24.0)	31.135 (26.7) [n = 5]	26.030 (15.9)	22.996 (15.4) [n = 4]
CL/F (mL/min)[c]	13.5 (25.8)	NC	NC	NC
V_z/F (mL)[c]	26100 (39.5)	NC	NC	NC

[a] Median (range)

[b] ng equivalents for total radioactivity

[c] Calculated for parent drug in plasma only

- ^{14}C-ベムペド酸240 mgを単回経口投与したとき，血漿中ベムペド酸濃度は全被験者で最初のサンプリング時点（投与後1時間）に最高値となった。その後の血漿中ベムペド酸濃度は，初期の急速な低下と終末相での緩徐な低下からなる二相性の推移を示して低下した。大部分の被験者で，血漿中ベムペド酸濃度はサンプリング期間（投与後168時間まで）を通して定量可能であった。$T_{1/2}$の範囲は15.91～29.43時間であった（資料番号5.3.3.1-02，Table 14.2.2.2.1参照）。

- 血漿中ESP15228濃度は投与後1時間の時点で定量可能であり，個々の被験者では投与後8～24時間に最高値に到達した。その後の血漿中ESP15228濃度は一相性又は二相性の推移を示して低下した。血漿中ESP15228濃度はサンプリング期間（投与後168時間まで）を通して定量可能であった。$T_{1/2}$の範囲は20.67～40.93時間であった（資料番号5.3.3.1-02, Table 14.2.2.2.2参照）。
- 血漿中総放射能濃度は全被験者で投与後1時間に最高値となり，その後は二相性の推移を示して低下した。血漿中総放射能濃度はサンプリング期間（投与後168時間まで）を通して定量可能であった。$T_{1/2}$の範囲は22.67～32.97時間であった（資料番号5.3.3.1-02, Table 14.2.2.1.2参照）。
- 全血中総放射能濃度は全被験者で投与後1時間に最高値となった。全血中総放射能濃度は血漿中総放射能濃度と並行した二相性の推移を示して低下し，サンプリング期間（投与後48時間まで）を通して定量可能であった。総放射能の全血/血漿中濃度比の幾何平均値の範囲は0.518～0.572であった（資料番号5.3.3.1-02，Table 14.2.2.1.3参照）。$T_{1/2}$の範囲は18.78～27.02時間であった（資料番号5.3.3.1-02，Table 14.2.2.1.1参照）。
- 代謝物プロファイリングにより，血漿中の4つの主要な成分（P1～P4）が同定された。P1はESP15228のアシルグルクロン酸抱合体（総放射能に占める割合は7.25%～17.96%），P2はベムペド酸のアシルグルクロン酸抱合体（総放射能に占める割合は23.36%～35.63%），P3はESP15228（総放射能に占める割合は8.77%～11.72%），P4はベムペド酸（総放射能に占める割合は37.31%～57.73%）であった（資料番号5.3.3.1-02，Table 7及びAppendix 16.1.13参照）。
- 尿中では，総放射能の大部分はU2（ベムペド酸のアシルグルクロン酸抱合体）が占めていた（投与放射能量の32.0%～41.5%）。尿中でのその他の主要な成分（少なくとも1例で投与放射能量の2%超）は，U1（ESP15228のアシルグルクロン酸抱合体）及びU3（ベムペド酸）であった（資料番号5.3.3.1-02，Table 8参照）。
- 糞中では，総放射能の大部分はF2（ベムペド酸の酸化代謝物，ESP15228のモノヒドロキシメチル体，及びベムペド酸のタウリン抱合体の3つを含む）が占めていた（投与放射能量の3.1%～22.9%）（資料番号5.3.3.1-02，Table 9参照）。
- 糞中ではその他の主要な成分（少なくとも1例で投与放射能量の2%超）として以下の3つが認められた：F1（ESP15228のタウリン抱合体），F3（ベムペド酸のシステインスルフィン酸抱合体及びベムペド酸のモノヒドロキシメチル体）及びF4［ベムペド酸の硫酸化体及びベムペド酸の未同定の代謝物（MW 449 Da）］。また，糞中で代謝物F5（ESP15228）及びF6（ベムペド酸）が認められたが，いずれも全例で投与放射能量の2%未満であった（資料番号5.3.3.1-02，Table 9参照）。

安全性の結果：

- 試験期間中，有害事象は1例1件認められた（資料番号5.3.3.1-02，Table 14.3.1参照）。当該事象は投与後約3時間に発現した頭痛であり，重症度は軽度で，^{14}C-ベムペド酸との関連性は治験責任又は分担医師により「probable」と判断され，発現当日に回復した。

- 臨床検査値，バイタルサイン，心電図データ及び身体所見の評価において，臨床的に重大な所見は認められなかった。

結論：

- 投与後最初の72時間以内のサンプル採取期間中に投与放射能量の約50%が尿糞中で回収され，投与後240時間では平均して投与放射能量の87.4%が回収された。投与放射能量の62.1%が尿中から回収され，25.4%が糞中から回収されたことから，総放射能の主な消失経路は腎排泄であることが示された。
- ^{14}C-ベムペド酸を投与したときのベムペド酸，ESP15228及び総放射能の血漿中（又は全血中）濃度-時間推移は，投与経路から予測されるものであった。
- ESP15228の曝露量（C_{max}及び$AUC_{(0\text{-}inf)}$に基づく）はベムペド酸よりも著しく低かった。ESP15228の全身曝露量（$AUC_{(0\text{-}inf)}$）はベムペド酸の約20%であった。
- 血漿中の総放射能濃度とベムペド酸濃度を比較したところ，総放射能濃度はベムペド酸濃度よりも高く，総放射能のC_{max}及び$AUC_{(0\text{-}inf)}$はベムペド酸とESP15228を合計した値と比較してそれぞれ1.1倍及び1.4倍大きかった。このことから，放射性代謝物の生成が示唆された。
- 全血中総放射能濃度は血漿中総放射能濃度よりも低く，C_{max}の全血/血漿比は0.489，$AUC_{(0\text{-}inf)}$の全血/血漿比は0.498であることから，ベムペド酸及び/又はその代謝物の全血中の細胞成分への分布は限定的であることが示唆された。
- 代謝物プロファイリングにより，血漿，尿及び糞中でそれぞれ4つ，3つ及び6つの成分が同定された。
- 血漿中では，総放射能の大部分を占めるのはベムペド酸［総放射能に占める割合は37.31%～67.84%（2321～15265 ng eq/mL）］であり，次いでベムペド酸のアシルグルクロン酸抱合体［総放射能に占める割合は20.68%～35.63%（1282～5450 ng eq/mL）］，ESP15228のアシルグルクロン酸抱合体［総放射能に占める割合は1.81%～17.96%（407～1394 ng eq/mL）］の順であった。ESP15228が総放射能に占める割合は4.09%～13.40%（462～1115 ng eq/mL）であった。
- 尿中では，総放射能の大部分はベムペド酸のアシルグルクロン酸抱合体が占めていた（投与放射能量の8.3%～41.5%）。
- 糞中では，総放射能の大部分はベムペド酸の酸化代謝物，ESP15228のモノヒドロキシメチル体，及びベムペド酸のタウリン抱合体が占めていた（3つの成分を合計して投与放射能量の1.4%～22.9%）。
- 本治験での^{14}C-ベムペド酸の忍容性は良好であり，有害事象は1例1件（軽度の頭痛）のみ認められた。
- 臨床検査値，バイタルサイン，心電図データ及び身体所見の評価において，臨床的に重大な所見は認められなかった。

2.7.6.2.3　授乳中の健康女性を対象とした乳汁移行性試験（外国人：1002FDC-075試験，添付資料番号5.3.3.1-03）【参考資料】

2.7.6.2.3.1　試験方法の概略

治験の標題：An Open-Label Postmarketing Milk-Only Lactation Study to Evaluate the Concentration of Bempedoic Acid and Bempedoic Acid and Ezetimibe in the Breast Milk of Healthy Lactating Women Administered Therapeutic Doses of Bempedoic Acid or Bempedoic Acid/Ezetimibe Fixed Combination Drug Product (FCDP)

治験実施医療機関：1施設（米国）

治験期間：

最初の被験者の登録日：2023年8月4日

最後の被験者の完了日：2024年3月22日

開発のフェーズ：IV

目的：

主目的：

ベムペド酸及びベムペド酸/エゼチミブの乳児への曝露について，以下のとおり評価する。

- 授乳中の健康女性にベムペド酸を1日1回6日間反復投与したときの，乳汁を介したベムペド酸の乳児による1日摂取量及びRIDを推定する。
- 授乳中の健康女性にベムペド酸/エゼチミブFCDPを1日1回6日間反復投与したときの，乳汁を介したベムペド酸及びエゼチミブの乳児による1日摂取量及びRIDを推定する。

副次的目的：

授乳中の健康女性にベムペド酸又はベムペド酸/エゼチミブFCDPを1日1回6日間反復投与したときの，ベムペド酸又はエゼチミブの乳汁中への排泄について，以下のとおり評価する。

- ベムペド酸又はベムペド酸/エゼチミブFCDPを投与した健康被験者から24時間にわたり乳汁を採取し，ベムペド酸とその代謝物ESP15228及びベムペド酸グルクロニドの乳汁中濃度を測定する。
- ベムペド酸/エゼチミブFCDPを投与した健康被験者から24時間にわたり乳汁を採取し，エゼチミブとその代謝物エゼチミブグルクロニドの乳汁中濃度を測定する。

安全性：

授乳中の健康女性を対象に，ベムペド酸又はベムペド酸/エゼチミブFCDPを1日1回6日間反復投与したときの安全性を評価する。

治験方法：

本治験は，ベムペド酸及びベムペド酸/エゼチミブFCDPについて乳児による1日摂取量及びRIDを推定し，健康女性の乳汁中へのベムペド酸，エゼチミブ，及びそれらの代謝物（ESP15228，ベムペド酸グルクロニド，及びエゼチミブグルクロニド）の排泄を評価する，第4相非盲検試験であった。

本治験では，授乳中の健康被験者16例を登録し，ベムペド酸投与（コホート1）又はベムペド酸/エゼチミブFCDP投与（コホート2）のいずれかに1:1の比で無作為に割付けた。被験者は，投

与期とウォッシュアウト期を合わせた13日間，乳房からの授乳を中止することとした。

スクリーニング期

同意文書への署名後，被験者は最長42日間のスクリーニング期に進んだ。

投与期

Visit T1では，治験実施医療機関で被験者に対する治験薬の投与を行った。Day 2からDay 5までは，被験者が自宅で自己投与を行った。この間，治験スタッフが被験者に電話連絡し，治験薬が適切に投与されていることを確認するとともに，治験薬初回投与後の乳汁を破棄するよう注意を促した。被験者は，Visit T2のためにDay 5の夜（治験依頼者の承認がある場合はDay 6の朝も可）に治験実施医療機関に入院した。Day 6の朝の治験薬最終投与後，24時間にわたる乳汁採取を開始した。PK評価用の血漿検体は，Day 7（Day 6の治験薬最終投与後約24時間）に採取した。被験者は，Day 7の朝（Day 6の治験薬投与後約24時間）に，Day 7に予定されたすべての評価を完了したのち退院した。

治験終了

Day 13のウォッシュアウト期終了時に，すべての被験者に投与後追跡調査来院（Visit FU1）として電話連絡を行った。Day 43（Visit FU2）では，治験スタッフが被験者に電話連絡し，有害事象の評価を行うとともに，乳房からの授乳を再開できたか（その予定があった場合）を確認した。

治験デザインの概略を図 2.7.6.2.3-1に示す。

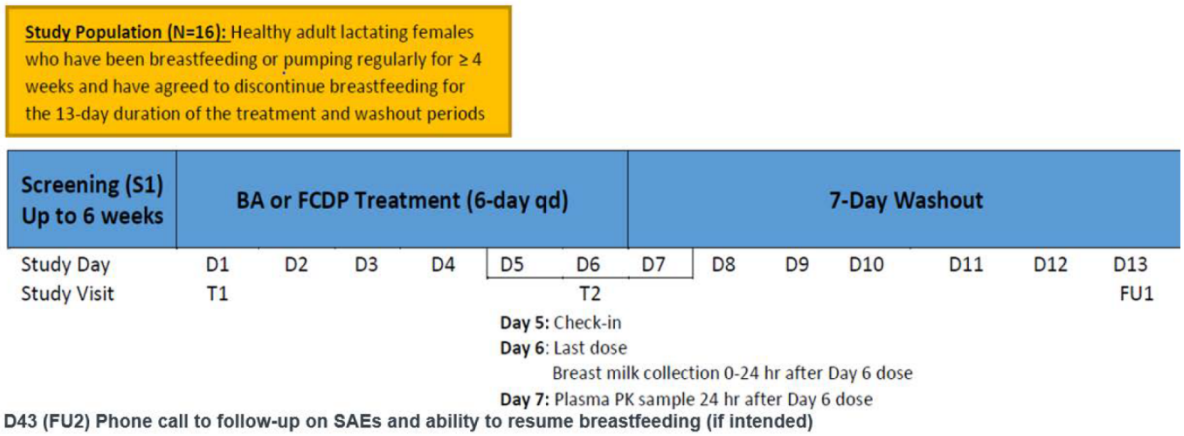


図 2.7.6.2.3-1　　治験デザインの概略

BA = bempedoic acid; D = Day; FCDP = fixed combination drug product; FU = follow up visit; hr = hours; N = number; PK = pharmacokinetics; qd = once daily; S = Screening visit; SAE = serious adverse events; T = Treatment visit.
＜資料番号5.3.3.1-03：Figure 1＞

被験者数：

目標被験者数：16例（各コホート8例）

解析対象例数：

FAS：16例（各コホート8例）

PK解析対象集団：16例（各コホート8例）

対象：

授乳中の健康女性で，投与期及びウォッシュアウト期を通じて乳房からの授乳を中止する意思のある者

選択基準及び除外基準：

選択基準：

1) 本治験にかかわる手順が開始される前に，文書による同意が得られた者
2) 18～45歳の者
3) 正常な正期産の妊娠を経験し，乳房からの授乳又は搾乳による授乳を少なくとも4週間行っている女性で，乳汁分泌が治験責任又は分担医師により確認された者
4) 乳汁の供給を維持するため，治験中は定期的に搾乳を行うとともに，投与期とウォッシュアウト期を合わせた13日間，乳房からの授乳を中止する意思がある者
5) 妊娠中ではない者
6) 子宮摘出，両側卵巣摘出，及び/又は卵管結紮により外科的に不妊である者，又は禁欲の定義に従うことに同意した場合を除き，許容される避妊法を1種類使用する意思がある者。避妊法はDay 1から開始し，治験中及び治験薬最終投与後少なくとも30日間継続することを最低条件とした。許容される避妊法は以下のとおりとした。
   - ホルモン剤の有無を問わない子宮内避妊器具
   - 排卵抑制を伴う方法として確立された，経口，インプラント式，経皮，注射式，又はホルモン型避妊法
   - 殺精子発泡剤又はゼリーを含むコンドーム又は閉塞キャップなどのバリア法
   - 被験者の単独の性的パートナーに該当する男性での精管切除術
   - 完全な禁欲（被験者にとって望ましい通常の生活様式である場合）。ただし，カレンダー法，排卵法，症状体温法，排卵後法などの周期的禁欲法，治験期間中の禁欲の宣言，及び膣外射精法は除く。

除外基準：

1) 登録前30日以内に臨床的に重大な感染症（肺炎，腎盂腎炎など）又は慢性感染症が認められた者
2) 不安定な若しくはコントロール不良の臨床的に重大な心血管系疾患，中枢神経系疾患，肺疾患，肝疾患，腎疾患，消化器系疾患，泌尿生殖器系疾患，血液学的疾患，凝固系疾患，免疫学的疾患，内分泌/代謝系疾患，又はその他の内科的な疾患（重篤なアレルギー，喘息，低酸素血症，高血圧，痙攣，アレルギー性皮疹を含む）のエビデンスを有しており，治験結果に混乱をもたらす，又は被験者の安全を損なうと治験責任又は分担医師が判断した者
3) MDRD式を用いて算出したeGFRが30 mL/min/1.73 m^2未満である者
4) Child-Pugh分類B又は分類Cの肝疾患又は肝機能障害を有する者
5) 脳卒中，多発性硬化症，脳腫瘍，神経変性疾患などの主要な神経学的疾患の病歴を有する者

6) 活動性の精神疾患があり，治験手順の遵守を妨げる可能性があると治験責任又は分担医師が判断した者
7) 治験来院を完遂できない，又は治験手順を遵守することができない者
8) 乳房インプラント，豊胸手術，又は乳房縮小手術の手術歴がある者
9) 乳汁分泌困難の既往歴がある者
10) 薬物の吸収に影響を及ぼす可能性がある胃腸疾患又は処置（Lap-Band®，胃バイパス術などの減量手術）を受けたことがある者
11) 悪性腫瘍の病歴（5年を超えて再発していない皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌のみの場合を除く）がある者
12) 過去2年以内に薬物，アルコール，アンフェタミン及びその誘導体，又はコカインの乱用歴がある者（ただし，アンフェタミン誘導体が医療従事者の管理下で処方された者は，治験責任又は分担医師による評価の後，本治験に登録できることとした）
13) 現在喫煙している者
14) 登録前30日以内に，献血を行った者，複数回の採血を伴う臨床試験に参加した者，大外傷を負った者，又は失血の有無にかかわらず手術を受けた者
15) 登録前90日以内に何らかの理由で輸血を受けた者
16) HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）を併用している，又は登録前30日以内に使用した者
17) シクロスポリン，コレスチラミン，プロベネシド，フィブラート系薬剤，又は授乳期に禁忌とされる薬剤を併用している，又は無作為化（Visit T1）前30日以内に使用した者
18) プソイドエフェドリンなどの乳汁分泌を減少させる薬剤を併用している，又は無作為化（Visit T1）前30日以内に使用した者
19) ドンペリドンなどの乳汁分泌を増加させる薬剤を併用している，又は無作為化（Visit T1）前30日以内に使用した者
20) 何らかの実験薬又は治験薬/ワクチンを併用している，又はスクリーニング（Visit S1）前30日以内若しくは当該薬の半減期の5倍以内の期間（いずれか長いほう）に使用した者
21) 現在の状態から，治験責任又は分担医師，治験依頼者，又は認定されたメディカルモニターのいずれかが，被験者の安全性又は治験を完了する能力を損なう可能性がある，又は治験データの解釈を妨げる可能性があると判断した者
22) 治験実施医療機関の職員若しくは請負業者，又は治験責任又は分担医師若しくは治験依頼者の家族

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

被験薬：

- ベムペド酸180 mg錠：ベムペド酸180 mgを含有するフィルムコート錠
- ベムペド酸180 mg/エゼチミブ10 mg FCDP：ベムペド酸180 mg及びエゼチミブ10 mgを含有するフィルムコート錠

対照薬：該当せず

用法及び用量：

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回経口投与した。

投与方法：

食事の有無にかかわらず，1日1回経口投与した。

投与期間：6日間

評価基準：

薬物動態：

主要評価項目：ベムペド酸及びエゼチミブについて以下のPKパラメータを評価する。

- 乳児による1日摂取量：乳汁中への24時間累積排泄量として算出
- RID：母親の1日投与量（体重1 kg当たり）に対する乳児による1日摂取量（体重1 kg当たり）の比率に100を乗じた値として算出

副次的評価項目：ベムペド酸，エゼチミブ，及びそれらの代謝物（ESP15228，ベムペド酸グルクロニド，及びエゼチミブグルクロニド）について以下のPKパラメータを評価する。

- 各検体の乳汁中排泄量：乳汁中濃度と乳汁量の積として算出
- $AUC_{24(milk)}$
- $C_{avg(milk)}$：$AUC_{24(milk)}$に基づいて算出
- $C_{max(milk)}$，$T_{max(milk)}$，及び乳汁中トラフ濃度
- Day 7（Day 6の最終投与後約24時間）の血漿中トラフ濃度

安全性：

有害事象（すべての有害事象及びTEAE），臨床検査値，バイタルサイン，及び身体所見

統計手法：

被験者数の設定根拠：

本治験では，評価可能な被験者（6日間の投与期及び24時間にわたる乳汁採取を完了した被験者）を少なくとも16例（コホート1：8例，コホート2：8例）登録する計画とした。この被験者数は，本治験の主要目的を達成するのに十分であると考えられた。

解析対象：

- FAS：無作為割付けされ，治験薬を1回以上投与されたすべての被験者
- PK解析対象集団：FASの被験者のうち，投与後のベムペド酸の乳汁中濃度について評価可能なデータが少なくとも1つ得られたすべての被験者

薬物動態：

本治験では，すべての解析を記述的に行い，仮説検定は実施しなかった。いずれの評価項目もコホート別に要約し，主要評価項目については平均値とその95% CIを推定した。

安全性：

治験薬の初回投与から治験終了［Day 43（Visit FU2）］までに発現又は悪化した有害事象（TEAE）は，MedDRA Version 26.0を用いてSOC及びPTに読替えた。治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「not related」，「unlikely related」，「possibly related」，「probably related」，「definitely related」の5分類で判定した。「possibly related」，「probably related」，又

は「definitely related」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。なお，治験薬との関連性が判定されなかった場合も副作用とした。

治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を対象に，安全性データ（有害事象，臨床検査値，身体所見，バイタルサイン，及び体重）を記述統計量により要約し，一覧表に示した。安全性に関する要約表はいずれもFASを解析対象とした。有害事象の表はいずれもコホート別に要約した。安全性データに関して，コホート間の統計的比較は実施しなかった。

2.7.6.2.3.2　試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

被験者の内訳（資料番号5.3.3.1-03，Table 5参照）

- スクリーニングされた被験者：16例
- 無作為割付けされた被験者：16例
- 治験薬の投与を中止した被験者：0例
- 治験を中止した被験者：0例

人口統計学的及び他の基準値の特性（資料番号5.3.3.1-03，Table 7参照）

- 性別：全例女性
- 年齢の平均値（SD）：コホート1では33.5（4.17）歳，コホート2では27.1（4.09）歳
- 妊娠期間の平均値：コホート1では39.6週間（範囲：38～42週間），コホート2では39.5週間（範囲：38～42週間）
- 産後期間の平均値：コホート1では43.8週間（範囲：17～77週間），コホート2では40.1週間（範囲：5～94週間）

その他の人口統計学的特性を表 2.7.6.2.3-1に示した。

表 2.7.6.2.3-1　　その他の人口統計学的特性（FAS）

Characteristic	BA 180 mg (Cohort 1) (N = 8)	BA/EZE FCDP (Cohort 2) (N = 8)	Total (N = 16)
Race, n (%)			
Asian	3 (37.5)	1 (12.5)	4 (25.0)
Black	1 (12.5)	3 (37.5)	4 (25.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (12.5)	1 (6.3)
White	4 (50.0)	3 (37.5)	7 (43.8)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	0	3 (37.5)	3 (18.8)
Not Hispanic or Latino	8 (100)	5 (62.5)	13 (81.3)
Weight (kg)			
Mean (SD)	73.8 (11.04)	75.0 (17.56)	74.4 (14.18)
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	28.0 (4.85)	28.5 (6.54)	28.3 (5.57)

BA = bempedoic acid; BMI = Body Mass Index; EZE = ezetimibe; FCDP = fixed combination drug product; N = number of subjects in the analysis set by treatment group; % = percentages were based on the number of subjects (N) in the analysis set; SD = standard deviation.
Source: Table 14.1.2.1
＜資料番号5.3.3.1-03：Table 7＞

乳汁分泌ステータス及び授乳方法

治験期間中，すべての被験者で乳汁分泌が認められ，十分な乳汁が産生された。1日当たりの乳房からの授乳の頻度の平均値は，コホート1のDay 1時点では4.5回，コホート2のDay 1時点では4.4回であった。乳房からの授乳の平均期間は，コホート1のDay 1時点では313.8日間，コホート2のDay 1時点では306.8日間であった（資料番号5.3.3.1-03，Table 8参照）。

すべての被験者で，搾乳した乳汁の哺乳瓶による授乳が行われた。搾乳した乳汁の1日当たりの平均消費量は，コホート1のDay 1時点では147.9 mL，コホート2のDay 1時点では377.1 mLであった。コホート1及びコホート2の各2例（25.0%）で人工乳の授乳が行われた（資料番号5.3.3.1-03，Table 8参照）。

薬物動態の結果：

ベムペド酸の乳児による1日摂取量は，コホート1（ベムペド酸投与）とコホート2（ベムペド酸/エゼチミブFCDP投与）で同程度であった。ベムペド酸の乳児による1日摂取量の平均値（SD）は，コホート1では0.0331（0.0210）mg/day，コホート2では0.0337（0.0286）mg/dayであった。コホート2でのエゼチミブの乳児による1日摂取量の平均値（SD）は0.0002（0.0002）mg/dayであった（資料番号5.3.3.1-03，Table 11参照）。

ベムペド酸のRIDは，コホート1とコホート2で同程度であった。ベムペド酸及びエゼチミブのRIDは0.5%未満であった。ベムペド酸のRIDの平均推定値（SD）は，コホート1では0.4790%（0.1962），コホート2では0.4678%（0.2889）であった。コホート2でのエゼチミブのRIDの平均推定値（SD）は0.0370%（0.0097）であった（資料番号5.3.3.1-03，Table 11参照）。

ベムペド酸とその代謝物ESP15228及びベムペド酸グルクロニドの乳汁中の曝露量［$C_{max(milk)}$，$AUC_{24(milk)}$，及び$C_{avg(milk)}$］は，コホート1とコホート2で同程度であった。

コホート1及びコホート2のいずれでも，ベムペド酸の乳汁中濃度は採取開始後3時間以内に最高値に到達した。コホート1でのベムペド酸の$C_{max(milk)}$の幾何平均値（幾何CV%）は118.15 ng/mL（38.91%），$T_{max(milk)}$の中央値は2.94時間，$AUC_{24(milk)}$の幾何平均値（幾何CV%）は1765.86 h*ng/mL（40.88%），$C_{avg(milk)}$の幾何平均値（幾何CV%）は74.181 ng/mL（40.75%）であった。コホート2でのベムペド酸の$C_{max(milk)}$の幾何平均値（幾何CV%）は107.46 ng/mL（43.19%），$T_{max(milk)}$の中央値は2.93時間，$AUC_{24(milk)}$の幾何平均値（幾何CV%）は1618.25 h*ng/mL（39.67%），$C_{avg(milk)}$の幾何平均値（幾何CV%）は67.848 ng/mL（39.77%）であった（資料番号5.3.3.1-03，Table 12参照）。

エゼチミブの乳汁中濃度は採取開始後3時間以内に最高値に到達した。コホート2でのエゼチミブの$C_{max(milk)}$の幾何平均値（幾何CV%）は0.63 ng/mL（44.29%），$T_{max(milk)}$の中央値は2.93時間，$AUC_{24(milk)}$の幾何平均値（幾何CV%）は7.79 h*ng/mL（38.29%），$C_{avg(milk)}$の幾何平均値（幾何CV%）は0.327 ng/mL（38.41%）であった。代謝物エゼチミブグルクロニドの乳汁中の曝露量はエゼチミブより高かった（資料番号5.3.3.1-03，Table 13参照）。

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.2.3-2に示した。

表 2.7.6.2.3-2　　有害事象の要約（FAS）

	BA 180 mg (Cohort 1) (N = 8) n (%)	BA/EZE FCDP (Cohort 2) (N = 8) n (%)	Total (N = 16) n (%)
Number of Subjects with:			
At least one TEAE	4 (50.0)	3 (37.5)	7 (43.8)
At least one TEAE related to study treatment	3 (37.5)	1 (12.5)	4 (25.0)
At least one serious TEAE	0	0	0
At least one serious TEAE related to study treatment	0	0	0
A TEAE leading to study treatment discontinuation	0	0	0
Number of Subjects with TEAEs by highest severity			
Mild	4 (50.0)	2 (25.0)	6 (37.5)
Moderate	0	1 (12.5)	1 (6.3)
Severe	0	0	0
Number of Subjects with TEAEs by strongest relationship to study treatment			
Related	3 (37.5)	1 (12.5)	4 (25.0)
Possibly	3 (37.5)	1 (12.5)	4 (25.0)
Unrelated	1 (12.5)	2 (25.0)	3 (18.8)
Not related	1 (12.5)	2 (25.0)	3 (18.8)

AE = adverse event; BA = bempedoic acid; EZE = ezetimibe; FCDP = fixed combination drug product; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the analysis set by treatment group; n = number of subjects; % = percentages were based on the number of subjects in the analysis set; TEAE = treatment-emergent adverse event.
MedDRA Version 26.0 was used to code adverse events.
Note: TEAEs were defined as AEs that began or worsened after the first dose of study drug up to the end of the study. Subjects with more than one TEAE were counted once in the worst severity or strongest relationship.
Source: Table 14.3.1.1.
＜資料番号5.3.3.1-03：Table 16＞

治験薬の曝露状況

コホート1及びコホート2のいずれでも，曝露期間の中央値は6日間であり，全被験者が治験薬の投与を完了した（資料番号5.3.3.1-03，Table 15参照）。

有害事象

合計で7例（43.8%）［コホート1：4例（50.0%），コホート2：3例（37.5%）］に1件以上のTEAEが発現した。いずれのTEAEも重症度は軽度又は中等度であった。治験薬と関連ありと判定されたTEAEは4例（25.0%）［コホート1：3例（37.5%），コホート2：1例（12.5%）］に発現した。PT別で最もよく認められたTEAEは，腹部不快感，無力症，下痢，頭痛，及び嘔吐［各2例（12.5%）］であった。治験薬の投与中止に至ったTEAEは認められなかった。高度のTEAE及び

重篤なTEAEはいずれも認められなかった。死亡及びその他の重篤な有害事象も認められなかった（表 2.7.6.2.3-2参照）。

臨床検査値

臨床検査の結果は，ベムペド酸及びベムペド酸/エゼチミブFCDPの既知の安全性プロファイルと一致していた。

バイタルサイン，身体所見，及び安全性に関連するその他の観察項目

治験薬に関連したバイタルサインの変化及び身体検査の異常所見は認められなかった。

結論：

本治験は，ベムペド酸及びベムペド酸/エゼチミブFCDPについて乳児による1日摂取量及びRIDを推定し，健康女性の乳汁中へのベムペド酸，エゼチミブ，及びそれらの代謝物（ESP15228，ベムペド酸グルクロニド，及びエゼチミブグルクロニド）の排泄を評価する，第4相非盲検試験であった。

16例の被験者をベムペド酸投与（8例）又はベムペド酸/エゼチミブFCDP投与（8例）のいずれかに1:1の比で無作為に割付けた。治験薬の投与を受けた16例全例が治験を完了し，いずれのコホートでも治験薬の服薬遵守率は100%であった。人口統計学的及び他の基準値の特性はコホート間で類似していた。

授乳中の健康女性でのベムペド酸及びベムペド酸/エゼチミブの詳細なPKプロファイルが得られ，本治験の主目的及び副次的目的が達成された。本治験のデータから以下の結論が得られた。

- ベムペド酸の乳児による1日摂取量は約33 µg/dayであり，RIDは0.5%未満であった。
  - 乳汁中への24時間累積排泄量として算出される乳児による1日摂取量の平均値（SD）は，コホート1では0.0331（0.0210）mg/day，コホート2では0.0337（0.0286）mg/dayであった。
  - ベムペド酸のRIDの平均推定値（SD）は，コホート1では0.4790%（0.1962），コホート2では0.4678%（0.2889）であった。
  - ベムペド酸の乳汁中濃度はコホート1とコホート2で同程度であった。
  - コホート1及びコホート2のいずれでも，ベムペド酸の乳汁中濃度は採取開始後3時間以内に最高値に到達した。
- エゼチミブの乳児による1日摂取量は約0.2 µg/dayであり，RIDは約0.04%であった。
  - コホート2でのエゼチミブの乳児による1日摂取量の平均値（SD）は0.0002（0.0002）mg/dayであった。
  - コホート2でのエゼチミブのRIDの平均推定値（SD）は0.0370%（0.0097）であった。
  - エゼチミブの乳汁中濃度は採取開始後3時間以内に最高値に到達した。
- 授乳中の健康女性に対するベムペド酸投与及びベムペド酸/エゼチミブFCDP投与は安全であり，忍容性は良好であった。重篤な有害事象及び死亡は認められず，TEAEにより治験を中止した被験者もいなかった。いずれのTEAEも重症度は軽度又は中等度であった。
- ベムペド酸，エゼチミブ，及びそれらの代謝物に関する詳細な乳汁中排泄プロファイルが明らかになり，これらの薬剤の授乳中の使用に関し，臨床医及び授乳中の母親にとって，

十分な情報に基づいた意思決定が可能になると考えられる。

- 本治験の結果は，授乳期の薬理学に重要な知見をもたらし，授乳中の母親を対象とするベムペド酸及びベムペド酸/エゼチミブFCDPの使用ガイドラインの作成の一助になると考えられる。

2.7.6.2.4　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）（日本人及び外国人：1002-063試験，添付資料番号5.3.3.3-01）【評価資料】

2.7.6.2.4.1　試験方法の概略

治験の標題：

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Ascending and Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Bempedoic Acid in Healthy Japanese and Additional East Asian Ethnicity Cohorts

治験実施医療機関：1施設（米国）

治験期間：

最初の被験者の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：I

目的：

主目的：

- 日本人の健康被験者にベムペド酸60，120及び180 mgを単回漸増投与し，安全性，忍容性及びPKプロファイルを評価する。
- 日本人及び白人の健康被験者にベムペド酸180 mgを反復投与し，定常状態での安全性，忍容性及びPKプロファイル（ベムペド酸及びその代謝物ESP15228）を評価する。
- 日本人及び白人の健康被験者でのPD評価項目（空腹時LDL-C，non-HDL-C，hs-CRPなど）の変化を測定し，評価する。

副次的目的：

- 日本人以外の東アジア人（中国人）及び白人の健康被験者にベムペド酸180 mgを単回及び反復投与し，単回投与後及び定常状態での安全性，忍容性及びPKプロファイル（ベムペド酸及びその代謝物ESP15228）を評価する。
- 日本人以外の東アジア人（中国人）及び白人の健康被験者でのPD評価項目（空腹時LDL-C，non-HDL-C，hs-CRPなど）の変化を測定し，評価する。

治験方法：

本治験は，日本人，中国人及び白人の健康被験者を対象に，ベムペド酸の安全性，PK及びPDを評価する単施設，二重盲検，無作為化，プラセボ対照，単回漸増及び反復投与試験であった。コホート1～3には，日本国外に居住し，食生活を含むライフスタイルや習慣に大きな変化のない1，2又は3世の日本人被験者を登録した。コホート4には白人被験者を登録した。コホート5には，中国国外に居住し，食生活を含むライフスタイルや習慣に大きな変化のない1，2又は3世の中国人被験者を登録した。

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

本治験は最長3週間のスクリーニング期及び治療期で構成された。コホート1及び2の被験者は，Day –1からDay 2まで治験実施医療機関に入院し，Day 3に再び来院した。コホート3，4及び5の被験者は，Day –1からDay 18まで治験実施医療機関に入院し，Day 19に再び来院した。治験終了時の検査は，コホート1及び2ではDay 4に実施し，コホート3，4及び5ではDay 20に実施した。

被験者数：

目標被験者数：40例（各コホート8例）

登録被験者数，無作為化例数，治験薬投与例数，解析対象例数：40例（各コホート8例）

主な選択基準：

病歴，身体所見，バイタルサイン，心電図及び臨床検査値の評価により，健康状態が良好であると判断された成人男性及び女性（年齢18～60歳）。コホート1～3の被験者は，日本国外に居住し，食生活を含むライフスタイルや習慣に大きな変化のない1，2又は3世の日本人である者。コホート4の被験者は白人である者。コホート5の被験者は，中国国外に居住し，食生活を含むライフスタイルや習慣に大きな変化のない1，2又は3世の中国人である者。スクリーニング時のBMIが18～28 kg/m^2かつ体重が50 kg超である者。単回/反復投与コホートであるコホート3，4及び5の被験者は，スクリーニング時のLDL-Cが70～190 mg/dLである者。

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

被験薬：60 mg又は180 mgのベムペド酸を含有するフィルムコート錠

対照薬：ベムペド酸錠に対応するプラセボ

用法及び用量：

コホート1及び2では，ベムペド酸60 mg及び120 mg，又は対応するプラセボをDay 1に単回経口投与した。コホート3，4及び5では，ベムペド酸180 mg又は対応するプラセボをDay 1に単回経口投与した後，Day 4～17に1日1回14日間反復経口投与した。

投与方法：

Day 1及びDay 17では，被験者は，治験薬投与前の少なくとも10時間及び投与後の少なくとも4時間は絶食していることとした。

投与期間：1～14日間

評価項目：

薬物動態：

主要評価項目：

ベムペド酸の以下のPKパラメータを主要評価項目とした。

- AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}及びAUC_{tau}

副次的評価項目：

ベムペド酸及びその代謝物ESP15228の以下のPKパラメータを副次的評価項目とした。

- T_{max}及び$t_{1/2}$
- CL/F及びVz/F（ベムペド酸のみ）
- C_{max}，AUC_{inf}，AUC_{last}及びAUC_{tau}のM:P比

- C_{max}及びAUC_{tau}の累積係数（Day 17/Day 1の比として算出）
- ESP15228のAUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}及びAUC_{tau}

薬力学的作用：

空腹時LDL-C，TC，HDL-C，non-HDL-C，TG及びhs-CRPの実測値，ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率

安全性：

有害事象，バイタルサイン，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査），及び身体所見

統計手法：

被験者数の設定根拠：

本治験では，計画した5つのコホートに各8例の被験者を登録することとし，全体の被験者数を約40例と設定した。この被験者数は，単回漸増投与及び反復投与を行う第I相試験で使用される一般的な被験者数に基づいており，本治験の目的を達成するのに十分であると考えられた。したがって，本治験の被験者数は仮説検定の基準に基づいたものではない。

解析対象：

- 登録された集団：無作為割付けされたすべての被験者。登録された集団は，被験者の内訳，解析対象集団，及び治験実施計画書からの逸脱に関する表の作成に用いた。
- 安全性解析対象集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与された被験者。安全性解析対象集団は，すべてのベースラインに関する解析及び安全性解析に用いた。
- PK解析対象集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，ベムペド酸を1回以上投与され，1つ以上の推定可能なPKパラメータが得られた被験者。PK解析対象集団は，PK評価項目の主要統計解析及び記述統計量を用いたデータの要約に用いた。
- PK濃度解析対象集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，ベムペド酸を1回以上投与され，1つ以上の時点で血漿中濃度データが得られた被験者。PK濃度解析対象集団は，PK濃度データの解析に用いた。
- PD解析対象集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，1つ以上の評価可能なPDパラメータが得られた被験者。PD解析対象集団は，PD解析に用いた。

薬物動態：

主要PKパラメータはベムペド酸のC_{max}，AUC_{inf}，AUC_{last}及びAUC_{tau}とした。その他のPKパラメータはいずれも副次的PKパラメータとし，推計統計学的解析の対象としなかった。

特記しない限り，PK濃度データの解析は，コホート1及び2についてはコホート別及び評価時点別に実施し，コホート3，4及び5についてはコホート別，評価日別及び評価時点別に実施した。

各予定採血時点のベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度は，記述統計量（例数，算術平均値，SD，CV%，中央値，Q1，Q3，最小値，最大値，幾何平均値及び幾何平均CV%）を用いて，コホート別に要約した。実際のLLOQの濃度値を要約表に記載した。要約表はPK濃度解析対象集団に

基づいて作成した。

ベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度の算術平均値（± SD）は，線形スケール及び片対数スケールの両方で，コホート別及び各予定採血時点別にグラフに示した。個々の被験者のベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度は，各被験者の実際の採血時点を用いて，線形スケール及び片対数スケールの両方でグラフに示した。

血漿中濃度（ベムペド酸及びESP15228を含む）のスパゲッティプロットは，実際の採血時点を用いて，コホート別及び評価日別（Day 1及びDay 17）に作成した。

被験者ごとの採血記録及びPK濃度の一覧は，PK濃度解析対象集団を用いて，コホート別及び予定採血時点別に提示した。また，各コホートのPKパラメータの一覧は，PK解析対象集団を用いて評価日別に提示した。

薬力学的作用：

空腹時LDL-C，TC，HDL-C，non-HDL-C，TG及びhs-CRPの実測値，ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率は，PD解析対象集団に基づき，コホート別に，統合したプラセボ群及びベムペド酸群全体について，記述統計量により要約した。

安全性：

すべての安全性解析は，安全性解析対象集団を用いて実施した。有害事象名はMedDRA Version 22.1を用いて読替えた。有害事象と治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definitely related」，「probably related」，「possibly related」，「unlikely related」，「not related」の5分類で判定した。「definitely related」，「probably related」又は「possibly related」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。なお，治験薬との関連性が判定されなかった場合も副作用とした。

2.7.6.2.4.2　試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

被験者の内訳を表 2.7.6.2.4-1に示した。

表 2.7.6.2.4-1　　被験者の内訳（無作為化されたすべての被験者）

	Japanese Single-Dose Cohorts			Multiple-Dose Cohorts				Overall
Disposition	BA 60 mg (Cohort 1) n (%)	BA 120 mg (Cohort 2) n (%)	Pooled Placebo (Cohorts 1-2) n (%)	BA 180 mg QD Japanese (Cohort 3) n (%)	BA 180 mg QD Caucasian (Cohort 4) n (%)	BA 180 mg QD Chinese (Cohort 5) n (%)	Pooled Placebo (Cohorts 3-5) n (%)	Overall n (%)
Screened	-	-	-	-	-	-	-	110
Screen failure	-	-	-	-	-	-	-	70 (63.6)[a]
Reasons for screen failure								
Failure to meet randomization criteria	-	-	-	-	-	-	-	49
Other	-	-	-	-	-	-	-	21
Randomized	6	6	4	6	6	6	6	40
Treated[b]	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	40 (100.0)
Completed IMP	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	40 (100.0)
Withdrew from IMP	0	0	0	0	0	0	0	0
Completed study	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	40 (100.0)
Withdrew from study	0	0	0	0	0	0	0	0

Percentages are based on the number of randomized subjects.

[a] Total number of screened subjects was used as the denominator.

[b] Subjects treated are those who received at least 1 dose of study drug.

Source: Table 14.1.1.1 and Table 14.1.4
＜資料番号5.3.3.3-01：Table 6＞

- 計110例の被験者がスクリーニングされ，そのうち40例が本治験に登録された。5つのコホートに各8例が無作為割付けされ，各コホートの6例がベムペド酸の投与を受け，2例がプラセボの投与を受けた。治験薬投与を中止した被験者はおらず，すべての被験者は治験を完了した（表 2.7.6.2.4-1参照）。
- 登録された集団及び安全性解析対象集団には40例全例が採用された。PK解析対象集団及びPK濃度解析対象集団には30例，PD解析対象集団にはコホート3～5の全24例が採用された（資料番号5.3.3.3-01，Table 7参照）。

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.4-2に，PD評価項目のベースライン値の要約を表 2.7.6.2.4-3に示した。

表 2.7.6.2.4-2　　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

	Japanese Single Dose Cohorts			Multiple-Dose Cohorts				Overall
Characteristic	BA 60 mg Japanese (Cohort 1) N = 6 n (%)	BA 120 mg Japanese (Cohort 2) N = 6 n (%)	Pooled Placebo (Cohorts 1-2) N = 4 n (%)	BA 180 mg QD Japanese (Cohort 3) N = 6 n (%)	BA 180 mg QD Caucasian (Cohort 4) N = 6 n (%)	BA 180 mg QD Chinese (Cohort 5) N = 6 n (%)	Pooled Placebo (Cohorts 3-5) N = 6 n (%)	Overall (Cohorts 3-5) N = 24 n (%)
Age (years)								
n	6	6	4	6	6	6	6	24
Mean (SD)	45.0 (6.96)	33.3 (7.53)	44.8 (4.99)	42.5 (8.46)	41.3 (10.35)	40.0 (10.14)	40.8 (4.75)	41.2 (8.18)
Median	43.0	33.0	46.0	43.0	39.5	40.5	40.5	41.5
Q1, Q3	40.0, 47.0	29.0, 37.0	41.0, 48.5	38.0, 50.0	34.0, 46.0	30.0, 47.0	36.0, 44.0	36.0, 46.5
Min, Max	3[redacted], 5[redacted]	2[redacted], 4[redacted]	3[redacted], 4[redacted]	2[redacted], 5[redacted]	3[redacted], 5[redacted]	2[redacted], 5[redacted]	3[redacted], 4[redacted]	2[redacted], 5[redacted]
Sex								
Male	4 (66.7)	2 (33.3)	2 (50.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	21 (87.5)
Female	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (50.0)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (12.5)
Race								
Japanese	6 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	0	0	2 (33.3)	8 (33.3)
White	0	0	0	0	6 (100.0)	0	2 (33.3)	8 (33.3)
Chinese	0	0	0	0	0	6 (100.0)	2 (33.3)	8 (33.3)
Weight (kg)								
n	6	6	4	6	6	6	6	24
Mean (SD)	67.23 (10.702)	57.07 (6.071)	61.90 (6.915)	67.37 (8.585)	80.62 (10.072)	74.07 (12.239)	70.57 (7.707)	73.15 (10.430)
Median	72.00	55.35	59.70	63.55	81.55	74.05	70.05	73.00
Q1, Q3	58.10, 72.80	53.00, 59.80	57.45, 66.35	61.20, 72.90	73.10, 86.10	65.00, 85.00	64.20, 76.00	64.60, 82.30
Min, Max	5[redacted].[redacted], 7[redacted].[redacted]	5[redacted].[redacted], 6[redacted].[redacted]	5[redacted].[redacted], 7[redacted].[redacted]	6[redacted].[redacted], 8[redacted].[redacted]	6[redacted].[redacted], 9[redacted].[redacted]	5[redacted].[redacted], 8[redacted].[redacted]	6[redacted].[redacted], 8[redacted].[redacted]	5[redacted].[redacted], 9[redacted].[redacted]

	Japanese Single Dose Cohorts			Multiple-Dose Cohorts				Overall
Characteristic	BA 60 mg Japanese (Cohort 1) N = 6 n (%)	BA 120 mg Japanese (Cohort 2) N = 6 n (%)	Pooled Placebo (Cohorts 1-2) N = 4 n (%)	BA 180 mg QD Japanese (Cohort 3) N = 6 n (%)	BA 180 mg QD Caucasian (Cohort 4) N = 6 n (%)	BA 180 mg QD Chinese (Cohort 5) N = 6 n (%)	Pooled Placebo (Cohorts 3-5) N = 6 n (%)	Overall (Cohorts 3-5) N = 24 n (%)
BMI (kg/m^2)								
n	6	6	4	6	6	6	6	24
Mean (SD)	24.12 (2.105)	21.78 (1.953)	23.60 (0.770)	22.25 (2.121)	25.58 (2.522)	24.23 (3.040)	24.67 (2.217)	24.18 (2.643)
Median	24.55	21.50	23.40	21.60	26.60	24.20	24.75	24.55
Q1, Q3	22.60, 25.90	20.30, 22.50	23.15, 24.05	20.50, 24.60	24.40, 27.30	21.20, 26.80	23.70, 26.70	21.20, 26.75
Min, Max	21.1, 26.0	19.7, 25.2	22.9, 24.7	20.1, 25.1	21.0, 27.6	21.0, 28.0	21.0, 27.1	20.1, 28.0
HbA1c								
n	6	6	4	6	6	6	6	24
Mean (SD)	5.37 (0.294)	4.93 (0.273)	5.18 (0.150)	5.05 (0.207)	4.82 (0.523)	5.30 (0.261)	5.22 (0.306)	5.10 (0.374)
Median	5.35	5.00	5.20	5.05	4.85	5.25	5.20	5.15
Q1, Q3	5.10, 5.70	5.00, 5.00	5.05, 5.30	5.00, 5.20	4.70, 5.30	5.10, 5.30	4.90, 5.40	4.95, 5.30
Min, Max	5.0, 5.7	4.4, 5.2	5.0, 5.3	4.7, 5.3	3.9, 5.3	5.1, 5.8	4.9, 5.7	3.9, 5.8
Min, Max	—	—	—	4.47, 9.42	8.00, 28.37	2.95, 8.09	3.90, 14.57	2.95, 28.37

Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population.

Source: Table 14.1.2.1
＜資料番号5.3.3.3-01：Table 8＞

表 2.7.6.2.4-3　　PD評価項目のベースライン値の要約（安全性解析対象集団）

	Multiple-Dose Cohorts				Overall
Characteristic	BA 180 mg QD Japanese (Cohort 3) N = 6 n (%)	BA 180 mg QD Caucasian (Cohort 4) N = 6 n (%)	BA 180 mg QD Chinese (Cohort 5) N = 6 n (%)	Pooled Placebo (Cohorts 3-5) N = 6 n (%)	Overall (Cohorts 3-5) N = 24 n (%)
LDL-C (mmol/L)					
n	6	6	6	6	24
Mean (SD)	3.610 (0.7321)	4.050 (1.0758)	3.475 (0.4846)	4.220 (1.1029)	3.839 (0.8839)
Median	3.525	3.870	3.570	4.035	3.585
Q1, Q3	3.240, 4.080	3.060, 5.010	3.180, 3.870	3.300, 4.890	3.210, 4.320
Min, Max	2.58, 4.71	2.91, 5.58	2.67, 3.99	3.09, 5.97	2.58, 5.97
Non-HDL-C (mmol/L)					
n	6	6	6	6	24
Mean (SD)	3.670 (0.6960)	4.240 (1.1221)	3.695 (0.5578)	4.445 (1.1294)	4.012 (0.9183)
Median	3.675	4.110	3.750	4.290	3.915
Q1, Q3	3.540, 4.050	3.150, 5.130	3.240, 4.260	3.510, 5.100	3.375, 4.425
Min, Max	2.49, 4.59	3.03, 5.91	2.91, 4.26	3.24, 6.24	2.49, 6.24
TC (mmol/L)					
n	6	6	6	6	24
Mean (SD)	5.655 (0.6624)	5.695 (1.1989)	5.400 (0.6635)	6.240 (1.1765)	5.748 (0.9498)
Median	5.655	5.280	5.535	6.480	5.595
Q1, Q3	5.220, 5.850	5.010, 6.750	4.830, 5.820	5.040, 6.930	5.025, 6.480
Min, Max	4.80, 6.75	4.32, 7.53	4.44, 6.24	4.71, 7.80	4.32, 7.80
TGs (mmol/L)					
n	6	6	6	6	24
Mean (SD)	1.905 (0.3564)	2.740 (0.9996)	2.035 (0.8001)	3.390 (1.1439)	2.518 (1.0191)
Median	1.905	2.745	2.130	3.285	2.205
Q1, Q3	1.620, 2.220	1.740, 3.660	1.260, 2.820	2.190, 4.560	1.710, 3.135
Min, Max	1.47, 2.31	1.65, 3.90	0.96, 2.91	2.19, 4.83	0.96, 4.83

	Multiple-Dose Cohorts				Overall
Characteristic	BA 180 mg QD Japanese (Cohort 3) N = 6 n (%)	BA 180 mg QD Caucasian (Cohort 4) N = 6 n (%)	BA 180 mg QD Chinese (Cohort 5) N = 6 n (%)	Pooled Placebo (Cohorts 3-5) N = 6 n (%)	Overall (Cohorts 3-5) N = 24 n (%)
HDL-C (mmol/L)					
n	6	6	6	6	24
Mean (SD)	1.970 (0.3538)	1.450 (0.4134)	1.700 (0.1865)	1.790 (0.3548)	1.728 (0.3687)
Median	2.025	1.455	1.650	1.695	1.665
Q1, Q3	1.740, 2.310	1.080, 1.620	1.530, 1.860	1.530, 2.010	1.530, 1.995
Min, Max	1.41, 2.31	0.99, 2.10	1.53, 1.98	1.44, 2.37	0.99, 2.37
hs-CRP (nmol/L)					
n	6	6	6	6	24
Mean (SD)	6.474 (1.8839)	13.772 (7.5066)	6.077 (1.7774)	8.044 (4.4802)	8.592 (5.2888)
Median	6.093	11.376	6.283	6.759	7.568
Q1, Q3	4.950, 7.806	9.139, 14.375	5.522, 7.330	3.998, 12.281	5.522, 9.901
Min, Max	4.47, 9.42	8.00, 28.37	2.95, 8.09	3.90, 14.57	2.95, 28.37

Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population.

Source: Table 14.1.2.1

＜資料番号5.3.3.3-01：Table 9＞

- 被験者の性別は72.5%（29/40例）が男性，27.5%（11/40例）が女性であった。すべての被験者は年齢が60歳未満であり，年齢の範囲は2[redacted]～5[redacted]歳であった。被験者の60.0%（24/40例）は日本人であった（コホート1，2及び3に各8例）。また，白人（コホート4）及び中国人（コホート5）は被験者の各20.0%（8/40例）であった（表 2.7.6.2.4-2参照）。
- コホート3，4及び5の被験者のベースライン時の脂質パラメータ（LDL-C，non-HDL-C，TC，TG及びHDL-C）の平均値（SD）に，コホート間で差は認められなかった（表 2.7.6.2.4-3参照）。

薬物動態の結果：

ベムペド酸

- ベムペド酸の単回投与時のPKは，日本人被験者にベムペド酸60，120及び180 mgを投与し，白人及び中国人被験者にベムペド酸180 mgを投与して評価した。日本人被験者に60 mgから180 mgと3倍用量で投与し比較したとき，ベムペド酸のC_{max}の平均値は6170 ng/mLから17800 ng/mLに，用量比例的に2.9倍増加した。一方，AUC_{inf}の平均値は66200 ng*h/mLから280000 ng*h/mLに，用量比を上回って約4.2倍増加した（資料番号5.3.3.3-01，Table 10参照）。AUC_{inf}及びAUC_{last}については，パワーモデルを用いて評価した傾きの推定値がともに1を上回り，それぞれの90% CIに1.0000が含まれなかったことから，日本人被験者に単回投与したときのベムペド酸の曝露量（AUC）は，用量比を上回って増加したことが示された（資料番号5.3.3.3-01，Table 12参照）。
- ベムペド酸180 mgを1日1回反復投与し，14日間投与後のDay 17のベムペド酸のC_{max}及びAUC_{inf}について日本人被験者と白人被験者を比較したところ，幾何平均比（90% CI）の推定値はそれぞれ1.27（1.04, 1.55）及び1.43（1.01, 2.02）であった。また，Day 17のベムペド酸のC_{max}及びAUC_{inf}について中国人被験者と白人被験者を比較したところ，幾何平均比（90% CI）の推定値はそれぞれ1.10（0.919, 1.32）及び0.997（0.730, 1.36）であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 13参照）。
- Day 17（14日間投与後）のAUC_{tau}とDay 1のAUC_{tau}の比により算出したベムペド酸の累積係数の平均値は，日本人，白人及び中国人被験者でそれぞれ2.35，2.24及び2.16であった。また，C_{max}の比により算出したベムペド酸の累積係数の平均値は，日本人，白人及び中国人被験者でそれぞれ1.73，1.60及び1.39であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 10参照）。
- 日本人被験者に60～180 mgの用量範囲で単回投与したとき，ベムペド酸のT_{max}の中央値は2.00～4.00時間の範囲であった。また，$t_{1/2}$の平均値は14.8～20.1時間，CL/Fの平均値は0.668～1.07 L/h，Vz/Fの平均値は17.8～21.4 Lの範囲であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 10参照）。
- ベムペド酸180 mgを単回投与したとき，$t_{1/2}$，CL/F及びVz/Fの平均値（SD）は，日本人被験者ではそれぞれ20.1（4.18）時間，0.668（0.146）L/h及び19.3（5.62）L，中国人被験者ではそれぞれ16.5（2.38）時間，0.859（0.147）L/h及び20.2（3.10）L，白人被験者ではそれぞれ18.9（4.67）時間，0.996（0.194）L/h及び27.0（6.78）Lであった（資料番号5.3.3.3-

01，Table 10参照）。

- ベムペド酸180 mgを1日1回14日間投与したとき，Day 17（14日間投与後）のベムペド酸の$t_{1/2}$の平均値は日本人被験者，中国人被験者及び白人被験者でそれぞれ25.2時間，20.0時間及び23.9時間であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 10参照）。

ESP15228

- 日本人被験者にベムペド酸を60～180 mgの3倍用量範囲で単回投与したとき，ESP15228のC_{max}の平均値は306 ng/mLから887 ng/mLに，ベムペド酸の用量に比例して約2.9倍増加し，T_{max}の中央値は8.00～9.00時間の範囲であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 11参照）。AUC_{last}の平均値はベムペド酸の用量比を上回って増加し，パワーモデルを用いて評価した傾きの推定値は1.2195であり，その90% CIには1.0000が含まれなかった。このことから，日本人被験者にベムペド酸を単回投与したときのESP15228の曝露量（AUC）は，ベムペド酸の用量比を上回って増加したことが示された（資料番号5.3.3.3-01，Table 12参照）。
- ベムペド酸180 mgを1日1回14日間投与したとき，ESP15228の$t_{1/2}$の平均値は，日本人，白人及び中国人被験者でそれぞれ28.0時間，23.7時間及び24.0時間であった。Day 17（14日間投与後）のAUC_{tau}とDay 1のAUC_{tau}の比により算出したESP15228の累積係数の平均値は，日本人，白人及び中国人被験者でそれぞれ3.55，4.80及び3.23であった。また，C_{max}の比により算出したESP15228の累積係数の平均値は，日本人，白人及び中国人被験者でそれぞれ3.48，4.46及び2.94であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 11参照）。ベムペド酸180 mgを14日間投与後のDay 17のESP15228のC_{max}及びAUC_{last}について日本人被験者と白人被験者を比較したところ，幾何平均比（90% CI）の推定値はそれぞれ1.07（0.752, 1.53）及び0.959（0.617, 1.49）であった。また，Day 17のESP15228のC_{max}及びAUC_{last}について中国人被験者と白人被験者を比較したところ，幾何平均比（90% CI）の推定値はそれぞれ0.849（0.617, 1.17）及び0.807（0.542, 1.20）であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 14参照）。
- 日本人，白人及び中国人被験者にベムペド酸180 mgを1日1回14日間反復投与したとき，C_{max}のM:P比の平均値はそれぞれ0.102，0.136及び0.0988であり，AUC_{last}のM:P比の平均値はそれぞれ0.179，0.225及び0.186であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 11参照）。
- ベムペド酸180 mgを単回投与したとき，ESP15228の$t_{1/2}$の平均値は，日本人被験者では20.0時間（1例のデータ），白人被験者では22.9時間，中国人被験者では27.8時間であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 11参照）。

薬力学的作用の結果：

本治験のPD評価項目は，脂質パラメータ（LDL-C，non-HDL-C，TC，TG及びHDL-C）及びhs-CRPの実測値，ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率であった。本治験の対象集団は健康被験者であり，被験者数は少ないため，PDの結果は記述的なものとみなした。PD評価項目について統計的な結論は得られなかった。

LDL-C

- Day 18のLDL-Cのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，ベムペド酸を投与した日本人被験者（コホート3），白人被験者（コホート4）及び中国人被験者（コホート5）で

はそれぞれ–1.09（0.612），–0.85（1.360）及び–1.38（0.387）mmol/Lであり，プラセボを投与した被験者（コホート3～5を統合）では0.67（0.878）mmol/Lであった（資料番号5.3.3.3-01，Table 15参照）。

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

non-HDL-C

- Day 18のnon-HDL-Cのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，ベムペド酸を投与した日本人被験者（コホート3），白人被験者（コホート4）及び中国人被験者（コホート5）ではそれぞれ–0.81（0.556），–0.81（1.321）及び–1.11（0.313）mmol/Lであり，プラセボを投与した被験者（コホート3～5を統合）では0.78（0.927）mmol/Lであった（資料番号5.3.3.3-01，Table 16参照）。
- Day 18のnon-HDL-Cのベースラインからの変化率の平均値（SD）は，ベムペド酸を投与した日本人被験者（コホート3），白人被験者（コホート4）及び中国人被験者（コホート5）ではそれぞれ–20.72（13.556）%，–15.52（26.470）%及び–29.64（6.150）%であり，プラセボを投与した被験者（コホート3～5を統合）では18.49（20.101）%であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 16参照）。

TC

- Day 18のTCのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，ベムペド酸を投与した日本人被験者（コホート3），白人被験者（コホート4）及び中国人被験者（コホート5）ではそれぞれ–1.28（0.6255），–0.86（1.4130）及び–1.43（0.3892）mmol/Lであり，プラセボを投与した被験者（コホート3～5を統合）では0.69（1.0139）mmol/Lであった（資料番号5.3.3.3-01，Table 17参照）。
- Day 18のTCのベースラインからの変化率の平均値（SD）は，ベムペド酸を投与した日本人被験者（コホート3），白人被験者（コホート4）及び中国人被験者（コホート5）ではそれぞれ–22.16（10.450）%，–12.76（21.415）%及び–26.08（4.742）%であり，プラセボを投与した被験者（コホート3～5を統合）では11.18（15.274）%であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 17参照）。

TG

- Day 18のTGのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，ベムペド酸を投与した日本人被験者（コホート3），白人被験者（コホート4）及び中国人被験者（コホート5）ではそれぞれ0.97（0.7392），–0.20（1.0773）及び1.3（0.3301）mmol/Lであり，プラセボを投与した被験者（コホート3～5を統合）では1.48（0.7654）mmol/Lであった（資料番号5.3.3.3-01，Table 18参照）。
- Day 18のTGのベースラインからの変化率の平均値（SD）は，ベムペド酸を投与した日本

人被験者（コホート3），白人被験者（コホート4）及び中国人被験者（コホート5）ではそれぞれ50.63（41.032）%，0.69（44.444）%及び73.21（37.010）%であり，プラセボを投与した被験者（コホート3～5を統合）では47.39（33.196）%であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 18参照）。

HDL-C

- Day 18のHDL-Cのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，ベムペド酸を投与した日本人被験者（コホート3），白人被験者（コホート4）及び中国人被験者（コホート5）ではそれぞれ–0.46（0.1637），–0.05（0.3087）及び–0.32（0.1118）mmol/Lであり，プラセボを投与した被験者（コホート3～5を統合）では
–0.08（0.1211）mmol/Lであった（資料番号5.3.3.3-01，Table 19参照）。
- Day 18のHDL-Cのベースラインからの変化率の平均値（SD）は，ベムペド酸を投与した日本人被験者（コホート3），白人被験者（コホート4）及び中国人被験者（コホート5）ではそれぞれ–23.37（7.463）%，0.93（24.299）%及び–18.27（4.865）%であり，プラセボを投与した被験者（コホート3～5を統合）では–4.74（7.531）%であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 19参照）。

hs-CRP

- Day 18のhs-CRPのベースラインからの変化量の中央値は，ベムペド酸を投与した日本人被験者（コホート3），白人被験者（コホート4）及び中国人被験者（コホート5）ではそれぞれ–1.43，–5.48及び0.05 nmol/Lであり，プラセボを投与した被験者（コホート3～5を統合）では2.24 nmol/Lであった（資料番号5.3.3.3-01，Table 20参照）。
- Day 18のhs-CRPのベースラインからの変化率の中央値は，ベムペド酸を投与した日本人被験者（コホート3），白人被験者（コホート4）及び中国人被験者（コホート5）ではそれぞれ–29.32%，–51.92%及び0.44%であり，プラセボを投与した被験者（コホート3～5を統合）では19.17%であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 20参照）。

安全性の結果：

治験薬の曝露状況

治験薬の曝露量は，単回投与のコホート（コホート1及び2）では全被験者1日，反復投与のコホート（コホート3，4及び5）では全被験者17日であった（資料番号5.3.3.3-01，Table 14.1.4参照）。

有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.2.4-4に示した。また，本治験で認められたすべての有害事象を表 2.7.6.2.4-5に示した。

表 2.7.6.2.4-4　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Japanese Single-Dose Cohorts			Multiple-Dose Cohorts				Overall
Overall Incidence	BA 60 mg Japanese (Cohort 1) N = 6 n (%)	BA 120 mg Japanese (Cohort 2) N = 6 n (%)	Pooled Placebo (Cohorts 1-2) N = 4 n (%)	BA 180 mg QD Japanese (Cohort 3) N = 6 n (%)	BA 180 mg QD Caucasian (Cohort 4) N = 6 n (%)	BA 180 mg QD Chinese Cohort 5) N = 6 n (%)	Pooled Placebo (Cohorts 3-5) N = 6 n (%)	Overall (Cohorts 3-5) N = 24 n (%)
No. of subjects with ≥1 TEAE	0	1 (16.7)	0	0	0	0	3 (50.0)	3 (12.5)
No. of subjects with ≥1 drug-related TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0
No. of subjects with ≥1 TESAE	0	0	0	0	0	0	0	0
No. of subjects with ≥1 TEAE leading to study drug DC	0	0	0	0	0	0	0	0
Maximum severity								
Mild	0	1 (16.7)	0	0	0	0	3 (50.0)	3 (12.5)
Strongest relationship to study drug								
Not related	0	1 (16.7)	0	0	0	0	3 (50.0)	3 (12.5)
Most extreme action taken in regard to study drug								
Not applicable	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
Dose not changed	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (8.3)
Most extreme outcome								
Recovered/ Resolved	0	1 (16.7)	0	0	0	0	3 (50.0)	3 (12.5)

Classifications of TEAEs are based on the MedDRA version 22.1.

Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population.

TEAEs are defined as the AEs that begin or worsen after the first dose of study drug.

Source: Table 14.3.1.1

＜資料番号5.3.3.3-01：Table 21＞

- 全体では，試験期間中に40例中4例（10.0%）に1件以上の有害事象が認められた。有害事象は，コホート2でベムペド酸を投与した6例中1例（16.7%）及びコホート3～5でプラセボを投与した6例中3例（50.0%）に認められた。試験期間中に，副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.6.2.4-4参照）。
- 2例以上に有害事象が認められたコホートは，コホート5のみであった。試験期間中に，プラセボを投与した中国人被験者2例に3件の有害事象が発現した。1例には，Day 18～39にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が1件発現した（持続期間：22日間）。当該被験者のベースライン時のALT値は正常（基準値範囲：0～41 U/L）であったが，Day 18及び19には116 U/Lに増加し，Day 20で102 U/L，Day 39で45 U/Lであった。また，コホート5では，1例でDay 16～17に疼痛が1件発現し（持続期間：2日間），1例でDay 16～18に頭痛が1件発現した（持続期間：3日間）（表 2.7.6.2.4-5，資料番号5.3.3.3-01，Appendix 16.2.7.1参照）。
- ベムペド酸120 mgを単回投与した日本人被験者1例（コホート2）に，頭痛が1件発現した（持続期間：1日間）（表 2.7.6.2.4-5，資料番号5.3.3.3-01，Appendix 16.2.7.1参照）。
- プラセボを投与した白人被験者1例（コホート4）で，Day 4～5に頭痛が1件発現した（持続期間：2日間）（表 2.7.6.2.4-5，資料番号5.3.3.3-01，Appendix 16.2.7.1参照）。
- すべての有害事象の重症度は軽度であり，転帰は回復/消失と報告された。
- 試験期間中に重篤な有害事象や死亡は報告されなかった。

臨床検査値

- Day 4（コホート1及び2）又はDay 20（コホート3，4及び5）のいずれでも，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査，凝固検査又は尿検査）に，臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。臨床検査値のばらつきは，被験者数が少ないことと個々の外れ値から予測されるものであった。臨床検査値に関して，予期しない又は新たな安全性上の所見は認められなかった。

バイタルサイン，身体所見，体重変化及び心電図

- 試験期間中に，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数又は体重に関して，臨床的に意味のあるベースラインからの変化量又は変化率は認められなかった。
- 試験期間中に，臨床的に意味のある身体所見は認められなかった。
- いずれのコホートの被験者でも，ベースライン時の心電図に臨床的に意味のある異常は認められなかった。ベースライン後の心電図評価は行わなかった。

結論：

日本人，中国人及び白人の健康被験者を対象として，ベムペド酸をプラセボとの比較により評価する第I相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験である本治験の結果から，以下のことが示された。

- 日本人被験者にベムペド酸を単回投与したとき，60～180 mgの用量範囲で，ベムペド酸のC_{max}は用量比例的に増加した。
- ベムペド酸180 mgを1日1回14日間投与したとき，ベムペド酸の$t_{1/2}$の平均値は日本人被験

者（25.2時間）及び中国人被験者（20.0時間）と白人被験者（23.9時間）で同程度であった。

- ベムペド酸180 mgを単回及び反復投与したときのベムペド酸及びESP15228のPKを比較したところ，血漿中PKパラメータ推定値に関して，日本人，白人及び中国人被験者の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。
- 日本人及び白人の健康被験者で，空腹時LDL-C，non-HDL-C及びhs-CRPの低下が認められた。
- プラセボと比較して，ベムペド酸の投与で新たな安全性上の懸念は認められなかった。
- 全体として，本治験の結果から，日本人，白人及び中国人の健康被験者に対するベムペド酸180 mgの1日1回14日間投与は，安全で忍容性は良好であることが示された。

2.7.6.2.4.3　付録

表 2.7.6.2.4-5　　すべての有害事象（安全性解析対象集団）

	Japanese Single-Dose Cohorts			Multiple-Dose Cohorts				Overall
SOC PT	BA 60 mg Japanese (Cohort 1) N = 6 n (%)	BA 120 mg Japanese (Cohort 2) N = 6 n (%)	Pooled Placebo (Cohorts 1-2) N = 4 n (%)	BA 180 mg QD Japanese (Cohort 3) N = 6 n (%)	BA 180 mg QD Caucasian (Cohort 4) N = 6 n (%)	BA 180 mg QD Chinese (Cohort 5) N = 6 n (%)	Pooled Placebo (Cohorts 3-5) N = 6 n (%)	Overall (Cohorts 3-5) N = 24 n (%)
Subjects with any TEAE	0	1 (16.7)	0	0	0	0	3 (50.0)	3 (12.5)
神経系障害	0	1 (16.7)	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (8.3)
頭痛	0	1 (16.7)	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
臨床検査	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)

MedDRA Version 22.1

Percentages are based on the number of subjects in the Safety Population.

TEAEs are defined as the AEs that begin or worsen after the first dose of study drug.

Sorted by overall descending frequency of SOC and then PT within SOC.

Source: Table 14.3.1.2

＜資料番号5.3.3.3-01：Table 22＞

2.7.6.2.5　腎機能障害患者を対象とした単回投与試験（外国人：1002-023試験，添付資料番号5.3.3.3-02）【参考資料】

2.7.6.2.5.1　試験方法の概略

治験の標題：A Phase 1, Open-Label, Single-Dose, Single-Center Study to Evaluate the Effects of Impaired Renal Function on the Pharmacokinetics of ETC-1002

治験実施医療機関：1施設（米国）

治験期間：

最初の被験者の初回投与日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：I

目的：

主目的：

- 腎機能障害を有する被験者にベムペド酸を単回投与した後のベムペド酸及びESP15228のPKに及ぼす影響を評価する。

副次的目的：

- 健康被験者及び腎機能障害を有する被験者にベムペド酸を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本治験は，異なる程度の腎機能障害を有する被験者を対象に，ベムペド酸を単回投与したときのPK及び安全性を評価する第I相，非盲検，単施設，並行群間比較試験であった。スクリーニング時の腎機能に基づき，約24例の被験者を4つのコホート（各コホート6例）に割付ける計画とした（表 2.7.6.2.5-1参照）。腎機能は，正常な腎機能を有する被験者では，Cockcroft-Gaultの式による推算CrClを用いて評価し，腎機能障害を有する被験者では，MDRDの式によるeGFRを用いて評価した。

表 2.7.6.2.5-1　　コホートへの割付け方法

Cohort	Description	CrCl (mL/min)	eGFR (mL/min/1.73 m^2)	Method[a]
1 (N = 6)	Normal renal function	≥ 90	--	Cockroft-Gault Equation
2 (N = 6)	Mild renal impairment	--	≥ 60 to 89	MDRD Equation
3 (N = 6)	Moderate renal impairment	--	> 30 to 59	MDRD Equation
4 (N = 6)	Severe renal impairment	--	≤ 30	MDRD Equation

[a] Allocation to a cohort was based on the specified method. However, both measures of renal function (eGFR and CG-CrCl) were captured for all of the cohorts to allow for exploratory analyses of the effects of renal function on the pharmacokinetics of ETC-1002 and ESP15228 (including unbound parameters for each analyte). The MDRD-based eGFR was prespecified as the primary analysis, and the CG-CrCl estimate of CrCl was prespecified as the secondary analysis.

腎機能正常コホートと高度腎機能障害コホートで被験者の年齢（± 10歳），体重（± 10 kg），

及び男女比率が同程度になるように登録した。治験責任又は分担医師は，eGFRが15 mL/min/1.73 m^2未満で，血液透析及び腹膜透析のいずれも受けていない被験者を高度腎機能障害コホートに2例以上登録するよう努めた。

被験者は投与前の夜（Day –1）に治験実施医療機関に入院し，投与後24時間以上（Day 2の朝まで）滞在した。投与前の夜は10時間以上絶食した。Day 1の朝，投与前の評価が完了した後，240 mLの水とともにベムペド酸180 mgを単回経口投与した。投与後は2時間にわたって絶食を継続した。投与2時間後に規定された軽食を摂取し，投与4時間後（PK評価用の血液サンプル採取後）及び10時間後に規定された食事を摂取した。

投与直前（0時間），並びに投与1，2，3，4，6，8，12，及び24時間後の各時点（± 5分）に，ベムペド酸及びESP15228のPK評価用の血液サンプル（各6 mL）を連続して採取した。投与4及び24時間後には，非結合型ベムペド酸及びESP15228の濃度測定用の血液サンプル（各6 mL）も採取した。Day 1の投与直前からDay 2の朝の投与24時間後まで，24時間にわたって尿サンプルを採取した。

24時間分のPK評価用の血液サンプルを採取し終え，Day 2のその他すべての評価が完了した後，被験者は治験実施医療機関を退院した。被験者は，退院前に規定された朝食を摂取した。

被験者は，PK評価用の血液サンプル採取のため，Day 3，4，5，6，7，8，10，12，14，16，18，及び23に治験実施医療機関に再来院した*。Day 3，4，及び5では，PK評価用の血液サンプルの採取時間について± 2時間の幅を許容し，Day 6～23では± 6時間の幅を許容した。PK評価用の血液サンプルを採取し終え，すべての治験終了時評価が完了した後，被験者は治験実施医療機関を退院した。

安全性及び忍容性は，有害事象，バイタルサイン，臨床検査（血液学的検査，血清生化学的検査，凝固検査，尿検査），心電図，及び身体所見に基づき，治験期間を通して評価した。

*：治験実施計画書では，PK評価用の血液サンプルの最終採取時点をDay 18の朝としていたが，中等度腎機能障害コホートに登録された初めの2例及び高度腎機能障害コホートに登録された初めの1例から得られたベムペド酸及びESP15228のPKプロファイル，並びに$t_{1/2}$の予備的解析に基づいて，採取期間を最大5日間短縮又は延長してもよい（追加で2回の採血が可能）とする規定が含まれていた。最初の3例から得られたデータの予備的解析に基づき，以降のすべての被験者で，Day 23に追加の採血を実施することとなった。この解析の時点では，4例が本治験に登録されていた。したがって，治験最終来院時は，初めに登録された4例ではDay 18に採血が行われ，以降の被験者ではDay 23に採血が行われた。

被験者数：

目標被験者数：約24例（各コホート6例）

登録例数：24例（各コホート6例）

解析対象例数：

PK解析対象集団：24例（各コホート6例）

安全性解析対象集団：24例（各コホート6例）

対象：

健康成人及び腎機能障害患者

主な選択基準：

- CrCl（腎機能正常）又はeGFR（腎機能障害）の基準を満たす18～75歳の男性及び女性
- BMIが18～40 kg/m^{2}かつ体重が50 kg超である者
- 腎機能障害を有する被験者の場合，糖尿病などの合併症があってもよいが，病歴，身体所見，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査値から判断して症状が安定している者
- コントロール不良の高血圧及び臨床的に重大な合併症がいずれもない者

被験薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

ベムペド酸180 mg錠：ベムペド酸180 mg，結晶セルロース，及び乳糖を含有するフィルムコート錠。

用法及び用量：

ベムペド酸180 mg錠1錠をDay 1の朝に単回経口投与した。

投与方法：

夜間10時間以上の絶食後，240 mLの水とともにベムペド酸を経口投与した。投与後は2時間にわたって絶食を継続した。投与2時間後に規定された軽食を摂取し，投与4時間後（PK評価用の血液サンプル採取後）及び10時間後に規定された食事を摂取した。

対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

該当せず。

投与期間：

本治験は，最長28日間のスクリーニング期，2泊3日の入院（Day 1の朝にベムペド酸を単回投与），及び最大12回の外来評価から構成された。

評価項目：

薬物動態：

血漿中ベムペド酸及びESP15228のC_{max}，AUC_{24}，AUC_{last}，AUC_{inf}，$\%AUC_{extrap}$，T_{max}，λ_z，$t_{1/2}$，CL/F（ベムペド酸のみ），V_z/F（ベムペド酸のみ），ベムペド酸に対するESP15228の代謝比，f_u，$C_{max,u}$，$AUC_{24,u}$，$AUC_{last,u}$，$AUC_{inf,u}$，$CL/F_{,u}$，及び$V_z/F_{,u}$

安全性：

有害事象，臨床検査異常，バイタルサイン，12誘導心電図，及び身体所見

統計手法：

被験者数の設定根拠：

被験者数は経験的に24例（各コホート6例）と設定した。この被験者数は，腎機能障害患者での薬物動態の評価に用いられる一般的な被験者数であった。

解析対象：

- 安全性解析対象集団：ベムペド酸を単回投与されたすべての被験者

以下のPK解析対象集団は，ベムペド酸及びESP15228について個別に定義した。

- 血漿中PK濃度解析対象集団：ベムペド酸を単回投与された被験者のうち，投与期に1つ以上の血漿中濃度が得られたすべての被験者

- 血漿中PKパラメータ解析対象集団：ベムペド酸を単回投与された被験者のうち，投与期に1つ以上のPKパラメータが得られたすべての被験者
- 血漿中蛋白結合濃度解析対象集団：ベムペド酸を単回投与された被験者のうち，投与期に1つ以上の血漿中非結合型薬物濃度が得られたすべての被験者
- 血漿中蛋白結合パラメータ解析対象集団：ベムペド酸を単回投与された被験者のうち，投与期に1つ以上の非結合型薬物PKパラメータが得られたすべての被験者

薬物動態：

Phoenix WinNonlin® Version 6.3を用いてノンコンパートメント法によるPK解析を実施し，ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータを算出した。血漿中PK濃度解析対象集団を用いて，ベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度の記述統計量（例数，算術平均値，SD，%CV，最小値，中央値，最大値）をコホート及び名目上のPKサンプリング時点ごとに示した。各化合物の非結合型濃度も同様に要約した。

血漿中PKパラメータ解析対象集団を用いて，ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータの記述統計量（例数，算術平均値，SD，%CV，最小値，中央値，最大値，幾何平均値，及び幾何平均値の%CV）をコホートごとに示した。また，血漿中PKパラメータ解析対象集団を用いて，投与4及び24時間後のベムペド酸及びESP15228のf_uについて，記述統計量（例数，算術平均値，SD，%CV，最小値，中央値，最大値）をコホートごとに示した。

ANOVAを用いて，4つのコホートのAUC_{inf}，AUC_{last}，及びC_{max}の自然対数変換値を解析した。本モデルにより，平均値の差（各腎機能障害コホート － 腎機能正常コホート）及びその90% CIの推定値を求め，これらを逆対数変換し，幾何平均値の比（各腎機能障害コホート/腎機能正常コホート）及びその90% CIの推定値を算出した。3つのPKパラメータ（AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}）のすべてについて，幾何平均値の比（各腎機能障害コホート/腎機能正常コホート）の90% CIが0.8～1.25の範囲内であった場合，各腎機能障害コホートと腎機能正常コホートに差がないと判断した。本解析は，ベムペド酸及びESP15228について個別に実施した。ESP15228の解析は探索的解析とした。

線形回帰分析により，全被験者のMDRDの式によるeGFR（主解析）又はCockcroft-Gaultの式による推算CrCl（副次的解析）とベムペド酸及びESP15228の各PKパラメータ（AUC_{inf}，$AUC_{inf,\,u}$，AUC_{last}，$AUC_{last,\,u}$，C_{max}，$C_{max,\,u}$，CL/F，$CL/F_{,\,u}$，$t_{1/2}$）の関係を評価した。これらの線形回帰分析では，95% CI及び95%予測区間も算出した。

安全性：

最終観察日又は早期中止来院時までに発現したTEAEの発現割合（例数）を集計した。有害事象名はMedDRA Version 18.0を用いてSOC及びPTに読替え，発現割合（例数）をコホートごとに表示した。治験薬との関連性は，「not related」，「possibly related」，「probably related」，「definitely related」の4分類で判定した。同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合，当該有害事象の発現例数は1例として集計した。同一被験者で同じSOCに属する有害事象が複数回発現した場合，当該SOCの発現例数は1例として集計した。バイタルサインの実測値及びベースラインからの変化量は，記述統計量（例数，平均値，SD，中央値，最小値，最大値）を用いてコホートごとに要約した。臨床検査，心電図，及び身体所見のデータは被験者ごとに一覧に示し

た。

2.7.6.2.5.2　試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- 登録した被験者は24例で，4つのコホート（腎機能正常，軽度腎機能障害，中等度腎機能障害，高度腎機能障害コホート）に各6例が割付けられた。全24例が治験を完了した（資料番号5.3.3.3-02，Table 14.1.1参照）。
- 登録した全24例（各コホート6例）が安全性解析対象集団，血漿中PK濃度解析対象集団，及び血漿中PKパラメータ解析対象集団に採用された（資料番号5.3.3.3-02，Table 6参照）。
- 腎機能正常コホートと各腎機能障害コホートで，被験者の男女比率，年齢（± 10歳），人種，民族，体重，及びBMIは同様であった（資料番号5.3.3.3-02，Table 7参照）。

薬物動態の結果：

腎機能が正常な被験者，及び軽度，中等度，又は高度の腎機能障害を有する被験者にベムペド酸180 mgを単回投与したときの血漿中ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータの算術平均（SD）をそれぞれ表 2.7.6.2.5-2及び表 2.7.6.2.5-3に示した。

表 2.7.6.2.5-2　腎機能が正常な被験者，及び軽度，中等度，又は高度の腎機能障害を有する被験者にベムペド酸180 mgを単回投与したときの血漿中ベムペド酸のPKパラメータの算術平均（SD）（血漿中ベムペド酸PKパラメータ解析対象集団）

	Cohort			
ETC-1002 Pharmacokinetic Parameter[a]	Normal Renal Function (N = 6)	Mild Renal Impairment (N = 6)	Moderate Renal Impairment (N = 6)	Severe Renal Impairment (N = 6)
AUC_{last} (µg*h/mL)	207 (54.4)	255 (98.0)	394 (214)	421 (226)
AUC_{inf} (µg*h/mL)	208 (54.7)	257 (98.9)	398 (214)	423 (226)
C_{max} (µg/mL)	10.4 (1.71)	13.2 (3.95)	12.2 (2.73)	11.0 (5.03)
T_{max}[b] (h)	3.50 (3.00 – 12.1)	3.00 (2.00 – 3.00)	2.50 (1.00 – 6.00)	3.00 (2.00 – 12.0)
$t_{1/2}$ (h)	17.5 (4.50)	18.5 (4.01)	48.2 (21.4)	30.0 (11.8)
CL/F (L/h)	0.914 (0.233)	0.827 (0.424)	0.557 (0.255)	0.505 (0.196)
V_z/F (L)	23.1 (8.08)	20.6 (6.47)	36.2 (21.5)	21.9 (12.4)
$AUC_{last, u}$ (µg*h/mL)	4.72 (1.26)	6.80 (2.26)	10.7 (6.01)	12.5 (7.31)
$AUC_{inf, u}$ (µg*h/mL)	4.74 (1.27)	6.84 (2.28)	10.8 (6.01)	12.6 (7.30)
$C_{max, u}$ (µg/mL)	0.238 (0.0474)	0.354 (0.0870)	0.323 (0.0528)	0.321 (0.143)
$CL/F_{, u}$ (L/h)	40.4 (11.2)	29.8 (12.7)	21.2 (10.8)	17.0 (5.78)
$V_z/F_{, u}$ (L)	1023 (361)	752 (216)	1322 (726)	744 (395)

[a] Pharmacokinetic parameters were calculated based upon the conversion of the original assay results (ng/mL) to µg/mL. Calculations were done with full precision and rounded to 3 significant figures for presentation.

[b] Median (range).

Sources: Table 14.2.17, Table 14.2.18, Table 14.2.29, and Table 14.2.30.

＜資料番号5.3.3.3-02：Table 9＞

表 2.7.6.2.5-3　腎機能が正常な被験者，及び軽度，中等度，又は高度の腎機能障害を有する被験者にベムペド酸180 mgを単回投与したときの血漿中ESP15228のPKパラメータの算術平均（SD）（血漿中ESP15228PKパラメータ解析対象集団）

ESP15228 Pharmacokinetic Parameter[a]	Cohort: Normal Renal Function (N = 6)	Mild Renal Impairment (N = 6)	Moderate Renal Impairment (N = 6)	Severe Renal Impairment (N = 6)
AUC_{last} (µg*h/mL)	38.2 (10.6)	46.4 (18.1)	77.7 (33.7)	95.1 (59.0)
AUC_{inf} (µg*h/mL)	39.5 (10.3)	47.0 (18.1)	80.1 (35.5)	96.2 (59.1)
Metabolite ratio[b] (%)	19.5 (3.87)	18.4 (2.75)	21.6 (8.95)	22.8 (5.27)
C_{max} (µg/mL)	0.734 (0.231)	0.788 (0.266)	0.829 (0.125)	0.875 (0.251)
T_{max}[c] (h)	8.01 (6.00 – 12.1)	8.00 (4.00 – 12.0)	8.00 (6.00 – 12.0)	35.8 (12.0 – 48.4)
$t_{1/2}$ (h)	28.2 (12.0)	27.7 (6.50)	68.1 (30.1)	40.5 (21.9)
$AUC_{last, u}$ (µg*h/mL)	0.380[d] (0.115)	0.520 (0.116)	0.997 (0.394)	1.34 (0.718)
$AUC_{inf, u}$ (µg*h/mL)	0.387[d] (0.113)	0.527 (0.114)	1.03 (0.413)	1.35 (0.720)
$C_{max, u}$ (µg/mL)	0.00773[d] (0.00211)	0.00901 (0.00165)	0.0108 (0.00244)	0.0128 (0.00451)

[a] Pharmacokinetic parameters were calculated based upon the conversion of the original assay results (ng/mL) to µg/mL. Calculations were done with full precision and rounded to 3 significant figures for presentation.

[b] Metabolite ratio = (AUC_{inf} ESP15228/AUC_{inf} ETC-1002) accounting for differences in molecular weight.

[c] Median (range).

[d] n = 4.

Source: Table 14.2.19, Table 14.2.20, and Table 14.2.31.
＜資料番号5.3.3.3-02：Table 11＞

- ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータは，腎機能正常コホートと軽度腎機能障害コホートで同程度であった（表 2.7.6.2.5-2及び表 2.7.6.2.5-3参照）。
- ベムペド酸及びESP15228の曝露量（AUC）は，中等度腎機能障害コホート及び高度腎機能障害コホートで高かった。中等度腎機能コホート及び高度腎機能障害コホートでは，腎機能正常コホートと比較して，ベムペド酸のAUC_{inf}が最大1.9倍高く，ESP15228のAUC_{inf}は最大2.2倍高かった（資料番号5.3.3.3-02，Table 14.2.37及びTable 14.2.38参照）。
- ベムペド酸及びESP15228のC_{max}は4つのコホート間で同程度であった（表 2.7.6.2.5-2及び表 2.7.6.2.5-3参照）。
- ANOVAの結果から，主要PKパラメータ（AUC及びC_{max}）の腎機能正常コホートに対する各腎機能障害コホートの幾何平均値の比の90% CIが0.8～1.25の範囲に含まれておらず，差があることが示唆された（資料番号5.3.3.3-02，Table 14.2.37及びTable 14.2.38参照）。

線形回帰分析によるベムペド酸のAUC_{inf}とeGFRの関係の評価を図 2.7.6.2.5-1に示した。

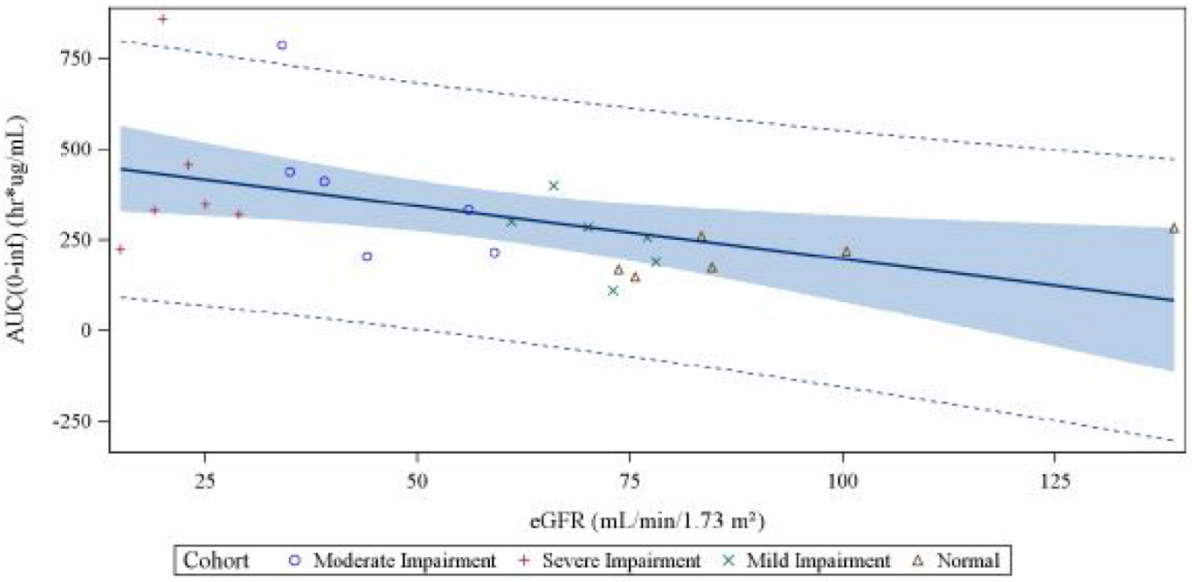


図 2.7.6.2.5-1　　ベムペド酸のAUC_{inf}とeGFRの関係（血漿中ベムペド酸PKパラメータ解析対象集団）

Source: Figure 14.2.1.2.
＜資料番号5.3.3.3-02：Figure 4＞

- eGFRとベムペド酸の各PKパラメータの関連については，本解析から，ベムペド酸のAUC_{last}，AUC_{inf}，CL/F，及び$t_{1/2}$とeGFRの間の関連が示唆されたが，C_{max}とeGFRの関連はみられなかった。腎機能の低下に伴って，ベムペド酸のAUC及び$t_{1/2}$は増加し，CL/Fは低下した。非結合型ベムペド酸についても同様の結果が得られた（資料番号5.3.3.3-02，Table 10及び図 2.7.6.2.5-1参照）
- ベムペド酸のAUC_{last}，AUC_{inf}，及びCL/Fと推算CrClの間の関連が示唆されたが，C_{max}及び$t_{1/2}$と推算CrClの関連はみられなかった。非結合型ベムペド酸についても同様の結果が得られた（資料番号5.3.3.3-02，Table 10参照）。
- ESP15228のAUC_{last}及びAUC_{inf}とeGFRの間の関連が示唆されたが，C_{max}及び$t_{1/2}$とeGFRの関連はみられなかった。非結合型ESP15228については，C_{max}，AUC_{last}，及びAUC_{inf}とeGFRの関連が示唆された。ESP15228のC_{max}，AUC_{last}，及びAUC_{inf}と推算CrClの間の関連が示唆されたが，$t_{1/2}$と推算CrClの関連はみられなかった。非結合型ESP15228についても同様の結果が得られた（資料番号5.3.3.3-02，Table 12参照）。
- ベムペド酸のPKパラメータとeGFR及び推算CrClとの関連がみられたが，決定係数（R^2）の値にも反映されているように，予測性は高くなかった。この予測性の欠如の一因として，PKパラメータのばらつきが考えられた。ESP15228及び非結合型薬物のPKパラメータについても同様の結果が得られた。
- ベムペド酸のAUC_{inf}及びCL/F（いずれも用量予測に最もよく用いられるPKパラメータ）

とeGFR（腎機能の主要な評価基準）の関連がみられたが，決定係数（R^2）の値にも反映されているように，予測性は高くなかった。いずれのPKパラメータについても，eGFR又は推算CrClとの回帰分析で，95%予測区間上限と同程度かそれを超える観測値が1又は2例の被験者で認められた（例として図 2.7.6.2.5-1の左上角を参照）。このことから，eGFR及び推算CrClのみでは全被験者のAUC_{inf}を予測するのに不十分であることが示された。

- ベムペド酸のf_uは，eGFRが15～139 mL/min/1.73 m^2の範囲又はCrClが19～129 mL/minの範囲で32%増加した。腎機能が正常な被験者と比較して，高度の腎機能障害を有する被験者では，ベムペド酸のf_uの増加が$CL/F_{,u}$の変化をもたらす一因となったが，主要原因ではなかった。
- 事後解析により，本治験での中等度又は高度の腎機能障害を有する被験者のAUC_{inf}は，ベムペド酸を180 mgを超える用量（単独又はスタチンと併用して220又は240 mg）で1日1回投与した過去の治験でのAUC_{24}の範囲内であることが示された。ESP15228についても同様の傾向が認められた。いずれのAUCも，サルを用いた12ヵ月間の毒性試験（RR-1002-500-037試験）で得られたNOAEL（3760 µg*h/mL）より低かった。ベムペド酸220又は240 mgを投与した過去の治験で，安全性上の懸念は認められなかった。
- 以上の結果から，高LDLコレステロール血症患者を対象とする第III相試験に登録される可能性のある軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者に対し，ベムペド酸の用量調節は不要と判断した。この第III相試験では，高度の腎機能障害を有する被験者の登録は予定していない。ベムペド酸の曝露量と有害事象の潜在的関連性について，ベムペド酸の臨床試験から得られた安全性データの評価を継続する予定である。

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.2.5-4に示した。

表 2.7.6.2.5-4　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Cohort[a]				
Category	Normal Renal Function (N = 6)	Mild Renal Impairment (N = 6)	Moderate Renal Impairment (N = 6)	Severe Renal Impairment (N = 6)	Total (N = 24)
Number (%) of subjects with:					
At least one adverse event	2 (33.3%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	9 (37.5%)
At least one drug-related adverse event[b]	0 (0.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	3 (12.5%)
At least one severe adverse event	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
At least one serious adverse event	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
At least one fatal adverse event (death)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
At least one adverse event leading to study withdrawal	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of adverse events:					
Total number of adverse events	5	8	6	4	23

Category	Cohort[a] Normal Renal Function (N = 6)	Mild Renal Impairment (N = 6)	Moderate Renal Impairment (N = 6)	Severe Renal Impairment (N = 6)	Total (N = 24)
Total number of drug-related adverse events[b]	0	2	1	0	3
Total number of serious adverse events	0	0	0	0	0

[a] Normal renal function = CrCl ≥90 mL/min; mild renal impairment = eGFR ≥60-89 mL/min/1.73 m^2; moderate renal impairment = eGFR >30-59 mL/min/1.73 m^2; severe renal impairment = eGFR ≤30 mL/min/1.73 m^2. The Cockcroft-Gault equation was used at screening to estimate CrCl for the subjects with normal renal function. The MDRD equation was used at screening to calculate eGFR for subjects with renal impairment.

[b] Drug-related adverse events are those that the investigator considered to be possibly, probably, or definitely related to the study drug.

Sources: Table 14.3.1.1, Listing 16.2.7.1, Listing 16.2.7.2, Listing 16.2.7.3, and Listing 16.2.7.4.

＜資料番号5.3.3.3-02：Table 13＞

- ベムペド酸180 mgを単回投与したときの忍容性は，腎機能が正常な被験者，軽度，中等度，又は高度の腎機能障害を有する被験者のいずれも良好であった。腎機能障害の程度と有害事象を1件以上発現した被験者の割合の間に関連は認められなかった。1件以上の有害事象が，腎機能正常コホートの6例中2例（33.3%），軽度腎機能障害コホートの6例中3例（50.0%），中等度腎機能障害コホートの6例中2例（33.3%），及び高度腎機能障害コホートの6例中2例（33.3%）に認められた。同様に，腎機能障害の程度と有害事象の件数（腎機能正常コホートで5件，軽度腎機能障害コホートで8件，中等度腎機能障害コホートで6件，高度腎機能障害コホートで4件）の間にも関連は認められなかった（表 2.7.6.2.5-4参照）。
- ベムペド酸180 mgを単回投与したとき，全コホートで多く認められた有害事象は，血管穿刺部位出血（16.7%，4/24例），血管穿刺部位血腫（8.3%，2/24例），頭痛（8.3%，2/24例），及び上気道感染（8.3%，2/24例）であった。コホート間で有害事象の種類及び発現割合に臨床的に意義のある差は認められなかった。軽度腎機能障害コホートで血管穿刺部位出血が6例中2例（33.3%）に発現したが，本事象を除き，1つのコホートで2例以上に発現した有害事象はなかった（資料番号5.3.3.3-02，Table 14参照）。
- 腎機能障害の程度と有害事象の重症度に関連は認められなかった。腎機能正常コホート及び中等度腎機能障害コホートで認められた有害事象の重症度はいずれも軽度であった。重症度が中等度の有害事象は，軽度腎機能障害コホートの6例中1例（16.7%）及び高度腎機能障害コホートの6例中2例（33.3%）に認められ，その内訳は，上気道感染（軽度腎機能障害コホート及び高度腎機能障害コホートで各1例），高血圧（高度腎機能障害コホートで1例），及び回転性めまい（軽度腎機能障害コホートで1例）であった。このうち，治験責任又は分担医師によりベムペド酸と関連性があるかもしれないと判断された有害事象は回転性めまいのみであった（資料番号5.3.3.3-02，Table 15参照）。
- 腎機能障害の程度と副作用を発現した被験者の割合に関連は認められなかった。副作用

は，軽度腎機能障害コホートの6例中2例（33.3%）及び中等度腎機能障害コホートの6例中1例（16.7%）に認められ，腎機能正常コホート及び高度腎機能障害コホートでは認められなかった。報告された副作用は，下痢（軽度，中等度腎機能障害コホートの1例），頭痛（軽度，軽度腎機能障害コホートの1例），及び回転性めまい（中等度，軽度腎機能障害コホートの1例）であった。いずれの事象も治験責任又は分担医師によりベムペド酸と関連性があるかもしれないと判断された（資料番号5.3.3.3-02，Table 14.3.1.4及びListing 16.2.7.1参照）。

- 死亡及びその他の重篤な有害事象は報告されなかった。有害事象により治験を中止した被験者はいなかった（表 2.7.6.2.5-4参照）。
- 腎機能が正常な被験者，及び軽度，中等度，又は高度の腎機能障害を有する被験者にベムペド酸180 mgを単回投与したとき，臨床検査値（血液学的検査，血清生化学的検査，凝固検査，尿検査），バイタルサイン，心電図，及び身体所見に有害な影響は認められなかった。

結論：

ベムペド酸及びその非結合型のAUC_{inf}及びCL/F（いずれも用量予測に最もよく用いられるPKパラメータ）とeGFR（腎機能の主要な評価基準）の関連が示され，これらのPKパラメータと推算CrClの間にも関連が認められた。ただし，いずれのPKパラメータについても，eGFR又は推算CrClとの回帰分析で，95%予測区間上限と同程度かそれを超える観測値が1又は2例の被験者で認められており，予測性は高くなかった。本治験での中等度又は高度の腎機能障害を有する被験者のAUC_{inf}は，ベムペド酸220又は240 mgを単独又はスタチンと併用して1日1回投与した過去の治験でのAUC_{24}の範囲内であり，安全性上の懸念は認められなかった。腎機能障害の程度にかかわらず，ベムペド酸180 mgの単回経口投与の忍容性は良好であった。本治験の結果から，高LDLコレステロール血症患者を対象とする第III相試験への軽度又は中等度の腎機能障害（eGFR：30 mL/min/1.73 m^2超）を有する被験者の登録が支持され，これらの被験者でベムペド酸（180 mg 1日1回投与）の用量調節は不要であることが示された。

2.7.6.2.6　肝機能障害患者を対象とした単回投与試験（外国人：1002-032試験，添付資料番号5.3.3.3-03）【参考資料】

2.7.6.2.6.1　試験方法の概略

治験の標題：An Open-Label, Nonrandomized, Single-Dose, Parallel-Group Study to Evaluate the Effects of Impaired Hepatic Function on the Pharmacokinetics of Bempedoic Acid (ETC-1002)

治験実施医療機関：2施設（米国）

治験期間：

最初の被験者の初回投与日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：I

目的：

主目的：

- 肝機能障害を有する被験者にベムペド酸180 mgを単回投与した後のベムペド酸及びESP15228のPKに及ぼす影響を評価する。

副次的目的：

- 健康被験者及び肝機能障害を有する被験者にベムペド酸180 mgを単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本治験は，異なる程度の肝機能障害を有する被験者を対象に，ベムペド酸のPK，安全性，及び忍容性を評価する第I相，非盲検，非無作為化，2施設共同，単回投与，並行群間比較試験であった。Child-Pugh分類による肝機能障害の程度に基づき，被験者を以下の3つのグループのいずれかに割付けた。

- グループ1：肝機能正常
- グループ2：軽度肝機能障害（Child-Pugh分類A）
- グループ3：中等度肝機能障害（Child-Pugh分類B）

肝機能が正常な被験者（グループ1）と肝機能障害を有する被験者（グループ2及び3）で，年齢の平均値（± 10歳以内），男女比率（各肝機能グループでほぼ同一），及びBMIの平均値（± 20%以内）が同程度になるように登録した。

入院前35日以内にスクリーニングを行い，被験者の適格性を判断した。適格と判断された被験者はDay –1に治験実施医療機関に入院し，12日間（11泊）治験実施医療機関に滞在した。Day 1の朝，夜間10時間以上の絶食後かつ規定された食事を摂取する4時間以上前に，ベムペド酸を単回経口投与した。投与後240時間にわたり，ベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度測定用の血液サンプルを連続して採取した。投与3時間後には，非結合型ベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度測定用の血液サンプルも採取した。

Day 11に，治験実施計画書で規定されたすべての治験終了時評価が完了した後，被験者は退院した。

被験者数：

目標被験者数：24例（各肝機能グループ8例）

登録例数：24例（各肝機能グループ8例）

解析対象例数：

安全性解析対象集団：24例（各肝機能グループ8例）

PK濃度解析対象集団：24例（各肝機能グループ8例）

PKパラメータ解析対象集団：24例（各肝機能グループ8例）

対象：

健康成人及び肝機能障害患者

主な選択基準及び除外基準：

- BMIが18.0～35.0 kg/m^2の18～65歳の男女
- 病歴，身体所見，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査値から判断して健康状態が良好（肝機能の程度に見合った健康状態）である者
- 肝機能障害を有する被験者の場合，Child-Pughスコアが5～6（軽度肝機能障害）又は7～9（中等度肝機能障害）であり，スクリーニング前の1ヵ月間以上にわたって肝機能低下による急性症状がなく，スクリーニング期間中に肝疾患の悪化も認められない者
- 女性被験者の場合，閉経後であるか，妊娠中又は授乳中ではなく，治験中及び投与後30日間以上にわたり適切な避妊法を実施することに同意する者

被験薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

ベムペド酸180 mg錠：ベムペド酸180 mgを含有するフィルムコート錠。

用法及び用量：

ベムペド酸180 mg錠1錠を単回経口投与した。

投与方法：

夜間10時間以上の絶食後，約240 mLの水とともにベムペド酸を経口投与した。投与後は4時間にわたって絶食を継続した。

対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

該当せず。

投与期間：

治験参加期間は約47日間とし，最長35日間のスクリーニング期及び12日間の入院期（Day 1にベムペド酸を単回投与）から構成された。

評価項目：

薬物動態：

ベムペド酸を単回投与したときの血漿中ベムペド酸及びESP15228の以下のPKパラメータをPK評価項目とした：C_{max}，T_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，$\%AUC_{extrap}$，λ_z，$t_{1/2}$，CL/F（ベムペド酸のみ），V_z/F（ベムペド酸のみ），ベムペド酸に対するESP15228の代謝比，投与3時間後のfu

さらに，f_uを用いて，非結合型ベムペド酸のC_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，CL/F，及びV_z/F，並びに非結合型ESP15228のC_{max}，AUC_{last}，及びAUC_{inf}を算出した。

安全性：

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12誘導心電図，及び身体所見

統計手法：

被験者数の設定根拠：

被験者数の算出は行わず，FDA及びEMAの現行のガイダンスに基づき，評価可能な被験者が各肝機能グループ6例以上得られるよう，24例（各肝機能グループ8例）を登録する計画とした。

解析対象：

以下の3つの解析対象集団を定義した。

- 安全性解析対象集団：Day 1にベムペド酸を単回投与されたすべての被験者
- 血漿中PK濃度解析対象集団：Day 1にベムペド酸を単回投与された被験者のうち，1つ以上の血漿中濃度が得られたすべての被験者
- 血漿中PKパラメータ解析対象集団：Day 1にベムペド酸を単回投与された被験者のうち，1つ以上のPKパラメータが得られたすべての被験者

血漿中PK濃度解析対象集団及び血漿中PKパラメータ解析対象集団は，ベムペド酸及びESP15228について個別に定義した。

薬物動態：

Phoenix WinNonlin® Version 7.0及び実際のPKサンプリング時点を用いてノンコンパートメント法によるPK解析を実施し，ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータを算出した。血漿中PK濃度解析対象集団を用いて，ベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度の記述統計量（例数，算術平均値，SD，%CV，最小値，中央値，最大値）を肝機能グループ及び名目上のPKサンプリング時点ごとに示した。血漿中PKパラメータ解析対象集団を用いて，ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータの記述統計量（例数，算術平均値，SD，%CV，最小値，中央値，最大値，幾何平均値，幾何平均値の%CV）を肝機能グループごとに示した。

ANOVAを用いて，3つの肝機能グループのAUC_{inf}，AUC_{last}，及びC_{max}の自然対数変換値を解析した。本モデルにより，平均値の差（軽度又は中等度肝機能障害グループ – 肝機能正常グループ）及びその90% CIの推定値を算出した。本解析は，ベムペド酸及びESP15228について個別に実施した。

安全性：

最終投与後30日までに発現したTEAEの発現割合（例数）を集計した。有害事象名はMedDRA Version 20.1を用いてSOC及びPTに読替え，発現割合（例数）を肝機能グループごとに表示した。治験薬との関連性は，「not related」，「unlikely」，「possible」，「probable」，「definite」の5分類で判定した。重症度別のすべての有害事象，副作用，及び重篤な有害事象についても同様の表を作成した。臨床検査，バイタルサイン，心電図，及び身体所見のデータは被験者ごとに一覧に示した。

2.7.6.2.6.2　試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- 登録した被験者は24例（各肝機能グループ8例）で，全24例が治験を完了した（資料番号

5.3.3.3-03，Table 14.1.1参照）。

- 全24例が安全性解析対象集団，PK濃度解析対象集団，及びPKパラメータ解析対象集団に採用された（資料番号5.3.3.3-03，Table 14.1.1参照）。
- 3つの肝機能グループで，被験者の男女比率，年齢，人種，民族，及びBMIは同様であった（資料番号5.3.3.3-03，Table 5参照）。

薬物動態の結果：

ベムペド酸

肝機能が正常な被験者，及び軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者にベムペド酸180 mgを単回投与したときのベムペド酸のPKパラメータの幾何平均値，幾何平均値の比，及びその90% CIを表 2.7.6.2.6-1に，算術平均（SD）を表 2.7.6.2.6-2に示した。

表 2.7.6.2.6-1　肝機能が正常な被験者，及び軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者でのベムペド酸のPKパラメータの推定値：幾何平均値，幾何平均値の比，及びその90% CI

ETC-1002 PK Parameter	Group [a]	N	Geometric LS Means	Treatment Comparison	Ratio of Geometric LS Means [b] (Test/Reference)	90% CI for Ratio of LS Means [b]
AUC_{inf} (h*µg/mL)	A	8	264.4			
	B	8	207.0	B/A	0.783	0.612 – 1.001
	C	8	221.0	C/A	0.836	0.654 – 1.069
AUC_{last} (h*µg/mL)	A	8	263.1			
	B	8	205.9	B/A	0.783	0.611 – 1.002
	C	8	219.5	C/A	0.834	0.652 – 1.068
C_{max} (µg/mL)	A	8	14.7			
	B	8	13.1	B/A	0.889	0.702 – 1.125
	C	8	12.7	C/A	0.862	0.681 – 1.092

[a] A = Group 1, Normal hepatic function; B = Group 2, Mild hepatic impairment; C = Group 3, Moderate hepatic impairment.

[b] ANOVA was performed with group as a fixed factor.

Source: Table 14.2.18.

＜資料番号5.3.3.3-03：Table 7＞

表 2.7.6.2.6-2　肝機能が正常な被験者，及び軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者にベムペド酸180 mgを単回経口投与したときの血漿中ベムペド酸のPKパラメータの算術平均（SD）

ETC-1002 Pharmacokinetic Parameter	Group 1	Group 2	Group 3
	Normal Hepatic Function (N = 8)	Mild Hepatic Impairment [a] (N = 8)	Moderate Hepatic Impairment [b] (N = 8)
AUC_{last} (h*µg/mL)	271 (69.5)	213 (60.2)	231 (85.8)
AUC_{inf} (h*µg/mL)	273 (69.7)	214 (60.2)	232 (85.9)
C_{max} (µg/mL)	15.4 (5.02)	13.3 (2.67)	13.2 (3.98)

ETC-1002 Pharmacokinetic Parameter	Group 1 Normal Hepatic Function (N = 8)	Group 2 Mild Hepatic Impairment [a] (N = 8)	Group 3 Moderate Hepatic Impairment [b] (N = 8)
T_{max} (h) [c]	2.50 (1.00 – 4.00)	2.00 (2.00 – 3.00)	3.00 (2.00 – 4.02)
$t_{1/2}$ (h)	27.2 (17.1)	25.3 (17.0)	20.7 (14.5)
CL/F (L/h)	0.702 (0.188)	0.896 (0.222)	0.851 (0.250)
V_z/F (L)	26.4 (16.8)	32.2 (21.8)	25.2 (21.1)
f_u [d]	0.0295 (0.00396)	0.0279 (0.00331)	0.0489 (0.0313)
$AUC_{last, u}$ (h*µg/mL)	8.14 (2.81)	5.96 (2.12)	10.7 (5.77)
$AUC_{inf, u}$ (h*µg/mL)	8.18 (2.82)	6.00 (2.14)	10.7 (5.77)
$C_{max, u}$ (µg/mL)	0.456 (0.152)	0.371 (0.0821)	0.628 (0.351)
CL/F, $_u$ (L/h)	24.7 (9.11)	32.6 (8.79)	22.1 (12.2)
V_z/F, $_u$ (L)	880 (499)	1190 (898)	837 (1060)

[a] Child-Pugh Class A.

[b] Child-Pugh Class B.

[c] Median (range).

[d] The fraction of unbound ETC-1002 was determined from the plasma ultrafiltrate and plasma concentrations at 3 hours after dosing.

Sources: Table 14.2.9, Table 14.2.10, Table 14.2.13, Table 14.2.15, and Table 14.2.16.

＜資料番号5.3.3.3-03：Table 8＞

- ベムペド酸のAUCは，肝機能正常グループと比較して，軽度肝機能障害グループで22%低下し，中等度肝機能障害グループで16%低下した。ベムペド酸のC_{max}は，肝機能正常グループと比較して，軽度肝機能障害グループで11%低下し，中等度肝機能障害グループで14%低下した（表 2.7.6.2.6-1参照）。
- ベムペド酸のT_{max}の中央値は，いずれの肝機能グループでも2.0～3.0時間であった（表 2.7.6.2.6-2参照）。
- ベムペド酸の$t_{1/2}$の平均値は，肝機能正常グループでは27.2時間，軽度肝機能障害グループでは25.3時間，中等度肝機能障害グループでは20.7時間であった（表 2.7.6.2.6-2参照）。いずれの肝機能グループでも，$t_{1/2}$について被験者間のばらつき（%CV）が大きかった（50%超）（資料番号5.3.3.3-03，Table 14.2.10参照）。
- いずれの肝機能グループでも血漿中の非結合型ベムペド酸の割合は低かった（すなわち，血漿蛋白への結合性が高い）。投与3時間後のf_uの平均値（SD）は，肝機能正常グループで0.0295（0.00396），軽度肝機能障害グループで0.0279（0.00331）であり，2グループ間で同程度であった。中等度肝機能障害グループでは0.0489（0.0313）であり，肝機能正常グループと比較してf_uの平均値が66%増加した（表 2.7.6.2.6-2参照）。f_uの被験者間のばらつき（%CV）は，中等度肝機能障害グループで，肝機能正常グループ又は軽度肝機能障害グループより最大5倍大きかった（資料番号5.3.3.3-03，Table 14.2.13参照）。
- 軽度肝機能障害グループでは，肝機能正常グループと比較してCL/Fが28%増加し，CL/F, $_u$は32%増加した。中等度肝機能障害グループでは，肝機能正常グループと比較してCL/Fが21%増加したが，CL/F, $_u$は同程度であった（表 2.7.6.2.6-2参照）。

ESP15228

肝機能が正常な被験者，及び軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者にベムペド酸180 mgを単回投与したときのESP15228のPKパラメータの幾何平均値，幾何平均値の比，及びその90% CIを表 2.7.6.2.6-3に，算術平均（SD）を表 2.7.6.2.6-4に示した。

表 2.7.6.2.6-3　肝機能が正常な被験者，及び軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者でのESP15228のPKパラメータの推定値：幾何平均値，幾何平均値の比，及びその90% CI

ESP15228 PK Parameter	Group [a]	N	Geometric LS Means	Treatment Comparison	Ratio of Geometric LS Means [b] (Test/Reference)	90% CI for Ratio of LS Means [b]
AUC_{inf} (h*µg/mL)	A	8	45.8			
	B	8	35.0	B/A	0.766	0.527 – 1.113
	C	8	29.5	C/A	0.644	0.443 – 0.937
AUC_{last} (h*µg/mL)	A	8	44.9			
	B	8	34.2	B/A	0.762	0.527 – 1.103
	C	8	28.5	C/A	0.636	0.439 – 0.920
C_{max} (µg/mL)	A	8	0.898			
	B	8	0.778	B/A	0.867	0.675 – 1.113
	C	8	0.686	C/A	0.765	0.595 – 0.982

[a] A = Group 1, Normal hepatic function; B = Group 2, Mild hepatic impairment; C = Group 3, Moderate hepatic impairment.

[b] ANOVA was performed with group as a fixed factor

Source: Table 14.2.19.

＜資料番号5.3.3.3-03：Table 9＞

表 2.7.6.2.6-4　肝機能が正常な被験者，及び軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者にベムペド酸180 mgを単回経口投与したときの血漿中ESP15228のPKパラメータの算術平均（SD）

ESP15228 Pharmacokinetic Parameter	Group 1 Normal Hepatic Function (N = 8)	Group 2 Mild Hepatic Impairment [a] (N = 8)	Group 3 Moderate Hepatic Impairment [b] (N = 8)
AUC_{last} (h*µg/mL)	47.1 (14.7)	36.3 (13.0)	32.3 (16.1)
AUC_{inf} (h*µg/mL)	48.0 (14.9)	37.1 (13.2)	33.5 (17.2)
C_{max} (µg/mL)	0.920 (0.225)	0.805 (0.225)	0.722 (0.234)
T_{max} (h) [c]	8.00 (8.00 – 12.0)	8.00 (6.00 – 8.18)	10.0 (6.00 – 12.0)
$t_{1/2}$ (h)	31.2 (11.3)	29.2 (14.1)	30.1 (21.7)
Metabolite Ratio (%)	17.6 (3.22)	17.6 (5.35)	14.5 (6.74)

[a] Child-Pugh Class A.

[b] Child-Pugh Class B.

[c] Median (range).

Metabolite Ratio (%) = (AUC_{inf} ESP15228/AUC_{inf} ETC-1002) × 100.

Sources: Table 14.2.11 and Table 14.2.12.

＜資料番号5.3.3.3-03：Table 10＞

- 肝機能の低下に伴って，血漿中ESP15228のAUC_{last}，AUC_{inf}，及びC_{max}の平均値は低下した。ESP15228のAUCは，肝機能正常グループと比較して，軽度肝機能障害グループでは24%低下し，中等度肝機能障害グループでは36%低下した。ESP15228のC_{max}は，肝機能正常グループと比較して，軽度肝機能障害グループでは13%低下し，中等度肝機能障害グループでは24%低下した（表 2.7.6.2.6-3参照）。
- ESP15228のT_{max}の中央値は，肝機能正常グループ及び軽度肝機能障害グループでは8時間，中等度肝機能障害グループでは10時間であった（表 2.7.6.2.6-4参照）。
- 血漿中ESP15228の$t_{1/2}$の平均値は29.2～31.2時間であり，3つの肝機能グループ間で同程度であった（表 2.7.6.2.6-4参照）。
- AUC_{inf}の代謝比（ESP15228/ベムペド酸）の平均値は，肝機能正常グループ及び軽度肝機能障害グループでは約18%，中等度肝機能障害グループでは14.5%であり，中等度肝機能障害グループでは肝機能正常グループと比較して18%低下した（表 2.7.6.2.6-4参照）。
- 投与3時間後の非結合型ESP15228の血漿中濃度が得られた被験者は67%未満であったため，ESP15228のf_u及び非結合型ESP15228の曝露量のパラメータについて記述統計量は報告しなかった。

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.2.6-5に示した。

表 2.7.6.2.6-5　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Category	Group 1 [Normal Hepatic Function] (N = 8)	Group 2 [Mild Hepatic Impairment][a] (N = 8)	Group 3 [Moderate Hepatic Impairment][b] (N = 8)	All Subjects (N = 24)
Number of subjects with at least 1:				
Adverse event	4	4	3	11
Drug-related adverse event	2	1	3	6
Severe adverse event	0	1	0	1
Fatal adverse event (death)	0	0	0	0
Serious adverse event	0	0	0	0
Adverse event leading to withdrawal	0	0	0	0
Number of events:				
All adverse events	11	14	8	33
Drug-related adverse events	5	6	5	16

[a] Child-Pugh Class A.

[b] Child-Pugh Class B.

Sources: Table 14.3.1.1, Listing 16.2.7.1, Listing 16.2.7.2, and Listing 16.2.7.3.

＜資料番号5.3.3.3-03：Table 11＞

- ベムペド酸180 mgを単回経口投与したときの忍容性は，肝機能が正常な被験者，軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者のいずれも良好であった。肝機能障害の程度と有害事

象を1件以上発現した被験者の割合の間に関連は認められなかった。1件以上の有害事象が，肝機能正常グループの8例中4例，軽度肝機能障害グループの8例中4例，及び中等度肝機能障害グループの8例中3例に認められた（表 2.7.6.2.6-5参照）。

- いずれの肝機能グループでも，有害事象の重症度は概ね軽度又は中等度であり，症状は一過性で，自然軽快又は補助的治療（頭痛に対するイブプロフェンなど）により軽快した。高度の有害事象は1件のみ（軽度肝機能障害グループの1例に発現した消化不良：ベムペド酸との関連性はなし）であった（資料番号5.3.3.3-03，Table 14.3.1.3及びListing 16.2.7.1参照）。治験中に死亡及びその他の重篤な有害事象は報告されず，有害事象により治験を中止した被験者もいなかった（表 2.7.6.2.6-5参照）。
- 3つの肝機能グループ全体で多く認められた有害事象は，頭痛（3/24例），消化不良（2/24例），筋肉痛（2/24例），及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ULNの3倍未満）（2/24例）であった。肝機能障害の程度と頭痛，消化不良，又は筋肉痛の間に関連は認められなかった（資料番号5.3.3.3-03，Table 12参照）。
- 有害事象としてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加又はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が肝機能正常グループの2例に認められた。Day 11の治験終了時評価で，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（54 U/L，ULN = 36 U/L）が1例に認められ，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（98 U/L，ULN = 36 U/L）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（57 U/L，ULN = 34 U/L）が1例に認められた。ベムペド酸単回投与との時間的関係（単回投与日がDay 1に対し，有害事象発現日はDay 11）を踏まえ，また，Day 11より前の2つの時点（Day 1の投与4時間後及びDay 3）の検査値が基準範囲内であったことから，治験責任又は分担医師によりこれらの血清AST又はALTの増加はいずれもベムペド酸と関連性がないと判定された。血清AST及びALTは，いずれの被験者でもフォローアップ期間中に基準範囲内に戻った（資料番号5.3.3.3-03，Listing 16.2.8.1.1A及びListing 16.2.8.3.1A参照）。
- 肝機能障害の程度と副作用を発現した被験者の割合に関連は認められなかった。副作用は，肝機能正常グループの8例中2例，軽度肝機能障害グループの8例中1例，及び中等度肝機能障害グループの8例中3例に認められた（表 2.7.6.2.6-5参照）。全体で2例以上に認められた副作用は筋肉痛のみで，24例中2例（肝機能正常グループ及び中等度肝機能障害グループの各1例）であった（資料番号5.3.3.3-03，Table 13参照）。
- 臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図にベムペド酸に起因する臨床的に重大な変化は認められなかった。

結論：

ベムペド酸のAUC及びC_{max}は，肝機能正常グループと比較して軽度肝機能障害グループでそれぞれ22%及び11%低下した。CL/F及びCL/F, $_u$の平均値はそれぞれ28%及び32%増加した。中等度肝機能障害グループの8例（このうち6例に肝硬変の現病があり，4例に肝炎の現病があった）では，ベムペド酸のAUC及びC_{max}は，肝機能正常グループと比較してそれぞれ16%及び14%低下し，CL/Fの平均値は21%増加した。中等度肝機能障害グループのCL/F, $_u$の平均値は肝機能正常グ

ループと同程度であった。ESP15228の曝露量（AUC及びC_{max}）も，肝機能正常グループと比較して軽度又は中等度肝機能障害グループで低下した。肝機能障害の程度にかかわらず，本治験でのベムペド酸単回投与の忍容性は良好であり，安全性上の懸念は認められなかった。肝機能正常グループと比較して軽度又は中等度肝機能障害グループでベムペド酸の曝露量が低下したこと，また，いずれの肝機能グループでも安全性上の懸念が認められなかったことから，肝機能障害患者でのベムペド酸の用量調節は不要であることが示唆された。

2.7.6.2.7　透析中の末期腎不全患者を対象とした単回投与試験（外国人：1002-071試験，添付資料番号5.3.3.3-04）【参考資料】

2.7.6.2.7.1　試験方法の概略

治験の標題：A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Bempedoic Acid in Healthy Subjects With Normal Renal Function and Subjects With End-Stage Renal Disease Receiving Hemodialysis

治験実施医療機関：1施設

治験期間：

最初の被験者の投与日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の最終観察日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：I

目的：

主目的：

- 末期腎不全を有する被験者を対象として，Treatment A（Day 1の血液透析開始約1時間前にベムペド酸を投与）によりDay 1にベムペド酸180 mgを単回経口投与したときの，ベムペド酸とその代謝物ESP15228及びベムペド酸グルクロニドのPKを，年齢，性別，及びBMIをマッチさせた，正常な腎機能を有する健康被験者と比較して評価する。
- 末期腎不全を有する被験者を対象として，Treatment B（Day −1の血液透析開始約23時間後にベムペド酸を投与）によりDay 1にベムペド酸180 mgを単回経口投与したときの，ベムペド酸とその代謝物ESP15228及びベムペド酸グルクロニドのPKを，年齢，性別，及びBMIをマッチさせた，正常な腎機能を有する健康被験者と比較して評価する。

副次的目的：

- 血液透析中の末期腎不全を有する被験者を対象として，Treatment AによりDay 1にベムペド酸180 mgを単回経口投与したときの，血液透析中のベムペド酸とその代謝物ESP15228及びベムペド酸グルクロニドの消失を評価する。
- 正常な腎機能を有する健康被験者及びTreatment Bを受けた血液透析中の末期腎不全を有する被験者を対象として，Day 1にベムペド酸180 mgを単回経口投与したときの，ベムペド酸とその代謝物ESP15228及びベムペド酸グルクロニドの消失及び腎排泄を評価する。
- 末期腎不全を有する被験者を対象として，Treatment Aを受けた被験者とTreatment Bを受けた被験者で，ベムペド酸とその代謝物ESP15228及びベムペド酸グルクロニドの血漿中PKパラメータを比較する。
- 正常な腎機能を有する健康被験者及び血液透析中の末期腎不全を有する被験者を対象として，ベムペド酸180 mg単回経口投与の安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

スクリーニング時の腎機能に基づき，コホート1（正常な腎機能を有する被験者）及びコホート2（血液透析中の末期腎不全を有する被験者）に合計16例以上（各コホート8例以上）を登録する計画とした。絶対的GFRを用い，スクリーニング時に被験者をコホート1（腎機能正常：絶対

的GFRが90 mL/min以上）又はコホート2（末期腎不全：絶対的GFRが15 mL/min未満）のいずれかに割付けた。絶対的GFR（mL/min）は，体表面積補正値であるeGFR（mL/min/1.73 m^2）と，個別の被験者の体表面積を1.73で除した値の積として算出した。

正常な腎機能を有する被験者（コホート1）には，Day 1にベムペド酸180 mgを投与した。末期腎不全を有する被験者（コホート2）は，第1期及び第2期からなる2期クロスオーバーデザインを用いて，2つの投与順序（A/B又はB/A）のいずれかに無作為に割付けた。第1期と第2期の間には5日間のウォッシュアウト期を設けた。第1期と第2期の各投与期でベムペド酸180 mgを1回ずつ投与した。投与タイミングは，Day 1の血液透析開始約1時間前（Treatment A）又はDay −1の血液透析開始約23時間後（Treatment B）とした。

治験デザインの概略を図 2.7.6.2.7-1に示す。

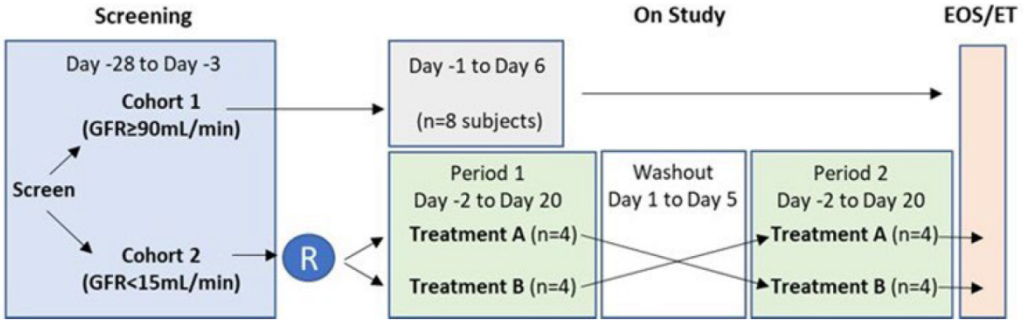


図 2.7.6.2.7-1　　治験デザインの概略

Abbreviations: EOS= end of study; ET = early termination; GFR = glomerular filtration rate; R = randomization.
EOS for Cohort 1 subjects was after completion of all Day 6 assessments. EOS for Cohort 2 subjects was after completion of all Period 2/Day 20 assessments.
Note: The display of the study design is based on enrollment of 16 subjects, with 8 subjects enrolled into Cohort 1 and 8 subjects enrolled into Cohort 2.
＜資料番号5.3.3.3-04：Figure 1＞

コホート1

正常な腎機能（絶対的GFR：90 mL/min以上）を有する被験者について，投与前28日以内にスクリーニングを実施し，適格性を確認した。すべての適格性基準を満たした被験者を登録し，Day −1に治験実施医療機関に入院させ、同日に適格性の再確認を行った。コホート1には，コホート2の被験者と年齢（± 10歳），BMI（± 20%），及び性別を個別にマッチさせた被験者を登録することとした。

PK評価用の血液検体を，Day 1の投与前及び投与後24時間にわたり連続的に採取した。投与後24時間の血液検体を採取した後，被験者は治験実施医療機関を退院したが，追加のPK評価用の血液検体採取のため，Day 3，4，5，及び6の朝に再来院した。PK評価用の尿検体は，Day 1の投与後0～12時間及び12～24時間に採取した。Day 6又は早期中止時に治験終了評価（有害事象，身体所見，12誘導心電図，バイタルサイン，及び臨床検査）を実施した。

コホート2

血液透析を要する末期腎不全（絶対的GFR：15 mL/min未満）の被験者について，無作為化前

及び初回投与前28日以内にスクリーニングを実施し，適格性を確認した。すべての適格性基準を満たした被験者を登録し，各投与期のDay −2に治験実施医療機関に入院させ、同日に適格性の再確認を行った。第1期の開始前に，被験者を2つの投与順序（A/B又はB/A）のいずれかに1:1の比で無作為に割付けた。第1期に続く5日間のウォッシュアウト期が完了した後，被験者を第1期とは異なるTreatmentにクロスオーバーさせ，第2期のDay −2に治験実施医療機関に入院させた。

コホート2の被験者は1週間に3回の血液透析スケジュールを継続した。

Treatment A：

Treatment Aに割当てられた被験者（コホート2A）に対し，Day 1の血液透析開始約1時間前にベムペド酸を1回投与した。

PK評価用の血液検体を，Day 1の投与前及び投与後72時間にわたり連続的に採取した。その後，被験者はDay 4に治験実施医療機関を退院したが，血液透析及び追加のPK評価用の血液検体採取のため，Day 6，8，11，13，15，18，及び20に再来院した。さらに，BUN測定用の血液検体を，Day 1の血液透析開始前及び血液透析完了後1時間以内に採取した。Treatment Aの被験者では，PK評価用の尿検体の採取は行わなかった。

Day 1の血液透析中，透析装置の動脈ライン及び静脈ラインの両方から，投与後1～2時間，2～3時間，3～4時間，及び4～5時間の1時間間隔で血液検体を採取した。透析装置の血流量及び透析液流量は，透析中を通じて同じ設定を用い，一定に維持した。上記の各間隔で1時間当たりの透析液総流量を測定及び記録し，ベムペド酸及びその代謝物の測定用に透析液を分割した。Day 1終了後，Treatment Aの被験者では，以降の血液透析で透析液の採取を行わなかった。

Day 20又は早期中止時に治験終了評価（有害事象，身体所見，12誘導心電図，バイタルサイン，及び臨床検査）を実施した。

Treatment B：

Treatment Bに割当てられた被験者（コホート2B）に対し，Day 1にベムペド酸を1回投与した。投与タイミングは，Day −1の血液透析開始約23時間後（透析後投与）とした。Treatment Bの被験者では，血液透析中の透析液の採取は行わなかった。

PK評価用の血液検体を，Day 1の投与前及び投与後72時間にわたり連続的に採取した。その後，被験者はDay 4に治験実施医療機関を退院したが，血液透析及び追加のPK評価用の血液検体採取のため，Day 5，7，10，12，14，17，及び19に再来院した。さらに，ベムペド酸の血漿中蛋白結合評価用の血液検体を投与後3時間及び24時間に採取した。PK評価用の尿検体は，Day 1の投与後0～12時間及び12～24時間に採取した。

Day 19又は早期中止時に治験終了評価（有害事象，身体所見，12誘導心電図，バイタルサイン，及び臨床検査）を実施した。

被験者数：

目標被験者数：16例以上（各コホート8例以上）

登録例数：21例（コホート1：10例，コホート2：11例）

解析対象例数：

安全性解析対象集団：21例（コホート1：10例，コホート2：11例）

PK解析対象集団：21例（コホート1：10例，コホート2：11例）

対象：

正常な腎機能を有する健康成人及び血液透析中の末期腎不全患者

主な選択基準：

<u>コホート1及び2共通</u>

- 同意文書に署名した者
- 18～80歳の男性及び女性
- BMIが25～40 kg/m^{2}かつ体重が50 kg超である者
- 女性被験者の場合，妊娠不可能であるか，妊娠中又は授乳中ではなく，治験中及び投与後30日間以上にわたり適切な避妊法を実施することに同意する者

<u>コホート1のみ</u>

- 病歴，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査値から判断して健康状態が良好である者
- 絶対的GFRが90 mL/min以上である者
- スクリーニング時からDay −1まで血清クレアチニンが安定（0.5 mg/dL超の変化なし）している者
- コホート2の末期腎不全を有する被験者と年齢（± 10歳）及びBMI（± 20%）が同程度であり，性別が一致している者

<u>コホート2のみ</u>

- 病歴，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査値から判断して健康状態が安定している者
- 腎炎症候群を除く理由により絶対的GFRが15 mL/min未満であり，スクリーニング前の6週間以上にわたって症状が安定していることを示すエビデンスを有する者
- 血液透析（短時間又は標準時間透析）を週3回受け，スクリーニング前の3ヵ月以上にわたって継続している者

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

被験薬：ベムペド酸180 mgを含有するフィルムコート錠

対照薬：該当せず

用法及び用量：

正常な腎機能を有する被験者（コホート1）には，Day 1にベムペド酸180 mgを単回経口投与した。末期腎不全を有する被験者（コホート2）には，第1期と第2期の各投与期でベムペド酸180 mgを1回ずつ単回経口投与した。投与タイミングは，血液透析開始約1時間前（Treatment A）又は血液透析開始約23時間後（Treatment B）とした。第1期と第2期の間には5日間のウォッシュアウト期を設けた。

投与方法：

4時間以上の絶食後，水とともにベムペド酸を経口投与した。投与後少なくとも2時間は絶食を維持した。投与後2時間は仰臥位にならないこととした。

投与期間：

- コホート1：約4週間（±7日）のスクリーニング期，Day 1での単回投与と6日間のPK評価用血液検体採取期間，及び1日間の投与前入院を含め，治験期間は約34日間であった。
- コホート2：約4週間（±7日）のスクリーニング期，第1期での単回投与と20日間のPK評価用血液検体採取期間，5日間のウォッシュアウト期，2日間の投与前入院，及び第2期での2回目の単回投与と20日間のPK評価用血液検体採取期間を含め，治験期間は約75日間であった。

評価基準：

薬物動態：

主要評価項目：

正常な腎機能を有する被験者及び末期腎不全を有する被験者にベムペド酸180 mgを単回経口投与したときの，血漿中のベムペド酸とその代謝物ESP15228及びベムペド酸グルクロニドについて，以下のPKパラメータをノンコンパートメント法により算出した。

- C_{max}
- AUC_{inf}
- AUC_{last}
- T_{max}

副次的評価項目：

ベムペド酸とその代謝物ESP15228及びベムペド酸グルクロニドについて，以下の副次的PKパラメータを算出した。

血漿中PK：

- CL/F（ベムペド酸のみ）
- V_z/F（ベムペド酸のみ）
- $t_{1/2}$
- f_u（ベムペド酸のみ）
- 一部のPKパラメータの親化合物に対する代謝比

尿中PK：

- Ae
- CLR

透析液中PK：

- ベムペド酸の$CL_{b,D}$及び$CL_{b,D2}$（コホート2のTreatment Aのみ）

安全性：

有害事象の発現割合と重症度，ベムペド酸の初回投与後から最終投与後30日までに認められたTEAEの発現割合と重症度，バイタルサイン，臨床検査値異常（血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査）の発現割合，及び身体所見

統計手法：

被験者数の設定根拠：

本治験では被験者数の算出は行わなかった。本治験の被験者数は，仮説検定の基準に基づいたものではなく，第1相試験で使用される一般的な被験者数に基づいており，本治験の主要目的を達成するのに十分であると考えられた。

解析対象：

- 安全性解析対象集団：いずれかのコホートに組入れられ，ベムペド酸を1回以上投与されたすべての被験者
- PK解析対象集団：ベムペド酸を1回以上投与され，少なくとも1つの評価可能なPKパラメータが得られた（すなわち，少なくとも1つの評価可能な投与後の血漿中ベムペド酸濃度が得られた）すべての被験者

薬物動態：

PK濃度データ（ベムペド酸，ESP15228，及びベムペド酸グルクロニドの血漿中濃度）について，コホート及び採血予定時点別に記述統計量を示した。また，必要に応じて，分析物の尿中排泄量及び透析液中排泄量の記述統計量を示した。濃度データはグラフでも示した。被験者ごとのデータは一覧表に示した。

PKパラメータについて，記述統計量（例数，算術平均値，SD，%CV，最小値，中央値，最大値，幾何平均値，及び幾何平均値の%CV）を示した。被験者ごとのデータは一覧表に示した。

本治験の主要目的について，ANOVAモデルを用いた解析を実施し，コホート2とコホート1の比較を行った。コホート2については，第1期でTreatment Aを受けた被験者と第2期でTreatment Aを受けた被験者を併合した。同様に，第1期でTreatment Bを受けた被験者と第2期でTreatment Bを受けた被験者を併合した。

コホート1及びコホート2Aを対象に，ANOVAモデルを用いて，ベムペド酸のPKパラメータ（AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}，V_z/F，及びCL/F）の自然対数変換値を解析した。本モデルにより，平均値の差（コホート2A – コホート1）及びその90% CIの推定値を求め，これらを逆対数変換して幾何最小二乗平均値の比（コホート2A/コホート1）及びその90% CIの推定値を算出した。コホート1とコホート2Bの比較についても同様の解析を実施した。また，ESP15228及びベムペド酸グルクロニドのPKパラメータ（AUC_{inf}，AUC_{last}，及びC_{max}）についても同様の解析を実施し，コホート2Aとコホート1の比較及びコホート2Bとコホート1の比較を行った。

コホート2Aとコホート2Bの比較では，投与順序，投与期，及び処置を固定効果，投与順序内の被験者を変量効果とする混合効果ANOVAモデルを用いて，ベムペド酸のPKパラメータ（AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}，V_z/F，及びCL/F）の自然対数変換値を解析した。本モデルにより，平均値の差（コホート2A – コホート2B）及びその90% CIの推定値を求め，これらを逆対数変換して幾何最小二乗平均値の比（コホート2A/コホート2B）及びその90% CIの推定値を算出した。

安全性：

Day 1から投与後30日までに発現又は悪化した有害事象（TEAE）は，MedDRA Version 26.0を用いてSOC及びPTに読替え，コホート別に発現割合を示した。治験薬との関連性があるTEAEについても同様に発現割合を示した。治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「not

related」，「unlikely」，「possible」，「probable」，「definite」の5分類で判定した。「possible」，「probable」，又は「definite」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。なお，治験薬との関連性が判定されなかった場合も副作用とした。

血液学的検査値及び血液生化学的検査値について，各時点の観測値，ベースラインからの変化量，及びベースラインからの変化率を標準単位と慣用単位の両方で提示し，記述統計量を用いてコホート別に要約した。さらに，一部の臨床検査値（特に注目すべき臨床検査値）については，ベースライン後の少なくとも1つの時点で以下の基準を満たした被験者の例数及び割合を要約した。

- 血清ALT又はASTがULNの3倍超～5倍以下
- 血清ALT又はASTがULNの5倍超
- 血清総ビリルビンがULNの2倍超
- PT-INRがULNの1.5倍超
- 血清クレアチニンがULN超
- 血清クレアチニンのベースラインからの増加率が50%以上
- 血清尿酸がULN超
- 血清CKがULNの5倍超～10倍以下
- 血清CKがULNの10倍以上
- 血清ヘモグロビンが10.0 g/dL未満（コホート1）又は9.0 g/L未満でベースラインから2.0 g/L超低下（コホート2）

血清クレアチニン及び血清尿酸について，臨床検査機関の基準範囲に基づき，正常値，低値，又は高値のいずれかに分類し，ベースラインからベースライン後の最大値までのシフトを示した。血清ヘモグロビンについても，シフトテーブルを示した。ベースライン及びベースライン後の各時点での血液生化学的検査値及び血液学的検査値について，臨床検査機関の基準範囲に基づき，正常値，低値，又は高値のいずれかに分類し，コホート別に示すとともに，ベースライン後の最小値及び最大値別の集計も行った。

2.7.6.2.7.2　試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

スクリーニングされた被験者は28例で，このうち21例（コホート1：10例，コホート2：11例）が本治験に登録された。コホート2の被験者は，投与順序A/B（6例）又はB/A（5例）のいずれかに無作為に割付けられた。これらの被験者のうち，コホート1ではすべての被験者が治験を完了した。コホート2では9例が治験を完了した（9例がTreatment Aを完了し，10例がTreatment Bを完了）。治験を早期中止したコホート2の2例は，いずれも有害事象とは関係のない理由で治験を中止した（資料番号5.3.3.3-04，Figure 4参照）。

いずれのコホートでもほとんどの被験者が男性であった（コホート1：80.0%，コホート2：81.8%）。年齢の平均値は，コホート1では54.5歳，コホート2では55.7歳であった。BMIの平均値は，コホート1では28.70 kg/m^2，コホート2では28.45 kg/m^{2}であった。絶対的GFRは，コホート1で

は91～170 mL/min，コホート2では4～14 mL/minの範囲であった。黒人又はアフリカ系アメリカ人の割合は，コホート1（40.0%）よりもコホート2（72.7%）で高かった（資料番号5.3.3.3-04，Table 7参照）。

薬物動態の結果：

ベムペド酸

- ベムペド酸のT_{max}の中央値はいずれのコホートでも2.0時間であり，末期腎不全を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者にベムペド酸180 mgを単回投与したとき，ベムペド酸が速やかに吸収されることが示された（資料番号5.3.3.3-04，Table 8参照）。
- ベムペド酸の$t_{1/2}$の平均値は，正常な腎機能を有する被験者（コホート1：28.5時間）よりも末期腎不全を有する被験者（コホート2A：68.3時間，コホート2B：86.0時間）で長かった（資料番号5.3.3.3-04，Table 8参照）。
- ベムペド酸のC_{max}は，末期腎不全を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者で同程度であった。コホート1に対するコホート2AのC_{max}の幾何最小二乗平均値の比は0.84（90% CI：0.68，1.03）であり，コホート1に対するコホート2BのC_{max}の幾何最小二乗平均値の比は0.83（90% CI：0.68，1.01）であった（資料番号5.3.3.3-04，Table 8及びTable 10参照）。
- ベムペド酸のAUC_{last}及びAUC_{inf}は，正常な腎機能を有する被験者と比較して，末期腎不全を有する被験者では1.5～1.8倍（2倍未満）高かった。コホート1に対するコホート2AのAUC_{last}の幾何最小二乗平均値の比は1.47（90% CI：1.04，2.08）であり，コホート1に対するコホート2BのAUC_{last}の幾何最小二乗平均値の比は1.71（90% CI：1.19，2.45）であった。これらの結果から，正常な腎機能を有する被験者と比較して，末期腎不全を有する被験者ではAUC_{last}が47%～71%増加することが示された。同様に，コホート1に対するコホート2AのAUC_{inf}の幾何最小二乗平均値の比は1.47（90% CI：1.01，2.15）であり，コホート1に対するコホート2BのAUC_{inf}の幾何最小二乗平均値の比は1.75（90% CI：1.15，2.68）であった。これらの結果から，正常な腎機能を有する被験者と比較して，末期腎不全を有する被験者ではAUC_{inf}が47%～75%増加することが示された（資料番号5.3.3.3-04，Table 8及びTable 10参照）。
- ベムペド酸をDay 1の血液透析開始約1時間前に投与（透析前投与）した被験者とDay −1の血液透析開始約23時間後に投与（透析後投与）した被験者の間で，ベムペド酸のPKに臨床的に重要な差は認められず，末期腎不全を有する被験者でのベムペド酸のPKに対する血液透析の影響は限定的であった。コホート2Bに対するコホート2Aの幾何最小二乗平均値の比は，C_{max}について1.02（90% CI：0.94，1.12），AUC_{last}について0.87（90% CI：0.76，1.00），AUC_{inf}について0.85（90% CI：0.72，1.01），CL/Fについて1.17（90% CI：0.99，1.39），V_z/Fについて1.16（90% CI：0.95，1.43）であった（資料番号5.3.3.3-04，Table 11参照）。
- AUC_{inf}及びAUC_{inf}に由来するPKパラメータ（CL/F，V_z/F，及びCL/F_u）について感度分析を実施し，残差面積が20%以上のAUC_{inf}推定値を除外した場合の影響を評価した。その結果，すべてのAUC_{inf}データを解析に含めたときと，残差面積が20%以上のAUC_{inf}推定値を除外したときで，本治験の最終結論に関して臨床的に意義のある差は認められなかった。

- 末期腎不全を有する被験者でベムペド酸の$t_{1/2}$が長かったことと整合して，正常な腎機能を有する被験者と比較して，末期腎不全を有する被験者ではベムペド酸のCL/Fが約32%～43%低く，V_z/Fが約38%～67%高かった（資料番号5.3.3.3-04，Table 10参照）。
- ベムペド酸の血漿中f_uは，正常な腎機能を有する被験者と比較して，透析後にベムペド酸の投与を受けた末期腎不全の被験者で38%高かった。f_uの平均値は，正常な腎機能を有する被験者（コホート1）で0.0130（98.7%結合）であったのに対し，血液透析開始約23時間後にベムペド酸180 mgを投与された末期腎不全の被験者（コホート2B）では0.0179（98.2%結合）であった（資料番号5.3.3.3-04，Table 8参照）。
- 末期腎不全を有する被験者で認められたベムペド酸のf_uの増加は，V_z/F及びCL/Fの変化と整合していた。ただし，$CL/F_{,u}$の推定値は，正常な腎機能を有する被験者と比較して，透析後にベムペド酸の投与を受けた末期腎不全の被験者で58%低く，末期腎不全がベムペド酸のクリアランス経路に全体的影響を及ぼす可能性が示唆された。コホート1に対するコホート2B の$CL/F_{,u}$の幾何最小二乗平均値の比は0.42（90% CI：0.26，0.68）であった（資料番号5.3.3.3-04，Table 10参照）。
- 正常な腎機能を有する被験者（コホート1）でのベムペド酸のCLRは非常に小さく，CL/F（692 mL/h）の約2.5%に相当する17.1 mL/hであった。正常な腎機能を有する被験者でのベムペド酸のAe_{24}の推定値の平均値は2465 µgであった（資料番号5.3.3.3-04，Table 8参照）。
- 動脈ラインと静脈ラインで血漿中濃度 - 時間プロファイルがほぼ完全に一致したこと，さらに，$AUC_{d,a}$及び$AUC_{d,v}$の推定値がほぼ同一であったことと整合して，ベムペド酸のA_{dial}はごく少量（16733 µg）であった。血液透析により血中から除去されたベムペド酸は微量であったが，透析液中回収量に基づく透析クリアランス（$CL_{b,D}$）はCL/Fよりもわずかに低い程度であった。動脈ラインと静脈ラインの差に基づく透析クリアランス（$CL_{b,D2}$）は$CL_{b,D}$よりも低く，$AUC_{d,a}$及び$AUC_{d,v}$の推定値がほぼ同一であったことと整合した（資料番号5.3.3.3-04，Table 9参照）。

ESP15228

- ESP15228のT_{max}の中央値は，正常な腎機能を有する被験者（8.0時間）と比較して，末期腎不全を有する被験者（12.0時間）で延長した（資料番号5.3.3.3-04，Table 12参照）。
- ESP15228のC_{max}はコホート2とコホート1で同程度であった。コホート1に対するコホート2AのC_{max}の幾何最小二乗平均値の比は0.88（90% CI：0.70，1.10）であり，コホート1に対するコホート2BのC_{max}の幾何最小二乗平均値の比は1.10（90% CI：0.86，1.41）であった（資料番号5.3.3.3-04，Table 12及びTable 14参照）。
- ESP15228のAUC_{last}及びAUC_{inf}は，正常な腎機能を有する被験者と比較して，末期腎不全を有する被験者では2倍超高かった。コホート1に対するコホート2AのAUC_{last}の幾何最小二乗平均値の比は2.20（90% CI：1.32，3.67）であり，コホート1に対するコホート2BのAUC_{last}の幾何最小二乗平均値の比は2.60（90% CI：1.55，4.37）であった。コホート1に対するコホート2AのAUC_{inf}の幾何最小二乗平均値の比は2.37（90% CI：1.29，4.37）であ

り，コホート1に対するコホート2BのAUC$_{inf}$の幾何最小二乗平均値の比は2.46（90% CI：1.33，4.56）であった（資料番号5.3.3.3-04，Table 12及びTable 14参照）。

- ベムペド酸の透析前投与と透析後投与でESP15228のPKの差は小さく，末期腎不全を有する被験者でのESP15228のPKに対する血液透析の影響は限定的であった。コホート2Bに対するコホート2Aの幾何最小二乗平均値の比は，C$_{max}$について0.81（90% CI：0.72，0.91），AUC$_{last}$について0.82（90% CI：0.68，0.98），AUC$_{inf}$について0.95（90% CI：0.78，1.14）であった（資料番号5.3.3.3-04，Table 15参照）。
- ESP15228に対する感度分析の結果はベムペド酸に対する感度分析の結果と類似しており，残差面積が20%以上のAUC$_{inf}$推定値を除外したことによる本治験の最終結論への影響は認められなかった。
- ベムペド酸に対するESP15228のAUC$_{last}$の代謝比は，正常な腎機能を有する被験者と比較して末期腎不全を有する被験者で高く，ベムペド酸よりもESP15228のAUC$_{last}$の増加量の方が大きかったことと整合した。
- 正常な腎機能を有する被験者でのESP15228のAe$_{24}$の平均値（26.7 µg）は，親化合物であるベムペド酸のAe$_{24}$（2465 µg）と比較して微量であった（資料番号5.3.3.3-04，Table 8及びTable 12参照）。
- ベムペド酸での結果と同様に，コホート2Aでの血漿中ESP15228のAUC$_{d,a}$及びAUC$_{d,v}$もほぼ同一であった。透析液中のESP15228はいずれの採取時点でも定量限界未満であったため，ESP15228のA$_{dial}$は推定できなかった。

<u>ベムペド酸グルクロニド</u>

- ベムペド酸グルクロニドのT$_{max}$の中央値は，正常な腎機能を有する被験者（コホート1）では4.0時間であったのに対し，コホート2Aでは6.0時間，コホート2Bでは10.0時間であった（資料番号5.3.3.3-04，Table 16参照）。
- ベムペド酸グルクロニドのC$_{max}$はコホート2とコホート1で同程度であった。コホート1に対するコホート2AのC$_{max}$の幾何最小二乗平均値の比は0.85（90% CI：0.65，1.11）であり，コホート1に対するコホート2BのC$_{max}$の幾何最小二乗平均値の比は1.08（90% CI：0.83，1.42）であった（資料番号5.3.3.3-04，Table 16及びTable 18参照）。
- ベムペド酸グルクロニドのAUC$_{last}$及びAUC$_{inf}$は，正常な腎機能を有する被験者と比較して，末期腎不全を有する被験者では2倍超高かった。コホート1に対するコホート2AのAUC$_{last}$の幾何最小二乗平均値の比は2.66（90% CI：1.74，4.07）であり，コホート1に対するコホート2BのAUC$_{last}$の幾何最小二乗平均値の比は3.43（90% CI：2.12，5.55）であった。コホート1に対するコホート2AのAUC$_{inf}$の幾何最小二乗平均値の比は2.77（90% CI：1.79，4.26）であり，コホート1に対するコホート2BのAUC$_{inf}$の幾何最小二乗平均値の比は3.95（90% CI：2.20，7.10）であった（資料番号5.3.3.3-04，Table 16及びTable 18参照）。
- ベムペド酸の透析後投与と比較して，透析前投与ではベムペド酸グルクロニドのC$_{max}$及びAUCがわずかに減少し（それぞれ−22%及び−21%～−29%減少），末期腎不全を有する被験者での血液透析がベムペド酸グルクロニドのPKに軽微な影響を及ぼすことが示され

た。コホート2Bに対するコホート2Aの幾何最小二乗平均値の比は，C_{max}について0.78（90% CI：0.71，0.87），AUC_{last}について0.79（90% CI：0.67，0.92），AUC_{inf}について0.71（90% CI：0.54，0.94）であった（資料番号5.3.3.3-04，Table 19参照）。

- ベムペド酸グルクロニドに対する感度分析の結果はベムペド酸及びESP15228に対する感度分析の結果と類似しており，残差面積が20%以上のAUC_{inf}推定値を除外したことによる本治験の最終結論への影響は認められなかった。
- ベムペド酸に対するベムペド酸グルクロニドのAUC_{last}の代謝比は，正常な腎機能を有する被験者と比較して末期腎不全を有する被験者で高く，ベムペド酸よりもベムペド酸グルクロニドのAUC_{last}の増加量の方が大きかったことと整合した。
- 正常な腎機能を有する被験者でのベムペド酸グルクロニドのAe_{24}の推定値の平均値（51778 µg）は，親化合物であるベムペド酸のAe_{24}（2465 µg）と比較して大幅に高かった（資料番号5.3.3.3-04，Table 8及びTable 16参照）。
- ベムペド酸及びESP15228での結果と同様に，コホート2Aでの血漿中ベムペド酸グルクロニドの$AUC_{d,a}$及び$AUC_{d,v}$もほぼ同一であった。血液透析中の4時間にわたって採取したベムペド酸グルクロニドのA_{dial}は11628 µgであった（資料番号5.3.3.3-04，Table 17参照）。

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.2.7-1に示した。

表 2.7.6.2.7-1　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Category	Cohort 1 (N = 10)	Cohort 2 (N = 11)
	n (%)	n (%)
Number of subjects with:		
At least 1 TEAE	1 (10.0)	1 (9.1)
At least 1 TEAE related to the IMP	0	0
At least 1 serious TEAE	1 (10.0)	1 (9.1)
At least 1 serious TEAE related to the IMP	0	0
At least 1 TEAE of special interest	0	0
A TEAE leading to IMP discontinuation	0	0
A TEAE leading to study discontinuation	0	0
A TEAE leading to death	0	0
Number of subjects with TEAE by maximum severity:		
Mild	1 (10.0)	0
Moderate	0	0
Severe	0	1 (9.1)

Abbreviations: HD = hemodialysis; IMP = investigational medicinal product; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Cohort 1: Subjects with normal renal function received 1 dose of 180 mg bempedoic acid.
Cohort 2: Subjects with end stage renal disease received 1 dose of 180 mg bempedoic acid 1 hour before HD (Treatment A) or about 23 hours after HD (Treatment B) in a crossover manner, with a 5-day washout period.
Source: Table 14.3.1.1.
＜資料番号5.3.3.3-04：Table 22＞

正常な腎機能を有する被験者（コホート1）及び血液透析中の末期腎不全を有する被験者（コホート2）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。

- コホート1では10例中1例（10.0%）に1件のTEAEが発現した。本事象は軽度で、重篤なTEAEであった。コホート2では11例中1例（9.1%）に3件のTEAEが発現した。いずれも重篤なTEAEであり，最大の重症度は高度であった。治験薬と関連性ありと判定されたTEAE，特に注目すべきTEAE，及び治験薬の投与中止又は治験中止に至ったTEAEは認められなかった（表 2.7.6.2.7-1参照）。
- Day 2以降では，コホート1と比較してコホート2A及び/又はコホート2Bで，血清クレアチニン，血清尿酸，及び/又はBUNのベースラインからの平均増加量が大きく，血清ヘモグロビンの平均減少量が大きかった。
- 血液学的検査値及び血液生化学的検査値の低値，正常値，又は高値の被験者の例数及び割合について，ベースライン及びベースライン後のいずれの時点でも分布にほとんど変化がなく，ベースライン後の最小値又は最大値に基づく集計でもほとんど変化が認められなかった。
- コホート2の一部の被験者で，血清クレアチニン，ヘモグロビン，及び/又は血清尿酸のベースライン後の値が異常値の基準を満たしたが，いずれも臨床的に重大と判断されず（すなわち，臨床検査値異常のTEAEには該当しない），被験者の病歴及び/又は血液透析中の末期腎不全患者に典型的な疾患特性を踏まえると想定外の事象ではなかった。
- 全体として，正常な腎機能を有する被験者及び血液透析中の末期腎不全を有する被験者にベムペド酸180 mgを単回投与したとき，血液学的検査値，血液生化学的検査値，凝固検査値，バイタルサイン，心電図，及び身体所見に対する有害な影響は認められなかった。

結論：

- コホート間でベムペド酸のC_{max}に明らかな差は認められなかった。ベムペド酸のAUC_{inf}は，正常な腎機能を有する被験者と比較して末期腎不全を有する被験者で増加したが，臨床的に意義のある増加ではなかった（2倍未満）。正常な腎機能を有する被験者と比較して，ベムペド酸を血液透析開始約1時間前に投与した被験者（コホート2A）及び血液透析開始約23時間後に投与した被験者（コホート2B）では，ベムペド酸のAUC_{inf}の幾何最小二乗平均値がそれぞれ1.47倍及び1.75倍高かった。ESP15228及びベムペド酸グルクロニドのAUC_{inf}の推定値は，正常な腎機能を有する被験者と比較して末期腎不全を有する被験者で2.37～3.95倍高かったが，臨床的に意義のあるものではないと判断された。
- 末期腎不全を有する被験者での間欠的血液透析のベムペド酸のPKに対する影響は限定的であり，ベムペド酸のAUC_{inf}の幾何最小二乗平均値は，コホート2Bと比較してコホート2Aで15%低かった。同様の結果がESP15228及びベムペド酸グルクロニドについても得られた。
- 動脈ラインと静脈ラインで血漿中濃度 - 時間プロファイルがほぼ完全に一致したこと，血液透析中に血中から除去されたベムペド酸は比較的少量（投与量の9.3%）であったことか

ら，4時間の血液透析により血中から除去されるベムペド酸はごくわずかであることが示された。4時間にわたる血液透析中のベムペド酸のA_{dial}（16733 µg）とベムペド酸グルクロニドのA_{dial}（11628 µg）は同程度であった。

- 正常な腎機能を有する被験者でのベムペド酸のCLRは非常に小さく，CL/Fの約2.5%に相当する17.1 mL/hであった。同様に，ESP15228のAe_{24}も微量であった。正常な腎機能を有する被験者でのベムペド酸グルクロニドのAe_{24}（51778 µg）は，ベムペド酸のAe_{24}（2465 µg）の約21倍であった。
- 正常な腎機能を有する被験者及び血液透析中の末期腎不全を有する被験者に対するベムペド酸の単回投与は安全であり，忍容性は良好であった。

2.7.6.2.8　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）（外国人：1002-012試験，添付資料番号5.3.3.4-01）【参考資料】

2.7.6.2.8.1　試験方法の概略

治験の標題：

A Phase 1, Open-Label, Single-Sequence, Drug-Drug Interaction Study to Assess the Effect of Steady-State ETC-1002 on the Single-Dose Pharmacokinetics of Simvastatin, Pravastatin and Rosuvastatin in Healthy Subjects

治験実施医療機関：1施設（米国）

治験期間：

最初の被験者の組入日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：I

目的：

主目的：

- シンバスタチン20 mg，プラバスタチン40 mg，又はロスバスタチン10 mgを単独で単回投与したとき，及びベムペド酸240 mg/日の定常状態下でこれらの薬剤を併用し，単回投与したときの血漿中PKを評価する。

副次的目的：

- ベムペド酸240 mgを単独で投与したとき，及びシンバスタチン20 mg，プラバスタチン40 mg，又はロスバスタチン10 mgそれぞれの単回投与と併用したときの安全性及び忍容性を評価する。
- シンバスタチン20 mg，プラバスタチン40 mg，又はロスバスタチン10 mgそれぞれの単回投与とベムペド酸240 mgを併用したときのベムペド酸及びESP15228の定常状態の血漿中PKを評価する。

治験方法：

本治験は，第I相，単施設，非盲検，単一順序試験であり，3つのスタチン投与コホートを用いた。スクリーニング期（Day –26に開始）を完了し，適格と判断された被験者は，Day –6の夕方に治験実施医療機関に入院し，ベースラインのスタチン単回投与を受けた。Day –5の朝にすべての適格性基準を満たした被験者を3つのコホートのいずれかに割付け，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）を単回経口投与した（各コホート12例，計36例）。入院中はPK用血液検体を連続的に採取し（Day –4の朝又は夕方に退院），Day –3からDay 1までは朝の来院時に採取した（120時間で19検体）。Day –1に安全性用の血液検体を追加で採取し，Day 1にベムペド酸240 mg 1日1回の16日間の経口投与を開始し，朝の来院時に連日投与した（治験実施医療機関のスタッフが毎朝被験者に投与）。被験者はDay 11の夕方に治験実施医療機関に再入院した。Day 12の朝以降は，Day –5に単回投与したスタチンと同じスタチンを併用してベムペド酸を単回投与し，Day –5からDay 1と同

様にPK用検体を採取した。Day 17に最後のPK用血液検体を採取し，試験終了時の安全性評価を実施した。

上記の評価に加え，身体所見，体重測定，心電図検査，及び臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，凝固検査，及び尿検査）の安全性用検体の採取をスクリーニング時，Day –1（臨床検査用検体のみ），Day 1（体重のみ），及びDay 17（試験終了時）に実施した。バイタルサインは，スクリーニング時，Day –6，–5，–4，1，11，12，13，及び17（試験終了時）に測定した。

被験者数：

目標被験者数：最大36例（各コホート12例）

解析時の被験者数（登録・解析例）：35例（コホート1及び2：各12例，コホート3：11例）

対象：

健康成人

主な選択基準：

18～60歳の健康な男性及び女性（自然閉経後又は不妊手術を受けた者）。BMIが18～32 kg/m^2かつ体重が50 kg超である者。

被験薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

被験薬：ベムペド酸40 mg及び結晶セルロース80 mgを含有するゼラチンカプセル

用法及び用量：

ベムペド酸240 mg（40 mgカプセル6錠）をDay 1～16に1日1回16日間経口投与した。シンバスタチン20 mg，プラバスタチン40 mg，及びロスバスタチン10 mg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）に単回経口投与した。

投与方法：

治験薬はいずれも一晩絶食後の空腹下（午前6時から午前10時頃）に最大約450 mLの水とともに，治験実施医療機関で，又は適切な治験スタッフの自宅訪問により被験者に投与された。各被験者へ実際に投与する時刻は，スタチンの初回投与に基づき，各投与日に一定となるようにした。ベムペド酸は連日経口投与した。入院したうえで投与するスタチンの投与日（Day –5及び12）は，治験薬（スタチン単独又はスタチンとベムペド酸の併用）投与前に12時間以上絶食し，治験薬投与後にさらに2時間絶食した。併用投与の場合，スタチンの錠剤とベムペド酸のカプセルの投与間隔は5分以内とした。外来でのベムペド酸投与日は，投与前に10時間以上絶食し，ベムペド酸投与後にさらに1時間絶食するよう被験者に指示した。

対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

該当せず。

投与期間：

試験期間は，約43日間［21日間の（Day –26～–6）のスクリーニング期，5日間のベースライン投与期，及び17日間の比較対照投与期］とした。

評価項目：

薬物動態：

シンバスタチン，シンバスタチン酸，プラバスタチン，ロスバスタチン，ベムペド酸，及びESP15228のPKパラメータを算出した。ベムペド酸が単回投与時のスタチンのPKに及ぼす影響を，Day –5～1（対照投与）のスタチン単回投与時，及びDay 12～17（試験投与）のベムペド酸の定常状態下でのスタチン併用時のスタチンのPKパラメータにより評価した。

安全性：

有害事象，身体所見，バイタルサイン，心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査），及び体重

統計手法：

被験者数の設定根拠：

目標被験者数は経験的に36例（各コホート12例）と設定した。この被験者数は薬物相互作用の評価に用いられる標準的な被験者数である。

解析対象：

- 安全性解析対象集団：ベムペド酸を1回以上投与されたすべての被験者。安全性解析対象集団は，曝露量及び安全性の評価に用いる主要な解析対象集団とした。
- PK濃度解析対象集団：スタチン（又はベムペド酸）を1回以上投与された被験者のうち，1つ以上のPK濃度データが得られたすべての被験者。PK濃度解析対象集団は，各スタチン，スタチンの代謝物，ベムペド酸，及びESP15228で異なる可能性がある。
- PKパラメータ解析対象集団：スタチン（又はベムペド酸）を1回以上投与された被験者のうち，1つ以上のPKパラメータが得られたすべての被験者。PKパラメータ解析対象集団は，各スタチン，スタチンの代謝物，ベムペド酸，及びESP15228で異なる可能性がある。

薬物動態及び薬物相互作用：

シンバスタチン，シンバスタチン酸，プラバスタチン，ロスバスタチン，ベムペド酸，及びESP15228の血漿中濃度は，記述統計量を用いて要約し，それぞれのPK濃度解析対象集団の結果をグラフに示した。各化合物のPKパラメータは，標準的なノンコンパートメント解析を用いて，血漿中濃度 - 時間プロファイルに基づきPKパラメータ解析対象集団ごとに算出した。薬物相互作用の評価では，処置（スタチンとベムペド酸の併用又はスタチン単独）を固定効果とし，被験者内の反復測定における誤差の共分散構造に複合対称構造（compound symmetry）を仮定した混合効果モデルを用いて，自然対数変換したスタチンの曝露量を解析した。試験投与［Day 12～17（ベムペド酸とスタチンの併用投与）］の曝露量と対照投与［Day –5～1（スタチン単独投与）］の曝露量の平均値の差及びその90% CIをモデルから推定し，逆変換により幾何平均値の比（試験投与/対照投与）及びその90% CIを推定した。

安全性：

安全性データは，安全性解析対象集団を対象として記述統計量を用いて要約した。有害事象名はMedDRA Version 16.1を用いて読替えた。治験薬の初回投与後から最終投与後30日までに発現した有害事象の発現割合（例数）を集計した。有害事象と治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definite」，「probable」，「possible」，「not related」の4分類で判定した。「definite」，「probable」，又は「possible」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。なお，治験薬との関連性が判定されなかった場合も副作用とした。

2.7.6.2.8.2　試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- 本治験では35例（シンバスタチン12例，プラバスタチン12例，及びロスバスタチン11例）の被験者にベムペド酸及びスタチンが投与された。全被験者がベムペド酸及びESP15228の安全性解析対象集団，PK濃度解析対象集団，及びPKパラメータ解析対象集団に採用された。また，各スタチンの投与を受けた全被験者が当該スタチンのPK濃度解析対象集団及びPKパラメータ解析対象集団に採用された。2例の被験者が本治験を中止し，いずれも治験実施計画書への不遵守による中止であった（資料番号5.3.3.4-01，Table 5参照）。
- 平均年齢はコホート間で同程度であった（29.3～32.0歳）。1例を除く全被験者が男性であった。白人被験者の割合が半数より多く（54.3%），被験者の11.4%がヒスパニック系又はラテン系（自己認識による）であった。体重（範囲：75.94～83.22 kg），身長（範囲：174.57～177.01 cm），及びBMI（範囲：24.78～26.34 kg/m^2）の平均値はコホート間で同程度であった（資料番号5.3.3.4-01，Table 6参照）。

薬物動態の結果：

- ベムペド酸240 mgの12日目の投与をシンバスタチン20 mg，プラバスタチン40 mg，又はロスバスタチン10 mgの単回投与と併用したときのベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度及びPKパラメータは，先行するベムペド酸の単独投与試験及びアトルバスタチンとの併用投与の反復投与試験で認められた結果と一致した。
- 定常状態のベムペド酸と併用したときのシンバスタチンのAUCの幾何平均値はシンバスタチン単独投与に比べ29%増加した。また，シンバスタチン酸の曝露量（AUC）は91%増加した。シンバスタチンのC_{max}はベムペド酸の併用による影響を受けないと考えられた。一方，シンバスタチン酸のC_{max}の幾何平均値はシンバスタチンをベムペド酸の連日投与と併用すると，シンバスタチン単独投与と比較して43%増加した（資料番号5.3.3.4-01，Table 11及びTable 12参照）。活性代謝物であるシンバスタチン酸の結果に基づくと，対照投与に対する試験投与のAUCの幾何平均値の比から，弱い相互作用（2倍未満の増加）が認められた。これらの結果から，プロドラッグである親化合物（シンバスタチン）に対する相互作用の程度は活性代謝物（シンバスタチン酸）と比較して小さいことが示された。
- プラバスタチンの曝露量（AUC及びC_{max}）の幾何平均値は，定常状態のベムペド酸と併用すると，プラバスタチン単独投与と比較してそれぞれ最大99%及び2倍増加した（資料番号5.3.3.4-01，Table 14参照）。対照投与に対する試験投与のAUCの幾何平均値の比に基づき，弱い薬物相互作用（2倍未満の増加）が認められた。
- ロスバスタチンの曝露量（AUC及びC_{max}）の幾何平均値は，定常状態のベムペド酸と併用すると，ロスバスタチン単独投与と比較してそれぞれ最大70%及び2.1倍増加した（資料番号5.3.3.4-01，Table 16参照）。対照投与に対する試験投与のAUCの幾何平均値の比に基づき，弱い薬物相互作用（2倍未満の増加）が認められた。

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.2.8-1に示した。

表 2.7.6.2.8-1　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Parameter	Total (N = 35) n (%)
Total Number of TEAEs	23
Subjects with at Least 1 TEAE	10 (28.6)
Subjects with at Least 1 Serious TEAE	0
Maximum Severity	
Mild	8 (22.9)
Moderate	2 (5.7)
Severe	0
Strongest Relationship to Study Medication	
All AEs	
Not Related	4 (11.4)
Related	6 (17.1)
Possible	6 (17.1)
Probable	0
Definite	0
Most Extreme Action Taken with Study Medication	
None	10 (28.6)
Interruption	0
Modification	0
Discontinuation	0
Most Extreme Outcome	
Resolved	10 (28.6)
Resolved with Sequelae	0
Not Resolved	0
Unknown	0
Fatal	0

Source: Table 14.3.1.1
＜資料番号5.3.3.4-01：Table 17＞

- 本治験では，ベムペド酸の忍容性は概して良好であった。有害事象は被験者の28.6%に認められ，治験責任又は分担医師により治験薬と関連あるかもしれないと判断された有害事象は被験者の17.1%に認められた（表 2.7.6.2.8-1参照）。最も発現割合が高かった有害事象のSOC及びPTは，それぞれ「胃腸障害」及び頭痛であった。本治験では，重度の有害事象，治験薬の投与に対する処置を要する有害事象，死亡，又は重篤な有害事象は認められなかった。
- 臨床検査の結果は，先行するベムペド酸の試験の結果と一致した。尿酸及びアルカリホスファターゼの平均値にそれぞれわずかな上昇及び低下が認められた。ULNの3倍超の肝機能検査値又はULNの5倍超のクレアチンキナーゼの増加（再測定により確定）は認められなかった。その他の安全性評価項目（心電図，バイタルサイン，体重，及び身体所見）に意味のある安全上の懸念は認められなかった。

結論：

- 本治験（第I相薬物相互作用試験）では，シンバスタチン20 mg，プラバスタチン40 mg，

又はロスバスタチン10 mgを単独で単回投与したとき，及びベムペド酸240 mg/日の定常状態下でこれらの薬剤を併用し，単回投与したときの血漿中PKを評価した。副次的目的は，ベムペド酸の安全性及び忍容性，並びに上記のスタチンと併用したときのベムペド酸及びESP15228の定常状態の血漿中PKを評価することであった。

- 対照投与（スタチンの単独投与）に対する試験投与（スタチンと定常状態のベムペド酸240 mg/日の併用投与）の総曝露量（AUC）の幾何平均値の比に基づき，ベムペド酸とシンバスタチン，プラバスタチン，又はロスバスタチン間で弱い薬物相互作用（2倍未満の増加）が認められた。
- 安全性の結果から，本治験の被験者ではベムペド酸の忍容性は概して良好であった。有害事象は被験者の28.6%に認められ，試験期間に報告された有害事象の種類は健康な被験者で予測可能なものであった。本治験では，重度の有害事象，治験薬の投与に対する処置を要する有害事象，死亡，又は重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査の結果から，尿酸及びアルカリホスファターゼの平均値にそれぞれわずかな上昇及び低下が認められたが，先行するベムペド酸の臨床試験の結果と一致した。ULNの3倍超の肝機能検査値又はULNの5倍超のクレアチンキナーゼの増加（再測定により確定）は認められなかった。心電図，バイタルサイン，体重，及び身体所見の結果からは臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

2.7.6.2.9　経口避妊薬との薬物相互作用試験（外国人：1002-017試験，添付資料番号5.3.3.4-02）【参考資料】

2.7.6.2.9.1　試験方法の概略

治験の標題：A Phase 1, Randomized, Open-Label, Two-Sequence, Crossover Study to Assess the Steady-State Effects of ETC-1002 on the Single-Dose Pharmacokinetics of Oral Contraceptive Tablets in Healthy Female Subjects

治験実施医療機関：1施設（米国）

治験期間：

最初の被験者の無作為割付日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：I

目的：

1) 定常状態のベムペド酸が経口避妊薬エチニルエストラジオール/ノルエチンドロン合剤（Ortho-Novum 1/35）を単回投与した際のPKに及ぼす影響を評価する。
2) 定常状態のベムペド酸と併用して経口避妊薬を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
3) 経口避妊薬を単回投与した被験者でのベムペド酸及びESP15228の定常状態のPKを評価する。

治験方法：

本治験は，健康な女性被験者を対象とする第I相，無作為化，単施設，非盲検，2群2期，クロスオーバー試験であった。被験者を2つの投与順序（表 2.7.6.2.9-1参照）のいずれかに1:1の比で無作為に割付けた。Ortho-Novum 1/35の単独単回投与を対照投与とし，定常状態のベムペド酸との併用でのOrtho-Novum 1/35の単回投与を試験投与とした。

表 2.7.6.2.9-1　投与順序

Sequence	Number of Subjects	Period 1 (Study Days 1-13)	Period 2 (Study Days 14-26)
1	8	1 tablet of ON 1/35 alone on Day 11 (reference treatment)	1 tablet of ON 1/35 on Day 24 and one 180-mg tablet of ETC-1002 on Days 14-25 (test treatment)
2	8	1 tablet of ON 1/35 on Day 11 and one 180-mg tablet of ETC-1002 on Days 1-12 (test treatment)	1 tablet of ON 1/35 alone on Day 24 (reference treatment)

第1投与期（Day 1～13）

治験薬の初回投与前に21日間のスクリーニング期を設け，被験者の適格性を判断した。適格と判断された被験者は，適格性の再確認及びベースライン情報の収集のため，Day 1に治験実施医

療機関に来院した。ベースライン情報の収集には，併用薬及び有害事象に関するデータの収集，バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，及び口腔体温）及び体重の測定，不妊手術を受けた女性又は妊娠の可能性がある女性に対する血清妊娠検査，安全性に関する臨床検査，並びに薬物乱用の検出のための尿中薬物スクリーニングを含めた。また，将来のベムペド酸の遺伝子解析のための血液検体を，検体採取について同意が得られた被験者から任意で採取した。

第1投与期で対照投与（Ortho-Novum 1/35単独）を受ける投与順序に無作為割付けされた被験者は，ベースライン評価完了後に治験実施医療機関を退院し，Day 10の夜に治験実施医療機関に再来院することとした。第1投与期で試験投与（Ortho-Novum 1/35 + ベムペド酸）を受ける投与順序に無作為割付けされた被験者は，Day 1にベムペド酸180 mgの初回投与を受けた後，治験実施医療機関を退院した。これらの被験者は，絶食状態で治験実施医療機関に再来院し，Day 2からDay 10までベムペド酸の1日1回投与を受けた。ベムペド酸は，10時間以上絶食した後，各投与日の朝のほぼ同一時刻に240 mLの水とともに服用することとした。

すべての被験者は，Day 10の夜に治験実施医療機関に入院し，Day 12の朝まで治験実施医療機関に滞在した。第1投与期で試験投与を受ける投与順序に無作為割付けされた被験者は，10時間以上絶食した後，Day 11の朝にベムペド酸180 mg錠1錠を240 mLの水とともに服用し，その1時間後（絶食は継続）にOrtho-Novum 1/35錠1錠を240 mLの水とともに服用した。第1投与期で対照投与を受ける投与順序に無作為割付けされた被験者は，10時間以上絶食した後，試験投与を受けた被験者がOrtho-Novum 1/35錠を服用した時刻とほぼ同一時刻に，Ortho-Novum 1/35錠1錠を240 mLの水とともに服用した。すべての被験者は，Ortho-Novum 1/35服用後，4時間絶食することとした。被験者は，Ortho-Novum 1/35投与後4及び10時間並びにOrtho-Novum 1/35投与後24時間のPK評価用の血液サンプル採取後に標準的な食事を摂取した。ベムペド酸の最終投与はDay 12の朝に治験実施医療機関で行った。

ベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度測定用の血液サンプルは，ベムペド酸の投与前及び投与後24時間まで（投与後0.5，1，2，4，6，8，12，及び24時間）連続して採取した。エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの血漿中濃度測定用の血液サンプルは，Ortho-Novum 1/35の投与前及び投与後48時間まで（投与後0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，16，24，36，及び48時間）連続して採取した。

被験者は，Day 12の投与後24及び36時間のPK評価用の血液サンプル採取後に治験実施医療機関を退院し，投与後48時間のPK評価用の血液サンプル採取のため，Day 13の朝に外来で治験実施医療機関に再来院した。

<u>第2投与期（Day 14～26）</u>

被験者はDay 14の朝に治験実施医療機関に来院し，治験継続の適格性を確認するための評価（有害事象及び併用薬の評価，バイタルサイン及び体重の測定，尿中薬物スクリーニングなど）を受けた。第2投与期で対照投与（Ortho-Novum 1/35単独）を受ける投与順序に無作為割付けされた被験者は，ベースライン評価完了後に治験実施医療機関を退院し，Day 23の夜に治験実施医療機関に再来院することとした。第2投与期で試験投与（Ortho-Novum 1/35 + ベムペド酸）を受ける投与順序に無作為割付けされた被験者は，Day 14にベムペド酸180 mgの初回投与を受けた後，治験実施医療機関を退院した。これらの被験者は，第1投与期と同様に，絶食状態で治験実施医

療機関に再来院し，Day 15からDay 23までベムペド酸の1日1回投与を受けた。

すべての被験者は，Day 23の夜に治験実施医療機関に入院し，Day 25の朝まで治験実施医療機関に滞在した。第1投与期と同様に，被験者に対してDay 24の朝にOrtho-Novum 1/35を単回投与し，PK評価用の血液サンプルを連続して採取した。被験者は，Day 25の投与後24及び36時間のPK評価用の血液サンプル採取後に治験実施医療機関を退院し，翌朝（Day 26）に治験終了時評価のため治験実施医療機関に再来院した。治験終了時評価には，投与後48時間のPK評価用の血液サンプル採取及び最終安全性評価を含めた。

被験者数：

目標被験者数：16例

解析対象例数：

無作為化例数：20例

安全性解析対象集団：19例

血漿中PK濃度解析対象集団：16例

血漿中PKパラメータ解析対象集団：16例

対象：

健康成人女性

主な選択基準及び除外基準：

18～60歳の健康な女性。BMIが18～40 kg/m^{2}かつ体重が50 kg超である者。妊娠中又は授乳中の者，経口避妊薬の投与を妨げるような医学的状態（血栓塞栓症や癌の既往歴など）を有する者は除外した。

被験薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

ベムペド酸180 mg錠：ベムペド酸180 mg，結晶セルロース及び乳糖を含有する白色で楕円形のフィルムコート錠（Esperion Therapeutics社製）。

Ortho-Novum 1/35錠：市販薬を使用。

用法及び用量：

試験投与（Ortho-Novum 1/35 + ベムペド酸）では，ベムペド酸180 mg錠1錠を1日1回12日間経口投与し，投与11日目にOrtho-Novum 1/35錠1錠を単回経口投与した。対照投与（Ortho-Novum 1/35単独）では，各投与期の11日目にOrtho-Novum 1/35錠1錠を単回経口投与した。

投与方法：

10時間以上の絶食後，240 mLの水とともにベムペド酸180 mg錠又はOrtho-Novum 1/35錠を経口投与した。ベムペド酸とOrtho-Novum 1/35を併用投与する際は，ベムペド酸を初めに投与し，その1時間後にOrtho-Novum 1/35を投与した。

投与期間：

治験参加期間は約47日間であり，スクリーニング期（約21日間）及び2つの投与期（各13日間）で構成された。

評価項目：

薬物動態：

1) ノンコンパートメント法による単回投与時のエチニルエストラジオール及びノルエチンドロンのPKパラメータ（C_{max}，T_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，$\%AUC_{extrap}$，λ_z，$t_{1/2}$，CL/F，及びV_z/F）
2) ノンコンパートメント法による定常状態のベムペド酸及びESP15228のPKパラメータ（C_{max}，T_{max}，AUC_{24}，CL/F，C_{min}，C_{avg}，及びAUC_{24}に基づくベムペド酸に対するESP15228の代謝比）
3) ベムペド酸及びESP15228のトラフ時の血漿中濃度
4) 薬物相互作用の評価

安全性：

有害事象の種類及び発現割合，臨床検査異常，バイタルサイン，12誘導心電図，並びに身体所見

統計手法：

被験者数の設定根拠：

対数変換データに基づくAUC及びC_{max}の幾何平均値の比の90% CIで薬物相互作用を評価するために，総被験者数を16例（各投与順序8例）とした。このとき，幾何平均値の比を1.0（薬物相互作用なし），エチニルエストラジオールのAUC及びC_{max}の対数変換値の平均二乗誤差をそれぞれ0.01312及び0.01902，ノルエチンドロンのAUC及びC_{max}の対数変換値の平均二乗誤差をそれぞれ0.02269及び0.03622と仮定すると，いずれの分析物（エチニルエストラジオール及びノルエチンドロン）のAUC及びC_{max}についても90% CIが許容範囲である0.8～1.25に入る確率は86%以上となる。

解析対象：

以下の解析対象集団を定義した。

- 安全性解析対象集団：無作為割付けされ，治験薬（ベムペド酸又はOrtho-Novum 1/35）を1回以上投与されたすべての被験者
- 血漿中PK濃度解析対象集団：無作為割付けされ，治験薬を1回以上投与された被験者のうち，少なくとも1つの投与期で1つ以上の血漿中濃度データが得られたすべての被験者。血漿中PK濃度解析対象集団は，エチニルエストラジオール，ノルエチンドロン，ベムペド酸，及びESP15228について個別に定義した。
- 血漿中PKパラメータ解析対象集団：無作為割付けされ，治験薬を1回以上投与された被験者のうち，少なくとも1つの投与期で1つ以上のPKパラメータが得られたすべての被験者。血漿中PKパラメータ解析対象集団は，エチニルエストラジオール，ノルエチンドロン，ベムペド酸，及びESP15228について個別に定義した。

薬物動態：

血漿中PK濃度解析対象集団を用いて，エチニルエストラジオール，ノルエチンドロン，ベムペド酸，及びESP15228の血漿中濃度の記述統計量（例数，算術平均値，SD，%CV，最小値，中央値，及び最大値）を名目上のPKサンプリング時点ごとに示した。Phoenix WinNonlin® Version 6.3のノンコンパートメントモデルを用いて標準的なノンコンパートメント法によるPK解析を実施し，エチニルエストラジオール，ノルエチンドロン，ベムペド酸，及びESP15228のPKパラメ

ータを算出した。血漿中PKパラメータ解析対象集団を用いて，エチニルエストラジオール，ノルエチンドロン，ベムペド酸，及びESP15228のPKパラメータの記述統計量（例数，算術平均値，SD，%CV，最小値，中央値，最大値，幾何平均値，及び幾何平均値の%CV）を示した。

Ortho-Novum 1/35（エチニルエストラジオール及びノルエチンドロン）の単独投与を対照投与，Ortho-Novum 1/35（エチニルエストラジオール及びノルエチンドロン）とベムペド酸の併用投与を試験投与と定義し，薬物相互作用の評価に用いた。投与順序，投与期，及び処置を固定効果，投与順序内の被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いて，AUC_{inf}，AUC_{last}，及びC_{max}の自然対数変換値を解析した。本モデルにより，平均値の差（試験投与 － 対照投与）及びその90% CIの推定値を求め，これらを逆対数変換し，幾何平均値の比（試験投与/対照投与）及びその90% CIの推定値を算出した。エチニルエストラジオール及びノルエチンドロンの曝露量（AUC_{inf}，AUC_{last}，及びC_{max}）の幾何平均値の比（試験投与/対照投与）の90% CIがすべて0.8～1.25の範囲内であった場合，試験投与と対照投与に差がない（すなわち，薬物相互作用なし）と判断した。

安全性：

治験終了時までに発現したTEAEの発現割合（例数）を集計した。有害事象名はMedDRA Version 17.1を用いて読替えた。治験薬との関連性は，「not related」，「possibly related」，「probably related」，「definitely related」の4分類で判定した。「possibly related」，「probably related」，又は「definitely related」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合，当該有害事象の発現例数は1例として集計した。同一被験者で同じ器官別大分類に属する有害事象が複数回発現した場合，当該器官別大分類の発現例数は1例として集計した。バイタルサインの実測値及びベースラインからの変化量は，記述統計量（例数，平均値，SD，中央値，最小値，及び最大値）を用いて投与の種類ごとに要約した。臨床検査，心電図，及び身体所見のデータは被験者ごとに一覧に示した。

2.7.6.2.9.2　試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- 無作為割付けされた被験者は20例で，このうち16例（80.0%）が第1投与期及び第2投与期を完了した（資料番号5.3.3.4-02，Table 7参照）。
- 19例が安全性解析対象集団に採用され，16例が血漿中PK濃度解析対象集団及び血漿中PKパラメータ解析対象集団に採用された（資料番号5.3.3.4-02，Table 8参照）。
- 全19例が女性であり，年齢の平均値は39.1歳（範囲：2[redacted]～5[redacted]歳）であった。被験者の大部分は白人（63.2%）で，ヒスパニック系又はラテン系以外（94.7%）であった。BMIの平均値は28.4 kg/m^2（範囲：18.5～39.1 kg/m^2）であった（資料番号5.3.3.4-02，Table 9参照）。

薬物動態の結果：

エチニルエストラジオール

Ortho-Novum 1/35を単独単回投与又は定常状態のベムペド酸と併用投与したときの血漿中エチニルエストラジオールのPKパラメータの算術平均（SD）を表 2.7.6.2.9-2に，エチニルエストラジ

オールのPKパラメータに基づく薬物相互作用の評価を表 2.7.6.2.9-3に示した。

表 2.7.6.2.9-2　健康被験者16例にOrtho-Novum 1/35を単独単回投与又は定常状態のベムペド酸と併用投与したときの血漿中エチニルエストラジオールのPKパラメータの算術平均（SD）（血漿中エチニルエストラジオールPKパラメータ解析対象集団）

Ethinyl Estradiol Pharmacokinetic Parameter	ON 1/35 Alone[a] (N = 16)	ON 1/35 + ETC-1002[a] (N = 16)
AUC_{last} (pg*h/mL)	775 (327)	725 (309)
AUC_{24} (pg*h/mL)	672 (221)	644 (189)
C_{max} (pg/mL)	89.3 (32.2)	94.8 (26.5)
T_{max} (h)	1.50 (1.00 – 2.00)[b]	1.00 (1.00 – 3.00)[b]
$t_{1/2}$ (h)	17.4 (6.90)	15.4 (6.29)
CL/F (L/h)	54.8 (26.7)	59.2 (32.2)
V_Z/F (L)	1194 (302)	1128 (322)

[a] A single oral dose of ON 1/35 was administered alone and with the 11th daily oral 180-mg dose of ETC-1002 in a 2-way crossover manner.
[b] Median (range).

表 2.7.6.2.9-3　エチニルエストラジオールのPKパラメータに基づく薬物相互作用の評価（血漿中エチニルエストラジオールPKパラメータ解析対象集団）

	Test/Reference	
Pharmacokinetic Parameter	Ratio of Geometric LS Means	90% Confidence Interval of the Ratio
AUC_{last} (pg*h/mL)	0.934	(0.849, 1.03)
AUC_{24} (pg*h/mL)	0.964	(0.879, 1.06)
C_{max} (pg/mL)	1.09	(0.989, 1.20)

Test = ON 1/35 tablet administered alone with the 11th daily oral 180-mg dose of ETC-1002 (N = 16); Reference = ON 1/35 tablet alone (N = 16).

- エチニルエストラジオール単独投与又は定常状態のベムペド酸と併用投与したときの%AUC_{extrap}が，大部分の被験者で20%を上回ったため，報告可能なAUC_{inf}が得られなかった。したがって，薬物相互作用の統計解析では，エチニルエストラジオールのAUC_{inf}の代わりにAUC_{24}を用いた。
- エチニルエストラジオールのPKパラメータの平均値は，定常状態のベムペド酸の併用時と非併用時で同程度であった（表 2.7.6.2.9-2参照）。
- エチニルエストラジオールのAUC及びC_{max}を定常状態のベムペド酸の併用時と非併用時で比較したところ，エチニルエストラジオールのAUC及びC_{max}の幾何平均値の比（試験投与/対照投与）の90% CIは，いずれも許容範囲内にあった（表 2.7.6.2.9-3）。

ノルエチンドロン

Ortho-Novum 1/35を単独単回投与又は定常状態のベムペド酸と併用投与したときの血漿中ノルエチンドロンのPKパラメータの算術平均（SD）を表 2.7.6.2.9-4に，ノルエチンドロンのPKパラ

メータに基づく薬物相互作用の評価を表 2.7.6.2.9-5に示した。

表 2.7.6.2.9-4　健康被験者16例にOrtho-Novum 1/35を単独単回投与又は定常状態のベムペド酸と併用投与したときの血漿中ノルエチンドロンのPKパラメータの算術平均（SD）（血漿中ノルエチンドロンPKパラメータ解析対象集団）

Norethindrone Pharmacokinetic Parameter	ON 1/35 Alone[a] (N = 16)	ON 1/35 + ETC-1002[a] (N = 16)
AUC_{last} (ng*h/mL)	40.6 (22.4)	42.7 (25.0)
AUC_{inf} (ng*h/mL)	43.2 (22.7)	45.0 (24.9)
$\%AUC_{extrap}$	7.30 (4.45)	6.79 (4.92)
C_{max} (ng/mL)	9.06 (4.45)	10.9 (4.65)
T_{max} (h)	1.00 (0.50 – 2.00)[b]	1.00 (0.570 – 3.00)[b]
$t_{1/2}$ (h)	10.9 (4.28)	10.8 (4.10)
CL/F (L/h)	29.4 (15.0)	29.0 (16.6)
V_Z/F (L)	470 (331)	478 (390)

[a] A single oral dose of ON 1/35 was administered alone and with the 11th daily oral 180-mg dose of ETC-1002 in a 2-way crossover manner.

[b] Median (range).

表 2.7.6.2.9-5　ノルエチンドロンのPKパラメータに基づく薬物相互作用の評価（血漿中ノルエチンドロンPKパラメータ解析対象集団）

	Test/Reference	
Pharmacokinetic Parameter	Ratio of Geometric LS Means	90% Confidence Interval of the Ratio
AUC_{last} (ng*h/mL)	1.03	(0.945, 1.13)
AUC_{inf} (ng*h/mL)	1.03	(0.939, 1.13)
C_{max} (ng/mL)	1.22	(1.09, 1.37)

Test = ON 1/35 tablet administered alone with the 11th daily oral 180-mg dose of ETC-1002 (N = 16); Reference = ON 1/35 tablet alone (N = 16).

- ノルエチンドロンのPKパラメータの平均値は，定常状態のベムペド酸の併用時と非併用時で同程度であった（表 2.7.6.2.9-4参照）。
- 試験投与（Ortho-Novum 1/35 + 定常状態のベムペド酸）と対照投与（Ortho-Novum 1/35単独）でノルエチンドロンのAUCは許容範囲内であったが，併用投与時にC_{max}は22%増加し，幾何平均値の比（試験投与/対照投与）の両側90% CIは許容範囲の外側であった（表 2.7.6.2.9-5参照）。AUCの変化を伴わないノルエチンドロンのC_{max}のわずかな増加は，臨床的に意味のあるものではないと判断された。

定常状態のベムペド酸及びESP15228

- ベムペド酸及びESP15228のいずれについても，Day 9までに血漿中トラフ濃度が定常状態に達した（資料番号5.3.3.4-02，Figure 5参照）。Day 11にOrtho-Novum 1/35を単回投与した後，ベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度の平均値はそれぞれ投与後2及び12時間に最高値に達した（資料番号5.3.3.4-02，Figure 6参照）。

- ベムペド酸180 mg 1日1回投与の11日目にOrtho-Novum 1/35を単回投与したとき，その後のベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度及び曝露量のPKパラメータ（AUC及びC_{max}）の平均値は，健康成人に対しベムペド酸180 mgを1日1回14日間投与した過去の反復投与試験（1002-1004試験）での平均値より34%～47%高かった。ただし，ベムペド酸に対するESP15228の全身曝露量は試験間で一致しており，親化合物（ベムペド酸）に対する代謝物（ESP15228）の定常状態のAUCの比率の平均値は18%～19%であった。

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.2.9-6に示した。

表 2.7.6.2.9-6　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Category	ON 1/35 Alone (N = 17) n (%)	ON 1/35 + ETC-1002 (N = 18) n (%)
Number (%) of subjects with:		
At least one adverse event	7 (41.2)	10 (55.6)
At least one drug-related adverse event[a]	0 (0.0)	5 (27.8)
At least one severe adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one serious adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
At least one adverse event leading to study withdrawal	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of adverse events:		
Total number of adverse events	8	47
Total number of drug-related adverse events	0	16
Total number of serious adverse events	0	0

[a] Drug-related adverse events are those that the investigator assessed as possibly related, probably related, or definitely related to the study drug.

Sources: Table 14.3.1.1 and Listing 16.2.7.1.

＜資料番号5.3.3.4-02：Table 16＞

- ベムペド酸の血漿中濃度が定常状態にあるときにOrtho-Novum 1/35を単回投与したときの忍容性は良好であった。Ortho-Novum 1/35とベムペド酸を併用投与した投与期では，55.6%（10/18例）の被験者に1件以上の有害事象が認められた（表 2.7.6.2.9-6参照）。最も多く認められた事象は頭痛（33.3%，6/18例）であり，続いて腹部膨満（22.2%，4/18例），悪心（22.2%，4/18例），疲労（16.7%，3/18例），浮動性めまい（11.1%，2/18例），便秘（11.1%，2/18例），鼻咽頭炎（11.1%，2/18例），及び背部痛（11.1%，2/18例）の順に多かった。その他の有害事象はいずれも1例のみで報告された（資料番号5.3.3.4-02，Table 17参照）。いずれの有害事象も重症度は軽度又は中等度であり，発現後1～2日以内に概ね回復した（資料番号5.3.3.4-02，Listing 16.2.7.1参照）。
- Ortho-Novum 1/35とベムペド酸を併用投与した投与期では，27.8%（5/18例）の被験者に1件以上の副作用が認められた（表 2.7.6.2.9-6参照）。2例以上で報告された副作用は，腹部膨満（22.2%，4/18例）及び悪心（11.1%，2/18例）のみであった（資料番号5.3.3.4-02，Table 18参照）。副作用のほとんどは，Ortho-Novum 1/35の単回投与前のベムペド酸1日1回

10日間投与時に報告された。この期間は，被験者は治験実施医療機関に再来院し，投与を受けていた。Ortho-Novum 1/35の単独単回投与期では，単回投与前の10日間で有害事象は報告されなかった。この期間は，被験者は治験実施医療機関に再来院する必要はなかった。Ortho-Novum 1/35の投与日では，3例に副作用（便秘，悪心，及び食欲減退が各1例）が認められ，いずれも重症度は軽度であった（資料番号5.3.3.4-02，Listing 16.2.7.1参照）。Ortho-Novum 1/35を単独投与した投与期で最も多く認められた有害事象は頭痛（17.6%，3/17例）であったが，いずれの事象も治験薬との関連性はないと治験責任又は分担医師により判断された（資料番号5.3.3.4-02，Table 18参照）。

- 死亡及びその他の重篤な有害事象は報告されなかった（表 2.7.6.2.9-6参照）。いずれの被験者でも，有害事象によるベムペド酸の投与中断及び投与中止は行われなかった（資料番号5.3.3.4-02，Listing 16.2.7.1及び表 2.7.6.2.9-6参照）。
- Ortho-Novum 1/35とベムペド酸を併用投与したとき，臨床検査値（血液学的検査，血清生化学的検査，凝固検査，及び尿検査），バイタルサイン，心電図，及び身体所見に臨床的に重大な影響は認められなかった。

結論：

本治験の結果から，ベムペド酸はOrtho-Novum 1/35のPKに臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆された。例外として，ノルエチンドロンのC_{max}について併用投与時にわずかな増加が認められ，幾何平均値の比の両側90% CIは許容範囲の外側であった。AUCの変化を伴わないノルエチンドロンのC_{max}のわずかな増加は，臨床的に意味のあるものではないと判断された。ベムペド酸の血漿中濃度が定常状態にあるときにOrtho-Novum 1/35を単回投与したときの忍容性は良好であった。これらの結果から，高コレステロール血症の女性に対してベムペド酸とエストロゲン/プロゲステロン配合経口避妊薬の併用投与が可能であることが示された。

2.7.6.2.10　プロベネシドとの薬物相互作用試験（外国人：1002-031試験，添付資料番号5.3.3.4-03）【参考資料】

2.7.6.2.10.1 試験方法の概略

治験の標題：A Phase 1, Open-Label, Single-Sequence, Drug-Drug Interaction Study to Assess the Effect of Steady-State Probenecid on the Single-Dose Pharmacokinetics of Bempedoic Acid in Healthy Subjects

治験実施医療機関：1施設（米国）

治験期間：

最初の被験者の初回投与日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：I

目的：

主目的：

- ベムペド酸を単独投与，又は500 mg 1日2回投与し定常状態のプロベネシドにベムペド酸を単回で併用投与したときの血漿中曝露量のPKパラメータを評価する。

副次的目的：

- 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回投与と併用して単回投与したときの血漿中曝露量以外のPKパラメータを評価する。
- 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回投与と併用して単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本治験は，健康な男性及び女性を対象に，定常状態のプロベネシド（グルクロン酸抱合阻害剤）がベムペド酸のPKに及ぼす影響を評価する第I相，非盲検，1群1期試験であった。すべての被験者に対し，以下の投与を行った。

- Day 1にベムペド酸180 mgを単回経口投与
- Day 6～15にプロベネシド500 mgを1日2回経口投与
- Day 11の朝にプロベネシドとベムペド酸180 mg単回を併用で経口投与

本治験は，最長28日間のスクリーニング期と16日間の投与期/フォローアップ期で構成され，投与期/フォローアップ期の間，被験者は治験実施医療機関に滞在した。

適格と判断された被験者はDay –1に治験実施医療機関に入院し，Day 16まで治験実施医療機関に滞在した。

Day 1の朝（夜間10時間以上の絶食後かつ標準的な食事の4時間以上前），被験者に対しベムペド酸の単回経口投与を行った。Day 1の投与前並びに投与後0.5，1，2，3，4，6，8，10，12，24，48，72，96，及び120時間にPK評価用の血液サンプルを連続して採取した。

Day 6の朝（Day 1の投与後120時間のPK評価用の血液サンプルを採取後），被験者に対しプロベネシドの投与を開始し，プロベネシドの1日2回単独投与（12時間間隔）をDay 10まで5日間行った。Day 11の朝（夜間10時間以上の絶食後かつ標準的な食事の4時間以上前），プロベネシドの朝の投与と併用してベムペド酸の2回目の投与を行った。Day 11の投与前並びに投与後0.5，1，

2，3，4，6，8，10，12，24，48，72，96，及び120時間にPK評価用の血液サンプルを連続して採取した。

Day 11の夜（ベムペド酸及びプロベネシドの朝の投与後12時間），被験者に対しプロベネシドの2回目の投与を行った。その後，プロベネシドの1日2回投与をDay 12からDay 15まで4日間継続した。Day 16に，Day 11の投与後120時間のPK評価用の血液サンプルを採取し，すべての治験終了時評価を完了した後，被験者は治験実施医療機関を退院した。

被験者数：

目標被験者数：20例

解析対象例数：

登録例数：20例

安全性解析対象集団：20例

血漿中PK濃度解析対象集団：20例

血漿中PKパラメータ解析対象集団：20例

対象：

健康成人

主な選択基準及び除外基準：

18～60歳の健康な男性及び女性。BMIが18～35 kg/m^{2}かつ体重が50 kg超である者。女性被験者は，妊娠中又は授乳中ではなく，治験中及びベムペド酸の最終投与後30日間以上，適切な避妊法を実施することに同意した。すべての被験者から文書による同意を得た。

被験薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

ベムペド酸180 mg錠：ベムペド酸180 mg，結晶セルロース，及び乳糖を含有する楕円形で白色～オフホワイトのフィルムコート錠（Esperion Therapeutics社製）。

プロベネシド500 mg錠：治験責任又は分担医師が入手した市販薬（Watson Pharma社製）。

用法及び用量：

Day 1にベムペド酸180 mgを単回経口投与した。Day 6～15にプロベネシド500 mgを1日2回経口投与し，Day 11の朝にプロベネシドと併用してベムペド酸180 mgを単回経口投与した。

投与方法：

Day 1のベムペド酸単回投与時及びDay 11のベムペド酸とプロベネシドの併用投与時は，10時間以上の絶食後に約240 mLの水とともに経口投与した後に4時間絶食を継続し，投与前1時間から投与後2時間まで水分摂取を禁じた。プロベネシドを単独投与する際は，水分摂取を制限しなかった。

投与期間：

治験参加期間は約6週間であり，治験実施医療機関での最長28日間のスクリーニング期と16日間の投与期/フォローアップ期で構成された。

評価項目：

薬物動態：

ベムペド酸単回投与時のベムペド酸及びその活性代謝物ESP15228の以下の血漿中PKパラメー

タをPK評価項目とした。

- C_{max}
- T_{max}
- AUC_{last}
- AUC_{inf}
- $\%AUC_{extrap}$
- λ_z
- $t_{1/2}$
- CL/F（ベムペド酸のみ）
- V_z/F（ベムペド酸のみ）
- ベムペド酸に対するESP15228の代謝比

安全性：

有害事象，臨床検査［血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査：ベースライン（Day –1），Day 6及び11の朝の投与前並びにDay 16に実施］，及びバイタルサイン（血圧及び脈拍数：ベースライン並びにDay 1及び11の朝の投与後4時間に実施）

統計手法：

被験者数の設定根拠：

本治験の総被験者数は，実施上の観点及び関連するFDAガイドラインに基づいて設定した。計16例の評価可能な被験者が得られるよう，計20例を組入れる計画とした。

解析対象：

以下の解析対象集団を定義した。

- 安全性解析対象集団：ベムペド酸を1回以上投与されたすべての被験者（すなわち，組入れられたすべての被験者）
- 血漿中PK濃度解析対象集団：ベムペド酸を1回以上投与された被験者のうち，1つ以上の血漿中濃度データが得られたすべての被験者
- 血漿中PKパラメータ解析対象集団：ベムペド酸を1回以上投与された被験者のうち， 1つ以上のPKパラメータが得られたすべての被験者

血漿中PK濃度解析対象集団及び血漿中PKパラメータ解析対象集団は，ベムペド酸及びESP15228について個別に定義した。

薬物動態：

Phoenix WinNonlin® Version 7.0及び実際のPKサンプリング時点を用いてノンコンパートメント法によるPK解析を実施し，ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータを算出した。該当する血漿中PK濃度解析対象集団を用いて，ベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度の記述統計量（例数，算術平均値，SD，%CV，最小値，中央値，及び最大値）を名目上のPKサンプリング時点ごとに示した。該当する血漿中PKパラメータ解析対象集団を用いて，ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータの記述統計量（例数，算術平均値，SD，%CV，最小値，中央値，最大値，幾何平均

値，及び幾何平均値の%CV）を処置の種類ごとに示した。

処置を固定効果とするANOVAモデルを用いて，同一被験者内での反復測定における誤差の共分散構造に対して複合対称構造を仮定し，AUC_{inf}，AUC_{last}，及びC_{max}の自然対数変換値を解析した。本モデルにより，平均値の差（試験投与 － 対照投与）及びその90% CIの推定値を求め，これらを逆対数変換し，幾何平均値の比（試験投与/対照投与）及びその90% CIの推定値を算出した。本解析は，ベムペド酸及びESP15228について個別に実施した。

安全性：

治験終了時までに発現したTEAEの発現割合（例数）を集計した。有害事象名はMedDRA Version 20.1を用いて読替えた。治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「not related」，「unlikely」，「possible」，「probable」，「definite」の5分類で判定した。「definite」，「probable」，又は「possible」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査）及びバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，及び脈拍数）の実測値及びベースラインからの変化量は，記述統計量（例数，平均値，SD，中央値，最小値，及び最大値）を用いて要約した。すべての安全性データを被験者ごとに一覧に示した。

2.7.6.2.10.2 試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- 組入れられた被験者は20例で，このうち19例（95.0%）がすべての治験評価を完了した（資料番号5.3.3.4-03，Table 5参照）。
- 組入れられた全20例が，安全性解析対象集団，血漿中PK濃度解析対象集団，及び血漿中PKパラメータ解析対象集団に採用された（資料番号5.3.3.4-03，Table 6参照）。
- 被験者の性別は，男性が16例（80.0%），女性が4例（20.0%）であり，年齢の平均値は37.3歳（範囲：2[redacted]～5[redacted]歳）であった。人種は，白人が10例（50.0%），黒人又はアフリカ系アメリカ人が8例（40.0%），ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系が1例（5.0%），複数人種が1例（5.0%）であった。民族について，ヒスパニック系又はラテン系は2例（10.0%）のみであった。BMIの平均値は29.1 kg/m^2（範囲：21.2～34.6 kg/m^2）であった（資料番号5.3.3.4-03，Table 7参照）。

薬物動態の結果：

ベムペド酸180 mg + プロベネシド500 mg 1日2回投与（試験投与）とベムペド酸180 mg単独投与（対照投与）の比較に基づくベムペド酸及びESP15228の薬物相互作用の評価をそれぞれ表 2.7.6.2.10-1及び表 2.7.6.2.10-2に示した。

表 2.7.6.2.10-1　薬物相互作用の評価（ベムペド酸）：ベムペド酸180 mg + プロベネシド500 mg 1日2回投与（試験投与）とベムペド酸180 mg単独投与（対照投与）の比較

ETC-1002 Pharmacokinetic Parameter	LS Geometric Means		Geometric Mean Ratio (Test/Reference)	90% CI for Ratio of LS Means
	Bempedoic Acid 180 mg Alone[a] (Reference)	Bempedoic Acid 180 mg + Steady-State[a] Probenecid (Test)		
AUC_{inf} (h*µg/mL)	195.1	340.1	1.7431	1.6103 – 1.8868
AUC_{last} (h*µg/mL)	192.9	322.9	1.6739	1.5600 – 1.7961
C_{max} (µg/mL)	11.9	14.6	1.2282	1.1100 – 1.3589

[a] A single oral dose of bempedoic acid 180 mg was taken on Day 1 alone and on Day 11 combined with steady-state probenecid (500 mg taken twice daily from Day 6 through Day 15).

表 2.7.6.2.10-2　薬物相互作用の評価（ESP15228）：ベムペド酸180 mg + プロベネシド500 mg 1日2回投与（試験投与）とベムペド酸180 mg単独投与（対照投与）の比較

ESP15228 Pharmacokinetic Parameter	LS Geometric Means		Geometric Mean Ratio (Test/Reference)	90% CI for Ratio of LS Means
	Bempedoic Acid 180 mg Alone[a] (Reference)	Bempedoic Acid 180 mg + Steady-State[a] Probenecid (Test)		
AUC_{inf} (h*µg/mL)	36.6	71.3	1.9496	1.7760 – 2.1402
AUC_{last} (h*µg/mL)	34.6	67.2	1.9420	1.8062 – 2.0881
C_{max} (µg/mL)	0.8	1.2	1.4821	1.4030 – 1.5656

[a] A single oral dose of bempedoic acid 180 mg was taken on Day 1 alone and on Day 11 combined with steady-state probenecid (500 mg taken twice daily from Day 6 through Day 15).

- 定常状態のプロベネシドと併用してベムペド酸を投与したとき，ベムペド酸のAUC_{inf}は74%（1.74倍）増加し，AUC_{last}についても同様の結果が得られた。ベムペド酸のC_{max}は23%（1.23倍）増加した。対照投与（ベムペド酸単独）に対する試験投与（ベムペド酸 + 定常状態のプロベネシド）のベムペド酸のAUCの幾何平均値の比から，弱い薬物相互作用（1.25倍から2倍未満の増加）が認められた（表 2.7.6.2.10-1参照）。
- 定常状態のプロベネシドと併用してベムペド酸を投与したとき，ESP15228のAUC_{inf}は95%（1.95倍）増加し，AUC_{last}についても同様の結果が得られた。ESP15228のC_{max}は48%（1.48倍）増加した。対照投与（ベムペド酸単独）に対する試験投与（ベムペド酸 + 定常状態のプロベネシド）のESP15228のAUCの幾何平均値の比は，親化合物であるベムペド酸のPKの変化と一致した（表 2.7.6.2.10-2参照）。
- プロベネシド併用時のベムペド酸の平均曝露量の増加は，臨床的に意味のあるものではないと判断された。プロベネシド併用時のESP15228の曝露量の増加は，親化合物であるベムペド酸のPKを反映したものであり，臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.2.10-3に示した。

表 2.7.6.2.10-3　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Category	All Subjects (N = 20)
Number (%) of subjects with:	
At least 1 TEAE	9 (45.0)
At least 1 bempedoic acid-related treatment-related adverse event	0 (0.0)
At least 1 probenecid-related TEAE	3 (15.0)
At least 1 severe TEAE	0 (0.0)
At least 1 fatal TEAE (death)	0 (0.0)
At least 1 serious TEAE	0 (0.0)
At least 1 TEAE leading to withdrawal of IMP	1 (5.0)
Number of events:	
All adverse events	14
Probenecid-related adverse events	3

Sources: Table 14.3.1.1, Listing 16.2.7.2, Listing 16.2.7.3, Listing 16.2.7.4, and Listing 16.2.7.5.
＜資料番号5.3.3.4-03：Table 12＞

- 有害事象は20例中9例（45.0%）に14件報告された（表 2.7.6.2.10-3参照）。2例以上で認められた有害事象は疲労（2例，10.0%）のみであった。いずれの有害事象もベムペド酸との関連性はないと判断された（資料番号5.3.3.4-03，Table 14.3.1.3参照）。プロベネシドと関連性があるかもしれないと治験責任又は分担医師により判断された有害事象は3事象（消化不良，疲労，及び熱感が各1例）のみであった（資料番号5.3.3.4-03，Table 14.3.1.4及びListing 16.2.7.2参照）。
- 治験中，死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった（表 2.7.6.2.10-3参照）。1例のみが，治験薬と関連性のない有害事象のため治験を中止した（資料番号5.3.3.4-03，Listing 16.2.7.5参照）。
- ベムペド酸を単独又はプロベネシドと併用投与したとき，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査）及びバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，及び脈拍数）に関する有害事象は認められなかった。治験中，血清尿酸値及び尿pHの低下が認められたが，これはプロベネシドの既知の薬理学的プロファイルと一致していた。

結論：

定常状態のプロベネシドと併用してベムペド酸を単回投与したとき，弱い薬物相互作用が認められた。ベムペド酸をプロベネシドと併用投与したとき，ベムペド酸単独投与時と比較して，ベムペド酸の曝露量パラメータ（AUC及びC_{max}）について2倍未満の増加が認められた。有害事象，臨床検査値，及びバイタルサインのいずれの観点からも，定常状態のプロベネシドとベムペド酸の併用投与に安全性上の懸念は認められなかった。これらの結果から，今後の治験では，用量調節することなくベムペド酸とプロベネシドの併用投与が可能であることが示された。

2.7.6.2.11　高用量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）（外国人：1002-037試験，添付資料番号5.3.3.4-04）【参考資料】

2.7.6.2.11.1 試験方法の概略

治験の標題：

A Phase 1, Open-Label, Single-Sequence, Drug-Drug Interaction Study to Assess the Effect of Steady-State ETC-1002 on the Single-Dose Pharmacokinetics of Atorvastatin 80 mg, Simvastatin 40 mg, Pravastatin 80 mg, and Rosuvastatin 40 mg in Healthy Subjects

治験実施医療機関：1施設（米国）

治験期間：

最初の被験者のスクリーニング日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の治験完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：I

目的：

主目的：

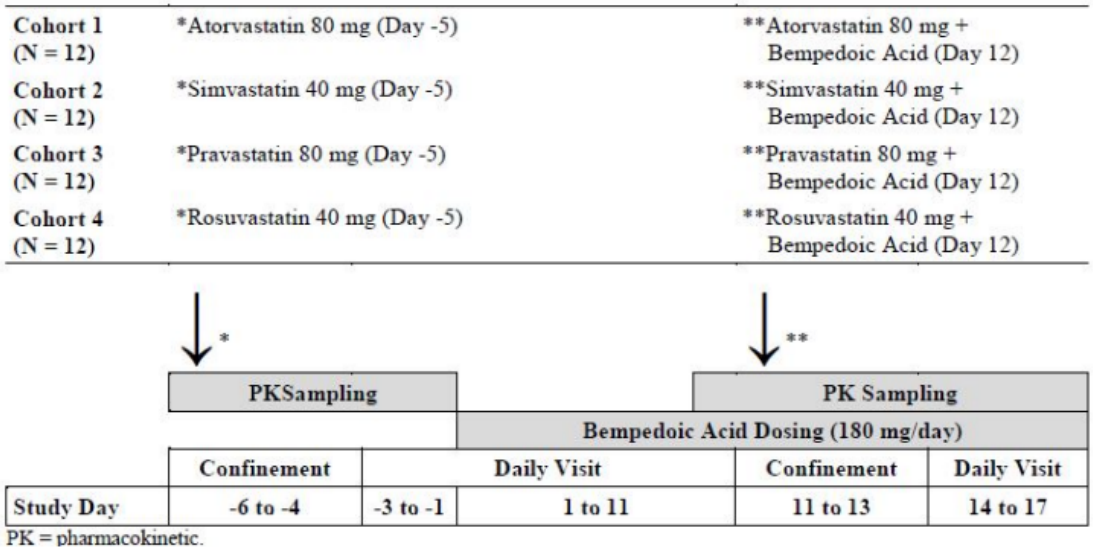
- アトルバスタチン80 mg，シンバスタチン40 mg，プラバスタチン80 mg，又はロスバスタチン40 mgを単独投与，又は定常状態のベムペド酸180 mg/日と併用して単回投与したときの血漿中薬物動態を評価する。

副次的目的：

- 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を単独投与，又は定常状態のベムペド酸180 mg/日と併用したときの安全性及び忍容性を評価する。
- アトルバスタチン80 mg，シンバスタチン40 mg，プラバスタチン80 mg，又はロスバスタチン40 mgを定常状態のベムペド酸180 mg/日と併用したときのベムペド酸180 mg及びESP15228の定常状態の血漿中薬物動態を評価する。

治験方法：

本治験は，健康な男性及び女性を対象に，4種類のスタチン（アトルバスタチン，シンバスタチン，プラバスタチン，及びロスバスタチン）を単独（対照投与）又は定常状態のベムペド酸と併用（試験投与）して単回投与したときのPKを評価する第I相，単施設，非盲検試験であった。被験者は4つのスタチン投与コホートのいずれかに順次組入れられた（下図）。



PK = pharmacokinetic.

文書による同意取得後，スタチン初回投与の前に最長21日間のスクリーニング期を開始し，被験者の適格性を判断した。適格と判断された被験者は，Day –6の夜に治験実施医療機関に入院した。Day –5の朝に，すべての適格性基準を引き続き満たす被験者を4つのスタチン投与コホートのいずれかに割付け（各コホート12例），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を単回経口投与するとともに，PK評価用の血液サンプルを連続して採取した。被験者はDay –4の朝又は夜に治験実施医療機関を退院した。その後，各スタチン単回投与時のPK評価用の血液サンプル採取のため，Day –3，–2，及び–1の朝に治験実施医療機関に再来院した。

Day 1にベムペド酸の1日1回投与を開始し，16日間継続した。ベムペド酸の投与はすべて治験実施医療機関で行った。被験者は，ベムペド酸の投与，並びに定常状態のベムペド酸及びESP15228のPK評価用の血液サンプル連続採取のため，Day 2～11の朝に治験実施医療機関に来院した。被験者はDay 11の夜に治験実施医療機関に再入院した。

Day 12の朝，ベムペド酸180 mgと併用して，各スタチン（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）を単回投与するとともに，スタチンを定常状態のベムペド酸と併用したときのPK評価用の血液サンプルを連続して採取した。被験者はDay 13の朝又は夜に治験実施医療機関を退院した。その後，ベムペド酸の投与及び追加のPK評価用の血液サンプル採取のため，Day 14～16の朝に治験実施医療機関に再来院した。Day 17の朝の治験最終来院時に，治験実施計画書で規定したすべての手順を完了し，被験者は治験完了となった。

PK評価用の血液サンプルは，スタチン単独投与前，スタチン単独投与後0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，8，10，12，18，24，36，48，72，96，及び120時間（Day –5～1），Day 10及び11のベムペド酸投与前，Day 12のスタチンとベムペド酸の併用投与前，並びにスタチンとベムペド酸の併用投与後0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，8，10，12，18，24，36，48，72，96，及び120時間（Day 12～17）に採取した。

安全性は，有害事象（治験期間を通して記録），臨床検査（スクリーニング来院時，Day –1及び11，並びに治験最終/早期中止来院時に測定），血圧及び脈拍数（スクリーニング来院時，

Day –6，–5，–4，1，11，12，13，治験最終/早期中止来院時に測定），呼吸数及び口腔体温（スクリーニング来院時，Day –6，11，治験最終/早期中止来院時に測定），体重（スクリーニング来院時，Day 1，治験最終/早期中止来院時に測定），並びに12誘導心電図及び身体所見（スクリーニング来院時，治験最終/早期中止来院時に測定）に基づいて評価した。

被験者数：

目標被験者数：約48例（各コホート12例）

解析対象例数：

登録例数：51例（アトルバスタチン80 mg：14例，シンバスタチン40 mg：12例，プラバスタチン80 mg：12例，ロスバスタチン40 mg：13例）

安全性解析対象集団：49例

PK解析対象集団：48例

対象：

健康成人

主な選択基準及び除外基準：

- 18～60歳の健康な男性及び女性で，BMIが18～40 kg/m^{2}かつ体重が50 kg超である者
- 女性被験者は，妊娠中又は授乳中ではなく，妊娠可能な場合は治験中，許容された避妊法を1種類実施することに同意する者
- 文書による同意が得られる者

被験薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

ベムペド酸180 mg錠：ベムペド酸180 mg，結晶セルロース，及び乳糖を含有するフィルムコート錠

スタチン：いずれも市販薬を使用

アトルバスタチン：アトルバスタチンカルシウム錠

シンバスタチン：Zocor®

プラバスタチンナトリウム：Pravachol®

ロスバスタチンカルシウム：Crestor®

用法及び用量：

ベムペド酸180 mg錠1錠を1日1回16日間経口投与（Day 1～16）するとともに，スタチン1錠（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Day 12に単回経口投与した。また，各スタチン1錠をDay –5に単回経口投与した。

投与方法：

各被験薬は，ベムペド酸単独投与時は10時間の絶食後，スタチンとベムペド酸の併用投与時は12時間の絶食後，スタチン単独投与時は12時間以上の絶食後，最大470 mLの水とともに経口投与した。スタチンとベムペド酸を併用投与する際は，スタチンを先に投与し，その5分以内にベムペド酸を投与した。

対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

該当せず

投与期間：

治験参加期間は約43日間とし，最長21日間のスクリーニング期，5日間のベースライン投与期（Day –5～–1：スタチン単独単回投与），及び17日間の比較投与期（Day 1～16：ベムペド酸180 mg 1日1回16日間投与と併用してDay 12にスタチン単回投与）で構成された。

評価基準：

薬物動態：

主要PK評価項目は以下のとおり。

1) アトルバスタチン80 mgを単独又は定常状態のベムペド酸と併用して単回経口投与したときのアトルバスタチン，オルトヒドロキシアトルバスタチン，及びパラヒドロキシアトルバスタチンのC_{max}，AUC_{inf}，及びAUC_{last}
2) シンバスタチン40 mgを単独又は定常状態のベムペド酸と併用して単回経口投与したときのシンバスタチン及びシンバスタチン酸のC_{max}，AUC_{inf}，及びAUC_{last}
3) プラバスタチン80 mgを単独又は定常状態のベムペド酸と併用して単回経口投与したときのプラバスタチンのC_{max}，AUC_{inf}，及びAUC_{last}
4) ロスバスタチン40 mgを単独又は定常状態のベムペド酸と併用して単回経口投与したときのロスバスタチンのC_{max}，AUC_{inf}，及びAUC_{last}

副次的PK評価項目は以下のとおり。

5) ベムペド酸経口投与時の定常状態のベムペド酸及びESP15228のC_{max}，C_{min}，C_{avg}，AUC_{24}，T_{max}，及びCL/F（親化合物のベムペド酸のみ）
6) アトルバスタチン，オルトヒドロキシアトルバスタチン，パラヒドロキシアトルバスタチン，シンバスタチン，シンバスタチン酸，プラバスタチン，及びロスバスタチンのその他の血漿中PKパラメータ（T_{max}，λ_z，$t_{1/2}$，$\%AUC_{extrap}$，CL/F，V_z/F）

安全性：

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12誘導心電図，及び身体所見

統計手法：

被験者数の設定根拠：

目標被験者数は経験的に48例（各コホート12例）と設定した。この被験者数は，薬物相互作用の評価に用いられる一般的な被験者数であった。

解析対象：

以下の解析対象集団を定義した。

- 安全性解析対象集団：ベムペド酸を1回以上投与されたすべての被験者
- 血漿中PK濃度解析対象集団（各化合物について個別に定義）：スタチン又はベムペド酸を1回以上投与された被験者のうち，1つ以上の薬物濃度データが得られたすべての被験者
- 血漿中PKパラメータ解析対象集団（各化合物について個別に定義）：スタチン又はベムペド酸を1回以上投与された被験者のうち，1つ以上のPKパラメータが得られたすべての被験者

薬物動態：

血漿中PK濃度解析対象集団を用いて，アトルバスタチン，オルトヒドロキシアトルバスタチ

ン，パラヒドロキシアトルバスタチン，シンバスタチン，シンバスタチン酸，プラバスタチン，ロスバスタチン，ベムペド酸，及びESP15228の血漿中濃度の記述統計量（例数，平均値，SD，%CV，最小値，中央値，最大値）を名目上のPKサンプリング時点ごとに示した。標準的なノンコンパートメント法によるPK解析を実施し，各化合物のPKパラメータを算出した。血漿中PKパラメータ解析対象集団を用いて，アトルバスタチン，オルトヒドロキシアトルバスタチン，パラヒドロキシアトルバスタチン，シンバスタチン，シンバスタチン酸，プラバスタチン，ロスバスタチン，ベムペド酸，及びESP15228のPKパラメータの記述統計量（例数，平均値，SD，%CV，最小値，中央値，最大値，幾何平均値，幾何平均値の%CV）を示した。

Day –5のスタチン単独単回投与を対照投与，Day 12のスタチンとベムペド酸の併用投与を試験投与と定義し，これらの投与時のアトルバスタチン，シンバスタチン，プラバスタチン，及びロスバスタチンのPKパラメータを用いて，定常状態のベムペド酸が各スタチンのPKに及ぼす影響を評価した。処置を固定効果とする混合効果ANOVAモデルを用いて，同一被験者内での反復測定の誤差の共分散構造に対して複合対称構造を仮定し，AUC_{inf}，AUC_{last}，及びC_{max}の自然対数変換値を解析した。本モデルにより，平均値の差（試験投与 － 対照投与）及びその90% CIの推定値を求め，これらを逆対数変換し，幾何平均値の比（試験投与/対照投与）及びその90% CIの推定値を算出した。本解析は，アトルバスタチン，オルトヒドロキシアトルバスタチン，パラヒドロキシアトルバスタチン，シンバスタチン，シンバスタチン酸，プラバスタチン，及びロスバスタチンについて個別に実施した。

安全性：

治験薬の初回投与後に発現又は悪化した有害事象（TEAE）の発現割合（例数）を集計した。有害事象はMedDRA Version 19.0を用いてSOC及びPTに読替えた。治験薬との関連性は，「not related」，「possibly related」，「probably related」，「definitely related」の4分類で判定した。「possibly related」，「probably related」，又は「definitely related」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。同一被験者で同じ有害事象が複数回発現した場合，当該有害事象の発現例数は1例として集計した。同一被験者で同じSOCに属する有害事象が複数回発現した場合，当該SOCの発現例数は1例として集計した。バイタルサイン，臨床検査，心電図，及び身体所見のデータは被験者ごとに一覧に示した。

2.7.6.2.11.2 試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- 組入れられた被験者は51例で，このうち14例がアトルバスタチン80 mgコホート，12例がシンバスタチン40 mgコホート，12例がプラバスタチン80 mgコホート，13例がロスバスタチン40 mgコホートに組入れられた。全51例がスタチンの投与を1回以上受け，このうち49例がベムペド酸の投与を1回以上受けた（資料番号5.3.3.4-04，Table 6参照）。
- ベムペド酸の投与を1回以上受けた49例が安全性解析対象集団に採用され，48例（各コホート12例）が血漿中PK濃度解析対象集団及び血漿中PKパラメータ解析対象集団に採用された（資料番号5.3.3.4-04，Table 7参照）。
- 安全性解析対象集団49例の被験者の性別は，男性が35例（71.4%），女性が14例（28.6%）

であり，年齢の平均値は37.3歳（範囲：1[redacted]～5[redacted]歳）であった。人種は，白人が28例（57.1%），黒人又はアフリカ系アメリカ人が20例（40.8%），アメリカ先住民又はアラスカ先住民が1例（2.0%）であった。被験者の大部分は，ヒスパニック系又はラテン系以外（87.8%，43/49例）であった。BMIの平均値は27.0 kg/m^2（範囲：18.6～39.4 kg/m^2）であった。4つのスタチン投与コホート間で，被験者背景に臨床的に意義のある差は認められなかった（資料番号5.3.3.4-04，Table 8参照）。

薬物動態の結果：

アトルバスタチン，オルトヒドロキシアトルバスタチン，及びパラヒドロキシアトルバスタチン

アトルバスタチンを定常状態のベムペド酸と併用投与したときの薬物相互作用の評価（アトルバスタチン単独投与との比較）を表 2.7.6.2.11-1に示した。

表 2.7.6.2.11-1　アトルバスタチンを定常状態のベムペド酸と併用投与したときの薬物相互作用の評価（アトルバスタチン単独投与との比較）

		LS Geometric Means			
Analyte	Pharmacokinetic Parameter	Atorvastatin 80 mg (Reference)	Atorvastatin 80 mg + Steady-State Bempedoic Acid (Test)	Geometric Mean Ratio (%) (Test/Reference)	90% CI for Ratio of LS Means (%)
Atorvastatin	AUC_{inf} (ng·h/mL)	134.3	193.3	143.9	124.2 – 166.8
	AUC_{last} (ng·h/mL)	132.4	191.5	144.7	124.3 – 168.4
	C_{max} (ng/mL)	29.7	42.7	143.8	116.3 – 177.9
Ortho-hydroxy Atorvastatin	AUC_{inf} (ng·h/mL)	140.3	204.5	145.8	131.4 – 161.8
	AUC_{last} (ng·h/mL)	138.0	202.2	146.5	131.4 – 163.3
	C_{max} (ng/mL)	26.2	39.9	152.7	122.7 – 190.2
Para-hydroxy Atorvastatin	AUC_{inf} (ng·h/mL)	23.1	51.7	224.1	205.8 – 244.1
	AUC_{last} (ng·h/mL)	21.4	49.8	232.6	211.4 – 255.8
	C_{max} (ng/mL)	0.70	2.1	290.1	242.1 – 347.7

- アトルバスタチン80 mgを定常状態のベムペド酸と併用投与したとき，アトルバスタチン80 mg単独投与と比較して，アトルバスタチンのAUC_{inf}は44%（1.4倍）増加，主要活性代謝物であるオルトヒドロキシアトルバスタチンのAUC_{inf}は46%（1.5倍）増加，微量代謝物であるパラヒドロキシアトルバスタチンのAUC_{inf}は124%（2.2倍）増加した。AUC_{last}についても同様の結果が得られた（表 2.7.6.2.11-1参照）。
- アトルバスタチン80 mgを定常状態のベムペド酸と併用投与したとき，アトルバスタチン80 mg単独投与と比較して，アトルバスタチン，オルトヒドロキシアトルバスタチン，及びパラヒドロキシアトルバスタチンの最大曝露量（C_{max}）は，それぞれ44%（1.4倍），53%（1.5倍），及び190%（2.9倍）増加した（表 2.7.6.2.11-1参照）。
- 上記のように曝露量のPKパラメータの平均値はベムペド酸併用時で高かったが，非併用時での被験者間の曝露量のばらつきの概ね範囲内であり，臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。

- パラヒドロキシアトルバスタチンは，親化合物のアトルバスタチン及びオルトヒドロキシアトルバスタチンと比較して微量（血中濃度はアトルバスタチンに関連する代謝物全体の約1/10）であるため，ベムペド酸がアトルバスタチンに及ぼす影響を評価するうえで有用ではないと判断された。

シンバスタチン及びシンバスタチン酸

シンバスタチンを定常状態のベムペド酸と併用投与したときの薬物相互作用の評価（シンバスタチン単独投与との比較）を表 2.7.6.2.11-2に示した。

表 2.7.6.2.11-2　シンバスタチンを定常状態のベムペド酸と併用投与したときの薬物相互作用の評価（シンバスタチン単独投与との比較）

		LS Geometric Means			
Analyte	Pharmacokinetic Parameter	Simvastatin 40 mg (Reference)	Simvastatin 40 mg + Steady-State Bempedoic Acid (Test)	Geometric Mean Ratio (%) (Test/Reference)	90% CI for Ratio of LS Means (%)
Simvastatin	AUC_{inf} (ng·h/mL)	43.0	51.5	119.8	94.1 – 152.4
	AUC_{last} (ng·h/mL)	41.4	50.3	121.5	95.6 – 154.5
	C_{max} (ng/mL)	8.7	8.7	99.8	74.4 – 133.7
Simvastatin Acid	AUC_{inf} (ng·h/mL)	15.7	30.7	195.7	160.7 – 238.3
	AUC_{last} (ng·h/mL)	14.8	29.4	199.0	164.6 – 240.6
	C_{max} (ng/mL)	1.6	2.4	151.8	121.3 – 189.9

- シンバスタチン40 mgを定常状態のベムペド酸と併用投与したとき，シンバスタチン40 mg単独投与と比較して，シンバスタチン及びシンバスタチン酸のAUC_{inf}はそれぞれ20%（1.2倍）及び96%（2倍）増加した。AUC_{last}についても同様の結果が得られた（表 2.7.6.2.11-2参照）。
- シンバスタチン40 mgを定常状態のベムペド酸と併用投与したときのシンバスタチンの最大曝露量（C_{max}）は，シンバスタチン40 mg単独投与時と同程度であり，幾何平均値の比はほぼ100%であった（表 2.7.6.2.11-2参照）。
- シンバスタチン40 mgを定常状態のベムペド酸と併用投与したとき，シンバスタチン40 mg単独投与と比較して，シンバスタチン酸のC_{max}は約50%（1.5倍）増加した（表 2.7.6.2.11-2参照）。
- 上記のように曝露量のPKパラメータの平均値はベムペド酸併用時で高かったが，非併用時での被験者間の曝露量のばらつきの概ね範囲内であり，臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。
- ベムペド酸の併用の有無にかかわらず，シンバスタチンは，血中に存在するシンバスタチン関連物質の大部分を占めた。

プラバスタチン

プラバスタチンを定常状態のベムペド酸と併用投与したときの薬物相互作用の評価（プラバス

タチン単独投与との比較）を表 2.7.6.2.11-3に示した。

表 2.7.6.2.11-3　プラバスタチンを定常状態のベムペド酸と併用投与したときの薬物相互作用の評価（プラバスタチン単独投与との比較）

		LS Geometric Means			
Analyte	Pharmacokinetic Parameter	Pravastatin 80 mg (Reference)	Pravastatin 80 mg + Steady-State Bempedoic Acid (Test)	Geometric Mean Ratio (%) (Test/Reference)	90% CI for Ratio of LS Means (%)
Pravastatin	AUC_{inf} (ng·h/mL)	290.4	424.1	146.1	122.4 – 174.3
	AUC_{last} (ng·h/mL)	286.7	418.8	146.1	124.3 – 171.6
	C_{max} (ng/mL)	135.2	183.9	136.0	114.6 – 161.5

- プラバスタチン80 mgを定常状態のベムペド酸と併用投与したとき，プラバスタチン80 mg単独投与と比較して，プラバスタチンのAUC_{inf}は46%（1.5倍）増加した。AUC_{last}についても同様の結果が得られた。C_{max}は36%（1.4倍）増加した（表 2.7.6.2.11-3参照）。
- 上記のように曝露量のPKパラメータの平均値はベムペド酸併用時で高かったが，非併用時での被験者間の曝露量のばらつきの概ね範囲内であり，臨床的に意味のある変化ではないと考えられた。

ロスバスタチン

ロスバスタチンを定常状態のベムペド酸と併用投与したときの薬物相互作用の評価（ロスバスタチン単独投与との比較）を表 2.7.6.2.11-4に示した。

表 2.7.6.2.11-4　ロスバスタチンを定常状態のベムペド酸と併用投与したときの薬物相互作用の評価（ロスバスタチン単独投与との比較）

		LS Geometric Means			
Analyte	Pharmacokinetic Parameter	Rosuvastatin 40 mg (Reference)	Rosuvastatin 40 mg + Steady-State Bempedoic Acid (Test)	Geometric Mean Ratio (%) (Test/Reference)	90% CI for Ratio of LS Means (%)
Rosuvastatin	AUC_{inf} (ng·h/mL)	128.5	186.9	145.4	121.2 – 174.6
	AUC_{last} (ng·h/mL)	123.8	178.1	143.9	119.3 – 173.7
	C_{max} (ng/mL)	14.5	24.3	168.2	134.0 – 211.2

- ロスバスタチン40 mgを定常状態のベムペド酸と併用投与したとき，ロスバスタチン40 mg単独投与と比較して，ロスバスタチンのAUC_{inf}は45%（1.5倍）増加した。AUC_{last}についても同様の結果が得られた。C_{max}は68%（1.7倍）増加した（表 2.7.6.2.11-4参照）。
- 上記のように曝露量のPKパラメータの平均値はベムペド酸併用時で高かったが，非併用時での被験者間の曝露量のばらつきの概ね範囲内であり，臨床的に意味のある変化ではな

いと考えられた。

定常状態のベムペド酸及びESP15228

ベムペド酸180 mgの1日1回経口投与と併用してアトルバスタチン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Day 12に単回投与したときの血漿中ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータの平均値（SD）をそれぞれ表 2.7.6.2.11-5及び表 2.7.6.2.11-6に示した。

表 2.7.6.2.11-5　ベムペド酸180 mgの1日1回経口投与と併用してアトルバスタチン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Day 12に単回投与したときの血漿中ベムペド酸のPKパラメータの平均値（SD）

Bempedoic Acid	Steady-State Bempedoic Acid + Statin			
PK Parameter	Atorvastatin 80 mg (N = 12)	Simvastatin 40 mg (N = 12)	Pravastatin 80 mg (N = 12)	Rosuvastatin 40 mg (N = 12)
AUC_{24} (µg·h/mL)	348 (95.7)	276 (64.5)	289 (106)	264 (129)
C_{max} (µg/mL)	27.3 (6.98)	24.7 (6.99)	23.7 (5.59)	21.9 (9.60)
C_{min} (µg/mL)	8.85 (3.11)	6.65 (1.54)	7.63 (4.00)	5.84 (3.00)
C_{avg} (µg/mL)	14.5 (4.01)	11.5 (2.70)	12.1 (4.42)	11.0 (5.39)
T_{max} (h)[a]	1.50 (1.00-4.03)	2.00 (1.00-3.00)	2.00 (1.00-3.00)	1.75 (1.00-4.00)
CL_{ss}/F (L/h)	0.561 (0.179)	0.687 (0.163)	0.707 (0.262)	0.805 (0.305)

[a] Median (range).

表 2.7.6.2.11-6　ベムペド酸180 mgの1日1回経口投与と併用してアトルバスタチン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Day 12に単回投与したときの血漿中ESP15228のPKパラメータの平均値（SD）

ESP15228	Steady-State Bempedoic Acid + Statin			
PK Parameter	Atorvastatin 80 mg (N = 12)	Simvastatin 40 mg (N = 12)	Pravastatin 80 mg (N = 12)	Rosuvastatin 40 mg (N = 12)
AUC_{24} (µg·h/mL)	70.7 (24.0)	50.6 (15.9)	50.6 (22.3)	49.0 (19.5)
C_{max} (µg/mL)	3.67 (1.11)	2.76 (0.814)	2.74 (1.02)	2.69 (0.919)
C_{min} (µg/mL)	2.04 (0.877)	1.45 (0.546)	1.40 (0.733)	1.42 (0.666)
C_{avg} (µg/mL)	2.96 (1.01)	2.12 (0.664)	2.11 (0.932)	2.05 (0.814)
T_{max} (h)[a]	6.00 (4.00-10.00)	8.00 (4.00-12.00)	6.00 (4.05-12.00)	5.50 (5.00-12.00)

[a] Median (range).

- ベムペド酸のPKパラメータの平均値は，4つのスタチン投与コホート（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，及びロスバスタチン40 mg）の間で同程度であった。ただし，ベムペド酸の曝露量の平均値は，アトルバスタチン80 mgコホートでその他のコホートより数値的に高く，クリアランスは低かった。例えば，アトルバスタチンを投与された被験者では，その他のスタチンを投与された被験者よりもAUC_{24}が20%～32%高かった（表 2.7.6.2.11-5参照）。これらの差は，被験者数が少なかったことに

よるものと考えられ，臨床的に意味のある変化ではないと判断された。

- アトルバスタチン，シンバスタチン，プラバスタチン，又はロスバスタチンを定常状態のベムペド酸と併用投与したときのベムペド酸のT_{max}の中央値は1.5～2.0時間であった（表 2.7.6.2.11-5参照）。
- ESP15228の曝露量のPKパラメータの平均値は，親化合物のベムペド酸と比較して約80%低かったが，4つのスタチン投与コホート間で同様の傾向を示した（表 2.7.6.2.11-5及び表 2.7.6.2.11-6参照）。
- アトルバスタチン，シンバスタチン，プラバスタチン，又はロスバスタチンを定常状態のベムペド酸と併用投与したときのESP15228のT_{max}の中央値は5.50～8.0時間であった（表 2.7.6.2.11-6参照）。
- ベムペド酸及びESP15228のトラフ濃度（投与前）はDay 10とDay 16で同程度であった（資料番号5.3.3.4-04，Figure 18参照）。このことから，ベムペド酸180 mgの1日1回16日間投与の12日目のアトルバスタチン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の投与前に，定常状態に達していたことが示された。

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.2.11-7に示した。

表 2.7.6.2.11-7　　有害事象の要約（安全性解析対象）

		Statin Cohort			
	All Subjects (N = 49)	Atorvastatin 80 mg (N = 12)	Simvastatin 40 mg (N = 12)	Pravastatin 80 mg (N = 12)	Rosuvastatin 40 mg (N = 13)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number (%) of subjects with:					
At least 1 TEAE	20 (40.8)	4 (33.3)	6 (50.0)	4 (33.3)	6 (46.2)
At least 1 drug-related TEAE	9 (18.4)	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	4 (30.8)
At least 1 severe TEAE	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
At least 1 serious TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least 1 fatal TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
At least 1 TEAE leading to withdrawal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of AEs					
Total number of TEAEs	39	9	13	7	10
Total number of drug-related TEAEs	12	3	4	1	4
Total number of severe TEAEs	1	0	0	1	0

Note: TEAEs are defined as those that began or worsened after the first dose of bempedoic acid was taken on the morning of Day 1. A 180-mg dose of bempedoic acid was taken orally once daily on Days 1-16; a single dose of statin was taken orally with the 12th daily oral 180-mg dose of bempedoic acid.

Sources: Table 14.3.1.1, Listing 16.2.7.2, Listing 16.2.7.3, Listing 16.2.7.4, and Listing 16.2.7.5.

＜資料番号5.3.3.4-04：Table 23＞

- ベムペド酸180 mgを単独，又はアトルバスタチン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の単回投与と併用して反復経口投与したときの忍容性は良好であった。1件以上の有害事象が49例中20例（40.8%）で認められ，副作用は49

例中9例（18.4%）に認められた。4つのスタチン投与コホート間で，有害事象及び副作用の発現割合に臨床的に意義のある差は認められなかった（表 2.7.6.2.11-7参照）。

- 多く認められた有害事象は，頭痛（6/49例，12.2%），下痢（3/49例，6.1%），腹部不快感（2/49例，4.1%），悪心（2/49例，4.1%），浮動性めまい（2/49例，4.1%），胸部不快感（2/49例，4.1%），及び食欲亢進（2/49例，4.1%）であった。4つのスタチン投与コホート間で，有害事象の種類及び発現割合に臨床的に意義のある差は認められなかった（資料番号5.3.3.4-04，Table 24参照）。
- 最も多く認められた副作用は，下痢（2/49例，4.1%）及び食欲亢進（2/49例，4.1%）であった。腹部不快感，浮動性めまい，頭痛，傾眠，不眠症，悪夢，落ち着きのなさ，及び筋痙縮は，各1例で治験薬との関連性ありと判定された。副作用は全スタチン投与コホートに分散しており，1つのコホートに集中して発現した事象は認められなかった（資料番号5.3.3.4-04，Table 25参照）。
- 有害事象の重症度は主に軽度又は中等度であった。高度の有害事象は1件（プラバスタチン80 mgコホートの1例に発現した頭痛）のみであり，本事象は治験薬との関連性なしと判定された（資料番号5.3.3.4-04，Listing 16.2.7.2参照）。死亡及びその他の重篤な有害事象はいずれも報告されなかった。有害事象により治験を中止した被験者はいなかった（表 2.7.6.2.11-7参照）。
- ベムペド酸180 mgを反復投与したとき，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，凝固検査，尿検査），バイタルサイン，心電図，及び身体所見に有害事象は認められなかった。

結論：

絶食後にアトルバスタチン80 mg，シンバスタチン40 mg，プラバスタチン80 mg，又はロスバスタチン40 mgを定常状態のベムペド酸と併用投与したとき，スタチンの曝露量が一貫してわずかに増加し，対照投与（スタチン単独投与）に対する試験投与（スタチンとベムペド酸の併用投与）のAUCの幾何平均値の比から，弱い薬物相互作用（1.25倍から2倍未満の増加）が認められた。アトルバスタチン，シンバスタチン，プラバスタチン，又はロスバスタチンを定常状態のベムペド酸と併用投与したときの各被験者でのスタチンの曝露量（AUC及びC_{max}）は，スタチン単独投与時の曝露量の範囲内であった。ベムペド酸180 mgを単独，又はアトルバスタチン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の単回投与と併用して反復投与したときの忍容性は良好であり，安全性上の懸念は認められなかった。ベムペド酸（180 mg/日）を最大耐量のアトルバスタチン，シンバスタチン，プラバスタチン，又はロスバスタチンと併用投与したとき，弱い薬物相互作用が認められたものの，安全性に問題はなく，忍容性は良好であった。これらの結果から，今後の治験では，綿密な安全性モニタリングの下でベムペド酸と最大耐量のスタチンの併用投与が可能であることが示された。

2.7.6.2.12　エゼチミブとの薬物相互作用試験（外国人：1002FDC-049試験，添付資料番号5.3.3.4-05）【参考資料】

2.7.6.2.12.1 試験方法の概略

治験の標題：

A Phase 1, Open-Label Drug-Drug Interaction Study to Assess the Effect of Steady-State Bempedoic Acid on the Single-Dose Pharmacokinetics of Ezetimibe and the Effect of Steady-State Ezetimibe on the Single-Dose Pharmacokinetics of Bempedoic Acid in Healthy Subjects

治験実施医療機関：1施設（米国）

治験期間：

最初の被験者の初回投与日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の観察完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：I

目的：

主目的：

- ベムペド酸180 mgを単独で，又は定常状態のエゼチミブ10 mg/日と併用して単回投与したときの血漿中曝露量を評価する。
- エゼチミブ10 mgを単独で，又は定常状態のベムペド酸180 mg/日と併用して単回投与したときの血漿中曝露量を評価する。

副次的目的：

- 単回投与時のベムペド酸，ESP15228，エゼチミブ，エゼチミブのグルクロン酸抱合体，及び総エゼチミブの血漿中PKパラメータを評価する。
- ベムペド酸，ESP15228，エゼチミブ，エゼチミブのグルクロン酸抱合体，及び総エゼチミブの定常状態での曝露量を評価する。
- ベムペド酸を単独投与，又は定常状態のエゼチミブと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- エゼチミブを単独投与，又は定常状態のベムペド酸と併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法：

本治験は，定常状態のベムペド酸がエゼチミブ単回投与時のPKに及ぼす影響，及び定常状態のエゼチミブがベムペド酸単回投与時のPKに及ぼす影響について評価することを目的とした，第I相，単施設，非盲検，無作為化，2コホート，並行群間試験であった。被験者を以下の2つのコホートのいずれかに無作為に割付け，治験薬を投与した。

Study Day	Cohort 1 (N = 20)[a]	Cohort 2 (N = 20)[b]
Day 1	Bempedoic acid 180 mg	Ezetimibe 10 mg
Days 10-16	Ezetimibe 10 mg once daily	Bempedoic acid 180 mg once daily
Day 17	Ezetimibe 10 mg + bempedoic acid 180 mg	Bempedoic acid 180 mg + ezetimibe 10 mg

Study Day	Cohort 1 (N = 20)[a]	Cohort 2 (N = 20)[b]
Days 18-21	Ezetimibe 10 mg once daily	Bempedoic acid 180 mg once daily

[a] Cohort 1 was designed to evaluate the effects of steady-state ezetimibe on the single-dose pharmacokinetics of bempedoic acid.

[b] Cohort 2 was designed to evaluate the effects of steady-state bempedoic acid on the single-dose pharmacokinetics of ezetimibe.

被験者はDay –1に治験実施医療機関に入院した。最低10時間の絶食後，標準化された食事を摂取する4時間以上前に，被験者にベムペド酸（コホート1）又はエゼチミブ（コホート2）を単回経口投与し，Day 1，2，及び3にPK評価用の一連の血液検体を採取した。被験者はDay 3に治験実施医療機関を退院した後，PK評価用の追加の血液検体を採取するため，Day 4，5，及び6の朝に再度来院した。

エゼチミブ（コホート1）又はベムペド酸（コホート2）の1日1回投与はDay 10に開始し，Day 21まで継続した。すべての治験薬投与は治験実施医療機関で実施した。Day 14，15，及び16の朝，治験薬投与前に，エゼチミブ又はベムペド酸のトラフ濃度を評価するための血液検体を採取した。

被験者はDay 16の午後に治験実施医療機関に再度入院した。Day 17の朝，最低10時間（一晩）の絶食後，標準化された食事を摂取する4時間以上前に，被験者にベムペド酸（コホート1）又はエゼチミブ（コホート2）を単回経口投与し，Day 17，18，及び19にPK評価用の一連の血液検体を採取した。被験者はDay 19に治験実施医療機関を退院した後，PK評価用の追加の血液検体を採取し，エゼチミブ（コホート1）又はベムペド酸（コホート2）の1日1回の投与を受けるため，Day 20及び21の朝に再度来院した。被験者は，Day 22の最終来院時に治験実施計画書に規定したすべての検査・観察を完了した後，本治験への参加を終了した。

被験者数：

目標被験者数：40例（各コホート20例）

登録例数：40例（各コホート20例）

完了例数：38例

解析対象例数：

安全性解析対象集団：40例

PK濃度解析対象集団及びPKパラメータ解析対象集団：39例

対象：健康成人

主な選択基準：

- 健康な男性又は女性
- 同意文書に署名した者
- 年齢が18～60歳の者
- 女性被験者は，妊娠中又は授乳中ではなく，妊娠可能な女性の場合は治験期間中及び治験薬の最終投与から少なくとも30日間，1種類の許容可能な避妊法を使用することに同意する者

- BMIが18～35 kg/m^{2}かつ体重が50 kg超の者

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

被験薬及び対照薬：

剤形：

被験薬：

- ベムペド酸180 mgを含有するフィルムコート錠
- エゼチミブ10 mgを含有する錠剤

対照薬：該当せず

用法及び用量：

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）を単回経口投与した。

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回反復経口投与した。

Day 17

ベムペド酸180 mg及びエゼチミブ10 mgを経口投与した（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回反復経口投与した。

試験投与は，Day 17のエゼチミブ（1日1回投与の8回目）併用下でのベムペド酸の単回投与（コホート1），又はDay 17のベムペド酸（1日1回投与の8回目）併用下でのエゼチミブの単回投与（コホート2）とした。対照投与は，Day 1のベムペド酸（コホート1）又はエゼチミブ（コホート2）の単独単回投与とした。

投与方法：

最低10時間の絶食後に投与した。被験者は，Day 1及び17は治験薬投与後4時間まで，その他の治験薬投与日は治験薬投与後1時間まで絶食を維持した。

投与期間：単回投与（Day 1）及び反復投与（Day 10～21）

評価基準：

薬物動態：

ベムペド酸，ESP15228，エゼチミブ，エゼチミブのグルクロン酸抱合体，及び総エゼチミブに関する以下の単回投与時の血漿中PKパラメータをPKの評価項目とした。

- C_{max}，t_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，$\%AUC_{extrap}$，λz，及び$t_{1/2}$
- CL/F及びV_z/F（親化合物のみ）

安全性：

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12誘導心電図，及び身体所見

統計手法：

被験者数の設定根拠：

本治験では，過去の経験に基づいて同様の試験での一般的な被験者数を設定した。脱落例の補

充を考慮して最大40例（1コホートあたり20例）を組入れることとした。

解析対象：

3つの解析対象集団を定義した。

- 安全性解析対象集団：Day 1にベムペド酸又はエゼチミブを単回投与されたすべての被験者
- PK濃度解析対象集団：Day 1にベムペド酸又はエゼチミブを単回投与されたすべての被験者のうち，少なくとも1つの血漿中薬物濃度が測定された被験者
- PKパラメータ解析対象集団：Day 1にベムペド酸又はエゼチミブを単回投与されたすべての被験者のうち，少なくとも1つのPKパラメータが報告された被験者

ただし，PK濃度解析対象集団及びPKパラメータ解析対象集団については，ベムペド酸，ESP15228，エゼチミブ，エゼチミブのグルクロン酸抱合体，及び総エゼチミブのそれぞれで解析対象集団を定義した。

薬物動態：

実際の採血時間を用いてノンコンパートメント解析を実施し，ベムペド酸，ESP15228，エゼチミブ，エゼチミブのグルクロン酸抱合体，及び総エゼチミブのPKパラメータを算出した。各化合物の血漿中濃度については，該当するPK濃度解析対象集団で，名目上の採血時点別に要約統計量（例数，平均値，SD，CV%，最小値，中央値，及び最大値）を示した。

ベムペド酸，ESP15228，エゼチミブ，エゼチミブのグルクロン酸抱合体，及び総エゼチミブの血漿中PKパラメータについて，該当するPKパラメータ解析対象集団で，要約統計量（例数，平均値，SD，CV%，最小値，中央値，最大値，幾何平均値，及び幾何CV%）を示した。

定常状態のエゼチミブがベムペド酸単回投与時のPKに及ぼす影響については，コホート1の被験者で評価した。コホート1では，エゼチミブが定常状態の被験者に対してベムペド酸を併用し（Day 17，試験投与），併用後に測定されたベムペド酸及びESP15228のPKパラメータを，ベムペド酸を単独投与した際の値（Day 1，対照投与）と比較した。定常状態のベムペド酸がエゼチミブ単回投与時のPKに及ぼす影響については，コホート2の被験者で評価した。コホート2では，ベムペド酸が定常状態の被験者に対してエゼチミブを併用し（Day 17，試験投与），併用後に測定されたエゼチミブ，エゼチミブのグルクロン酸抱合体，及び総エゼチミブのPKパラメータを，エゼチミブを単独投与した際の値（Day 1，対照投与）と比較した。

AUC_{inf}，AUC_{last}，及びC_{max}の自然対数変換値について，投与（ベースライン）を固定効果とし，被験者内の反復評価での誤差の共分散構造に複合対称構造を仮定した混合効果モデルを用いて解析した。平均値の差（試験投与 – 対照投与）とその90% CIをモデル解析により推定し，これらを逆対数変換して幾何平均値の比（試験投与/対照投与）とその90% CIを推定した。この解析はベムペド酸，ESP15228，エゼチミブ，エゼチミブのグルクロン酸抱合体，及び総エゼチミブについて，それぞれ別に実施した。

安全性：

有害事象はMedDRA Version 20.1を用いてSOC及びPTに読替え，投与（ベムペド酸単独投与，エゼチミブ単独投与，及びベムペド酸 + エゼチミブ併用投与）別及びコホート別に発現割合の表を作成した。治験薬の最終投与後30日までに発現したTEAEの発現割合（例数）を集計した。

有害事象と治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definite」，「probable」，「possible」，「unlikely」，「not related」の5分類で判定した。「definite」，「probable」，又は「possible」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。副作用についても，有害事象と同様に発現割合の表を作成した。

バイタルサインの観測値及びベースラインからの変化量は，要約統計量（例数，平均値，SD，中央値，最小値，及び最大値）を用いてコホート別に要約した。臨床検査値，心電図，及び身体所見は，被験者ごとのデータを一覧表に示した。

2.7.6.2.12.2 試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- 本治験には40例が登録され，1:1の比でコホート1又は2に無作為に割付けられた。38例（95.0%）が治験を完了し，2例（5.0%）が治験を中止した（資料番号5.3.3.4-05，Table 5参照）。
- 本治験の被験者集団には男性19例（47.5%）及び女性21例（52.5%）が含まれ，年齢の平均値は39.6歳（範囲：1[redacted]～6[redacted]歳）であった。被験者の人種は主に白人（80.0%）で，ヒスパニック系又はラテン系以外（97.5%）であった。BMIの平均値は27.0 kg/m^2（範囲：19.2～34.3 kg/m^2）であった。ベースライン時の人口統計学的特性に，コホート間で重要な差はなかった（資料番号5.3.3.4-05，Table 7参照）。

薬物動態の結果：

ベムペド酸の薬物動態

ベムペド酸180 mgを定常状態のエゼチミブ10 mg/日との併用（試験投与）又は単独（対照投与）で単回投与したときのベムペド酸及びESP15228の曝露量の比較による薬物相互作用の評価を以下に要約した。

- ベムペド酸の曝露量パラメータ（AUC及びC_{max}）は，定常状態のエゼチミブの影響を受けなかった。AUC_{last}，AUC_{inf}，及びC_{max}の幾何平均の比（試験投与/対照投与）は1.045～1.076であり，3つの曝露パラメータの90% CIはすべて0.8～1.25の範囲内であった。

ETC-1002 Pharmacokinetic Parameter	Geometric LS Means: Bempedoic Acid 180 mg Alone[a] (Reference) (N = 20)	Geometric LS Means: Bempedoic Acid 180 mg + Steady-State Ezetimibe[a] (Test) (N = 19)	Ratio of Geometric LS Means (Test/Reference)	90% CI for Ratio of LS Means
AUC_{last} (h·µg/mL)	201.1	210.0	1.045	1.008 – 1.083
AUC_{inf} (h·µg/mL)	203.4	213.9	1.052	1.015 – 1.090
C_{max} (µg/mL)	13.2	14.2	1.076	0.982 – 1.179

[a] A single oral dose of bempedoic acid 180 mg was taken alone on Day 1 and combined with steady-state ezetimibe (10 mg taken once daily from Day 10 through Day 21) on Day 17.

- ESP15228の曝露量パラメータ（AUC及びC_{max}）は，定常状態のエゼチミブの影響を受け

なかった。AUC_{last}，AUC_{inf}，及びC_{max}の幾何平均の比（試験投与/対照投与）は1.0に近く，3つの曝露パラメータの90% CIはすべて0.8～1.25の範囲内であった。

ESP15228 Pharmacokinetic Parameter	Geometric LS Means: Bempedoic Acid 180 mg Alone[a] (Reference) (N = 20)	Geometric LS Means: Bempedoic Acid 180 mg + Steady-State Ezetimibe[a] (Test) (N = 19)	Ratio of Geometric LS Means (Test/Reference)	90% CI for Ratio of LS Means
AUC_{last} (h·μg/mL)	33.3	34.1	1.023	0.975 – 1.072
AUC_{inf} (h·μg/mL)	34.9	36.1	1.035	0.981 – 1.091
C_{max} (μg/mL)	0.798	0.810	1.015	0.950 – 1.086

[a] A single oral dose of bempedoic acid 180 mg was taken alone on Day 1 and combined with steady-state ezetimibe (10 mg taken once daily from Day 10 through Day 21) on Day 17.

エゼチミブの薬物動態

エゼチミブ10 mgを定常状態のベムペド酸180 mg/日との併用（試験投与）又は単独（対照投与）で単回投与したときのエゼチミブ，エゼチミブのグルクロン酸抱合体，及び総エゼチミブの曝露量の比較による薬物相互作用の評価を以下に要約した。

- エゼチミブを定常状態のベムペド酸と併用投与したとき，単独投与時と比較して，エゼチミブの曝露量（AUC_{last}及びC_{max}）はわずかに（20%以下）増加した。AUC_{last}及びC_{max}の両方で，幾何平均の比（試験投与/対照投与）の90% CIの上限は1.25を上回った。AUC_{inf}についても，パラメータの算出に用いた例数は少なかったものの（13例以下），同様の結果が認められた。

Ezetimibe Pharmacokinetic Parameter	Geometric LS Means: Ezetimibe 10 mg Alone[a] (Reference) (N = 20)	Geometric LS Means: Ezetimibe 10 mg + Steady-State Bempedoic Acid[a] (Test) (N = 19)	Ratio of Geometric LS Means (Test/Reference)	90% CI for Ratio of LS Means
AUC_{last} (h·ng/mL)	55.9	67.1	1.200	1.022 – 1.409
AUC_{inf} (h·ng/mL)	74.2[b]	82.2[c]	1.108	0.854 – 1.438
C_{max} (ng/mL)	2.20	2.56	1.161	0.989 – 1.362

[a] A single oral dose of ezetimibe 10 mg was taken alone on Day 1 and combined with steady-state bempedoic acid (180 mg taken once daily from Day 10 through Day 21) on Day 17.

[b] N = 11 (AUC_{inf} was not estimable for 9 subjects).

[c] N = 13 (AUC_{inf} was not estimable for 7 subjects).

- エゼチミブを定常状態のベムペド酸と併用投与したとき，単独投与時と比較して，エゼチミブのグルクロン酸抱合体のAUC_{last}は約1.7倍に増加し（AUC_{inf}についても同様の結果が認められた），C_{max}は約1.8倍に増加した。3つの曝露量パラメータの幾何平均の比（試験投与/対照投与）の90% CIの上限はすべて1.25を上回った。

Ezetimibe Glucuronide Pharmacokinetic Parameter	Geometric LS Means		Ratio of Geometric LS Means (Test/Reference)	90% CI for Ratio of LS Means
	Ezetimibe 10 mg Alone[a] (Reference) (N = 20)	Ezetimibe 10 mg + Steady-State Bempedoic Acid[a] (Test) (N = 19)		
AUC_{last} (h·ng/mL)	797.1	1320.8	1.657	1.457 – 1.885
AUC_{inf} (h·ng/mL)	903.2[b]	1503.4[b]	1.665	1.458 – 1.901
C_{max} (ng/mL)	53.4	96.1	1.799	1.568 – 2.063

[a] A single oral dose of ezetimibe 10 mg was taken alone on Day 1 and combined with steady-state bempedoic acid (180 mg taken once daily from Day 10 through Day 21) on Day 17.
[b] N = 18.

- エゼチミブを定常状態のベムペド酸と併用投与したとき，単独投与時と比較して，総エゼチミブのAUC_{last}及びAUC_{inf}は1.6倍に増加し，C_{max}は1.8倍に増加した。3つの曝露量パラメータの幾何平均の比（試験投与/対照投与）の90% CIの上限はすべて1.25を上回った。

Total Ezetimibe Pharmacokinetic Parameter	Geometric LS Means		Ratio of Geometric LS Means (Test/Reference)	90% CI for Ratio of LS Means
	Ezetimibe 10 mg Alone[a] (Reference) (N = 20)	Ezetimibe 10 mg + Steady-State Bempedoic Acid[a] (Test) (N = 19)		
AUC_{last} (h·ng/mL)	871.8	1404.0	1.611	1.420 – 1.827
AUC_{inf} (h·ng/mL)	931.8[b]	1484.6[c]	1.593	1.388 – 1.829
C_{max} (ng/mL)	54.6	98.1	1.796	1.569 – 2.057

[a] A single oral dose of ezetimibe 10 mg was taken alone on Day 1 and combined with steady-state bempedoic acid (180 mg taken once daily from Day 10 through Day 21) on Day 17.
[b] N = 19.
[c] N = 18.

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.2.12-1に示した。

表 2.7.6.2.12-1　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Category	Bempedoic Acid Alone[a] (N = 39)	Ezetimibe Alone[a] (N = 40)	Bempedoic Acid + Ezetimibe[b] (N = 38)
Number (%) of subjects with at least 1:			
Adverse event	12 (30.8)	12 (30.0)	9 (23.7)
Adverse event related to bempedoic acid	4 (10.3)	0 (0.0)	3 (7.9)
Adverse event related to ezetimibe	0 (0.0)	6 (15.0)	1 (2.6)
Severe adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal adverse event (death)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Category	Bempedoic Acid Alone[a] (N = 39)	Ezetimibe Alone[a] (N = 40)	Bempedoic Acid + Ezetimibe[b] (N = 38)
Serious adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse event leading to withdrawal	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)
Number of events:			
All adverse events	17	18	13
Related to bempedoic acid	5	0	3
Related to ezetimibe	0	11	2

[a] Exposure ranged from 1 dose to 7 doses (Listing 16.2.5.1 and Listing 16.2.5.2).

[b] Bempedoic acid 180 mg was coadministered with ezetimibe 10 mg on Day 17, either with steady-state ezetimibe (Cohort 1) or steady-state bempedoic acid (Cohort 2). Subjects then received ezetimibe 10 mg alone (Cohort 1) or bempedoic acid 180 mg alone (Cohort 2) on Days 18-21.

Sources: Table 14.3.1.2, Listing 16.2.7.1, Listing 16.2.7.2, Listing 16.2.7.3, Listing 16.2.7.4, Listing 16.2.7.5, Listing 16.2.7.6, Listing 16.2.7.7, and Listing 16.2.7.8.

＜資料番号5.3.3.4-05：Table 22＞

- エゼチミブ又はベムペド酸が定常状態の被験者にベムペド酸 + エゼチミブを併用投与したとき，有害事象の発現割合に増加は認められなかった。有害事象の発現割合は，ベムペド酸 + エゼチミブ併用投与で23.7%（9/38例），ベムペド酸単独投与で30.8%（12/39例），エゼチミブ単独投与で30.0%（12/40例）であった（表 2.7.6.2.12-1参照）。すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。
- ベムペド酸 + エゼチミブ併用投与で最もよく報告された有害事象（2例以上に報告）は，軽度又は中等度の頭痛と軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ULNの2倍未満）であった。頭痛の発現割合は投与間で同程度であり，ベムペド酸 + エゼチミブ併用投与で10.5%（4/38例），ベムペド酸単独投与で12.8%（5/39例），エゼチミブ単独投与で10.0%（4/40例）であった。ベムペド酸 + エゼチミブ併用投与でのアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現割合［5.3%（2/38例）］はエゼチミブ単独投与［5.0%（2/40例）］と同程度であった。ベムペド酸単独投与ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は報告されなかった（資料番号5.3.3.4-05，Table 23参照）。
- AST及び/又はALTの増加は4例で有害事象として報告された（資料番号5.3.3.4-05，Table 23参照）。
  - エゼチミブ単独投与後に2例でAST及びALTの増加が認められた。1例ではDay 8にALTが80 U/L（ULN = 36 U/L），ASTが54 U/L（ULN = 34 U/L）となり，別の1例ではDay 9にALTが48 U/L，Day 8にASTが67 U/Lとなった（資料番号5.3.3.4-05，Listing 16.2.8.3.1A参照）。ALT及びASTの増加は，両被験者ともに，エゼチミブ投与に起因すると判断された。
  - ベムペド酸 + エゼチミブ併用投与後に1例でAST及びALTの増加が認められた。当該被験者ではDay 22にALTが57 U/L（ULN = 36 U/L），ASTが45 U/L（ULN = 34 U/L）となった（資料番号5.3.3.4-05，Listing 16.2.8.3.1A参照）。これらの増加はいずれもエゼチミブ投与に起因すると判断された。

- ベムペド酸 + エゼチミブ併用投与後に1例でALTの増加が認められた。当該被験者ではDay 22にALTが64 U/L（ULN = 36 U/L）となった（資料番号5.3.3.4-05, Listing 16.2.8.3.1A参照）。この増加はベムペド酸投与に起因すると判断された。

- エゼチミブ単独投与後，又はベムペド酸 + エゼチミブ併用投与後に，ULNの3倍を超えるALT又はASTの増加は認められなかった。
- 本治験中に死亡例又は重篤な有害事象は認められなかった。ベムペド酸 + エゼチミブ併用投与後に有害事象のため治験を中止した被験者はいなかった。被験者1例がDay 1のエゼチミブ単回投与後に，軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Day 8で80 U/L, ULN = 36 U/L）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Day 8で54 U/L, ULN = 34 U/L）のため治験を中止した。両事象のエゼチミブ投与との関連性は「possible」と判断された（資料番号5.3.3.4-05，Listing 16.2.8.3.1A及びListing 16.2.7.8参照）。
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査），血圧（収縮期及び拡張期血圧），脈拍数，又は心電図の結果に，ベムペド酸 + エゼチミブ併用投与による有害作用は認められなかった。

結論：

ベムペド酸のPKは，定常状態のエゼチミブ存在下では変化しなかったが，定常状態のベムペド酸存在下でエゼチミブを単回投与した際には，エゼチミブの主要活性代謝物（グルクロン酸抱合体）及び総エゼチミブのAUCが約1.6倍に増加し，C_{max}が1.8倍に増加した。エゼチミブのAUC及びC_{max}の増加は20%以下であった。エゼチミブのグルクロン酸抱合体及び総エゼチミブのAUC及びC_{max}の幾何平均の比（エゼチミブ単独投与に対するベムペド酸 + エゼチミブ併用投与の比）から，ベムペド酸のエゼチミブ代謝に対する弱い阻害作用（1.25倍から2倍未満の増加）が認められた。

本治験でのベムペド酸とエゼチミブの併用投与は，安全で忍容性は良好であった。

本治験の結果は，本治験以降の臨床試験で，用量調節なしにベムペド酸とエゼチミブを併用投与することを支持するものであった。

2.7.6.3　臨床薬力学試験

2.7.6.3.1　QT/QTc評価試験（外国人：1002-022試験，添付資料番号5.3.4.1-01）【参考資料】

2.7.6.3.1.1　試験方法の概略

治験の標題：

A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled, Parallel Design Study to Evaluate the Effect of ETC-1002 on the QT/QTc Interval in Healthy Volunteers

治験実施医療機関：1施設（米国）

治験期間：

最初の被験者のスクリーニング日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の観察完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：I

目的：

主目的：

健康成人男性及び女性を対象に，ベムペド酸240 mg/日を投与したときの心室再分極（QTcF）に対する影響をプラセボとの比較により評価する。

副次的目的：

- ベムペド酸及びESP15228のPKパラメータを評価する。
- ベムペド酸の安全性及び忍容性を評価する。
- モキシフロキサシン（400 mg）を単回経口投与したときのQTcに対する影響を評価する。

治験方法：

本治験は，第I相，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試験で，被験者162例を1:1:1の比で以下の3つの投与群のいずれかに無作為に割付けた（各群54例）。

- ベムペド酸群（投与A）：ベムペド酸240 mgを1日1回反復経口投与（Day 1～9）
- プラセボ群（投与B）：プラセボを1日1回反復経口投与（Day 1～9）
- モキシフロキサシン群（投与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）

ベースラインの心電図測定日であるDay –1に，全被験者にプラセボを投与した。

被験者数：

目標被験者数：162例（各群54例）

登録被験者数：162例

完了例数：160例

解析対象例数：

安全性解析対象集団：162例

PK濃度解析対象集団：60例

PKパラメータ解析対象集団：54例

心電図解析対象集団：162例

PK/PD解析対象集団：60例（6例のデータは品質管理を目的として使用し，PK/PD解析には含めなかった）

対象：健康成人

選択基準：

1) 18歳以上50歳以下の男性又は女性で，BMIが18 kg/m^{2}以上33 kg/m^{2}以下の者
2) 女性被験者は，閉経後2年以上経過している，外科的手術により不妊である，又は2種類の極めて有効な避妊法（治験責任又は分担医師，又はその指名する者の判断による。避妊法の1つはバリア法とする）を実施し，妊娠中又は授乳中ではなく，本治験への登録前の血清妊娠検査の結果が陰性の者
3) 男性又は女性被験者は，スクリーニングから治験薬の最終投与後30日まで2種類の極めて有効な避妊法（治験責任又は分担医師，又はその指名する者の判断による。避妊法の1つはバリア法とする）を実施することに同意する者
4) 病歴，身体所見又は臨床検査結果において臨床的に重大な所見がなく，安定した健康状態（治験責任又は分担医師が評価し，記録する）を有する者
5) 治験におけるすべての活動及び手順を遵守する意思があり，治験の手順を実施する前に文書による同意が得られた者

除外基準：

1) スクリーニング時の心電図検査の結果が判定不能，又はII度又はIII度の房室ブロックを示す異常が認められる，又は以下のうち1つ以上が認められる者：QRS間隔が110 msec超，QTcFが430 msec超（男性）及び450 msec超（女性），PR間隔が200 msec超，心拍数が40 bpm未満，又は治験責任又は分担医師が臨床的に重大であると判断した洞調律以外の何らかの調律（重大な心不整脈を含む）
2) 原因不明の失神，既知のQT延長症候群，心不全，心筋梗塞，狭心症，又は臨床的に重大な臨床検査値異常（低カリウム血症，高カルシウム血症又は低マグネシウム血症を含む）など，トルサード・ド・ポワンツの危険因子の既往を有する者。また，QT延長症候群又はブルガダ症候群の家族歴がある者
3) スクリーニング時又は治験実施医療機関への入院時（Day –2）に，150 mmHg超又は90 mmHg未満の仰臥位での収縮期血圧，又は95 mmHg超又は50 mmHg未満の仰臥位での拡張期血圧が持続している者。血圧の再測定は仰臥位で1回実施可能とし，2回の評価で収縮期血圧又は拡張期血圧のいずれかが規定範囲から外れた場合，血圧異常が持続していると判断し除外した。
4) スクリーニング時又は治験実施医療機関への入院時（Day –2）のバイタルサイン測定において，安静時での心拍数が40 bpm未満又は100 bpm超の者
5) 不安定な心血管疾患又は不整脈を有する者
6) 後天性免疫不全症候群の既往を有する，又はスクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス，C型肝炎ウイルス抗体又はB型肝炎表面抗原の検査結果が陽性である者

7) 以下に定義する臨床検査値異常を有する者：
   a) ALT又はASTが基準値上限の1.2倍超
   b) ヘモグロビンが12.0 g/dL未満（治験責任又は分担医師の判断で再測定を1回実施可能とする）
   c) スクリーニング時のみ，血清クレアチニンが正常値を超えるか，推定クレアチニンクリアランス（Modification of Diet in Renal Disease式を用いて算出）が60 mL/min未満
   d) その他の臨床検査値（ALT，AST，血清クレアチニン及びヘモグロビンを除く）が正常範囲外で，治験責任又は分担医師/治験依頼者が臨床的に重大な異常と判断
8) 尿薬物検査又はアルコール検査の結果が陽性である者
9) 治験薬投与前3週間以内に，ウイルス症候群を含む臨床的に重大な疾患を有する者
10) 妊娠中の女性（又は6ヵ月以内に妊娠を計画している女性）又は授乳中の女性
11) 他の治験薬又は医療機器の試験に参加している，又は他の治験薬を本治験での治験薬投与前30日以内又は当該薬の半減期の5倍以内のいずれか長いほうの期間内に投与された者
12) ベムペド酸の投与歴を有する者
13) 治験薬投与前6ヵ月間のいずれかの時点で，週に20単位超のエタノールを摂取した（1単位のエタノールは，ビール237 mL，ワイン118 mL，又はスピリッツ30 mLに相当する），又はアルコール依存症及び/又は薬物/化学物質乱用の既往を有する者
14) 治験薬投与前14日以内又は半減期の5倍以内の期間（いずれか長いほう）に非ステロイド性抗炎症薬又はスクラルファートを含む処方薬（経口避妊薬及びホルモン補充療法を除く），QT/QTc間隔を延長することが知られている薬剤又はハーブ製剤使用した，又は治験薬投与前7日以内に市販薬，ビタミン剤又はサプリメント（オメガ3フィッシュオイルを含む）を使用した者
15) 治験薬投与前72時間以内に，アルコール，カフェイン又はキサンチンを含有する製品，セビリアオレンジ（サワー），グレープフルーツ又はグレープフルーツジュースを摂取した者
16) タバコ又はニコチン含有製品（例：紙巻きタバコ，葉巻，噛みタバコ，嗅ぎタバコなど）を現在使用している，又は治験薬投与前30日以内に使用した者
17) 治験実施医療機関への入院96時間前（4日前）から治験期間中（最後のフォローアップ来院が完了するまで）に，激しい活動（例：スポーツ）を行った者（予定を含む）
18) 同意文書への署名前60日以内に500 mL超の献血を行った，又は重大な失血があった者
19) 本治験への完全な参加を妨げるか，本治験への遵守に対する懸念となるか，又は被験者に対する安全上の懸念となるような，その他の医学的，心理的又は社会的状態を有すると治験責任又は分担医師又はメディカルモニターが判断した者
20) 治験責任又は分担医師又は治験実施医療機関の被雇用者で，当該治験責任又は分担医師又は治験実施医療機関の指示の下で，本治験又は他の治験に直接関与する者，及び当該被雇用者又は治験責任又は分担医師の家族である者
21) モキシフロキサシンを含む薬剤に対する既知の過敏症を有する者

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

被験薬：

- ベムペド酸：60又は120 mgのベムペド酸を含有する錠剤

対照薬：

- モキシフロキサシン（陽性対照）：オーバーカプセル化した400 mgのモキシフロキサシンを含有する錠剤
- ベムペド酸のプラセボ：ベムペド酸錠に対応するプラセボ
- モキシフロキサシンのプラセボ：オーバーカプセル化したモキシフロキサシン錠に対応するプラセボ

用法及び用量：

Day –1

- プラセボ（ベムペド酸錠に対応するプラセボ及びオーバーカプセル化したモキシフロキサシン錠に対応するプラセボ）を単回経口投与した。

Day 1～9

- ベムペド酸群（投与A）：
  ベムペド酸240 mg（ベムペド酸錠及びオーバーカプセル化したモキシフロキサシン錠に対応するプラセボ）を1日1回反復経口投与（Day 1～9）した。
- プラセボ群（投与B）：
  プラセボ（ベムペド酸錠に対応するプラセボ及びオーバーカプセル化したモキシフロキサシン錠に対応するプラセボ）を1日1回反復経口投与（Day 1～9）した。
- モキシフロキサシン群（投与C）：
  プラセボ（ベムペド酸錠に対応するプラセボ及びオーバーカプセル化したモキシフロキサシン錠に対応するプラセボ）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（オーバーカプセル化したモキシフロキサシン錠及びベムペド酸錠に対応するプラセボ）を単回経口投与（Day 9）した。

投与方法：

Day –1，1及び9では，被験者は，治験薬投与前の少なくとも10時間及び投与後の少なくとも4時間は絶食を維持することとした。

投与期間：10日間

評価項目：

薬力学：

薬力学は連続心臓モニタリングにより評価した。

主要評価項目：

治験薬投与後のdQTcFの平均値に関するベムペド酸群とプラセボ群との差［dQTcF（ベムペド酸群）－dQTcF（プラセボ群）＝ddQTcF］を薬力学の主要評価項目とした。ddQTcFが10 msec以上とならないことを本治験の仮説とした。

副次的評価項目：

- QTcFデータに関するカテゴリカル解析を実施し，以下の基準に該当する被験者の数と割合を投与群別に算出した：
  - いずれかの時点で，QTcFの絶対値が450 msec超，480 msec超又は500 msec超
  - いずれかの時点で，QTcFの投与前（ベースライン）からの変化量が30 msec超又は60 msec超
- ST/T波の形態学的所見に関するベースラインとの比較
- 全時点での，心電図変数（心拍数，RR間隔，PR間隔，QRS間隔，QT間隔，QTcF，及び異常形態），dQTcF及びddQTcF（dQTcFの平均値のモキシフロキサシン群とプラセボ群との差，及びベムペド酸群とプラセボ群との差）に関する解析
- 治験薬投与後のdQTcFの時間推移に関する投与群別のグラフ

薬物動態：

ベムペド酸及びESP15228に関する以下のPKパラメータを，ノンコンパートメント法を用いて算出した：AUC_{0-24}，AUC_{0-t}，C_{max}及びT_{max}

安全性：

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，凝固検査及び尿検査），バイタルサイン，12誘導心電図及び身体所見

統計手法：

目標被験者数の設定根拠：

被験者の約5%が中止・脱落すると想定し，完了例が各投与群50例以上となるよう最大162例を無作為化する計画とした。ベムペド酸群とプラセボ群のdQTcFの差（ddQTcF）が10 msecを超えるという帰無仮説を片側95% CIの上限を用いて棄却するために，検出力が85%以上となるような被験者数を各投与群で設定した。なお，最大治療効果は2 msec，ベムペド酸群とプラセボ群の間でのdQTcFの差のSDは9 msecと仮定した。

解析対象：

- 安全性解析対象集団：無作為割付けされ，治験薬を1回以上投与されたすべての被験者。すべての安全性の解析は安全性解析対象集団を用いて実施した。安全性解析対象集団の被験者は，無作為割付けされた治療にかかわらず，実際の投与群に含めた。
- PK濃度解析対象集団：安全性解析対象集団の被験者のうち，1つ以上の測定可能な濃度値が報告された被験者。PK濃度解析対象集団に含まれるが，測定可能な濃度値が1つの化合物（ベムペド酸又はESP15228）のみである被験者は，データが得られた化合物の解析のみに含めた。
- PKパラメータ解析対象集団：安全性解析対象集団の被験者のうち，1つ以上のPKパラメータが報告された被験者。PKパラメータ解析対象集団に含まれるが，算出されたPKパラメータが1つの化合物（ベムペド酸又はESP15228）のみである被験者は，データが得られた化合物の解析のみに含めた。
- 心電図解析対象集団：安全性解析対象集団の被験者のうち，1つ以上の時点で少なくとも1

組の投与前及び投与後のQTc間隔データが得られたすべての被験者。すべてのデジタル心電図の要約及び解析は，心電図解析対象集団を用いて実施した。

- PK/PD解析対象集団：心電図解析対象集団のすべての被験者のうち，時間を一致させたベムペド酸の血漿中濃度が得られた被験者。

薬力学：

ベムペド酸群とプラセボ群の間でのdQTcFの平均値の差（すなわちddQTcF）をPDの主要評価項目とし，ベムペド酸投与によるQTc間隔延長の可能性を検討した。PDの主要評価項目は，ベースラインのQTcF，治験薬（ベムペド酸又はプラセボ），投与後の心電図評価時点，及び治験薬と投与後の心電図評価時点の交互作用を固定効果，被験者を変量効果としたdQTcFに関する混合効果モデルを用いて評価した。Spatial power law共分散構造（不等間隔の時点用にデザインされた時間依存一次自己回帰共分散）をモデルに使用し，ddQTcFの片側95% CIの上限を用いて主要な統計的比較を実施した。モデルが収束しない場合は，無構造又は複合対称構造の順に用いることとした。投与後の各時点で，ddQTcFの片側95% CIの上限に10 msec以上の値が認められない場合，臨床的に意味のあるQTc間隔延長はないと結論づけた。

副次的解析には以下が含まれた。

- 心電図変数（心拍数，RR間隔，PR間隔，QRS間隔，QT間隔，QTcF，及び異常形態）についての評価
- 感度分析として，dQTcF及びddQTcF（dQTcFの平均値のモキシフロキサシン群とプラセボ群との差）に対する主要解析と同一の混合効果モデルによる評価
- QTcF及びST/T波の形態所見のカテゴリカル解析
- その他の心電図変数（PR間隔，QRS間隔及び心拍数）の基準値に関するカテゴリー別の要約

薬物動態：

特に指定がない限り，症例報告書から収集したデータは記述統計量及びグラフを用いて要約した。連続変数は，被験者数，平均値，SD，中央値，最小値及び最大値を用いて要約した。PKパラメータの要約にはCV%及び幾何平均値を用いた。カテゴリー変数は頻度及び割合を用いて要約した。すべての統計的検定は有意水準5%（$\alpha = 0.05$）の両側検定とした。また，CIを適宜示した。

薬物動態/薬力学：

すべての被験者におけるベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度とddQTcFの関係について，グラフ及び混合効果モデルを用いた解析により評価した。混合効果モデルには，従属変数としてddQTcF，独立変数として対応する血漿中濃度を含めた。混合効果モデルを用いて，観測された血漿中濃度範囲におけるすべての被験者でのddQTcFの予測母集団平均値とその片側95% CIの上限を推定した。血漿中濃度に対するddQTcFの回帰直線の傾きが0に近い場合，QTcFに対する影響はないと判断した。

安全性：

安全性及び忍容性は，有害事象（重篤な有害事象を含む）の要約，臨床検査及びバイタルサイ

ン（観測値及びベースラインからの変化量）の要約，及び臨床的に重要な臨床検査値に基づいて評価した。その他の安全性データは適宜要約した。最終投与後7日までに発現したTEAEの発現割合（例数）を集計した。有害事象と治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definitely related」，「probably related」，「possibly related」，「not related」の4分類で判定した。「definitely related」，「probably related」又は「possibly related」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。なお，治験薬との関連性が判定されなかった場合も副作用とした。

2.7.6.3.1.2　試験結果

(1)　被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の内訳を表 2.7.6.3.1-1に示した。

登録された被験者は162例であった（ベムペド酸群，プラセボ群及びモキシフロキサシン群に各54例）。そのうち160例（98.8%）が治験を完了し，2例（1.2%）が治験を中止した。

表 2.7.6.3.1-1　　被験者の内訳（安全性解析対象集団）

Disposition	ETC-1002 240 mg (N = 54)	Placebo (N = 54)	Moxifloxacin 400 mg (N = 54)	Overall (N = 162)
Number of subjects, n (%)				
Enrolled	54	54	54	162
Completed	53 (98.1)	53 (98.1)	54 (100.0)	160 (98.8)
Discontinued	1 (1.9)	1 (1.9)	0	2 (1.2)
Discontinuation due to, n (%):				
Adverse event	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
Withdrawal by subject	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)

Note: The denominator for percentages was based on the number of enrolled subjects in each treatment and overall.
Source: Table 14 1.1 and Appendix 16.2.1.1
＜資料番号5.3.4.1-01：Table 4＞

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.1-2に示した。

被験者の平均年齢は投与群間で類似していた（ベムペド酸群32.5歳，プラセボ群35.1歳，モキシフロキサシン群36.1歳）。男性の割合（67.3%）は女性（32.7%）よりも高かった。ベムペド酸群及びプラセボ群では，被験者のうち最も多かった人種は白人（いずれも50.0%）で，大半はヒスパニック系又はラテン系以外（それぞれ83.3%及び88.9%）であった。モキシフロキサシン群では，被験者のうち最も多かった人種は黒人又はアフリカ系アメリカ人（44.4%）で，大半はヒスパニック系又はラテン系以外（85.2%）であった。ただし，黒人又はアフリカ系アメリカ人の割合は投与群間で類似していた。平均身長（ベムペド酸群，プラセボ群及びモキシフロキサシン群でそれぞれ171.80，171.51及び169.84 cm，以下同順）及び平均BMI（それぞれ27.4，26.8及び27.1 kg/m^2）は投与群間で類似していた。

表 2.7.6.3.1-2　　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

Parameter Statistic	ETC-1002 240 mg (N = 54)	Placebo (N = 54)	Moxifloxacin 400 mg (N = 54)	Overall (N = 162)
Age (years)				
Mean (SD)	32.5 (9.67)	35.1 (10.27)	36.1 (9.20)	34.6 (9.78)
Median	30.0	36.0	36.0	34.5
Min, Max	1[redacted], 5[redacted]	1[redacted], 5[redacted]	1[redacted], 5[redacted]	19, 50
Weight (kg)				
Mean (SD)	80.65 (13.815)	79.19 (12.928)	78.42 (14.771)	79.42 (13.804)
Median	81.15	79.95	77.85	79.20
Min, Max	5[redacted], 10[redacted]	5[redacted], 10[redacted]	5[redacted], 10[redacted]	52.5, 109.0
Height (cm)				
Mean (SD)	171.80 (9.434)	171.51 (8.913)	169.84 (10.247)	171.05 (9.527)
Median	171.00	170.85	167.25	170.00
Min, Max	15[redacted], 19[redacted]	15[redacted], 19[redacted]	15[redacted], 19[redacted]	152.0, 195.0
Body mass index (kg/m^2)				
Mean (SD)	27.4 (3.49)	26.8 (3.71)	27.1 (3.74)	27.1 (3.63)
Median	28.0	26.0	27.0	27.0
Min, Max	19, 33	20, 33	20, 33	19, 33
Sex, n (%)				
Female	15 (27.8)	15 (27.8)	23 (42.6)	53 (32.7)
Male	39 (72.2)	39 (72.2)	31 (57.4)	109 (67.3)
Race, n (%)				
American Indian or Alaskan Native	1 (1.9)	0	1 (1.9)	2 (1.2)
Asian	1 (1.9)	0	4 (7.4)	5 (3.1)
Black or African American	24 (44.4)	26 (48.1)	24 (44.4)	74 (45.7)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
Other	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.7)	4 (2.5)
White	27 (50.0)	27 (50.0)	22 (40.7)	76 (46.9)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	9 (16.7)	6 (11.1)	8 (14.8)	23 (14.2)
Not Hispanic or Latino	45 (83.3)	48 (88.9)	46 (85.2)	139 (85.8)

Note: The denominator for percentages was based on the number of subjects in the safety population in each treatment and overall with data for the given characteristic.

Source: Table 14.1.2

＜資料番号5.3.4.1-01：Table 5＞

(2) 薬力学

- ベムペド酸を240 mgの用量で投与したとき，QTc間隔の延長は認められなかった。
- 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。

- モキシフロキサシンを投与したときのQTcFには，予測された程度とパターンの変化が認められた。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］の両側90% CIの下限は，Hochberg法による調整後，事前に規定したすべての時点で5 msecを超えていたことから，十分な分析感度が確認された。
- 心拍数の変化はプラセボ群とベムペド酸群で類似しており，臨床的に重大な変化は認められなかった。心拍数はモキシフロキサシン群では緩やかに増加した。
- PR間隔の変化はごくわずかであり，変化量は3つの投与群で同程度であった。
- いずれの投与群でもQRS間隔に大きな影響は認められなかった。
- 投与前及び投与期間中の心電図に関する異常所見（心室再分極に関連する異常所見を含む）の発現割合に，投与群間で不均衡は認められなかった。
- ベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度とddQTcFの関係について，幅広い血漿中濃度範囲で線形モデルを用いて解析したところ，血漿中濃度とddQTcFの回帰直線の傾きは，ベムペド酸ではわずかに正，ESP15228ではわずかに負となった。

(3) 薬物動態

- ベムペド酸240 mgを1日1回9日間反復経口投与したとき，ベムペド酸のC_{max}の平均値はDay 1（17.3352 µg/mL）よりもDay 9（30.4212 µg/mL）のほうが75%高かったが，T_{max}の中央値はDay 1とDay 9で同程度であった。ベムペド酸の総曝露量（AUC_{0-24}）はDay 1（187.72 h*µg/mL）よりもDay 9（465.90 h*µg/mL）のほうが148%大きかった。これらのデータはベムペド酸240 mgを1日1回投与したときのベムペド酸の蓄積と一致していた（資料番号5.3.4.1-01，Table 8参照）。
- ベムペド酸240 mgを1日1回9日間反復経口投与したとき，ESP15228のC_{max}の平均値はDay 1（0.9764 µg/mL）よりもDay 9（3.6225 µg/mL）のほうが271%高かったが，Day 9のC_{max}は親化合物であるベムペド酸の11.9%であった。T_{max}の中央値はDay 1（12.08時間）よりもDay 9（8.08時間）のほうが短かった。ESP15228の総曝露量（AUC_{0-24}）はDay 1（17.30 h*µg/mL）よりもDay 9（69.84 h*µg/mL）のほうが304%大きかったが，Day 9のAUC_{0-24}はベムペド酸の15%であった。これらのデータはベムペド酸240 mgを1日1回投与したときのESP15228の蓄積と一致していた（資料番号5.3.4.1-01，Table 9参照）。
- ベムペド酸及びESP15228のトラフ濃度は，いずれもDay 7，8及び9で同程度であった。

(4) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

Day –1

すべての被験者がプラセボを1回投与された。

Day 1～9

モキシフロキサシン群では，54例（100.0%）がプラセボを8回及びモキシフロキサシン400 mgを1回投与された。プラセボ群では，53例（98.1%）がプラセボを9回投与され，1例（1.9%）がプラセボを5回投与された。ベムペド酸群では52例（96.3%）がベムペド酸240 mgを9回投与され，1例（1.9%）がベムペド酸240 mgを8回投与され，残りの1例（1.9%）がベムペド酸240 mgを3回投与された（資料番号5.3.4.1-01，Table 14.3.5.1参照）。

(b)　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.3.1-3に示した。

有害事象は26例（16.0%），副作用は19例（11.7%）に発現した。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は1例（0.6%）に発現した。

表 2.7.6.3.1-3　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	ETC-1002 240 mg (N = 54) n (%)	Placebo (N = 54) n (%)	Moxifloxacin 400 mg (N = 54) n (%)	Overall (N = 162) n (%)
Subjects with at least 1 TEAE	7 (13.0)	8 (14.8)	11 (20.4)	26 (16.0)
Subjects with a related TEAE	6 (11.1)	5 (9.3)	8 (14.8)	19 (11.7)
Subjects with a severe TEAE	0	0	0	0
Subjects with a serious TEAE	0	0	0	0
Severe with a related serious TEAE	0	0	0	0
Subjects with a TEAE leading to study discontinuation	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
Subjects with a related TEAE leading to study discontinuation	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
Number of TEAEs	15	13	15	43
Number of related TEAEs	12	6	11	29
Number of severe TEAEs	0	0	0	0
Number of serious TEAEs	0	0	0	0
Number of related serious TEAEs	0	0	0	0
Number of TEAEs leading to study discontinuation	0	1	0	1
Number of related TEAEs leading to study discontinuation	0	1	0	1

Note: The denominator for percentages was based on the number of subjects in the safety population in each treatment and overall. Related events included events classified as possibly, probably, and definitely related.

Adverse events were classified according to MedDRA Version 18.0.

Source: Table 14.3.1.1

＜資料番号5.3.4.1-01：Table 10＞

(c)　有害事象

本治験で認められたすべての有害事象を表 2.7.6.3.1-4に示した。

全体では，162例中26例（16.0%）に1件以上の有害事象が発現した。有害事象の発現割合は

プラセボ群（14.8%）又はベムペド酸群（13.0%）よりもモキシフロキサシン群（20.4%）のほうが高かった。ベムペド酸群の1例に認められた中等度の筋力低下を除いて，有害事象の重症度はいずれも軽度であった（資料番号5.3.4.1-01，Table 14.3.1.4参照）。すべての有害事象は治験終了時までに回復した。

(d)　副作用

治験薬との関連性別のすべての有害事象を表 2.7.6.3.1-5に示した。
副作用は19例（11.7%）に報告された。

(e)　死亡，その他の重篤な有害事象

死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった。

(f)　投与中止に至った有害事象

プラセボ群の1例に治験薬の投与中止に至った肝酵素上昇が発現した（資料番号5.3.4.1-01，Table 14.3.1.5参照）。

(g)　臨床検査，バイタルサイン，心電図検査，身体所見

臨床検査値，バイタルサイン，心電図パラメータ，身体所見に臨床的に重要な変動は認められなかった。

(5)　結論

<u>薬力学</u>

- ベムペド酸投与に起因する臨床的に重大なQT間隔延長は認められず，ベムペド酸投与に関連するその他の一貫した心電図変化も認められなかった。
- ベムペド酸を240 mgの用量で投与したとき，QTc間隔の延長は認められなかった。
- 心拍数の変化はプラセボ群とベムペド酸群で類似しており，臨床的に重大な変化は認められなかった。心拍数はモキシフロキサシン群では緩やかに増加した。
- PR間隔の変化はごくわずかであり，変化量は3つの投与群で同程度であった。
- いずれの投与群でもQRS間隔に大きな影響は認められなかった。
- 投与前及び投与期間中の心電図に関する異常所見（心室再分極に関連する異常所見を含む）の発現割合に，投与群間で不均衡は認められなかった。

<u>薬物動態</u>

- ベムペド酸240 mgを経口投与したとき，循環血中にベムペド酸及びその代謝物ESP15228が認められた。
- ベムペド酸及びESP15228のトラフ濃度は，いずれもDay 7，8及び9で同程度であった。
- ベムペド酸のC_{max}の平均値はDay 1（17.3352 µg/mL）よりもDay 9（30.4212 µg/mL）のほうが75%高かった。

- ベムペド酸の総曝露量（AUC_{0-24}）はDay 1（187.72 h*μg/mL）よりもDay 9（465.90 h*μg/mL）のほうが148%大きかった。
- ESP15228のC_{max}の平均値はDay 1（0.9764 μg/mL）よりもDay 9（3.6225 μg/mL）のほうが271%高かった。
- ESP15228の総曝露量（AUC_{0-24}）はDay 1（17.30 h*μg/mL）よりもDay 9（69.84 h*μg/mL）のほうが304%大きかった。

安全性

- 健康成人男性及び女性を対象に本治験を実施した結果，ベムペド酸240 mgを投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.3.1.3　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.3.1-4　　すべての有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term, n (%)	ETC-1002 240 mg (N = 54)	Placebo (N = 54)	Moxifloxacin 400 mg (N = 54)	Overall (N = 162)
Number of subjects with at least 1 TEAE	7 (13.0)	8 (14.8)	11 (20.4)	26 (16.0)
Number of TEAEs	15	13	15	43
耳および迷路障害	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
回転性めまい	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
眼障害	1 (1.9)	1 (1.9)	0	2 (1.2)
眼の異常感	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
眼部不快感	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
胃腸障害	4 (7.4)	0	4 (7.4)	8 (4.9)
腹部不快感	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
腹痛	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
消化不良	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
嚥下障害	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
悪心	1 (1.9)	0	2 (3.7)	3 (1.9)
嘔吐	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.7)	0	3 (5.6)	5 (3.1)
医療機器使用部位反応	2 (3.7)	0	3 (5.6)	5 (3.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
挫傷	0	1 (19)	0	1 (0.6)
臨床検査	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
肝酵素上昇	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.9)	2 (3.7)	1 (1.9)	4 (2.5)
関節痛	0	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (1.2)
筋痙縮	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
筋力低下	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
頚部痛	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
神経系障害	2 (3.7)	1 (1.9)	3 (5.6)	6 (3.7)
平衡障害	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
浮動性めまい	1 (1.9)	0	3 (5.6)	4 (2.5)
頭痛	0	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (1.2)
精神障害	1 (1.9)	1 (1.9)	0	2 (1.2)
歯ぎしり	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
落ち着きのなさ	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	1 (1.9)	3 (5.6)	1 (1.9)	5 (3.1)
月経困難症	1 (1.9)	3 (5.6)	1 (1.9)	5 (3.1)
腟出血	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.9)	1 (1.9)	0	2 (1.2)
咽喉乾燥	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
口腔咽頭痛	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (1.2)
発疹	0	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (1.2)

MedDRA Version 18.0

Note: The denominator for percentages was based on the number of subjects in the safety population in each treatment and overall. Subjects with multiple TEAEs were only counted once within each MedDRA level within each system organ class and preferred term.

Source: Table 14.3.1.2

＜資料番号5.3.4.1-01：Table 11＞

(2) 副作用

表 2.7.6.3.1-5　　治験薬との関連性別のすべての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Relationship	ETC-1002 240 mg (N = 54)	Placebo (N = 54)	Moxifloxacin 400 mg (N = 54)	Overall (N = 162)
Number of Subjects with at least one TEAE	Not Related	1 (1.9)	3 (5.6)	3 (5.6)	7 (4.3)
	Possibly Related	3 (5.6)	2 (3.7)	5 (9.3)	10 (6.2)
	Probably Related	3 (5.6)	3 (5.6)	3 (5.6)	9 (5.6)
	Definitely Related	0	0	0	0
Number of TEAEs	Not Related	3	7	4	14
	Possibly Related	5	3	6	14
	Probably Related	7	3	5	15
	Definitely Related	0	0	0	0
耳および迷路障害	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
	Definitely Related	0	0	0	0
回転性めまい	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
	Definitely Related	0	0	0	0
眼障害	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0
	Probably Related	1 (1.9)	1 (1.9)	0	2 (1.2)
	Definitely Related	0	0	0	0
眼の異常感	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0
	Probably Related	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
	Definitely Related	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Relationship	ETC-1002 240 mg (N = 54)	Placebo (N = 54)	Moxifloxacin 400 mg (N = 54)	Overall (N = 162)
眼部不快感	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0
	Probably Related	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
	Definitely Related	0	0	0	0
胃腸障害	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	2 (3.7)	0	3 (5.6)	5 (3.1)
	Probably Related	2 (3.7)	0	1 (1.9)	3 (1.9)
	Definitely Related	0	0	0	0
腹部不快感	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0
	Probably Related	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
	Definitely Related	0	0	0	0
腹痛	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
	Probably Related	0	0	0	0
	Definitely Related	0	0	0	0
消化不良	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
	Probably Related	0	0	0	0
	Definitely Related	0	0	0	0
嚥下障害	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0
	Probably Related	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
	Definitely Related	0	0	0	0
悪心	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	1 (1.9)	0	2 (3.7)	3 (1.9)
	Probably Related	0	0	0	0
	Definitely Related	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Relationship	ETC-1002 240 mg (N = 54)	Placebo (N = 54)	Moxifloxacin 400 mg (N = 54)	Overall (N = 162)
嘔吐	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
	Definitely Related	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	Not Related	2 (3.7)	0	3 (5.6)	5 (3.1)
	Possibly Related	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0
	Definitely Related	0	0	0	0
医療機器使用部位反応	Not Related	2 (3.7)	0	3 (5.6)	5 (3.1)
	Possibly Related	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0
	Definitely Related	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	Not Related	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
	Possibly Related	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0
	Definitely Related	0	0	0	0
挫傷	Not Related	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
	Possibly Related	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0
	Definitely Related	0	0	0	0
臨床検査	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0
	Probably Related	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
	Definitely Related	0	0	0	0
肝酵素上昇	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0
	Probably Related	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
	Definitely Related	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Relationship	ETC-1002 240 mg (N = 54)	Placebo (N = 54)	Moxifloxacin 400 mg (N = 54)	Overall (N = 162)
筋骨格系および結合組織障害	Not Related	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
	Possibly Related	0	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (1.2)
	Probably Related	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
	Definitely Related	0	0	0	0
関節痛	Not Related	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
	Possibly Related	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
	Probably Related	0	0	0	0
	Definitely Related	0	0	0	0
筋痙縮	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0
	Probably Related	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
	Definitely Related	0	0	0	0
筋力低下	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0
	Probably Related	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
	Definitely Related	0	0	0	0
頚部痛	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
	Probably Related	0	0	0	0
	Definitely Related	0	0	0	0
神経系障害	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (1.9)
	Probably Related	1 (1.9)	0	2 (3.7)	3 (1.9)
	Definitely Related	0	0	0	0
平衡障害	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0
	Probably Related	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
	Definitely Related	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Relationship	ETC-1002 240 mg (N = 54)	Placebo (N = 54)	Moxifloxacin 400 mg (N = 54)	Overall (N = 162)
浮動性めまい	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	1 (1.9)	0	1 (1.9)	2 (1.2)
	Probably Related	0	0	2 (3.7)	2 (1.2)
	Definitely Related	0	0	0	0
頭痛	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
	Probably Related	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
	Definitely Related	0	0	0	0
精神障害	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0
	Probably Related	1 (1.9)	1 (1.9)	0	2 (1.2)
	Definitely Related	0	0	0	0
歯ぎしり	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0
	Probably Related	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
	Definitely Related	0	0	0	0
落ち着きのなさ	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	0	0	0	0
	Probably Related	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
	Definitely Related	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	Not Related	1 (1.9)	3 (5.6)	1 (1.9)	5 (3.1)
	Possibly Related	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0
	Definitely Related	0	0	0	0
月経困難症	Not Related	1 (1.9)	3 (5.6)	1 (1.9)	5 (3.1)
	Possibly Related	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0
	Definitely Related	0	0	0	0

System Organ Class Preferred Term	Relationship	ETC-1002 240 mg (N = 54)	Placebo (N = 54)	Moxifloxacin 400 mg (N = 54)	Overall (N = 162)
腟出血	Not Related	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
	Possibly Related	0	0	0	0
	Probably Related	0	0	0	0
	Definitely Related	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	1 (1.9)	1 (1.9)	0	2 (1.2)
	Probably Related	0	0	0	0
	Definitely Related	0	0	0	0
咽喉乾燥	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
	Probably Related	0	0	0	0
	Definitely Related	0	0	0	0
口腔咽頭痛	Not Related	0	0	0	0
	Possibly Related	1 (1.9)	0	0	1 (0.6)
	Probably Related	0	0	0	0
	Definitely Related	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	Not Related	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
	Possibly Related	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
	Probably Related	0	0	0	0
	Definitely Related	0	0	0	0
発疹	Not Related	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
	Possibly Related	0	0	1 (1.9)	1 (0.6)
	Probably Related	0	0	0	0
	Definitely Related	0	0	0	0

MedDRA Version 18.0

The denominator for percentages is based on the number of subjects in the Safety population in each treatment and overall.

Subjects with multiple AEs are only counted once within each MedDRA level using the most related category.

＜資料番号5.3.4.1-01：Table 14.3.1.3＞

2.7.6.3.2　反復投与試験（20 mg，60 mg，100 mg，120 mg）（外国人：1002-002試験，添付資料番号5.3.4.1-02）【参考資料】

2.7.6.3.2.1　試験方法の概略

治験の標題：

A multiple ascending dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ETC-1002 in subjects with mild dyslipidemia

治験実施医療機関：1施設（米国）

治験期間：

最初の被験者の無作為割付日：2010年4月20日

最後の被験者の最終観察日：2010年10月2日

開発のフェーズ：I

目的：

主目的：

軽度脂質異常症患者にベムペド酸を反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次的目的：

軽度脂質異常症患者にベムペド酸を反復経口投与したときのベムペド酸及びその代謝物ESP15228のPKプロファイルを明らかにし，ベムペド酸のPD評価項目の変化量を測定する。

治験方法：

本治験は，単施設，無作為化，二重盲検（ただし，治験依頼者は非盲検），プラセボ対照，用量漸増，反復投与試験であり，4つのコホートとそれに続く任意の5番目のコホートを用いて実施した。同意文書に署名した被験者を無作為化前28日以内にスクリーニングした。コホート1～4では，各コホート8例の被験者を3:1の比で実薬又はプラセボに無作為に割付け，ベムペド酸20，60，100，120 mg又はプラセボを1日1回14日間投与した。安全性，忍容性及びPKデータが許容可能な場合に用量漸増することとし，明確に定義した中止基準［事前に定義した曝露量の上限（$AUC_{0\text{-}24}$がベムペド酸とESP15228の合計で200 μg*h/mL）を含む］に従って実施した。コホート5では，21例の被験者を3:1の比でベムペド酸120 mg又はプラセボの1日1回28日間投与に無作為に割付けた。

コホート1～4の被験者は，初回投与日の前日から最終投与後24時間まで15泊（Day –1～Day 15の朝）治験実施医療機関に入院し，Day 17及びDay 22の朝にPK用検体の採取及び安全性モニタリングのために治験実施医療機関に来院した。コホート5の被験者は，初回投与日の前々日から初回投与後2時間まで2泊（Day –2～Day 1の朝）入院した後，投与終了時に，最終投与日の前日から最終投与後24時間まで1泊（Day 27～Day 28の夕方）再入院した。被験者は，試験期間中のPK用検体の採取及び安全性モニタリングのために，Day 4，8，15，22及び35の朝に治験実施医療機関に来院した。コホート5の被験者については，生活に制限を設けずに2回にわたって（Day –1及びDay 28），高脂肪食摂取後に脂質パラメータを測定した後，血液検体を1時間ごとに8時間採取した。

臨床検査で安全性用の血液検体は，コホート1～4ではスクリーニング時，Day –1，4，8，15及

び試験終了時に，コホート5ではスクリーニング時，Day –2，4，8，15，22，27及び試験終了時に採取した。PKパラメータ用の検体は，コホート1～4ではDay 1（投与後4時間及び8時間），Day 2，4及び6（トラフ時のみ），Day 8（トラフ時及び投与後4時間），Day 11（トラフ時），Day 14（トラフ時，投与後0.5，1，2，3，4，6，8及び12時間），Day 15，17及び22（朝）に，コホート5ではDay 4，8，15，22及び28（トラフ時のみ）に採取した。任意での尿中濃度測定用の尿検体は，コホート1～4でDay 14に24時間採取した。バイタルサインは，コホート1～4ではスクリーニング時，Day 1～15（連日）及び試験終了時に，コホート5ではスクリーニング時，Day 1，4，8，15，22，28及び試験終了時に測定した。浮腫及び腹囲の測定値は，投与期開始時及び終了時に評価した。心電図は，コホート1～4ではスクリーニング時，Day 1（ベースライン2回，投与後4時間及び8時間），Day 8（投与後4時間），Day 14（トラフ時，投与後4時間及び8時間）及びDay 15（トラフ時）に，コホート5ではスクリーニング時，Day 1（ベースライン2回），Day 4（トラフ時），Day 8（トラフ時），Day 22（トラフ時）及びDay 28（午後6時以降の夕方）に測定した。

被験者数：

目標被験者数：コホート1～4で32例［各コホート8例（ベムペド酸群6例，プラセボ群2例）］，コホート5で24例（ベムペド酸群18例，プラセボ群6例）

解析時の被験者数（組入れ例）：コホート1～4で32例［各コホート8例（ベムペド酸群6例，プラセボ群2例）］，コホート5で21例（ベムペド酸群15例，プラセボ群6例）

主な選択基準：

軽度脂質異常症を有する18歳以上の男性及び女性。コホート1～4の被験者は，ベースラインのLDL-Cが100～160 mg/dLである者とした。コホート5の被験者は，ベースラインのLDL-Cが100～160 mg/dL及び空腹時TGが100～400 mg/dLである者とした。

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

被験薬：ベムペド酸20 mg及び結晶セルロース100 mgを含有するゼラチンカプセル

対照薬：結晶セルロース120 mgを含有するゼラチンカプセル

用法及び用量：

コホート1～4では，ベムペド酸20，60，100，120 mg又はプラセボを1日1回14日間経口投与し，コホート5では，ベムペド酸120 mg又はプラセボを1日1回28日間経口投与した。

投与方法：

一晩絶食した後に約450 mLの水とともにベムペド酸カプセル又はプラセボを投与した。

投与期間：

本治験に組入れた被験者の治験参加期間は，コホート1～4が約50日間［スクリーニング期（Day –28～–1），14日間の投与期及び7日間の追跡調査期］，コホート5が約63日間［スクリーニング期（Day –28～–1），28日間の投与期及び7日間の追跡調査期］であった。

評価項目：

薬物動態：

バリデーションされたLC-MS/MS法を用いて血漿検体を分析し，ベムペド酸及びその活性代謝

物ESP15228の濃度を測定した。個々の被験者について，WinNonlin® Professional（Version 5.3）を用いてノンコンパートメント法により，定常状態における各化合物の以下のPKパラメータを算出した：$C_{ss,max}$，$C_{ss,min}$，$C_{ss,avg}$，$AUC_{ss,0-24}$，t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F，$AUC_{ss,0-24}$に基づくベムペド酸に対するESP15228の代謝比。

薬力学的作用：

空腹時TC，空腹時LDL-C算出値，空腹時HDL-C，空腹時及び食後TG，空腹時及び食後FFA，空腹時hs-CRPのベースラインからの変化率

安全性：

有害事象，身体所見，バイタルサイン，体重，浮腫の測定（水置換法及び足部周径），腹囲，心電図検査及び臨床検査

統計手法：

被験者数の設定根拠：

コホート1～4の総被験者数は，漸増用量での反復投与試験で使用される一般的な被験者数に基づき32例とした。コホート5の総被験者数は，第II相試験開始前の追加データの収集に使用される一般的な被験者数に基づき約24例とした。これらの被験者数は，本治験の主要目的を適切に達成するのに十分であると考えられるが，仮説検定の基準に基づいたものではない。

解析対象：

以下の4つの解析対象集団を定義した。

- 安全性解析対象集団：治験薬を1回以上投与されたすべての被験者
- PK濃度解析対象集団：無作為割付けされ，ベムペド酸を1回以上投与された被験者のうち，1つ以上のPK濃度データが得られたすべての被験者
- PKパラメータ解析対象集団：無作為割付けされ，ベムペド酸を1回以上投与された被験者のうち，1つ以上のPKパラメータが得られたすべての被験者（注意：コホート5ではPKパラメータの算出なし）
- PD解析対象集団：無作為割付けされ，治験薬を1回以上投与された被験者のうち，ベースライン後に1つ以上のPD測定値が得られたすべての被験者

薬物動態/薬力学的作用：

血漿中濃度及びPKパラメータは，記述統計量（例数，平均値，最小値，中央値，最大値，SD，CV%及び幾何平均値）を用いて要約し，一覧にした。PD評価項目の観測値，ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率は，投与群及びベースライン後の測定時点別に前述の記述統計量を用いて要約した。

安全性：

安全性の結果は，記述統計量を用いて要約し，一覧に示した。治験薬の初回投与後から最終投与後30日までに発現した有害事象（TEAE）の発現割合（例数）を集計した。有害事象名はMedDRA Version 12.1を用いて読替えた。有害事象と治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definite」，「probable」，「possible」，「not related」の4分類で判定した。「definite」，「probable」，「possible」又は「missing」と報告された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。

2.7.6.3.2.2　試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- コホート5の1例を除くすべての被験者が治験を完了した。コホート5の1例（ベムペド酸群）は，通院に関する問題が解決できないため，Day 19に治験責任又は分担医師により治験を中止された。
- コホート1～4では，計32例（ベムペド酸群：24例，プラセボ群：8例）の被験者が組入れられた。全被験者が1回以上の治験薬の投与を受け，安全性解析対象集団に採用された。ベムペド酸の投与を受け，1回以上のPK評価を受けた24例がPK濃度解析対象集団及びPKパラメータ解析対象集団に採用された。また，全被験者（32例）がPD解析対象集団に採用された。治験を中止した被験者はいなかった（資料番号5.3.4.1-02，Table 3参照）。
- コホート5では，計21例（ベムペド酸群：15例，プラセボ群：6例）の被験者が組入れられた。全被験者（21例）が安全性解析対象集団に採用された。ベムペド酸の投与を受け，1回以上のPK評価を受けた15例がPK濃度解析対象集団に採用され，全被験者（21例）がPD解析対象集団に採用された（資料番号5.3.4.1-02，Table 4参照）。
- 被験者の大部分は男性（91%）及び白人（87%）であった。年齢の範囲は2[redacted]～5[redacted]歳，BMIの平均値は28 kg/m^{2}であった（資料番号5.3.4.1-02，Table 14.1.2.3参照）。

薬物動態/薬力学的作用の結果：

ベムペド酸は速やかに吸収され，t_{max}の中央値はベムペド酸が4時間未満（範囲：1～6時間），代謝物ESP15228が6時間（範囲：3～8時間）であった。ベムペド酸及びESP15228の$C_{ss,\,max}$は用量に比例して増加した。しかしながら，全身曝露量（$AUC_{ss,\,0\text{-}24}$）は，用量比を若干上回って増加した。ベムペド酸の$t_{1/2}$の幾何平均値は15.81～23.72時間であった。ESP15228の全身曝露量はベムペド酸の20.41%～40.96%に相当し，最低用量で最も割合が高かった。ESP15228の$t_{1/2}$の幾何平均値はベムペド酸より若干長く，19.93～33.21時間であった。ESP15228の血漿中曝露量（$C_{ss,\,max}$及び$AUC_{ss,\,0\text{-}24}$）は用量増加に伴い増加した（資料番号5.3.4.1-02，Table 7及びTable 8参照）。

PD解析の結果から，空腹時LDL-Cに対する用量に関連した一貫した作用が認められ，コホート1～4のベムペド酸60，100及び120 mg/日群では，プラセボ群及びベースラインの値と比較してLDL-Cが低下した。コホート5のベムペド酸群でもプラセボ群及びベースラインの値と比較してLDL-Cが低下した。ベムペド酸群ではhs-CRPの低下も認められたが，個々の被験者の反応に大きなばらつきが認められた。その他の空腹時脂質パラメータ（HDL-C及びTG）には一貫した又は用量に関連した作用は認められなかった。また，特定の空腹時脂質パラメータ及びその他のバイオマーカー又は食後脂質パラメータの評価では一貫した作用は認められなかった。

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.3.2-1（コホート1～4）及び表 2.7.6.3.2-2（コホート5）に示した。

表 2.7.6.3.2-1　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）：コホート1～4

Parameter	ETC-1002 Dose (mg), n (%)					
	20 (N = 6)	60 (N = 6)	100 (N = 6)	120 (N = 6)	Placebo (N = 8)	Total (N =32)
TEAEs	2	5	5	5	1	18
Subjects with at Least 1 TEAE	2 (33.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (12.5)	10 (31.3)
Subjects with at Least 1 Serious TEAE	0	0	0	0	0	0
Maximum Severity						
Mild	2 (33.3)	3 (50.0)	0	1 (16.7)	1 (12.5)	7 (21.9)
Moderate	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (9.4)
Severe	0	0	0	0	0	0
Strongest Relationship to Study Medication						
All AEs						
Not Related	1 (16.7)	4 (66.7)	0	1 (16.7)	0	6 (18.8)
Related	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (12.5)	4 (12.5)
Possible	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (12.5)	4 (12.5)
Probable	0	0	0	0	0	0
Definite	0	0	0	0	0	0
Most Extreme Action Taken with Study Medication						
None	2 (33.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (12.5)	10 (31.3)
Interruption	0	0	0	0	0	0
Modification	0	0	0	0	0	0
Discontinuation	0	0	0	0	0	0
Most Extreme Outcome						
Resolved	2 (33.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (12.5)	10 (31.3)
Resolved with Sequelae	0	0	0	0	0	0
Not Resolved	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0
Fatal	0	0	0	0	0	0

Source: Table 14.3.1.1.1
＜資料番号5.3.4.1-02：Table 9＞

表 2.7.6.3.2-2　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）：コホート5

Parameter	ETC-1002 120 mg (N = 15)	Placebo (N = 6)	Total (N = 21)
TEAEs	15	7	22
Subjects with at Least 1 TEAE	8 (53.3)	3 (50.0)	11 (52.4)
Subjects with at Least 1 Serious TEAE	0	0	0
Maximum Severity			
Mild	4 (26.7)	1 (16.7)	5 (23.8)
Moderate	3 (20.0)	2 (33.3)	5 (23.8)
Severe	1 (6.7)	0	1 (4.8)
Strongest Relationship to Study Medication			
All AEs			
Not Related	3 (20.0)	1 (16.7)	4 (19.0)
Related	5 (33.3)	2 (33.3)	7 (33.3)
Possible	5 (33.3)	2 (33.3)	7 (33.3)
Probable	0	0	0
Definite	0	0	0
Most Extreme Action Taken with Study Medication			
None	8 (53.3)	3 (50.0)	11 (52.4)
Interruption	0	0	0
Modification	0	0	0
Discontinuation	0	0	0
Most Extreme Outcome			
Resolved	8 (53.3)	3 (50.0)	11 (52.4)
Resolved with Sequelae	0	0	0
Not Resolved	0	0	0
Unknown	0	0	0
Fatal	0	0	0

Source: Table 14.3.1.1.2
＜資料番号5.3.4.1-02：Table 10＞

- コホート1～4では，有害事象はベムペド酸群の9例に17件，プラセボ群の1例に1件認められた。有害事象の発現割合はベムペド酸60 mg群で最も高かった（66.7%）。ベムペド酸群で最も発現割合が高かった有害事象は頭痛であった。副作用は，ベムペド酸群の3例（12.5%），プラセボ群の1例（12.5%）に認められた（表 2.7.6.3.2-1参照）。報告された副作用は，ベムペド酸群では食欲減退，異常な夢，筋痙縮及び頭痛，プラセボ群では悪心であった。すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であり，試験終了時までに回復した。
- コホート5では，有害事象はベムペド酸群の8例に15件，プラセボ群の3例に7件認められた。有害事象の発現割合はベムペド酸群で53.3%，プラセボ群で50.0%と同程度であった。ベムペド酸群で最も発現割合が高かった有害事象は背部痛であった。副作用は各群の33.3%に発現した（表 2.7.6.3.2-2参照）。報告された副作用は，ベムペド酸群では食欲減

退，腹部膨満，無力症及び頭痛，プラセボ群では鼓腸及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。1件の重度の背部痛（ベムペド酸群）を除くすべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。有害事象はいずれも試験終了時までに回復した。

- 死亡，重篤な有害事象又は有害事象による中止は認められなかった。
- 本治験中に認められた臨床検査値の異常は，基準値範囲からわずかに外れているか，ベースラインからほとんど変化していないか，見かけ上の異常で本質的に意味のあるものではなかった。バイタルサイン，身体所見，体重，浮腫の測定値，腹囲又は心電図に関して，顕著な又は用量に関連した所見は認められなかった。

結論：

- 本治験により，男性及び女性の軽度脂質異常症患者に対するベムペド酸の最長4週間の反復経口投与は，120 mgまでの用量で安全で忍容性は良好であることが確認された。本治験の結果から臨床的に意味があると考えられる安全性シグナルは特定されなかった。
- 空腹時に投与したときのベムペド酸の吸収は良好であった。ベムペド酸及びESP15228の$t_{1/2}$から，1日1回投与が支持された。血漿中曝露量は用量増加に伴い増加した。
- 有効性の予備的な評価では，ベムペド酸の投与により用量依存的な空腹時LDL-C値の低下が一貫して示された。

2.7.6.3.3　反復投与試験（140 mg，180 mg，220 mg）（外国人：1002-004試験，添付資料番号5.3.4.1-03）【参考資料】

2.7.6.3.3.1　試験方法の概略

治験の標題：

A multiple ascending dose study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ETC-1002 doses above 120 mg/day in healthy subjects

治験実施医療機関：1施設（米国）

治験期間：

最初の被験者の無作為割付日：2011年10月25日

最後の被験者の最終観察日：2012年1月26日

開発のフェーズ：I

目的：

主目的：

健康被験者に120 mg/日を超えるベムペド酸を反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次的目的：

健康被験者を対象として，ベムペド酸及びその代謝物ESP15228のPKプロファイルを評価する。

三次的目的：

健康被験者を対象として，PD評価項目（空腹時TC，LDL-C算出値，HDL-C，TG，FFA，グルコース及びhs-CRP）の変化量を測定する。

治験方法：

本治験は，単施設，無作為化，二重盲検（ただし，治験依頼者は非盲検），プラセボ対照，用量漸増，反復投与試験であり，4つの漸増コホートを用いる計画であった。同意文書に署名した被験者を無作為化前4～28日以内にスクリーニングした。計画した各コホートに8例の被験者を3:1の比で実薬又はプラセボに無作為に割付け，ベムペド酸140，180，220 mg又はプラセボを1日1回14日間投与した。安全性，忍容性及びPKデータが許容可能な場合に用量漸増することとし，明確に定義した中止基準［事前に定義した曝露量の上限（AUC_{0-24}がベムペド酸とESP15228の合計で400 μg*h/mL）］に従って実施した。コホート3の被験者が事前に定義した曝露量の上限に到達したため，コホート4（260 mg）の開始前に本治験を中止した。

被験者は，初回投与日の前日から最終投与後24時間まで15泊（Day –1～Day 15の朝）治験実施医療機関に入院し，Day 17及びDay 22の朝にPK用検体の採取及び安全性モニタリングのために治験実施医療機関に来院した。臨床検査で安全性用の血液検体は，スクリーニング時，Day –1，4，8，15及び試験終了時に採取した。PKパラメータ用の検体は，Day 1（投与後4時間及び8時間），Day 2，4及び6（トラフ時のみ），Day 8（トラフ時及び投与後4時間），Day 11（トラフ時），Day 14（トラフ時，投与後0.5，1，2，3，4，6，8及び12時間），Day 15，17及び22（朝）に採取した。バイタルサインは，スクリーニング時，Day 1～15（連日）及び試験終了時に測定した。浮腫及び腹囲の測定値は，Day 1及びDay 15に評価した。心電図は，スクリーニング時，

Day 1（ベースライン2回，投与後4時間及び8時間），Day 8（投与後4時間），Day 14（トラフ時，投与後4時間及び8時間）及びDay 15（トラフ時）に測定した。

被験者数：

目標被験者数：コホート1～4で32例［各コホート8例（ベムペド酸群6例，プラセボ群2例）］

解析時の被験者数（組入れ例）：コホート1～3で24例［各コホート8例（ベムペド酸群6例，プラセボ群2例）］

主な選択基準：

18～60歳の健康な男性及び女性。BMIが18～32 kg/m^{2}かつ体重が50 kg超である者。女性被験者は，不妊手術を受けている又は自然閉経後である者とした。また，不妊手術を受けている者は，妊娠検査で陰性であること，かつ妊娠中又は授乳中でないことを要件とした。

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

被験薬：ベムペド酸20 mg及び結晶セルロース100 mgを含有するゼラチンカプセル

対照薬：結晶セルロース120 mgを含有するゼラチンカプセル

用法及び用量：

コホート1～3において，ベムペド酸140，180，220 mg又はプラセボを1日1回14日間経口投与した。

投与方法：

一晩絶食した後，午前8時頃に約450 mLの水とともにベムペド酸カプセル又はプラセボを投与し，治験薬投与後に更に2時間絶食した。

投与期間：

本治験に組入れた被験者の治験参加期間は，約50日間［スクリーニング期（Day –28～–1），14日間の投与期及び7日間の追跡調査期］であった。

評価項目：

薬物動態：

バリデーションされたLC-MS/MS法を用いて血漿検体を分析し，ベムペド酸及びその活性代謝物ESP15228の濃度を測定した。個々の被験者について，WinNonlin® Professional（Version 5.3）を用いてノンコンパートメント法により，定常状態における各化合物の以下のPKパラメータを算出した：$C_{ss,\,max}$，$C_{ss,\,min}$，$C_{ss,\,avg}$，$AUC_{ss,\,0\text{-}24}$，t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F，$AUC_{ss,\,0\text{-}24}$に基づくベムペド酸に対するESP15228の代謝比。

薬力学的作用：

空腹時脂質パラメータ（TC，LDL-C算出値，HDL-C及びTG），グルコース及びその他のバイオマーカー［特定の空腹時脂質パラメータ（FFA）］及びその他の特定のバイオマーカー（hs-CRP，インスリン，ホモシステイン，アディポネクチン，トロポニンT及び尿中微量アルブミン）の実測値，ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率

安全性：

有害事象，身体所見，バイタルサイン，体重，浮腫の測定（水置換法及び足部周径），腹囲，心電図検査及び臨床検査

統計手法：

被験者数の設定根拠：

総被験者数は，漸増用量での反復投与試験で使用される一般的な被験者数に基づき約32例とした。これらの被験者数は，本治験の主要目的を適切に達成するのに十分であると考えられるが，仮説検定の基準に基づいたものではない。

解析対象：

以下の4つの解析対象集団を定義した。

- 安全性解析対象集団：治験薬を1回以上投与されたすべての被験者
- PK濃度解析対象集団：無作為割付けされ，ベムペド酸を1回以上投与された被験者のうち，1つ以上のPK濃度データが得られたすべての被験者
- PKパラメータ解析対象集団：無作為割付けされ，ベムペド酸を1回以上投与された被験者のうち，1つ以上のPKパラメータが得られたすべての被験者
- PD解析対象集団：無作為割付けされ，治験薬を1回以上投与された被験者のうち，ベースライン後に1つ以上のPD測定値が得られたすべての被験者

薬物動態/薬力学的作用：

血漿中濃度及びPKパラメータは，記述統計量［例数，平均値，最小値，中央値，最大値，SD，CV%及び幾何平均値（95% CI）］を用いて要約し，一覧にした。PD評価項目の観測値，ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率は，投与群及びベースライン後の測定時点別に前述の記述統計量を用いて要約した。

安全性：

安全性の結果は，記述統計量を用いて要約し，一覧に示した。治験薬の初回投与後から最終投与後30日までに発現した有害事象（TEAE）の発現割合（例数）を集計した。有害事象名はMedDRA Version 12.1を用いて読替えた。有害事象と治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definite」，「probable」，「possible」，「not related」の4分類で判定した。「definite」，「probable」，「possible」又は「missing」と報告された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。

2.7.6.3.3.2　試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- すべての被験者が治験を完了した。被験者の大部分は男性（92%）及び白人（83%）であった。年齢の範囲は2[redacted]～5[redacted]歳，BMIの平均値は26 kg/m^{2}であった（資料番号5.3.4.1-03，Table 3参照）
- 計24例（ベムペド酸群：18例，プラセボ群：6例）の被験者が組入れられた。全被験者が1回以上の治験薬投与を受け，安全性解析対象集団に採用された。ベムペド酸の投与を受け，1回以上のPK評価を受けた18例全員が血漿中PK濃度解析対象集団及び血漿中PKパラメータ解析対象集団に採用された。また，全被験者（24例）がPD解析対象集団に採用された。治験を中止した被験者はいなかった（資料番号5.3.4.1-03，Table 2参照）。

薬物動態/薬力学的作用の結果：

ベムペド酸は速やかに吸収され，t_{max}の中央値はベムペド酸が3.5時間以内（範囲：2～8時間），代謝物ESP15228が7時間以内（範囲：2～12時間）であった。ベムペド酸の$C_{ss, max}$の幾何平均値は本治験で検討した用量範囲で用量比例的に増加した。ベムペド酸の全身曝露量（$AUC_{ss, 0-24}$）の幾何平均値は用量比を若干上回って増加した。ベムペド酸の$t_{1/2}$の幾何平均値は19.240～26.482時間であった。ESP15228の$t_{1/2}$の幾何平均値はベムペド酸より長く，28.775～33.282時間であった。ESP15228の血漿中曝露量（$C_{ss, max}$及び$AUC_{ss, 0-24}$）の幾何平均値は用量比例的に増加した。ESP15228の全身曝露量はベムペド酸の17.748%～21.917%に相当した（資料番号5.3.4.1-03, Table 4及びTable 5参照）。ETC-1002及びESP15228の曝露量は，Day 8～14の平均トラフ（投与前）濃度が同程度であったことから，Day 8までに定常状態に到達したと考えられた。

PD解析の結果から，空腹時LDL-C及びTCに対して用量に関連した作用が認められた。その他の空腹時脂質パラメータ（HDL-C及びTG），特定の空腹時脂質パラメータ及びその他のバイオマーカーには一貫した又は用量に関連した作用は認められなかった。

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.3.3-1に示した。

表 2.7.6.3.3-1　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Parameter	140 (N = 6)	180 (N = 6)	220 (N = 6)	Placebo (N = 6)
TEAEs	4	6	4	4
Subjects with at Least 1 TEAE	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	3 (50.0)
Subjects with at Least 1 Serious TEAE	0	0	0	0
Maximum Severity				
Mild	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)
Moderate	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)
Severe	0	0	0	1 (16.7)
Strongest Relationship to Study Medication				
All AEs				
Not Related	2 (33.3)	3 (50.0)	4 (66.7)	2 (33.3)
Related	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Possible	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Probable	0	0	0	0
Definite	0	0	0	0
Most Extreme Action Taken with Study Medication				
None	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	3 (50.0)
Interruption	0	0	0	0
Modification	0	0	0	0
Discontinuation	0	0	0	0
Most Extreme Outcome				
Resolved	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	3 (50.0)
Resolved with Sequelae	0	0	0	0
Not Resolved	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0

Parameter	140 (N = 6)	180 (N = 6)	220 (N = 6)	Placebo (N = 6)
Fatal	0	0	0	0

Source Table 14.3.1.1
＜資料番号5.3.4.1-03：Table 6＞

- 有害事象は，ベムペド酸群では10例に14件，プラセボ群では3例に4件認められた。有害事象の発現割合はベムペド酸220 mg群で最も高かった（66.7%）（表 2.7.6.3.3-1参照）。ベムペド酸群で最も発現割合が高かった有害事象は鼻咽頭炎であった。副作用は，2例（ベムペド酸群140 mg群及びプラセボ群各1例）に認められた（資料番号5.3.4.1-03, Table 14.3.1.3参照）。報告された副作用は，ベムペド酸群では下痢及び口内乾燥，プラセボ群では傾眠であった。プラセボ群で報告された重度の頭痛を除くすべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。有害事象はいずれも試験終了時までに回復した。
- 死亡，重篤な有害事象又は有害事象による中止は認められなかった。
- 本治験中に認められた臨床検査値の異常は，基準値範囲からわずかに外れているか，ベースラインからほとんど変化していないか，見かけ上の異常で本質的に意味のあるものではなかった。バイタルサイン，身体所見，体重，浮腫の測定値，腹囲又は心電図に関して，顕著な又は用量に関連した所見は認められなかった。

結論：

- 本治験により，健康被験者に対するベムペド酸の2週間反復経口投与は，140，180及び220 mgの用量範囲で安全で忍容性は良好であった。試験期間中に重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の特徴及び発現割合はプラセボ群とベムペド酸群で同様で，中止例もなかった。
- 臨床検査値に臨床的に重要な傾向は認められず，いずれの臨床検査項目でもベースラインと投与終了時の値に一貫した差は認められなかった。
- ベムペド酸は速やかに吸収され，t_{max}の中央値はベムペド酸が3.5時間以内，代謝物ESP15228が7時間以内であった。ベムペド酸の$C_{ss,\,max}$の幾何平均値は本治験で検討した用量範囲で用量比例的に増加した。ベムペド酸の全身曝露量（$AUC_{ss,\,0\text{-}24}$）の幾何平均値は用量比を若干上回って増加した。ベムペド酸の$t_{1/2}$の幾何平均値は19.240～26.482時間であった。ESP15228の$t_{1/2}$の幾何平均値はベムペド酸より長く，28.775～33.282時間であった。ESP15228の血漿中曝露量（$C_{ss,\,max}$及び$AUC_{ss,\,0\text{-}24}$）の幾何平均値は用量比例的に増加した。ESP15228の全身曝露量はベムペド酸の17.748%～21.917%に相当した。ETC-1002及びESP15228の曝露量は，Day 8までに定常状態に到達したと考えられた。
- 本治験の結果は，先行する高コレステロール血症患者を対象とした12週間のETC-1002-003試験の結果と一致した。ベムペド酸の主な効果は，TG又はHDL-CではなくLDL-Cの低下であると考えられた。事後解析では，ベムペド酸の投与によりプラセボと比較して，Day 15に用量依存的なLDL-Cの低下が認められ（$p < 0.005$），220 mg群において，プラセボとの低下率の差が40.5%と最大であった。TG及びHDL-Cに関する効果はわずかであり，用量依存性もみられなかった。

2.7.6.3.4　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（外国人：1002-007試験，添付資料番号5.3.4.2-01）【参考資料】

2.7.6.3.4.1　試験方法の概略

治験の標題：

A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Drug Interaction Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Effect on Atorvastatin Pharmacokinetics of ETC-1002 Added to Atorvastatin 10 mg/day in Subjects with Hypercholesterolemia

治験実施医療機関：5施設（米国）

治験期間：

最初の被験者の登録日：2013年1月15日

最後の被験者の観察完了日：2013年6月24日

開発のフェーズ：II

目的：

主目的：

- 高LDLコレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸をアトルバスタチン10 mg/日に上乗せしたときの安全性及び忍容性を評価する。
- ベムペド酸がアトルバスタチン及びその活性代謝物のPKに及ぼす影響を評価する。

副次的目的：

- ベムペド酸をアトルバスタチン10 mg/日に上乗せしたときのLDL-C低下作用を評価する。
- ベムペド酸をアトルバスタチン10 mg/日に上乗せしたときの脂質及び心代謝系バイオマーカーに対する影響を評価する。
- ベムペド酸及びESP15228のPKを評価する。

治験方法：

本治験は第II相，多施設共同，無作為化，二重盲検（被験者，治験実施医療機関，及び治験依頼者），プラセボ対照，並行群間試験であり，2つの期で構成された。スクリーニング期（4週間）に被験者の適格性を評価し，適格と判断された被験者は，無作為割付前にアトルバスタチン10 mgを1日1回服用した。治療期（8週間）では，被験者はWeek 2，4，6，7，及び8に治験実施医療機関に来院した。適格と判断された被験者はベムペド酸又はプラセボに3:1の比で無作為に割付けられ，アトルバスタチン10 mgの1日1回投与に上乗せして投与を受けた。ベムペド酸群の被験者には，最初にベムペド酸60 mgを1日1回2週間投与し，その後，120 mgの1日1回2週間投与，180 mgの1日1回2週間投与，240 mgの1日1回2週間投与と用量漸増した。プラセボ群の被験者には，8週間の治療期を通してプラセボを1日1回投与した。

基本的な空腹時脂質の評価のための採血はDay 1及びWeek 2，4，6，及び8に実施した。ベムペド酸，アトルバスタチン，及びそれらの代謝物のPKパラメータを算出するための治験薬投与後の採血はDay –1，Week 4（アトルバスタチン），及びWeek 8（アトルバスタチン及びベムペド酸）に実施した。体重及びバイタルサインの測定，並びに臨床検査（血液学的検査，血液生化学

的検査，凝固検査，及び尿検査）のための検体採取は，Day –1（バイタルサインのみ），Day 1，Week 2，4，6，7（体重は測定せず），及びWeek 8に実施した。ウエスト及び足首周囲径の測定，並びに特定の空腹時脂質及びその他のバイオマーカーの評価のための採血はDay 1及びWeek 8に実施した。身体所見及び心電図検査はスクリーニング時（Week –4）及びWeek 8に実施した。

治験デザインの概略を図 2.7.6.3.4-1に示す。

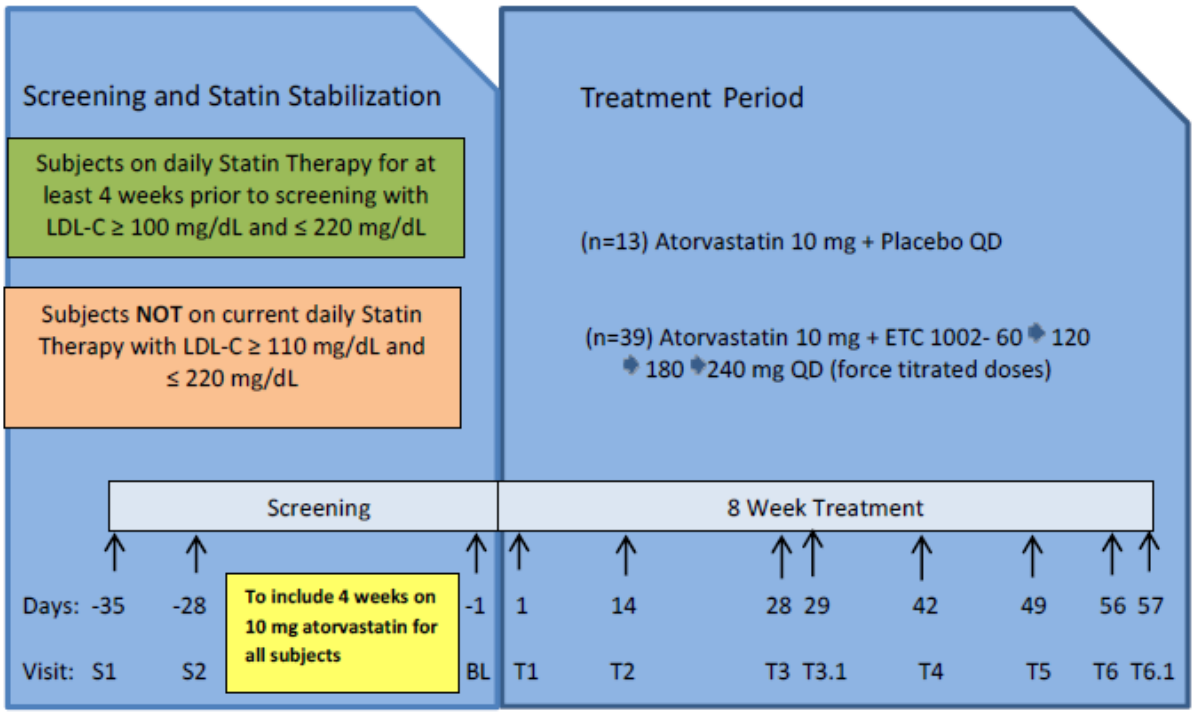


図 2.7.6.3.4-1　　治験デザインの概略

＜資料番号5.3.4.2-01：Figure 1＞

被験者数：

目標被験者数：最大52例（ベムペド酸群39例，プラセボ群13例）

登録例数，解析対象例数：58例（ベムペド酸群42例，プラセボ群16例）

対象疾患：高LDLコレステロール血症

主な選択基準：

- 男性及び女性（女性被験者は自然閉経後又は外科的に不妊の者）
- 年齢が18～80歳の者
- 脂質に関する以下の基準に合致する者
  - スタチン系薬剤を連日投与中の患者は，すべての脂質改善薬及びサプリメントのウォッシュアウト前の空腹時LDL-C（算出値）が100～220 mg/dL，TGが350 mg/dL未満
  - スタチン系薬剤を連日投与中ではない患者は，空腹時LDL-C（算出値）が110～270 mg/dL

- BMIが18～40 kg/m^{2}の者

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

被験薬及び対照薬：

剤形：

被験薬：

- ベムペド酸20又は40 mgを含有するゼラチンカプセル
- アトルバスタチンカルシウム10 mgを含有するフィルムコート錠

対照薬：

- ベムペド酸カプセルに対応するプラセボ

用法及び用量：

Day −28～Day −1

アトルバスタチン10 mgを1日1回経口投与した。

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回経口投与した。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。

投与方法：

一晩絶食後，朝にベムペド酸（又はプラセボ）とアトルバスタチンを5分以内で投与した。治験薬投与1時間後まで絶食を維持した。

投与期間：8週間（ベムペド酸又はプラセボ投与）

評価基準：

薬物動態：

アトルバスタチン，o-ヒドロキシアトルバスタチン，p-ヒドロキシアトルバスタチン，ベムペド酸，及びESP15228のPKパラメータを算出した。ベムペド酸がアトルバスタチンのPKに及ぼす影響は，アトルバスタチン単独投与時（対照投与）及びアトルバスタチン + ベムペド酸投与時（試験投与）のアトルバスタチン及びo-ヒドロキシアトルバスタチンのPKパラメータの比較により評価した。

有効性：

有効性の評価項目にはLDL-C（算出値），TC，HDL-C，non-HDL-C，TG，apo B，apo AI，Lp(a)，FFA，及びhs-CRPのベースラインからWeek 8までの変化率が含まれた。その他の評価項目にはホモシステイン及びアディポネクチンのベースラインからWeek 8までの変化量又は変化率が含まれた。NCEP ATP-IIIのLDL-C目標値を達成した被験者の数及び割合を評価した。

安全性：

有害事象，身体所見，バイタルサイン，心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査），体重，足首周囲径，及びウエスト周囲径

統計手法：

被験者数の設定根拠：

薬物相互作用解析の被験者数を36例とすると，予測される曝露量パラメータ（C_{max}及び

AUC_{24}）の比（試験投与/対照投与）が100%（アトルバスタチン単独投与とアトルバスタチン ＋ ベムペド酸投与の間に差がない）で，90% CIの許容基準が80%～125%の場合，各化合物の各曝露量パラメータに影響がないこと示す検出力は79%以上となる。これらの計算は，アトルバスタチンのC_{max}及びAUC_{24}の平均二乗誤差推定値がそれぞれ0.08419及び0.04933，o-ヒドロキシアトルバスタチンのC_{max}及びAUC_{24}の平均二乗誤差推定値がそれぞれ0.10244及び0.07669であることに基づいている。

LDL-C低下作用については，被験者数をベムペド酸群39例，プラセボ群13例（全体で52例）とした場合，LDL-C（算出値）のベースラインからWeek 8までの変化率について15%の群間差を仮定すると検出力は80%超になると予想された。この計算は有意水準5%での両側t-検定に基づいており，共通のSDを15%，脱落率を10%と仮定した。

解析対象：

以下の解析対象集団を定義した。

- 安全性解析対象集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与された被験者
- PK濃度解析対象集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，ベムペド酸を1回以上投与され，少なくとも1つの治療期に1つ以上の測定可能な血漿中薬物濃度が得られた被験者。アトルバスタチン，o-ヒドロキシアトルバスタチン，p-ヒドロキシアトルバスタチン，ベムペド酸，及びESP15228について，それぞれ別のPK濃度解析対象集団を定義した
- PKパラメータ解析対象集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，ベムペド酸を1回以上投与され，少なくとも1つの治療期に1つ以上のPKパラメータが得られた被験者。アトルバスタチン，o-ヒドロキシアトルバスタチン，p-ヒドロキシアトルバスタチン，ベムペド酸，及びESP15228について，それぞれ別のPKパラメータ解析対象集団を定義した
- mITT集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与され，ベースラインの評価及び少なくとも1つのベースライン後の評価（治験薬投与から2日超経過した後の評価を除く）を受けた被験者
- 評価可能集団：mITT集団の被験者のうち，治験薬を10日間以上投与され，治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者
- 完了例集団（Week 8）：無作為割付けされたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与され，ベースラインの評価とWeek 8の評価（治験薬投与から2日超経過した後の評価を除く）を受けた被験者

薬物動態及び薬物相互作用：

アトルバスタチン，o-ヒドロキシアトルバスタチン，p-ヒドロキシアトルバスタチン，ベムペド酸，及びESP15228の血漿中濃度はそれぞれのPK濃度解析対象集団で記述統計量を用いて要約し，図に示した。各化合物のPKパラメータはそれぞれのPKパラメータ解析対象集団で標準的なノンコンパートメント解析法を用いて血漿中濃度-時間推移から算出した。

薬物相互作用を評価するため，アトルバスタチン及びo-ヒドロキシアトルバスタチンの曝露量パラメータの自然対数変換値について，治療（アトルバスタチン ＋ ベムペド酸投与，又はベー

スラインのアトルバスタチン単独投与）を固定効果とし，被験者内の反復評価での誤差の共分散構造に複合対称構造を仮定した混合効果モデルを用いて解析した。p-ヒドロキシアトルバスタチンの曝露量は同様の方法で解析し，補足的情報として用いた。曝露量パラメータの比（試験投与/対照投与）の90% CIが80%～125%の範囲に含まれる場合，試験投与（Week 4又は8でのアトルバスタチン ＋ ベムペド酸投与）と対照投与（ベースラインでのアトルバスタチン単独投与）の差はない（薬物相互作用はない）と判断した。

有効性：

各有効性評価項目の主要解析では，mITT集団でのベースライン（Week 0での値と定義）からWeek 8までの変化率についてANCOVAモデルを用いて解析し，アトルバスタチン ＋ ベムペド酸投与とアトルバスタチン ＋ プラセボ投与を比較した。主要モデルでは治療効果を因子，ベースライン値を共変量とした。Week 8での欠測値はLOCFの手法を用いて補完した（補完にはベースライン後の値のみを用いた）。モデルの仮定から逸脱した場合（統計学的な判断に基づく），ノンパラメトリック解析（Cochran-Mantel-Haenszel検定によりp値を求めるrank-ANCOVA）を実施した。

mITT集団でのWeek 8にNCEP ATP-IIIのLDL-C目標値を達成した被験者の割合に関する投与群間の比較は，Fisherの正確確率検定を用いて実施した。各投与群の割合及び割合の差とその両側95% CIを示した。各投与群の割合の両側95% CIはClopper-Pearson法により算出し，割合の差の両側95% CIは正規近似を用いて算出した。

感度解析として，評価可能集団でのLDL-C（算出値）のベースラインからWeek 8までの変化率についてANCOVAモデルを用いて解析した。有効性評価項目のベースラインからWeek 2，4，6，及び8までの変化率に関する副次的解析は，主要解析と同一の方法を用いてそれぞれの完了例集団で実施した。すべての有効性評価項目の統計学的検定は有意水準5%の両側検定とし，多重比較の調整は行わなかった。

安全性：

安全性データは安全性解析対象集団で記述統計量を用いて要約した。有害事象はMedDRA Version 15.1を用いてSOC及びPTに読替えた。治験薬の最終投与後30日までに発現したTEAEの発現割合（例数）を集計した。有害事象と治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definite」，「probable」，「possible」，「not related」の4分類で判定した。「definite」，「probable」，又は「possible」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。なお，治験薬との関連性が判定されなかった場合も副作用とした。

2.7.6.3.4.2　試験結果

以下の項では，ベムペド酸とアトルバスタチン10 mg/日の併用投与を実施した投与群を「ベムペド酸群」，プラセボとアトルバスタチン10 mg/日の併用投与を実施した投与群を「プラセボ群」とした。

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- 無作為割付けされた被験者（ベムペド酸群42例，プラセボ群16例）のうち，ベムペド酸群の2例（非致死性の有害事象により治験を中止）及びプラセボ群の2例（有害事象以外の理由で治験を中止）を除くすべての被験者が本治験を完了した（資料番号5.3.4.2-01，Table 5

参照）。

- 安全性解析対象集団，mITT集団，及び評価可能集団には無作為割付けされたすべての被験者が採用され，完了例集団（Week 8）には53例（91.4%）が採用された（LDL-Cの評価に基づく）。すべてのPK濃度解析対象集団，並びにアトルバスタチンPKパラメータ解析対象集団，o-ヒドロキシアトルバスタチンPKパラメータ解析対象集団，及びp-ヒドロキシアトルバスタチンPKパラメータ解析対象集団にはベムペド酸を投与されたすべての被験者が採用された。ベムペド酸PKパラメータ解析対象集団及びESP15228 PKパラメータ解析対象集団には，ベムペド酸を投与された被験者のうち3例（2例は治験を早期に中止し，その他の1例はWeek 2後にベムペド酸又はESP15228の検出可能な血漿中濃度が得られなかった）を除くすべての被験者が採用された（資料番号5.3.4.2-01，Table 5参照）。
- 年齢の平均値はプラセボ群（57.2歳）よりもベムペド酸群（60.1歳）のほうが高かった。男性の割合はプラセボ群（50.0%）よりもベムペド酸群（57.1%）のほうが高かった。体重の平均値（ベムペド酸群83.35 kg，プラセボ群80.38 kg，以下同順），身長の平均値（169.15 cm，165.76 cm），及びBMIの平均値（28.86 kg/m^2，29.07 kg/m^2）は投与群間で類似しており，ベースラインの空腹時脂質パラメータの平均値も投与群間で類似していた（資料番号5.3.4.2-01，Table 6参照）。

薬物動態の結果：

- ベムペド酸240 mg/日を投与したとき（Week 8）のベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度推移及びPKパラメータは，過去の臨床試験でベムペド酸をより低用量で投与したときの結果と一貫していた。
- アトルバスタチンとそのo-及びp-ヒドロキシ代謝物の平均トラフ濃度は，治療期を通して，ベムペド酸の用量増加に伴って増加した。アトルバスタチン及びo-ヒドロキシアトルバスタチンのC_{max}，AUC_{last}，及びAUC_{24}の幾何平均値はWeek 0（ベースライン）と比較してWeek 4（ベムペド酸120 mg/日）で増加し，Week 4と比較してWeek 8（ベムペド酸240 mg/日）でわずかに増加した。
- アトルバスタチンのPKを評価した結果，アトルバスタチンを単独投与したとき（対照投与）とベムペド酸120 mg/日及び240 mg/日と併用投与したとき（試験投与）のアトルバスタチン及びo-ヒドロキシアトルバスタチンのPKパラメータの幾何平均値の比（試験投与/対照投与）は2倍未満であり，弱い薬物相互作用が示された。最も低濃度の代謝物であるp-ヒドロキシアトルバスタチンについては，PKパラメータの幾何平均値の比（試験投与/対照投与）は2用量のベムペド酸併用時で3.4倍未満であった。PKパラメータの幾何平均値の比（試験投与/対照投与）の90% CIが80%～125%の範囲（薬物相互作用がない場合の範囲と規定）を上回ったことから，薬物相互作用が存在することが示された（資料番号5.3.4.2-01，Table 11，Table 12，及びTable 14.2.10.3参照）。

有効性の結果：

- ベムペド酸群ではプラセボ群と比較して，Week 8のLDL-Cがベースラインから統計学的に有意に低下した（p = 0.0001）。主要解析（mITT集団でのANCOVAモデルを用いた解析）

によるLDL-Cのベースラインから Week 8までの変化率（最小二乗平均値）はベムペド酸群で–21.9%，プラセボ群で0.1%であり，群間差は–22.0%（95% CI：–32.7%，–11.4%）であった（資料番号5.3.4.2-01，Table 13参照）。

- Week 2，4，6，及び8のLDL-Cについて完了例集団でANCOVAモデルを用いて解析したところ，LDL-Cのベースラインからの変化率（最小二乗平均値）の群間差はWeek 2で0.9%，Week 4及び6でそれぞれ–9.6%，Week 8で–18.4%と増加した（資料番号5.3.4.2-01，Table 14参照）。
- 副次的空腹時脂質パラメータ及びその他のバイオマーカーについて解析したところ，ベムペド酸群ではプラセボ群と比較して，Week 8のnon-HDL-C，TC，及びapo Bが低下した。ベースラインからWeek 8までの変化率（最小二乗平均値）の群間差は，non-HDL-Cでは−15.3%［95% CI：−23.7%，−7.0%（p = 0.0005）］，TCでは−12.5%［95% CI：−18.8%，−6.3%（p = 0.0002）］，apo Bでは−14.8%［95% CI：−23.4%，−6.3%（p = 0.0010）］であった。apo AIについては，ベースラインからWeek 8までの変化率（最小二乗平均値）の群間差は−7.0%であった［95% CI：−13.5%，−0.6%（p = 0.0325）］（資料番号5.3.4.2-01，Table 15参照）。
- non-HDL-C及びTCのベースラインからWeek 2，4，6，及び8までの変化率（最小二乗平均値）について完了例集団で解析したところ，ベムペド酸群ではnon-HDL-C及びTCのベースラインからの低下はWeek 2からWeek 8にかけて大きくなった。
- HDL-C，Lp(a)，TG，FFA，及びhs-CRPについては，ベムペド酸群で大きな変化は認められなかった。
- NCEP ATP-IIIのLDL-C目標値を達成した被験者の割合については，ベースライン時にLDL-C目標値を達成していない被験者の数（ベムペド酸群11例，プラセボ群3例）が少なかったため，信頼できる解析結果が得られなかった（資料番号5.3.4.2-01，Table 14.2.5参照）。
- 事後解析として，ベムペド酸群でのLDL-Cのベースラインから Week 8までの変化率についてベースラインのLDL-Cが100 mg/dL以上の被験者と100 mg/dL未満の被験者で比較したところ，LDL-Cの低下はベースラインのLDL-Cが100 mg/dL未満の被験者（−15.5%）よりもベースラインのLDL-Cが100 mg/dL以上の被験者（−27.6%）のほうが数値的に大きかった（資料番号5.3.4.2-01，Appendix 16.1.9.3参照）。
- 事後解析として，拡張期血圧及び収縮期血圧のベースラインから Week 8までの変化量について解析したところ，ベムペド酸群ではプラセボ群と比較して，拡張期血圧及び収縮期血圧にわずかな低下が認められた。

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.3.4-1に示した。

表 2.7.6.3.4-1　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Parameter	ETC-1002 (N = 42) n (%)	Placebo (N = 16) n (%)
Total Number of TEAEs	59	9
Subjects with at Least 1 TEAE	28 (66.7)	4 (25.0)
Subjects with at Least 1 Serious TEAE	0	0
Maximum Severity		
Mild	17 (40.5)	1 (6.3)
Moderate	10 (23.8)	3 (18.8)
Severe	1 (2.4)	0
Strongest Relationship to Study Medication		
All AEs		
Not Related	15 (35.7)	2 (12.5)
Related	13 (31.0)	2 (12.5)
Possible	12 (28.6)	2 (12.5)
Probable	1 (2.4)	0
Definite	0	0
Most Extreme Action Taken with Study Medication		
None	24 (57.1)	4 (25.0)
Interruption	2 (4.8)	0
Modification	0	0
Discontinuation	2 (4.8)	0
Most Extreme Outcome		
Resolved	17 (40.5)	4 (25.0)
Resolved with Sequelae	0	0
Not Resolved	8 (19.0)	0
Unknown	3 (7.1)	0
Fatal	0	0

Source: Table 14.3.2.1
＜資料番号5.3.4.2-01：Table 17＞

- ベムペド酸群の忍容性は全般的に良好であったが，有害事象の発現割合はプラセボ群（25.0%）よりもベムペド酸群（66.7%）のほうが高かった（表 2.7.6.3.4-1参照）。
- 最もよく認められた有害事象は両投与群ともにSOC「感染症および寄生虫症」の有害事象であり，発現割合（ベムペド酸群21.4%，プラセボ群18.8%）は投与群間で類似していた（資料番号5.3.4.2-01，Table 18参照）。
- ベムペド酸群のみに報告された有害事象には，治験責任又は分担医師が有害事象と判断した臨床検査（主に肝機能検査異常）の有害事象及びSOC「代謝および栄養障害」の有害事象（主に食欲減退及び高尿酸血症）が含まれた。
- 副作用はベムペド酸群の31.0%及びプラセボ群の12.5%に報告された（表 2.7.6.3.4-1参照）。治験薬との関連性は，ほぼすべての副作用で「possible」と判定された。治験薬との関連性が「probable」と判定された有害事象は，ベムペド酸群の1例に発現した軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中乳酸脱水素酵素増加，及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加のみであった。

- 治験薬の投与中止に至った有害事象は，ベムペド酸群の1例に発現した軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中乳酸脱水素酵素増加，及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加と，ベムペド酸群の別の1例に発現した中等度の斑状出血のみであった。これらの有害事象はすべて治験薬の投与中止後に回復した。
- ベムペド酸群の1例に報告された高度の食中毒を除き，本治験で報告された有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった。
- 本治験の被験者に死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。
- 臨床検査の結果は過去のベムペド酸の臨床試験と一貫していた。ベムペド酸群で尿酸及びホモシステインの平均値がわずかに増加し，アルカリホスファターゼの平均値がわずかに減少したことを除き，臨床検査値に顕著な変化は認められなかった。過去の臨床試験ではヘモグロビンの平均値がプラセボ群よりもベムペド酸群で大きく減少したのに対して，本治験ではヘモグロビンの平均値はベムペド酸群とプラセボ群で同程度に減少した。ベムペド酸群にULNの5倍超のクレアチンキナーゼ値が認められた被験者はいなかった。ベースライン時の肝機能検査値が高値であったベムペド酸群の1例では，Week 2にULNの3倍を超えるALT又はASTの増加が認められたが，Week 6までに回復した。
- その他の安全性評価項目（心電図，バイタルサイン，ウエスト周囲径，足首周囲径，体重，及び身体所見）にベムペド酸群とプラセボ群の間で顕著な差は認められなかった。

結論：

第II相試験である本治験では，高LDLコレステロール血症患者を対象に，アトルバスタチン10 mg/日に上乗せしてベムペド酸を8週間投与（60 mgの1日1回2週間投与から開始し，120 mgの1日1回2週間投与，180 mgの1日1回2週間投与，240 mgの1日1回2週間投与と用量漸増）したときの安全性及びPKを評価した。副次的目的はベムペド酸がLDL-C及びその他の心代謝系危険因子に及ぼす影響を評価することであった。

アトルバスタチンのPKを評価した結果，アトルバスタチンを単独投与したとき（対照投与）とベムペド酸120 mg/日及び240 mg/日と併用投与したとき（試験投与）のアトルバスタチン及びo-ヒドロキシアトルバスタチンのPKパラメータの幾何平均値の比（試験投与/対照投与）は2倍未満であり，弱い薬物相互作用が示された。最も低濃度の代謝物であるp-ヒドロキシアトルバスタチンについては，PKパラメータの幾何平均値の比（試験投与/対照投与）は2用量のベムペド酸併用時で3.4倍未満であった。

ベムペド酸を単独投与した過去の臨床試験で認められた実質的なLDL-C低下作用は，アトルバスタチンとの併用投与でも確認された。プラセボ群と比較して，ベムペド酸群ではWeek 8のLDL-Cがベースラインから統計学的に有意に低下した（$p = 0.0001$）。Week 8以前の時点では顕著な差は認められなかった。ベースラインの空腹時LDL-Cの平均値（106.2 mg/dL）は比較的低く，事後解析の結果，ベムペド酸群の被験者でのLDL-Cのベースラインからの変化率は，ベースラインのLDL-Cが100 mg/dL未満の被験者よりもベースラインのLDL-Cが100 mg/dL以上の被験者のほうが大きかった。ベースライン時にNCEP ATP-IIIのLDL-C目標値を達成していない被験者の数が少なかったのは，スクリーニング期のアトルバスタチン投与が要因であると考え

られ，LDL-C目標値を達成した被験者の割合について信頼できる解析結果は得られなかった。過去の臨床試験の脂質パラメータの結果と一致して，TG又はHDL-Cに大きな影響は認められなかった。

安全性の結果から，本治験の被験者でのベムペド酸とアトルバスタチンの併用投与の忍容性は全般的に良好であることが示されたが，有害事象の発現割合はプラセボ群（25.0%）よりもベムペド酸群（66.7%）のほうが高かった。本治験の被験者に死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は，ベムペド酸群の1例に発現した肝機能検査値の増加（軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中乳酸脱水素酵素増加，及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加）と，ベムペド酸群の別の1例に発現した中等度の斑状出血のみであり，これらの有害事象はすべて治験薬の投与中止後に回復した。臨床検査の結果，尿酸，ホモシステイン，及びアルカリホスファターゼの平均値にわずかな変化が認められ，過去のベムペド酸の臨床試験結果とも一致していた。過去の臨床試験結果とは対照的に，ヘモグロビンの平均値はベムペド酸群とプラセボ群で同程度に減少した。ベムペド酸群にULNの5倍超のクレアチンキナーゼ値が認められた被験者はいなかった。1例では肝機能検査値にULNの3倍を超える値が認められたが，治験期間中に回復した。心電図，バイタルサイン，ウエスト周囲径，足首周囲径，及び身体所見の結果に臨床的に重大な傾向は認められず，ベムペド酸群とプラセボ群の間で顕著な差は認められなかった。

2.7.6.3.5　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（外国人：1002-035試験，添付資料番号5.3.4.2-02）【参考資料】

2.7.6.3.5.1　試験方法の概略

治験の標題：

A Study to Assess the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Adding ETC-1002 180 mg to Atorvastatin 80 mg Background Therapy in Statin-treated Patients

治験実施医療機関：19施設（米国）

治験期間：

最初の被験者の同意取得日：2015年12月22日

最後の被験者の観察完了日：2016年6月28日

開発のフェーズ：II

目的：

主目的：

- スタチン系薬剤を投与中の患者を対象に，ベムペド酸180 mgをアトルバスタチン80 mgの固定用量による基礎治療に上乗せして28日間投与したときのLDL-C低下作用をプラセボとの比較により評価する。
- アトルバスタチン80 mgを単独又は定常状態のベムペド酸180 mgとの併用で反復投与したときのアトルバスタチン及びその活性代謝物（o-ヒドロキシアトルバスタチン及びp-ヒドロキシアトルバスタチン）の血漿中薬物動態を評価する。

副次的目的：

- スタチン系薬剤を投与中の患者を対象に，ベムペド酸180 mgをアトルバスタチン80 mgの固定用量による基礎治療に上乗せして28日間投与したときのTC，non-HDL-C，HDL-C，TG，apo B，apo A1，及びhs-CRPに対する効果をプラセボとの比較により評価する。
- スタチン系薬剤を投与中の患者を対象に，ベムペド酸180 mgをアトルバスタチン80 mgの固定用量による基礎治療に上乗せして28日間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- アトルバスタチン80 mgによる基礎治療を受けている患者を対象に，ベムペド酸180 mgを投与したときの定常状態でのベムペド酸及びESP15228の血漿中薬物動態を評価する。

治験方法：

本治験はベムペド酸を非盲検アトルバスタチン80 mgの固定用量による基礎治療に上乗せしたときのPD，PK，及び安全性を評価する二重盲検（ベムペド酸180 mg vs. プラセボ），並行群間，プラセボ対照，無作為化試験であった。被験者をベムペド酸180 mg又はプラセボのいずれかに2:1の比で無作為に割付け，非盲検アトルバスタチン80 mgの連日投与に上乗せして1日1回投与した。各被験者は2つの治療期に参加することとした。

スクリーニングはDay –28前の7日（± 4日）以内に実施した。適格な被験者には被験者自身が使用中のスタチン系薬剤をDay –29まで服薬するよう指示し，被験者は一連の外来来院の初回来

院日（Day –28）に最後の服薬を治験実施医療機関に報告した。

被験者はDay –28からDay 28まで，非盲検アトルバスタチン及び治験薬（ベムペド酸180 mg又はプラセボ）の服薬時刻及び朝食の摂取時刻を服薬日誌に記録した。また，各薬物動態評価のための来院（Day –3，–2，12，及び13）及びDay –21の前には，治験実施医療機関のスタッフが2日連続で朝に被験者に電話連絡し，治験薬の服薬遵守（服薬時刻を含む）について確認し，空腹時に服薬すること及び服薬後1時間は絶食することを再度指示した。アトルバスタチン濃度測定用の服薬前の血液サンプルはDay –15，–7，–1，8，14，21，及び29に採取し，ベムペド酸濃度測定用の服薬前の血液サンプルはDay 8，14，21，及び29に採取した。治療期1では，非盲検アトルバスタチンの服薬遵守を確認するため，アトルバスタチンの定量限界値を治験実施医療機関に提供した。各来院時に，服薬前の血漿中濃度（治療期1の場合），日誌，錠剤数，及び電話連絡に対する被験者の回答により，服薬遵守を確認し，無作為割付前に服薬不遵守が確認された被験者は本治験から除外し，被験者の補充を行った。

治療期1では，被験者は治験依頼者が提供した非盲検アトルバスタチンをDay –28からDay –1まで1日1回服薬した。Day –28（± 1日），Day –15（± 1日），Day –7（± 1日），及びDay –1に，被験者は外来で来院し，治験実施医療機関のスタッフの立合い下で非盲検アトルバスタチンを服薬し，治験の検査・観察を受けた。被験者の適格性は治療期1の各来院時に評価した。

治療期1の完了後に適格性が維持されていた被験者をDay 1に治験薬（ベムペド酸180 mg又はプラセボ）に無作為に割付けし，治療期2のDay 1からDay 28まで非盲検アトルバスタチンに上乗せして二重盲検下で1日1回投与した。被験者はDay 1，4（± 1日），Day 8（± 1日），Day 14，15，及び21（± 1日）に外来で来院し，治験実施医療機関のスタッフの立合い下で治験薬（ベムペド酸180 mg又はプラセボ）及び非盲検アトルバスタチンを服薬し，治験の検査・観察を受けた。

PK及びPD用の一連の血液サンプルはDay –1及び14に採取した。Day 29に被験者は治験実施医療機関に来院し，最後の検査・観察（PD及びPKの最終評価を含む）を受けた。

治験デザインの概略を図 2.7.6.3.5-1に示す。

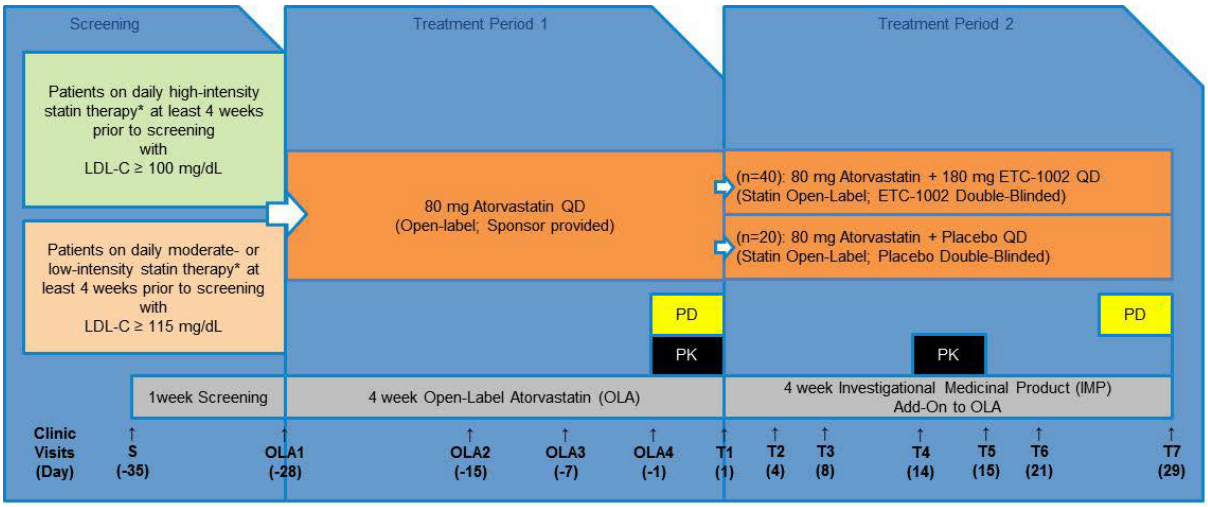


図 2.7.6.3.5-1　　治験デザインの概略

Definition of high-, moderate-, and low-intensity statin adapted.
＜資料番号5.3.4.2-02：Figure 9-1＞

被験者数：

目標被験者数：60例（ベムペド酸群40例，プラセボ群20例）

無作為化例数：68例（ベムペド酸群45例，プラセボ群23例）

完了例数：64例（ベムペド酸群41例，プラセボ群23例）

解析対象例数：

FAS：64例（ベムペド酸群41例，プラセボ群23例）

安全性解析対象集団：68例（ベムペド酸群45例，プラセボ群23例）

PPAS：56例（ベムペド酸群35例，プラセボ群21例）

対象疾患：高LDLコレステロール血症

主な選択基準：

- 18～70歳の男性及び女性（女性被験者は妊娠中又は授乳中ではない者）
- BMIが18～40 kg/m^{2}の者
- Day –28又はDay –7（本治験で提供されたアトルバスタチン80 mg以外のすべての脂質改善薬又はサプリメントのウォッシュアウト後）の空腹時TGの平均値が400 mg/dL以下の者
- スクリーニング来院前に少なくとも4週間，一定用量のスタチン系薬剤の連日投与を受けている者
- スクリーニング来院時の空腹時LDL-Cに関する以下の適格基準（被験者の現行のスタチン系薬剤の1日当たりの一定用量のカテゴリーに基づく）に合致する者
  - 高強度のスタチン系薬剤を連日投与中の患者は，スクリーニング来院時の空腹時LDL-C（算出値）が100～220 mg/dL
  - 中強度又は低強度のスタチン系薬剤を連日投与中の患者は，スクリーニング来院時の空腹時LDL-C（算出値）が115～220 mg/dL

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

被験薬及び対照薬：

剤形：

被験薬：

- ベムペド酸180 mgを含有するフィルムコート錠
- アトルバスタチン80 mgを含有するフィルムコート錠

対照薬：

- ベムペド酸錠に対応するプラセボ

用法及び用量：

治療期1（Day −28～Day −1）

アトルバスタチン80 mgを1日1回経口投与した。

治療期2（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回経口投与した。

投与方法：

10時間以上絶食した後，朝に経口投与した。投与後少なくとも1時間は絶食を維持した。

投与期間：

28日間（治療期1，非盲検アトルバスタチン投与）及び28日間（治療期2，非盲検アトルバスタチン ＋ ベムペド酸又はプラセボ投与）

評価基準：

薬物動態：

治験期間中の規定された時点で血液検体を採取し，アトルバスタチン，ベムペド酸，及び活性代謝物の血漿中濃度を測定した。アトルバスタチン，o-ヒドロキシアトルバスタチン，p-ヒドロキシアトルバスタチン，ベムペド酸，及びESP15228の血漿中濃度より，ノンコンパートメント法を用いて以下のPKパラメータを算出した：AUC_{last}，AUC_{24}，C_{max}，t_{max}，t_{last}，C_{min}，C_{avg}，C_{24}，及びCL/F（アトルバスタチン及びベムペド酸のみ）。

薬力学的作用：

治験期間中の規定された時点で臨床検査用の血液検体を採取し，基本的な空腹時脂質［LDL-Cの算出値（主要評価項目の評価のため），TC，HDL-C，non-HDL-C，及びTGを含む］，apo B，apo A1，及びhs-CRPを測定した。

安全性：

有害事象，臨床検査（血液生化学的検査，血液学的検査，尿検査，及び凝固検査），バイタルサイン，12誘導心電図，及び身体所見

統計手法：

被験者数の設定根拠：

LDL-C低下作用については，被験者数をベムペド酸群40例，プラセボ群20例（全体で60例）とした場合，LDL-C（算出値）のベースラインからDay 29までの変化率について15%の群間差を仮定すると検出力は80%になると予想された。この計算は有意水準5%での両側t-検定に基づいており，共通のSDを18%，脱落率を10%と仮定した。

PKの薬物相互作用については，被験者数をベムペド酸群36例（4例のデータは利用不可能と仮定）とすると，アトルバスタチン単独投与時（対照投与）とアトルバスタチン ＋ ベムペド酸投与時（試験投与）の予測される曝露量パラメータの比（試験投与/対照投与）が100%（投与間の差がない）で，90% CIの許容基準が80%～125%の場合，各化合物の各曝露量パラメータに影響がないこと示す検出力は79%以上になると予想された。

解析対象：

以下の解析対象集団を定義した。

- FAS：無作為割付けされたすべての被験者のうち，割付けられた治験薬（ベムペド酸又はプラセボ）を1回以上投与され，基本的な空腹時脂質についてベースラインの評価及び少なくとも1つのベースライン後の評価（治験薬投与から2日超経過した後の評価を除く）を受けた被験者
- PPAS：FASの被験者のうち，LLOQを上回る治験薬投与前の血漿中濃度（プラセボ群の被験者ではLLOQを上回る治験薬投与前のアトルバスタチンの血漿中濃度，ベムペド酸群の

被験者ではLLOQを上回る治験薬投与前のアトルバスタチン及びベムペド酸の血漿中濃度）が得られ，Day 29に脂質の評価を受けた被験者

- PK濃度解析対象集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，少なくとも1つの治療期に1つ以上の血漿中薬物濃度が得られた被験者
- PKパラメータ解析対象集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，少なくとも1つの治療期に1つ以上のPKパラメータが得られた被験者
- PK解析対象集団：アトルバスタチン又はベムペド酸を1回以上投与されたすべての被験者のうち，Day −1及びDay 14の両方で評価に適した評価可能なPKデータが得られた被験者（例：薬物のPKに重大な影響を与えると考えられる治験実施計画書からの重大な逸脱又は違反がない）
- 安全性解析対象集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与された被験者
- 無作為割付集団：治験薬投与の有無にかかわらず，治験薬（ベムペド酸又はプラセボ）に無作為割付けされた被験者

薬物動態：

ベムペド酸がアトルバスタチンのPKに及ぼす影響は，アトルバスタチン単独投与時（Day −1，対照投与）及びアトルバスタチン + ベムペド酸投与時（Day 14，試験投与）のアトルバスタチン及びo-ヒドロキシアトルバスタチンのPKパラメータから評価した。AUC_{24}，AUC_{last}，及びC_{max}の自然対数変換値について，治療を固定効果とし，被験者内の反復評価での誤差の共分散構造に複合対称構造を仮定した混合効果モデルを用いて解析した。曝露量パラメータ（AUC_{24}，AUC_{last}，及びC_{max}）の幾何平均値の比（試験投与/対照投与）の90% CIを推定し，90% CIが80%～125%の範囲に完全に含まれる場合，薬物相互作用はないと結論することとした。p-ヒドロキシアトルバスタチンについても同様に90% CIを推定したが，p-ヒドロキシアトルバスタチンはアトルバスタチン関連化合物の10%未満の微量代謝物であるため，薬物相互作用の解釈には含めなかった。

薬力学的作用：

PDの主要評価項目はLDL-CのベースラインからDay 29までの変化率であり，FASでANCOVAモデルを用いた解析を実施した。Day 29のLDL-Cの欠測値はLOCFの手法を用いて補完した（補完にはベースライン後の値のみを用いた）。各群の最小二乗平均値及び標準誤差，並びに群間差の最小二乗平均値，その95% CI，及びp値を示した。

主要評価項目の感度解析はPPASでANCOVAモデルを用いて実施した。PDの副次的評価項目には，LDL-CのベースラインからDay 14までの変化率，並びにTC，HDL-C，non-HDL-C，TG，apo B，apo A1，及びhs-CRPのベースラインからDay 14及びDay 29までの変化率が含まれた。これらのPDの副次的評価項目は，主要評価項目と同様のANCOVAモデルを用いて解析した。

すべての連続的有効性評価項目（LDL-C，HDL-C，non-HDL-C，TC，TG，apo B，apo A1，hs-CRPのベースラインからDay 14及びDay 29までの変化率）は正規性を仮定した解析を行った。ただし，TG及びhs-CRPは正規性の仮定から逸脱していたためWilcoxonの順位和検定を実施し，

Hodges-Lehman推定量による中央値の差とその95% CI及びp値を示した。

安全性：

すべての安全性データの一覧表を作成し，有害事象の発現割合，臨床検査値（血液生化学的検査及び血液学的検査），バイタルサイン，及び体重について要約した。血液生化学的検査及び血液学的検査のシフトテーブルを示した。ALT及び/又はASTがULNの3倍超，クレアチニンのベースラインからの増加が1.0 mg/dL（44 µmol/L）超，ヘモグロビンが10 g/dL未満及び/又はベースラインからの減少が2.0 g/dL超，及びクレアチンキナーゼの増加がULNの5倍超の被験者について頻度表を示した。有害事象はMedDRA Version 18.1を用いてSOC及びPTに読替えた。治験完了時までに発現したTEAEの発現割合（例数）を集計した。有害事象と治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definite」，「probable」，「possible」，「not related」の4分類で判定した。「definite」，「probable」，又は「possible」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。

2.7.6.3.5.2　試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- 68例が2:1の比でベムペド酸群（45例）又はプラセボ群（23例）に無作為に割付けられた。これらの被験者のうち，治験を完了した被験者はベムペド酸群で41例（91.1%），プラセボ群で23例（100%），治験を中止した被験者はベムペド酸群で4例（8.9%），プラセボ群で0例（0.0%）であった（資料番号5.3.4.2-02，Table 10-1参照）。
- 人口統計学的及び他の基準値の特性はベムペド酸群とプラセボ群の間でおおむね類似していたが，男性の割合はベムペド酸群よりもプラセボ群のほうが数値的に高かった。両投与群の被験者の大部分は白人で，ヒスパニック系又はラテン系以外であった。

薬物動態の結果：

- 曝露量の変化は，事前に定義した80%～125%の許容範囲を用いて，アトルバスタチン及びo-ヒドロキシアトルバスタチンのAUC及びC_{max}により評価した。p-ヒドロキシアトルバスタチンはアトルバスタチンの微量代謝物であり，測定されたアトルバスタチン関連の活性化合物全体の約10分の1未満であるため，PKに関する統計結果の解釈には含めなかった。
  - アトルバスタチンのPKパラメータの統計解析を以下に要約した。

	80 mg Atorvastatin + 180 mg ETC-1002 (Test)		80 mg Atorvastatin Alone (Reference)		Test/Reference[c]	90% CI[d]
Parameters (Units)	n[a]	LS Mean[b]	n[a]	LS Mean[b]	(%)	(%)
AUC_{24} (hr*ng/mL)	40	301	40	234	129	(98.2, 168)
AUC_{last} (hr*ng/mL)	41	300	41	239	126	(96.5, 164)
C_{max} (ng/mL)	41	65.1	41	65.6	99.4	(73.2, 135)

The analyses only include patients who completed both treatments (ie, 80 mg atorvastatin alone and 80 mg atorvastatin + 180 mg ETC-1002).

[a] n is the number of observations in each treatment used in the model.

[b] LS means from ANOVA, calculated by transforming the natural log means back to the linear scale (ie, geometric means).

[c] For AUCs and Cmax, ratio of LS means for natural log transformed parameter (expressed as a percent), natural log transformed back to the linear scale.

[d] For AUCs and Cmax, 90% confidence interval for ratio of LS means for natural log transformed parameter (expressed as a percent), natural log transformed back to the linear scale.

Reference: 14.2.1.2-1

Program Location: /cvn/projects/prj/development/000000147118/dev/tables/tstat_PK.sas Program Run: [redacted] cvn_wxiao Program Status: FINAL

- o-ヒドロキシアトルバスタチンのPKパラメータの統計解析を以下に要約した。

	80 mg Atorvastatin + 180 mg ETC-1002 (Test)		80 mg Atorvastatin Alone (Reference)		Test/Reference[c]	90% CI[d]
Parameters (Units)	n[a]	LS Mean[b]	n[a]	LS Mean[b]	(%)	(%)
AUC_{24} (hr*ng/mL)	40	219	40	179	122	(98.0, 153)
AUC_{last} (hr*ng/mL)	41	219	41	184	120	(96.0, 149)
C_{max} (ng/mL)	41	34.8	41	33.8	103	(78.0, 136)

The analyses only include patients who completed both treatments (ie, 80 mg atorvastatin alone and 80 mg atorvastatin + 180 mg ETC-1002).

[a] n is the number of observations in each treatment used in the model.

[b] LS means from ANOVA, calculated by transforming the natural log means back to the linear scale (ie, geometric means).

[c] For AUCs and Cmax, ratio of LS means for natural log transformed parameter (expressed as a percent), natural log transformed back to the linear scale.

[d] For AUCs and Cmax, 90% confidence interval for ratio of LS means for natural log transformed parameter (expressed as a percent), natural log transformed back to the linear scale.

Reference: 14.2.1.2-1

Program Location: /cvn/projects/prj/development/000000147118/dev/tables/tstat_PK.sas Program Run: [redacted] cvn_wxiao Program Status: FINAL

- p-ヒドロキシアトルバスタチンのPKパラメータの統計解析を以下に要約した。

	80 mg Atorvastatin + 180 mg ETC-1002 (Test)		80 mg Atorvastatin Alone (Reference)		Test/Reference[c]	90% CI[d]
Parameters (Units)	n[a]	LS Mean[b]	n[a]	LS Mean[b]	(%)	(%)
AUC_{24} (hr*ng/mL)	40	75.2	40	37.1	203	(158, 261)
AUC_{last} (hr*ng/mL)	41	71.7	41	36.6	196	(151, 254)
C_{max} (ng/mL)	41	6.46	41	4.52	143	(102, 200)

The analyses only include patients who completed both treatments (ie, 80 mg atorvastatin alone and 80 mg atorvastatin + 180 mg ETC-1002).

[a] n is the number of observations in each treatment used in the model.

[b] LS means from ANOVA, calculated by transforming the natural log means back to the linear scale (ie, geometric means).

[c] For AUCs and Cmax, ratio of LS means for natural log transformed parameter (expressed as a percent), natural log transformed back to the linear scale.

[d] For AUCs and Cmax, 90% confidence interval for ratio of LS means for natural log transformed parameter (expressed as a percent), natural log transformed back to the linear scale.

Reference: 14.2.1.2-1

- 固定用量のアトルバスタチンとベムペド酸を併用投与したところ，アトルバスタチンの曝露量にわずかな増加が認められ，AUC_{24}及びAUC_{last}の幾何平均値の比（試験投与/対照投与）はそれぞれ129%（90% CI：98.2%，168%）及び126%（90% CI：96.5%，164%）であり，90% CIは80%～125%の許容範囲から外れていた。同様に，o-ヒドロキシアトルバスタチンのAUC_{24}及びAUC_{last}にもわずかな増加が認められた。o-ヒドロキシアトルバスタチンのAUC_{24}及びAUC_{last}の幾何平均値の比（試験投与/対照投与）はそれぞれ122%（90% CI：98.0%，153%）及び120%（90% CI：96.0%，149%）であった。アトルバスタチン及びo-ヒドロキシアトルバスタチンのC_{max}については，幾何平均値の比（試験投与/対照投与）の90% CIはそれぞれ（73.2%，135%）及び（78.0%，136%）であり80%～125%の許容範囲から外れていたが，幾何平均値の比はそれぞれ99.4%及び103%であった。

- 本治験でベムペド酸を固定用量のアトルバスタチンに上乗せして14日間投与したときのベムペド酸及びESP15228のPKパラメータは，過去の試験（1002-004試験）でベムペド酸を1日1回14日間単独投与したときの結果と一貫していた。
  - 本治験でベムペド酸を固定用量のアトルバスタチンによる基礎治療に上乗せして投与したとき，ベムペド酸及びESP15228のt_{max}の中央値（範囲）はそれぞれ2時間（0～6.00時間）及び6時間（2.00～12.0時間）であった（資料番号5.3.4.2-02，Table 11-7参照）。過去の試験でベムペド酸180 mgを1日1回14日間単独投与したときのベムペド酸及びESP15228のt_{max}の中央値（範囲）はそれぞれ3.5時間（2.0～6.0時間）及び7.0時間（6.0～12.0時間）であった（資料番号5.3.4.1-03，Table 4及びTable 5参照）。
  - 本治験でベムペド酸を固定用量のアトルバスタチンに上乗せして14日間投与したときのベムペド酸及びESP15228のC_{max}の幾何平均値（CV%）はそれぞれ24.7 µg/mL（30.6%）及び2.70 µg/mL（53.7%）であった（資料番号5.3.4.2-02，Table 11-7参照）。過去の試験でベムペド酸180 mgを1日1回14日間単独投与したときのベムペド酸及びESP15228のC_{max}の幾何平均値（CV%）はそれぞれ20.0 µg/mL（29.8%）及び2.67 µg/mL（31.1%）であった（資料番号5.3.4.1-03，Table 4及びTable 5参照）。
  - 本治験でのベムペド酸及びESP15228のAUC_{24}の幾何平均値（CV%）はそれぞれ337 h*µg/mL（36.0%）及び47.7 h*µg/mL（52.6%）であった（資料番号5.3.4.2-02，Table 11-7参照）。過去の試験でのベムペド酸及びESP15228のAUC_{24}の幾何平均値（CV%）はそれぞれ277 h*µg/mL（33.4%）及び49.0 h*µg/mL（33.6%）であった（資料番号5.3.4.1-03，Table 4及びTable 5参照）。

薬力学的作用の結果：

- LDL-Cに関する統計解析を以下に要約した。

Parameters (Units)	Treatment	n[a]	LS Mean[b] (Standard Error)	Placebo Adjusted LS Mean	95% CI of Placebo Adjusted LS Mean	p-value of Placebo Adjusted LS mean
Percent Change from Baseline to Day 29 (mg/dL) (FAS)	80 mg atorvastatin + Placebo	23	9.20, (5.58)			
	80 mg atorvastatin + 180 mg ETC-1002	41	−13.0, (4.12)	−22.2	(−36.4, −7.96)	0.0028
Percent Change from Baseline to Day 29 (mg/dL) (PPAS)	80 mg atorvastatin + Placebo	21	14.1, (4.62)			
	80 mg atorvastatin + 180 mg ETC-1002	35	−17.7, (3.54)	−31.8	(−43.7, −19.9)	< 0.0001

Baseline for LDL-C is the mean value from Days −1 and 1.

If patient data from both Day −1 or Day 1 are not present for a parameter, then the data available on Day −1 or Day 1 was used for baseline.

[a] n is the number of observations in each treatment used in the model.

[b] LS means and their standard error from ANCOVA using treatment as a factor and baseline LDL-C (average of Days −1 and 1) as a covariate.

Missing postdose values were imputed using LOCF for FAS.

Reference: Table 14.2.2.1-1 Program Location: /cvn/projects/prj/development/000000147118/dev/tables/tstat_PD1.sas; Program Run: [redacted]20[redacted] cvn_wxiao Program Status: FINAL

- 本治験でベムペド酸180 mgをアトルバスタチン80 mgの固定用量による基礎治療に上乗せしたとき，LDL-Cにさらなる低下が認められた。本治験の有効性の主要評価項目であるFASでのLDL-Cのベースラインから Day 29までの変化率（最小二乗平均値）のプラセボ群との差は−22.2%（95% CI：−36.4%，−7.96%）であり，統計学的に有意であった（p = 0.0028）。
- ベムペド酸群ではDay 14のLDL-Cに大きな低下が認められた。LDL-Cのベースラインから Day 14までの変化率（最小二乗平均値）のプラセボ群との差は−18.3%（95% CI：−29.5%，−7.11%；p = 0.0018）であった（資料番号5.3.4.2-02，Table 14.2.2.2-2参照）。
- FASでのTC，non-HDL-C，及びapo Bのベースラインから Day 29までの変化率（最小二乗平均値）のプラセボ群との差はそれぞれ−9.81%（95% CI：−17.6%，−2.06%；p = 0.0139），−13.4%（95% CI：−24.1%，−2.72%；p = 0.0148），及び−14.9%（95% CI：−24.9%，−4.91%；p = 0.0042）であり，hs-CRPのベースラインから Day 29までの変化率（中央値）のプラセボ群との差は−44.2%（95% CI：−69.9%，−16.2%；p = 0.0020）であった（資料番号5.3.4.2-02，Table 14.2.2.2-3参照）。

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.3.5-1に示した。

表 2.7.6.3.5-1　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	80 mg atorvastatin + Placebo (N = 23)	80 mg atorvastatin + 180 mg ETC-1002 (N = 45)
Patients with TEAEs	5 (21.7%)	16 (35.6%)
Number of TEAEs	7	36
Patients with SAEs	0 (0%) [0]	0 (0%) [0]
Patients discontinued due to TEAEs	0 (0%) [0]	1 (2.2%) [1]
Severity (all TEAEs)		
Mild	2 (8.7%) [3]	13 (28.9%) [30]
Moderate	3 (13.0%) [4]	3 (6.7%) [6]
Severe	0 (0%) [0]	0 (0%) [0]
Total	5 (21.7%) [7]	16 (35.6%) [36]
Severity (possibly, probably, or definitely related to IMP)		
Mild	0 (0%) [0]	5 (11.1%) [11]
Moderate	1 (4.3%) [1]	2 (4.4%) [3]
Severe	0 (0%) [0]	0 (0%) [0]
Total	1 (4.3%) [1]	7 (15.6%) [14]
Relationship to IMP		
Not related	4 (17.4%) [6]	13 (28.9%) [22]
Possible	1 (4.3%) [1]	5 (11.1%) [11]
Probable	0 (0%) [0]	1 (2.2%) [1]
Definite	0 (0%) [0]	1 (2.2%) [2]

Source: Table 14.3.1-1

Note: ( ) = percentage of patients with adverse events; [ ] = number of adverse events.

Program Location: /cvn/projects/prj/development/000000147118/dev/tables/t_adv1_itt.sas Program Run: [redacted]20[redacted] cvn_rpurvis

Program Status: FINAL

＜資料番号5.3.4.2-02：Table 12-2＞

- 本治験での安全性及び忍容性に関する全般的所見はベムペド酸群とプラセボ群で類似していた。
- ベムペド酸群に無作為割付けされた不安及びうつ病の病歴を有する1例は，治験薬と関連性なしと判断された心因性発作の有害事象により治験を中止した。
- ベムペド酸群で最もよく認められた有害事象は下痢，上気道感染，筋肉痛，及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり，各2例（4.4%）に報告された。プラセボ群で認められた有害事象はいずれも各1例（4.3%）に報告された（資料番号5.3.4.2-02，Table 12-3参照）。
- 副作用はベムペド酸群の7例（15.6%）及びプラセボ群の1例（4.3%）に認められた（資料

番号5.3.4.2-02，Table 12-4参照）。

- 臨床検査値，バイタルサイン，心電図，身体所見，又は体重に臨床的に重要かつ治験薬投与に関連した傾向は認められなかった。臨床検査関連の有害事象及び臨床的に重大な臨床検査値の報告は散発的であり，臨床検査関連の有害事象又は臨床的に重大な臨床検査値により治験薬投与を中止した被験者はいなかった。

結論：

- ベムペド酸群（固定用量のアトルバスタチンとベムペド酸を併用投与）ではプラセボ群（固定用量のアトルバスタチンとプラセボを併用投与）と比較して，主要評価項目であるDay 29のLDL-Cにベースラインからの統計学的に有意な低下が認められた。LDL-Cのベースラインからの Day 29までの変化率（最小二乗平均値）のプラセボ群との差は−22.2%（95% CI：−36.4%，−7.96%）であった。
- プラセボ群と比較して，ベムペド酸群では副次的評価項目であるDay 14のLDL-Cにベースラインからの低下が認められた。LDL-Cのベースラインからの Day 14までの変化率（最小二乗平均値）のプラセボ群との差は−18.3%（95% CI：−29.5%，−7.11%）であった。
- プラセボ群と比較して，ベムペド酸群では副次的評価項目であるDay 14及びDay 29のTC，non-HDL-C，及びapo Bにベースラインからの低下が認められた。TC，non-HDL-C，及びapo Bのベースラインからの Day 29までの変化率（最小二乗平均値）のプラセボ群との差はそれぞれ−9.81%（95% CI：−17.6%，−2.06%），−13.4%（95% CI：−24.1%，−2.72%），及び−14.9%（95% CI：−24.9%，−4.91%）であった。
- プラセボ群と比較して，ベムペド酸群では副次的評価項目であるDay 29のhs-CRPにベースラインからの低下が認められた。hs-CRPのベースラインからの Day 29までの変化率（中央値）のプラセボ群との差は−44.2%（95% CI：−69.9%，−16.2%）であった。
- ベムペド酸を固定用量のアトルバスタチンによる基礎治療に上乗せしたとき，HDL-C，apo A1，又はTGにベースラインからの顕著な変化は認められなかった。
- ベムペド酸を固定用量のアトルバスタチンによる基礎治療に上乗せしたとき，アトルバスタチン及びその主要活性代謝物（o-ヒドロキシアトルバスタチン）の曝露量にわずかな増加が認められた。アトルバスタチン及びo-ヒドロキシアトルバスタチンのAUC_{24}の幾何平均値の比（試験投与/対照投与）はそれぞれ129%及び122%であり，曝露量の増加に臨床的な意味はないと考えられた。アトルバスタチン及びo-ヒドロキシアトルバスタチンのC_{max}の幾何平均値の比（試験投与/対照投与）はそれぞれ99.4%及び103%であり，大きな変化は認められなかった。
- ベムペド酸のC_{max}は24.7 µg/mL（幾何平均値），t_{max}は約2時間（中央値），AUC_{24}は337 h*µg/mL（幾何平均値）であった。
- ベムペド酸と比較して，ESP15228のt_{max}（中央値）は約4時間遅く，ESP15228のAUC及びC_{max}（幾何平均値）はベムペド酸のそれぞれ約14%及び11%であった。
- 本治験のスタチン系薬剤を投与中の被験者では，アトルバスタチン80 mgの固定用量による基礎治療に上乗せしたベムペド酸180 mgの1日1回投与は安全で忍容性は良好であった。

2.7.6.3.6　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（外国人：1002-013試験，添付資料番号5.3.4.2-03）【参考資料】

2.7.6.3.6.1　試験方法の概略

治験の標題：

A Phase 1, Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Metformin Pharmacokinetics in Patients with Type 2 Diabetes Receiving ETC-1002 and Metformin for 2 Weeks

治験実施医療機関：2施設（米国）

治験期間：

最初の被験者の無作為割付日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の観察完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：I

目的：

主目的：

- 2型糖尿病患者を対象に，ベムペド酸併用時及び非併用時のメトホルミンの定常状態での血漿中薬物動態を評価する。
- メトホルミンIR錠で安定した治療を受けている2型糖尿病患者を対象に，ベムペド酸を2週間投与したときの安全性及び忍容性をプラセボとの比較により評価する。

副次的目的：

- メトホルミンIR錠で安定した治療を受けている2型糖尿病患者を対象に，ベムペド酸のPDバイオマーカー（血糖マーカー，脂質，及びhs-CRPを含む）についてプラセボとの比較により評価する。
- メトホルミンIR錠で安定した治療を受けている2型糖尿病患者を対象に，ベムペド酸及びその活性代謝物ESP15228の定常状態での血漿中薬物動態を評価する。

治験方法：

本治験は，第I相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であり，第I相試験専門の2施設で実施した。Day 1に，適格性が確認された患者30例を3:2の比でベムペド酸180 mg（n = 18）又はプラセボ（n = 12）のいずれかに無作為に割付け，1日1回投与する計画であったが，適切な完了例数を確保するため2例を追加で無作為割付し，ベムペド酸投与を受けた被験者を20例，プラセボ投与を受けた被験者を12例とした。

スクリーニングは無作為割付の35日前に実施した。Day −28に，被験者の現行のメトホルミン単独療法（850 mg/日以上，剤形を問わない）をメトホルミンIR錠500 mgの12時間ごとの投与に変更し，すべての脂質改善薬及びサプリメントをウォッシュアウトした。被験者は本治験で提供されたメトホルミンIR錠をDay −28からDay 14まで継続して服用した。

被験者は，食事/生活習慣を安定化し，継続的に安全性をモニタリングし，すべての安全性，PK，及びPDの評価を完了させるため，Day −7～15に治験実施医療機関に入院し，Day 1～14にベムペド酸又はプラセボの投与を受けた。標準的な安全性評価（有害事象，臨床検査，バイタルサ

イン，及び心電図を含む）に加えて，血中乳酸濃度及びピルビン酸濃度を測定した。PK評価用の一連の血液検体はDay −1～1及びDay 14～15に24時間にわたって採取し，トラフの血液検体はスパース採血により採取した。メトホルミンの尿中薬物動態の評価用の尿検体はDay −1及び14に採取した。脂質，血糖，及びその他のPDマーカーについて治験期間中の複数の時点で評価し，血糖値の経時的推移をDay −1及び14に測定した。

ベースライン，投与期，及び後観察期に，血糖値計を用いて血糖値を1日4回測定し，日誌に記録した。Day 15に，被験者は以前に処方されていたメトホルミンと脂質改善薬の服用を再開して退院した。Day 21に被験者に電話で連絡し，併用薬と有害事象のレビュー及び毎日の血糖モニタリングのレビューからなる後観察期の評価を実施した。

被験者数：

目標被験者数：30例（ベムペド酸群18例，プラセボ群12例）

無作為化例数：32例

完了例数：30例

解析対象例数：32例

対象疾患：2型糖尿病

主な選択基準及び除外基準：

選択基準：

- 成人の男性又は女性
- 妊娠可能なパートナーがいる男性被験者は，精管切除術を受けた，又は本治験への参加期間中，許容される避妊法を実施することに同意する者
- 女性被験者は，自然閉経後又は外科的手術により不妊である者
- Day −35の年齢が18～65歳の者
- 2型糖尿病と診断され，以下のすべてに合致する者
  - Day −35のHbA1cが10%未満
  - Day −35前の少なくとも3ヵ月間，安定したメトホルミン単独療法（850 mg/日以上）を受けている
  - Day −10又はDay −7の空腹時血糖が240 mg/dL未満
- Day −10又はDay −7の空腹時LDL-Cが100～220 mg/dLかつ空腹時TGが400 mg/dL以下の者
- Day −35のBMIが18～45 kg/m^{2}の者

除外基準：

- 重大な末梢器官障害を伴う糖尿病性合併症を有する者
- 臨床的に重大な心血管疾患を有する者

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

被験薬及び対照薬：

剤形：

被験薬：

- ベムペド酸20 mg又は40 mgを含有するゼラチンカプセル
- メトホルミン500 mgを含有するIR錠

対照薬：

- ベムペド酸カプセルに対応するプラセボ

用法及び用量：

Day −28～−1

メトホルミン500 mgを12時間ごとに経口投与した。

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回経口投与した。

投与方法：

ベムペド酸又はプラセボは一晩（8時間以上）絶食した後，朝の空腹時に経口投与し，投与後1時間は絶食状態を維持した。1錠目のメトホルミンIR錠はベムペド酸又はプラセボの投与から1時間後に朝食とともに（PK評価日であるDay −1及び14を除く）経口投与した。2錠目のメトホルミンIR錠は1錠目の投与から12時間後の夕方に軽食とともに経口投与した。Day −1では，1錠目のメトホルミンIR錠は一晩絶食した後，朝の空腹時に経口投与し，投与後1時間は絶食を維持した。被験者は投与1時間後に経腸栄養剤を摂取し，その3時間後に昼食を摂取した。Day 14では，1錠目のメトホルミンIR錠は一晩絶食した後，朝の空腹時にベムペド酸又はプラセボと同時に経口投与し，投与後1時間は絶食状態を維持した。被験者は投与1時間後に経腸栄養剤を摂取し，その3時間後に昼食を摂取した。

投与期間：4週間（メトホルミン単独投与）及び2週間（メトホルミンとベムペド酸又はプラセボ併用投与）

評価基準：

薬物動態：

定常状態でのメトホルミンのPKパラメータを，定常状態のベムペド酸併用時及び非併用時についてそれぞれ算出した。メトホルミン，ベムペド酸，及びESP15228が定常状態に到達したことを確認するため，各化合物のトラフ濃度を測定した。

薬物相互作用はメトホルミンの主要PKパラメータ（AUC_{12}及びC_{max}）により評価し，主要PKパラメータの自然対数変換値に基づく混合効果モデルを用いて，試験投与（メトホルミン ＋ ベムペド酸投与）と対照投与（ベースラインのメトホルミン単独投与）の差及びその90% CIを推定した。メトホルミンの尿中薬物動態は，Ae，Ae_{12}，Ae%（薬物相互作用が示された場合），及びCL_R（薬物相互作用が示された場合）により評価することとした。

安全性：

有害事象，臨床検査（血液学的検査，凝固検査，血液生化学的検査，及び尿検査），血糖，バイタルサイン，心電図，身体所見，体重，ウエスト周囲径，足首周囲径，乳酸濃度，ピルビン酸濃度，及び乳酸/ピルビン酸濃度比

薬力学的作用：

- 標準化された朝食（経腸栄養剤）を摂取した後の血糖のAUC_2及びAUC_4（食事負荷試験）

のベースラインからの変化量
（注：食後血糖に関する主な指標として，AUC_4の代わりにAUC_2を用いた）

- 空腹時血糖のベースラインからの変化量
- 空腹時インスリン及びフルクトサミンのベースラインからの変化量
- LDL-C（算出値），TC，TG，non-HDL-C，HDL-C，FFA，及びhs-CRPのベースラインからの変化率

統計手法：

被験者数の設定根拠：

薬物相互作用の評価では，メトホルミン単独投与及びメトホルミン + ベムペド酸投与を受けた18例について，曝露量（AUC_{12}及びC_{max}）の幾何平均値の比とその90% CIを用いて評価した。予測される比が100%（メトホルミン単独投与とメトホルミン + ベムペド酸投与に差がない），90% CIの許容基準が80%～125%の場合，AUC_{12}及びC_{max}に影響がないことを示す検出力はそれぞれ88%及び95%であった。これらの計算は，対数変換後のメトホルミンのAUC及びC_{max}の平均二乗誤差推定値がそれぞれ0.034666及び0.026449であることに基づいており，脱落率を10%と仮定した。

全体の被験者数30例（ベムペド酸投与に18例，プラセボ投与に12例）は，メトホルミンIR錠で安定した治療を受けている患者でのベムペド酸の安全性及び忍容性をプラセボと比較して適切に評価するのに十分であると考えられたが，仮説検定の基準に基づいて設定したものではない。

解析対象：

- 安全性解析対象集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，治験薬（ベムペド酸又はプラセボ）を1回以上投与された被験者
- 血漿中PK濃度解析対象集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与され，少なくとも1つの投与期に1つ以上の測定可能な血漿中薬物濃度が得られた被験者。メトホルミン，ベムペド酸，及びESP15228について，それぞれ別の血漿中PK濃度解析対象集団を定義した
- 血漿中PKパラメータ解析対象集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与され，少なくとも1つの投与期に1つ以上のPKパラメータが得られた被験者。メトホルミン，ベムペド酸，及びESP15228について，それぞれ別の血漿中PKパラメータ解析対象集団を定義した
- mITT集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与され，ベースラインの評価及び少なくとも1つのベースライン後の評価（治験薬投与から2日超経過した後の評価を除く）を受けた被験者
- 評価可能集団：mITT集団の被験者のうち，Day 14/Day 15のPK/PD評価前に治験薬を4日間以上投与され，治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者

薬物動態：

ベムペド酸，ESP15228，及びメトホルミンの血漿中濃度データについて，各解析対象集団で投与別及び名目上の採血時間別に要約した。メトホルミンの尿中濃度を要約した。メトホルミン，

ベムペド酸，及びESP15228の血漿中PKパラメータはノンコンパートメント解析法を用いて算出した。PKパラメータの個別値を一覧表に示した。PKパラメータ（T_{max}以外）は，以下の記述統計量を用いて投与別に要約した：例数，平均値，幾何平均値，SD，SEM，CV%，幾何CV%，中央値，最小値，及び最大値。T_{max}については，例数，平均値，SD，SEM，中央値，最小値，及び最大値を用いて要約した。その他のPKパラメータは適宜算出した。結果の表示を容易にするため，要約表では名目上の採血時間を用いた。各化合物の血漿中PK濃度解析対象集団で，個々の被験者及び平均の血漿中濃度-時間推移を線形スケール及び片対数スケールの両方で図示した。平均血漿中濃度-時間推移は名目上の採血時間を用いて示し，個々の被験者の血漿中濃度-時間推移は実際の採血時間を用いて示した。

定常状態のベムペド酸が反復投与時のメトホルミンのPKに及ぼす影響は，メトホルミンをDay −1に単独投与したとき（対照投与）及びDay 14にベムペド酸と併用投与したとき（試験投与）のPKパラメータにより評価した。自然対数変換後のAUC_{12}及びC_{max}について，投与（メトホルミン + ベムペド酸投与，又はベースラインのメトホルミン単独投与）を固定効果とし，被験者内の反復評価での誤差の共分散構造に複合対称構造を仮定した混合効果モデルを用いて解析した。平均値の差（試験投与 – 対照投与）とその90% CIをモデル解析により推定し，これらを逆対数変換して幾何平均値の比（試験投与/対照投与）とその90% CIを推定した。曝露量（AUC_{12}及びC_{max}）の対照投与に対する試験投与の比の90% CIが80%～125%の範囲に含まれる場合，試験投与と対照投与の差はない（薬物相互作用はない）と判断した。

安全性：

安全性解析対象集団を曝露量及び安全性評価での主要な解析対象集団とした。治験薬最終投与後30日までに発現したTEAEの発現割合（例数）を集計した。有害事象はMedDRA Version 17.0を用いてSOC及びPTに読替えた。有害事象と治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definite」，「probable」，「possible」，「not related」の4分類で判定した。「definite」，「probable」，又は「possible」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。

すべての臨床検査データ及びバイタルサインをデータ一覧表に示し，観測値及びベースラインからの変化量を投与別及び時点別に要約した。心電図の結果をデータ一覧表に示し，定量的な心電図パラメータ（心拍数，PR間隔，QRS間隔，QT間隔，及びQTcF）の値及びベースラインからの変化量を投与別及び時点別に要約した。身体所見については，ベースラインからの変化のうち，有害事象の定義に合致するもののみを有害事象として記録した。体重，足首周囲径（左右別々に），及びウエスト周囲径の観測値及びベースラインからの変化量は，記述統計量を用いて投与群別及びベースライン後の時点別に要約した。

薬力学的作用：

各PD評価項目についてmITT集団でANCOVAモデルを用いて解析し，メトホルミン + ベムペド酸投与とメトホルミン + プラセボ投与を比較した。主要モデルでは投与効果を因子，ベースライン値を共変量とした。解析の主要評価時点（Day 14又は15とし，評価項目により異なる）での欠測値はLOCFの手法を用いて補完した（補完にはベースライン後の値のみを用いた）。各投与群での最小二乗平均値と標準誤差を示し，さらに最小二乗平均値の群間差とその両側95% CI及

び投与群間の比較のp値を示した。PD評価項目の統計学的検定は有意水準5%の両側検定とし，多重比較の調整は行わなかった。mITT集団と評価可能集団が異なる場合，補足的/感度解析として，主要モデルと同一のANCOVAモデルを用いた解析を評価可能集団で実施することとした。

hs-CRPデータについてはノンパラメトリック解析（rank ANCOVAでのCochran-Mantel-Haenszel検定）を実施した。

2.7.6.3.6.2　試験結果

以下の項では，ベースラインでのメトホルミン単独投与とメトホルミン + ベムペド酸投与を実施した投与群を「メトホルミン + ベムペド酸群」，ベースラインでのメトホルミン単独投与とメトホルミン + プラセボ投与を実施した投与群を「メトホルミン + プラセボ群」とした。

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- 無作為割付された32例（「メトホルミン + ベムペド酸群」20例，「メトホルミン + プラセボ群」12例）のうち，30例（93.8%）が治験を完了し，2例（6.3%）が同意撤回により治験を中止した（資料番号5.3.4.2-03，Table 4参照）。
- 安全性解析対象集団には32例全例が採用された。mITT集団及び評価可能集団には31例（96.9%）が採用された。メトホルミンPK濃度解析対象集団には30例（93.8%）が採用された。ベムペド酸PK濃度解析対象集団，ESP15228 PK濃度解析対象集団，メトホルミンPKパラメータ解析対象集団，ベムペド酸PKパラメータ解析対象集団，及びESP15228 PKパラメータ解析対象集団には19例（59.4%）が採用された（資料番号5.3.4.2-03，Table 4参照）。
- 無作為割付された被験者全体では，男性の割合（56.3%）が女性の割合（43.8%）よりも高かった。被験者の大部分は白人（46.9%）もしくは黒人又はアフリカ系アメリカ人（40.6%）であり，ヒスパニック系又はラテン系以外（71.9%）であった（被験者の自己認識に基づく）。体重及びウエスト周囲径の平均値は，「メトホルミン + ベムペド酸群」（それぞれ94.09 kg及び107.38 cm）よりも「メトホルミン + プラセボ群」（それぞれ99.71 kg及び112.49 cm）のほうが大きかった。年齢，身長，及びBMIの平均値，並びにベースラインの空腹時TC，LDL-C（算出値），HDL-C，TG，血糖，HbA1c，及びhs-CRPの平均値は両投与群間で類似していた。ベースラインの空腹時インスリンの平均値は，「メトホルミン + プラセボ群」（11.85 µIU/mL）よりも「メトホルミン + ベムペド酸群」（43.08 µIU/mL）のほうが高かったが，この差は「メトホルミン + ベムペド酸群」の1例でベースライン値が高値（600.6 µIU/mL）であったことに起因すると考えられた（資料番号5.3.4.2-03，Table 5参照）。

薬物動態の結果：

- メトホルミンのAUC_{12}，C_{avg}，及びC_{max}の平均値はメトホルミン単独投与時とメトホルミン + ベムペド酸投与時で類似しており，メトホルミンのT_{max}の中央値はメトホルミン単独投与時とメトホルミン + ベムペド酸投与時で一致していた。メトホルミンのDay −4，−3，−1，11，12，及び14でのトラフ濃度の推移から，メトホルミン濃度は定常状態に到達したことが示された。

- メトホルミンの血漿中PKパラメータに基づく薬物相互作用の評価（メトホルミンPKパラメータ解析対象集団）を以下に要約した。
  AUC_{12}及びC_{max}の幾何平均値の比（試験投与/対照投与）の90% CIが事前に規定した80%～125%の範囲に含まれたことから，ベムペド酸との薬物相互作用はないことが確認された。

Parameter (Unit)	Treatment	N	Geometric LS Means	Treatment Comparison	Ratio (%) of Geometric LS Means	90% CI of Ratio (%)
AUC_{12} (ng•h/mL)	Metformin Baseline	19	6533			
	Metformin + ETC-1002	19	6337	Day 14/ Day –1	97.0	90.8 - 103.6
C_{max} (ng/mL)	Metformin Baseline	19	1127			
	Metformin + ETC-1002	19	1167	Day 14/ Day –1	103.6	96.0 - 111.8

Note: A linear mixed model on natural logarithms of pharmacokinetic parameters was performed using treatment as a fixed effect and patient as a random effect.

- ベムペド酸及びESP15228のDay 11，12，及び14でのトラフ濃度の推移から，ベムペド酸及びESP15228の濃度は定常状態に到達したことが示された。ベムペド酸及びESP15228の定常状態での平均濃度-時間推移は，吸収相とその後の一相性の緩徐な消失相により特徴づけられた。ベムペド酸及びESP15228のT_{max}の中央値はそれぞれ2.00時間及び4.00時間であった。ベムペド酸の総曝露量（AUC_{24}）は約313000 ng•h/mL，C_{max}は約22000 ng/mLであった。代謝比（ESP15228/ベムペド酸）は16.1%であり，ESP15228のAUC_{24}は約50200 ng•h/mL，C_{max}は約2580 ng/mLであった（資料番号5.3.4.2-03，Table 6参照）。
- メトホルミンのAe，Ae%，及びCL_Rの幾何平均値は，メトホルミン単独投与時とメトホルミン + ベムペド酸投与時で類似していた。

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.3.6-1に示した。

表 2.7.6.3.6-1　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Metformin + ETC-1002 (N = 20) n (%)	Metformin + Placebo (N = 12) n (%)	Overall (N = 32) n (%)
Total Number of TEAEs	25	11	36
Patients with at Least 1 TEAE	11 (55.0)	6 (50.0)	17 (53.1)
Patients with at Least 1 Treatment-Related TEAE	2 (10.0)	0	2 (6.3)
Patients with at Least 1 Serious TEAE	0	0	0

	Metformin + ETC-1002 (N = 20) n (%)	Metformin + Placebo (N = 12) n (%)	Overall (N = 32) n (%)
Patients with at Least 1 TEAE Leading to Discontinuation	0	0	0
Maximum Severity			
Mild	10 (50.0)	6 (50.0)	16 (50.0)
Moderate	1 (5.0)	0	1 (3.1)
Severe	0	0	0
Strongest Relationship to Study Drug			
Not Related	9 (45.0)	6 (50.0)	15 (46.9)
Possible	2 (10.0)	0	2 (6.3)
Probable	0	0	0
Definite	0	0	0
Most Extreme Action Taken with Study Drug			
None	11 (55.0)	6 (50.0)	17 (53.1)
Study Drug Interrupted	0	0	0
Study Drug Discontinued	0	0	0
Most Extreme Outcome			
Resolved	11 (55.0)	6 (50.0)	17 (53.1)
Resolved with Sequelae	0	0	0
Not Resolved/Death (Death due to Another Cause)	0	0	0
Death (due to SAE)	0	0	0

Note: A TEAE was defined as an AE that began or worsened after the first dose of study drug (ETC-1002 or placebo), occurring up to 30 days after the last dose of study drug. A treatment-related AE was defined as an AE that had possible, probable, or definite relationship to study drug. If a patient had more than 1 report of the same AE with different assessments of relationship to study drug (or severity), the AE with the highest rating of relationship (or severity) was included in the analysis. Percentages were based on the number of patients in the safety population in the corresponding treatment group and overall.

Source: Table 14.3.1.1
＜資料番号5.3.4.2-03：Table 17＞

- 全体として，本治験の被験者でのベムペド酸の忍容性は良好であった。有害事象の発現割合は「メトホルミン ＋ ベムペド酸群」（55.0%）と「メトホルミン ＋ プラセボ群」（50.0%）で同程度であった（表 2.7.6.3.6-1参照）。両投与群で最もよく認められた有害事象はSOC「胃腸障害」及び「神経系障害」の有害事象であり，発現割合は「メトホルミン ＋ プラセボ群」（それぞれ25.0%及び8.3%）よりも「メトホルミン ＋ ベムペド酸群」（それぞれ45.0%及び25.0%）のほうが高かった（資料番号5.3.4.2-03，Table 18参照）。
- 「メトホルミン ＋ ベムペド酸群」の1例に発現した中等度の頭痛（1件）を除き，すべての有害事象の重症度は軽度であった。高度の有害事象は報告されなかった。
- 「メトホルミン ＋ ベムペド酸群」の1例に発現した嘔吐及び悪心（各1件）及び「メトホルミン ＋ ベムペド酸群」の別の1例に発現した肝機能検査異常（1件）の治験薬との関連

性は，治験責任又は分担医師により「possible」と判定された（資料番号5.3.4.2-03, Table 14.3.1.3参照）。これらの事象以外のすべての有害事象の治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師により「not related」と判定された。治験薬と関連性のある肝機能検査異常が認められた被験者では，Day 15（メトホルミン + ベムペド酸の最終投与から1日後）のALTがULNの3倍超であったが，ビリルビン値に変化は認められなかった。本事象の重症度は軽度であり，一連の肝機能検査を実施して経過観察したところ，ALTはDay 29にDay 1のベースライン値に回復した。治験薬と関連性が「probable」又は「definite」と判定された有害事象はなかった。

- 治験薬の投与中断又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。すべての有害事象は後遺症なく回復した。本治験中に死亡例又は重篤な有害事象は認められなかった。
- 臨床検査値（血液学的検査，凝固検査，血液生化学的検査，及び尿検査）のベースラインからの変化量に一貫した傾向は認められなかった。その他の安全性パラメータ（バイタルサイン，体重，ウエスト及び足首周囲径，並びに心電図所見）に「メトホルミン + ベムペド酸群」と「メトホルミン + プラセボ群」の間で顕著な差は認められなかった。

薬力学的作用の結果：

- 「メトホルミン + ベムペド酸群」の被験者では，メトホルミン + ベムペド酸を14日間投与したとき（Day 14）のLDL-Cの平均値は，メトホルミンを単独投与したとき（ベースライン）の値と比較して低下した。LDL-Cに関する統計解析の結果，LDL-CのベースラインからDay 14までの変化率には，「メトホルミン + ベムペド酸群」と「メトホルミン + プラセボ群」の間で差が認められた。LDL-C（算出値）の平均値は「メトホルミン + プラセボ群」よりも「メトホルミン + ベムペド酸群」で大きく低下し，LDL-CのベースラインからDay 14までの変化率の最小二乗平均値の群間差は−31.3%であった。同様に，non-HDL-C（算出値）及びTCの平均値も「メトホルミン + プラセボ群」と比較して「メトホルミン + ベムペド酸群」で大きく低下し，ベースラインからDay 14までの変化率の最小二乗平均値の群間差はそれぞれ−25.0%及び−20.0%であった（資料番号5.3.4.2-03, Table 14参照）。
- 「メトホルミン + ベムペド酸群」の被験者では，メトホルミン + ベムペド酸を14日間投与したとき（Day 14）のHDL-Cの平均値は，メトホルミンを単独投与したとき（ベースライン）と同程度であった。HDL-CのベースラインからDay 14までの変化率に「メトホルミン + ベムペド酸群」と「メトホルミン + プラセボ群」の間で差は認められなかった。
- その他の副次的脂質パラメータ及びバイオマーカー（FFA，hs-CRP，及びTG）のベースラインからの変化率に，「メトホルミン + ベムペド酸群」と「メトホルミン + プラセボ群」の間で差は認められなかった。
- 食後血糖のAUC_2のベースラインからDay 14までの変化量の解析（mITT集団）を以下に要約した。

  「メトホルミン + ベムペド酸群」の被験者では，メトホルミン + ベムペド酸を14日間投与したときの食後血糖のAUC_2の平均値は，メトホルミンを単独投与したとき（ベースラ

イン）と同程度であった。食後血糖のAUC_2のベースラインからDay 14までの変化量に，「メトホルミン + ベムペド酸群」と「メトホルミン + プラセボ群」の間で差は認められなかった。

Parameter (Unit)	Treatment	N	Baseline[a]/ End Point Mean (SEM)	LS Mean Change[b] (SEM)	Difference from Placebo (95% CI)	p-value
Postprandial Plasma Glucose AUC_2 (mg•h/dL)	Metformin Baseline/ Metformin + Placebo	11	307.2 (23.3)/ 297.4 (20.2)	–9.3 (17.6)		
	Metformin Baseline/ Metformin + ETC-1002	19	317.5 (19.5)/ 315.2 (28.2)	–2.7 (13.4)	6.6 (–38.7, 51.9)	0.7667

[a] Baseline was defined as the last value prior to the first dose of study drug (ETC-1002 or placebo).

[b] An analysis of covariance was performed to compare metformin/ETC-1002 versus metformin/placebo in the modified intent-to-treat population. The primary model included the effect of treatment and the baseline value as a covariate.

- 「メトホルミン + ベムペド酸群」の被験者では，メトホルミン + ベムペド酸を14日間投与したとき（Day 14）の空腹時血糖の平均値は，メトホルミンを単独投与したとき（ベースライン）の値と同程度であった。空腹時血糖のベースラインからDay 14までの変化量に，「メトホルミン + ベムペド酸群」と「メトホルミン + プラセボ群」の間で差は認められなかった。
- 「メトホルミン + ベムペド酸群」の被験者では，メトホルミン + ベムペド酸を14日間投与したとき（Day 15）の空腹時インスリンの平均値は，メトホルミンを単独投与したとき（ベースライン）の値と同程度であった。また，Day 15のフルクトサミンの平均値はメトホルミンを単独投与したとき（ベースライン）の値と同程度であった。空腹時インスリン又はフルクトサミンのいずれについても，ベースラインからDay 15までの変化量に「メトホルミン + ベムペド酸群」と「メトホルミン + プラセボ群」の間で差は認められなかった。

結論：

メトホルミン単独投与時とメトホルミン + ベムペド酸投与時では，メトホルミンの定常状態での血漿中曝露量パラメータ（AUC_{12}及びC_{max}）の幾何平均値の比（試験投与/対照投与）の90% CIは，事前に規定した80%～125%の範囲に含まれた。メトホルミン単独投与時及びメトホルミン + ベムペド酸投与時のメトホルミンの尿中PKパラメータは，ベムペド酸との薬物相互作用がないことを支持するものであった。

安全性の結果から，本治験の被験者でのベムペド酸の忍容性は良好であることが示された。有害事象の発現割合は，「メトホルミン + ベムペド酸群」（55.0%）と「メトホルミン + プラセボ群」（50.0%）で同程度であった。本治験中に死亡例又は重篤な有害事象は認められず，治験薬の投与中断又は投与中止に至った有害事象も認められなかった。臨床検査値（血液学的検査，

凝固検査，血液生化学的検査，及び尿検査）のベースラインからの変化量に一貫した傾向は認められなかった。「メトホルミン + ベムペド酸群」の1例に肝機能検査異常が発現し，Day 15（メトホルミン + ベムペド酸の最終投与から1日後）のALTがULNの3倍超であったが，ビリルビン値に変化は認められなかった。本事象の重症度は軽度であり，治験薬との関連性は治験責任又は分担医師により「possible」と判定された。一連の肝機能検査を実施して経過観察したところ，ALTはDay 29にDay 1のベースライン値に回復した。その他の安全性パラメータ（バイタルサイン，体重，ウエスト及び足首周囲径，並びに心電図所見）に「メトホルミン + ベムペド酸群」と「メトホルミン + プラセボ群」の間で顕著な差は認められなかった。

「メトホルミン + ベムペド酸群」と「メトホルミン + プラセボ群」を比較したところ，食後血糖のAUC_2及び空腹時血糖のベースラインからのDay 14までの変化量にベムペド酸併用による影響は認められなかった。食後血糖については，被験者は経腸栄養剤の摂取3時間後に食事を摂取したことから，AUC_2を主な指標とすることとした。AUC_4は補足的なデータとして治験総括報告書に示したが，AUC_2と同様にベムペド酸併用による影響は認められなかった。空腹時インスリン及びフルクトサミンのベースラインからDay 15までの変化量にも，ベムペド酸併用による影響は認められなかった。

HDL-C及びTGのベースラインからDay 14までの変化率，及びFFA及びhs-CRPのベースラインからDay 15までの変化率に，「メトホルミン + ベムペド酸群」と「メトホルミン + プラセボ群」の間で差は認められなかった。hs-CRPのベースラインからの変化率（中央値）は「メトホルミン + ベムペド酸群」で−16.0%，「メトホルミン + プラセボ群」で1.4%であり，過去の臨床試験でベムペド酸投与を受けた被験者に認められたhs-CRPの減少と一致していた。

LDL-C，non-HDL-C，及びTCは「メトホルミン + プラセボ群」よりも「メトホルミン + ベムペド酸群」で低下した。LDL-C，non-HDL-C，及びTCのベースラインからDay 14までの変化率の最小二乗平均値の群間差はそれぞれ−31.3%，−25.0%，及び−20.0%であった（$p < 0.0001$）。

2.7.6.4　有効性及び安全性試験

2.7.6.4.1　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（日本人：346-102-00002試験，添付資料番号5.3.5.1-01）【評価資料】

2.7.6.4.1.1　試験方法の概略

治験の標題：高LDLコレステロール血症患者を対象としたベムペド酸の優越性を検証するプラセボ対照，無作為化，多施設共同，二重盲検，並行群間比較試験

治験実施医療機関：28施設（日本）

治験期間：

最初の被験者の同意取得日：2023年2月13日

最後の被験者の最終観察日：2024年3月12日

開発のフェーズ：III

目的：

主目的：

- LDL-Cのコントロールが不十分な高LDLコレステロール血症患者を対象にベムペド酸180 mg/日を12週間投与し，プラセボに対する優越性を検証する。

副次的目的：

- ベムペド酸の非高比重リポ蛋白コレステロール（non-HDL-C），総コレステロール（TC），アポリポ蛋白B（apo B），高感度C反応性蛋白（hsCRP）及びグリコシル化ヘモグロビン（HbA1c）に対する影響を評価する。また，ベムペド酸投与によりLDL-Cの脂質管理目標値を達成した被験者の割合を評価する。
- ベムペド酸 180 mg/日を12週間投与したときの，プラセボに対するベムペド酸の安全性を評価する。

その他：

- ベムペド酸の高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）及び中性脂肪（TG）に対する影響を評価する。

治験方法：

本試験は，治験対象集団として，スタチンを投与しても脂質管理目標値を達成できないスタチン効果不十分の患者と，スタチン投与により安全性上の問題が生じ，かつ投与中止又は減量後に問題が解消された経験を有し，脂質管理目標値を達成できないスタチン不耐の患者を登録した。

本治験はScreening期，Placebo run-in期，治療期及び後観察期から構成された。Screening期に適格と判断された被験者は，Placebo run-in期へ移行した。同意取得前より服用中の高コレステロール血症治療薬は，種類及び用法・用量を変更せずに継続するとともに，単盲検下でプラセボを服用した。4週間のPlacebo run-in期での単盲検プラセボの服用率が80%未満の服薬不遵守が認められた被験者はPlacebo run-in期で中止した。4週間のPlacebo run-in期で安全性に問題がなく，筋障害関連の有害事象が認められなかった被験者で除外基準に抵触しないと治験責任又は分担医師に判断された被験者は，ベムペド酸群又はプラセボ群のいずれかに割付けられ，治療期へ移行した。な

お，スタチン効果不十分の被験者とスタチン不耐の被験者が各投与群に均等に割付けられるよう，スタチン反応（スタチン効果不十分/スタチン不耐）を層別割付因子として設定した。

治療期では同意取得前より服用している高コレステロール血症治療薬は継続して服用するとともに，ベムペド酸180 mg又はプラセボのいずれかを12週間服用した。

被験者数：

計画時：84例（ベムペド酸群42例，プラセボ群42例）

解析時：

同意取得例数：188例

Placebo run-in期の治験薬投与例数：130例

無作為化例数：96例（ベムペド酸群48例，及びプラセボ群48例）

治療期の治験薬投与例数：96例（ベムペド酸群48例，及びプラセボ群48例）

最大解析対象集団（FAS）：96例（ベムペド酸群48例，及びプラセボ群48例）

安全性解析対象集団（SS）：96例（ベムペド酸群48例，及びプラセボ群48例）

対象疾患：高LDLコレステロール血症

選択基準及び除外基準：

選択基準：

被験者は，規定された評価時点で以下の選択基準を満たしていること。

1) 本人に同意能力があり，本治験の開始前に文書による同意が得られた患者
2) 同意取得時点で 18 歳以上 85 歳以下の男女
3) 以下のスタチン効果不十分又はスタチン不耐の患者
   スタチンとは，アトルバスタチン，ピタバスタチン，ロスバスタチン，プラバスタチン，シンバスタチン又はフルバスタチンを指す。

- スタチン効果不十分：スタチンを服用しており，以下の a), b)のいずれかに該当する LDL-C のリスク区分別脂質管理目標値（選択基準 4)参照）を達成できていない高 LDL コレステロール血症

  a) 同意取得の 4 週間以上前からスタチン（承認用量範囲内）のみを同一の用法・用量で服用している
  b) 同意取得の 4 週間以上前（フィブラート系薬剤及び選択的ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）α モジュレーターは 6 週間以上）からスタチン（承認用量範囲内）とスタチン以外の高コレステロール血症治療薬を同一の用法・用量で服用している

【スタチン効果不十分】

区分	Week −5及びWeek −1のLDL-C値	Screening時に併用している高コレステロール血症治療薬		
		薬剤の種類	治療開始時期：同意取得前	用法・用量
a)	LDL-Cのリスク区分別脂質管理目標値を達成できていない［選択基準4) 参照］	スタチンのみ	4週間以上前	承認用量の範囲内の同一の用法・用量
b)		スタチン ＋ スタチン以外の薬剤	• フィブラート系薬剤，選択的 PPARα モジュレーター：6 週間以上前 • スタチンと上記以外の薬剤：4 週間以上前	• スタチン：承認用量の範囲内の同一の用法・用量 • スタチン以外の薬剤: 同一の用法・用量

- スタチン不耐：1 種類以上のスタチン服用時に安全性上の問題が生じ，その後服用中止又は減量した後に問題が解消された経験を有し，以下の a)～c)のいずれかに該当する LDL-C のリスク区分別脂質管理目標値（選択基準 4)参照）を達成できていない高 LDL コレステロール血症

  a) 同意取得の 4 週間以上前からスタチン（最低承認用量又はそれ以下）のみを同一の用法・用量で服用している
  b) 同意取得の 4 週間以上前（フィブラート系薬剤及び選択的 PPARα モジュレーターは 6 週間以上前）からスタチン（最低承認用量又はそれ以下）とスタチン以外の高コレステロール血症治療薬を同一の用法・用量で服用している
  c) 同意取得の 4 週間以上前（フィブラート系薬剤及び選択的 PPARα モジュレーターは 6 週間以上前）からスタチン以外の高コレステロール血症治療薬のみを同一の用法・用量で服用している

【スタチン不耐】

区分	Week −5及びWeek −1のLDL-C値	Screening時に併用している高コレステロール血症治療薬		
		薬剤の種類	治療開始時期：同意取得前	用法・用量
a)	LDL-C のリスク区分別脂質管理目標値を達成できていない［選択基準4) 参照］	スタチンのみ	4週間以上前	最低承認用量（又はそれ以下）の範囲内の同一の用法・用量
b)		スタチン ＋ スタチン以外の薬剤	• フィブラート系薬剤，選択的 PPARα モジュレーター：6 週間以上前 • スタチンと上記以外の薬剤：4 週間以上前	• スタチン：最低承認用量（又はそれ以下）の範囲内の同一の用法・用量 • スタチン以外の薬剤：同一の用法・用量
c)		スタチン以外の薬剤のみ	• フィブラート系薬剤，選択的 PPARα モジュレーター：6 週間以上前 • 上記以外の薬剤：4 週間以上前	同一の用法・用量

4) ①～③のいずれかの条件を満たす既往又は合併症を有する患者

区分	既往又は合併症	Week −5及びWeek −1のLDL-C値
①	冠動脈疾患の既往	100 mg/dL以上
	家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体	
②	末梢動脈疾患	120 mg/dL以上
	非心原性脳梗塞の既往	
	慢性腎臓病（ただし除外基準12)に抵触しないこと）	
	2型糖尿病（Week −5の3ヵ月以上前に診断されており，除外基準7)に抵触しないこと）	
③	日本動脈硬化学会が定める吹田スコアによる冠動脈疾患発症予測モデルで，合計スコアが56点以上（高リスク）	120 mg/dL以上
	日本動脈硬化学会が定める吹田スコアによる冠動脈疾患発症予測モデルで，合計スコアが41点以上55点以下（中リスク）	140 mg/dL以上

5) Screening（Week −5）時に空腹時の TG が 400 mg/dL 未満の患者

除外基準：

規定された評価時点で以下の除外基準のいずれかに抵触する被験者は除外する。

1) 妊婦，授乳婦，Screening（Week −5）又は Day 1 に妊娠検査（尿）が陽性の女性
2) 生殖可能で性的活動を行っている男性，又は性的活動を行っている妊娠可能な女性で，治験期間中及び治験薬の最終投与から 30 日間 2 種類の承認された避妊法の実施又は完全な禁欲状態の維持（周期的禁欲法及び膣外射精法は避妊の方法として適切ではない）に同意しない者。避妊を実施する場合，以下の方法のうち 2 種類を使わなければならない：精管切除，卵管結紮，子宮内避妊器具，経口避妊薬，コンドーム（いずれも日本で承認又は認証されている方法）。
3) 家族性高コレステロール血症ホモ接合体と診断された患者
4) Screening（Week −5）の前 3 ヵ月以内に以下の心血管疾患の既往又は合併症を有する患者，又は Screening 及び Placebo run-in 期間中に以下の有害事象が発現した患者
   - 心筋梗塞，重症又は不安定狭心症，冠動脈形成術，冠動脈バイパス術，脳卒中，一過性脳虚血発作，症候性頸動脈狭窄症，症候性末梢動脈疾患，非代償性心不全
   - 腹部大動脈瘤
   - 原因不明の失神又は QT 延長症候群，QT 延長症候群の家族歴などトルサード・ド・ポアンツの危険因子を有する患者
5) Screening（Week −5）時に 5 分間の安静後，座位での収縮期血圧が 160 mmHg 以上又は拡張期血圧が 100 mmHg 以上のコントロールされていない高血圧症を有する患者
6) コントロール不良の重篤な血液疾患又は凝固障害の合併症を有する，又は Screening（Week −5）時にヘモグロビンが 10.0 g/dL 未満の患者
7) Screening（Week −5）時に HbA1c が 9%以上のコントロール不良の糖尿病患者
8) Screening（Week −5）時に甲状腺刺激ホルモン（TSH）が基準値上限の 1.5 倍を超えるコン

トロール不良の甲状腺機能低下症を有する患者

9) 以下を含む肝疾患又は肝機能不全を有する患者

- Screening（Week −5）時に B 型肝炎表面抗原（HBsAg）の血清学的検査又は C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体検査が陽性
- Screening（Week −5）時にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の値が基準値上限の 3 倍以上，又は総ビリルビンの値が基準値上限の 2 倍以上

10) 筋肉痛との区別が難しい慢性筋骨格症状の既往又は合併症を有する患者
例）繊維筋痛症

11) Screening（Week −5）時に CK が基準値上限の 3 倍を超える患者

12) 腎機能障害，腎炎症候群又は腎炎の既往又は合併症を有し，Screening（Week −5）時の推算糸球体濾過量が，30 mL/min/1.73 m^2 以下の患者

13) 薬物の吸収に影響する可能性のある胃腸の外科的手術を実施した患者
例）ラップバンド®又は胃バイパス術

14) Screening（Week −5）の前 5 年以内に活動性悪性腫瘍（適切に治療された皮膚の非転移性基底細胞癌又は扁平上皮癌及び子宮頸部上皮内癌を除く）に伴う手術，化学療法又は放射線療法を実施した患者

15) Screening（Week −5）の前 2 年以内に薬物，アルコール又はコカイン乱用の既往がある患者

16) Screening（Week −5）の前 4 週以内に 200 mL，12 週以内に 400 mL 又は 1 年以内に 1200 mL を超える採血（献血など）を受けた患者

17) 日本国内で未承認の薬を Screening（Week −5）の前 4 週以内又は，当該薬の半減期の 5 倍以内のいずれか長い方の期間内で使用した患者

18) 346-102-00001 試験で治験薬を服用した患者又は，過去にベムペド酸の服用経験のある患者

19) 以下に示す薬剤（食品を含む）又は療法を規定の期間内で使用又は実施した，又は Week 12 の検査終了時までに使用又は実施する予定がある患者

	薬剤（食品を含む）又は療法	使用禁止期間
1.	全身性コルチコイドステロイド	Week −5の3ヵ月前からWeek 12の検査終了時まで（中止の場合は，中止時検査終了時まで） ただし，Week −5の3ヵ月前からWeek 12の検査終了時まで（中止の場合は，中止時検査終了時まで）用量の変更を行わず使用する場合は併用可能。
2.	ロミタピド	Week −5の3ヵ月前からWeek 12の検査終了時まで（中止の場合は，中止時検査終了時まで）
3.	PCSK9阻害剤	Week −5の4ヵ月前からWeek 12の検査終了時まで（中止の場合は，中止時検査終了時まで）
4.	プロベネシド	Week −4からWeek 12の検査終了時まで（中止の場合は，中止時検査終了時まで）
5.	紅麹及び紅麹含有食品	Week −5の2週間前からWeek 12の検査終了時まで（中止の場合は，中止時検査終了時まで）
6.	LDLアフェレシス	Week −5の3ヵ月前からWeek 12の検査終了時まで（中止の場合は，中止時検査終了時まで）

20) Day 1 の前に以下の薬剤（療法）の変更を行った患者，又は Week 12 の検査終了時までに以下の薬剤（療法）を開始する予定がある患者

	薬剤又は療法	変更又は新たに開始できない期間
1.	女性ホルモン又は男性ホルモンの補充	Day 1の6週前からWeek 12の検査終了時まで （中止の場合は，中止時検査終了時まで）
2.	甲状腺ホルモンの補充	Day 1の6週前からWeek 12の検査終了時まで （中止の場合は，中止時検査終了時まで）
3.	糖尿病薬	Day 1の4週前からWeek 12の検査終了時まで （中止の場合は，中止時検査終了時まで）
4.	抗肥満薬	Day 1の3ヵ月前からWeek 12の検査終了時まで （中止の場合は，中止時検査終了時まで）

21) Week −1 の LDL-C 値が Screening（Week −5）時と比較し±20%以上変動した患者
22) Placebo run-in 期において，Day 1 までの単盲検プラセボの服用率が 80%未満の患者，又は安全性の問題により服用を続けられない患者
23) Placebo run-in 期において，疲労や外傷などの明らかな理由以外の新しい又は悪化した筋障害関連の有害事象が発現した患者
24) その他，治験責任又は分担医師が本治験に参加すべきでないと判断した患者

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤型：

被験薬：ベムペド酸（ETC-10002）180 mg錠

対照薬：プラセボ錠

用法，用量及び投与方法：

Placebo run-in期：

- 単盲検下でプラセボ錠1錠を1日1回経口投与した。

治療期

- ベムペド酸群：ベムペド酸180 mg錠1錠を1日1回経口投与した。
- プラセボ群：プラセボ錠1錠を1日1回経口投与した。

投与期間：Placebo run-in期4週間，治療期12週間

評価項目：

有効性：

主要評価項目：Week 12でのLDL-Cのベースラインからの変化率

副次的評価項目：

- Week 12 での non-HDL-C，TC，apo B，hsCRP，及び HbA1c のベースラインからの変化率
- Week 12 での LDL-C がリスク区分別の脂質管理目標値［100 mg/dL 未満（冠動脈疾患の既往又は家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体），120 mg/dL 未満（高リスク）又は 140 mg/dL 未満（中リスク）］に達した被験者の割合

安全性：有害事象，臨床検査，身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温），12誘導心電

図検査，体重
その他有効性評価項目：Week 12でのHDL-C及びTGのベースラインからの変化率
統計手法：
被験者数の設定根拠：
国内で実施した第II相試験で，12週後でのLDL-Cのベースラインからの変化率のベムペド酸群とプラセボ群の群間差は−19%，ベースラインからの変化率の各群の標準偏差は9%～17%であった。群間差は海外第III相試験から見積もった結果と同程度であったことから本治験の群間差を−19%と仮定した。標準偏差については，本治験と同様の集団である海外第III相試験の標準偏差（14%～25%）も考慮し，本治験の標準偏差を保守的に見積もり25%と仮定した。この仮定のもと，90%の検出力を確保するためには合計76例（38例/群）が必要であった。10%の中止脱落を考慮し，本治験の被験者数は合計84例とした。
解析対象：
FAS：治療期の治験薬を1回以上投与され，治療期のベースライン及び治験薬投与後に1時点以上のLDL-Cの測定値が得られた被験者
SS：治療期の治験薬を1回以上投与された被験者
有効性：
主要有効性評価項目の解析：
Observed cases（OC）データを用いて，Missing at randomを仮定したMixed-effects model repeated measures（MMRM）解析を行った。群間比較はWeek 12のベムペド酸群とプラセボ群の最小二乗平均の差に基づいて行った。有意水準は両側5%とした。モデルには，投与群，層別割付因子，時期，投与群と時期の交互作用を因子とし，ベースライン，ベースラインと時期の交互作用を共変量として含め，誤差共分散構造はunstructuredとした。自由度の近似にはKenward-Rogerの方法を用いた。
副次的有効性評価項目の解析：
non-HDL-C及びTCは，主要評価項目と同様のMMRM解析を行った。
apo B，hsCRP及びHbA1cは，OCデータを用いた共分散分析を行った。モデルは投与群及び層別割付因子であるスタチン反応（スタチン効果不十分/スタチン不耐）を因子とし，各評価項目のベースラインを共変量とした。
Week 12におけるLDL-Cが脂質管理目標値［100 mg/dL未満（冠動脈疾患の既往又は家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体），120 mg/dL未満（高リスク）又は140 mg/dL未満（中リスク）］に達した被験者の割合は，スタチン反応（スタチン効果不十分/スタチン不耐）を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定を行い，ベムペド酸群とプラセボ群の割合の差とその両側95%信頼区間（Cochran-Mantel-Haenszelに基づく）を求めた。Week 12のLDL-Cが欠測の場合は，脂質管理目標値に達していないとして扱った。
安全性：治療期の治験薬投与開始後に発現した有害事象の発現割合（例数）を集計した。治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「関連性はある」，「関連性はない」の2分類で判定した。

2.7.6.4.1.2　試験結果

(1)　被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性

治療期に移行した96例（スタチン効果不十分72例，及びスタチン不耐24例）がベムペド酸群（48例），又はプラセボ群（48例）のいずれかの群に無作為に割付けられた。そのうち91例（ベムペド酸群46例，及びプラセボ群45例）が治療期を完了した（資料番号5.3.5.1-01，CT-1.2-1，CT-1.2-2）。

ベムペド酸群とプラセボ群で人口統計学的及び他の基準値の特性，及びベースラインの疾患特性に大きな違いはなかった。スタチン反応別の集団でもベムペド酸群とプラセボ群で大きな違いはなかった（表 2.7.6.4.1-1，資料番号5.3.5.1-01，CT-3.1.1-2，CT-3.2.1-2）。

表 2.7.6.4.1-1　　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		Bempedoic Acid (N=48)	Placebo (N=48)	Total (N=96)
Sex n (%)				
Male		20 (41.7)	25 (52.1)	45 (46.9)
Female		28 (58.3)	23 (47.9)	51 (53.1)
Race n (%)				
American Indian or Alaska Native		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian		48 (100.0)	48 (100.0)	96 (100.0)
Black or African American		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnicity n (%)				
Hispanic or Latino		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino		48 (100.0)	48 (100.0)	96 (100.0)
Unknown		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Country n (%)				
Japan		48 (100.0)	48 (100.0)	96 (100.0)
Age at screening (years)	n	48	48	96
	Mean (SD)	64.6 (13.02)	63.9 (12.98)	64.2 (12.93)
	Median	67.5	63.5	65.5
	Min - Max	2[redacted] - 8[redacted]	3[redacted] - 8[redacted]	2[redacted] - 8[redacted]
Age (years) in categories at screening n (%)				
< 65		20 (41.7)	25 (52.1)	45 (46.9)
>= 65 and < 75		19 (39.6)	11 (22.9)	30 (31.3)
>= 75		9 (18.8)	12 (25.0)	21 (21.9)
Weight at screening (kg)	n	48	48	96
	Mean (SD)	60.58 (12.330)	65.64 (12.297)	63.11 (12.509)
Height at screening (cm)	n	48	48	96
	Mean (SD)	159.04 (8.711)	162.47 (11.676)	160.75 (10.390)
BMI at screening (kg/m^2)	n	48	48	96
	Mean (SD)	23.81 (3.409)	24.72 (2.925)	24.26 (3.193)

		Bempedoic Acid (N=48)	Placebo (N=48)	Total (N=96)
BMI (kg/m^2) in categories at screening n (%)				
< 25		31 (64.6)	25 (52.1)	56 (58.3)
>= 25 and < 30		14 (29.2)	20 (41.7)	34 (35.4)
>= 30		3 (6.3)	3 (6.3)	6 (6.3)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	n	48	48	96
	Mean (SD)	70.63 (17.730)	72.87 (16.321)	71.75 (16.988)
eGFR in categories n (%)				
< 60 mL/min/1.73 m^2		11 (22.9)	11 (22.9)	22 (22.9)
>= 60 mL/min/1.73 m^2 and < 90 mL/min/1.73 m^2		30 (62.5)	31 (64.6)	61 (63.5)
>= 90 mL/min/1.73 m^2		7 (14.6)	6 (12.5)	13 (13.5)
Medical history n (%)				
No		34 (70.8)	28 (58.3)	62 (64.6)
Yes		14 (29.2)	20 (41.7)	34 (35.4)
Concomitant diseases n (%)				
No		1 (2.1)	1 (2.1)	2 (2.1)
Yes		47 (97.9)	47 (97.9)	94 (97.9)

Note: Percentages are based on the number of subjects who received at least one dose of the IMP during the treatment period, and who have LDL-C measurements at baseline and at one or more time points after administration of the IMP during the treatment period in each group.

＜資料番号5.3.5.1-01：CT-3.1.1-1＞

(2) 有効性

(a) 主要評価項目

主要評価項目であるLDL-Cのベースラインから Week 12までの変化率は，ベムペド酸群で−25.25%（最小二乗平均値，以下同様），プラセボ群で−3.46%であり，プラセボ群と比較してベムペド酸群で統計学的に有意なLDL-Cの低下が認められた［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p値，−21.78%（−26.71%，−16.85%）p < 0.001］。また，LDL-Cのベースラインから Week 12までの変化率は，スタチン反応別のいずれの集団でもプラセボ群と比較してベムペド酸群で大きく，Week 12でのLDL-Cは，プラセボ群と比較し，ベムペド酸群で低下した（資料番号5.3.5.1-01，CT-5.1，CT-5.2-2）。

(b) 副次的評価項目

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

各評価項目のベースラインから Week 12までの変化率は，non-HDL-Cでは，ベムペド酸群で−20.33%（最小二乗平均値，以下同様），プラセボ群で−2.76%［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p値，−17.57%（−22.03%，−13.12%）p < 0.001，以下同様］，TCではベムペド酸群で−16.36%，プラセボ群で−2.23%［−14.13%（−17.79%，−10.47%）p < 0.001］，apo Bでは，

ベムペド酸群で−18.10%，プラセボ群で−0.67%［−17.43%（−21.97%，−12.89%）p＜0.001］であった。non-HDL-C，TC，及びapo Bは，プラセボ群と比較してベムペド酸群で低下した。

また，hsCRPでは，ベムペド酸群で15.40%，プラセボ群で119.60%［−104.20%（−273.01%，64.60%）p＝0.223］，HbA1cでは，ベムペド酸群で−0.87%，プラセボ群で0.16%［−1.03%（−2.56%，0.50%）p＝0.183］であった（資料番号5.3.5.1-01，CT-6.1）。

ii)　Week 12 でLDL-C がリスク区分別の脂質管理目標値に達した被験者の割合

Week 12のLDL-Cがリスク区分別の脂質管理目標値に達した被験者の割合は，ベムペド酸群で62.5%（30/48例）であり，プラセボ群8.3%（4/48例）と比較して高かった［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p値，54.2%（38.4%，69.9%）p＜0.001］（資料番号5.3.5.1-01，CT-6.5-1）。

(3)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

本治験ではベムペド酸及びプラセボを各48例に投与した。治験薬の平均総投与日数は，ベムペド酸群82.1＋9.25日，プラセボ群82.2＋6.80日で同様であった（平均値 ＋SD）。中央値でも同様の結果であった。また，治験薬の平均投与期間も同様であった（資料番号5.3.5.1-01，CT-7.1-1）。

(b)　有害事象の要約

有害事象の発現割合は，ベムペド酸群56.3%（27/48例），プラセボ群50.0%（24/48例）であった。治験薬との関連性がある有害事象（副作用）の発現割合は，ベムペド酸群で6.3%（3例），プラセボ群で4.2%（2例）であった。

死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は各群2.1%（1例）に発現した（表 2.7.6.4.1-2）。

表 2.7.6.4.1-2　　有害事象の要約（SS）

	Bempedoic Acid		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects treated	48		48		96	
Subjects with adverse events	32	(66.7)	29	(60.4)	61	(63.5)
Adverse events (number of events)	56		55		111	
Subjects with TEAEs	27	(56.3)	24	(50.0)	51	(53.1)
TEAEs (number of events)	42		41		83	
Subjects with IMP-related TEAEs	3	(6.3)	2	(4.2)	5	(5.2)
Deaths	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subjects with serious TEAEs	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
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	1	(2.1)	1	(2.1)	2	(2.1)

	Bempedoic Acid		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
AEs						
Subjects with IMP-related discontinuation of IMP due to AEs	1	(2.1)	1	(2.1)	2	(2.1)

Abbreviations: IMP = Investigational Medical Product.

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5.3.5.1-01：CT-8.1.1＞

(c) 有害事象

有害事象の発現割合は，ベムペド酸群で56.3%，プラセボ群で50.0%であった。ベムペド酸群で5%以上に認められた有害事象は，上咽頭炎（ベムペド酸群：14.6%，7例，プラセボ群：10.4%，5例），関節痛（ベムペド酸群：6.3%，3例，プラセボ群：0%，0例），背部痛（ベムペド酸群：6.3%，3例，プラセボ群：2.1%，1例）であった。ベムペド酸群で5%以上に発現し，かつプラセボ群よりも発現割合が5%以上高かった事象は，関節痛であった（資料番号5.3.5.1-01，CT-8.2-3）。重症度別の有害事象は，いずれも軽度又は中等度であった（資料番号5.3.5.1-01，CT-8.4-1）。

また，スタチン反応別の有害事象に大きな違いはなかった（資料番号5.3.5.1-01，CT-8.2-2）。

(d) 副作用

副作用の発現割合は，ベムペド酸群で6.3%（3/48例），プラセボ群で4.2%（2/48例）であった。ベムペド酸群で2例以上に認められた副作用はなかった（資料番号5.3.5.1-01，CT-8.3-1）。

また，スタチン反応別の副作用に大きな違いはなかった（資料番号5.3.5.1-01，CT-8.3-2）。

(e) 死亡，その他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。

(f) 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は，各群1例（2.1%）に発現し，ベムペド酸群で関節痛，プラセボ群で肝機能異常であった（資料番号5.3.5.1-01，CT-8.10-1）。これらの事象はいずれも治験薬との関連性があると判断された（資料番号5.3.5.1-01，CT-8.11-1）。

(g) 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の発現割合は，肝機能障害関連でベムペド酸群2.1%（1例），プラセボ群2.1%（1例），尿酸上昇関連でベムペド酸群2.1%（1例），プラセボ群0%（0例），筋障害関連でベムペド酸群2.1%（1例），プラセボ群4.2%（2例）であった（資料番号5.3.5.1-01，CT-

8.12-1）。

(h) 臨床検査，バイタルサイン，心電図検査

臨床検査，バイタルサイン，体重及び心電図パラメータで，安全性上問題となる変化は認められなかった。

(4) 結論

- LDL-Cのコントロールが不十分な高LDLコレステロール血症患者を対象にベムペド酸180 mg/日を12週間投与し，プラセボ群に対するベムペド酸群の優越性が検証された。
- ベムペド酸180 mg/日を12週間投与した際のnon-HDL-C，TC，及びapo Bの変化率，並びにLDL-Cの脂質管理目標値を達成した被験者の割合の結果は，主要評価項目の結果を支持した。
- ベムペド酸180 mg/日を12週間投与した際のプラセボ群に対するベムベト酸群の安全性に大きな問題はなく，忍容性は良好であった。

2.7.6.4.1.3　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.4.1-3　　すべての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Bempedoic Acid (N=48) n (%)	Placebo (N=48) n (%)
Subject with at least 1 TEAE	27 (56.3)	24 (50.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (2.1)
左脚ブロック	0 (0.0)	1 (2.1)
右脚ブロック	0 (0.0)	1 (2.1)
耳および迷路障害	1 (2.1)	1 (2.1)
耳漏	0 (0.0)	1 (2.1)
回転性めまい	1 (2.1)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (8.3)	1 (2.1)
腹部不快感	1 (2.1)	0 (0.0)
腹痛	1 (2.1)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (2.1)	0 (0.0)
便秘	1 (2.1)	0 (0.0)
小腸炎	1 (2.1)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.2)	0 (0.0)
注射部位疼痛	1 (2.1)	0 (0.0)
注射部位腫脹	1 (2.1)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (2.1)	1 (2.1)
肝機能異常	1 (2.1)	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	13 (27.1)	9 (18.8)
蜂巣炎	1 (2.1)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (2.1)
歯肉炎	1 (2.1)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (2.1)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (2.1)	0 (0.0)
上咽頭炎	7 (14.6)	5 (10.4)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (2.1)
上気道感染	1 (2.1)	0 (0.0)
コロナウイルス感染	1 (2.1)	0 (0.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (2.1)	2 (4.2)
急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	0 (0.0)	1 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症	2 (4.2)	3 (6.3)
転倒	0 (0.0)	1 (2.1)
挫傷	1 (2.1)	1 (2.1)
創傷	1 (2.1)	0 (0.0)
歯牙破折	0 (0.0)	1 (2.1)
臨床検査	1 (2.1)	1 (2.1)
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (2.1)
血中尿酸増加	1 (2.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (2.1)
低血糖	0 (0.0)	1 (2.1)

System Organ Class Preferred Term	Bempedoic Acid (N=48) n (%)	Placebo (N=48) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	10 (20.8)	7 (14.6)
関節痛	3 (6.3)	0 (0.0)
背部痛	3 (6.3)	1 (2.1)
筋痙縮	1 (2.1)	0 (0.0)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (2.1)
四肢痛	0 (0.0)	2 (4.2)
変形性脊椎症	0 (0.0)	1 (2.1)
腱鞘炎	0 (0.0)	1 (2.1)
椎間板突出	1 (2.1)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (2.1)
狭窄性腱鞘炎	0 (0.0)	1 (2.1)
四肢不快感	1 (2.1)	0 (0.0)
肩腱板断裂関節症	1 (2.1)	0 (0.0)
神経系障害	3 (6.3)	3 (6.3)
浮動性めまい	1 (2.1)	1 (2.1)
頭痛	1 (2.1)	2 (4.2)
片頭痛	1 (2.1)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (2.1)
糖尿病性腎症	0 (0.0)	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.1)	4 (8.3)
鼻茸	0 (0.0)	1 (2.1)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	1 (2.1)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (2.1)
声帯の炎症	0 (0.0)	1 (2.1)
口腔咽頭痛	1 (2.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	4 (8.3)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (2.1)
接触皮膚炎	0 (0.0)	1 (2.1)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	1 (2.1)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (2.1)
血管障害	2 (4.2)	0 (0.0)
高血圧	2 (4.2)	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5.3.5.1-01：CT-8.2-1＞

(2) 副作用

表 2.7.6.4.1-4　　すべての副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Bempedoic Acid (N=48) n (%)	Placebo (N=48) n (%)
Subject with at least 1 IMP-related TEAE	3 (6.3)	2 (4.2)
心臓障害	0 (0.0)	1 (2.1)
左脚ブロック	0 (0.0)	1 (2.1)
右脚ブロック	0 (0.0)	1 (2.1)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (2.1)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	3 (6.3)	0 (0.0)
関節痛	1 (2.1)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (2.1)	0 (0.0)
四肢不快感	1 (2.1)	0 (0.0)

Abbreviations: IMP = Investigational medicinal product. 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 v26.1.

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

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5.3.5.1-01：CT-8.3-1＞

2.7.6.4.2　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（日本人：346-102-00001試験，添付資料番号5.3.5.1-02）【評価資料】

2.7.6.4.2.1　試験方法の概略

治験の標題：

高コレステロール血症患者を対象としたETC-1002の有効性及び安全性を評価するプラセボ対照，無作為化，多施設共同，二重盲検，並行群間比較試験

治験実施医療機関：48施設（日本）

治験期間：

最初の被験者の同意取得日：2021年3月24日

最後の被験者の最終観察日：2022年5月17日

開発のフェーズ：II

目的：

主目的：

- スタチン及び/又はスタチン以外の高コレステロール血症治療薬を投与中のコントロールが不十分な高LDLコレステロール血症患者にベムペド酸の60 mg，120 mg，180 mg，又はプラセボを12週間投与し，有効性を確認する。
- ベムペド酸の用量反応性を確認し，第III相試験で用いる用量を検討する。

副次的目的：

- ベムペド酸のHDL-C，non-HDL-C，TC，TG，apo B，hs-CRP，及びHbA1cに対する影響を評価する。
- ベムペド酸の投与によりLDL-Cの脂質管理目標値を達成した被験者の割合を評価する。
- ベムペド酸とその活性代謝物ESP15228の薬物動態をトラフとピーク付近の血漿中濃度から評価する。
- スタチン及び/又はスタチン以外の高コレステロール血症治療薬を投与中の高LDLコレステロール血症患者にベムペド酸を投与した場合の安全性と忍容性を確認する。

治験方法：

本治験は，高コレステロール血症治療薬で治療されているものの，コントロールが不十分で脂質管理目標値を達成できない高LDLコレステロール血症患者を対象として，ベムペド酸の有効性，安全性，及び用量反応性を評価するプラセボ対照，無作為化，多施設共同，二重盲検，並行群間比較試験であった。治験対象集団にはスタチン効果不十分の患者とスタチン不耐の患者が含まれた。

本治験はスクリーニング期，placebo run-in期，治療期，及び後観察期から構成された。スクリーニング期で適格と判断された被験者はplacebo run-in期へ移行し，同意取得前から服薬している高コレステロール血症治療薬の種類及び用法・用量を変更せずに継続するとともに，単盲検下でプラセボを服薬した。治療期では，同意取得前より服薬している高コレステロール血症治療薬を継続して服薬するとともに，ベムペド酸（60 mg/日，120 mg/日，又は180 mg/日）又はプラセボのいずれかを12週間服薬した。治験責任又は分担医師は，治療期に移行したすべての被験者につ

いて，後観察期として治験薬の最終投与後28日（±7日）の来院時に規定された検査・観察を実施した。

治験デザインの概略を図 2.7.6.4.2-1に示す。

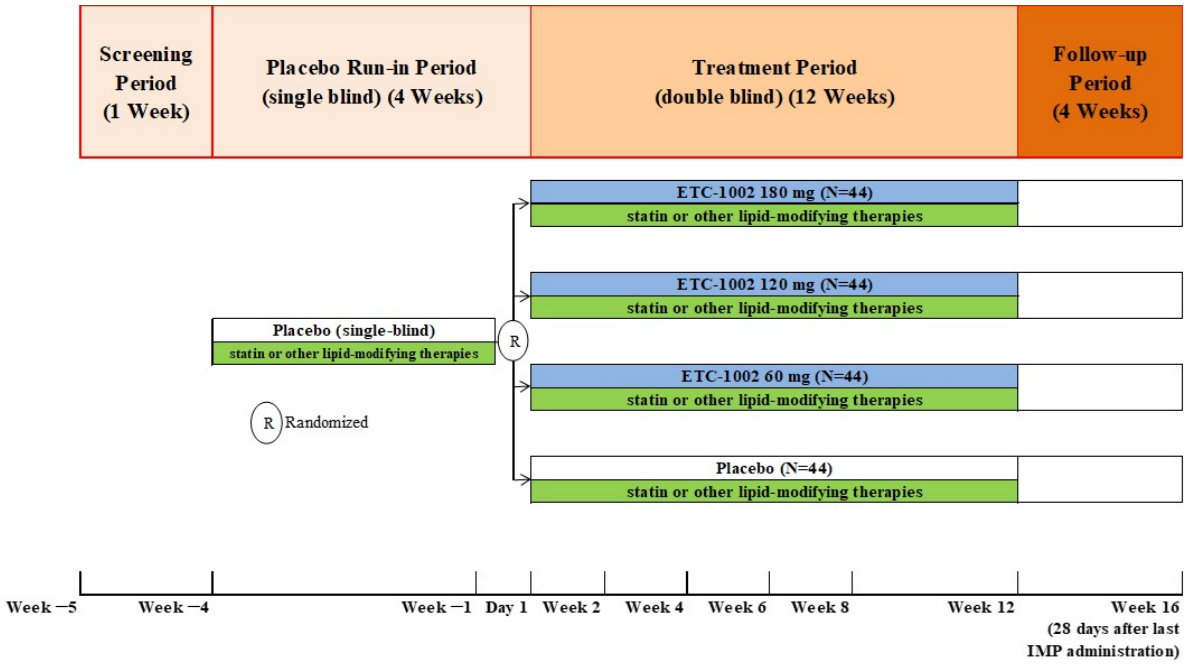


図 2.7.6.4.2-1　　治験デザインの概略

＜資料番号5.3.5.1-02：Figure 9.1-1＞

被験者数：

目標被験者数（無作為化例数）：176例（ベムペド酸60 mg群，120 mg群，180 mg群，及びプラセボ群に各44例）

同意取得例数：310例（スタチン効果不十分250例及びスタチン不耐60例）

Placebo run-in期の治験薬投与例数：227例

無作為化例数：188例（ベムペド酸60 mg群47例，120 mg群46例，180 mg群48例，及びプラセボ群47例）（スタチン効果不十分149例及びスタチン不耐39例）

治療期の治験薬投与例数：188例

対象疾患：高LDLコレステロール血症

選択基準及び除外基準：

選択基準

被験者は，規定された評価時点で以下の選択基準を満たしていること。

1) 本治験の開始前に，文書による同意が得られた患者
2) 同意取得時点で20歳以上75歳未満の男女
3) 以下のスタチン効果不十分又はスタチン不耐の患者

- スタチン効果不十分

  スタチン（アトルバスタチン，ピタバスタチン，ロスバスタチン，プラバスタチン，シ

ンバスタチン，又はフルバスタチン）と必要な患者においてはスタチン以外の高コレステロール血症治療薬を，少なくともWeek −5の4週間以上前（フィブラート系薬剤及び選択的PPARαモジュレーターは6週間以上前）からWeek −5までの期間に承認用量の範囲内の同一の用法・用量で服薬しているものの，Week −5及びWeek −1に選択基準4)で示すLDL-Cのリスク区分別の脂質管理目標値を達成できない高コレステロール血症患者

- スタチン不耐
  スタチン服薬開始又は増量時に安全性の問題が生じ，スタチン服薬中止又は減量後に問題が解消された経験を有し，1日量が最低承認用量（又はそれ以下）のスタチンを服薬している，及び/又はスタチン以外の高コレステロール血症治療薬を少なくともWeek −5の4週間以上前（フィブラート系薬剤及び選択的PPARαモジュレーターは6週間以上前）からWeek −5までの期間に承認用量の範囲内の同一の用法・用量で服薬しているものの，Week −5及びWeek −1に選択基準4) で示すLDL-Cのリスク区分別の脂質管理目標値を達成できない高コレステロール血症患者

4) 心血管イベントを発症するリスクが高いと考えられる以下のa)，b)，c) いずれかの条件を満たす患者
   a) 以下の既往又は合併症のいずれかを有し，Week −5及びWeek −1時にLDL-Cが100 mg/dL以上である。
      - 冠動脈疾患の既往
      - HeFHと診断
   b) 以下の既往又は合併症のいずれかを有し，Week −5及びWeek −1時にLDL-Cが120 mg/dL以上である。
      - 末梢動脈疾患と診断
      - 非心原性脳梗塞の既往
      - 慢性腎臓病と診断（ただし除外基準12) に該当しないこと）
      - Week −5時の3ヵ月以上前に2型糖尿病と診断（ただし除外基準7) に該当しないこと）
   c) a)，b) を満たしていないが，日本動脈硬化学会が定める吹田スコアによる冠動脈疾患発症予測モデルで，合計スコアが41点以上55点以下（中リスク）の場合はWeek −5及びWeek −1時にLDL-Cが140 mg/dL以上，56点以上（高リスク）の場合はWeek −5及びWeek −1時にLDL-Cが120 mg/dL以上である。
5) Week −5時に空腹時のTGが400 mg/dL未満の患者
6) Week −5時にBMIが18 kg/m^{2}以上35 kg/m^{2}未満の患者

除外基準

規定された評価時点で以下の除外基準のいずれかに抵触する被験者は除外する。

1) 妊婦，授乳婦，Week −5，又はDay 1時に妊娠検査（尿）が陽性の女性
2) 生殖可能で性的活動を行っている男性，又は性的活動を行っている妊娠可能な女性で，治験期間中及び治験薬の最終投与から30日間2種類の承認された避妊法の実施又は完全な禁欲状態の維持（周期的禁欲法及び膣外射精法は避妊の方法として適切ではない）に同意しな

い者。避妊を実施する場合，以下の方法のうち2種類を使わなければならない：精管切除，卵管結紮，子宮内避妊器具，経口避妊薬，コンドーム（いずれも日本で承認又は認証されている方法）。

3) HoFHと診断された患者
4) Week −5前3ヵ月以内に以下の心血管疾患の既往又は合併症を有する患者，又はスクリーニング及びplacebo run-in期間中以下の有害事象が発現した患者
   - 心筋梗塞，重症又は不安定狭心症，冠動脈形成術，冠動脈バイパス術，脳卒中，一過性脳虚血発作，症候性頸動脈狭窄症，症候性末梢動脈疾患，非代償性心不全
   - 腹部大動脈瘤
   - 原因不明の失神又はQT延長症候群，QT延長症候群の家族歴，持続性低カリウム血症やII度・III度房室ブロックなどトルサード・ド・ポアンツの危険因子を有する患者（薬剤などでコントロールされている場合を除く）
5) Week −5時に5分間の安静後，座位での収縮期血圧が160 mmHg以上又は拡張期血圧が100 mmHg以上のコントロールされていない高血圧症を有する患者
6) コントロール不良の重篤な血液疾患又は凝固障害の合併症を有する，又はWeek −5時にヘモグロビンが10.0 g/dL未満の患者
7) 1型糖尿病又はWeek −5時にHbA1cが9%以上のコントロール不良の2型糖尿病患者
8) Week −5時にTSHが基準値上限の1.5倍を超えるコントロール不良の甲状腺機能低下症を有する患者
9) 以下を含む肝疾患又は肝機能不全を有する患者
   - Week −5時にHBsAgの血清学的検査又はHCV抗体検査が陽性
   - Week −5時にAST又はALTの値が基準値上限の3倍以上，又は総ビリルビンの値が基準値上限の2倍以上
10) 筋肉痛との区別が難しい慢性筋骨格症状の既往又は合併症を有する患者
    例）繊維筋痛症
11) Week −5時にCKが基準値上限の3倍を超える患者
12) 腎機能障害又は腎炎症候群，腎炎の既往又は合併症を有し，Week −5時の推算糸球体濾過量が，30 mL/min/1.73 m^2以下の患者
13) 薬物の吸収に影響する可能性のある胃腸の外科的手術を実施した患者
    例）ラップバンド®又は胃バイパス術
14) Week −5前5年以内に活動性悪性腫瘍（適切に治療された皮膚の非転移性基底細胞癌又は扁平上皮癌及び子宮頸部上皮内癌を除く）に伴う手術，化学療法，又は放射線療法を実施した患者
15) Week −5前2年以内に薬物，アルコール，又はコカイン乱用の既往がある患者
16) Week −5前4週以内に200 mL，12週以内に400 mL，又は1年以内に1200 mLを超える採血（献血など）を受けた患者
17) 日本国内で未承認の薬をWeek −5前4週以内又は当該薬の半減期の5倍以内のいずれか長い

方の期間内で使用した患者

18) 以下に示す薬剤（食品を含む）又は療法を規定の期間内で使用又は実施した，又はWeek 12の検査終了時までに使用又は実施すると予想される患者

1.	全身性コルチコイドステロイドの投与開始又は用量の変更［Week −5の3ヵ月前からWeek 12の検査終了時まで（中止の場合は，中止時検査終了時まで）］
2.	ロミタピド［Week −5の3ヵ月前からWeek 12の検査終了時まで（中止の場合は，中止時検査終了時まで）］
3.	PCSK9阻害剤［Week −5の4週間前からWeek 12の検査終了時まで（中止の場合は，中止時検査終了時まで）］
4.	プロベネシド［Week −4からWeek 12の検査終了時まで（中止の場合は，中止時検査終了時まで）］
5.	紅麹及び紅麹含有食品［Week −5の2週間前からWeek 12の検査終了時まで（中止の場合は，中止時検査終了時まで）］
6.	LDLアフェレシス［Week −5の3ヵ月前からWeek 12の検査終了時まで（中止の場合は，中止時検査終了時まで）］

19) Day 1前に以下の薬剤（療法）の変更を行った患者又はWeek 12の検査終了時までに以下の薬剤（療法）を開始する予定がある患者

- ホルモン補充：Day 1前6週以内
- 甲状腺ホルモン補充：Day 1前6週以内
- 糖尿病薬：Day 1前4週以内
- 抗肥満薬：Day 1前3ヵ月以内

20) Placebo run-in期において，Day 1時点までの単盲検プラセボ錠の服薬率が80%未満の患者又は安全性の問題により服薬を続けられない患者

21) Placebo run-in期において，疲労や外傷などの明らかな理由以外の新しい又は悪化した筋障害関連の有害事象が発現した患者

22) その他，治験責任又は分担医師が本治験に参加すべきでないと判断した患者

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

被験薬：ベムペド酸60 mg錠

対照薬：プラセボ錠

用法及び用量：

Placebo run-in期

単盲検下でプラセボ錠3錠を1日1回経口投与した。

治療期

- ベムペド酸60 mg群：ベムペド酸60 mg錠1錠及びプラセボ錠2錠を1日1回経口投与した。
- ベムペド酸120 mg群：ベムペド酸60 mg錠2錠及びプラセボ錠1錠を1日1回経口投与した。
- ベムペド酸180 mg群：ベムペド酸60 mg錠3錠を1日1回経口投与した。
- プラセボ群：プラセボ錠3錠を1日1回経口投与した。

投与方法：

Placebo run-in期

同意取得前より服薬している高コレステロール血症治療薬を必須併用薬として，種類及び用法・用量を変更せず継続投与した。

治療期

Placebo run-in期で使用した高コレステロール血症治療薬を必須併用薬として，種類及び用法・用量を固定して継続投与した。

投与期間：placebo run-in期（単盲検）4週間，治療期（二重盲検）12週間

評価項目：

有効性：

主要評価項目：

- LDL-Cのベースラインから Week 12までの変化率

副次的評価項目：

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

その他の評価項目：

- LDL-C，HDL-C，non-HDL-C，TC，TG，apo B，hs-CRP，及びHbA1cの治療期各時点での推移

薬物動態：

- ベムペド酸とその活性代謝物ESP15228の血漿中濃度

安全性：

有害事象，臨床検査，身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数，及び体温），体重，及び12誘導心電図検査

統計手法：

目標被験者数の設定根拠：

海外で実施された第III相試験でのLDL-Cのベースラインから Week 12までの変化率のプラセボ群に対するベムペド酸群の差は，スタチン効果不十分の患者を対象とした試験で−18.1%及び−17.42%，スタチン不耐の患者を対象とした試験で−21.41%及び−28.45%であったことから，スタチン効果不十分の患者におけるプラセボ群に対するベムペド酸群の差を17%，スタチン不耐の患者におけるプラセボ群に対するベムペド酸群の差を25%と見積った。本治験では，スタチン不耐の患者が20%の割合で組入れられると想定し，全集団でのプラセボ群に対するベムペド酸群の差を19%と想定した。第III相試験の成績を基に，LDL-Cのベースラインから Week 12までの変化率のプラセボ群に対するベムペド酸群の差を19%，標準偏差を25%と想定し，有意水準5%の両側検定で90%の検出力を確保するためには，1群38例が必要となる。12.5%の被験者が中止・脱落すると想定し，無作為割付けされる目標被験者数を各投与群44例と設定した。

解析対象：

- FAS：治療期の治験薬を1回以上投与され，治療期のベースライン（有効性評価項目のベースライン）及び治験薬投与開始後から治験薬最終投与日の2日後までに1時点以上のLDL-Cの測定結果が得られた被験者
- 安全性解析対象集団：治療期の治験薬を1回以上投与された被験者
- 薬物動態解析対象集団：ベムペド酸が投与され，血漿中薬物濃度の採血時刻が得られた被験者

有効性：

主要評価項目：

主要評価項目であるLDL-Cのベースラインから Week 12までの変化率について，投与群及び層別割付因子（スタチン効果不十分/スタチン不耐）を因子とし，ベースラインのLDL-Cを共変量としたANCOVAを用いて，各投与群の最小二乗平均及び各ベムペド酸群とプラセボ群の最小二乗平均の差とそれらの両側95% CIを算出した。有意水準両側5%で，高用量群から閉手順でプラセボ群との比較を行い，全体の第1種の過誤確率を制御した。

副次的評価項目：

各評価項目（HDL-C，non-HDL-C，TC，TG，apo B，hs-CRP，及びHbA1c）のベースラインからのWeek 12までの変化率について，投与群及び層別割付因子（スタチン効果不十分/スタチン不耐）を因子とし，各評価項目のベースライン値を共変量としたANCOVAを行った。各投与群の最小二乗平均及び各ベムペド酸群とプラセボ群の最小二乗平均の差とそれらの両側95% CIを算出した。Week 12でのLDL-Cがリスク区分別の脂質管理目標値に達した被験者の割合及び70 mg/dL未満に達した被験者の割合について，スタチン反応（スタチン効果不十分/スタチン不耐）を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定を行った。各投与群での割合とその両側95% CI，各ベムペド酸群とプラセボ群の割合の差とその両側95% CIを算出した。

その他の評価項目：

各時点での各評価項目（LDL-C，HDL-C，non-HDL-C，TC，TG，apo B，hs-CRP，及びHbA1c）の実測値，ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率について，投与群ごとに記述統計量（例数，平均値，標準偏差，中央値，最小値，及び最大値）を算出した。

薬物動態：

ベムペド酸及びその活性代謝物ESP15228の血漿中濃度について，それぞれ用量，来院時点，及び投与後時間ごとに記述統計量（例数，平均値，標準偏差，変動係数，最小値，中央値，及び最大値）を算出した。

安全性：

安全性解析対象集団を対象に，投与群ごと（ベムペド酸群は用量別及び全体）に記述統計量又は頻度分布を求めた。治療期での治験薬投与開始以降に発現した有害事象（TEAE）の発現割合（例数）を集計した。治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「関連性はある」，「関連性はない」の2分類で判定した。

2.7.6.4.2.2　試験結果

(1)　被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性

本治験への参加に同意し，スクリーニングを受けた被験者は310例（スタチン効果不十分250例及びスタチン不耐60例）であった。スクリーニングを受けた310例のうち，スクリーニング脱落例は83例，単盲検下でのプラセボ投与を受けた被験者は227例，placebo run-in期に治験を中止した被験者は39例であった（資料番号5.3.5.1-02，CT-1.1-1参照）。

被験者の内訳及び治療期の中止理由を表 2.7.6.4.2-1に示した。

治療期に移行した188例（スタチン効果不十分149例及びスタチン不耐39例）がベムペド酸60 mg群（47例），120 mg群（46例），180 mg群（48例），又はプラセボ群（47例）のいずれかの群に無作為に割付けられた。そのうち182例（ベムペド酸60 mg群44例，120 mg群46例，180 mg群46例，及びプラセボ群46例）が治療期を完了した。

表 2.7.6.4.2-1　　被験者の内訳及び治療期の中止理由（無作為化された被験者）

	ETC-1002				Placebo
	60 mg n (%)	120 mg n (%)	180 mg n (%)	Total n (%)	n (%)
Randomized	47	46	48	141	47
IMP administered during treatment period	47 (100.0)	46 (100.0)	48 (100.0)	141 (100.0)	47 (100.0)
Completed	44 (93.6)	46 (100.0)	46 (95.8)	136 (96.5)	46 (97.9)
Discontinued during treatment period	3 (6.4)	0 (0.0)	2 (4.2)	5 (3.5)	1 (2.1)
Adverse event	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (4.2)	3 (2.1)	1 (2.1)
Failure to meet randomization criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-compliance with study drug	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Protocol deviation	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Percentages were based on the number of randomized subjects.

Source: CT-1.2-1 and CT-2.2-1.
＜資料番号5.3.5.1-02：Table 10.1-1＞

解析したデータセットを表 2.7.6.4.2-2に示した。

FASには，ベムペド酸群全体として139例（ベムペド酸60 mg群45例，120 mg群46例，及び180 mg群48例），及びプラセボ群として47例が含まれた。

表 2.7.6.4.2-2　　解析したデータセット（無作為化された被験者）

	ETC-1002				Placebo
	60 mg n (%)	120 mg n (%)	180 mg n (%)	Total n (%)	 n (%)
Randomized Subjects	47	46	48	141	47
Safety Analysis Set	47 (100.0)	46 (100.0)	48 (100.0)	141 (100.0)	47 (100.0)
Full Analysis Set	45 (95.7)	46 (100.0)	48 (100.0)	139 (98.6)	47 (100.0)
Pharmacokinetic Analysis Set	47 (100.0)	46 (100.0)	48 (100.0)	141 (100.0)	-

Note: Percentages were based on the number of randomized subjects.
The safety analysis set included subjects who received at least one dose of IMP during the treatment period.
The FAS included all subjects who received at least one dose of IMP during the treatment period and for whom LDL-C values at baseline and at least one postdose (up to 2 days after final IMP administration) were observed.
The pharmacokinetic analysis set included subjects for whom date/time of sample collection of any plasma drug concentration was observed.
Source: CT-1.3-1.
＜資料番号5.3.5.1-02：Table 11.1-1＞

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4.2-3に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は投与群間で類似していた。男性の割合はベムペド酸60 mg群で45例中29例（64.4%），120 mg群で46例中30例（65.2%），180 mg群で48例中32例（66.7%），及びプラセボ群で47例中35例（74.5%）であった。

年齢の平均値（SD）はベムペド酸60 mg群，120 mg群，180 mg群，及びプラセボ群でそれぞれ60.9（9.26）歳，60.4（8.94）歳，60.4（11.98）歳，及び63.0（10.65）歳であった。

体重の平均値（SD）はベムペド酸60 mg群，120 mg群，180 mg群，及びプラセボ群でそれぞれ65.47（13.632）kg，70.43（13.118）kg，69.32（12.229）kg，及び68.86（12.548）kg，BMIの平均値（SD）はそれぞれ24.42（4.066）kg/m^2，25.99（3.919）kg/m^2，26.08（3.491）kg/m^2，及び25.41（3.640）kg/m^2であった。

家族性高コレステロール血症が「非該当」に分類された被験者は，ベムペド酸60 mg群で45例中35例（77.8%），120 mg群で46例中35例（76.1%），180 mg群で48例中32例（66.7%），及びプラセボ群で47例中36例（76.6%）であった。

リスク区分が「HeFH又は冠動脈疾患の既往」に分類された被験者は，ベムペド酸60 mg群で45例中32例（71.1%），120 mg群で46例中34例（73.9%），180 mg群で48例中33例（68.8%），及びプラセボ群で47例中33例（70.2%）であった。

スタチン反応が「スタチン効果不十分」に分類された被験者は，ベムペド酸60 mg群で45例中35例（77.8%），120 mg群で46例中37例（80.4%），180 mg群で48例中38例（79.2%），及びプラセボ群で47例中37例（78.7%）であった。

スタチン反応が「スタチン不耐」に分類された被験者は，ベムペド酸60 mg群で45例中10例（22.2%），120 mg群で46例中9例（19.6%），180 mg群で48例中10例（20.8%），及びプラセボ群で47例中10例（21.3%）であった。

糖尿病の合併が「なし」に分類された被験者は，ベムペド酸60 mg群で45例中28例（62.2%），120 mg群で46例中28例（60.9%），180 mg群で48例中18例（37.5%），及びプラセ

ボ群で47例中25例（53.2%）であった。糖尿病の合併が「あり」に分類された被験者は，ベムペド酸60 mg群で45例中17例（37.8%），120 mg群で46例中18例（39.1%），180 mg群で48例中30例（62.5%），及びプラセボ群で47例中22例（46.8%）であった。

表 2.7.6.4.2-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

		ETC-1002				Placebo
		60 mg (N = 45)	120 mg (N = 46)	180 mg (N = 48)	Total (N = 139)	(N = 47)
Sex						
Male	n (%)	29 (64.4)	30 (65.2)	32 (66.7)	91 (65.5)	35 (74.5)
Female	n (%)	16 (35.6)	16 (34.8)	16 (33.3)	48 (34.5)	12 (25.5)
Age (years)	n	45	46	48	139	47
	Mean (SD)	60.9 (9.26)	60.4 (8.94)	60.4 (11.98)	60.5 (10.12)	63.0 (10.65)
	Median	62.0	61.0	66.0	62.0	65.0
	Min - Max	3[redacted] - 7[redacted]	4[redacted] - 7[redacted]	2[redacted] - 7[redacted]	28 - 74	2[redacted] - 7[redacted]
Body Weight (kg)	n	45	46	48	139	47
	Mean (SD)	65.47 (13.632)	70.43 (13.118)	69.32 (12.229)	68.44 (13.068)	68.86 (12.548)
	Median	66.00	70.70	68.60	67.70	65.50
	Min - Max	4[redacted].[redacted] - 9[redacted].[redacted]	4[redacted].[redacted] - 9[redacted].[redacted]	4[redacted].[redacted] - 10[redacted].[redacted]	42.9 - 109.3	4[redacted].[redacted] - 9[redacted].[redacted]
BMI (kg/m^2)	n	45	46	48	139	47
	Mean (SD)	24.42 (4.066)	25.99 (3.919)	26.08 (3.491)	25.51 (3.874)	25.41 (3.640)
	Median	23.50	26.25	25.90	25.30	24.90
	Min - Max	18.2 - 34.6	18.9 - 34.3	18.9 - 34.8	18.2 - 34.8	19.3 - 32.8
Familial hypercholesterolemia						
No	n (%)	35 (77.8)	35 (76.1)	32 (66.7)	102 (73.4)	36 (76.6)
Yes - HeFH	n (%)	10 (22.2)	11 (23.9)	16 (33.3)	37 (26.6)	11 (23.4)
Yes - HoFH	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Risk category						
HeFH or history of coronary artery disease	n (%)	32 (71.1)	34 (73.9)	33 (68.8)	99 (71.2)	33 (70.2)
High risk	n (%)	11 (24.4)	8 (17.4)	15 (31.3)	34 (24.5)	14 (29.8)
Intermediate risk	n (%)	2 (4.4)	4 (8.7)	0 (0.0)	6 (4.3)	0 (0.0)

		ETC-1002				Placebo
		60 mg (N = 45)	120 mg (N = 46)	180 mg (N = 48)	Total (N = 139)	(N = 47)
Diabetes mellitus						
No	n (%)	28 (62.2)	28 (60.9)	18 (37.5)	74 (53.2)	25 (53.2)
Yes	n (%)	17 (37.8)	18 (39.1)	30 (62.5)	65 (46.8)	22 (46.8)
Statin response						
Inadequate response to statins	n (%)	35 (77.8)	37 (80.4)	38 (79.2)	110 (79.1)	37 (78.7)
Statin intolerance	n (%)	10 (22.2)	9 (19.6)	10 (20.8)	29 (20.9)	10 (21.3)

Note: Age, in years, was relative to the date of obtaining general informed consent.

Body weight and BMI were at the screening period.

Source: CT-3.1.1-1 and CT-3.2.1-1.

＜資料番号5.3.5.1-02：Table 11.2-1＞

(2) 有効性

(a) 主要評価項目

LDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率（ANCOVA）を表 2.7.6.4.2-4に示した。

すべてのベムペド酸群でプラセボに対する優越性が確認された。LDL-Cのベースラインから Week 12までの変化率の最小二乗平均値は，ベムペド酸60 mg群，120 mg群，及び180 mg群でそれぞれ–10.59%，–21.85%，及び–21.26%であり，プラセボ群（–1.92%）との間に統計学的な有意差が認められた（$p < 0.05$）。

表 2.7.6.4.2-4　主要解析：LDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率（ANCOVA）（FAS）

	ETC-1002			Placebo
	60 mg	120 mg	180 mg	
	N = 45	N = 46	N = 48	N = 47
LDL Cholesterol, Direct Method (mg/dL)				
Baseline				
n	45	46	48	47
Mean (SD)	135.41 (25.386)	134.88 (31.790)	133.73 (21.030)	134.70 (20.637)
Median	134.00	125.75	130.75	132.50
Min - Max	99.5 - 208.5	91.0 - 264.5	102.5 - 203.0	101.0 - 188.5
Week 12 (LOCF)				
n	45	46	48	47
Mean (SD)	121.87 (24.991)	107.41 (27.921)	106.77 (24.502)	133.91 (19.268)
Median	119.00	104.00	101.00	129.00
Min - Max	71.0 - 177.0	57.0 - 229.0	74.0 - 232.0	99.0 - 172.0
Percent change from baseline				
n	45	46	48	47
LS Mean	−10.59	−21.85	−21.26	−1.92
SE	2.153	2.156	2.095	2.117
Treatment difference (treatment - placebo)				
LS Mean	−8.67	−19.93	−19.35	-
SE	2.813	2.798	2.768	-
95% CI	(−14.22, −3.12)	(−25.45, −14.41)	(−24.81, −13.88)	-
p-value	0.002	< 0.001	< 0.001	-

Note: Baseline was defined as the mean of the values from Week −1 and Day 1. When LDL-C at Week 12 was missing, the missing value was imputed using the last observation carried forward from the start of the IMP administration to 2 days after the final IMP administration. n is the number of subjects with non-missing values at both baseline and Week 12.

LS mean, SE, 95% CI, and p-value were from an analysis of covariance model with the treatment group and statin response (inadequate response to statins/statin intolerance) as factors and the baseline as a covariate.

Source: CT-5.1.

＜資料番号5.3.5.1-02：Table 11.4.1.1.1-1＞

LDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率（ANCOVA）をスタチン反応（スタチン効果不十分又はスタチン不耐）によるサブグループ別に表 2.7.6.4.2-5及び表 2.7.6.4.2-6に示した。

いずれのサブグループでも，LDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率はベムペド酸60 mg群よりも120 mg群及び180 mg群で大きかった。2つのサブグループ間でベムペド酸の用量反応関係に大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.4.2-5　スタチン反応別のサブグループ解析：スタチン効果不十分の被験者でのLDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率（ANCOVA）（FAS）

	ETC-1002			Placebo
	60 mg	120 mg	180 mg	
	N = 35	N = 37	N = 38	N = 37
Statin Response: Inadequate response to statins				
LDL Cholesterol, Direct Method (mg/dL)				
Baseline				
n	35	37	38	37
Mean (SD)	129.94 (20.955)	128.20 (24.033)	127.75 (14.323)	129.95 (18.518)
Median	130.50	121.00	126.50	130.00
Min - Max	99.5 - 181.5	91.0 - 203.0	102.5 - 154.5	101.0 - 170.0
Week 12 (LOCF)				
n	35	37	38	37
Mean (SD)	121.97 (25.571)	104.57 (21.189)	106.97 (26.779)	128.54 (15.989)
Median	116.00	101.00	99.50	127.00
Min - Max	71.0 - 177.0	57.0 - 163.0	74.0 - 232.0	99.0 - 159.0
Percent change from baseline				
n	35	37	38	37
LS Mean	−5.48	−18.13	−16.31	−0.29
SE	2.370	2.305	2.275	2.305
Treatment difference (treatment - placebo)				
LS Mean	−5.19	−17.84	−16.03	-
SE	3.305	3.261	3.240	-
95% CI	(−11.73, 1.34)	(−24.29, −11.39)	(−22.43, −9.62)	-
p-value	0.118	< 0.001	< 0.001	-

Note: Baseline was defined as the mean of the values from Week −1 and Day 1. When LDL-C at Week 12 was missing, the missing value was imputed using the last observation carried forward from the start of the IMP administration to 2 days after the final IMP administration. n is the number of subjects with non-missing values at both baseline and Week 12.

LS mean, SE, 95% CI, and p-value were from an analysis of covariance model with the treatment group as factors and the baseline as a covariate.

Source: CT-6.4-1.

＜資料番号5.3.5.1-02：Table 11.4.1.1.3.1-1＞

表 2.7.6.4.2-6　スタチン反応別のサブグループ解析：スタチン不耐の被験者でのLDL-Cのベースラインから Week 12までの変化率（ANCOVA）（FAS）

	ETC-1002			Placebo
	60 mg	120 mg	180 mg	
	N = 10	N = 9	N = 10	N = 10
Statin Response: Statin intolerance				
LDL Cholesterol, Direct Method (mg/dL)				
Baseline				
n	10	9	10	10
Mean (SD)	154.55 (31.119)	162.33 (45.070)	156.45 (27.234)	152.30 (19.181)
Median	150.00	149.00	155.50	152.50
Min - Max	113.0 - 208.5	109.5 - 264.5	120.0 - 203.0	128.0 - 188.5
Week 12 (LOCF)				
n	10	9	10	10
Mean (SD)	121.50 (24.144)	119.11 (46.619)	106.00 (13.646)	153.80 (17.800)
Median	122.00	104.00	102.50	157.50
Min - Max	87.0 - 166.0	82.0 - 229.0	90.0 - 137.0	124.0 - 172.0
Percent change from baseline				
n	10	9	10	10
LS Mean	−20.43	−27.44	−31.25	1.00
SE	3.121	3.304	3.120	3.127
Treatment difference (treatment - placebo)				
LS Mean	−21.43	−28.44	−32.25	-
SE	4.414	4.564	4.418	-
95% CI	(−30.40, −12.45)	(−37.72, −19.17)	(−41.23, −23.27)	-
p-value	< 0.001	< 0.001	< 0.001	-

Note: Baseline was defined as the mean of the values from Week −1 and Day 1. When LDL-C at Week 12 was missing, the missing value was imputed using the last observation carried forward from the start of the IMP administration to 2 days after the final IMP administration. n is the number of subjects with non-missing values at both baseline and Week 12.

LS mean, SE, 95% CI, and p-value were from an analysis of covariance model with the treatment group as factors and the baseline as a covariate.

Source: CT-6.4-1.

＜資料番号5.3.5.1-02：Table 11.4.1.1.3.1-2＞

(b)　副次的評価項目

i)　Non-HDL-C，TC，及びapo Bのベースラインから Week 12までの変化率

Non-HDL-C，TC，及びapo Bのベースラインから Week 12までの変化率（ANCOVA）を表 2.7.6.4.2-7に示した。

Non-HDL-C，TC，及びapo Bのベースラインから Week 12までの変化率の最小二乗平均値には，すべてのベムペド酸群とプラセボ群の間で差が認められた。

表 2.7.6.4.2-7　　Non-HDL-C，TC，及びapo Bのベースラインから Week 12までの変化率（ANCOVA）（FAS）

	ETC-1002			Placebo
	60 mg	120 mg	180 mg	
	N = 45	N = 46	N = 48	N = 47
Non-HDL Cholesterol (mg/dL)				
Baseline				
n	45	46	48	47
Mean (SD)	163.22 (28.356)	162.73 (32.715)	159.54 (23.347)	162.89 (23.430)
Median	157.50	157.00	157.25	160.50
Min - Max	118.0 - 249.0	115.0 - 301.0	123.5 - 228.0	118.5 - 212.0
Week 12 (LOCF)				
n	45	46	48	47
Mean (SD)	150.04 (28.940)	135.35 (29.753)	136.42 (30.847)	162.09 (20.466)
Median	148.00	130.00	135.00	159.00
Min - Max	100.0 - 235.0	87.0 - 257.0	92.0 - 305.0	120.0 - 202.0
Percent change from baseline				
n	45	46	48	47
LS Mean	−8.86	−18.29	−16.01	−1.62
SE	2.019	2.021	1.956	1.988
Treatment difference (treatment - placebo)				
LS Mean	−7.24	−16.67	−14.39	-
SE	2.641	2.627	2.602	-
95% CI	(−12.45, −2.02)	(−21.85, −11.49)	(−19.53, −9.26)	-
p-value	0.007	< 0.001	< 0.001	-
Total Cholesterol (mg/dL)				
Baseline				
n	45	46	48	47
Mean (SD)	218.12 (32.486)	214.40 (35.114)	211.16 (25.803)	214.19 (26.798)
Median	211.50	206.00	209.25	212.00
Min - Max	171.0 - 312.5	159.5 - 355.5	171.0 - 292.5	155.5 - 273.5
Week 12 (LOCF)				
n	45	46	48	47
Mean (SD)	204.56 (34.105)	186.74 (30.922)	184.21 (30.562)	214.60 (25.547)
Median	201.00	181.00	181.50	210.00
Min - Max	126.0 - 285.0	137.0 - 318.0	139.0 - 332.0	159.0 - 276.0
Percent change from baseline				
n	45	46	48	47
LS Mean	−6.42	−13.61	−13.56	−0.55
SE	1.665	1.650	1.599	1.621
Treatment difference (treatment - placebo)				
LS Mean	−5.87	−13.06	−13.02	-
SE	2.162	2.147	2.126	-
95% CI	(−10.14, −1.61)	(−17.30, −8.82)	(−17.21, −8.82)	-
p-value	0.007	< 0.001	< 0.001	-

	ETC-1002			Placebo
	60 mg N = 45	120 mg N = 46	180 mg N = 48	 N = 47
Apolipoprotein B (mg/dL)				
Baseline				
n	45	46	48	47
Mean (SD)	99.6 (15.22)	98.3 (14.86)	97.8 (12.99)	100.7 (12.14)
Median	98.0	99.5	96.0	99.0
Min - Max	72 - 149	73 - 143	74 - 130	75 - 130
Week 12 (LOCF)				
n	45	46	46	47
Mean (SD)	92.4 (14.86)	85.9 (15.41)	87.3 (16.56)	99.7 (10.23)
Median	91.0	84.5	86.0	100.0
Min - Max	65 - 129	53 - 129	60 - 166	77 - 119
Percent change from baseline				
n	45	46	46	47
LS Mean	−8.18	−14.59	−12.47	−2.13
SE	1.715	1.709	1.704	1.704
Treatment difference (treatment - placebo)				
LS Mean	−6.05	−12.46	−10.34	-
SE	2.247	2.238	2.241	-
95% CI	(−10.48, −1.62)	(−16.88, −8.04)	(−14.76, −5.92)	-
p-value	0.008	< 0.001	< 0.001	-

Note: For fasting lipid endpoints, baseline was defined as the mean of the values from Week −1 and Day 1. For other endpoints, baseline was defined as Day 1. For Week 12 (LOCF), when each value at Week 12 was missing, the missing value was imputed using the last observation carried forward from the start of the IMP administration to 2 days after the final IMP administration. n is the number of subjects with non-missing values at both baseline and each visit.

LS mean, SE, 95% CI, and p-value were from an analysis of covariance model with the treatment group and statin response (inadequate response to statins/statin intolerance) as factors and the baseline as a covariate.

Source: CT-6.1.

＜資料番号5.3.5.1-02：Table 11.4.1.2.1-1＞

ii) Week 12でのLDL-Cがリスク区分別の脂質管理目標値［100 mg/dL未満（冠動脈疾患の既往又はHeFH），120 mg/dL未満（高リスク）又は140 mg/dL未満（中リスク）］に達した被験者の割合及び70 mg/dL未満に達した被験者の割合

Week 12でのLDL-Cが脂質管理目標値に達した被験者の数及び割合を表 2.7.6.4.2-8に示した。

Week 12でのLDL-Cが脂質管理目標値に達した被験者の割合は，プラセボ群よりもベムペド酸群で高かった。

Week 12でのLDL-Cが70 mg/dL未満に達した被験者はベムペド酸120 mg群に1例（2.2%）認められたが，その他の投与群では認められなかった（資料番号5.3.5.1-02，CT-6.2.2-1参照）。

表 2.7.6.4.2-8　　Week 12でのLDL-Cが脂質管理目標値に達した被験者の数及び割合（FAS）

	ETC-1002			Placebo
	60 mg N = 45	120 mg N = 46	180 mg N = 48	 N = 47
Number of subjects who achieved the target value/evaluated in LDL-C at week 12 (LOCF)[a]	15/45 (33.3)	26/46 (56.5)	28/48 (58.3)	1/47 (2.1)
Two-sided 95% CI	(20.0, 49.0)	(41.1, 71.1)	(43.2, 72.4)	(0.1, 11.3)
Treatment difference (treatment - placebo)[b]	31.1	54.5	56.2	-
Two-sided 95% CI	(16.7, 45.5)	(39.5, 69.4)	(41.7, 70.7)	-
p-value	< 0.001	< 0.001	< 0.001	-

[a] Confidence interval was calculated using exact confidence limits.

[b] Treatment difference was based on Cochran-Mantel-Haenszel with statin response as a stratified factor. Common treatment differences and those confidence interval were calculated using Mantel-Haenszel stratum weights and the Sato variance estimator.

Note: When each value at Week 12 was missing, the missing value were imputed using the last observation carried forward from the start of the IMP administration to 2 days after the final IMP administration.

Source: CT-6.2.1-1.

＜資料番号5.3.5.1-02：Table 11.4.1.2.2.1-1より改変＞

(3) 薬物動態

- ベムペド酸60，120，及び180 mgを単回及び反復経口投与したとき，ベムペド酸の平均血漿中濃度はすべての採血時点で用量に依存して増加した（資料番号5.3.5.1-02，PKT-1.1参照）。
- Week 2からWeek 12までのベムペド酸のトラフの平均血漿中濃度の結果から，ベムペド酸の血漿中濃度は各用量でWeek 2までに定常状態に到達したことが示唆された（資料番号5.3.5.1-02，Figure 11.5.2.3.1-1参照）。
- ベムペド酸60，120，及び180 mgを単回及び反復経口投与したとき，ESP15228の平均血漿中濃度はすべての採血時点で用量に依存して増加した（資料番号5.3.5.1-02，PKT-1.2参照）。
- Week 2からWeek 12までのESP15228のトラフの平均血漿中濃度の結果から，ESP15228の血漿中濃度は各用量でWeek 2までに定常状態に到達したことが示唆された（資料番号5.3.5.1-02，Figure 11.5.2.3.2-1参照）。

(4) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

治験薬への曝露期間の平均値は，ベムペド酸60 mg群，120 mg群，180 mg群，及びプラセボ群でそれぞれ80.1日，83.9日，82.2日，及び82.7日であった（資料番号5.3.5.1-02，Table 12.1-1参照）。

(b) 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.4.2-9に示した。

有害事象の発現割合は，ベムペド酸60 mg群57.4%（27/47例），120 mg群54.3%（25/46例），180 mg群58.3%（28/48例），プラセボ群38.3%（18/47例）であった。副作用の発現割合は，ベムペド酸60 mg群10.6%（5/47例），120 mg群10.9%（5/46例），180 mg群20.8%（10/48例），プラセボ群4.3%（2/47例）であった。

本治験中に死亡例は報告されなかった。重篤な有害事象はベムペド酸180 mg群の2.1%（1/48例）及びプラセボ群の2.1%（1/47例）に報告された。重症度が高度の有害事象は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ベムペド酸60 mg群2.1%（1/47例），120 mg群0%（0/46例），180 mg群4.2%（2/48例），プラセボ群2.1%（1/47例）であった。

表 2.7.6.4.2-9　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	ETC-1002				Placebo
	60 mg n (%)	120 mg n (%)	180 mg n (%)	Total n (%)	 n (%)
Subjects treated	47	46	48	141	47
Subjects with AEs	32 (68.1)	28 (60.9)	30 (62.5)	90 (63.8)	23 (48.9)
Adverse events (Number of events)	76	77	107	260	55
Subjects with TEAEs	27 (57.4)	25 (54.3)	28 (58.3)	80 (56.7)	18 (38.3)
TEAEs (Number of events)	56	67	89	212	39
Subjects with IMP-related TEAEs	5 (10.6)	5 (10.9)	10 (20.8)	20 (14.2)	2 (4.3)
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 (2.1)	1 (0.7)	1 (2.1)
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 AE	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (4.2)	3 (2.1)	1 (2.1)
Subjects with IMP-related discontinuation of IMP due to AE	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	2 (1.4)	0 (0.0)

Note: TEAEs were defined as AEs with an onset date on or after the start of IMP treatment during the treatment period.
Percentages were based on the number of subjects treated.
Source: CT-8.1-1.
＜資料番号5.3.5.1-02：Table 12.2.1-1＞

(c)　有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.4.2-10に示した。

いずれかのベムペド酸群で3例以上に認められ，発現割合がプラセボ群の2倍以上であった有害事象は，上腹部痛［ベムペド酸60 mg群8.5%（4例），120 mg群2.2%（1例），180 mg群0%（0例），プラセボ群0%（0例），以下同順］，下痢［6.4%（3例），2.2%（1例），2.1%（1例），2.1%（1例），2.1%（1例）］，倦怠感［2.1%（1例），6.5%（3例），6.3%（3例），0%（0例）］，発熱［10.6%（5例），8.7%（4例），2.1%（1例），4.3%（2例）］，ワクチン接種部位疼痛［2.1%（1例），6.5%（3例），0%（0例），2.1%（1例）］，肝機能異常［4.3%（2例），0%（0例），10.4%（5例），0%（0例）］，血中尿酸増加［4.3%（2例），6.5%（3例），2.1%（1例），0%（0例）］，高尿酸血症［0%（0例），4.3%（2例），6.3%（3例），0%（0例）］，関節痛［6.4%（3例），4.3%（2例），4.2%（2例），0%（0例）］，及び頭痛［0%（0例），10.9%（5例），4.2%（2例），0%（0例）］であった。

各投与群で認められた有害事象の重症度はほとんどが軽度であった。有害事象の発現割合はプラセボ群よりも各ベムペド酸群のほうが高かったが，用量の増加に伴って発現割合が増加する傾向は認められなかった。

(d)　副作用

すべての副作用を表 2.7.6.4.2-11に示した。

いずれかのベムペド酸群で3例以上に認められ，発現割合がプラセボ群の2倍以上であった副作用は，肝機能異常［ベムペド酸60 mg群4.3%（2例），120 mg群0%（0例），180 mg群8.3%（4例），プラセボ群0%（0例），以下同順］，血中尿酸増加［4.3%（2例），6.5%（3例），2.1%（1例），0%（0例）］，及び高尿酸血症［0%（0例），4.3%（2例），6.3%（3例），0%（0例）］であった。副作用の重症度はすべて軽度であった。

(e)　死亡，その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.4.2-12に示した。重篤な有害事象一覧表及び重篤な有害事象の詳細は治験総括報告書に示した（資料番号5.3.5.1-02，CT-9.2及び14.3.2参照）。

死亡例は報告されなかった。死亡以外の重篤な有害事象はベムペド酸180 mg群の2.1%（1例）及びプラセボ群の2.1%（1例）に報告されたが，治験薬と関連性はいずれも「関連性はない」と判断された（表 2.7.6.4.2-12参照）。重篤な有害事象の発現割合に投与群間で大きな差はなかった。

(f)　投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.4.2-13に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，ベムペド酸60 mg群の2.1%（1例），180 mg群の4.2%（2例），プラセボ群の2.1%（1例）に報告された。

(g)　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象を表 2.7.6.4.2-14に示した。

- 筋障害関連の有害事象は，ベムペド酸60 mg群の4.3%（2例），120 mg群の6.5%（3例），180 mg群の6.3%（3例），プラセボ群の6.4%（3例）に報告された。ベムペド酸群とプラセボ群の間で発現割合に大きな差はなかった。
- 肝機能障害関連の有害事象は，ベムペド酸60 mg群の2.1%（1例），120 mg群の4.3%（2例），180 mg群の8.3%（4例），プラセボ群の4.3%（2例）に報告された。発現割合はプラセボ群よりもベムペド酸180 mg群のほうがわずかに高かったが，その差は小さかった。
- 尿酸増加関連の有害事象は，ベムペド酸60 mg群の4.3%（2例），120 mg群の10.9%（5例），180 mg群の8.3%（4例），プラセボ群の0%（0例）に報告された。発現割合はプラセボ群よりもベムペド酸群のほうが高かった。
- その他の特に注目すべき有害事象（腎障害関連の有害事象，低血糖関連の有害事象，及びヘモグロビン減少関連の有害事象）の発現割合はいずれも，ベムペド酸60 mg群で0%（0例），120 mg群で0%（0例），180 mg群で2.1%（1例），プラセボ群で0%（0例）であり，ベムペド酸群とプラセボ群で同程度であった。

(h) 臨床検査，バイタルサイン，心電図検査

- ベムペド酸群では血清尿酸値にベースラインからの増加が認められたが，各ベムペド酸群の間で意味のある差はなかった。
- 血液生化学検査，血液学的検査，及び尿検査において臨床的に意味のある異常は認められなかった。
- バイタルサイン，体重，及び心電図に臨床的に意味のある異常は認められなかった。

ベムペド酸の安全性プロファイルはすべての投与群で好ましいものであった。スタチン反応（スタチン効果不十分又はスタチン不耐）別のサブグループ間で，被験者の安全性に大きな差はなかった。

(5) 結論

すべてのベムペド酸群でプラセボに対する優越性が確認された。LDL-Cのベースラインから Week 12までの変化量は，ベムペド酸60 mg群よりも120 mg群及び180 mg群のほうが大きかった。ベムペド酸の120 mg及び180 mgの用量は，日本人の高LDLコレステロール血症患者にとって有用な治療となることが示唆された。

TC，non-HDL-C，及びapo Bの変化量や脂質管理目標値の達成などの副次的評価項目の結果からも，ベムペド酸が日本人の高LDLコレステロール血症患者にとって有用な治療となることが示唆された。

スタチン反応（スタチン効果不十分又はスタチン不耐）による2つのサブグループ間で，ベムペド酸の用量反応関係に大きな差は認められなかった。いずれのサブグループでも，ベムペド酸を投与したときの有効性は120 mg投与時と180 mg投与時で類似していた。

ベムペド酸の安全性プロファイルは，すべてのベムペド酸群で安全かつ忍容可能なものであった。

ベムペド酸の安全性プロファイルに関して，ベムペド酸120 mg群と180 mg群の間で大きな差はなく，スタチン効果不十分の被験者とスタチンの不耐の被験者の間でも大きな差はなかった。

2.7.6.4.2.3　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.4.2-10　　すべての有害事象（安全性解析対象集団）

	ETC-1002				Placebo
System Organ Class Preferred Term	60 mg (N = 47) n (%)	120 mg (N = 46) n (%)	180 mg (N = 48) n (%)	Total (N = 141) n (%)	(N = 47) n (%)
Subjects with at least one TEAE	27 (57.4)	25 (54.3)	28 (58.3)	80 (56.7)	18 (38.3)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (2.1)
耳鳴	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
眼障害	1 (2.1)	1 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (2.1)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
糖尿病網膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
ドライアイ	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
黄斑円孔	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
胃腸障害	7 (14.9)	8 (17.4)	2 (4.2)	17 (12.1)	5 (10.6)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
上腹部痛	4 (8.5)	1 (2.2)	0 (0.0)	5 (3.5)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
歯嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
下痢	3 (6.4)	1 (2.2)	1 (2.1)	5 (3.5)	1 (2.1)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
小腸炎	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
腸炎	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (2.1)
血便排泄	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
大腸ポリープ	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (17.0)	10 (21.7)	6 (12.5)	24 (17.0)	4 (8.5)
カテーテル留置部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
疲労	2 (4.3)	1 (2.2)	1 (2.1)	4 (2.8)	0 (0.0)
異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
倦怠感	1 (2.1)	3 (6.5)	3 (6.3)	7 (5.0)	0 (0.0)
発熱	5 (10.6)	4 (8.7)	1 (2.1)	10 (7.1)	2 (4.3)
ワクチン接種部位疼痛	1 (2.1)	3 (6.5)	0 (0.0)	4 (2.8)	1 (2.1)
ワクチン接種部位反応	1 (2.1)	1 (2.2)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)
ワクチン接種部位腫脹	0 (0.0)	2 (4.3)	1 (2.1)	3 (2.1)	0 (0.0)
肝胆道系障害	2 (4.3)	1 (2.2)	7 (14.6)	10 (7.1)	0 (0.0)
胆嚢ポリープ	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
肝機能異常	2 (4.3)	0 (0.0)	5 (10.4)	7 (5.0)	0 (0.0)
脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
高トランスアミナーゼ血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)

System Organ Class Preferred Term	ETC-1002 60 mg (N = 47) n (%)	 120 mg (N = 46) n (%)	 180 mg (N = 48) n (%)	 Total (N = 141) n (%)	Placebo (N = 47) n (%)
免疫系障害	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
季節性アレルギー	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	3 (6.4)	4 (8.7)	4 (8.3)	11 (7.8)	1 (2.1)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
せつ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
上咽頭炎	2 (4.3)	1 (2.2)	1 (2.1)	4 (2.8)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
外耳炎	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)
歯周炎	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
膿皮症	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (4.3)	0 (0.0)	3 (6.3)	5 (3.5)	0 (0.0)
上顆炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
腓骨骨折	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
歯肉損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
ワクチン接種合併症	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (4.2)	4 (2.8)	0 (0.0)
臨床検査	6 (12.8)	5 (10.9)	7 (14.6)	18 (12.8)	2 (4.3)
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 (6.3)	5 (3.5)	2 (4.3)
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 (4.2)	4 (2.8)	1 (2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.1)	1 (2.2)	2 (4.2)	4 (2.8)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	2 (1.4)	0 (0.0)
血中尿酸増加	2 (4.3)	3 (6.5)	1 (2.1)	6 (4.3)	0 (0.0)
好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
肝機能検査値上昇	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
体重増加	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (4.3)	4 (8.3)	6 (4.3)	0 (0.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	2 (4.3)	3 (6.3)	5 (3.5)	0 (0.0)
低血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	6 (12.8)	6 (13.0)	6 (12.5)	18 (12.8)	7 (14.9)
関節痛	3 (6.4)	2 (4.3)	2 (4.2)	7 (5.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (2.1)	2 (4.3)	0 (0.0)	3 (2.1)	2 (4.3)
側腹部痛	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
椎間板突出	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (2.1)	2 (4.3)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)
筋緊張	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (2.1)	1 (2.2)	3 (6.3)	5 (3.5)	3 (6.4)
骨粗鬆症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)

System Organ Class Preferred Term	ETC-1002 60 mg (N = 47) n (%)	 120 mg (N = 46) n (%)	 180 mg (N = 48) n (%)	 Total (N = 141) n (%)	Placebo (N = 47) n (%)
四肢痛	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)
関節周囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
弾発指	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
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）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
節外性辺縁帯B細胞リンパ腫（MALT型）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
神経系障害	1 (2.1)	6 (13.0)	3 (6.3)	10 (7.1)	2 (4.3)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	5 (10.9)	2 (4.2)	7 (5.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
ラクナ梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
神経痛	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
坐骨神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
傾眠	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
睡眠障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
腎および尿路障害	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (4.2)	3 (2.1)	1 (2.1)
尿路結石	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
出血性膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
水腎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
蛋白尿	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (2.1)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	2 (1.4)	1 (2.1)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
鼻漏	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.3)	1 (2.2)	3 (6.3)	6 (4.3)	3 (6.4)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
接触皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
湿疹	1 (2.1)	0 (0.0)	3 (6.3)	4 (2.8)	2 (4.3)
そう痒症	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)

MedDRA Version 24.1

Note: TEAEs are defined as AEs with an onset date on or after the start of IMP treatment during the treatment period.

Note: AEs are sorted SOC code and PT code.

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5.3.5.1-02：CT-8.2-1＞

(2) 副作用

表 2.7.6.4.2-11　すべての副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	ETC-1002 60 mg (N = 47) n (%)	 120 mg (N = 46) n (%)	 180 mg (N = 48) n (%)	 Total (N = 141) n (%)	Placebo (N = 47) n (%)
Subjects with at least one IMP-related TEAE	5 (10.6)	5 (10.9)	10 (20.8)	20 (14.2)	2 (4.3)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
肝胆道系障害	2 (4.3)	0 (0.0)	4 (8.3)	6 (4.3)	0 (0.0)
肝機能異常	2 (4.3)	0 (0.0)	4 (8.3)	6 (4.3)	0 (0.0)
臨床検査	4 (8.5)	4 (8.7)	3 (6.3)	11 (7.8)	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 (2.1)	3 (2.1)	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 (2.1)	3 (2.1)	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 (2.1)	2 (1.4)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	2 (1.4)	0 (0.0)
血中尿酸増加	2 (4.3)	3 (6.5)	1 (2.1)	6 (4.3)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (4.3)	3 (6.3)	5 (3.5)	0 (0.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	2 (4.3)	3 (6.3)	5 (3.5)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	1 (2.1)
蛋白尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)

MedDRA Version 24.1

Note: TEAEs are defined as AEs with an onset date on or after the start of IMP treatment during the treatment period.

Note: AEs are sorted SOC code and PT code.

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5.3.5.1-02：CT-8.3-1＞

(3) 重篤な有害事象

表 2.7.6.4.2-12　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	ETC-1002				Placebo
	60 mg (N = 47) n (%)	120 mg (N = 46) n (%)	180 mg (N = 48) n (%)	Total (N = 141) n (%)	(N = 47) n (%)
Subjects with at least one serious TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	1 (2.1)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
歯嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
尿路結石	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)

MedDRA Version 24.1

Note: TEAEs were defined as AEs with an onset date on or after the start of IMP treatment during the treatment period.

Note: AEs were sorted SOC code and PT code.

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

Source: CT-8.8-1.

＜資料番号5.3.5.1-02：Table 12.3.1.2-1＞

(4) 投与中止に至った有害事象

表 2.7.6.4.2-13 治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	ETC-1002				Placebo
	60 mg (N = 47) n (%)	120 mg (N = 46) n (%)	180 mg (N = 48) n (%)	Total (N = 141) n (%)	 (N = 47) n (%)
Subjects with at least one TEAE leading to discontinuation of IMP administration	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (4.2)	3 (2.1)	1 (2.1)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
関節周囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
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）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
節外性辺縁帯B細胞リンパ腫（MALT型）	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)

MedDRA Version 24.1

Note: TEAEs were defined as AEs with an onset date on or after the start of IMP treatment during the treatment period.

Note: AEs were sorted SOC code and PT code.

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

Source: CT-8.10-1.

＜資料番号5.3.5.1-02：Table 12.3.1.3-1＞

(5) 特に注目すべき有害事象

表 2.7.6.4.2-14　特に注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）

AESI Category System Organ Class Preferred Term	ETC-1002 60 mg (N = 47) n (%)	 120 mg (N = 46) n (%)	 180 mg (N = 48) n (%)	 Total (N = 141) n (%)	Placebo (N = 47) n (%)
Subjects with at least one AESI	1 (2.1)	2 (4.3)	4 (8.3)	7 (5.0)	2 (4.3)
Hepatic disorder					
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
高トランスアミナーゼ血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
臨床検査	1 (2.1)	2 (4.3)	3 (6.3)	6 (4.3)	2 (4.3)
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 (6.3)	5 (3.5)	2 (4.3)
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 (4.2)	4 (2.8)	1 (2.1)
肝機能検査値上昇	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Subjects with at least one AESI	2 (4.3)	3 (6.5)	3 (6.3)	8 (5.7)	3 (6.4)
Muscular disorder					
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.3)	3 (6.5)	3 (6.3)	8 (5.7)	3 (6.4)
筋痙縮	1 (2.1)	2 (4.3)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (2.1)	1 (2.2)	3 (6.3)	5 (3.5)	3 (6.4)
四肢痛	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)
Subjects with at least one AESI	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
Renal disorders					
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
Subjects with at least one AESI	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
Hypoglycemia					
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
低血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
Subjects with at least one AESI	2 (4.3)	5 (10.9)	4 (8.3)	11 (7.8)	0 (0.0)
Increased Uric Acid					
臨床検査	2 (4.3)	3 (6.5)	1 (2.1)	6 (4.3)	0 (0.0)
血中尿酸増加	2 (4.3)	3 (6.5)	1 (2.1)	6 (4.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (4.3)	3 (6.3)	5 (3.5)	0 (0.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	2 (4.3)	3 (6.3)	5 (3.5)	0 (0.0)
Subjects with at least one AESI	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
Decreased Hemoglobin					
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)

MedDRA Version 24.1

Note: AEs were sorted SOC code and PT code.

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

Source: CT-8.12-1.

＜資料番号5.3.5.1-02：Table 12.3.1.4.1-1＞

2.7.6.4.3　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（外国人：1002-047試験，添付資料番号5.3.5.1-03）【参考資料】

2.7.6.4.3.1　試験方法の概略

治験の標題：

A Long-Term, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients with Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk Not Adequately Controlled by Their Lipid-Modifying Therapy

治験実施医療機関：91施設（カナダ，ドイツ，ポーランド，ウクライナ，イギリス及び米国）

治験期間：

最初の被験者のスクリーニング日：2016年11月18日

最後の被験者の観察完了日：2018年9月22日

開発のフェーズ：III

目的：

主目的：

心血管イベントリスクが高く（ASCVD及び/又はHeFHの基礎疾患を有する），最大耐用量のスタチン及び/又は必要な患者では他のLMTを受けているにもかかわらずコントロールが不十分な高LDLコレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸180 mg/日を12週間投与したときのLDL-C低下作用をプラセボとの比較により評価する。

副次的目的：

- ベムペド酸180 mg/日を24週間投与したときのLDL-Cに対する影響をプラセボとの比較により評価する。
- ベムペド酸180 mg/日を12週間投与したときのnon-HDL-C，TC，hs-CRP及びapo Bに対する影響をプラセボとの比較により評価する。

三次目的：

- ベムペド酸180 mg/日を長期投与（52週間）したときのLDL-C，non-HDL-C，TC，HDL-C，TG，hs-CRP及びapo Bに対する影響をプラセボとの比較により評価する。
- ベムペド酸180 mg/日を長期投与（52週間）したときの安全性及び忍容性をプラセボとの比較により評価する。

治験方法：

本治験は，ベムペド酸の有効性及び長期投与時の影響を評価する，第III相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験で，心血管イベントリスクが高く（ASCVD及び/又はHeFH），安定した最大耐用量のスタチン及び/又は必要な患者では他のLMTを受けているにもかかわらずLDL-Cのコントロールが不十分な患者を対象にベムペド酸を長期投与した。最大耐用量のスタチン療法には，連日投与以外の用法（投与なし～超低用量を含む）が含まれるが，高強度のスタチン療法を使用しない理由が記録されていなければならないこととした。他のLMTには，エゼチミブ，フィブラート系薬剤（ゲムフィブロジルを除く），及びPCSK9阻害剤が含まれた。被験者の最大耐用

量のスタチン及び/又は他のLMTは，医学的判断及び利用可能な情報源（患者の自己申告によるLMTの病歴を含む）を用いて，治験責任又は分担医師が決定した。

スクリーニング期

スクリーニング（Visit S1）は無作為割付けの約5週間前に実施したが，基礎治療を調整する必要がある場合，又は治験実施計画書に規定したその他の理由により，さらに4週間延長可能であった。

Placebo run-in期

適格な被験者はWeek –4（Visit S2）に治験実施医療機関に再度来院し，単盲検（被験者のみ）によるプラセボ投与を開始した。本期間中，被験者はLMT，脂質低下食及び通常の運動プログラムを継続した。

52週間二重盲検治療期

Day 1に，適格な被験者をベムペド酸180 mg又はプラセボのいずれかの1日1回52週間投与に2:1の比で無作為に割付けた。無作為割付は，心血管イベントリスク（ASCVDのみを有する，ASCVDの有無にかかわらずHeFHを有する）とベースラインのスタチン強度（高強度スタチン，中強度スタチン，低強度スタチン）を層別因子とし，計6つの層で実施した。

無作為化された被験者のフォローアップは，Week 4（Visit T2），Week 12（Visit T4），Week 24（Visit T5）及びWeek 52（Visit T7）では治験実施医療機関への来院，Week 8（Visit T3）及びWeek 36（Visit T6）では電話連絡とした。治験薬投与を中止した被験者には，治験実施計画書に規定した来院スケジュール及び手順に従い，安全性のフォローアップを継続するよう依頼した。

本治験及び他の進行中のベムペド酸の治験から蓄積された盲検解除後の安全性及び有効性データは，独立したデータモニタリング委員会が正式にレビューした。指定された臨床的心血管評価項目は，独立した臨床事象判定委員会が盲検下で判定した。

治験デザインの概略を図 2.7.6.4.3-1に示す。

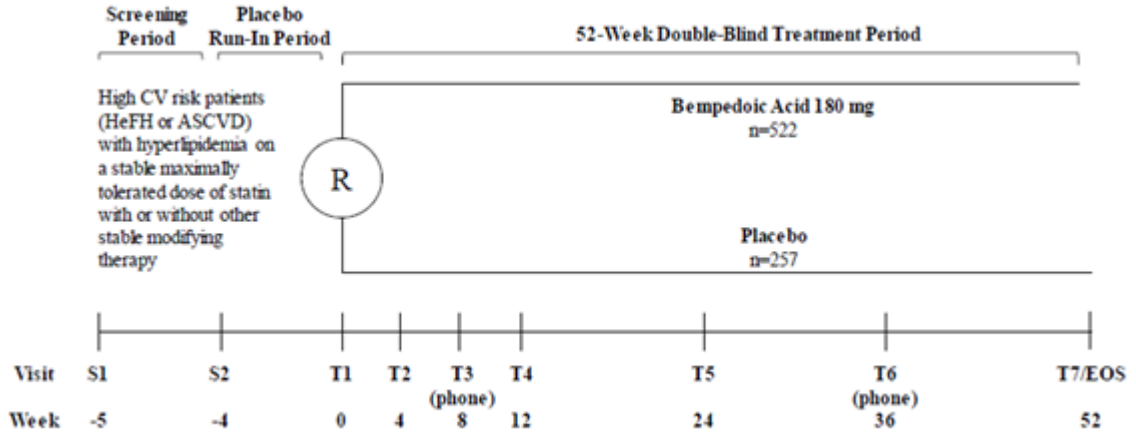


図 2.7.6.4.3-1　　治験デザインの概略

＜資料番号5.3.5.1-03：Figure 1＞

被験者数：

目標被験者数：計750例（ベムペド酸群500例，プラセボ群250例）

解析時の被験者数：

FAS及び安全性解析対象集団：779例（ベムペド酸群522例，プラセボ群257例）

PK解析対象集団：493例（ベムペド酸投与例）

対象：高LDLコレステロール血症患者

主な選択基準：

- 同意文書に署名した成人の男性及び女性（年齢18歳以上又は実施国の法律に基づく法定成人年齢のいずれか高い方）で，Visit S1（Week –5）の空腹時LDL-Cの算出値が100 mg/dL以上，かつVisit S3（Week –1）が70 mg/dL以上で，HeFHの診断及び/又はCHDの既往又はCHDのリスクがあるASCVDのいずれかとして定義された高い心血管イベントリスクを有し，最大耐用量のスタチン療法を含む安定したLMTを受けている者。

主な除外基準：

- Visit S1の時点で，以下に示す病歴（Visit S1の前3ヵ月以内又はVisit S1と無作為割付の間）を有する者：心筋梗塞，入院に至った不安定狭心症，コントロール不良の症候性不整脈（又は，Visit S1から3ヵ月以内の抗不整脈薬の使用開始又は用量変更），CABG，PCI，頸動脈手術又はステント治療，脳血管障害，一過性脳虚血発作，末梢血管疾患に対する血管内治療又は外科的介入，大きな外科的又は介入的処置（例：PCI，CABG，頸動脈又は末梢血行再建術）の予定。
- 空腹時のTGが500 mg/dL以上の者。
- HbA1cが10%以上の者。
- 肝疾患又は肝機能障害を有する者。
- eGFR（中央検査機関で決定されたMDRD式を用いて算出）が30 mL/min/1.73 m^2未満であることを含む腎機能障害，腎炎症候群又は腎炎の病歴を有する者。
- 血液障害又は凝固障害を有する者，又はヘモグロビン値が10.0 g/dL未満の者。
- 無作為割付前のいずれかの時点で，CK値にULNの3倍を超える原因不明の高値が認められた者。

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

被験薬：180 mgのベムペド酸を含有するフィルムコート錠

対照薬：ベムペド酸錠に対応するプラセボ

用法及び用量：

ベムペド酸180 mg又は対応するプラセボを1日1回52週間反復経口投与した。

投与方法：

食事の有無にかかわらず，1日1回経口投与した。

投与期間：52週間

評価項目：

有効性：

主要評価項目：

LDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率を主要評価項目とした。LDL-Cのベースライン値は，Week –1とDay 1/Week 0の投与前（Day 1又はそれ以前の最後の2つの非欠測値）の平均値と定義した。

副次的評価項目：

- LDL-CのベースラインからWeek 24までの変化率
- non-HDL-C，TC，apo B及びhs-CRPのベースラインからWeek 12までの変化率
- LDL-CのベースラインからWeek 12及びWeek 24までの変化量

安全性：

- 有害事象の発現割合
- 安全性臨床検査値及びバイタルサイン
- 心血管イベントと判定された事象の発現割合

統計手法：

被験者数の設定根拠：

本治験の主要評価項目は，LDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率であった。本治験の初版の治験実施計画書で計画された被験者数は750例であった。ベムペド酸群に500例，プラセボ群に250例の被験者を無作為割付けした場合，LDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率について15%の群間差を仮定すると検出力は95%超になると予想された。この計算は，有意水準5%（α = 0.05）での両側t-検定及び共通のSD 15%に基づいている。

解析対象：

- FAS（ITT集団）：無作為割付けされたすべての被験者。FASは，すべての有効性解析，被験者の内訳，人口統計学的特性及びベースライン特性の要約に用いた。FASの被験者は，実際の治療にかかわらず，無作為割付けされた投与群に含めた。
- 安全性解析対象集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与された被験者。安全性解析対象集団は，人口統計学的特性及びベースライン特性，治験薬の曝露状況，併用薬及びすべての安全性の要約に用いた。安全性解析対象集団の被験者は，無作為割付けされた治療にかかわらず，実際の投与群に含めた。
- PK解析対象集団：安全性解析対象集団のすべての被験者のうち，1つ以上のPK評価が得られた被験者。PK解析対象集団の被験者は，データに影響を与える可能性のある重大な治験実施計画書からの逸脱が確認された場合，又は主要な投与情報又は採血情報が欠落している場合を除き，PK濃度の要約に含めた。

有効性：

試験の第一種の過誤を制御するため，主要評価項目及び副次的評価項目はステップダウン検定手順により以下の順序で逐次検定を実施した。各評価項目は，前の評価項目が統計的有意性を示した場合のみα = 0.05で検定した。

1) LDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率（主要評価項目）
2) LDL-CのベースラインからWeek 24までの変化率
3) non-HDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率
4) TCのベースラインからWeek 12までの変化率
5) apo Bのベースラインからの変化率
6) hs-CRPのベースラインからWeek 12までの変化率

すべての来院時の有効性データ（実測値，ベースラインからの変化量及び変化率）は，慣例的に使用されている単位とSI単位の両方で記述統計量を用いて要約した。LDL-C，HDL-C，non-HDL-C，TG及びTCのベースライン値は，Week –1（Visit S3）とDay 1/Week 0（Visit T1）の投与前の平均値と定義した。Week –1（Visit S3）に再測定を実施した場合，ベースライン値はWeek –1での2回目の評価とDay 1/Week 0（Visit T1）の投与前の平均値とした。apo B及びhs-CRPのベースライン値は，Day 1/Week 0（Visit T1）の投与前値と定義した。

LDL-C，non-HDL-C，TC及びapo Bのベースラインからの変化率は，心血管イベントリスク（ASCVD及びHeFH）とベースラインのスタチン強度（低/中強度又は高強度）の交互作用と投与群を因子，ベースラインを共変量としたANCOVAモデルを用いて解析した。有効性評価項目の欠測データは治療へのアドヒアランスを考慮したpattern-mixture modelを用いて多重補完した。ANCOVAの出力には，各投与群の最小二乗平均値とSE，及びプラセボ群との群間差の最小二乗平均値とその95% CI及びp値が含まれた。hs-CRPについてはノンパラメトリック検定（Wilcoxon順位和検定）を実施し，Hodges-Lehmann推定量及びCIを示した。

有効性の主要評価項目の感度分析には，on-treatment解析，観測データのみを用いた解析，ウェブ自動応答システムによって記録された層別因子の代わりに導出した層別因子を用いた解析，及びWeek 12より前の時点で追加のLMTを開始した被験者を除外した解析が含まれた。

安全性：

本治験の安全性評価項目には，有害事象（事前に規定した特に注目すべき有害事象及び心血管イベントと判定された事象を含む），臨床検査，身体所見，バイタルサイン及び心電図が含まれた。有害事象名はMedDRA Version 20.1を用いて読替えた。有害事象と治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definite」，「probable」，「possible」，「unlikely」，「not related」の5分類で判定した。「definite」，「probable」又は「possible」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。なお，治験薬との関連性が判定されなかった場合も副作用とした。臨床的心血管評価項目は，盲検下の独立した臨床事象判定委員会が標準的な定義を用いて判定した。すべての安全性評価項目について，記述統計量を用いて要約した。

2.7.6.4.3.2　試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- スクリーニングされた被験者は計2300例で，そのうち779例が2:1の比でベムペド酸群（522例）又はプラセボ群（257例）に無作為に割付けられた。これらの被験者のうち，治験を完了した被験者はベムペド酸群で490例（93.9%），プラセボ群で250例（97.3%），治験を中止した被験者はベムペド酸群で32例（6.1%），プラセボ群で7例（2.7%）であった。治験薬投与を中止した被験者はベムペド酸群で107例（20.5%），プラセボ群で43例

（16.7%）であった（資料番号5.3.5.1-03，Table 6参照）。

- FAS及び安全性解析対象集団には，無作為割付けされた全779例が採用された。PK解析対象集団には493例が採用された（資料番号5.3.5.1-03，Table 8参照）。
- 被験者の性別は，496例（63.7%）が男性，283例（36.3%）が女性であった。年齢の平均値（SD）は64.3（8.79）歳であった。人種は，白人が735例（94.4%），黒人又はアフリカ系アメリカ人が36例（4.6%），アジア人が4例（0.5%），複数人種が2例（0.3%），アメリカインディアン又はアラスカ先住民が1例（0.1%），ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系が1例（0.1%）であった。民族は，ヒスパニック系又はラテン系以外が717例（92.0%），ヒスパニック系又はラテン系が62例（8.0%）であった（資料番号5.3.5.1-03，Table 9参照）。
- ベースラインのLDL-Cの平均値（SD）は120.43（37.931）mg/dLであった（資料番号5.3.5.1-03，Table 10参照）。

有効性の結果：

- 最大耐用量のスタチン及び/又は必要な場合は他のLMTを受けている被験者にベムペド酸180 mgを1日1回投与したところ，LDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率の最小二乗平均値は，ベムペド酸群で–15.07%，プラセボ群で2.35%であり，LDL-Cはプラセボ群よりもベムペド酸群で大幅に低下した。最小二乗平均値のベムペド酸群とプラセボ群との差（–17.42%）は統計学的に有意であった（$p < 0.001$）（資料番号5.3.5.1-03，Table 17参照）。
- LDL-CのベースラインからWeek 12までの変化量の平均値（観測データ）は，ベムペド酸群及びプラセボ群でそれぞれ–21.2及び0.0 mg/dLであった（資料番号5.3.5.1-03，Table 18参照）。
- 治療期（すなわち，治験薬の最終投与日+7日まで）に収集したデータのみを用いたon-treatment解析に基づくと，ベムペド酸を投与したときの，LDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率の最小二乗平均値のプラセボ群との差は–18.36%（$p < 0.001$）であった（資料番号5.3.5.1-03，Table 19参照）。
- LDL-C低下に関するベムペド酸群とプラセボ群との差は，副次評価項目であるベースラインからWeek 24までの変化率でも有意であり（$p < 0.001$）（資料番号5.3.5.1-03，Table 22参照），LDL-C低下は52週間にわたって持続しており（資料番号5.3.5.1-03，Table 23参照），スタチン療法の強度やその他のベースラインサブグループによる差も認められなかった（資料番号5.3.5.1-03，Table 20，Table 21及びFigure 2参照）。
- 副次評価項目であるnon-HDL-C（$p < 0.001$），TC（$p < 0.001$），apo B（$p < 0.001$）及びhs-CRP（$p = 0.039$）のベースラインからWeek 12までの変化率でも，ベムペド酸はプラセボと比較して有意な治療効果を示した（資料番号5.3.5.1-03，Table 22参照）。
- On-treatment解析の結果，Week 24のLDL-C，及びWeek 12のnon-HDL-C，TC，apo B及びhs-CRPには，プラセボ群と比較してベムペド酸群でより大幅な低下が認められた（LDL-C，non-HDL-C，TC及びapo Bでは$p < 0.001$，hs-CRPでは$p = 0.024$）（資料番号5.3.5.1-03，

Table 14.2.2.2d，Table 14.2.2.3d，Table 14.2.2.4d，Table 14.2.2.5d及びTable 14.2.2.6b参照）。

- FASにおける主要評価項目及び副次的評価項目（ベースラインからの変化率）の結果を以下に要約した。

Parameter % Change from Baseline	Placebo (N = 257)	Bempedoic Acid (N = 522)	Difference (Bempedoic Acid vs Placebo) LS Means (SE)	 95% CI	 P value
LDL-C at Week 12, n	253	498	-	-	-
LS mean (SE)	2.35 (1.446)	-15.07 (1.073)	-17.42 (1.800)	-20.951, -13.896	<0.001
LDL-C at Week 24, n	247	485	-	-	-
LS mean (SE)	2.66 (1.910)	-12.10 (1.479)	-14.77 (2.418)	-19.504, -10.027	<0.001
non-HDL-C at Week 12, n	253	498	-	-	-
LS mean (SE)	2.28 (1.351)	-10.75 (0.952)	-13.03 (1.652)	-16.270, -9.794	<0.001
TC at Week 12, n	253	499	-	-	-
LS mean (SE)	1.26 (1.010)	-9.94 (0.688)	-11.20 (1.224)	-13.599, -8.801	<0.001
apo B at Week 12, n	245	479	-	-	-
LS mean (SE)	3.73 (1.340)	-9.29 (0.851)	-13.02 (1.587)	-16.130, -9.907	<0.001
hs-CRP at Week 12, n	240	467	-	-	-
Median (IQR)	-9.366 (71.561)	-18.699 (69.931)	-8.733[a]	-17.238, -0.434	0.039

Note: Percent change from baseline for LDL-C, non-HDL-C, TC and apo B was analyzed using ANCOVA, with treatment and randomization strata (HeFH vs. ASCVD, and high intensity statin vs. other statin) as factors and baseline lipid parameter as a covariate. For LDL-C, non-HDL-C and TC, baseline was defined as the mean of the values at screening and predose Day 1/Week 0 (Visit T1); for apo B and hs-CRP, baseline was defined as the last value prior to first dose of IMP. Missing data for LDL-C, non-HDL-C, TC and apo B were imputed through multiple imputation using a pattern mixture model accounting for treatment adherence. Analysis for hs-CRP was based on Wilcoxon rank sum test and Hodges-Lehmann estimates for location shift and CI; median (IQR) was presented within each treatment group.
FAS consisted of all randomized patients.
[a] Location shift

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.4.3-1に示した。死亡一覧表，その他の重篤な有害事象一覧表，死亡例及び重篤な有害事象の叙述は治験総括報告書に示した（資料番号5.3.5.1-03，Listing 16.2.7.6，Listing 16.2.7.3，及び14.3.2参照）。

表 2.7.6.4.3-1　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 257) n (%)	Bempedoic Acid (N = 522) n (%)	Total (N = 779) n (%)
Patients with ≥1 TEAE	182 (70.8)	366 (70.1)	548 (70.3)
Patients with ≥1 serious TEAE	48 (18.7)	106 (20.3)	154 (19.8)
Patients with ≥1 TEAE with a fatal outcome	2 (0.8)	6 (1.1)	8 (1.0)
Patients with ≥1 TEAE leading to discontinuation of IMP	22 (8.6)	57 (10.9)	79 (10.1)
Patients with any positively-adjudicated CV clinical event[a]	26 (10.1)	43 (8.2)	-

	Placebo (N = 257) n (%)	Bempedoic Acid (N = 522) n (%)	Total (N = 779) n (%)
Patients with ≥1 IMP-related TEAE	32 (12.5)	91 (17.4)	123 (15.8)
Patients with ≥1 IMP-related serious TEAE	1 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.4)
Patients with TEAEs by highest severity			
Mild	51 (19.8)	112 (21.5)	163 (20.9)
Moderate	94 (36.6)	173 (33.1)	267 (34.3)
Severe	37 (14.4)	81 (15.5)	118 (15.1)

Note: Only TEAEs, defined as an adverse event that began or worsened in severity after the first dose of double-blind IMP and prior to the last dose of double-blind IMP + 30 days, are summarized. IMP-related events are those with a relationship of "possible," "probable," or "definite," or if the relationship to IMP is missing. Patients with 1 adverse event were counted once in the worst severity category or strongest relationship category.

[a] Included CV death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, hospitalization for unstable angina, coronary revascularization, non-CV death, non-coronary arterial revascularization, and hospitalization for heart failure.

Source: Table 14.3.1.1 and Table 14.3.1.24
＜資料番号5.3.5.1-03：Table 24＞

- ASCVD及び/又はHeFHを有し，最大耐用量のスタチン及び/又は必要な患者では他のLMTを受けているにもかかわらずLDL-Cが高値の患者を対象とした本長期試験の結果，ベムペド酸投与は安全で忍容性は良好であり，安全性プロファイルはプラセボと類似していた。
- ほとんどの被験者に1件以上の有害事象が発現し，発現割合は投与群間で同程度であった（ベムペド酸群70.1%，プラセボ群70.8%）（表 2.7.6.4.3-1参照）。全体で最も発現割合が高かった有害事象は上咽頭炎であった（ベムペド酸群5.2%，プラセボ群5.1%）。全体として，最もよく認められた有害事象（いずれかの投与群で2%以上）の発現割合は投与群間で類似しており，ベムペド酸群での顕著な増加は認められなかった（資料番号5.3.5.1-03，Table 26参照）。
- 重篤な有害事象の発現割合（ベムペド酸群20.3%，プラセボ群18.7%）及び重篤な副作用の発現割合（ベムペド酸群0.4%，プラセボ群0.4%）は，投与群間で類似していた（表 2.7.6.4.3-1参照）。
- 重症度別の有害事象の発現割合は投与群間で類似していた：軽度の有害事象（ベムペド酸群21.5%，プラセボ群19.8%），中等度の有害事象（ベムペド酸群33.1%，プラセボ群36.6%），高度の有害事象（ベムペド酸群15.5%，プラセボ群14.4%）（表 2.7.6.4.3-1参照）。
- 治験薬の最終投与から30日以内に死亡に至った有害事象は8例［ベムペド酸群6例（1.1%），プラセボ群2例（0.8%）］に認められた（資料番号5.3.5.1-03，Table 28参照）。これらのうち，ベムペド酸群の4例（0.8%）及びプラセボ群の2例（0.8%）に発現した死亡に至った有害事象は，心血管系死亡と判定された（資料番号5.3.5.1-03，Table 41参照）。ベムペド酸群の残り2例で発現した死亡に至った有害事象はガス中毒及び敗血症性ショックであり，いずれも事前に計画されていた外科的処置の期間中に発現した。死亡と治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師により，いずれも「unlikely」又は「not

related」と判断された。死亡に至った有害事象の発現割合と種類は，極めてハイリスクの患者集団及び試験デザインが類似した他の治験から予測されるものと合致していた。

- 治験薬の投与中止に至った有害事象は，ベムペド酸群及びプラセボ群でそれぞれ10.9%及び8.6%に発現した。発現割合の差は単一のSOC又はPTに起因するものではなく，1%超に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，いずれの投与群にも認められなかった。最も発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は，両投与群で筋肉痛であった（ベムペド酸群1.0%，プラセボ群0.8%）（資料番号5.3.5.1-03，Table 30参照）。
- 特に注目すべき有害事象は事前に定義した有害事象の基本語及び，適宜，追加の有害事象及び臨床検査データに基づき評価した。結果を特に注目すべき有害事象のカテゴリー別に以下に示した。
  - 肝関連有害事象：

    肝関連有害事象は，ベムペド酸群の2.7%，プラセボ群の1.6%に発現した。投与群間で発現割合に1%以上の差が認められたのは，事象別では，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみ（ベムペド酸群1.1%，プラセボ群0%）であった（資料番号5.3.5.1-03，Table 31参照）。重篤な有害事象と判断された肝関連有害事象はなかった。治験薬の投与中止に至った肝関連有害事象は6例（ベムペド酸群5例，プラセボ群1例）に発現し，それらの事象には，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，肝酵素上昇，トランスアミナーゼ上昇及び肝機能検査値上昇が含まれた。治験薬の投与中止に至った肝関連有害事象が認められた被験者のうち，ベムペド酸群の3例及びプラセボ群の1例では，ULNの3倍を超えるAST及び/又はALTの増加が認められたが，全被験者で治験終了時までに基準値範囲内に回復した。ULNの3倍を超えるAST又はALTの増加は，ベムペド酸群の6例（1.1%）及びプラセボ群の2例（0.8%）に認められた。これらの被験者のうち，ベムペド酸群の1例（0.2%）及びプラセボ群の1例（0.4%）では，ULNの5倍を超えるAST又はALTの増加が認められた。ULNの2倍を超える総ビリルビンの増加はプラセボ群の2例（0.8%）に認められたが，ベムペド酸群の被験者には認められなかった。いずれの投与群にも，潜在的なHy's Lawの基準に該当する被験者は認められなかった（資料番号5.3.5.1-03，Table 32参照）。
  - 筋関連有害事象（筋障害及びCK増加）：

    筋障害の有害事象は，ベムペド酸群の7.5%，プラセボ群の5.1%に発現した。投与群間で発現割合に1%以上の差が認められたのは，事象別では四肢痛のみ（ベムペド酸群2.1%，プラセボ群0.4%）であった。筋肉痛（ベムペド酸群2.9%，プラセボ群3.1%）及び筋力低下（ベムペド酸群0.4%，プラセボ群0.4%）の発現割合は，投与群間で同程度であった。CK増加の有害事象は，ベムペド酸群の0.8%，プラセボ群の1.2%に発現した（資料番号5.3.5.1-03，Table 33参照）。重篤な有害事象と判断された筋障害及びCK増加の有害事象はなかった。11例（ベムペド酸群9例，プラセボ群2例）に治験薬の投与中止に至った筋障害の有害事象が発現した。それらの事象には，筋肉痛，四肢痛及び筋痙縮が含まれ，いずれも治験終了時までに回復した。ベムペド酸群の1例に治験薬

の投与中止に至ったCK増加の有害事象が発現した。臨床検査データに基づくと，ベースライン後のULNの5倍を超えるCK値は，ベムペド酸群の被験者には認められなかったが，プラセボ群の1例（0.4%）に認められた。いずれの投与群にも，ULNの10倍を超えるCK値が認められた被験者はいなかった（資料番号5.3.5.1-03，Table 34参照）。

- 代謝性アシドーシス：
  代謝性アシドーシスは，いずれの投与群でも報告されなかった。
- 低血糖：
  低血糖は，ベムペド酸群の1.3%，プラセボ群の0.8%に発現した（資料番号5.3.5.1-03，Table 35参照）。
- 糖尿病の新規発症又は増悪：
  糖尿病の新規発症又は増悪は，ベムペド酸群の6.9%，プラセボ群の7.4%に発現した。ほとんどの事象の発現割合は，ベムペド酸群よりもプラセボ群で高かった（資料番号5.3.5.1-03，Table 36参照）。重篤な有害事象と判断された糖尿病の新規発症又は増悪はなかった。プラセボ群の1例に治験薬の投与中止に至った糖尿病の新規発症又は増悪が発現した。臨床検査データに基づくと，ベースライン時に糖尿病の既往歴を有する被験者でのHbA1cのベースラインからWeek 12及びWeek 52までの変化量の平均値は小さく，ベムペド酸群ではそれぞれ–0.08%及び0.17%，プラセボ群ではそれぞれ0.13%及び0.26%であった。ベースライン時に糖尿病の既往歴がない被験者では，HbA1cのベースラインからWeek 12及びWeek 52までの変化量の平均値は同程度であった（ベムペド酸群ではそれぞれ–0.04%及び0.05%，プラセボ群ではそれぞれ–0.01%及び0.03%）（資料番号5.3.5.1-03，Table 38参照）。
- 腎関連有害事象：
  Week 52までのクレアチニンのベースラインからの変化率の平均値は，プラセボ群で–0.001～0.012 mg/dLの範囲であったのに対し，ベムペド酸群では0.052～0.056 mg/dLの範囲であり，ベムペド酸群でわずかなクレアチニン増加が認められた（資料番号5.3.5.1-03，Table 39参照）。これらの変化はeGFR（血清クレアチニンを用いたMDRD式に基づく）の減少と関連していた。ベースライン後のいずれかの時点でeGFRが15 mL/min/1.73 m^2未満であった被験者は，ベムペド酸群では2例（0.4%）認められたが，プラセボ群では認められなかった。ベースライン後のいずれかの時点でeGFRが15 mL/min/1.73 m^2以上30 mL/min/1.73 m^2未満であった被験者は，ベムペド酸群及びプラセボ群でそれぞれ9例（1.7%）及び3例（1.2%）認められた（資料番号5.3.5.1-03，Table 14.3.2.11参照）。腎関連有害事象の発現割合は，ベムペド酸群で3.3%，プラセボ群で1.9%であった（資料番号5.3.5.1-03，Table 40参照）。ベムペド酸群の2例及びプラセボ群の1例に急性腎障害が発現した。これらのうち，ベムペド酸群の1例に発現した急性腎障害は重篤な有害事象と判断された。その他の腎関連有害事象に，重篤な有害事象と判断された事象はなかった。ベムペド酸群の2例に腎不全が発現した。これらの事象はいずれも軽度であり，治験責任又は分担医師により重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象とは判断されなかった。また，これらの2例では，いずれ

の治験来院時にも30 mL/min/1.73 m^2未満のeGFRは認められなかった。ベムペド酸群の1例に治験薬の投与中止に至った糸球体濾過率減少が発現した。プラセボ群の1例に治験薬の投与中止に至った腎機能障害が発現した。その他の腎関連有害事象に，治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

- 心血管イベント：

  心血管イベントと判定された事象の発現割合は，ベムペド酸群で8.2%，プラセボ群で10.1%であった。この発現割合の投与群間の差は，非致死性の心筋梗塞（ベムペド酸群1.1%，プラセボ群3.5%），冠動脈血行再建（ベムペド酸群3.8%，プラセボ群5.8%）及び冠動脈以外の血行再建（ベムペド酸群1.1%，プラセボ群2.3%）の発現割合がベムペド群で低かったことに起因した（資料番号5.3.5.1-03，Table 41参照）。事後解析では，3要素MACE（ベムペド酸群2.7%，プラセボ群4.7%），4要素MACE（ベムペド酸群5.7%，プラセボ群7.8%）及び5要素MACE（ベムペド酸群6.1%，プラセボ群8.2%）の発現割合は，プラセボ群よりもベムペド酸群で低かった（資料番号5.3.5.1-03，Table 17.3.1.1参照）。

- 神経認知/神経学的有害事象：

  神経認知/神経学的有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった（ベムペド酸群0.6%，プラセボ群0.4%）（資料番号5.3.5.1-03，Table 42参照）。プラセボ群の1例に治験薬の投与中止に至った健忘が発現した。

- 尿酸増加：

  ベムペド酸群ではベースライン後の血清尿酸平均値に増加が認められ，Week 52までのベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群で–0.06～0.08 mg/dL（ベースラインから0.21%～2.9%の変化）の範囲であったのに対し，ベムペド酸群では0.63～0.86 mg/dL（ベースラインから12.8%～15.9%の増加）の範囲であった。ベムペド酸群での尿酸増加はWeek 4までに認められた後，Week 52まで一定の値で持続した（資料番号5.3.5.1-03，Table 43及びTable 14.3.2.2参照）。痛風の有害事象はプラセボ群では2例（0.8%）に認められたのに対し，ベムペド酸群では11例（2.1%）に認められた（資料番号5.3.5.1-03，Table 44参照）。痛風の有害事象が認められたベムペド酸群の11例のうち，5例は痛風の既往歴を有しており，3例は高尿酸血症の既往歴を有していた。痛風の有害事象が認められたプラセボ群の2例のうち，1例は痛風の既往歴を有していた。痛風の有害事象が認められた被験者のベースラインの尿酸値は，ベムペド酸群の11例中10例及びプラセボ群の2例中1例でULNを上回っていた。血中尿酸増加及び高尿酸血症の有害事象は，ベムペド酸群ではそれぞれ14例（2.7%）及び22例（4.2%）に認められ，プラセボ群ではそれぞれ1例（0.4%）及び5例（1.9%）に認められた（資料番号5.3.5.1-03，Table 44参照）。重篤な有害事象と判断された尿酸増加はなかった。ベムペド酸群の1例に治験薬の投与中止に至った血中尿酸増加が発現した。ほとんどの被験者では，これらの事象の重症度は軽度から中等度であり，ベムペド酸の投与を中断又は中止することなく管理可能であった。

- ヘモグロビン減少：

ベムペド酸投与により，ヘモグロビンの平均値にプラセボと比較してわずかな減少が認められた。ヘモグロビン減少は投与開始4週間以内に発現し，Week 52まで一定の値で持続した（資料番号5.3.5.1-03，Table 45参照）。ヘモグロビンのベースラインから2 g/dL以上の減少は，ベムペド酸群の3.8%，プラセボ群の1.6%に認められた（資料番号5.3.5.1-03，Table 14.3.2.11参照）。いずれの投与群にも，ヘモグロビン値が8 g/dL未満となった被験者はいなかった。貧血及びヘモグロビン減少の有害事象は，ベムペド酸群ではそれぞれ2.7%及び0.2%に発現し，プラセボ群ではそれぞれ1.2%及び0%に発現した（資料番号5.3.5.1-03，Table 14.3.1.2a参照）。

- その他の臨床検査項目又はバイタルサインに治験薬投与に関連した変化は認められず，ベースラインから治験終了までの心電図測定でも臨床的に重大で異常な変化は認められなかった。

結論：

ASCVD及び/又はHeFHを有し，最大耐用量のスタチン及び/又は必要な患者では他のLMTを受けているにもかかわらずLDL-Cのコントロールが不十分な779例の患者を対象としたベムペド酸の52週間，第III相，無作為化（2:1），二重盲検，プラセボ対照試験から得られた結果を以下に示した。

- 最大耐用量のスタチン及び/又は必要な場合は他のLMTを受けている被験者にベムペド酸を投与したところ，Week 12にプラセボ群と比較して統計学的に有意なLDL-C低下が認められた［ベースラインからの変化率の最小二乗平均値のプラセボ群との差は–17.42%（$p < 0.001$）］。LDL-Cのベースラインからの変化率の最小二乗平均値は，ベムペド酸群で–15.07%，プラセボ群で2.35%であった。LDL-CのベースラインからWeek 12までの変化量の平均値（観測データ）は，ベムペド酸群及びプラセボ群でそれぞれ–21.2及び0.0 mg/dLであった。
- 治療期（すなわち，治験薬の最終投与日+7日まで）に収集したデータのみを用いた有効性の主要評価項目のon-treatment解析に基づくと，ベムペド酸を投与したときの，LDL-Cのベースラインからの変化率の最小二乗平均値のプラセボ群との差は–18.36%（$p < 0.001$）であった。
- ベムペド酸の全体的な治療効果は，すべての副次評価項目でも認められた（Week 24のLDL-Cでは$p < 0.001$，Week 12のapo B，non-HDL-C及びTCでは$p < 0.001$，Week 12のhs-CRPでは$p = 0.039$）。ベースラインからの変化率の最小二乗平均値に関するベムペド酸群とプラセボ群との差は，Week 24のLDL-Cでは–14.77%，Week 12のnon-HDL-Cでは–13.03%，Week 12のTCでは–11.20%，Week 12のapo Bでは–13.02%であった。Week 12のhs-CRPのベースラインからの変化率の中央値はベムペド酸群で–18.70%，プラセボ群で–9.37%であり，その差は–8.733%であった。副次評価項目に関するon-treatment解析の結果は副次評価項目の解析の結果と一致していた（LDL-C，non-HDL-C，TC及びapo Bでは$p < 0.001$，hs-CRPでは$p = 0.024$）。
- LDL-Cの低下は52週間にわたって持続し，スタチン療法の強度（ベースラインで高強度 vs 低/中強度）やその他のベースラインサブグループによる差は認められなかった。

- ベムペド酸投与の忍容性は良好であり，安全性プロファイルはプラセボと類似していた。全有害事象，重篤な有害事象，心血管イベントと判定された事象及び特に注目すべき有害事象（代謝性アシドーシス，低血糖及び神経認知/神経学的有害事象）の発現割合及び重症度を含め，ベムペド酸群で認められた有害事象はプラセボ群とおおむね類似していた。
- ベムペド酸群での死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。治験責任又は分担医師，又は治験依頼者により，治験薬と関連性ありと判断された死亡に至った有害事象は認められなかった。治験薬の最終投与から30日以内に死亡に至った有害事象が認められた8例のうち，ベムペド酸群の4例（0.8%）及びプラセボ群の2例（0.8%）に発現した死亡に至った有害事象は，心血管系死亡と判定された。ベムペド酸群の残り2例で発現した死亡に至った有害事象はガス中毒及び敗血症性ショックであり，事前に計画されていた外科的処置に起因するものであった。個々の症例を医学的にレビューした結果，死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象について，ベムペド酸投与に関連する安全性上の懸念は認められなかった。死亡に至った有害事象の発現割合と種類は，極めてハイリスクで高齢の患者集団及び試験デザインが類似した他の治験から予測されるものと合致していた。
- 心血管イベントと判定された事象の発現割合は，プラセボ群（10.1%）と比較してベムペド酸群（8.2%）で低かった。事後解析では，3要素MACE（ベムペド酸群2.7%，プラセボ群4.7%），4要素MACE（ベムペド酸群5.7%，プラセボ群7.8%）及び5要素MACE（ベムペド酸群6.1%，プラセボ群8.2%）の発現割合は，プラセボ群よりもベムペド酸群で低かった。
- ULNの3倍を超えるAST又はALTの増加及び肝関連有害事象の発現割合は全体的に低かった。ULNの3倍を超えるAST又はALTの増加は，ベムペド酸群の1.1%，プラセボ群の0.8%に認められた。肝関連有害事象は，ベムペド酸群の2.7%，プラセボ群の1.6%に認められた。
- ベムペド酸群でのCK増加（有害事象及びULNの5倍を超えるCK値に基づく），筋力低下及び筋肉痛の有害事象，及び治験薬の投与中止に至った筋関連有害事象の発現割合は低く，プラセボ群と同程度であった。
- 糖尿病の新規発症又は増悪の発現割合は，ベムペド酸群6.9%，プラセボ群7.4%であった。ベースライン時に糖尿病の既往歴を有する被験者でのHbA1cのベースラインからWeek 12及びWeek 52までの変化量の平均値は，プラセボ群（それぞれ0.13%及び0.26%）と比較してベムペド酸群（それぞれ–0.08%及び0.17%）で小さかった。
- ベムペド酸投与により尿酸平均値はわずかに増加し，Week 52まで一定の値で持続した。痛風，血中尿酸増加及び高尿酸血症の発現割合は，プラセボ群（それぞれ0.8%，0.4%及び1.9%）よりもベムペド酸群（それぞれ2.1%，2.7%及び4.2%）で高かった。これらの有害事象が発現した被験者のほとんどは，痛風の既往歴及び/又はULNを上回るベースラインの尿酸値を有していた。全般的に，これらの事象の重症度は軽度から中等度であり，ベムペド酸の投与を中断又は中止することなく管理可能であった。

- ベムペド酸投与により，eGFRのわずかな減少と関連する血清クレアチニンのわずかな増加が認められた。eGFRと関連する有害事象の発現割合は全体的に低かったが，プラセボ群と比較してベムペド酸群で数値的に高かった。
- ベムペド酸投与により，ヘモグロビンの平均値にプラセボと比較してわずかな減少が認められ，ヘモグロビン減少はWeek 52まで一定の値で持続した。ベースラインから2 g/dL以上のヘモグロビン減少が認められた被験者の割合は，プラセボ群（1.6%）よりもベムペド酸群（3.8%）で高かった。ベースラインから3 g/dL以上のヘモグロビン減少は，ベムペド酸群の5例及びプラセボ群の1例に認められた。貧血の有害事象は，ベムペド酸群の2.7%，プラセボ群の1.2%に発現した。

2.7.6.4.4　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（外国人：1002-040試験，添付資料番号5.3.5.1-04）【参考資料】

2.7.6.4.4.1　試験方法の概略

治験の標題：

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Long-Term Safety and Tolerability Study of Bempedoic Acid (ETC-1002) in Patients with Hyperlipidemia at High Cardiovascular Risk Who Are Not Adequately Controlled by Their Lipid-Modifying Therapy

治験実施医療機関：116施設（カナダ，ドイツ，オランダ，ポーランド，イギリス，及び米国）

治験期間：

最初の被験者のスクリーニング日：2016年1月21日

最後の被験者の観察完了日：2018年2月21日

開発のフェーズ：III

目的：

主目的：

心血管イベントリスクが高く（ASCVD及び/又はHeFHの基礎疾患を有する），最大耐用量のスタチン及び必要な患者ではさらに他のLMTを受けているにもかかわらずLDL-Cが高値の高LDLコレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸の長期安全性及び忍容性をプラセボとの比較により評価する。

副次的目的：

- LDL-Cのベースラインから Week 12までの変化率を評価する。

三次目的：

- LMTの追加等を行わなかった患者を対象に，LDL-Cのベースラインから Week 24及び52までの変化率を評価する。
- Week 12，24，及び52でのHDL-C，non-HDL-C，TC，及びTGを評価する。
- Week 12，24，及び52でのapo B及びhs-CRPを評価する。

治験方法：

本治験は，ベムペド酸の長期安全性及び忍容性を評価する第III相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であり，心血管イベントリスクが高く（ASCVD及び/又はHeFHの基礎疾患を有する），最大耐用量のスタチン及び必要な患者ではさらに他のLMTを受けているにもかかわらずLDL-Cが高値の高LDLコレステロール血症患者を対象とした。

スクリーニング期（2週間）

スクリーニングはDay 1の約2週間前に実施した。スクリーニング検査の結果すべての組入れ基準を満たした被験者には，脂質管理のための現行の治療を継続し，試験期間を通じて一貫した食事と運動パターンを維持するよう指示した。

二重盲検治療期（52週間）

Day 1に，適格な被験者を2:1の比でベムペド酸180 mg又はプラセボのいずれかに無作為で割付けし，1日1回52週間投与した。無作為割付は，心血管イベントリスクとベースラインのスタチン用量を層別因子として実施した。

無作為化された被験者は，Week 52の来院を完了するまで試験を継続することとし，Week 4，8，12，24，36，及び52に治験実施医療機関に来院した。治験薬投与を中止した被験者には，治験実施計画書に規定した来院スケジュール及び手順に従い，安全性のフォローアップを継続するよう指示した。

治験デザインの概略を図 2.7.6.4.4-1に示す。

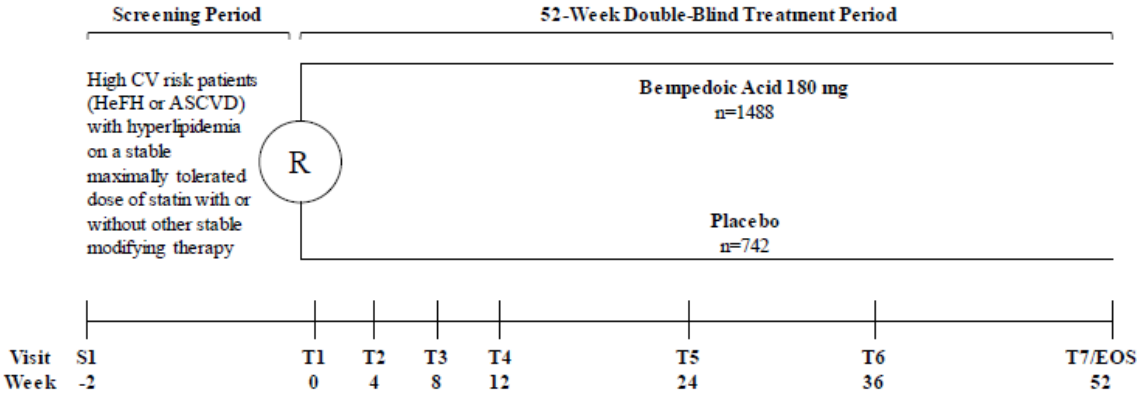


図 2.7.6.4.4-1　　治験デザインの概略

＜資料番号5.3.5.1-04：Figure 1＞

被験者数：

目標被験者数：計1950例（ベムペド酸群1300例，プラセボ群650例）

解析対象例数：

FAS：2230例（ベムペド酸群1488例，プラセボ群742例）

安全性解析対象集団：2229例（ベムペド酸群1487例，プラセボ群742例）

対象疾患：高LDLコレステロール血症

主な選択基準：

- 同意文書に署名した成人の男性及び女性（年齢18歳以上又は実施国の法律に基づく法定成人年齢のいずれか高い方）
- Week −2の空腹時LDL-Cの算出値が70 mg/dL以上の者
- 以下に定義される高い心血管イベントリスクのいずれかを有する者
  - HeFHの診断
  - CHDの既往又はCHDのリスクがあるASCVD
- 最大耐用量のスタチン療法を含む安定したLMTを受けている者

主な除外基準：

- スクリーニングの時点で，以下に示す病歴（スクリーニングの前3ヵ月以内又はスクリーニングと無作為割付の間）を有する者：心筋梗塞，入院に至った不安定狭心症，コントロール不良の症候性不整脈（又は，スクリーニングから3ヵ月以内の抗不整脈薬の使用開始又は用量変更），CABG，PCI，頸動脈手術又はステント治療，脳血管障害，一過性脳虚血発作，末梢血管疾患に対する血管内治療又は外科的介入
- 大きな外科的又は介入的処置（例：PCI，CABG，頸動脈又は末梢血行再建術）の予定がある者
- 空腹時のTGが500 mg/dL以上の者
- HbA1cが10%以上の者
- 肝疾患又は肝機能障害を有する者
- 腎機能障害，腎炎症候群又は腎炎の病歴を有する者
- 血液障害又は凝固障害を有する者，又はヘモグロビン値が10.0 g/dL未満の者
- 無作為割付前のいずれかの時点で，CK値にULNの3倍を超える原因不明の高値が認められた者

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

被験薬：180 mgのベムペド酸を含有するフィルムコート錠

対照薬：ベムペド酸錠に対応するプラセボ

用法及び用量：

ベムペド酸180 mg又は対応するプラセボを1日1回経口投与した。

投与方法：

食事の有無にかかわらず，1日1回経口投与した。

投与期間：52週間

評価項目：

安全性：

以下の評価に基づく一般的安全性を本治験の主要評価項目とした。

- 有害事象（事前に規定した特に注目すべき有害事象，心血管イベントと判定された事象，及び致死性のイベントと判定された事象を含む）の発現割合
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，及び尿検査）
- 身体所見
- バイタルサイン
- 心電図

有効性：

主要評価項目：

LDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率を有効性の主要評価項目とした。LDL-Cのベ

ースライン値は，Week −1とDay 1/Week 0の投与前（Day 1又はそれ以前の最後の2つの非欠測値）の平均値と定義した。

副次的評価項目：

- LDL-Cのベースラインから Week 24までの変化率
- non-HDL-C，TC，apo B，及びhs-CRPのベースラインからWeek 12までの変化率

統計手法：

被験者数の設定根拠：

本治験には計1950例を組入れ，ベムペド酸群及びプラセボ群にそれぞれ1300例及び650例を無作為割付けする計画であった。この被験者数は，絶対リスクを特定するために，PCSK9阻害剤であるアリロクマブの長期安全性試験においてプラセボ群で認められた特に注目すべき有害事象と同程度の発現割合（0.5%～13.6%）で発現する有害事象を95%以上の確率で検出できるように設定した。

解析対象：

- 安全性解析対象集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与された被験者。安全性解析対象集団は，人口統計学的及び他の基準値の特性，治験薬の曝露状況，併用薬，及びすべての安全性の要約に用いた。安全性解析対象集団の被験者は，無作為割付けされた治療にかかわらず，実際の投与群に含めた。
- FAS（ITT集団）：無作為割付けされたすべての被験者。FASは，すべての有効性解析，被験者の内訳の要約，及び人口統計学的及び他の基準値の特性の要約に用いた。FASの被験者は，実際の治療にかかわらず，無作為割付けされた投与群に含めた。
- PK濃度解析対象集団：安全性解析対象集団のすべての被験者のうち，1つ以上のPK評価が得られた被験者。PK濃度解析対象集団の被験者は，データに影響を与える可能性のある重大な治験実施計画書からの逸脱が確認された場合，又は主要な投与情報又は採血情報が欠落している場合を除き，PK濃度の要約に含めた。

安全性：

本治験の主要評価項目である全般的安全性には，有害事象（事前に規定した特に注目すべき有害事象，心血管イベントと判定された事象，及び致死性のイベントと判定された事象を含む），臨床検査，身体所見，バイタルサイン，及び心電図が含まれた。最終投与後30日までに発現したTEAEの発現割合（例数）を集計した。有害事象名はMedDRA Version 20.1を用いて読替えた。有害事象と治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definite」，「probable」，「possible」，「unlikely」，「not related」の5分類で判定した。「definite」，「probable」又は「possible」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。なお，治験薬との関連性が判定されなかった場合も副作用とした。臨床的心血管評価項目及び致死性の評価項目は，盲検下の独立した臨床事象判定委員会が標準的な定義を用いて判定した。すべての安全性評価項目について，記述統計量を用いて要約した。

有効性：

試験の第一種の過誤を制御するため，有効性の主要評価項目及び副次的評価項目はステップダウン検定手順により以下の順序で逐次検定を実施した。各評価項目は，前の評価項目が統計的有

意性を示した場合のみα = 0.05で検定した。

1) LDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率（主要評価項目）
2) LDL-CのベースラインからWeek 24までの変化率
3) non-HDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率
4) TCのベースラインからWeek 12までの変化率
5) apo Bのベースラインからの変化率
6) hs-CRPのベースラインからWeek 12までの変化率

すべての来院時の有効性データ（観測値，ベースラインからの変化量，及び変化率）は，慣例的に使用されている単位とSI単位の両方で記述統計量を用いて要約した。LDL-C，non-HDL-C，TC，及びapo Bのベースラインからの変化率は，心血管イベントリスク（ASCVD及びHeFH）とスタチン用量により分類されたベースラインのスタチン強度（低/中強度又は高強度）の交互作用と投与群を因子，ベースラインを共変量としたANCOVAモデルを用いて解析した。ベースライン値はスクリーニングでの最終値とDay 1/Week 0の投与前値の平均値と定義した。

有効性評価項目の欠測データは治療へのアドヒアランスを考慮したpattern-mixture modelを用いて多重補完した。ANCOVAモデルによって，各投与群の最小二乗平均値とSE，及びプラセボ群との群間差の最小二乗平均値とその95% CI及びp値を求めた。

有効性の主要評価項目の感度分析には，on-treatment解析，観測データのみを用いた解析，ウェブ自動応答システムによって記録された層別因子の代わりに導出した層別因子を用いた解析，及びWeek 12より前の時点で追加のLMTを開始した被験者を除外した解析が含まれた。

hs-CRPについてはノンパラメトリック検定（Wilcoxon順位和検定）を実施し，Hodges-Lehmann推定量及びCIを示した。

2.7.6.4.4.2　試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- スクリーニングを受けた被験者は3395例で，そのうち2230例が2:1の比でベムペド酸群（1488例）又はプラセボ群（742例）に無作為に割付けられた。治験を完了した被験者はベムペド酸群で1404例（94.4%），プラセボ群で706例（95.1%），治験を中止した被験者はベムペド酸群で84例（5.6%），プラセボ群で36例（4.9%）であった。治験薬投与を中止した被験者はベムペド酸群で345例（23.2%），プラセボ群で142例（19.1%）であった（資料番号5.3.5.1-04，Table 6参照）。
- 無作為割付けされた2230例全例がFASに採用された。安全性解析対象集団には，ベムペド酸群の1例（当該被験者はベムペド酸群に無作為割付けされたが，Day 1に治験を中止し，治験薬投与を受けなかった）を除く2229例が採用された。PK濃度解析対象集団には576例が採用された（資料番号5.3.5.1-04，Table 8参照）。
- 被験者の性別は，1628例（73.0%）が男性，601例（27.0%）が女性であった。年齢の平均値（SD）は66.1（8.96）歳であった。人種は，白人が2138例（95.9%），黒人又はアフリカ系アメリカ人が57例（2.6%），アジア人が22例（1.0%），アメリカインディアン又はアラスカ先住民が3例（0.1%），ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系が2例（0.1%），複

数人種が1例（0.0%），その他が6例（0.3%）であった。民族は，ヒスパニック系又はラテン系以外が2194例（98.4%），ヒスパニック系又はラテン系が35例（1.6%）であった（資料番号5.3.5.1-04，Table 9参照）。

- ベースラインのLDL-Cの平均値（SD）は103.16（29.436）mg/dLであった（資料番号5.3.5.1-04，Table 10参照）。

有効性の結果：

- 最大耐用量のスタチン及び必要な場合はさらに他のLMTを受けている被験者にベムペド酸180 mg又はプラセボを1日1回投与したところ，LDL-Cのベースラインから Week 12までの変化率の最小二乗平均値は，ベムペド酸群で−16.5%，プラセボ群で1.6%であり，LDL-Cはプラセボ群よりもベムペド酸群で大幅に低下した。最小二乗平均値のベムペド酸群とプラセボ群との差（−18.1%）は統計学的に有意であった（$p < 0.001$）（資料番号5.3.5.1-04，Table 18参照）。
- LDL-Cのベースラインから Week 12までの変化量の平均値（観測データ）は，ベムペド酸群及びプラセボ群でそれぞれ−19.23及び0.43 mg/dLであった（資料番号5.3.5.1-04，Table 19参照）。
- 治療期（すなわち，治験薬の最終投与日+7日まで）に収集したデータのみを用いたon-treatment解析に基づくと，LDL-Cのベースラインから Week 12までの変化率の最小二乗平均値は，ベムペド酸群で−18.1%，プラセボ群で1.6%であり，LDL-Cはプラセボ群よりもベムペド酸群で大幅に低下した。最小二乗平均値のベムペド酸群とプラセボ群との差は−19.8%（95% CI：−21.7%，−17.8%）であった（$p < 0.001$）（資料番号5.3.5.1-04，Table 20参照）。
- LDL-C低下に関するベムペド酸群とプラセボ群との差は，副次的評価項目であるベースラインから Week 24までの変化率でも有意であり（$p < 0.001$）（資料番号5.3.5.1-04，Table 22参照），LDL-C低下は52週間にわたって持続しており（資料番号5.3.5.1-04，Table 23参照），スタチン療法の強度やその他のベースラインサブグループによる差は認められなかった（資料番号5.3.5.1-04，Table 21及びFigure 2参照）。
- 副次的評価項目であるnon-HDL-C，TC，apo B，及びhs-CRPのベースラインから Week 12までの変化率でも，ベムペド酸はプラセボと比較して有意な治療効果を示した（いずれも$p < 0.001$）（資料番号5.3.5.1-04，Table 22参照）。
- On-treatment解析の結果，Week 24のLDL-C，及びWeek 12のnon-HDL-C，TC，apo B，及びhs-CRPには，プラセボ群と比較してベムペド酸群でより大きな低下が認められた。ベースラインからの変化率の最小二乗平均値の群間差は，Week 24のLDL-Cでは−19.4%（95% CI：−21.5%，−17.3%），Week 12のnon-HDL-Cでは−14.5%（95% CI：−16.3%，−12.8%），TCでは−12.2%（95% CI：−13.5%，−10.8%），apo Bでは−12.9%（95% CI：−14.5%，−11.2%）であり，hs-CRPのベースラインからの変化率の中央値の群間差は−22.6%（95% CI：−28.2%，−17.0%）であった（いずれも$p < 0.001$）（資料番号5.3.5.1-04，Table 14.2.1.3.3参照）。

- FASにおける主要評価項目及び副次的評価項目（ベースラインからの変化率）の結果を以下に要約した。

Parameter % Change from Baseline	Placebo (N = 742)	Bempedoic Acid (N = 1488)	Difference (Bempedoic Acid vs Placebo) LS Means (SE)	 95% CI	 p value
LDL-C at Week 12, n	742	1488	-	-	-
LS mean (SE)	1.6 (0.86)	−16.5 (0.52)	−18.1 (1.01)	−20.0, −16.1	< 0.001
LDL-C at Week 24, n	742	1488	-	-	-
LS mean (SE)	1.2 (0.88)	−14.9 (0.60)	−16.1 (1.07)	−18.2, −14.0	< 0.001
non-HDL-C at Week 12, n	742	1488	-	-	-
LS mean (SE)	1.5 (0.76)	−11.9 (0.48)	−13.3 (0.90)	−15.1, −11.6	< 0.001
TC at Week 12, n	742	1488	-	-	-
LS mean (SE)	0.8 (0.57)	−10.3 (0.37)	−11.1 (0.69)	−12.5, −9.8	< 0.001
apo B at Week 12, n	736	1485	-	-	-
LS mean (SE)	3.3 (0.70)	−8.6 (0.47)	−11.9 (0.85)	−13.6, −10.2	< 0.001
hs-CRP at Week 12, n	724	1421	-	-	-
Median (IQR)	2.6 (91.9)	−22.4 (72.5)	−21.5 (2.80)[a]	−26.96, −16.00	< 0.001

Note: Percent change from baseline for LDL-C, non-HDL-C, TC and apo B was analyzed using ANCOVA, with treatment and randomization strata (HeFH vs. ASCVD, and high intensity statin vs. other statin) as factors and baseline lipid parameter as a covariate. For LDL-C, non-HDL-C and TC, baseline was defined as the mean of the values at screening and predose Day 1/Week 0 (Visit T1); for apo B and hs-CRP, baseline was defined as the last value prior to first dose of IMP. Missing data for LDL-C, non-HDL-C, TC and apo B were imputed through multiple imputation using a PMM accounting for treatment adherence. Analysis for hs-CRP was based on Wilcoxon rank sum test and Hodges-Lehmann estimates for location shift and CI; median (IQR) was presented within each treatment group.

The FAS consisted of all randomized patients.

[a] Location shift

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.4.4-1に示した。死亡一覧表，その他の重篤な有害事象一覧表，及び死亡例及び重篤な有害事象の詳細は治験総括報告書に示した（資料番号5.3.5.1-04，Listing 16.2.7.2，Listing 16.2.7.5，14.3.2.1，及び14.3.2.3参照）。

表 2.7.6.4.4-1　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 742) n (%)	Bempedoic Acid (N = 1487) n (%)
Patients with ≥1 TEAE	584 (78.7)	1167 (78.5)
Patients with ≥1 serious TEAE	104 (14.0)	216 (14.5)
Patients with ≥1 TEAE with a fatal outcome	2 (0.3)	13 (0.9)
Patients with ≥1 TEAE leading to discontinuation of IMP	53 (7.1)	162 (10.9)
Patients with any positively-adjudicated CV or fatal clinical event[a]	42 (5.7)	68 (4.6)
Patients with ≥1 IMP-related TEAE	183 (24.7)	402 (27.0)
Patients with ≥1 IMP-related serious TEAE	3 (0.4)	3 (0.2)

	Placebo (N = 742) n (%)	Bempedoic Acid (N = 1487) n (%)
Patients with TEAEs by highest severity		
Mild	196 (26.4)	340 (22.9)
Moderate	318 (42.9)	642 (43.2)
Severe	70 (9.4)	185 (12.4)

Note: Only TEAEs, defined as an adverse event that began or worsened in severity after the first dose of double-blind IMP and prior to the last dose of double-blind IMP + 30 days, are summarized. IMP-related events are those with a relationship of "possible," "probable," or "definite," or if the relationship to IMP is missing. Patients with >1 adverse event were counted once in the worst severity category or strongest relationship category.

[a] Included all MACE (CV death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, hospitalization for unstable angina, coronary revascularization) and non-MACE (non-CV death, non-coronary arterial revascularization, and hospitalization for heart failure) endpoints using standardized definitions.

Source: Table 14.3.1.1.1.1 and Table 14.3.2.2
＜資料番号5.3.5.1-04：Table 25＞

- 最大耐用量のスタチン及び必要な場合はさらに他のLMTを受けている被験者において，ベムペド酸投与は安全で忍容性は良好であり，安全性プロファイルはプラセボと類似していた。
- ほとんどの被験者に1件以上の有害事象が発現し，発現割合は投与群間で同程度であった（ベムペド酸群78.5%，プラセボ群78.7%）（表 2.7.6.4.4-1参照）。発現割合が最も高かった有害事象で，かつベムペド酸群よりもプラセボ群で発現割合が高かった2つの事象は，上咽頭炎（ベムペド酸群9.8%，プラセボ群11.7%）及び尿路感染（ベムペド酸群4.8%，プラセボ群6.3%）であり，次いで筋肉痛（ベムペド酸群6.0%，プラセボ群6.1%）の発現割合が高かった。全体として，最もよく認められた有害事象（いずれかの投与群で2%以上）の発現割合は投与群間で同程度であり，ベムペド酸群での顕著な増加は認められなかった（資料番号5.3.5.1-04，Table 27参照）。
- 重篤な有害事象（ベムペド酸群14.5%，プラセボ群14.0%），副作用（ベムペド酸群27.0%，プラセボ群24.7%），及び重篤な副作用（ベムペド酸群0.2%，プラセボ群0.4%）の発現割合は，投与群間で同程度であった（表 2.7.6.4.4-1参照）。
- ほとんどの有害事象の重症度は軽度（ベムペド酸群22.9%，プラセボ群26.4%）又は中等度（ベムペド酸群43.2%，プラセボ群42.9%）であった。高度の有害事象はベムペド酸群の12.4%，プラセボ群の9.4%に認められた（表 2.7.6.4.4-1参照）。
- 治験薬の最終投与から30日以内に死亡に至った有害事象は，ベムペド酸群の13例（0.9%）及びプラセボ群の2例（0.3%）に発現した。治験責任又は分担医師，又は治験依頼者により死亡が治験薬と関連性ありと判断された事象はなかった。死亡に至った有害事象の発現割合の群間差（0.6%）は，ベムペド酸群でSOC「心臓障害」（ベムペド酸群0.3%，プラセボ群0%）及び「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）」（ベムペド酸群0.3%，プラセボ群0%）の有害事象の発現割合が高かったことに起因していた（資料番号5.3.5.1-04，Table 30参照）。個々の症例について医学的にレビューしたと

ころ，死亡に至った有害事象とベムペド酸投与に関連する安全性シグナルは確認されなかった。SOC「心臓障害」の有害事象（ベムペド酸群10.6%，プラセボ群11.6%）（資料番号5.3.5.1-04，Table 26参照），SOC「心臓障害」の重篤な有害事象（ベムペド酸群5.2%，プラセボ群5.7%）（資料番号5.3.5.1-04，Table 14.3.1.3.2.1参照），心血管イベント又は致死性のイベントと判定された事象（ベムペド酸群4.6%，プラセボ群5.7%）（資料番号5.3.5.1-04，Table 47参照），及びSOC「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）」の有害事象（ベムペド酸群3.4%，プラセボ群2.4%）（資料番号5.3.5.1-04，Table 14.3.1.3.1.1参照）の発現割合は投与群間で同程度であった。さらに，これらの被験者は死亡に至った有害事象に関連する重大な病歴や併存疾患を有しており，また他の危険因子も有していたため，それらが死亡の一因となったと考えられた。死亡に至った有害事象の発現割合と種類は，極めてハイリスクの患者集団及び試験デザインが類似した他の治験から予測されるものと合致していた。

- 治験薬の投与中止に至った有害事象は，ベムペド酸群及びプラセボ群でそれぞれ10.9%及び7.1%に発現した。発現割合の差は単一のSOC又はPTに起因するものではなかった。投与群間で発現割合に1%超の差があるSOCはなかった（資料番号5.3.5.1-04，Table 14.3.1.3.3参照）。
- 特に注目すべき有害事象は事前に定義した有害事象のPT及び，適宜，追加の有害事象及び臨床検査データに基づき評価した。結果を特に注目すべき有害事象のカテゴリー別に以下に示した。
  - 代謝性アシドーシス：
    代謝性アシドーシス（ベムペド酸群0.1%，プラセボ群0%）の発現はまれであり，発現割合は投与群間で同程度であった（資料番号5.3.5.1-04，Table 14.3.1.3.4.1参照）。
  - 低血糖：
    低血糖（ベムペド酸群2.2%，プラセボ群3.1%）の発現割合は投与群間で同程度であった（資料番号5.3.5.1-04，Table 34参照）。
  - 肝関連有害事象：
    肝関連有害事象は，ベムペド酸群の2.5%，プラセボ群の1.5%に発現した。投与群間で発現割合に1%以上の差が認められたのは，事象別では，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（ベムペド酸群1.5%，プラセボ群0.4%）のみであった（資料番号5.3.5.1-04，Table 35参照）。ULNの3倍を超えるAST又はALTの増加は，ベムペド酸群の7例（0.5%）及びプラセボ群の1例（0.1%）に認められた。いずれの投与群にも，ULNの2倍を超える総ビリルビンの増加が認められた被験者又は潜在的なHy's Lawの基準に該当する被験者はいなかった（資料番号5.3.5.1-04，Table 36参照）。
  - 筋関連有害事象（筋障害及びCK増加）：
    筋障害の有害事象は，ベムペド酸群の13.1%，プラセボ群の10.1%に発現した。投与群間で発現割合に1%以上の差が認められた事象は，筋痙縮（ベムペド酸群4.2%，プラセボ群2.7%）及び四肢痛（ベムペド酸群3.4%，プラセボ群2.2%）であった。筋肉痛（ベ

ムペド酸群6.0%，プラセボ群6.1%）及び筋力低下（ベムペド酸群0.6%，プラセボ群0.5%）の発現割合は，投与群間で同程度であった。CK増加の有害事象は，ベムペド酸群の2.4%，プラセボ群の1.8%に発現した（資料番号5.3.5.1-04，Table 38参照）。臨床検査データに基づくと，ベースライン後のULNの5倍及び10倍を超えるCK値は，ベムペド酸群ではそれぞれ0.5%及び0.3%に認められ，プラセボ群ではいずれも0.1%に認められた（資料番号5.3.5.1-04，Table 39参照）。

- 糖尿病の新規発症又は増悪：

  糖尿病の新規発症又は増悪は，ベムペド酸群の3.3%，プラセボ群の5.4%に発現した。事象別では，糖尿病，コントロール不良の糖尿病，空腹時血中ブドウ糖不良，グリコヘモグロビン増加，尿中ブドウ糖陽性，及び糖尿の発現割合は，ベムペド酸群よりもプラセボ群で2倍以上高かった。ベムペド酸群での発現割合がプラセボ群と比較して2倍以上高かった事象は耐糖能障害のみであった（資料番号5.3.5.1-04，Table 41参照）。臨床検査データに基づくと，ベースライン時に糖尿病の既往歴を有する被験者では，HbA1cのベースラインからの変化量にベムペド酸群とプラセボ群の間でわずかな差が認められ，その平均値の差はWeek 12及びWeek 52でそれぞれ−0.19%及び−0.16%であった（資料番号5.3.5.1-04，Table 14.3.4.1.8参照）。

- 腎関連有害事象：

  ベムペド酸投与により，eGFRのわずかな減少と関連する血清クレアチニンのわずかな増加が認められた。eGFRと関連する有害事象の発現割合は全体的に低かったが，プラセボ群と比較してベムペド酸群で数値的に高かった。腎関連有害事象（痛風を含む）は，ベムペド酸群の4.0%，プラセボ群の1.3%に発現した（資料番号5.3.5.1-04，Table 46参照）。発現割合の投与群間の差は主として，ベムペド酸群で痛風の発現割合が高いことに起因していた（後述の尿酸増加を参照）。

- 心血管イベント：

  心血管イベント（MACE又は非MACE）と判定された事象の発現割合は，ベムペド酸群で4.6%，プラセボ群で5.7%であった。発現割合の群間差は，非致死性の心筋梗塞（ベムペド酸群1.3%，プラセボ群1.8%），冠動脈血行再建（ベムペド酸群2.6%，プラセボ群3.4%），不安定狭心症による入院（ベムペド酸群1.0%，プラセボ群1.5%），及び冠動脈以外の血行再建（ベムペド酸群0.3%，プラセボ群0.8%）の発現割合がベムペド酸群で低かったことに起因した（資料番号5.3.5.1-04，Table 47参照）。

- 神経認知/神経学的有害事象：

  神経認知/神経学的有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった（ベムペド酸群0.7%，プラセボ群0.9%）（資料番号5.3.5.1-04，Table 48参照）。

- 尿酸増加：

  ベムペド酸投与により血清尿酸平均値はプラセボ群と比較してわずかに増加し，Week 52まで一定の値で持続した（資料番号5.3.5.1-04，Table 49参照）。痛風，血中尿酸増加，及び高尿酸血症の発現割合は，プラセボ群（それぞれ0.3%，0.4%，及び0.3%）よりもベムペド酸群（それぞれ1.2%，1.3%，及び1.0%）で高かった（資料番号

5.3.5.1-04，Table 51参照）。これらの事象の重症度はほとんどの被験者で軽度から中等度であり，ベムペド酸の投与を中断又は中止することなく管理可能であった。

- ヘモグロビン減少：
  ベムペド酸投与によりヘモグロビンの平均値はプラセボ群と比較してわずかに減少し，Week 52まで一定の値で持続した（資料番号5.3.5.1-04，Table 52参照）。ヘモグロビンがベースラインから2 g/dL以上減少した被験者の割合は，プラセボ群（4.4%）よりもベムペド酸群（9.3%）で高かった（資料番号5.3.5.1-04，Table 14.3.8.2参照）。ヘモグロビンがベースラインから5 g/dL以上減少した被験者は，ベムペド酸群で2例，プラセボ群で1例認められた（資料番号5.3.5.1-04，Table 17.4.1.1参照）。ヘモグロビンの減少は，ベムペド酸群における貧血の発現割合（2.9%）をプラセボ群（2.2%）と比較して顕著に増加させるものではなかった（資料番号5.3.5.1-04，Table 27参照）。

- その他の臨床検査項目又はバイタルサインに治験薬投与に関連した変化は認められず，ベースラインから治験終了までの心電図測定でも臨床的に重大で異常な変化は認められなかった。

結論：

心血管イベントリスクが高く，最大耐用量のスタチン及び必要な患者ではさらに他のLMTを受けているにもかかわらずLDL-Cが高値の高コレステロール血症患者2230例を対象としてベムペド酸180 mgを1日1回投与する52週間，第III相，無作為化（2:1），二重盲検，プラセボ対照試験から得られた結果を以下に示した。

- ベムペド酸投与の忍容性は高く，安全性プロファイルは良好であった。全有害事象，重篤な有害事象，心血管イベントと判定された事象又は致死性のイベントと判定された事象，及び特に注目すべき有害事象（代謝性アシドーシス，低血糖，及び神経認知/神経学的有害事象）の発現割合及び重症度を含め，ベムペド酸群で認められた有害事象はプラセボ群とおおむね類似していた。

- ベムペド酸群での死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。治験責任又は分担医師，又は治験依頼者により，死亡が治験薬と関連性ありと判断された事象は認められなかった。個々の症例を医学的にレビューしたところ，死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象について，ベムペド酸投与に関連する安全性上の懸念は認められなかった。死亡に至った有害事象の発現割合と種類は，極めてハイリスクで高齢の患者集団及び試験デザインが類似した他の治験から予測されるものと合致していた。

- 肝関連有害事象（特に注目すべき有害事象に基づく）及びULNの3倍を超えるAST及び/又はALTの増加の発現割合は低く，ベムペド酸群（それぞれ2.5%及び0.5%）とプラセボ群（それぞれ1.5%及び0.1%）で同程度であった。

- ベムペド酸群でのCK増加（有害事象及びULNの5倍を超えるCK値に基づく），筋力低下及び筋肉痛の有害事象，及び治験薬の投与中止に至った筋関連有害事象の発現割合は低く，プラセボ群と同程度であった。

- 糖尿病の新規発症又は増悪の発現割合は，プラセボ群よりもベムペド酸群で低かった。このことと一致して，ベースライン時に糖尿病の既往歴を有する被験者では，HbA1cのベースラインからの変化量にベムペド酸群とプラセボ群の間でわずかな差が認められ，その平均値の差はWeek 12及びWeek 52でそれぞれ−0.19%及び−0.16%であった。
- ベムペド酸投与により血清尿酸平均値はわずかに増加し，Week 52まで一定の値で持続した。痛風，高尿酸血症，及び血中尿酸増加の発現割合は，プラセボ群（0.3%～0.4%）よりもベムペド酸群（1.0%～1.3%）で高かった。これらの事象の重症度はほとんどの被験者で軽度から中等度であり，ベムペド酸の投与を中断又は中止することなく管理可能であった。
- ベムペド酸投与により，eGFRのわずかな減少と関連する血清クレアチニンのわずかな増加が認められた。eGFRと関連する有害事象の発現割合は全体的に低かったが，プラセボ群と比較してベムペド酸群で数値的に高かった。
- ベムペド酸投与によりヘモグロビンの平均値はプラセボ群と比較してわずかに減少し，Week 52まで一定の値で持続した。ヘモグロビンがベースラインから2 g/dL以上減少した被験者の割合は，プラセボ群（4.4%）よりもベムペド酸群（9.3%）で高かった。ヘモグロビンがベースラインから5 g/dL以上減少した被験者は，ベムペド酸群で2例，プラセボ群で1例認められた。貧血の発現割合はベムペド酸群とプラセボ群で同程度であった。
- 最大耐用量のスタチン及び必要な場合はさらに他のLMTを受けている被験者にベムペド酸又はプラセボを投与したところ，LDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率の最小二乗平均値は，ベムペド酸群で−16.5%，プラセボ群で1.6%であり，LDL-Cはプラセボ群よりもベムペド酸群で大幅に低下した。最小二乗平均値のベムペド酸群とプラセボ群との差［−18.1%（95% CI：−20.0%，−16.1%）］は統計学的に有意であった（$p < 0.001$）。LDL-CのベースラインからWeek 12までの変化量の平均値（観測データ）は，ベムペド酸群及びプラセボ群でそれぞれ−19.23及び0.43 mg/dLであった。治療期（すなわち，治験薬の最終投与日+7日まで）に収集したデータのみを用いたon-treatment解析に基づくと，LDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率の最小二乗平均値は，ベムペド酸群で−18.1%，プラセボ群で1.6%であり，LDL-Cはプラセボ群よりもベムペド酸群で大幅に低下した。最小二乗平均値のベムペド酸群とプラセボ群との差は−19.8%（95% CI：−21.7%，−17.8%）であった（$p < 0.001$）。LDL-Cの低下は52週間にわたって持続しており，スタチン療法の強度やその他のベースラインサブグループによる差は認められなかった。
- ベムペド酸の全体的な治療効果は，主要な副次的評価項目でも認められた。Week 24のLDL-Cはプラセボ群よりもベムペド酸群で大幅に低下し，ベースラインからの変化率の最小二乗平均値の群間差は−16.1%（95% CI：−18.2%，−14.0%）であった（$p < 0.001$）。Week 12のnon-HDL-C，TC，apo B，及びhs-CRPにもプラセボ群と比較してベムペド酸群で低下が認められ，ベースラインからの変化率の最小二乗平均値の群間差はnon-HDL-Cでは−13.3%（95% CI：−15.1%，−11.6%），TCでは−11.1%（95% CI：−12.5%，−9.8%），apo Bでは−11.9%（95% CI：−13.6%，−10.2%）であり，hs-CRPのベースラインからの変化率の中央値の群間差は−21.5%（95% CI：−27.0%，−16.0%）であった（いずれも$p < 0.001$）。

On-treatment解析の結果，Week 24のLDL-C，及びWeek 12のnon-HDL-C，TC，apo B，及びhs-CRPには，プラセボ群と比較してベムペド酸群でより大きな低下が認められた。ベースラインからの変化率の最小二乗平均値の群間差は，Week 24のLDL-Cでは−19.4%（95% CI：−21.5%，−17.3%），Week 12のnon-HDL-Cでは−14.5%（95% CI：−16.3%，−12.8%），TCでは−12.2%（95% CI：−13.5%，−10.8%），apo Bでは−12.9%（95% CI：−14.5%，−11.2%）であり，hs-CRPのベースラインからの変化率の中央値の群間差は−22.6%（95% CI：−28.2%，−17.0%）であった（いずれも$p < 0.001$）。

2.7.6.4.5　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（外国人：1002-046試験，添付資料番号5.3.5.1-05）【参考資料】

2.7.6.4.5.1　試験方法の概略

治験の標題：

A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg Compared to Placebo Added to Background Lipid-Modifying Therapy in Patients with Elevated LDL-C who are Statin Intolerant

治験実施医療機関：67施設（米国及びカナダ）

治験期間：

最初の被験者のスクリーニング日：2016年11月16日

最後の被験者の観察完了日：2018年3月16日

開発のフェーズ：III

目的：

主目的：

- スタチン不耐の高LDLコレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸180 mg/日を12週間投与したときのLDL-C低下作用をプラセボとの比較により評価する。

副次的目的：

- ベムペド酸180 mg/日を24週間投与したときのLDL-Cに対する影響をプラセボとの比較により評価する。
- ベムペド酸180 mg/日を12週間投与したときのnon-HDL-C，TC，hs-CRP，及びapo Bに対する影響をプラセボとの比較により評価する。
- ベムペド酸180 mg/日を24週間投与したときの安全性及び忍容性をプラセボとの比較により評価する。

治験方法：

本治験は，第III相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であった。本治験はスクリーニング期（約1週間），単盲検placebo run-in期（4週間），及び治療期（24週間）で構成された。

<u>スクリーニング期</u>

被験者のスクリーニングは無作為割付の約5週間前であるWeek −5に開始した。治験実施計画書に規定した通り，基礎治療の調整又はその他の理由により，1週間のスクリーニング期をさらに4週間延長することが可能であった。適格と判断された被験者は単盲検によるプラセボ投与を開始するためWeek −4に治験実施医療機関に再度来院した。

すべての適格基準を満たした被験者は，治験期間を通して，許容された基礎治療のLMTを一定用量で継続し，一貫した食事と運動のパターンを維持した。

<u>Placebo run-in期</u>

適格と判断された被験者はWeek −4に単盲検placebo run-in期を開始した。すべての適格基準が

引き続き満たされているか確認するため，被験者を評価した。被験者はWeek −1に治験実施医療機関に再度来院し，適格基準の評価を受けた。治験実施計画書の改訂1版により，被験者はWeek −1の空腹時LDL-Cが70 mg/dL（1.8 mmol/L）以上であることが本試験の適格基準に追加された。

治療期

被験者を心血管疾患リスクカテゴリー（一次予防又は二次予防）及び/又はHeFHで層別化し，Day 1に2:1の比でベムペド酸又はプラセボのいずれかに無作為に割付け，1日1回24週間投与した。無作為割付された被験者は，Week 4，12，及び24に治験実施医療機関に再度来院した。Week 8には被験者への電話連絡を実施した。

治験デザインの概略を図 2.7.6.4.5-1に示す。

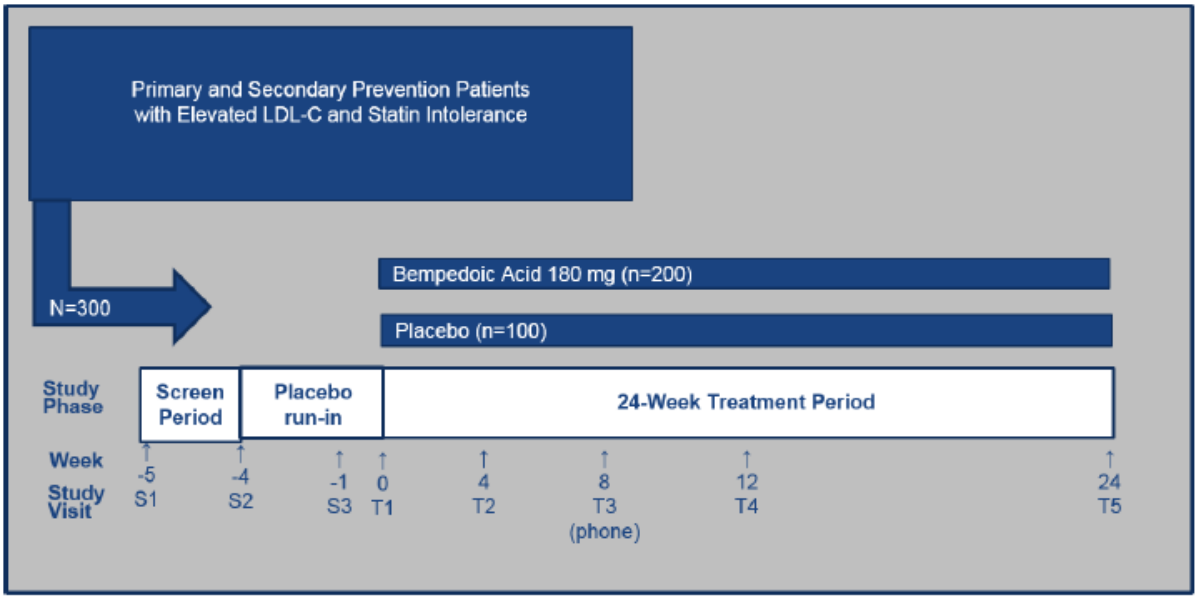


図 2.7.6.4.5-1　　治験デザインの概略

＜資料番号5.3.5.1-05：Figure 1＞

被験者数：

目標被験者数：300例（ベムペド酸群200例，プラセボ群100例）

無作為化例数，治験薬投与例数：345例（ベムペド酸群234例，プラセボ群111例）

解析対象例数

FAS：345例（ベムペド酸群234例，プラセボ群111例）

安全性解析対象集団：345例（ベムペド酸群234例，プラセボ群111例）

完了例解析対象集団：267例（ベムペド酸群175例，プラセボ群92例）

PK解析対象集団：230例（ベムペド酸群230例，プラセボ群0例）

対象疾患：高LDLコレステロール血症

主要な選択基準及び除外基準：

選択基準：

- 同意文書に署名した成人の男性及び女性（年齢18歳以上又は実施国の法律に基づく法定成人年齢のいずれか高い方）
- 空腹時LDL-C（算出値）に関する以下の基準に合致する者
  - 一次予防の被験者はWeek −5の空腹時LDL-Cが130 mg/dL（3.4 mmol/L）以上
  - 二次予防及び/又はHeFHの被験者はWeek −5の空腹時LDL-Cが100 mg/dL（2.6 mmol/L）以上
  - すべての被験者はWeek −1の空腹時LDL-Cが70 mg/dL（1.8 mmol/L）以上
- 心血管イベントの一次予防又は二次予防のため，スタチン系薬剤による治療を必要とする者
  - 一次予防の被験者は最低限，実施国のガイドラインに基づくLMTを必要とする病歴を有していること
  - 二次予防及び/又はHeFHの被験者は，HeFH，冠動脈疾患，症候性末梢動脈疾患，又は脳血管性アテローム性疾患のそれぞれの定義を満たしていること
- スタチン不耐の者
  スタチン不耐は，スタチン治療中に副作用が発現したか増悪し，スタチン治療の中止後に症状が消失又は改善したことに基づいて，2種類以上のスタチン系薬剤（このうち1種類は低用量）に不耐である場合と定義した。安定した超低用量スタチン治療（承認された最低開始用量未満）に耐容の被験者は，治験期間中，スタチン治療を継続可能とした。

除外基準：

- Week −5の空腹時TGが500 mg/dL（5.6 mmol/L）以上の者
- 腎機能障害又は糸球体腎症を有する者
- 以下に示す最近（スクリーニングの前3ヵ月以内又はスクリーニングから無作為割付の間）の病歴を有する者：心筋梗塞，入院に至った不安定狭心症，コントロール不良の症候性不整脈（又は，スクリーニングから3ヵ月以内の抗不整脈薬の使用開始又は用量変更），CABG，PCI，頸動脈手術又はステント治療，脳血管障害，一過性脳虚血発作，末梢血管疾患に対する血管内治療又は外科的介入
- 大きな外科的又は介入的処置（例：PCI，CABG，頸動脈又は末梢血行再建術）の予定がある者
- Week −5のHbA1cが10%以上の者
- 肝疾患又は肝機能障害を有する者
- 血液障害又は凝固障害を有する者，又はWeek −5のヘモグロビン値が10.0 g/dL未満の者
- 無作為割付前のいずれかの時点でクレアチンキナーゼにULNの3倍超の原因不明の高値が認められた者

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

被験薬：180 mgのベムペド酸を含有するフィルムコート錠

対照薬：ベムペド酸錠に対応するプラセボ

用法及び用量：

Placebo run-in期（単盲検）

プラセボを1日1回経口投与した。

治療期（二重盲検）

ベムペド酸180 mg又はプラセボを1日1回経口投与した。

投与方法：

食事の有無にかかわらず，1日1回経口投与した。

投与期間：4週間（placebo run-in期）及び24週間（治療期）

評価基準：

有効性：

主要評価項目：

LDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率を有効性の主要評価項目とした。LDL-Cのベースライン値は，Week –1とDay 1/Week 0の投与前（Day 1又はそれ以前の最後の2つの非欠測値）の平均値と定義した。

副次的評価項目：

- LDL-CのベースラインからWeek 24までの変化率
- non-HDL-C，TC，apo B，及びhs-CRPのベースラインからWeek 12までの変化率
- LDL-CのベースラインからWeek 12及びWeek 24までの変化量

安全性：

有害事象（特に注目すべき有害事象を含む），臨床検査値，バイタルサイン，及び心血管イベントと判定された事象

統計手法：

被験者数の設定根拠：

ベムペド酸群に200例，プラセボ群に100例を無作為割付した場合，LDL-C（算出値）のベースラインからWeek 12までの変化率に15%の群間差を仮定すると検出力は95%超になると予想された。この計算は，有意水準5%での両側t-検定及び共通のSD 15%に基づいている。ベムペド酸群に200例，プラセボ群に100例を無作為割付し，本治験の総被験者数を300例とすることとした。

解析対象：

- FAS：無作為割付されたすべての被験者。FASはすべての有効性解析に用いた
- 完了例解析対象集団：FASのすべての被験者のうち，治験薬投与を完了し，Week 12のLDL-Cの値が得られた被験者。完了例解析対象集団は有効性の主要評価項目及びすべての副次的評価項目の解析に用いた
- 安全性解析対象集団：無作為割付されたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与された被験者。安全性解析対象集団はすべての安全性データの要約に用いた
- PK解析対象集団：安全性解析対象集団のすべての被験者のうち，少なくとも1つのPK評価が得られた被験者

有効性：

試験の第一種の過誤を制御するため，主要評価項目及び副次的評価項目はステップダウン検定手順により以下の順序で逐次検定を実施した。各評価項目は，前の評価項目が統計的有意性を示した場合のみα = 0.05で検定した。

1) LDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率（主要評価項目）
2) LDL-CのベースラインからWeek 24までの変化率
3) non-HDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率
4) TCのベースラインからWeek 12までの変化率
5) apo Bのベースラインからの変化率
6) hs-CRPのベースラインからWeek 12までの変化率

有効性の主要評価項目

有効性の主要評価項目は，投与群と心血管疾患リスクカテゴリー（一次予防又は二次予防）を因子，ベースラインのLDL-Cを共変量としたANCOVAモデルを用いて解析し，各投与群の最小二乗平均値とSE，及びプラセボ群との群間差の最小二乗平均値とその95% CI及びp値を求めた。欠測データは治療へのアドヒアランスを考慮したpattern-mixture modelを用いて多重補完した。ANCOVAモデルによる解析はFASで実施し，被験者は実際の治療にかかわらず無作為割付された投与群に含めた。各時期のLDL-Cの観測値及びベースラインからの変化量について記述統計量を用いて要約した。

有効性の副次的評価項目

主要な副次的評価項目であるLDL-C，non-HDL-C，TC，及びapo Bについては，主要評価項目と同様のANCOVAモデルを用いて解析した。hs-CRPについてはノンパラメトリック検定（Wilcoxon順位和検定）を実施し，Hodges-Lehmann推定量及びCIを示した。その他の副次的評価項目は記述統計量を用いて要約した。

薬物動態：

ベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度は，Week 4，12，及び24の各時期についてそれぞれ記述統計量を用いて要約した。

安全性：

安全性評価項目に関するすべての結果は，安全性解析対象集団に基づくものであった。

治験薬最終投与後30日までに発現したTEAEの発現割合（例数）を集計した。有害事象名はMedDRA Version 20.1を用いて読替えた。有害事象と治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definite」，「probable」，「possible」，「unlikely」，「not related」の5分類で判定した。「definite」，「probable」，又は「possible」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。なお，治験薬との関連性が判定されなかった場合も副作用とした。

2.7.6.4.5.2　試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- スクリーニングされた被験者は602例で，そのうち345例がベムペド酸群（234例）又はプラセボ群（111例）に無作為に割付けられた。これらの被験者のうち，治験を中止した被験者はベムペド酸群で14例（6.0%），プラセボ群で4例（3.6%）であった。治験薬投与を

中止した被験者はベムペド酸群で58例（24.8%），プラセボ群で18例（16.2%）であった（資料番号5.3.5.1-05，Table 4参照）。

- FAS及び安全性解析対象集団には無作為割付された全345例が採用された。完了例解析対象集団には267例が採用され，PK解析対象集団には230例が採用された（資料番号5.3.5.1-05，Table 6参照）。
- 被験者の性別は，151例（43.8%）が男性，194例（56.2%）が女性であった。年齢の平均値（SD）は65.2（9.50）歳であった。人種は，白人が307例（89.0%），黒人又はアフリカ系アメリカ人が26例（7.5%），アジア人が8例（2.3%），ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系が2例（0.6%），アメリカインディアン又はアラスカ先住民及び複数人種が各1例（0.3%）であった。民族は，ヒスパニック系又はラテン系以外が328例（95.1%），ヒスパニック系又はラテン系が17例（4.9%）であった（資料番号5.3.5.1-05，Table 7参照）。
- 心血管疾患リスクカテゴリーについては，一次予防の被験者が211例（61.2%），二次予防の被験者が134例（38.8%）であった（資料番号5.3.5.1-05，Table 8参照）。
- ベースラインのLDL-Cの平均値（SD）は157.55（39.854）mg/dLであった（資料番号5.3.5.1-05，Table 9参照）。

有効性の結果：

- 有効性の主要評価項目の解析では，承認された最低開始用量のスタチン系薬剤が耐容できない高リスクの高LDLコレステロール血症患者にベムペド酸を投与したときのLDL-Cのベースラインから Week 12までの変化率（最小二乗平均値）はベムペド酸群で–22.58%，プラセボ群で–1.17%であり，LDL-Cはプラセボ群よりもベムペド酸群で大幅に低下した。LDL-Cのベースラインから Week 12までの変化率（最小二乗平均値）の群間差は–21.41%であり，統計学的に有意であった（$p < 0.001$）（資料番号5.3.5.1-05，Table 14参照）。
- 治療期（すなわち，治験薬の最終投与日+7日まで）に収集したデータのみを用いたon-treatment解析では，LDL-Cのベースラインから Week 12までの変化率（最小二乗平均値）はベムペド酸群で–25.56%，プラセボ群で–1.67%であり，群間差は–23.88%であった（$p < 0.001$）（資料番号5.3.5.1-05，Table 15参照）。
- 主要な副次的評価項目のベースラインからの変化率では，すべての評価項目で統計学的に有意な差が認められた。LDL-Cのベースラインから Week 24までの変化率（最小二乗平均値）のベムペド酸群とプラセボ群との差は–18.91%であり，non-HDL-C，TC，及びapo Bのベースラインから Week 12までの変化率（最小二乗平均値）のベムペド酸群とプラセボ群との差はそれぞれ–17.94%，–14.76%，及び–14.96%であった（いずれも$p < 0.001$）。hs-CRPのベースラインから Week 12までの変化率（中央値）の群間差は–24.3%であった（資料番号5.3.5.1-05，Table 16及びTable 17参照）。
- LDL-Cのベースラインから Week 12までの変化量（平均値）はベムペド酸群で–39.3 mg/dL，プラセボ群で–3.1 mg/dLであった（資料番号5.3.5.1-05，Table 14参照）。LDL-Cのベースラインから Week 24までの変化量（平均値）はベムペド酸群で–37.0 mg/dL，プラセボ群で–5.1 mg/dLであった（資料番号5.3.5.1-05，Table 16参照）。

- FASでの有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の解析（ベースラインからの変化率に基づく）を以下に要約した。

Parameter Percent Change From Baseline	Placebo (N = 111)	Bempedoic Acid (N = 234)	p-value
Primary Endpoint			
LDL-C (Week 12), n	107	224	
LS Means (SE)	−1.17 (1.421)	−22.58 (1.290)	< 0.001
Secondary Endpoints			
LDL-C (Week 24), n	106	217	
LS Means (SE)	−2.26 (1.552)	−21.17 (1.411)	< 0.001
Non-HDL-C (Week 12), n	107	224	
LS Means (SE)	−0.14 (1.169)	−18.08 (1.114)	< 0.001
TC (Week 12), n	107	224	
LS Means (SE)	−0.61 (0.961)	−15.37 (0.879)	< 0.001
apo B (Week 12), n	104	218	
LS Means (SE)	0.32 (1.177)	−14.65 (1.080)	< 0.001
hs-CRP (Week 12), n	103	218	
Location shift		−24.290	< 0.001
Asymptomatic Confidence Limits		(−35.888, −12.712)	
(Confidence Interval Midpoint)		(−24.300)	

Baseline for LDL-C, non-HDL-C, and TC was defined as the mean from the last two non-missing values on or prior to Day 1. Baseline for apo B and hs-CRP was defined as the last non-missing value on or prior to Day 1.

LS means, 95% CIs and p-values are based on an ANCOVA with percent change from baseline as the dependent variable, treatment and CVD risk category (primary prevention; secondary prevention) as a fixed effects and baseline as a covariate. In the ANCOVA model, the missing parameter at Week 12 was imputed using a multiple imputation method taking into account adherence to treatment. Patients who had missing value and were off treatment were imputed with placebo patients' data only. Percent change from baseline statistics (LS means and p-value) were based on the final combined estimators from Rubin's method. For hs-CRP, the location shift and asymptomatic 95% CI and midpoint were based on Hodges-Lehman estimation.

Source: Table 14.2.2.1a, Table 14.2.2.3a, Table 14.2.2.4a, Table 14.2.2.5a, Table 14.2.2.6a

薬物動態の結果：

ベムペド酸の平均血漿中濃度は，Week 4で12161.94 ng/mL，Week 12で11576.86 ng/mL，Week 24で11288.14 ng/mLであった（資料番号5.3.5.1-05，Table 14.3.5.1a参照）。ESP15228の平均血漿中濃度はWeek 4で1844.56 ng/mL，Week 12で1720.03 ng/mL，Week 24で1721.51 ng/mLであった（資料番号5.3.5.1-05，Table 14.3.5.1b参照）。

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.4.5-1に示した。重篤な有害事象一覧表及び重篤な有害事象の詳細は治験総括報告書に示した（資料番号5.3.5.1-05，Listing 16.2.8.2及び14.3.2.1参照）。

表 2.7.6.4.5-1　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 111) n (%)	Bempedoic Acid (N = 234) n (%)	Total (N = 345) n (%)
Total number of patients with ≥ 1 TEAE	63 (56.8)	150 (64.1)	213 (61.7)
Patients with ≥ 1 IMP-related TEAE	20 (18.0)	51 (21.8)	71 (20.6)
Patients with ≥ 1 serious TEAE	4 (3.6)	14 (6.0)	18 (5.2)
Patients with ≥ 1 IMP-related serious TEAE	0	0	0
Patients with a TEAE leading to discontinuation of IMP	13 (11.7)	43 (18.4)	56 (16.2)
Patients with a TEAE leading to death	0	0	0
Patients with TEAEs by highest severity			
Mild	24 (21.6)	69 (29.5)	93 (27.0)
Moderate	37 (33.3)	68 (29.1)	105 (30.4)
Severe	2 (1.8)	13 (5.6)	15 (4.3)

Note: TEAE was defined as an adverse event that began or worsened in severity after the first dose of double-blind IMP and up to the last dose of double-blind IMP + 30 days. “Related adverse events” were those with a relationship of ‘possibly,’ ‘probably,’ or ‘definitely’ related to the IMP. An adverse event with a missing relationship was classified as ‘probably related’ and an adverse event with a missing severity was classified as severe. Patients with more than one TEAE were counted once in the worst severity category or strongest relationship category.

Source: Table 14.3.1.1
＜資料番号5.3.5.1-05：Table 20＞

- ベムペド酸群の150例（64.1%）及びプラセボ群の63例（56.8%）に1件以上の有害事象が認められた（表 2.7.6.4.5-1参照）。
- ベムペド酸群の14例（6.0%）及びプラセボ群の4例（3.6%）に1件以上の重篤な有害事象が認められた（表 2.7.6.4.5-1参照）。特に注目すべき重篤な有害事象はベムペド酸群では認められなかったが，プラセボ群では1例（急性腎障害）に認められた（資料番号5.3.5.1-05，Table 14.3.1.9参照）。本治験中に重篤な副作用又は死亡例は認められなかった。
- 全体として，治験薬の投与中止に至った有害事象はベムペド酸群の43例（18.4%）及びプラセボ群の13例（11.7%）に認められた（表 2.7.6.4.5-1参照）。治験薬の投与中止に至った有害事象のほとんどは1例に発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象の種類に明らかな傾向は認められず，発現割合の差は単一のSOC又はPTに起因するものではなかった。
- ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。
- 副作用はベムペド酸群の51例（21.8%）及びプラセボ群の20例（18.0%）に認められた（表 2.7.6.4.5-1参照）。
- 代謝性アシドーシス，低血糖，及び神経認知/神経学的有害事象を含む特に注目すべき有害事象の発現割合は低く，投与群間で類似していた。予め定義した筋障害の有害事象はベムペド酸群の30例（12.8%）及びプラセボ群の18例（16.2%）に認められた（資料番号5.3.5.1-05，Table 27参照）。糖尿病の新規発症又は増悪はベムペド酸群の5例（2.1%）及びプラセボ群の5例（4.5%）に認められた（資料番号5.3.5.1-05，Table 29参照）。
- MACE又は非MACEと判定された事象はベムペド酸群の9例（3.8%）に認められたが，プ

ラセボ群では認められなかった（資料番号5.3.5.1-05，Table 36及びTable 14.3.1.24参照）。これらの事象はいずれも，心血管疾患の病歴を有し（すなわち，二次予防の被験者），心血管イベントの将来的リスクが高い被験者で発現した。

- 尿酸の平均値はベムペド酸群ではベースラインから0.68～0.86 mg/dL増加し，プラセボ群ではベースラインから0～0.12 mg/dL減少した（資料番号5.3.5.1-05，Table 39参照）。
- クレアチニンのベースラインからの変化量（平均値）はベムペド酸群では0.057 mg/dL（Week 4），0.054 mg/dL（Week 12），及び0.041 mg/dL（Week 24）であったが，プラセボ群では–0.004～0.005 mg/dLの範囲であった（資料番号5.3.5.1-05，Table 34参照）。
- 血液学的検査では，ベースラインでの正常値が治験期間中に低値又は高値に変化した被験者の割合に投与群間で5%超の差が認められた検査項目はなかった。
- 治験期間中にULNの3倍超のALT及び/又はAST値が認められた被験者は，ベムペド酸群では4例認められたが，プラセボ群では認められなかった（資料番号5.3.5.1-05，Table 17.5.1.1参照）。
- その他の臨床検査値，バイタルサイン，身体所見，又は心電図所見に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

結論：

スタチン不耐の高リスクの高LDLコレステロール血症患者を対象として，基礎治療のLMTに上乗せしたベムペド酸180 mgをプラセボと比較する24週間，第III相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験である本治験から得られた結果を以下に示した。

- ベムペド酸180 mgを投与した結果，プラセボと比較して，Week 12のLDL-Cには臨床的に意味がある大幅な低下が認められた。LDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率（最小二乗平均値）はベムペド酸群で–22.58%，プラセボ群で–1.17%であった。プラセボ群との差は–21.41%であり，統計学的に有意であった（$p < 0.001$）。ベムペド酸群でのLDL-CのベースラインからWeek 12までの変化量（平均値）は–39.3 mg/dLであった。
- 治療期（すなわち，治験薬の最終投与日+7日まで）に収集したデータのみを用いたon-treatment解析でも，プラセボ群と比較して，ベムペド酸群でWeek 12のLDL-Cに大幅な低下が認められた。LDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率（最小二乗平均値）はベムペド酸群で–25.56%，プラセボ群で–1.67%であり，群間差は–23.88%であった（$p < 0.001$）。
- ベムペド酸の全体的な治療効果は，すべての主要な副次的評価項目でも認められた。LDL-CのベースラインからWeek 24までの変化率（最小二乗平均値）のベムペド酸群とプラセボ群との差は–18.91%であり，non-HDL-C，TC，及びapo Bのベースラインから Week 12までの変化率（最小二乗平均値）のベムペド酸群とプラセボ群との差はそれぞれ–17.94%，–14.76%，及び–14.96%であった（いずれも$p < 0.001$）。hs-CRPのベースラインからWeek 12までの変化率（中央値）の群間差は–24.3%であった。
- ベムペド酸投与の忍容性は良好であり，安全性プロファイルはプラセボと比較して好ましいものであった。本治験中に死亡例及び重篤な副作用は認められなかった。有害事象及び

重篤な有害事象の発現割合はベムペド酸群とプラセボ群で類似していた。筋障害の有害事象はベムペド酸群の12.8%及びプラセボ群の16.2%に認められた。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群で18.4%，プラセボ群で11.7%であった。SOCとPTの両方を評価したところ，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合に投与群間で意味のある差は認められなかった。プラセボとの比較から，ベムペド酸投与に関する新たな安全性シグナルは検出されなかった。

2.7.6.4.6　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（外国人：1002-048試験，添付資料番号5.3.5.1-06）【参考資料】

2.7.6.4.6.1　試験方法の概略

治験の標題：

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg/day as Add-on to Ezetimibe Therapy in Patients with Elevated LDL-C on Low Dose or Less Than Low Dose Statins

治験実施医療機関：90施設（米国，カナダ，ドイツ，イギリス，チェコ共和国，及びハンガリー）

治験期間：

最初の被験者の登録日：2016年11月29日

最後の被験者の観察完了日：2018年1月11日

開発のフェーズ：III

目的：

主目的：

- 高LDLコレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸180 mg/日をエゼチミブ療法に上乗せして12週間投与したときのLDL-C低下作用をプラセボとの比較により評価する。

副次的目的：

- ベムペド酸180 mg/日をエゼチミブ療法に上乗せして12週間投与したときのnon-HDL-C，TC，apo B，及びhs-CRPに対する影響をプラセボとの比較により評価する。
- ベムペド酸180 mg/日をエゼチミブ療法に上乗せして12週間投与したときのTG及びHDL-Cに対する影響をプラセボとの比較により評価する。
- ベムペド酸180 mg/日をエゼチミブ療法に上乗せして12週間投与したときの安全性及び忍容性をプラセボとの比較により評価する。

治験方法：

本治験は，第III相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であった。本治験はスクリーニング期（約1週間），単盲検のプラセボ及びエゼチミブrun-in期（4週間），及び治療期（12週間）で構成された。

<u>スクリーニング期</u>

被験者のスクリーニングは無作為割付の約5週間前であるWeek −5に開始した。被験者のLDL-Cは100 mg/dL以上（エゼチミブを服用していない場合は120 mg/dL以上）であることとした。基礎治療を調整するために必要な場合は，1週間のスクリーニング期をさらに4週間延長することが可能であった。適格と判断された被験者は本治験で提供されるエゼチミブ及び単盲検のプラセボ投与を開始するため，Week −4に治験実施医療機関に再度来院した。すべての適格基準を満たした被験者は，治験期間を通して基礎治療のLMTを継続し，一貫した食事と運動のパターンを維持した。Week −5のLDL-Cに関する基準は，スクリーニング時のエゼチミブ服用の有無別に設定し

た。

プラセボ及びエゼチミブrun-in期

適格と判断された被験者はWeek −4（Day −28 ± 3日）に単盲検のプラセボ及びエゼチミブrun-in期を開始し，本治験で提供された既承認のエゼチミブ及びプラセボの投与を受けた。被験者が既にエゼチミブを服用していた場合は，個人で処方されたエゼチミブの服用を中止し，本治験で提供されたエゼチミブの服用を開始した。すべての適格基準が引き続き満たされているかどうか確認するため，被験者を評価した。被験者はWeek −1（Day −7 ± 3日）に治験実施医療機関に再度来院し，適格基準の評価を受けた。

治療期

Day 1に被験者を2:1の比で二重盲検の治験薬［ベムペド酸（150例）又はプラセボ（75例）］のいずれかに無作為に割付け，1日1回12週間投与した。被験者は，二重盲検の治験薬に加えて，治療期間を通じて本治験で提供されたエゼチミブの1日1回投与を継続した。無作為割付された被験者はWeek 4，8，及び12に治験実施医療機関に再度来院した。

治験デザインの概略を図 2.7.6.4.6-1に示す。

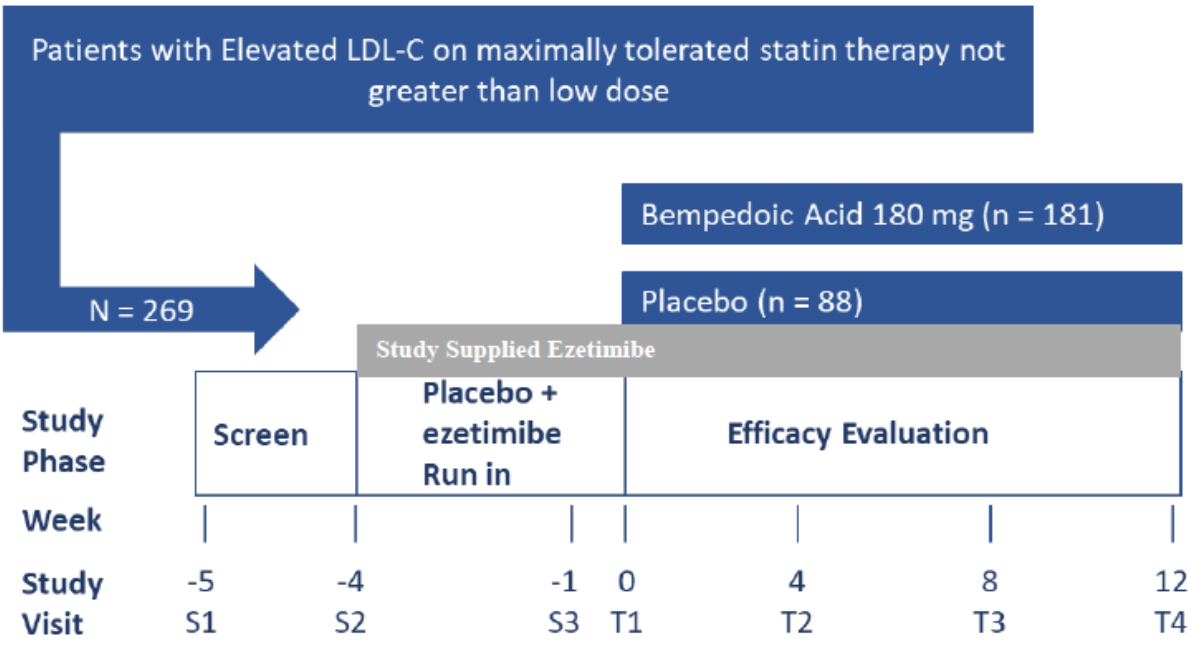


図 2.7.6.4.6-1　　治験デザインの概略

＜資料番号5.3.5.1-06：Figure 1＞

被験者数：

目標被験者数：225例（ベムペド酸群150例，プラセボ群75例）

登録例数，無作為化例数：269例（ベムペド酸群181例，プラセボ群88例）

治験薬投与例数：268例（ベムペド酸群181例，プラセボ群87例）

解析対象例数

FAS：269例（ベムペド酸群181例，プラセボ群88例）

安全性解析対象集団：268例（ベムペド酸群181例，プラセボ群87例）
完了例解析対象集団：243例（ベムペド酸群164例，プラセボ群79例）
PK解析対象集団：177例（ベムペド酸群177例，プラセボ群0例）

対象疾患：高LDLコレステロール血症

主要な選択基準及び除外基準：

選択基準：

- 同意文書に署名した成人の男性及び女性（年齢18歳以上又は実施国の法律に基づく法定成人年齢のいずれか高い方）
- 空腹時LDL-C（算出値）に関する以下の基準に合致する者
  - エゼチミブを服用している被験者はWeek −5の空腹時LDL-Cが100 mg/dL以上
  - エゼチミブを服用していない被験者はWeek −5の空腹時LDL-Cが120 mg/dL以上
  - すべての被験者はWeek −1の空腹時LDL-Cが70 mg/dL（1.8 mmol/L）以上
- 低用量又は超低用量のスタチン治療を受けており（又は，いずれのスタチン治療も耐容できなかった），LDL-C低下治療の追加を必要とする者。被験者は，スタチン治療を試みたが，スタチン治療中に副作用が発現したか増悪し，スタチン治療の中止後又は減量後に症状が消失又は改善したため，スタチン治療を耐容できなかったと報告している必要があった。

  低用量スタチンは以下の平均1日用量と定義した：ロスバスタチン5 mg，アトルバスタチン10 mg，シンバスタチン10 mg，ロバスタチン20 mg，プラバスタチン40 mg，フルバスタチン40 mg，又はピタバスタチン2 mg。

  超低用量スタチンは以下の平均1日用量と定義した：ロスバスタチン5 mg未満，アトルバスタチン10 mg未満，シンバスタチン10 mg未満，ロバスタチン20 mg未満，プラバスタチン40 mg未満，フルバスタチン40 mg未満，又はピタバスタチン2 mg未満。

除外基準：

- スクリーニングの前3ヵ月以内又はスクリーニングから無作為割付の間に臨床的に重大な心血管疾患の病歴を有する者
- Week −5の空腹時TGが500 mg/dL（5.6 mmol/L）以上の者
- Week −5のHbA1cが10%以上の者
- 肝疾患又は肝機能障害を有する者
- 腎機能障害又は糸球体腎炎を有する者
- 血液障害又は凝固障害を有する者，又はWeek −5のヘモグロビン値が10.0 g/dL未満の者
- 無作為割付前のいずれかの時点でクレアチンキナーゼにULNの3倍超の原因不明の高値が認められた者

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

被験薬：

- 180 mgのベムペド酸を含有するフィルムコート錠
- エゼチミブ10 mgを含有するゼラチンカプセル

対照薬：

- ベムペド酸錠に対応するプラセボ

用法及び用量：

プラセボ及びエゼチミブrun-in期（単盲検）

プラセボ及びエゼチミブ10 mgを1日1回経口投与した。

治療期（二重盲検）

エゼチミブ10 mg及び二重盲検の治験薬（ベムペド酸180 mg又はプラセボ）を1日1回経口投与した。

投与方法：

食事の有無にかかわらず，1日1回経口投与した。

投与期間：4週間（プラセボ及びエゼチミブ投与）及び12週間（エゼチミブ及び治験薬投与）

評価基準：

有効性：

主要評価項目：

LDL-Cのベースラインから Week 12までの変化率を有効性の主要評価項目とした。LDL-Cのベースライン値は，Week –1とDay 1/Week 0の投与前（Day 1又はそれ以前の最後の2つの非欠測値）の平均値と定義した。

副次的評価項目：

有効性の主要な副次的評価項目には，non-HDL-C，TC，apo B，及びhs-CRPのベースラインからWeek 12までの変化率が含まれた。その他の有効性の副次的評価項目は，TG及びHDL-Cのベースラインから Week 12までの変化率であった。

安全性：

有害事象（特に注目すべき有害事象を含む），臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査），バイタルサイン，及び身体所見

統計手法：

被験者数の設定根拠：

ベムペド酸群に150例，プラセボ群に75例を無作為割付した場合，LDL-C（算出値）のベースラインから Week 12までの変化率に15%の群間差を仮定すると検出力は95%超になると予想された。この計算は，有意水準5%での両側t-検定及び共通のSD 15%に基づいている。ベムペド酸群に150例，プラセボ群に75例を無作為割付し，本治験の総被験者数を225例とすることとした。

解析対象：

- FAS：無作為割付されたすべての被験者。FASはすべての有効性解析に用いた
- 完了例解析対象集団：FASのすべての被験者のうち，治験薬及びエゼチミブの投与を完了し，Week 12のLDL-Cの値が得られた被験者。完了例解析対象集団は有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の感度分析に用いた
- 安全性解析対象集団：無作為割付されたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与さ

れた被験者。安全性解析対象集団はすべての安全性データの要約に用いた

- PK解析対象集団：安全性解析対象集団のすべての被験者のうち，少なくとも1つのPK評価が得られた被験者

有効性：

試験の第一種の過誤を制御するため，主要評価項目及び副次的評価項目はステップダウン検定手順により以下の順序で逐次検定を実施した。各評価項目は，前の評価項目が統計的有意性を示した場合のみα = 0.05で検定した。

1) LDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率（主要評価項目）
2) non-HDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率
3) TCのベースラインからWeek 12までの変化率
4) apo Bのベースラインからの変化率
5) hs-CRPのベースラインからWeek 12までの変化率

有効性の主要評価項目

有効性の主要評価項目は，投与群を因子，ベースラインのLDL-Cを共変量としたANCOVAモデルを用いて解析し，各投与群の最小二乗平均値とSE，及びプラセボ群との群間差の最小二乗平均値とその95% CI及びp値を求めた。欠測データは治療へのアドヒアランスを考慮したpattern-mixture modelを用いて多重補完した。ANCOVAモデルによる解析はFASで実施し，被験者は実際の治療にかかわらず無作為割付された投与群に含めた。各時期のLDL-Cの観測値及びベースラインからの変化量について記述統計量を用いて要約した。

有効性の副次的評価項目

主要な副次的評価項目は，主要評価項目と同様のANCOVAモデルを用いて解析した。hs-CRPについては，極端な外れ値による正規性からの大幅な逸脱が認められたため，ノンパラメトリック検定（Wilcoxon順位和検定）を実施した。その他の副次的評価項目はANCOVAモデルを用いて解析した。TGについてはノンパラメトリック検定（Wilcoxon順位和検定）を追加で実施した。すべての有効性評価項目の観測値及びベースラインからの変化量について，各時期での記述統計量を示した。

薬物動態：

ベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度は，Week 4，8，及び12の各時期についてそれぞれ記述統計量を用いて要約した。

安全性：

安全性評価項目に関するすべての結果は，安全性解析対象集団に基づくものであった。

治験薬最終投与後30日までに発現したTEAEの発現割合（例数）を集計した。有害事象名はMedDRA Version 20.1を用いて読替えた。有害事象と治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definite」，「probable」，「possible」，「unlikely」，「not related」の5分類で判定した。「definite」，「probable」，又は「possible」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。なお，治験薬との関連性が判定されなかった場合も副作用とした。

2.7.6.4.6.2　試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- スクリーニングされた被験者は616例で，そのうち269例がベムペド酸群（181例）又はプラセボ群（88例）に無作為に割付けられた。これらの被験者のうち，治験を中止した被験者はベムペド酸群で5例（2.8%），プラセボ群で7例（8.0%）であった。治験薬投与を中止した被験者はベムペド酸群で17例（9.4%），プラセボ群で8例（9.1%）であった（資料番号5.3.5.1-06，Table 4参照）。
- FASには無作為割付された269例が採用された。安全性解析対象集団には治験薬の投与を受けなかった1例を除く268例が採用された。完了例解析対象集団には243例が採用され，PK解析対象集団には177例が採用された（資料番号5.3.5.1-06，Table 6参照）。
- 被験者の性別は，104例（38.7%）が男性，165例（61.3%）が女性であった。年齢の平均値（SD）は63.8（10.93）歳であった。人種は，白人が240例（89.2%），黒人又はアフリカ系アメリカ人が21例（7.8%），アジア人が4例（1.5%），ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系が2例（0.7%），複数人種が2例（0.7%）であった。民族は，ヒスパニック系又はラテン系以外が203例（75.5%），ヒスパニック系又はラテン系が66例（24.5%）であった（資料番号5.3.5.1-06，Table 7参照）。
- ベースラインのLDL-Cの平均値（SD）は127.56（29.838）mg/dLであった（資料番号5.3.5.1-06，Table 8参照）。

有効性の結果：

- 有効性の主要評価項目の解析では，ベムペド酸を投与したときのLDL-Cのベースラインから Week 12までの変化率（最小二乗平均値）はベムペド酸群で–23.46%，プラセボ群で4.99%であり，LDL-Cはプラセボ群よりもベムペド酸群で大幅に低下した。LDL-Cのベースラインから Week 12までの変化率（最小二乗平均値）の群間差は–28.45%であり，統計学的に有意であった（$p < 0.001$）（資料番号5.3.5.1-06，Table 11参照）。LDL-Cのベースラインから Week 12までの変化量（観測データに基づく最小二乗平均値）の群間差は–36.37 mg/dLであった（資料番号5.3.5.1-06，Table 14.2.3.1b参照）。
- 主要な副次的評価項目のベースラインからの変化量では，すべての評価項目で統計学的に有意な差が認められた。non-HDL-C，TC，及びapo Bのベースラインから Week 12までの変化率（最小二乗平均値）のベムペド酸群とプラセボ群との差はそれぞれ–23.56%，–17.99%，及び–19.32%であった。hs-CRPについては，ベースラインから Week 12までの変化率（中央値）はベムペド酸群で–32.52%，プラセボ群で2.09%であり，群間差は–31.045%であった（資料番号5.3.5.1-06，Table 12参照）。
- FASでの有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の解析（ベースラインから Week 12までの変化率に基づく）を以下に要約した。

Parameter Percent Change From Baseline at Week 12	Placebo (N = 88)	Bempedoic Acid (N = 181)	p-value
LDL-C, n	88	181	
Least squares mean (SE)	4.99 (2.299)	−23.46 (1.945)	< 0.001
Non-HDL-C, n	88	181	
Least squares mean (SE)	5.19 (2.202)	−18.38 (1.668)	< 0.001
TC, n	88	181	
Least squares mean (SE)	2.88 (1.553)	−15.11 (1.282)	< 0.001
apo B, n	86	180	
Least squares mean (SE)	4.74 (1.786)	−14.58 (1.497)	< 0.001
hs-CRP[a], n	81	175	
Median (IQR)	2.088 (81.367)	−32.521 (66.270)	< 0.001
TG, n	88	181	
Least squares mean (SE)	9.23 (4.218)	4.70 (3.068)	0.388
HDL-C, n	88	181	
Least squares mean (SE)	−1.38 (1.389)	−7.27 (1.214)	0.002

Note: Baseline is defined as the mean of parameter values from the last two non-missing values on or prior to Day 1. LS Means, 95% CIs and p-values are based on an ANCOVA with change from baseline as the dependent variable, treatment as a fixed effect and baseline as a covariate. In the ANCOVA model, the missing parameter at Week 12 is imputed using a multiple imputation method taking account adherence to treatment.

Percent change from baseline statistics are based on the final combined estimators from Rubin's method. For hs-CRP, the location shift and 95% CI are based on Hodges-Lehman estimation from Wilcoxon Rank Sum test.

All patients received ezetimibe 10 mg/day as background therapy throughout the study.

[a] Due to highly skewed distribution of hs-CRP, a non-parametric method was used as the primary method for percent change in hs-CRP. The parametric method was also performed for completeness (Table 14.2.2.6a, Table 14.2.2.6b, Table 14.2.2.6c, and Table 14.2.2.6e)

Source: Table 14.2.2.1a, Table 14.2.2.3a, Table 14.2.2.4a, Table 14.2.2.5a, Table 14.2.2.6e, Table 14.2.2.7d, Table 14.2.2.7a, and Table 14.2.5.1.

薬物動態の結果：

治験薬投与前のベムペド酸の平均血漿中濃度は，Week 4で12502.29 ng/mL，Week 8で13305.70 ng/mL，Week 12で13244.27 ng/mLであった（資料番号5.3.5.1-06，Table 14.3.5.1a参照）。治験薬投与前のESP15228の平均血漿中濃度は，Week 4で1902.87 ng/mL，Week 8で1922.11 ng/mL，Week 12で2066.23 ng/mLであった（資料番号5.3.5.1-06，Table 14.3.5.1b参照）。

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.4.6-1に示した。重篤な有害事象一覧表及び重篤な有害事象の詳細は治験総括報告書に示した（資料番号5.3.5.1-06，Listing 16.2.8.2及び14.3.2.1参照）。

表 2.7.6.4.6-1　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 87) n (%)	Bempedoic Acid (N = 181) n (%)	Total (N = 268) n (%)
Total number of patients with ≥ 1 TEAE	39 (44.8)	88 (48.6)	127 (47.4)
Patients with ≥ 1 IMP-related TEAE	8 (9.2)	39 (21.5)	47 (17.5)

	Placebo (N = 87) n (%)	Bempedoic Acid (N = 181) n (%)	Total (N = 268) n (%)
Patients with ≥ 1 ezetimibe-related TEAE	1 (1.1)	14 (7.7)	15 (5.6)
Patients with ≥ 1 serious TEAE	3 (3.4)	5 (2.8)	8 (3.0)
Patients with ≥ 1 IMP-related serious TEAE	0	0	0
Patients with ≥ 1 ezetimibe-related serious TEAE	0	0	0
Patients with a TEAE leading to discontinuation of IMP	5 (5.7)	11 (6.1)	16 (6.0)
Patients with a TEAE leading to discontinuation of ezetimibe	2 (2.3)	8 (4.4)	10 (3.7)
Patients with a TEAE leading to death	0	0	0
Patients with TEAEs by highest severity			
Mild	24 (27.6)	49 (27.1)	73 (27.2)
Moderate	10 (11.5)	33 (18.2)	43 (16.0)
Severe	5 (5.7)	6 (3.3)	11 (4.1)

Note: TEAE was defined as an adverse event that began or worsened in severity after the first dose of double-blind IMP and prior to the last dose of double-blind IMP + 30 days. “Related adverse events” are those with a relationship of ‘possibly,’ ‘probably,’ or ‘definitely’ related to the study medication. An adverse event with a missing relationship was classified as ‘probably related’ and an adverse event with a missing severity was classified as severe. Patients with more than one TEAE were counted once in the worst severity category or strongest relationship category. All patients received ezetimibe 10 mg/day as background therapy throughout the study.

Source: Table 14.3.1.1
＜資料番号5.3.5.1-06：Table 13＞

- 1件以上の有害事象が認められた被験者の割合（ベムペド酸群48.6%，プラセボ群44.8%）は投与群間で類似していた（表 2.7.6.4.6-1参照）。
- 重篤な有害事象の発現割合（ベムペド酸群2.8%，プラセボ群3.4%）は投与群間で類似していた。本治験では治験薬又はエゼチミブと関連性がある重篤な副作用は認められず，死亡例もなかった（表 2.7.6.4.6-1参照）。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象はベムペド酸群の6.1%及びプラセボ群の5.7%に認められた（表 2.7.6.4.6-1参照）。ベムペド酸群の1.7%及びプラセボ群の3.4%が有害事象のため本治験を中止した（資料番号5.3.5.1-06，Table 4参照）。
- ほとんどの有害事象の重症度は軽度（ベムペド酸群27.1%，プラセボ群27.6%）又は中等度（ベムペド酸群18.2%，プラセボ群11.5%）であった。高度の有害事象はベムペド酸群の6例（3.3%）及びプラセボ群の5例（5.7%）に認められた（表 2.7.6.4.6-1参照）。
- 治験薬と関連性がある副作用の発現割合（ベムペド酸群21.5%，プラセボ群9.2%）及びエゼチミブと関連性がある副作用の発現割合（ベムペド酸群7.7%，プラセボ群1.1%）はいずれもプラセボ群よりもベムペド酸群のほうがわずかに高かった（表 2.7.6.4.6-1参照）。
- Week 12では，プラセボ群と比較して，ベムペド酸群でアラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，及び尿酸のベースラインからの平均変化量にわずかな増加が認められ，クレアチニンキナーゼ及び糸球体濾過量のベースラインからの平均変化量にわずかな減少が認められた。クレアチニン及びヘモグロビンのベースラ

インからWeek 12までの平均変化量には，ベムペド酸群とプラセボ群の間でほとんど差は認められなかった。

- バイタルサインに治験薬投与に関連した変化は認められず，ベースラインから治験終了までの心電図測定値に臨床的に重大かつ異常な変化は認められなかった。

結論：

高LDLコレステロール血症患者を対象として，エゼチミブ療法に上乗せしてベムペド酸180 mg又はプラセボを投与する12週間，第III相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験である本治験から得られた結果を以下に示した。

- ベムペド酸180 mgを1日1回投与した結果，プラセボと比較して，Week 12のLDL-Cに統計学的に有意な低下が認められた。LDL-Cのベースラインから Week 12までの変化率（最小二乗平均値）の群間差は–28.45%であった（$p < 0.001$）。LDL-Cのベースラインから Week 12までの変化量（観測データに基づく最小二乗平均値）の群間差は–36.37 mg/dLであった。
- Week 12でのベムペド酸の全体的な治療効果は，すべての主要な副次的評価項目でも確認された：non-HDL-C，TC，apo B，及びhs-CRP（いずれも$p < 0.001$）。non-HDL-C，TC，及びapo Bのベースライン から Week 12までの変化率（最小二乗平均値）の群間差はそれぞれ–23.56%，–17.99%，及び–19.32%であった。hs-CRPのベースラインから Week 12までの変化率（中央値）の群間差は–31.045%であった。
- ベムペド酸投与の忍容性は良好であり，安全性プロファイルは好ましいものであった。本治験中に死亡例はなく，治験薬と関連性ありと判断された重篤な副作用は認められなかった。有害事象の発現割合及び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群とプラセボ群で類似していた。プラセボとの比較から，ベムペド酸投与に関する新たな安全性シグナルは検出されなかった。

2.7.6.4.7　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（外国人：1002-043試験，添付資料番号5.3.5.1-07）【参考資料】

2.7.6.4.7.1　試験方法の概略

治験の標題：

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Effects of Bempedoic Acid (ETC-1002) on the Occurrence of Major Cardiovascular Events (MACE) in Patients with, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant

治験実施医療機関：1331施設［北米（米国，カナダ），南米（アルゼンチン，ブラジル，チリ，コロンビア，メキシコ），欧州（オーストリア，ベルギー，ブルガリア，クロアチア，チェコ共和国，デンマーク，エストニア，ドイツ，ハンガリー，ラトビア，リトアニア，オランダ，ポーランド，ルーマニア，ロシア連邦，セルビア，スロバキア，スペイン，ウクライナ，イギリス），オーストラリア，インド，ニュージーランド，南アフリカ，及びトルコ］

治験期間：

最初の被験者のスクリーニング日：2016年11月22日

最後の被験者の観察完了日：2022年11月7日

開発のフェーズ：III

目的：

主目的：

- 心血管疾患を有する又はそのリスクが高いスタチン不耐の患者を対象に，ベムペド酸180 mg/日を投与したときのMACE発生リスクの軽減効果をプラセボとの比較により評価する。なお，この効果は複合主要評価項目（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，又は冠動脈血行再建術の初発までの期間）により評価した。

副次的目的：

- ベムペド酸180 mg/日を長期投与したときのその他の臨床評価項目（心血管系イベントの初発までの期間，並びに心血管死及び全死亡までの期間）に対するリスク軽減効果をプラセボとの比較により評価する。
- ベムペド酸180 mg/日を長期投与したときのLDL-C及びhs-CRPに対する効果をプラセボとの比較により評価する。
- ベムペド酸180 mg/日を投与したときの長期安全性及び忍容性をプラセボとの比較により評価する。
- コントロール不十分な糖尿病の有効性解析対象集団（ベースライン時のHbA1cが7%以上の2型糖尿病患者）を対象に，ベムペド酸180 mg/日を12ヵ月間投与したときのHbA1cの変化量に対する効果をプラセボとの比較により評価する。
- ベムペド酸180 mg/日を長期投与したときの糖尿病の新規発症に対するリスク軽減効果をプラセボとの比較により評価する。

探索的目的：

- ベムペド酸180 mg/日を長期投与したときのnon-HDL-C，TC，HDL-C，TG，HbA1c，及び

空腹時血糖に対する効果をプラセボとの比較により評価する。

治験方法：

本治験は，第III相，長期，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であり，心血管疾患を有する又はそのリスクが高く，LDL-C高値でスタチン不耐歴を有する患者を対象に，ベムペド酸の有効性及び長期安全性を評価した。

スクリーニング期

スクリーニング期は無作為割付の5週間前に1週間設けた。基礎治療の調整が必要な場合又はその他の理由により，スクリーニング期をさらに5週間延長可能とした。

Placebo run-in期

適格と判断された被験者はWeek −4に治験実施医療機関に再度来院し，単盲検（被験者のみ）によるプラセボ投与を開始した。本期間中，被験者はLMT，脂質低下食，及び通常の運動プログラムを継続した。

二重盲検治療期

Day 1に，適格と判断された被験者をベムペド酸180 mg又はプラセボのいずれかに1:1の比で無作為に割付け，以下の治験終了基準が達成されるまで1日1回経口投与した。

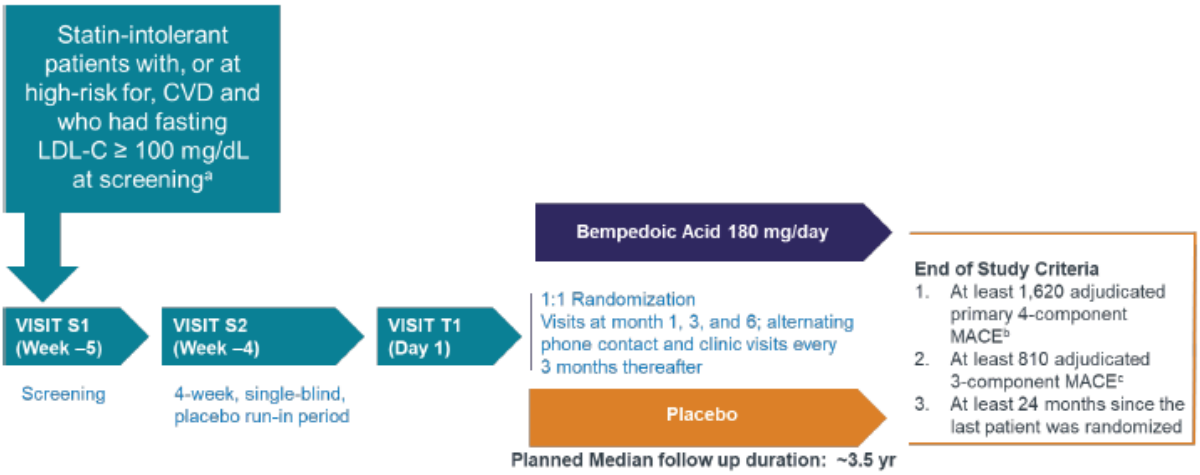
1) 少なくとも1620例で主要評価項目のMACE-4（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，又は冠動脈血行再建術）が判定された
2) 少なくとも810例でMACE-3（心血管死，非致死性心筋梗塞，又は非致死性脳卒中）が判定された
3) 最後の被験者の無作為割付から24ヵ月間（2年間）が経過した

無作為化された被験者はMonth 1，Month 3，及びMonth 6に治験実施医療機関に再度来院した。Month 6以降の残りの治験期間中は，3ヵ月ごとに患者に連絡した（電話連絡と治験実施医療機関への来院を交互に実施した）。治験終了基準が達成された後，治験薬の最終投与は治験実施医療機関への治験終了来院時に行い，治験終了来院の約30日後に電話連絡によるフォローアップを実施した。治験薬投与を中止した被験者には，有効性及び安全性の評価項目についてフォローアップを継続するよう依頼し，治験期間中，治験実施医療機関への来院を継続するか，何らかの形で治験実施医療機関と連絡を取るよう同意を求めた。

本治験では，安全性モニタリング委員会及び3つの臨床評価項目委員会を設置した。蓄積された盲検解除後の安全性及び有効性データは，独立したデータモニタリング委員会が四半期ごとに正式にレビューした。指定された心血管評価項目は，独立した臨床事象判定委員会が盲検下で判定した。糖尿病の新規発症は，独立した糖尿病委員会が診断の妥当性を盲検下で確認した。腱断裂の有害事象は，独立した腱断裂判定委員会が盲検下で判定した。

本治験では，2016年11月から2022年11月まで被験者を登録し，追跡しており，2020年3月に宣言されたCOVID-19パンデミック中に実施した期間が多く含まれた。世界的なパンデミックに対応して，被験者の安全を確保し，治験の完全性に対するパンデミックの影響を最小限にするため，治験実施計画書の改訂5版（2020年9月24日）以降では，治験実施計画書の修正とCOVID-19に対応したCRFを新たに追加し，COVID-19が被験者の内訳，主要目的，及び副次的目的に及ぼす影響を評価した。

治験デザインの概略を図 2.7.6.4.7-1に示す。



a Enrollment of high-risk patients without a history of atherosclerotic CVD was capped at 30%.
b Including CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, or coronary revascularization.
c Including CV death, nonfatal MI, or nonfatal stroke.

図 2.7.6.4.7-1　　治験デザインの概略

＜資料番号5.3.5.1-07：Figure 1＞

被験者数：

目標被験者数：14000例（ベムペド酸群7000例，プラセボ群7000例）

解析時の被験者数：

FAS：13970例（ベムペド酸群6992例，プラセボ群6978例）

安全性解析対象集団：13965例（ベムペド酸群7001例，プラセボ群6964例）

対象疾患：高LDLコレステロール血症

主要な選択基準及び除外基準：

選択基準：

- 同意文書に署名した者
- 成人の男性及び女性（年齢18歳以上又は実施国の法律に基づく法定成人年齢のいずれか高い方）で，Week –5の年齢が85歳以下の者
- スタチン不耐（スタチン治療中に副作用が発現したか増悪し，スタチン治療の中止後に症状が消失した場合と定義）と判断され，以下どちらかのスタチン使用歴を有する者：
  - 2種類以上のスタチン（用量を問わない）
  - 1種類のスタチン（用量を問わない）を耐容できず，患者が2種類目のスタチン服用を試みる意思がない，又は担当医師により2種類目のスタチンを服用しないよう指示された
- Week –5の4週間前から，基礎治療として一定用量かつ最適化されたLDL-C低下療法を受けており，Week –5の空腹時LDL-Cが100 mg/dL以上の者
- 心血管疾患を有する者又はそのリスクが高い者

［心血管疾患のリスクが高い患者（一次予防の患者）の組入れは最大30%までとした］

除外基準：

- 空腹時TGが500 mg/dL超の者
- 腎機能障害又は腎炎症候群若しくはネフローゼ症候群として定義される糸球体腎症［eGFR（中央検査機関で決定されたMDRD式を用いて算出）が30 mL/min/1.73 m^2未満であることを含む］を有する者
- Week –5の来院時に以下に示す病歴を有する者（スクリーニング前の90日以内又はスクリーニング期間中）：一過性脳虚血発作，心筋梗塞，冠動脈血行再建，末梢動脈血行再建，虚血性脳梗塞，頚動脈内膜剥離術，頸動脈ステント留置術，不安定又は症候性の不整脈
- コントロール不良の高血圧（座位での平均収縮期血圧が180 mmHg以上及び/又は平均拡張期血圧が110 mmHg以上）を有する者
- HbA1cが10%以上の者
- 肝疾患又は肝機能障害を有する者
- 血液障害若しくは凝固障害を有する者，又はヘモグロビン値が10.0 g/dL未満の者
- CK値にULNの3倍を超える原因不明の高値が認められた者
- 試験期間中に以下の禁止された治療法/サプリメントを使用する者，又は使用を開始する予定がある者：
  - mipomersen，ロミタピド，又はアフェレーシス療法
  - 紅麹米
  - 以下に示す平均1日用量のスタチン：ロスバスタチン5 mg以上，アトルバスタチン10 mg以上，シンバスタチン10 mg以上，ロバスタチン20 mg以上，プラバスタチン40 mg以上，フルバスタチン40 mg以上，又はピタバスタチン2 mg以上。
- スクリーニング前及び試験期間中に，以下の許可された薬剤の使用を開始する予定がある者，又は用量を調整する予定がある者（これらの薬剤は，一定用量で使用する場合に限り許可された）：
  - 以下に示す平均1日用量のスタチン：ロスバスタチン5 mg未満，アトルバスタチン10 mg未満，シンバスタチン10 mg未満，ロバスタチン20 mg未満，プラバスタチン40 mg未満，フルバスタチン40 mg未満，又はピタバスタチン2 mg未満
    （Week –5の4週間以上前から一定用量で使用されていることが必要であった。）
  - その他の脂質調整薬又はサプリメント
    （Week –5の4週間以上前から一定用量で使用されていることが必要であった。）
  - PCSK9阻害剤
    （Week –5の12週間以上前から一定用量で使用されていることが必要であった。）

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

被験薬：180 mgのベムペド酸を含有するフィルムコート錠

対照薬：ベムペド酸錠に対応するプラセボ

用法及び用量：

Placebo run-in期

プラセボを1日1回経口投与した。

二重盲検治療期

ベムペド酸180 mg又はプラセボを1日1回経口投与した。

投与方法：

食事の有無にかかわらず，1日1回経口投与した。

投与期間：Placebo run-in期（プラセボ投与）は4週間とした。二重盲検治療期（ベムペド酸又はプラセボ投与）は各被験者で24ヵ月間以上とし，全被験者の中央値を約42ヵ月間（3.5年）とする計画であった。

評価基準：

有効性：

主要評価項目：

心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，又は冠動脈血行再建術からなる複合評価項目（MACE-4）の初発までの期間を有効性の主要評価項目とした。

副次的評価項目：

有効性の主な副次的評価項目（イベント発生までの期間に関する評価項目）には以下が含まれた。

- 心血管死，非致死性心筋梗塞，又は非致死性脳卒中からなる複合評価項目（MACE-3）の初発までの期間
- 致死性及び非致死性の心筋梗塞の初発までの期間
- 冠動脈血行再建術の初発までの期間
- 致死性及び非致死性の脳卒中の初発までの期間
- 心血管死までの期間
- 全死亡までの期間

有効性のその他の副次的評価項目（イベント発生までの期間に関する評価項目）は以下のとおりであった。

- 全死亡，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，又は冠動脈血行再建術からなる複合評価項目の初発までの期間
- 心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，冠動脈血行再建術，又は不安定狭心症による入院からなる複合評価項目（MACE-5）の初発までの期間
- 非致死性心筋梗塞の初発までの期間
- 致死性心筋梗塞の発生までの期間
- 非致死性脳卒中の初発までの期間
- 致死性脳卒中の発生までの期間

- 出血性脳卒中（致死性及び非致死性）の初発までの期間
- 非出血性脳卒中（致死性及び非致死性）の初発までの期間
- 不安定狭心症による入院までの期間
- 2型糖尿病の新規発症までの期間

有効性のその他の副次的評価項目（脂質及びバイオマーカーに関する評価項目）は以下のとおりであった。

- LDL-CのベースラインからMonth 6までの変化率
- hs-CRPのベースラインからMonth 6までの変化率
- コントロール不十分な2型糖尿病患者でのHbA1cのベースラインからMonth 12までの変化量

安全性：

有害事象（事前に規定した特に注目すべき有害事象を含む），バイタルサイン（例：脈拍数，血圧），体重，臨床検査値

統計手法：

被験者数の設定根拠：

Event-driven試験である本治験は，複合主要評価項目であるMACE-4（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，又は冠動脈血行再建術）に対するハザード比から，約15%の相対リスク減少を試験全体の有意水準5%で検出する検出力が90%以上得られるようにデザインされた。

ベムペド酸群とプラセボ群の間での治療期間中のLDL-Cの差と心血管イベントリスク低下との統計学的関係を用いて，治療効果を15%と仮定した。プラセボ群の年間イベント発生率を3.59%と仮定すると，最低でも1620件のMACE-4が必要であった。

被験者の登録期間を約33ヵ月間，最低フォローアップ期間を24ヵ月間（2年間），追跡不能となる被験者の割合を年間1%とすると，全被験者の平均フォローアップ期間は約42ヵ月間（約3.5年間）と推定された。これらの仮定に基づき，複合主要評価項目と判定された事象が発生した被験者数を1620例とするため，約14000例（ベムペド酸群に約7000例，プラセボ群に約7000例）を無作為割付する計画とした。

MACE-4と判定された事象が発生した1620例のうち，少なくとも50%にMACE-3（心血管死，非致死性心筋梗塞，又は非致死性脳卒中）と判定された事象が発生すると予想された。したがって，少なくとも1620例にMACE-4と判定された事象が発生し，810例にMACE-3と判定された事象が発生し，最後の被験者の無作為割付から少なくとも24ヵ月間（2年間）が経過した時点で，本治験を終了することとした。

解析対象：

- FAS（ITT集団）：無作為割付されたすべての被験者。FASの被験者は，実際の治療にかかわらず，無作為割付された投与群に含めた。
- 安全性解析対象集団：FASのすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与された被験者。安全性解析対象集団の被験者は，無作為割付された治療にかかわらず，実際の投与群に含めた。

- PPS：治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者を除外したFASのサブセット。PPSの被験者は，実際の治療にかかわらず，無作為割付された投与群に含めた。PPSは主要評価項目及び主な副次的評価項目の感度分析に用いた。

有効性：

試験の第一種の過誤率を5%に制御するため，主要評価項目及び主な副次的評価項目はゲートキーピング法により以下の順序で逐次検定を実施した。各評価項目は，前の評価項目が統計的有意性を示した場合のみ有意水準両側5%で検定した。

1) MACE-4（心血管死，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中，又は冠動脈血行再建術）の初発までの期間（主要評価項目）
2) MACE-3（心血管死，非致死性心筋梗塞，又は非致死性脳卒中）の初発までの期間
3) 致死性及び非致死性の心筋梗塞の初発までの期間
4) 冠動脈血行再建術の初発までの期間
5) 致死性及び非致死性の脳卒中の初発までの期間
6) 心血管死までの期間
7) 全死亡までの期間

試験中に発生したMACEに該当する事象はすべて判定に提供し，臨床事象判定委員会によりMACEと判定された事象を有効性解析に含めた。有効性の主要評価項目は，治療を因子としたCox比例ハザードモデルを用いてFASで解析した。ハザード比とその95% CIをlog-rank検定によるp値とともに示した。

MACE-4に該当する事象が認められなかった場合は，SAPに記載したとおり，当該被験者を打ち切りとした。打ち切りによる潜在的なバイアスを考慮するため，感度分析として多重補完及びティッピングポイント解析を実施した。

副次的評価項目（イベント発生までの期間に関する評価項目）は，Cox比例ハザードモデルを用いて主要評価項目と同様の方法で解析した。試験中の2型糖尿病の新規発症までの期間は，ベースライン時に糖尿病を有していなかった被験者を対象に，Cox比例ハザードモデルを用いて解析した。

主要評価項目（MACE-4）及び副次的評価項目（MACE-3）に関する事前に規定された感度分析には，PPSに基づく解析，on-treatment解析，補助的なcross-in LMTの影響の評価，及びサブグループ解析が含まれた。

Cross-in LMTは以下のとおり定義した：

- スタチン（ベースライン時に使用されておらず無作為割付後に開始したもの，又は基礎治療として使用していたスタチンの強度を試験期間中に増加し，90日以上継続したもの）
- スタチン以外の経口LMT（ベースライン時に使用されておらず，無作為割付後に開始し，90日以上継続したもの）
- PCSK9阻害剤［ベースライン時に使用されておらず無作為割付後に開始したもの，又はベースライン時にモノクローナル抗体が使用されていた場合は強度を増加し（アリロクマブの場合），90日以上継続したもの。siRNAの場合は無作為割付から治験終了来院までに少なくとも1回投与したもの］

さらに，主要評価項目及び主な副次的評価項目について，100人年あたりのイベント数としての発生率，総人年数，発生率の群間差（ハザード比）とその95% CIを示した。

LDL-Cのベースラインからの変化率及びHbA1cのベースラインからの変化量は，投与群を因子，関連するベースライン値を共変量としたANCOVAモデルを用いて解析した。各解析では，各投与群の最小二乗平均値及びSEを示し，プラセボ群との群間差の最小二乗平均値とその95% CI及びp値を求めた。hs-CRPについてはノンパラメトリック検定（Wilcoxon順位和検定）を実施し，Hodges-Lehmann推定量及びCIを示した。

安全性：

安全性評価項目はすべて記述統計量を用いて要約した。治験終了時（フォローアップ期間を含む）までに発現したTEAEの発現割合（例数）を集計した。有害事象名はMedDRA Version 23.1を用いて読替えた。有害事象と治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definite」，「probable」，「possible」，「unlikely」，「not related」の5分類で判定した。「definite」，「probable」，又は「possible」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。なお，治験薬との関連性が判定されなかった場合も副作用とした。

2.7.6.4.7.2　試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- スクリーニングされた被験者は22084例で，そのうち13970例がベムペド酸群（6992例）又はプラセボ群（6978例）に無作為に割付けられた（資料番号5.3.5.1-07，Table 5参照）。
- 無作為割付された被験者のうち，治験薬投与を中止した被験者（治験終了来院時に治験薬投与を継続していなかった被験者と定義。ただし，最終投与から30日以内に死亡した被験者を除く）は4246例（30.4%）［ベムペド酸群2037例（29.1%），プラセボ群2209例（31.7%）］であり，これらの被験者にはCOVID-19パンデミックにより治験薬投与を中止した274例（2.0%）［ベムペド酸群151例（2.2%），プラセボ群123例（1.8%）］が含まれた。治験を中止した被験者（治験終了来院を完了しなかった被験者と定義。ただし，死亡した被験者を除く）は653例（4.7%）［ベムペド酸群295例（4.2%），プラセボ群358例（5.1%）］であり，これらの被験者にはCOVID-19パンデミックにより治験を中止した16例（0.1%）［ベムペド酸群7例（0.1%），プラセボ群9例（0.1%）］が含まれた。治験終了時の生存状況が不明であった被験者は85例（0.6%）［ベムペド酸群42例（0.6%），プラセボ群43例（0.6%）］であった（資料番号5.3.5.1-07，Table 6参照）。
- 被験者のフォローアップ期間の中央値（範囲）は3.4年（0～5.7年）であった（資料番号5.3.5.1-07，Table 14.1.1.1.2参照）。
- FASには13970例（ベムペド酸群6992例，プラセボ群6978例）が採用された。安全性解析対象集団には13965例（ベムペド酸群7001例，プラセボ群6964例）が採用された。PPSには13820例（ベムペド酸群6912例，プラセボ群6908例）が採用された（資料番号5.3.5.1-07，Table 9参照）。
- 人口統計学的特性及びベースライン特性（FAS）を以下に示した。

Characteristic	Bempedoic Acid (N = 6992)	Placebo (N = 6978)	Total (N = 13,970)
Age (yrs), mean (standard deviation)	65.5 (9.05)	65.5 (8.89)	65.5 (8.97)
Sex, n (%)			
Male	3631 (51.9)	3599 (51.6)	7230 (51.8)
Female	3361 (48.1)	3379 (48.4)	6740 (48.2)
Race, n (%)			
White	6397 (91.5)	6335 (90.8)	12,732 (91.1)
American/Mexican Indian or Alaska Native	240 (3.4)	247 (3.5)	487 (3.5)
Black or African American	156 (2.2)	172 (2.5)	328 (2.3)
Asian	130 (1.9)	136 (1.9)	266 (1.9)
Multiple	48 (0.7)	70 (1.0)	118 (0.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	20 (0.3)	17 (0.2)	37 (0.3)
Other	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)	2 (< 0.1)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	5802 (83.0)	5835 (83.6)	11,637 (83.3)
Hispanic or Latino	1190 (17.0)	1143 (16.4)	2333 (16.7)
LDL-C (mg/dL), Mean (SD)	139.0 (34.9)	139.0 (35.2)	139.0 (35.0)
LDL-C (mmol/L), Mean (SD)	3.60 (0.903)	3.60 (0.913)	3.60 (0.908)
LDL-C category			
< 130 mg/dL	3074 (44.0)	3089 (44.3)	6163 (44.1)
≥ 130 and < 160 mg/dL	2213 (31.7)	2250 (32.2)	4463 (31.9)
≥ 160 mg/dL	1705 (24.4)	1639 (23.5)	3344 (23.9)
BMI (kg/m^2), mean (SD)	29.87 (5.197)	29.97 (5.246)	29.92 (5.222)
BMI category, n (%)			
< 25	1078 (15.4)	1005 (14.4)	2083 (14.9)
25 to < 30	2839 (40.6)	2869 (41.1)	5708 (40.9)
≥ 30	3075 (44.0)	3102 (44.5)	6177 (44.2)
Missing	0	2 (< 0.1)	2 (< 0.1)
Cardiovascular disease category, n (%)			
Secondary prevention (documented CVD history)	4892 (70.0)	4872 (69.8)	9764 (69.9)
Primary prevention (at high risk for CVD)	2100 (30.0)	2106 (30.2)	4206 (30.1)
Baseline glycemic status, n (%)			
No diabetes	3848 (55.0)	3749 (53.7)	7597 (54.4)
Normoglycemic	937 (13.4)	864 (12.4)	1801 (12.9)
Prediabetes	2911 (41.6)	2885 (41.3)	5796 (41.5)

Characteristic	Bempedoic Acid (N = 6992)	Placebo (N = 6978)	Total (N = 13,970)
Diabetes	3144 (45.0)	3229 (46.3)	6373 (45.6)
Inadequately controlled diabetes	1356 (19.4)	1369 (19.6)	2725 (19.5)
Statin intolerance criteria, n (%)			
Failed 2 or more statins	5477 (78.3)	5495 (78.7)	10,972 (78.5)
Failed 1 statin	1515 (21.7)	1483 (21.3)	2998 (21.5)
Background LMT, n (%)			
Statin use	1601 (22.9)	1573 (22.5)	3174 (22.7)
Statin only	1400 (20.0)	1363 (19.5)	2763 (19.8)
Statin and other LMT	201 (2.9)	210 (3.0)	411 (2.9)
Other LMT without statin	1288 (18.4)	1291 (18.5)	2579 (18.5)
None	4103 (58.7)	4114 (59.0)	8217 (58.8)
Ezetimibe use, n (%)			
Yes	803 (11.5)	809 (11.6)	1612 (11.5)
No	6189 (88.5)	6169 (88.4)	12,358 (88.5)

有効性の結果：

- 有効性の主要評価項目（MACE-4の初発までの期間）の結果を以下に示した。

Endpoint	Bempedoic Acid (N = 6992) n (%)	Placebo (N = 6978) n (%)	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Primary Endpoint: MACE-4	819 (11.7)	927 (13.3)	0.87 (0.79, 0.96)	0.0037[a]
MACE-4 Components				
Nonfatal MI	236 (3.4)	317 (4.5)	0.73 (0.62, 0.87)	0.0003[b]
Coronary revascularization	435 (6.2)	529 (7.6)	0.81 (0.72, 0.92)	0.0013[a]
Nonfatal Stroke	119 (1.7)	144 (2.1)	0.82 (0.64, 1.05)	0.1091[b]
CV death	269 (3.8)	257 (3.7)	1.04 (0.88, 1.24)	0.6227

[a] Statistically significant

[b] p-values are nominal and not included in the hypothesis testing hierarchy, as these events are not key secondary endpoints

- ベムペド酸群では，MACE-4の初発リスクはプラセボ群と比較して統計学的に有意に13%低下し［ハザード比：0.87（95% CI：0.79，0.96），p = 0.0037］，本治験の主要評価項目が達成された。
- MACE-4の心血管イベントのうち，非致死性心筋梗塞［ハザード比：0.73（95% CI：0.62，0.87），p = 0.0003（名目上のp値）］及び冠動脈血行再建術［ハザード比：0.81（95% CI：0.72，0.92），p = 0.0013］のリスクには顕著な低下が認められた。

- 有効性の主な副次的評価項目の結果を以下に示した。

Endpoint	Bempedoic Acid (N = 6992) n (%)	Placebo (N = 6978) n (%)	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
MACE-3	575 (8.2)	663 (9.5)	0.85 (0.76, 0.96)	0.0058
Fatal and nonfatal MI	261 (3.7)	334 (4.8)	0.77 (0.66, 0.91)	0.0016
Coronary revascularization	435 (6.2)	529 (7.6)	0.81 (0.72, 0.92)	0.0013
Fatal and nonfatal stroke	135 (1.9)	158 (2.3)	0.85 (0.67, 1.07)	0.1593
CV death	269 (3.8)	257 (3.7)	1.04 (0.88, 1.24)	0.6227
All-cause mortality	434 (6.2)	420 (6.0)	1.03 (0.90, 1.18)	0.6608

  - ベムペド酸投与のベネフィットは，試験の第一種の過誤率を5%に制御するためゲートキーピング法により逐次検定を実施した主な副次的評価項目のいくつかでも認められた。MACE-3（p = 0.0058），致死性及び非致死性の心筋梗塞（p = 0.0016），及び冠動脈血行再建術（p = 0.0013）の初発リスクには，統計学的に有意な低下が認められた。
  - ベムペド酸投与による致死性及び非致死性の脳卒中の初発リスクの低下に，統計学的有意性は認められなかった（p = 0.1593）。
  - 心血管死又は全死亡の発生リスクには，ベムペド酸投与による効果は認められなかった。
- 臨床事象判定委員会によりレビューされた858例の死亡のうち，530例の死亡が心血管死と判定された。その内訳は，ベムペド酸群で436例中271例（62.2%），プラセボ群で422例中259例（61.4%）であった。心血管死で最も多かったカテゴリーは「未確定」であった［ベムペド酸群で271例中118例（43.5%），プラセボ群で259例中94例（36.3%）］（資料番号5.3.5.1-07，Table 28参照）。「未確定」以外の心血管死（その他の心血管死）のリスクは試験期間を通じて比較的一定であった。パンデミックの開始後，「未確定」の心血管死は大幅に増加し，ベムペド酸群では100人年あたり0.59～0.83人，プラセボ群では100人年あたり0.44～0.69人の範囲となった（資料番号5.3.5.1-07，Table 29参照）。「未確定」の心血管死の大部分はLDL-Cの低下によって改善されない致死的イベントであり，ベムペド酸投与との関連性はなく，発生率の群間差は偶然による数値的なものであると考えられた。
- PPSで実施したon-treatment解析（治験薬最終投与後30日で被験者を打ち切りとした解析）の結果，MACE-4の初発リスクはプラセボ群と比較してベムペド酸群で大幅に低下した［ハザード比：0.80（95% CI：0.72，0.89）］（資料番号5.3.5.1-07，Table 36参照）。その他の感度分析の結果も主要解析の結果と同様であった。
- 総イベント数の解析に基づくと，主要評価項目に対する治療効果はプラセボ群よりもベムペド酸群のほうが大きかった［ハザード比：0.80（95% CI：0.72，0.89），p = 0.0001］。特に，MACE-4が複数回発生した被験者はプラセボ群よりもベムペド酸群で少なかった。2

回目のMACE-4が発生した被験者は，ベムペド酸群及びプラセボ群でそれぞれ3.7%及び5.0%であり，その後のMACE-4の発生率もベムペド酸群のほうが一貫して低かった（資料番号5.3.5.1-07，Table 37参照）。

- 事前に定義した被験者サブグループでのベムペド酸がMACE-4に及ぼす影響は，評価したサブグループ間で一貫しており，全集団の結果とも一貫していた。これらのサブグループには，人口統計学的特性，基礎治療としてのスタチン使用の有無，基礎治療としてのエゼチミブ使用の有無などによるサブグループが含まれた。心血管疾患リスクカテゴリー（一次予防 vs. 二次予防）のサブグループと治療の交互作用が示唆された（p = 0.0302）（資料番号5.3.5.1-07，Table 14.2.5.1.1参照）。これらのサブグループについてさらに分析したところ，パンデミック後の「未確定」の心血管死による影響が示された。一次予防及び二次予防のサブグループ間でハザード比に数値的な差が認められるものの，両サブグループで複合及び個別の心血管評価項目に臨床的に意味のある減少が認められた。
- COVID-19と時間的な関連性があるMACE-4が発生した被験者（PCR検査でCOVID-19陽性が確認された日の14日前から30日後までに，初回のMACE-4が発生した被験者と定義）はほとんどいなかったため［ベムペド酸群10例（0.1%），プラセボ群11例（0.2%）］，COVID-19の確定診断及びCOVID-19による入院は，本治験のMACE-4に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（資料番号5.3.5.1-07，Table 14.2.8.2参照）。
- 初回の補助的なcross-in LMTで被験者を打ち切りとした解析の結果［ハザード比：0.86（95% CI：0.77，0.94），p = 0.0019］から，補助的なcross-in LMTは主要評価項目にほとんど影響を及ぼさなかったことが示唆された（資料番号5.3.5.1-07，Table 14.2.1.3.3参照）。
- 総イベント数の解析により，ベムペド酸投与はMACE-3の初発リスクを低下させるだけでなく，その後のMACE-3の発生リスクも低下させることが示された［ハザード比：0.83（95% CI：0.73，0.93），p = 0.0017］（資料番号5.3.5.1-07，Table 40参照）。さらに，ベムペド酸投与は致死性及び非致死性の心筋梗塞全体の発生リスクを低下させた。冠動脈血行再建術を必要とした被験者はベムペド酸群で435例（6.2%），プラセボ群で529例（7.6%）であり，ベムペド酸投与は冠動脈血行再建術全体の発生リスクを低下させた［ハザード比：0.81（95% CI：0.72，0.92），p = 0.0013］（資料番号5.3.5.1-07，Table 14.2.2.3参照）。
- Pattern-mixture modelにより欠測データを補完した解析に基づくと，ベムペド酸群ではプラセボ群よりもMonth 6のLDL-Cが大幅に低下した。LDL-Cのベースライン からMonth 6までの変化率（最小二乗平均値）はベムペド酸群で–21.1%，プラセボ群で–0.8%であり，プラセボ群との群間差は–20.3%（95% CI：–21.1%，–19.5%）であった（資料番号5.3.5.1-07，Table 43参照）。
- 観察期間を通じて，LDL-Cの観測値はベムペド酸群のほうが一貫して低かった。しかしながら，群間差は時間の経過とともに小さくなった。これには，治験薬の投与中止（ベムペド酸群29.1%，プラセボ群31.7%）と，cross-in LMTを受けた被験者の割合がプラセボ群で

高かったこと（ベムペド酸群9.4%，プラセボ群15.6%）が関係していると考えられた（資料番号5.3.5.1-07，Table 14.1.1.1.2及びTable 18参照）。補助的なcross-in LMTで最も多く報告されたのはスタチン（ベムペド酸群4.0%，プラセボ群6.5%）であった（資料番号5.3.5.1-07，Table 18参照）。治験期間中のいずれかの時点で中強度又は高強度のスタチン投与を受けた被験者は，ベムペド酸群で337例（4.8%），プラセボ群で505例（7.2%）であった。治験終了時に中強度又は高強度のスタチン投与を継続していた被験者は，ベムペド酸群で198例（2.8%），プラセボ群で345例（4.9%）であった（資料番号5.3.5.1-07，Table 20参照）。

- ベムペド酸を投与したときのhs-CRPはプラセボ群と比較して大幅に低下した。hs-CRPのベースラインからMonth 6までの変化率（中央値）は，ベムペド酸群で–22.2%，プラセボ群で2.4%であり，プラセボ群との群間差は–21.6%（95% CI：–23.7%，–19.6%）であった（資料番号5.3.5.1-07，Table 44参照）。hs-CRPがベースライン時に2 mg/L以上で治験薬投与後に2 mg/L未満となった被験者の割合は，プラセボ投与群（19.4%）よりもベムペド酸群（31.8%）のほうが高かった（資料番号5.3.5.1-07，Table 14.2.4.2参照）。
- ベースライン時に糖尿病を有していなかった被験者では，ベースライン時の血糖状態が糖尿病なし［ハザード比：0.95（95% CI：0.83，1.09）］又は糖尿病予備軍［ハザード比：0.95（95% CI：0.83，1.09）］の被験者での糖尿病の新規発症リスクに投与群間で顕著な差はなかった（資料番号5.3.5.1-07，Table 42参照）。ベースライン時に糖尿病を有していた被験者（コントロール不十分な糖尿病のグループも含む）では，HbA1cのベースラインからMonth 12までの変化量にベムペド酸群とプラセボ群で大きな差は認められなかった。HbA1cのベースラインからMonth 12までの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との群間差は，ベースライン時の血糖状態が「コントロール不十分な糖尿病」及び「糖尿病」の被験者でそれぞれ–0.03%（95% CI：–0.14%，0.08%）及び–0.05%（95% CI：–0.10%，0.00%）であった（資料番号5.3.5.1-07，Table 45参照）。

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.4.7-1に示した。死亡一覧表，及びその他の重篤な有害事象一覧表は治験総括報告書に示した（資料番号5.3.5.1-07，Listing 16.2.7.3，及びListing 16.2.7.1参照）。

表 2.7.6.4.7-1　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Adverse Event	Bempedoic Acid (N = 7001) n (%)	Placebo (N = 6964) n (%)
Number of patients with		
At least 1 TEAE	6040 (86.3)	5919 (85.0)
At least 1 TEAE related to IMP	1438 (20.5)	1186 (17.0)
At least 1 serious TEAE	1767 (25.2)	1733 (24.9)
At least 1 serious TEAE related to IMP	43 (0.6)	35 (0.5)

Adverse Event	Bempedoic Acid (N = 7001) n (%)	Placebo (N = 6964) n (%)
At least 1 TEAE leading to IMP discontinuation	759 (10.8)	722 (10.4)
Number of patients with TEAEs by highest severity		
Mild	1939 (27.7)	1831 (26.3)
Moderate	2895 (41.4)	2863 (41.1)
Severe	1206 (17.2)	1225 (17.6)
Number of patients with TEAEs by strongest relationship to IMP		
Related	1438 (20.5)	1186 (17.0)
Possibly	1119 (16.0)	902 (13.0)
Probably	265 (3.8)	226 (3.2)
Definitely	54 (0.8)	58 (0.8)
Missing	0	0
Unrelated	4602 (65.7)	4733 (68.0)
Not related	3761 (53.7)	3915 (56.2)
Unlikely	841 (12.0)	818 (11.7)

Note: Patients with more than one TEAE will be counted once in the worst severity or strongest relationship.
Note: Deaths were not included as adverse events as they were considered clinical endpoints in the study.
Source: Table 14.3.1.1.1A
＜資料番号5.3.5.1-07：Table 47＞

- 心血管疾患を有する，又は心血管疾患を有さないが心血管イベントのリスクが高く，エビデンスに基づいた用量のスタチンを最大限投与できない又は耐容できない患者を対象とした本長期投与試験では，ベムペド酸の安全性及び忍容性プロファイルは，第III相プログラムで報告された既知の事象を除いて，プラセボ群と概ね類似していた。
- 大部分の被験者に1件以上の有害事象が発現し，発現割合は投与群間で同程度であった（ベムペド酸群86.3%，プラセボ群85.0%，以下同順）。大部分の有害事象の重症度は軽度（27.7%，26.3%）又は中等度（41.4%，41.1%）であった（表 2.7.6.4.7-1参照）。ベムペド酸群及びプラセボ群で最もよく認められた有害事象はＣＯＶＩＤ－１９（11.2%，12.5%），高血圧（11.0%，11.8%），及び高尿酸血症（10.9%，5.6%）であった（資料番号5.3.5.1-07，Table 48参照）。
- 重篤な有害事象の発現割合（ベムペド酸群25.2%，プラセボ群24.9%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（ベムペド酸群10.8%，プラセボ群10.4%）は，投与群間で類似していた（表 2.7.6.4.7-1参照）。
- 特に注目すべき有害事象は事前に定義した有害事象の基本語及び，適宜，追加の臨床検査データに基づき評価した。特に注目すべき有害事象の発現割合は，糖尿病の新規発症，高血糖の悪化，アシドーシスに伴う低血糖，筋関連有害事象，神経認知/神経学的有害事象，心房細動，腱障害/腱断裂，及び悪性腫瘍のカテゴリーでは，投与群間で概ね同程度

であった。クレアチニン，BUN，及び尿酸の平均値は試験の初期にわずかに増加したが，経時的な悪化は認められなかった。これらの臨床検査値の変化に関連する有害事象の発現割合は，概して，プラセボ群と比較してベムペド酸群でわずかに高かった。

- 肝関連有害事象：
  - 肝関連有害事象には，肝機能検査に関連する事前に定義した臨床検査値基準及び有害事象の基本語が含まれた。ULNの3倍を超えるALT及び/又はASTの増加は，ベムペド酸群の1.6%及びプラセボ群の1.0%に認められた。ULNの5倍を超えるALT及び/又はASTの増加は，両投与群で0.4%に認められた。ULNの2倍を超える総ビリルビンの増加又はULNの1.5倍を超えるALPの増加の発現割合に，投与群間で顕著な差は認められなかった（資料番号5.3.5.1-07，Table 54参照）。
  - 肝関連有害事象はベムペド酸群の4.5%及びプラセボ群の3.0%に認められた。ベムペド酸群及びプラセボ群で1%超の被験者に報告された有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ベムペド酸群2.4%，プラセボ群1.6%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（ベムペド酸群2.2%，プラセボ群1.1%）のみであった（資料番号5.3.5.1-07，Table 57参照）。
  - 事前に定義した特に注目すべき有害事象ではないものの，胆石症の発現割合はプラセボ群（1.2%）よりもベムペド酸群（2.2%）でわずかに高かった（資料番号5.3.5.1-07，Table 58参照）。胆石症の合併症（例：胆嚢炎，胆道仙痛，胆汁うっ滞，黄疸）に関連する有害事象の発現割合は，投与群間で類似していた。
- 腎関連有害事象：
  - 腎関連有害事象には，腎機能検査に関連する事前に定義した臨床検査値基準及び有害事象の基本語が含まれた。クレアチニンの平均値はベムペド酸群でベースライン後の早期に増加したが，経時的な悪化は認められなかった。クレアチニンのベースラインからMonth 3及びMonth 36までの平均変化量（変化率）は，ベムペド酸群で0.049 mg/dL（5.8%）及び0.066 mg/dL（7.7%），プラセボ群で0.007 mg/dL（1.8%）及び0.032 mg/dL（4.5%）であった（資料番号5.3.5.1-07，Table 14.3.3.1.2参照）。ベムペド酸群とプラセボ群の間でのクレアチニンの群間差は長期にわたって一貫しており，eGFRのカテゴリー間でも一貫していた。
  - クレアチニンに関する結果を概ね反映して，ベムペド酸群の被験者ではeGFRの平均値が早期に減少したが［ベースラインからMonth 3までの平均変化量（変化率）は–3.6 mL/min/1.73 m^2（–4.1%）］，経時的な悪化は認められなかった［ベースラインからMonth 36までの平均変化量（変化率）は–4.7 mL/min/1.73 m^2（–5.3%）］。プラセボ群の被験者でのeGFRのベースラインからMonth 3及びMonth 36までの平均変化量（変化率）はそれぞれ–0.6 mL/min/1.73 m^2（0.4%）及び–2.6 mL/min/1.73 m^2（–2.1%）であった（資料番号5.3.5.1-07，Table 14.3.3.1.2参照）
    - 軽度腎機能障害から中等度腎機能障害へ移行（ベースライン時の腎機能カテゴリーからベースライン後の最も悪い腎機能カテゴリーへの移行と定義，以下同

様）した被験者の割合は，プラセボ群（35.9%）よりもベムペド酸群（43.8%）で高かった。正常腎機能から重度腎機能障害に移行した被験者の割合（ベムペド酸群0.3%，プラセボ群0.4%）及び軽度腎機能障害から重度腎機能障害に移行した被験者の割合（ベムペド酸群0.7%，プラセボ群0.8%）は，ベムペド酸群とプラセボ群で類似していた。中等度腎機能障害から重度腎機能障害へ移行した被験者の割合（ベムペド酸群10.5%，プラセボ群8.0%）には，投与群間でわずかな差が認められた（資料番号5.3.5.1-07，Table 14.3.3.2参照）。

- 試験期間中，eGFRの算出値が15 mL/min/1.73 m^2以上30 mL/min/1.73 m^2未満であった被験者の割合（ベムペド酸群2.7%，プラセボ群2.2%）及び15 mL/min/1.73 m^2未満であった被験者の割合（両投与群で0.2%）は，ベムペド酸群とプラセボ群で類似していた（資料番号5.3.5.1-07，Table 66参照）。

- BUNのベースラインからの変化は，ベムペド酸群及びプラセボ群で観察されたクレアチニンのパターンと類似しており，BUNの平均値はベムペド酸群でベースライン後の早期に増加したが，経時的な悪化は認められなかった。BUNのベースラインからMonth 3及びMonth 36までの平均変化量（変化率）は，ベムペド酸群で1.9 mg/dL（14.5%）及び2.3 mg/dL（16.8%），プラセボ群で0.0 mg/dL（3.4%）及び0.7 mg/dL（7.8%）であった（資料番号5.3.5.1-07，Table 14.3.3.1.2参照）。ベムペド酸群とプラセボ群の間でのBUNの群間差は長期にわたって一貫しており，eGFRのカテゴリー間でも一貫していた。
- 腎関連有害事象はベムペド酸群の11.5%及びプラセボ群の8.6%に認められた（資料番号5.3.5.1-07，Table 67参照）。発現割合の差は主に臨床検査値の不均衡に関連する有害事象によるものであった。
- 最もよく認められた腎関連有害事象は糸球体濾過率減少（ベムペド酸群3.6%，プラセボ群2.9%）及び腎機能障害（ベムペド酸群3.1%，プラセボ群1.9%）であった（資料番号5.3.5.1-07，Table 67参照）。プラセボ群と比較してベムペド酸群でこれらの有害事象の発現割合が高いのは，クレアチニンのわずかな増加を反映していると考えられた。急性腎障害，腎不全，血尿，及び血中クレアチニン増加の発現割合は，投与群間で同程度であった。

- 筋関連有害事象：
  - ULNの5倍超及び10倍超に達するCK値の臨床検査値異常はまれであった。ULNの5倍及び10倍を超えるCK値が認められた被験者は，両投与群で0.1%以下であった（資料番号5.3.5.1-07，Table 59参照）。
  - 筋障害の有害事象の発現割合（ベムペド酸群15.0%，プラセボ群15.4%）は，投与群間で同程度であった。ベムペド酸群及びプラセボ群で最もよく認められた事象は筋肉痛（ベムペド酸群5.6%，プラセボ群6.8%）であった（資料番号5.3.5.1-07，Table 60参照）。
  - 治験薬の投与中止に至った筋障害の有害事象の発現割合はベムペド酸群で2.9%，プ

ラセボ群で3.2%であった。1%超の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った筋障害の有害事象は筋肉痛（ベムペド酸群1.8%，プラセボ群1.9%）のみであった（資料番号5.3.5.1-07，Table 14.3.1.5.7参照）。

- 腱障害及び腱断裂：
  - 腱障害（ベムペド酸群1.7%，プラセボ群1.8%）及び腱断裂（ベムペド酸群1.2%，プラセボ群0.9%）の発現割合は，投与群間で同程度であった（資料番号5.3.5.1-07，Table 68及びTable 69参照）。

- その他のほとんどの臨床検査項目には，全般的に投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。ヘモグロビン，血小板，及び白血球にわずかな変化が認められたが，これらの変化は早期に出現し，経時的に安定しており，関連する臨床イベントの差につながるものではなかった。
- Month 3の尿酸値のベースラインから平均変化率はベムペド酸群で16.0%，プラセボ群で1.6%であった。ベムペド酸群での尿酸値のベースラインからの増加は，時間の経過とともに徐々に小さくなった（Month 36の尿酸値のベースラインから平均変化率は12.0%）。一方，プラセボ群での尿酸値のベースラインから平均変化率は約0.9%とほぼ一定であった（資料番号5.3.5.1-07，Table 14.3.3.1.2参照）。高尿酸血症及び血中尿酸増加の有害事象の発現割合はプラセボ群（それぞれ5.6%及び2.7%）よりもベムペド酸群（それぞれ10.9%及び5.6%）のほうが高かった（資料番号5.3.5.1-07，Table 14.3.1.2.5.1.1C参照）。投与群間で高尿酸血症の発現に不均衡が認められたにもかかわらず，試験期間中の痛風及び痛風性関節炎の発現割合は，ベムペド酸群でそれぞれ3.1%及び0.2%，プラセボ群でそれぞれ2.1%及び0.1%であった（資料番号5.3.5.1-07，Table 14.3.1.2.1参照）。痛風の既往歴を有する被験者で，ベムペド酸投与はプラセボ投与と比較して，試験期間中に痛風のリスクを増加させなかった。
- バイタルサイン，心電図，又は身体所見に治験薬投与に関連した顕著な所見は認められなかった。
- ベースライン時にエゼチミブを使用していた被験者に特有の安全性所見は認められなかった。ベースライン時にエゼチミブを使用していた被験者での有害事象の発現割合は，ベムペド酸群とプラセボ群で類似していた（両群とも89.8%）（資料番号5.3.5.1-07，Table 14.3.1.1.2A参照）。

結論：

心血管疾患を有する又は心血管イベントのリスクが高いスタチン不耐の患者13970例を対象として，ベムペド酸180 mgの1日1回投与をプラセボと比較する第III相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験である本治験から得られた結果を以下に示した。

- ベムペド酸はMACE-4のリスクを統計学的に有意に13%低下させた［ハザード比：0.87（95% CI：0.79，0.96），p＝0.0037］。MACE-4の心血管イベントのうち，非致死性心筋梗塞［ハザード比：0.73（95% CI：0.62，0.87），p＝0.0003（名目上のp値）］及び冠動脈血行再建術［ハザード比：0.81（95% CI：0.72，0.92），p＝0.0013］のリスクには顕著な

低下が認められた。

- ベムペド酸はMACE-3［ハザード比：0.85（95% CI：0.76，0.96），p = 0.0058］，致死性及び非致死性の心筋梗塞［ハザード比：0.77（95% CI：0.66，0.91），p = 0.0016］，及び冠動脈血行再建術［ハザード比：0.81（95% CI：0.72，0.92），p = 0.0013］のリスクも統計学的に有意に低下させた。その他の主な副次的評価項目である致死性及び非致死性の脳卒中［p = 0.1593（名目上のp値）］，心血管死，及び全死亡については，ベムペド酸投与による統計学的に有意なリスク低下は認められなかった。
- ベムペド酸を投与した結果，プラセボ群と比較してLDL-Cが大幅に低下した。Month 6のLDL-Cのベースラインからの変化率（最小二乗平均値）はベムペド酸群で–21.1%，プラセボ群で–0.8%であり，プラセボ群との群間差は–20.3%（95% CI：–21.1%，–19.5%）であった。
- ベムペド酸群ではhs-CRPは低下したが，プラセボ群では全般的にhs-CRPに変化は認められなかった。hs-CRPのベースラインからMonth 6までの変化率（中央値）は，ベムペド酸群で–22.2%，プラセボ群で2.4%であった［群間差：–21.6%（95% CI：–23.7%，–19.6%）］。
- 有効性解析では，糖尿病の新規発症の発生率に治験薬投与による大きな影響は認められなかった。ベースライン時に糖尿病を有していた被験者（コントロール不十分な糖尿病のグループも含む）では，ベムペド酸又はプラセボを12ヵ月間投与したときのHbA1cにベースラインからの顕著な変化は認められなかった。
- ベムペド酸投与の忍容性は概ね良好で，安全性プロファイルはプラセボと類似していた。ベムペド酸群で認められた有害事象は，全有害事象，重篤な有害事象，又は中止に至った有害事象の発現割合及び重症度を含めて，概ねプラセボ群と類似していた。
- 特に注目すべき有害事象の発現割合は，糖尿病の新規発症，高血糖の悪化，アシドーシスに伴う低血糖，筋関連有害事象，神経認知/神経学的有害事象，心房細動，腱障害/腱断裂，及び悪性腫瘍のカテゴリーでは，ベムペド酸群とプラセボ群間で概ね同程度であった。腎関連有害事象及び肝関連有害事象の発現割合はわずかにベムペド酸群のほうが高く，腎関連有害事象の群間差は予想されたクレアチニン又はBUNのわずかな変化に起因し，肝関連有害事象の群間差はアミノトランスアミナーゼの散発的な増加に起因すると考えられた。
- 尿酸値のわずかな変化がMonth 3までに認められたが，経時的に悪化することはなかった。高尿酸血症及び血中尿酸増加の有害事象の発現割合は，プラセボ群よりもベムペド酸群のほうが高かった。
- プラセボ群と比較して，ベムペド酸群ではクレアチニン，BUN，尿酸，及び血小板のわずかな増加，並びにヘモグロビン及び白血球のわずかな減少が早期に認められたが，経時的に悪化することはなかった。これらの臨床検査値の変化に関連する有害事象の発現割合は，投与群間で同程度であった。
- ベースライン時にエゼチミブを使用していた被験者での安全性所見は，全集団での所見と類似していた。

2.7.6.4.8　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（外国人：1002-014試験，添付資料番号5.3.5.1-08）【参考資料】

2.7.6.4.8.1　試験方法の概略

治験の標題：

A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study to Evaluate the Lipid Effects and Safety of ETC-1002 in Patients with Elevated LDL-C and Hypertension

治験実施医療機関：43施設（米国）

治験期間：

治験の開始日：2014年6月16日

治験の終了日：2015年5月22日

開発のフェーズ：II

目的：

主目的：

- 高血圧を合併する高LDLコレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸を6週間投与したときのLDL-C（算出値）低下作用をプラセボとの比較により評価する。

副次的目的：

- 24時間自由行動下血圧測定（ABPM）による収縮期血圧及び拡張期血圧（24時間，日中，及び夜間の平均血圧を含む）について評価する。
- 血圧計（カフ式）による座位での収縮期血圧及び拡張期血圧について評価する。
- その他の脂質パラメータ及び心代謝系バイオマーカー（FFA，non-HDL-C，HDL-C，apo B，TC，TG，及びhs-CRPを含む）について評価する。
- 高血圧を合併する高LDLコレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸を6週間投与したときの安全性及び忍容性をプラセボとの比較により評価する。
- ベムペド酸及びESP15228のトラフの血漿中濃度を評価する。

治験方法：

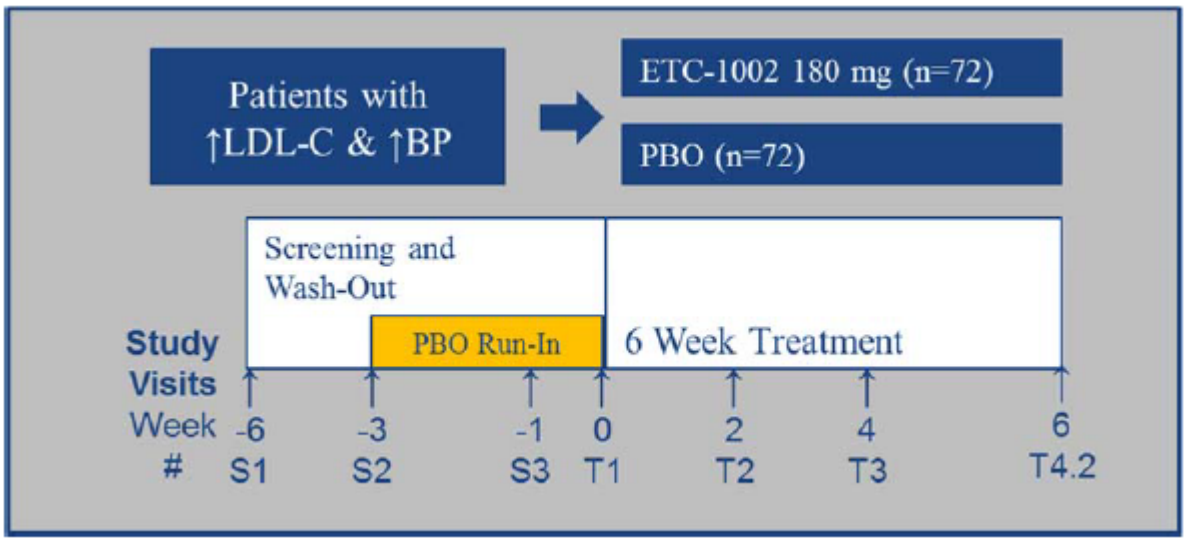
本治験は，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，多施設共同試験であり，2期で構成された。

スクリーニング，ウォッシュアウト，及びplacebo run-in期はWeek −6に開始した。Week −6の来院で最初のスクリーニングを実施した後，適格と判断された被験者はすべての脂質改善薬，降圧薬，及びサプリメントのウォッシュアウトを開始した。Week −3に，被験者は追加のスクリーニング評価として血圧計（カフ式）による血圧評価を受け，適格と判断された被験者は単盲検によるプラセボの投与を開始した。脂質改善薬，降圧薬，及びサプリメントのウォッシュアウトが不要な被験者は，Week −6とWeek −3の来院を同時に実施してもよいこととした。Week −1に，被験者は脂質に関する追加評価を受け，ベースラインの24時間ABPMサイクルを開始した。被験者の適格性を確認するため，これらの評価結果はWeek 0での被験者の無作為割付前にレビュー可能であることとした。

スクリーニング，ウォッシュアウト，及びplacebo run-in期の完了後，Week 0に約144例の被験

者を1:1の比でベムペド酸180 mg又はプラセボのいずれかに無作為に割付け，6週間投与した。無作為割付された被験者はWeek 2，4，及び6に治験実施医療機関に再度来院した。Week 6では2回来院し，最初の来院でABPMを開始し，その1～4日後に最終来院を実施した。

治験デザインの概略を図 2.7.6.4.8-1に示す。



Represents planned enrollment.
Source: Study protocol (Appendix 16.1.1)

図 2.7.6.4.8-1　　治験デザインの概略

＜資料番号5.3.5.1-08：Figure 1＞

被験者数：

目標被験者数：約144例（ベムペド酸群72例，プラセボ群72例）

スクリーニング例数：650例

無作為化例数：143例

完了例数，中止例数：126例，17例

対象疾患：高LDLコレステロール血症

選択基準：

本治験で無作為割付される被験者は，以下の基準をすべて満たしていることとした。

- 本治験特有の手順の開始前に，文書による同意が得られた者
- 男性及び女性
  - 妊娠可能なパートナーがいる男性被験者は，精管切除術を受けているか，本治験参加中は許容可能な避妊法（殺精子フォーム又は殺精子ゼリーとコンドームの併用）を使用する意思がある者。スクリーニングから治験完了後90日までの間にパートナーが妊娠した場合は，治験責任又は分担医師に報告することとした。
  - 女性被験者は妊娠中又は授乳中ではない者。自然閉経後の女性（2年以上月経がなく，記録された血中FSH値が40 mIU/mL以上である女性，又は55歳超でFSH値にかかわらず6年以上月経がない女性と定義）は，Week −6の血清妊娠検査を実施せず，また追加の

避妊法を使用せずに本治験に参加可能であった。妊娠可能な女性及び閉経後女性の基準に合致しなかった外科的不妊の女性（子宮全摘術及び/又は両側卵巣摘出術を含むが，卵管結紮術のみは含まない）は，Week −6の血清妊娠検査が陰性であることとした。妊娠可能な女性は，極めて効果の高い2種類の避妊法を使用する意思がある場合は本治験に参加可能であった。極めて効果の高い避妊法は，注射によるホルモン法，子宮内避妊器具の留置（ホルモン付加の有無にかかわらない），バリア法（殺精子フォーム又は殺精子ゼリーとコンドーム又は子宮頚管キャップとの併用），被験者の唯一のパートナーが精管切除術を受けた男性であること，及び完全な禁欲［周期的禁欲法（例：カレンダー法，排卵日法，症状体温法，排卵後法など）及び膣外射精法を含まない］と定義した。

- Week −6時に18歳以上80歳以下の者
- すべての降圧薬及びサプリメントのウォッシュアウト後，Week −3時に座位の平均収縮期血圧が140 mmHg以上180 mmHg以下，平均拡張期血圧が90 mmHg以上110 mmHg以下である者。平均血圧は，5分間座位で安静にした後，3分間隔で3回測定したうちの2回目と3回目の平均値と定義した。
- Week −1時に24時間（ABPMにより評価）の平均収縮期血圧が130 mmHg以上又は平均拡張期血圧が80 mmHg以上である者
- すべての脂質改善薬及びサプリメントのウォッシュアウト後（該当する場合），Week −1時に空腹時LDL-C（算出値）が100～220 mg/dLである者。脂質改善薬又はサプリメントのウォッシュアウトを行わなかった被験者は，次の来院に移行するためにWeek −6時のLDL-Cが85 mg/dL以上であることが必要であった。
- すべての脂質改善薬及びサプリメントのウォッシュアウト後（該当する場合），Week −1時に空腹時TGが400 mg/dL以下である者。脂質改善薬又はサプリメントのウォッシュアウトを行わなかった被験者は，次の来院に移行するためにWeek −6時のTGが500 mg/dL以下であることが必要であった。
- Week −6時にBMIが18～45 kg/m^2である者

除外基準：

以下の基準のいずれかに該当する者は本治験への参加に不適格とした。

- 二次性高血圧を有する若しくはその疑いがある者，又は悪性高血圧の病歴のある者（多発性嚢胞腎，クッシング症候群，高アルドステロン血症，副甲状腺機能亢進症，コントロール不良の甲状腺機能亢進症，先端巨大症，神経原性高血圧，重症閉塞性睡眠時無呼吸症候群，線維筋性異形成，及びアテローム性動脈狭窄症が原因であった可能性があるが，これらに限定されない）
- Week −6時に2種類を超える降圧薬を使用している者
- 臨床的に重大な心血管疾患の病歴がある者（以下を含むが，これらに限定されない）：
  - 心筋梗塞，重症若しくは不安定狭心症，冠動脈形成術，冠動脈バイパス移植術，脳卒中，一過性脳虚血発作，症候性頸動脈疾患，又は症候性末梢動脈疾患

- 腹部大動脈瘤
- 原因不明の失神若しくはQT延長症候群，QT延長症候群の家族歴，又はトルサード・ド・ポワントの危険因子の病歴（持続性低カリウム血症，又は第2度若しくは第3度の心ブロックの病歴など）

- 臨床的に重大な心血管疾患を有する者（以下を含むが，これらに限定されない）：
  - 非代償性心不全
  - 医療的介入を要する不整脈
- 1型又は2型糖尿病の病歴がある者
- 安静時の12誘導心電図において，450 msec超（男性）若しくは470 msec超（女性）のQTcB間隔，頻脈性不整脈，病的Q波，又は治験責任又は分担医師が臨床的に重要と判断したその他の異常が確認された者
- 治験責任又は分担医師の評価に基づき，すべての脂質改善薬及び降圧薬/サプリメントを12週間ウォッシュアウトするには安定性が不十分である，又は適切でないと判断された者（例：血圧コントロール不良の病歴）
- 筋肉痛との鑑別が困難と治験責任又は分担医師が判断した慢性筋骨格系症状（線維筋痛症など）の病歴がある者
- Week −6時にコントロール不良の甲状腺機能低下症（TSHがULNの1.5倍超であることを含む）を有する者
- Week −6時に肝疾患又は肝機能障害（B型肝炎表面抗原及び/又はC型肝炎抗体の血清検査陽性，又はALT，AST，及び/又は総ビリルビンがULNの1.5倍以上であることを含む）を有する者
- Week −6時に腎機能障害，腎炎症候群，又は腎炎の病歴（MDRD式を用いて算出されたクレアチニンクリアランスが60 mL/min未満であることを含む）を有する者。注：治験責任又は分担医師の判断により，適格性確認のためのクリアランスの再評価を1回のみ実施可能とした。
- 薬物の吸収に影響を及ぼす可能性のある胃腸の状態を有する，又は処置［減量手術（例：ラップバンド手術又は胃バイパス術）を含む］を受けている者
- Week −6時に血液障害若しくは凝固障害を有する，又はヘモグロビン値が12.0 g/dL未満の者
- Week −6時に後天性免疫不全症候群を有する，又はHIV検査陽性の者
- 悪性腫瘍の病歴（ただし，5年以上再発のない皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌のみの場合を除く）がある者
- 無作為割付前のいずれかの時点で，CK値にULNの3倍超の原因不明（すなわち，最近の外傷又は身体的に激しい活動との関連がない）の上昇が認められた者。CK値上昇の原因が説明可能な場合は，無作為割付前に再測定を1回実施し，CK値がULNの3倍以下でなければならない。

- 過去2年以内の薬物又はアルコール乱用歴がある，現在（スクリーニング時に）週14杯超のアルコール飲料の摂取が報告されている，及び/又は違法薬物使用（処方箋がない場合の，アンフェタミンの尿中薬物スクリーニング検査陽性を含む）が報告されている者
- 無作為割付前30日以内に，献血若しくは複数回採血の臨床研究への参加を行った者，又は重大な外傷若しくは失血の有無にかかわらず手術を受けた者
- 無作為割付前90日以内に何らかの理由で輸血を受けた者
- Week −6前30日以内に何らかの実験薬又は治験薬を使用した者
- 過去の臨床試験でベムペド酸の投与を受けた者
- スクリーニング期間中の単盲検での治験薬（プラセボ）投与で，継続的なコンプライアンス不良（服薬遵守率80%未満）が認められた者
- 夜勤勤務（深夜から午前5時までの少なくとも3時間を含むシフトと定義）を行っている者
- 上腕周囲長が42 cm超の者
- 無作為割付前35日以内に以下の薬剤を使用した者，又はこれらの薬剤を試験期間中に使用する予定がある者
  - 脂質改善薬又はサプリメント（すべてのスタチンを含む）
  - 降圧薬又はサプリメント
  - シクロスポリン，コルヒチン，又はダナゾール
  - ジゴキシン
- 無作為割付前28日以内に以下の薬剤を使用した者，又はこれらの薬剤を試験期間中に使用する予定がある者
  - メトホルミン
  - チアゾリジンジオン系薬剤
  - 抗凝固薬（ヘパリン，ワルファリン，その他のビタミンKアンタゴニスト，第Xa因子阻害薬，及び直接トロンビン阻害薬を含む）
- 治験責任又は分担医師，治験依頼者，又は認定されたメディカルモニターのいずれかの見解において，現在（スクリーニング時）の状態が，被験者の安全性や治験を完了する能力を損なう可能性がある，又は治験データの解釈を妨げる可能性がある者
- 治験実施施設の職員若しくは請負業者，又は治験責任又は分担医師若しくは治験依頼者の家族

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

被験薬：

- 20 mg又は40 mgのベムペド酸を含有するゼラチンカプセル

対照薬：

- ベムペド酸カプセルに対応するプラセボ

用法及び用量：

Placebo run-in期

プラセボを1日1回経口投与した。

治療期

ベムペド酸180 mg又はプラセボを1日1回経口投与した。

投与方法：

一晩絶食した後，朝に経口投与した。治験薬投与後1時間は絶食を維持した。治験実施医療機関への来院日には，すべての治験手順の完了後に治験薬を服用するよう被験者に指示した。

投与期間：3週間（プラセボ投与）及び6週間（ベムペド酸又はプラセボ投与）

評価基準：

有効性：

主要評価項目：

LDL-C（算出値）のベースラインからWeek 6までの変化率を有効性の主要評価項目とした。

副次的評価項目：

有効性の副次的評価項目には以下が含まれた。

- ABPMによる24時間，日中，及び夜間の平均収縮期血圧及び平均拡張期血圧のベースラインからWeek 6までの変化量
- 血圧計（カフ式）による座位の収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからWeek 6までの変化量
- FFA，TG，HDL-C，non-HDL-C，TC，apo B，及びhs-CRPのベースラインからWeek 6までの変化率

その他の評価項目：

有効性のその他の評価項目には，インスリン，ホモシステイン，及びアディポネクチンのベースラインからWeek 6までの変化量及び変化率が含まれた。

薬物動態：

ベムペド酸及びESP15228のトラフの血漿中濃度をPKの評価項目とした。

安全性：

有害事象，身体所見，臨床検査値，バイタルサイン，心電図，体重，足首周囲径，及びウエスト周囲径

統計手法：

被験者数の設定根拠：

各投与群に72例（全体で144例）を無作為割付した場合，LDL-C（算出値）のベースラインからWeek 6までの変化率に20%の群間差を仮定すると検出力は95%超になると予想された。この計算は，有意水準5%での両側t-検定に基づいており，共通のSDを15%，脱落率を10%と仮定した。

解析対象：

- mITT集団：無作為割付されたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与され，ベースラインの評価及び少なくとも1つのベースライン後の評価（治験薬投与から2日以上経過した後の評価を除く）を受けた被験者。mITT集団を有効性評価のための主要解析対象集団

とした。mITT集団の被験者は，実際の治療にかかわらず，無作為割付された投与群に含めた。解析する評価項目別に，異なる被験者構成のmITT集団を設定した。

- 安全性解析対象集団：無作為割付されたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与された被験者。安全性解析対象集団を治験薬の曝露状況及び安全性の主要解析対象集団とした。安全性解析対象集団の被験者は，無作為割付された治療にかかわらず，実際の投与群に含めた。
- PK濃度解析対象集団：無作為割付されたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与され，投与後18～36時間の間に少なくとも1つの評価可能な血漿中濃度値が得られた被験者。ベムペド酸とESP15228について，それぞれ別のPK濃度解析対象集団を定義した。PK濃度解析対象集団の被験者は，無作為割付された治療にかかわらず，実際の投与群に含めた。
- 評価可能集団：mITT集団の被験者のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱がなく，治験を完了した被験者。評価可能集団の被験者は，無作為割付された治療にかかわらず，実際の投与群に含めた。治験実施計画書からの重大な逸脱は，データベース固定前に別の文書で明確に定義し，分類した。有効性の主要評価項目に関する感度分析は，評価可能集団を用いて実施した。

有効性：

有効性の主要評価項目は，LDL-C（算出値）のベースラインからWeek 6までの変化率とした。LDL-Cのベースライン値はWeek –1とWeek 0の平均値と定義した。Week 6のLDL-Cの欠測値は，LOCF法を用いて補完した（ベースライン後の値のみを補完に用いた）。TGが400 mg/dL超となった来院時には，β-quantification法を用いてLDL-C値を測定した。

mITT集団での有効性の主要評価項目はANCOVAモデルを用いて解析し，ベムペド酸群とプラセボ群を比較した。主要モデルでは，治療を因子，ベースライン値を共変量として含めた。各投与群の最小二乗平均値及びSEを示し，群間差の最小二乗平均値とその両側95% CI及びp値を求めた。

有効性の副次的評価項目にはABPMによる24時間，日中，及び夜間の平均収縮期血圧及び平均拡張期血圧のベースラインからWeek 6までの変化量，血圧計（カフ式）による座位の収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからWeek 6までの変化量，並びにFFA，TG，HDL-C，non-HDL-C，TC，apo B，及びhs-CRPのベースラインからWeek 6までの変化率が含まれた。これらの副次的評価項目は主要評価項目と同様の方法で解析した。

有効性のその他の評価項目には，インスリン，ホモシステイン，及びアディポネクチンのベースラインからWeek 6までの変化量及び変化率が含まれた。ベースライン値は治験薬初回投与前の最終値と定義した。観測値，ベースラインからの変化量及び/又は変化率について，投与群別及びベースライン後の時期別に記述統計量を用いて要約した。

薬物動態：

ベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度は，投与群別及び時期別に記述統計量を用いて要約した。各被験者のベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度について一覧表を示した。

安全性：

ベムペド酸の安全性及び忍容性は，有害事象の発現割合，身体所見，心電図，臨床検査値，体重，足首周囲径，及びウエスト周囲径により評価した。安全性データは一覧表に示し，及び/又は記述統計量を用いて要約し，臨床的に意味のある傾向の有無を評価した。

治験薬の最終投与後30日までに発現したTEAEの発現割合（例数）を集計した。有害事象名はMedDRA Version 16.1を用いて読替えた。有害事象と治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definite」，「probable」，「possible」，「not related」の4分類で判定した。「definite」，「probable」，又は「possible」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。なお，治験薬との関連性が判定されなかった場合も副作用とした。

2.7.6.4.8.2　試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- スクリーニングされた被験者は650例で，そのうち143例がベムペド酸群（71例）又はプラセボ群（72例）に無作為に割付けられた。これらの被験者のうち，治験を完了した被験者はベムペド酸群で59例（83.1%），プラセボ群で67例（93.1%），治験を中止した被験者はベムペド酸群で12例（16.9%），プラセボ群で5例（6.9%）であった（資料番号5.3.5.1-08，Table 3及びTable 4参照）。
- 安全性解析対象集団には143例が採用された。有効性の主要評価項目に対するmITT集団には140例が採用された。ベムペド酸及びESP15228に対するPK濃度解析対象集団にはそれぞれ70例が採用され，有効性の主要評価項目に対する評価可能集団には122例が採用された（資料番号5.3.5.1-08，Table 5参照）。
- 被験者の性別は，82例（57.3%）が男性，61例（42.7%）が女性であった。年齢の平均値は55.6歳であった。被験者の大部分は白人（65.7%）で，ヒスパニック系又はラテン系以外（79.7%）であった（資料番号5.3.5.1-08，Table 6参照）。
- ベースラインのLDL-Cの平均値はベムペド酸群で139.41 mg/dL，プラセボ群で146.72 mg/dLであった（資料番号5.3.5.1-08，Table 6参照）。
- ABPMによるベースライン時の24時間，日中，及び夜間の平均収縮期血圧及び平均拡張期血圧は投与群間で類似していた。血圧計（カフ式）によるベースライン時の座位の収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値はそれぞれ154.56 mmHg及び95.72 mmHgであった。全被験者が，ベースライン時にNCEP ATP-IIIリスクカテゴリーの中リスク（79.0%）又は低リスク（21.0%）と判断された（資料番号5.3.5.1-08，Table 6参照）。

有効性の結果：

- ベムペド酸180 mgを投与した結果，プラセボ群と比較して，LDL-C（算出値）のベースラインからWeek 6までの変化率に統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるベネフィットが認められた。
- ベムペド酸群ではWeek 2時点で，プラセボ群では認められなかったLDL-C（算出値）の低下が認められた。LDL-Cのベースラインからの Week 6までの変化率（最小二乗平均値）はベムペド酸群で–21.08%，プラセボ群で3.16%であった（資料番号5.3.5.1-08，Table 9参

照）。

- LDL-CのベースラインからWeek 6までの低下は，プラセボ群よりもベムペド酸群で統計学的に有意に大きかった。LDL-Cのベースラインからの Week 6までの変化率（最小二乗平均値）の群間差は–24.24%であった（p < 0.0001）（資料番号5.3.5.1-08，Table 9参照）。
- 副次的評価項目の血圧パラメータの解析では，ベムペド酸投与による明らかな影響は認められなかった。Week 6のABPMによる24時間，日中，及び夜間の平均収縮期血圧及び平均拡張期血圧，並びに血圧計（カフ式）による平均収縮期血圧及び平均拡張期血圧に，ベースラインからの大きな変化は認められなかった。
- ベムペド酸群では，Week 6のhs-CRPにプラセボ群よりも大きなベースラインからの低下が認められた。hs-CRPのベースラインからWeek 6までの変化率（中央値）はベムペド酸群で–25.00%，プラセボ群で19.61%であり，群間差は–43.64%であった（p < 0.0001）（資料番号5.3.5.1-08，Table 18参照）。
- 副次的評価項目の脂質パラメータ（TC，apo B，及びnon-HDL-C）の解析は，主要評価項目のLDL-Cで得られた結果を支持するものであった。これらの各パラメータには，プラセボ群と比較してベムペド酸群で大きな低下が認められた。
- TCのベースラインからWeek 6までの変化率（最小二乗平均値）はベムペド酸群で–13.77%，プラセボ群で2.90%であり，群間差は–16.67%であった（p < 0.0001）（資料番号5.3.5.1-08，Table 19参照）。
- apo Bのベースラインからの Week 6までの変化率（最小二乗平均値）はベムペド酸群で–14.13%，プラセボ群で4.77%であり，群間差は–18.90%であった（p < 0.0001）（資料番号5.3.5.1-08，Table 20参照）。
- non-HDL-Cのベースラインからの Week 6までの変化率（最小二乗平均値）はベムペド酸群で–15.49%，プラセボ群で3.20%であり，群間差は–18.69%であった（p < 0.0001）（資料番号5.3.5.1-08，Table 21参照）。
- TG及びFFAについては，ベムペド酸群とプラセボ群の間で大きな差は認められなかった。
- ベムペド酸投与により，HDL-Cはベースラインから Week 6までの間にわずかに低下した。
- ホモシステイン値は，ベムペド酸群ではベースラインから Week 6まで緩やかに増加したが，プラセボ群ではわずかに減少した。インスリン，ホモシステイン，及びアディポネクチンについては，両投与群ともベースラインからの変化率のSDが比較的大きかった。
- 全体として，高血圧を合併する高LDLコレステロール血症患者にベムペド酸を180 mgの用量で6週間投与したとき，LDL-C（算出値）をベースラインから有意に低下させることができた。

薬物動態の結果：

ベムペド酸及びESP15228のトラフの血漿中濃度は，治療期を通して一定の値に維持された。ベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度の観測値は，過去の臨床試験の結果と一貫していた。

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.4.8-1に示した。重篤な有害事象一覧表及び重篤な有害事象の詳細は治験総括報告書に示した（資料番号5.3.5.1-08，Listing 16.2.7.2及び14.3.3.2参照）。

表 2.7.6.4.8-1　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 72) n (%)	ETC-1002 180 mg (N = 71) n (%)
Total number of AEs	41	34
Patients with AEs	25 (34.7)	20 (28.2)
Patients with SAEs	2 (2.8)	4 (5.6)
Patients with AEs by highest severity		
Mild	15 (20.8)	12 (16.9)
Moderate	9 (12.5)	5 (7.0)
Severe	1 (1.4)	3 (4.2)
Patients with AEs by most extreme action taken in regard to study drug		
None	22 (30.6)	18 (25.4)
Interruption	2 (2.8)	0 (0.0)
Discontinuation	1 (1.4)	2 (2.8)
Patients with AEs by most extreme outcome		
Resolved	15 (20.8)	15 (21.1)
Resolved with sequelae	0 (0.0)	0 (0.0)
Not resolved	10 (13.9)	5 (7.0)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with AEs by strongest relationship to study drug[a]		
Not related	21 (29.2)	17 (23.9)
Related	4 (5.6)	3 (4.2)
Possible	4 (5.6)	3 (4.2)
Probable	0 (0.0)	0 (0.0)
Definite	0 (0.0)	0 (0.0)

% = n/N × 100.

Table includes TEAEs, which were defined as AEs that began or worsened in severity after the first dose of study drug, occurring up to 30 days after the last dose of study drug. Patients are counted only once in a row.

N was the number of patients in the Safety Population.

[a] Adverse events were considered “related” if relationship to study drug was recorded as possible, probable, or definite, or if relationship to study drug was not recorded.

Source: Post-text Table 14.3.1.1.1
＜資料番号5.3.5.1-08：Table 31＞

- ベムペド酸180 mgの投与は安全で忍容性は良好であった。全体として，有害事象の発現割合はベムペド酸群とプラセボ群で類似していたが，発現件数はベムペド酸群のほうがわずかに少なかった。
- 副作用の発現割合はベムペド酸群［3例（4.2%）］とプラセボ群［4例（5.6%）］で類似し

ていた。プラセボ群で最もよく認められた副作用はSOC「代謝および栄養障害」の有害事象（2.8%）であった。ベムペド酸群で報告された副作用はすべてSOC「神経系障害」の頭痛であった（資料番号5.3.5.1-08，Table 33参照）。

- ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。全体で4例に高度の有害事象が報告され，その内訳はベムペド酸群の3例（4.2%）及びプラセボ群の1例（1.4%）であった（資料番号5.3.5.1-08，Table 14.3.1.1.1参照）。治験責任又は分担医師により治験薬と関連性ありと判定された高度の有害事象はなかった。
- 本治験期間中，重篤な有害事象は6例に7件認められた（資料番号5.3.5.1-08，Table 34参照）。これらの重篤な有害事象のうち，治験責任又は分担医師により治験薬と関連性ありと判定された事象はなかった。プラセボ群の1例では，治験薬と関連性なしと判定された大腸腺腫が発現し，さらに治験薬の最終投与後に治験薬と関連性なしと判定された洞性頻脈が発現した。プラセボ群の別の1例では治験薬の最終投与後に急性心筋梗塞が発現した。ベムペド酸群では，2件の重篤な有害事象（頭蓋脳損傷及び心房粗動）は高度と判断され，治験薬投与が中止された。2件の非心臓性胸痛は治験薬の最終投与後に発現した。
- プラセボ群の1例で高トリグリセリド血症が発現した。本事象の重症度は中等度で，治験薬との関連性は「possible related」と治験責任又は分担医師により判定され，治験薬投与が中止された。本事象は継続中と判断され，転帰は未回復であった。
- SOC「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象について盲検下でレビューした結果，筋関連有害事象に該当する事象は認められなかった。
- 心拍数のベースラインからWeek 6までの平均変化量は両投与群で小さく（わずかな減少），バイタルサイン，身体所見，心電図，又はウエスト周囲径のベースラインからWeek 6までの平均変化量に投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。
- 治験責任又は分担医師により治験薬と関連性ありと判定された臨床検査値異常又は重篤な有害事象と判断された臨床検査値異常は認められず，治験薬の投与中止に至った臨床検査値異常はなかった。全体として，臨床検査値の変化又は臨床検査値異常に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

結論：

第II相試験である本治験の主目的は，高血圧を合併する高LDLコレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸180 mgを6週間投与したときのLDL-C（算出値）低下作用をプラセボとの比較により評価することであった。

ベムペド酸180 mgを投与したとき，プラセボを上回る有意なLDL-C低下作用が認められ，本治験の有効性の主目的が達成された。ベムペド酸投与によるLDL-Cの低下は21%であった。また，本治験では，ベムペド酸180 mgを投与したときhs-CRP，TC，apo B，及びnon-HDL-Cが低下することが示された。これらの結果は主要評価項目のLDL-Cで得られた結果を支持するものであった。

ベムペド酸180 mgの投与は高血圧患者の血圧に対して全般的に明らかな影響を及ぼさず，Week 6の評価項目にはプラセボと比較して大きな変化は認められなかった。

安全性データから，ベムペド酸の患者への投与は安全で忍容性は良好であることが示された。有害事象の発現割合はプラセボ群よりもベムペド酸群のほうがわずかに低かった。SOC「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象について盲検下でレビューした結果，筋関連有害事象に該当する事象は認められなかった。

本治験の有効性及び安全性の結果から，ベムペド酸180 mgのリスク/ベネフィットプロファイルは良好であることが示された。高血圧を合併する高LDLコレステロール血症患者に対して，ベムペド酸はLDL-Cを低下させる有効な治療薬であると考えられた。

2.7.6.4.9　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（外国人：1002-006試験，添付資料番号5.3.5.1-09）【参考資料】

2.7.6.4.9.1　試験方法の概略

治験の標題：

A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects with Hypercholesterolemia and a History of Statin Intolerance

治験実施医療機関：5施設（米国）

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2012年10月4日

最後の被験者の観察完了日：2013年5月1日

開発のフェーズ：II

目的：

主目的：

スタチン不耐の高LDLコレステロール血症患者を対象に，ベースラインから投与終了まで（8週間）のベムペド酸のLDL-C低下作用をプラセボとの比較により評価する。

副次的目的：

- ベムペド酸を投与したときのその他の脂質パラメータ及び心代謝系バイオマーカーに対する作用を評価する。
- ベムペド酸の安全性（筋関連有害事象の発現割合を含む）及び忍容性を評価する。
- スタチン不耐の高LDLコレステロール血症患者を対象に，NCEP ATP-IIIのLDL-C目標値に達した被験者数及びその割合を評価する。
- ベムペド酸及びESP15228のPK（血漿中トラフ濃度）を評価する。

治験方法：

本治験は，第II相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験であり，3つの期（2週間のスクリーニング期，2週間のplacebo run-in/適格性判定期，及び8週間の治療期）で構成された。スクリーニング期では，適格と判定された被験者を対象に無作為化の4週間以上前にすべての脂質改善薬及びサプリメントのウォッシュアウトを開始し，その後のplacebo run-in/適格性判定期でも筋肉痛，筋関連事象，又は重要な有害事象の発現がなく適格性が確認された被験者をベムペド酸又はプラセボに2:1の比で無作為に割付けた。治療期では，被験者はWeek 2，4，6，7，及び8に来院した。ベムペド酸群では，はじめに60 mgを1日1回2週間投与した後，120 mgを1日1回2週間，180 mgを1日1回2週間，240 mgを1日1回2週間と順次漸増投与した。プラセボ群では，8週間プラセボを1日1回投与した。

空腹時脂質検査の基本項目及びPK（トラフ濃度）の評価用血液検体をベースライン（Week 0/Day 1），並びにWeek 2，4，6，及び8に採取した。体重及びバイタルサインの測定，並びに臨床検査の検体（血液学的検査，血液生化学的検査，凝固検査，及び尿検査）の採取は，

ベースライン，並びにWeek 2，4，6，7，及び8に実施した。腹囲及び足首周りの測定，並びに特定の空腹時脂質検査項目及びその他の特定のバイオマーカーの評価用血液検体の採取は，ベースライン時及びWeek 8に実施した。身体所見及び心電図検査は，スクリーニング時（Week –3）及びWeek 8に実施した。

治験デザインの概略を図 2.7.6.4.9-1に示す。

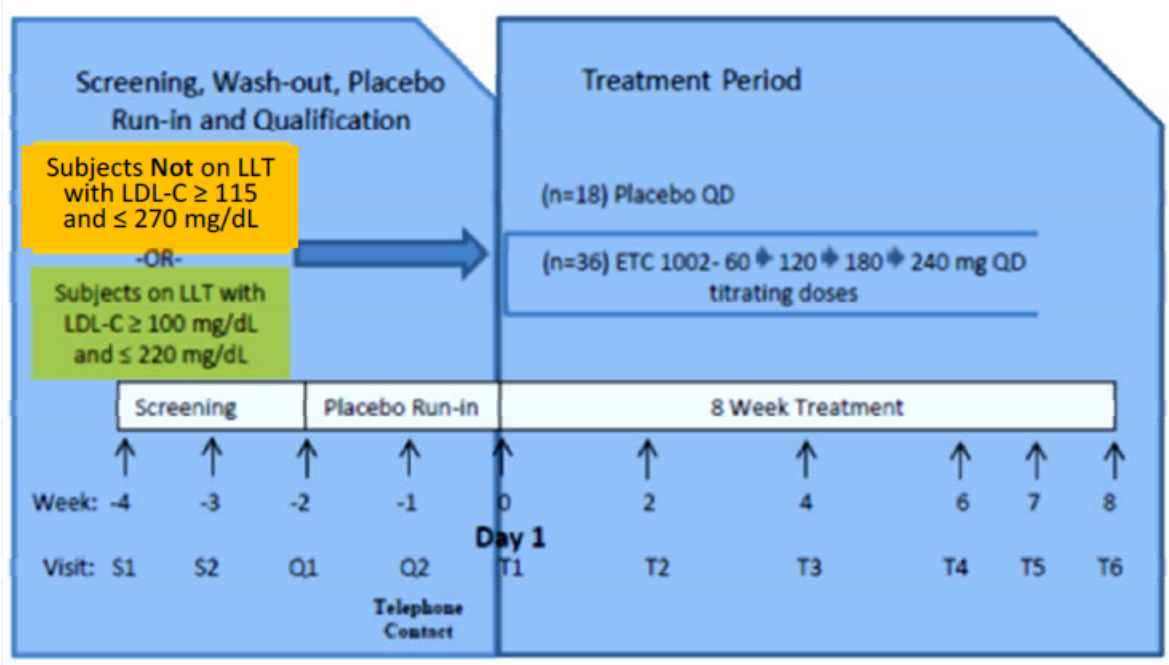


図 2.7.6.4.9-1　　治験デザインの概略

＜資料番号5.3.5.1-09：Figure 1＞

被験者数：

目標被験者数：54例（ベムペド酸群36例，プラセボ群18例）

無作為化例数：56例（ベムペド酸群37例，プラセボ群19例）

完了例数，中止例数：46例，10例

解析対象例数：

安全性解析対象集団：56例（ベムペド酸群37例，プラセボ群19例）

mITT集団（主要評価項目）：53例（ベムペド酸群35例，プラセボ群18例）

評価可能集団：52例（ベムペド酸群35例，プラセボ群17例）

PK濃度解析対象集団：35例（ベムペド酸群35例，プラセボ群0例）

治療完了集団（Week 8）：39例（ベムペド酸群26例，プラセボ群13例）

対象疾患：高LDLコレステロール血症

主な選択基準及び除外基準：

選択基準：

- 年齢が18～80歳の男性及び女性（女性は，自然閉経後又は外科的不妊である者）
- BMIが18～40 kg/m^{2}の者

- 1種類以上のスタチンで不耐（筋肉痛，筋肉の痛み，筋痙攣，筋力低下）が発現し，スタチン中止後4週間以内に症状が消失した経験を有する者
- 脂質低下薬を投与中の場合，空腹時LDL-Cの算出値が100～220 mg/dL，かつ空腹時TGが350 mg/dL未満（すべての脂質改善薬及びサプリメントのウォッシュアウトを開始する前）である者
- 脂質低下薬を投与していない場合，空腹時LDL-Cの算出値が115～270 mg/dL，かつ空腹時TGが400 mg/dL未満である者

除外基準：

- 急性かつ重大な心血管疾患の病歴又は臨床的に重要な心血管疾患の合併症を有する者
- 筋肉痛との区別が困難な慢性関節炎/関節痛（線維筋痛症など）の病歴を有する者
- コントロール不良の甲状腺機能低下症を有する者
- 肝疾患，肝機能障害，腎疾患，又は腎機能障害を有する者
- 血液疾患若しくは凝固障害を有する者，又はヘモグロビンが12.0 g/dL未満の者
- 無作為割付け前の時期を問わず，ULNの3倍を超える原因不明のCK増加が認められた者

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

被験薬：ベムペド酸20 mg及び結晶セルロース100 mgを含有するゼラチンカプセル，ベムペド酸40 mg及び結晶セルロース80 mgを含有するゼラチンカプセル

対照薬：結晶セルロース120 mgを含有するゼラチンカプセル

用法及び用量：

Placebo run-in/適格性判定期では，全被験者がプラセボを1日1回2週間投与した。

治療期では，ベムペド酸群の被験者はWeek 0にベムペド酸60 mg 1日1回の投与を開始した後，Week 2に120 mg，Week 4に180 mg，Week 6に240 mgに用量を順次漸増し，計8週間投与した。プラセボ群の被験者はプラセボを1日1回8週間投与した。

投与方法：

一晩絶食した後，朝に約450 mLの水とともにベムペド酸（用量が60，120，180，又は240 mgとなるよう適宜プラセボを含めて計6カプセル）又はプラセボ（6カプセル）を経口投与し，治験薬投与後に更に1時間絶食した。

投与期間：

本治験に組入れた被験者の治験参加期間は，最長13週間［スクリーニング期，ウォッシュアウト期（必要な場合），placebo run-in/適格性判定期，及び8週間の治療期］であった。

評価基準：

有効性：

主要評価項目：

- LDL-C算出値のベースラインからWeek 8までの変化率

副次的評価項目：

- その他の脂質パラメータ及び心代謝系バイオマーカー（HDL-C，non-HDL-C，TC，TG，

apo B，apo A1，Lp(a)，hs-CRP，及びFFA）のベースラインからの変化率

- NCEP ATP-IIIのLDL-C目標値に達した被験者数及びその割合

安全性：

有害事象（筋肉痛及び筋関連事象を含む），身体所見，バイタルサイン，心電図，体重，ウエスト周囲径，及び足首周囲径，並びに臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，凝固検査，及び尿検査を含む）

バイオマーカー：

任意の評価項目として，ホモシステインのベースラインからの変化率を測定した。

薬物動態：

バリデーションされた方法を用いて，ベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度を測定した。

統計手法：

被験者数の設定根拠：

被験者数をベムペド酸群36例，プラセボ群18例（計54例）とした場合，LDL-C算出値のベースラインからWeek 8までの変化率に20%の群間差を仮定すると検出力は95%を超えると予想された。この計算は，有意水準5%での両側t-検定に基づいており，共通のSDを15%，被験者の脱落率を10%と仮定した。

解析対象：

- mITT集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与され，ベースライン時の評価及び少なくとも1つのベースライン後の評価（治験薬投与後2日を過ぎて受けた評価を除く）を受けた被験者。mITT集団を有効性評価のための主要解析対象集団とした。mITT集団の被験者は，実際の治療にかかわらず，無作為割付けされた投与群に含めた。解析する評価項目別に，異なる被験者構成のmITT集団を設定した。
- 安全性解析対象集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与された被験者。安全性解析対象集団を治験薬の曝露状況及び安全性の主要解析対象集団とした。安全性解析対象集団の被験者は，無作為割付けされた治療にかかわらず，実際の投与群に含めた。
- PK濃度解析対象集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与され，投与後18～36時間の間に少なくとも1つの評価可能な濃度値が得られた被験者。ベムペド酸とESP15228について，それぞれ別のPK濃度解析対象集団を定義した。PK濃度解析対象集団の被験者は，無作為割付けされた治療にかかわらず，実際の投与群に含めた。
- 評価可能集団：mITT集団の被験者のうち，治験薬を10日間以上投与され，治験実施計画書の重大な違反がなかった被験者。評価可能集団の被験者は，無作為割付けされた治療にかかわらず，実際の投与群に含めた。有効性主要評価項目の感度分析に評価可能集団を用いた。
- 治療完了集団（Week 8）：無作為割付けされたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与され，ベースライン時の評価及びWeek 8の評価（治験薬投与後2日を過ぎて受けた評価を除く）を受けた被験者。さらにWeek 2，4，及び6の治療完了集団もそれぞれ定義し

た。有効性評価項目の副次的な解析にこれらの治療完了集団を用いた。治療完了集団の被験者は，実際の治療にかかわらず，無作為割付けされた投与群に含めた。解析する評価項目別に，異なる被験者構成の治療完了集団を設定した。

有効性：

有効性の主要評価項目はLDL-C算出値のベースラインからWeek 8までの変化率とし，ベースライン値はWeek 0の値と定義した。mITT集団の有効性の主要評価項目はANCOVAモデルを用いて解析し，ベムペド酸群とプラセボ群を比較した。主要モデルでは，治療を因子，ベースライン値を共変量として含めた。Week 8の欠測値は，LOCF法を用いて補完した（ベースライン後の値のみを補完に用いた）。想定したモデルから著しい逸脱が認められた場合（統計学的判断による）はノンパラメトリック解析（rank ANCOVAでのCochran-Mantel-Haenszel検定を用いてp値を算出）を実施した。

主要評価項目の感度分析は，評価可能集団のLDL-C算出値のベースラインからWeek 8までの変化率をANCOVAモデルにより解析した。さらに，副次的な感度分析として，Week 2，4，6，及び8の治療完了集団でのLDL-C算出値のベースラインから各評価時点までの変化率をANCOVAモデルにより解析した。副次的評価項目も主要評価項目と同様に解析した。

Week 8にNCEP ATP-IIIのLDL-C目標値に達したmITT集団の被験者の割合は，Fisherの正確検定を用いて投与群間で比較した。各投与群の割合及び割合の差とその両側95% CIを示した。各投与群の割合の両側95% CIはClopper-Pearson法により算出し，割合の差の両側95% CIは正規近似を用いて算出した。すべての評価項目について，統計学的検定は有意水準5%での両側検定とし，多重比較の調整は行わなかった。

薬物動態：

ベムペド酸及びESP15228のPK濃度解析対象集団のそれぞれの血漿中濃度は，記述統計量を用いて評価時点別に要約した。

安全性：

安全性解析対象集団の安全性データは，記述統計量を用いて要約した。治験薬投与開始後から治験薬最終投与後30日までに発現又は悪化した有害事象の発現割合（例数）を集計した。有害事象名はMedDRA Version 15.1を用いて読替えた。治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definite」，「probable」，「possible」，「not related」の4分類で判定した。「definite」，「probable」，又は「possible」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。なお，治験薬との関連性が判定されなかった場合「missing」も副作用とした。

2.7.6.4.9.2　試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- 無作為割付けされた56例（ベムペド酸群37例及びプラセボ群19例）のうち，ベムペド酸群の6例及びプラセボ群の4例を除いたすべての被験者が本治験を完了した。中止理由はほとんどの被験者で，死亡に至らなかった有害事象であった。無作為割付けされたすべての被験者が安全性解析対象集団に採用された。ベムペド酸群の2例はmITT集団及び評価可能集団から除外された。プラセボ群の1例はmITT集団から除外され，当該被験者に加えて別の

プラセボ群の1例は評価可能集団から除外された。被験者の約70%がWeek 8の治療完了集団に採用された。2例を除くベムペド酸群のすべての被験者がベムペド酸及びESP15228のPK濃度解析対象集団に採用された（資料番号5.3.5.1-09，Table 3参照）。

- 平均年齢はベムペド酸群（63.9歳）でプラセボ群（60.4歳）より高かった。また，男性の割合はベムペド酸群（54.1%）でプラセボ群（42.1%）より高かった。体重（ベムペド酸群：86.15 kg，プラセボ群：83.52 kg），身長（ベムペド酸群：169.94 cm，プラセボ群：168.49 cm），BMI（ベムペド酸群：29.68 kg/m^2，プラセボ群：29.39 kg/m^2），及びLDL-C算出値（ベムペド酸群：175.7 mg/dL，プラセボ群：184.8 mg/dL）の平均値は投与群間で同程度であった（資料番号5.3.5.1-09，Table 4参照）。
- NCEP ATP-IIIのリスク分類は被験者の大部分（71.4%）が中リスクであった。高リスクに分類された被験者の割合はベムペド酸群（10.8%）でプラセボ群（5.3%）より高かった（資料番号5.3.5.1-09，Table 4参照）。

有効性の結果：

主要評価項目

ベムペド酸60，120，180，及び240 mgを1日1回8週間（各用量2週間）漸増投与したとき，LDL-CはベースラインからWeek 8までにプラセボ投与と比較して大きく低下し，統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）。主要解析（mITT集団を用いたANCOVAモデル）では，ベースラインからの変化率の最小二乗平均値の群間差は–28.7%（95% CI：–35.4，–22.1）であった。ベースラインからの変化率の最小二乗平均値はベムペド酸群で–32.0%，プラセボ群で–3.3%であった（資料番号5.3.5.1-09，Table 5参照）。評価可能集団を用いたANCOVAモデルによる解析結果は主要解析の結果と類似していた。Week 2，4，6，及び8の治療完了集団を用いたANCOVAモデルにより解析した結果，LDL-Cはすべての評価時点でプラセボ群と比較してベムペド酸群でベースラインから大きく低下した（$p < 0.0001$）。ベースラインからの変化率の最小二乗平均値の群間差は，Week 2の–18.0%からWeek 4には–30.0%まで増加し，Week 6に–28.8%，Week 8に–28.5%であった（資料番号5.3.5.1-09，Table 6参照）。

副次的評価項目

副次的評価項目の空腹時脂質パラメータ（non-HDL-C，apo B，及びTC）の解析結果は，主要評価項目で得られた結果を支持した。non-HDL-C［–20.9%（95% CI：–28.0，–13.9）］及びTC［–18.4%（95% CI：–24.2，–12.7）］はWeek 8にプラセボ群と比較してベムペド酸群で大きく低下した（$p < 0.0001$）。また，apo B［変化率の最小二乗平均値の差：–15.3%（95% CI：–24.6，–6.0，$p = 0.0019$）］及び全身性炎症の指標であるhs-CRP［変化率の中央値の差：–42.0%（ノンパラメトリック解析による$p = 0.0022$）］についてもWeek 8にプラセボ群と比較して大きく低下した（資料番号5.3.5.1-09，Table 7及びTable 8参照）。non-HDL-C及びTCのベースラインからWeek 2，4，6，及び8までの変化率の最小二乗平均値について，治療完了集団を用いて解析した結果，ベムペド酸群では，Week 2からWeek 4にかけて低下率が大きくなり，その後の時点では大幅な変化はみられなかった。すべての評価時点で，ベムペド酸群ではプラセボ群より大きな低下が認められた（$p < 0.0001$）（資料番号5.3.5.1-09，Table 14.2.4.2，Table 14.2.4.3，Table 14.2.4.4，及びTable 14.2.4.5参照）。TG，HDL-C，apo A1，FFA，及びLp(a)については，ベムペド酸群で大

幅な変化はみられなかった。

ベースライン時にNCEP ATP-IIIのLDL-C目標値に達していない被験者に対して，治験終了時に目標値に達した被験者の割合を解析した。解析対象の被験者（mITT集団のうち，ベースライン時に目標値に未達の被験者）のWeek 8の到達割合はベムペド酸群では61.8%であり，プラセボ群では目標値に達した被験者はいなかった（$p < 0.0001$）（資料番号5.3.5.1-09，Table 9参照）。

薬物動態の結果：

ベムペド酸及び代謝物ESP15228の血漿中濃度の結果は，過去の試験結果と一致していた。ベムペド酸及びESP15228のトラフ濃度は用量の増加に伴って上昇し，Week 2，4，6，及び8のESP15228濃度は親化合物の濃度の21%～33%であった（資料番号5.3.5.1-09，Table 10及びTable 11参照）。

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.4.9-1に示した。重篤な有害事象一覧表及び重篤な有害事象の叙述は治験総括報告書に示した（資料番号5.3.5.1-09，Listing 16.2.7.2及び16.2.7.6.1章参照）。

表 2.7.6.4.9-1　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Parameter	ETC-1002 (N = 37) n (%)	Placebo (N = 19) n (%)
Total Number of TEAEs	62	42
Subjects with at Least 1 TEAE	26 (70.3)	15 (78.9)
Subjects with at Least 1 Serious TEAE	1 (2.7)	0
Maximum Severity		
Mild	9 (24.3)	7 (36.8)
Moderate	14 (37.8)	7 (36.8)
Severe	3 (8.1)	1 (5.3)
Strongest Relationship to Study Medication		
All AEs		
Not Related	18 (48.6)	11 (57.9)
Related	8 (21.6)	4 (21.1)
Possible	7 (18.9)	3 (15.8)
Probable	0	0
Definite	1 (2.7)	1 (5.3)
Most Extreme Action Taken with Study Medication		
None	21 (56.8)	12 (63.2)
Interruption	0	0
Modification	0	0
Discontinuation	5 (13.5)	3 (15.8)
Most Extreme Outcome		
Resolved	12 (32.4)	10 (52.6)
Resolved with Sequelae	0	0
Not Resolved	14 (37.8)	5 (26.3)
Unknown	0	0
Fatal	0	0

Source: Table 14.3.2.1

＜資料番号5.3.5.1-09：Table 12＞

- ベムペド酸の忍容性は良好であった。有害事象の発現割合は，ベムペド酸群（70.3%）でプラセボ群（78.9%）より低かった。器官別大分類別では，「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合が両群で最も高く，プラセボ群（36.8%）でベムペド酸群（32.4%）より発現割合が高かった（資料番号5.3.5.1-09，Table 13参照）。
- スタチン不耐に特徴的な筋関連有害事象の事後解析を実施した結果，筋関連有害事象の発現割合は，ベムペド酸群で27.0%，プラセボ群で31.6%であった（資料番号5.3.5.1-09，Table 14参照）。
- 副作用の発現割合は，ベムペド酸群で21.6%，プラセボ群で21.1%であった（表 2.7.6.4.9-1参照）。副作用のほぼすべてが「possible」の判定であった。治験薬との関連性が「definite」の判定であった有害事象は，ベムペド酸群の1例での耳鳴及び悪心，並びにプラセボ群の1例での筋力低下であった（資料番号5.3.5.1-09，Appendix 16.2.7.1参照）。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ベムペド酸群で13.5%，プラセボ群で15.8%であった（表 2.7.6.4.9-1参照）。これらの有害事象のうち，投与群を問わず複数の被験者に報告された事象はなかった。治験薬の投与中止に至った「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象は，ベムペド酸群では認められず，すべてがプラセボ群での報告であり，3例に認められた。報告された有害事象は，関節痛，関節硬直，筋肉疲労，筋痙縮，筋緊張，筋力低下，筋骨格痛，及び筋肉痛であった（資料番号5.3.5.1-09，Table 14.3.2.4参照）。
- 本治験で認められた有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。高度の有害事象は，ベムペド酸群の3例及びプラセボ群の1例に認められた（表 2.7.6.4.9-1参照）。ベムペド酸群では，高度の回転性めまい及び浮動性めまいが各1例に認められたほか，高度の心拍数増加及び不安が1例に認められた。プラセボ群では，高度の関節痛及び筋骨格痛が1例に認められた（資料番号5.3.5.1-09，Appendix 16.2.7.1参照）。
- 本治験では死亡例はなかった。本治験で報告された重篤な有害事象は，ベムペド酸群の1例での甲状腺癌のみであった（資料番号5.3.5.1-09，Appendix 16.2.7.1参照）。当該被験者ではDay 15に甲状腺嚢腫が認められていた。この重篤な有害事象は治験薬と関連性なしと判定された。
- 臨床検査の結果は，過去のベムペド酸の臨床試験の結果と一致していた。尿酸及びホモシステインの平均値に軽微な増加が認められ，アルカリホスファターゼの平均値に軽微な低下が認められたことを除き，臨床検査項目に注目すべき変化は認められなかった。ヘモグロビンの軽微な低下も認められ，その低下はベムペド酸群の方が大きかった。ULNの3倍を超える肝機能検査値又はULNの5倍を超えるCK（再検査により確定）はベムペド酸群では認められなかった。その他の安全性評価項目（心電図，バイタルサイン，ウエスト周囲径，足首周囲径，体重，及び身体所見）にベムペド酸群とプラセボ群で注目すべき差は認められなかった。

結論：

第II相試験である本治験では，スタチン不耐の高LDLコレステロール血症患者を対象に，ベム

ペド酸のLDL-C低下作用を評価した。過去の試験で示された顕著なLDL-C低下作用は，本治験の患者集団でも認められた。ベムペド酸の投与（60 mg 1日1回で投与を開始し，Week 2，4，及び6に60 mgずつ増量）により，LDL-Cはベースラインから Week 8までにプラセボ投与より大きな28.7%の低下作用が認められ，統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）。Week 2，4，及び6でも大きな低下作用が認められた。また，ベムペド酸の投与によりhs-CRPも大きく低下した。TG及びHDL-Cについては，顕著な効果は認められず，過去の試験で認められた脂質パラメータの結果と一致していた。ベムペド酸のLDL-C低下作用は，NCEP ATP-IIIのLDL-C目標値に達した被験者の割合がプラセボ群と比較してベムペド酸群で大きく上昇したことからも裏付けられた。

安全性の結果から，ベムペド酸の忍容性は良好であり，用量制限毒性に該当する副作用は認められなかった。本治験の患者集団で特に懸念される「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象は，プラセボ群でベムペド酸群より発現割合が高かった。ベムペド酸群で認められたこれらの有害事象のうち，高度，重篤，又は治験薬の投与中止に至った事象はなかった。筋関連有害事象による治験薬の投与中止は，プラセボ群の3例のみで認められ，ベムペド酸群では認められなかった。スタチン不耐に特徴的な筋関連有害事象の発現割合（事後解析）は，ベムペド酸群で27.0%，プラセボ群で31.6%であった。

臨床検査の結果から，尿酸，ホモシステイン，アルカリホスファターゼ，及びヘモグロビンの平均値に軽微な変化が認められ，ベムペド酸の過去の臨床試験の結果と一致していた。ULNの3倍を超える肝機能検査値又はULNの5倍を超えるCK（再検査により確定）はベムペド酸群では認められなかった。心電図，バイタルサイン，ウエスト周囲径，足首周囲径，及び身体所見の結果に臨床的に重要な傾向は認められず，ベムペド酸群とプラセボ群で注目すべき差は認められなかった。

2.7.6.4.10　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（外国人：1002-003試験，添付資料番号5.3.5.1-10）【参考資料】

2.7.6.4.10.1 試験方法の概略

治験の標題：A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects with Hypercholesterolemia and Either Normal or Elevated Triglycerides

治験実施医療機関：11施設（米国）

治験期間：

最初の被験者の登録日：2010年12月29日

最後の被験者の治験完了日：2011年8月23日

開発のフェーズ：II

目的：

主目的：

- TGが正常な高LDLコレステロール血症患者（Fredrickson分類でIIa型脂質異常症）又はTG上昇を伴う高LDLコレステロール血症患者（Fredrickson分類でIIb型脂質異常症）を対象に，ベムペド酸を12週間投与したときのLDL-C低下作用をプラセボとの比較により評価する。これら2種類の異なるタイプの脂質異常症を対象に，さまざまな用量でベムペド酸を投与したときのLDL-C低下作用を各タイプ内及びタイプ間で評価する。

副次的目的：

- ベムペド酸のTG低下作用を評価する。
- ベムペド酸がその他の脂質パラメータ及び心代謝系バイオマーカーを有益に調節する作用について評価する。
- ベムペド酸の用量反応性を評価する。
- ベムペド酸の安全性及び忍容性を評価する。
- ベムペド酸の血漿中濃度を評価する。

治験方法：

本治験は，多施設共同，無作為化，二重盲検（被験者，治験実施医療機関，治験依頼者），プラセボ対照，並行群間試験であり，3つの期（スクリーニング期，適格性判定期，治療期）で構成された。被験者をTGが正常な集団（150 mg/dL未満）又はTG上昇が認められる集団（150 mg/dL以上）に層別化し，ベムペド酸40 mg群，80 mg群，120 mg群，又はプラセボ群に1:1:1:1の比で無作為に割付けた。治験薬は1日1回12週間投与した。被験者は，Week 2，4，8，及び12に再度来院し，血液検体の採取，有効性の評価，及び安全性モニタリングを受けた。

治験デザインの概略を図 2.7.6.4.10-1に示す。

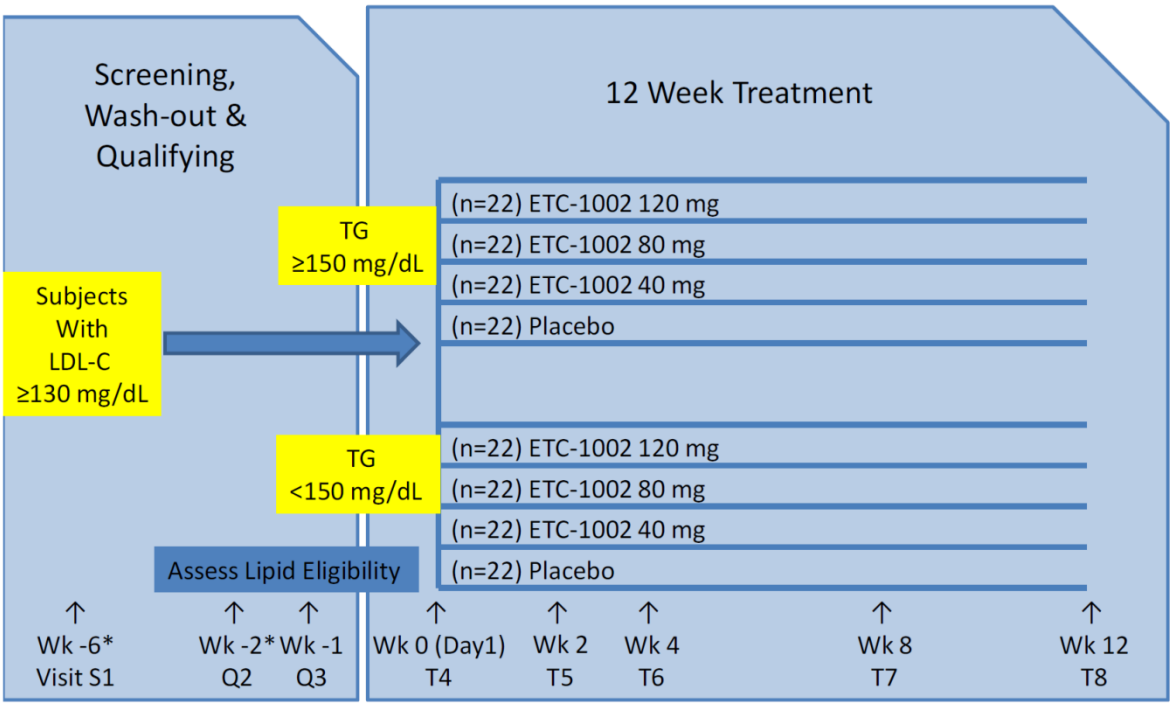


図 2.7.6.4.10-1　　治験デザインの概略

＜資料番号5.3.5.1-10：Figure 1＞

被験者数：

計画時：176例（ベムペド酸40 mg群44例，80 mg群44例，120 mg群44例，プラセボ群44例）

登録例数：177例（ベムペド酸40 mg群45例，80 mg群44例，120 mg群44例，プラセボ群44例）

解析時：

無作為化例数：177例（ベムペド酸40 mg群45例，80 mg群44例，120 mg群44例，プラセボ群44例）

安全性解析対象集団：177例（ベムペド酸40 mg群45例，80 mg群44例，120 mg群44例，プラセボ群44例）

mITT集団：170例（ベムペド酸40 mg群42例，80 mg群44例，120 mg群42例，プラセボ群42例）

評価可能集団：167例（ベムペド酸40 mg群41例，80 mg群43例，120 mg群41例，プラセボ群42例）

PK濃度解析対象集団：126例（ベムペド酸40 mg群40例，80 mg群44例，120 mg群42例，プラセボ群0例）

対象疾患：高LDLコレステロール血症

主要な選択基準及び除外基準：

選択基準：

- 18～80歳の男性及び女性
- 女性の場合は，自然閉経後又は外科的不妊である者

- スクリーニング時のBMIが18～35 kg/m^{2}である者
- Week −2及びWeek −1（すべての脂質改善薬及び栄養補助食品を適切にウォッシュアウトした後）の空腹時LDL-Cの平均算出値が130～220 mg/dLであり，空腹時TGの平均値が400 mg/dL未満である者

除外基準：

1) 以下を含む臨床的に重大な心血管疾患の病歴を有する者
   a) 心筋梗塞，重症又は不安定狭心症，冠動脈形成術，冠動脈バイパス術
   b) 頸動脈，末梢動脈疾患，腹部大動脈瘤
   c) 原因不明の失神又はQT延長症候群
2) 以下を含む臨床的に重大な心血管疾患の合併症を有する者
   a) 非代償性心不全
   b) コントロール不良の高血圧症（5分間の安静後，座位での収縮期血圧の平均値が140 mmHg以上又は拡張期血圧の平均値が95 mmHg以上と定義）
   c) 医学的介入を要する不整脈
   d) 安静時の12誘導心電図でQTcが450 msec超（男性）又は470 msec超（女性），あらゆる頻脈性不整脈，異常Q波，治験責任又は分担医師により臨床的に意義があると判断されたその他のあらゆる異常
3) 糖尿病の病歴を有する者，又は無作為割付前のいずれかの時点で126 mg/dL以上の空腹時血糖が持続的に認められた者
4) Week −6のTSHがULNの1.5倍を超えるコントロール不良の甲状腺機能低下症を有する者
5) 以下を含む肝疾患又は肝機能不全を有する者
   a) Week −1のHBsAgの血清学的検査又はHCV抗体検査が陽性
   b) Week −6のALT又はASTがULNの2倍を超えるか，総ビリルビンがULNの1.5倍超
6) 以下を含む腎機能障害又は腎炎症候群が認められるか，腎炎の病歴を有する者
   a) Week −6のCrCLCG算出値が60 mL/min未満
   b) Week −6に臨床的に意義のある活動性尿沈渣が認められる
7) 薬物の吸収を制限する可能性のある胃腸の症状又は外科的手術歴を有する者
8) Week −6に血液障害又は血液凝固が認められるか，ヘモグロビン値が12.0 g/dL未満の者
9) Week −1でAIDSが認められるか，HIV検査陽性の者
10) 悪性腫瘍（5年を超えて無癌状態の皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌を除く）の病歴を有する者
11) 無作為割付前のいずれかの時点で原因不明のCK増加（ULNの3倍超）が認められる者（最近の外傷，筋肉内注射又は激しい運動などに起因するものではない）。CK増加について許容できる理由を有する患者は，無作為割付前の再検査でCKがULNの3倍以下にならなければならない。
12) 薬物又はアルコール乱用の病歴があり，現在，1週間に14杯を超えるアルコール飲料を摂取しているか，無作為割付前の薬物検査で，常習性の高い薬物が陽性となった者
13) スクリーニング前30日以内に，献血を行った者，複数回の採血を伴う臨床試験に参加した

者，失血の有無にかかわらず大外傷を負った者又は大手術を受けた者

14) スクリーニング前90日以内に，理由を問わず輸血を受けた者
15) Week −2前30日以内に治験薬を使用した者
16) 過去の臨床試験でベムペド酸を使用した者
17) 無作為割付前6週間以内に，脂質改善を目的とした処方薬，非処方薬，又は栄養補助食品を使用した者
18) 患者の安全性又は治験を完了する能力を損なう，又は治験データの解釈を妨げる可能性があると治験責任又は分担医師か治験依頼者のいずれかにより判断された状態を現在有する者
19) 治験実施医療機関の従業員又は契約者

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

被験薬：

- ベムペド酸20 mg及び結晶セルロース100 mgを含有するゼラチンカプセル
- ベムペド酸40 mg及び結晶セルロース80 mgを含有するゼラチンカプセル

対照薬：

- 結晶セルロース120 mgを含有するゼラチンカプセル

用法及び用量：

ベムペド酸40 mg，80 mg，120 mg，又はプラセボを1日1回12週間経口投与した。

投与方法：

朝の空腹時に3カプセルを最大約473 mLの水とともに経口投与した。投与後1時間は絶食を維持した。

投与期間：

脂質改善薬及び栄養補助食品のウォッシュアウト期間を含め，治験期間は最長19週間とした。ウォッシュアウトが行われなかった被験者の治験期間は14～19週間とした。投与期間は12週間であった。

評価基準：

有効性：

主要評価項目：

- LDL-C算出値のベースラインからWeek 12までの変化率

副次的評価項目：

- TG，HDL-C，non-HDL-C，TC，apo B，apo A1，Lp(a)，FFA，NMRを用いて測定したリポ蛋白粒子数，及びhs-CRPのベースラインからWeek 12までの変化率

事後解析：

- インスリン，hs-CRP，血圧，及び体重を含む注目すべきバイオマーカー

薬物動態：

- バリデーションされたLC/MS/MSを用いて測定したベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度

安全性：

有害事象，身体所見，バイタルサイン，体重，足首周り，腹囲，心電図，及び臨床検査

その他の有効性／安全性の評価項目：

- apo C3，インスリン，HbA1c，ホモシステイン，尿中微量アルブミン，及びアディポネクチンのベースラインからWeek 12までの変化率及び変化量

統計手法：

被験者数の設定根拠：

無作為割付前のTGに基づく各TG層の被験者数を1群当たり22例とした場合，LDL-C算出値のベースラインからWeek 12までの変化率について，少なくとも1つのベムペド酸群とプラセボ群の群間差を20%と仮定すると検出力は80%になると予想された。この計算は有意水準5%での両側t-検定に基づいており，共通のSDを21%，被験者の脱落率を10%と仮定した。各TG層の被験者数を1群当たり22例とし，全体の目標被験者数を176例とした。被験者数の算出には，nQuery Advisor® Version 7.0を用いた。

解析対象：

- mITT集団：無作為割付されたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与され，解析対象のパラメータについてベースラインの評価及び少なくとも1つのベースライン後の評価（治験薬投与から2日超経過した後の評価を除く）を受けた被験者。
- 安全性解析対象集団：無作為割付されたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与された被験者。
- PK濃度解析対象集団：無作為割付されたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与され，投与後36時間以内に少なくとも1つの測定可能な濃度が得られた被験者。ベムペド酸とESP15228について，それぞれ別のPK濃度解析対象集団を定義した。
- 評価可能集団：mITT集団の被験者のうち，治験薬を10日間以上投与され，治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者。

有効性：

各TG層内で，ANCOVAモデルを用いて有効性の主要評価項目及び副次的評価項目を解析した。主要モデルでは，治療を因子，ベースライン値を共変量として含めた。Week 12の欠測値は，LOCF法を用いて補完した。統計学的検定は有意水準5%での両側検定とし，多重比較の調整は行わなかった。連続変数については記述統計量（例数，平均値，SD，中央値，最小値，最大値）を算出し，カテゴリカル変数については各カテゴリに該当する被験者数及びその割合を提示した。

薬物動態：

ベムペド酸の血漿中濃度について，用量及び時点ごとに記述統計量を用いて要約した。血漿中濃度データには実測値を用いた。

安全性：

治験薬最終投与後30日までに発現したTEAEの発現割合（例数）を集計した。有害事象名はMedDRA Version 13.1を用いて読替えた。治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definite」，「probable」，「possible」，「not related」の4分類で判定した。「definite」，

「probable」，又は「possible」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。なお，治験薬との関連性が判定されなかった場合「missing」も副作用とした。

2.7.6.4.10.2 試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- 177例が本治験に登録され，治験薬の投与を受けた。このうち，151例（85.3%）が治験を完了し，26例（14.7%）が治験を早期中止した。最も多かった中止理由は有害事象［14例（7.9%）］であった。4群間で被験者の内訳に意義のある差は認められなかった（資料番号5.3.5.1-10，Figure 2参照）。
- 被験者の大部分が白人［152例（安全性解析対象集団の85.9%）］であり，男性［98例（55.4%）］が半数をやや上回った。年齢の範囲は25～78歳で，平均値は57.3歳であった。ヒスパニック系又はラテン系の被験者は少なかった［8例（4.5%）］。BMIの平均値は28.38 kg/m^{2}であり，腹囲の平均値は96.88 cmであった。被験者の約2/3［116例（65.5%）］に飲酒の習慣があり，1週間に平均3.34杯のアルコール飲料を摂取していた。被験者の大部分［122例（68.9%）］は喫煙未経験者であった。男性の割合は，プラセボ群（71%）でベムペド酸群全体（約50%）より高かった。白人の割合は，ベムペド酸120 mg群（93%）でその他の3群（約84%）よりやや高かった。体重，身長，BMI，腹囲，及び足首周りについて群間差は認められなかった。ベースライン時の空腹時のTC，LDL-C算出値，HDL-C，及びTGの平均値は，4群間で同程度であった（資料番号5.3.5.1-10，Table 14.1.2.1参照）。

有効性の結果：

- ベムペド酸投与後のLDL-Cのベースラインから Week 12までの変化率は，プラセボ群と比較して，いずれの用量群でも大きく低下した（$p < 0.0001$）。LDL-Cのベースラインから Week 12までの変化率の最小二乗平均値は，ベムペド酸40 mg群で–17.9%，80 mg群で–25.0%，120 mg群で–26.6%に対し，プラセボ群では–2.1%であった（資料番号5.3.5.1-10，Table 3参照）。
- TGで層別化した各集団（TG正常及びTG上昇）でも，すべての用量群で，プラセボ群と比較してLDL-Cのベースラインからの低下が認められ（$p < 0.05$），2種類の異なるタイプの脂質異常症に対してベムペド酸が有効であることが示された（資料番号5.3.5.1-10，Table 4参照）。
- ベムペド酸を投与後，LDL-Cは早期に改善し，ベースラインとの最大の差はWeek 2で認められた。以降は治療期を通じて，LDL-Cの平均値はWeek 2の水準に維持された（資料番号5.3.5.1-10，Table 14.2.1.2参照）。
- いずれの用量でも，プラセボ群と比較してLDL関連バイオマーカー（non-HDL-C，LDL粒子数，apo B）の低下が認められた（$p < 0.0001$）。同様に，TCについても低下が認められた（$p < 0.0001$）（資料番号5.3.5.1-10，Table 5参照）。
- ベムペド酸投与は，LDL粒子サイズ及びその他の特に注目すべき副次的脂質パラメータに明らかな影響を及ぼさなかった。

薬物動態の結果：

- ベムペド酸のトラフ濃度の平均値はWeek 2で最も高かった。ESP15228のトラフ濃度は，いずれの時点でも親化合物の約20%～30%であった（資料番号5.3.5.1-10，Table 6及びTable 7参照）。

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.4.10-1に示した。重篤な有害事象一覧表及び重篤な有害事象の叙述は治験総括報告書に示した（資料番号5.3.5.1-10，Appendix 16.2.7.2及び14.3.2参照）。

表 2.7.6.4.10-1　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Parameter	40 mg (N = 45)	80 mg (N = 45)	120 mg (N = 44)	Placebo (N = 44)
Total Number of TEAEs	76	75	77	73
Subjects with at Least 1 TEAE	34 (75.6)	32 (72.7)	31 (70.5)	33 (75.0)
Subjects with at Least 1 Serious TEAE	0	0	0	1 (2.3)
Maximum Severity				
Mild	14 (31.1)	12 (27.3)	16 (36.4)	19 (43.2)
Moderate	18 (40.0)	17 (38.6)	10 (22.7)	12 (27.3)
Severe	2 (4.4)	3 (6.8)	5 (11.4)	2 (4.5)
Strongest Relationship to Study Medication				
All AEs				
Not Related	18 (40.0)	16 (36.4)	17 (38.6)	16 (36.4)
Related	16 (35.6)	16 (36.4)	14 (31.8)	17 (38.6)
Possible	12 (26.7)	13 (29.5)	11 (25.0)	11 (25.0)
Probable	4 (8.9)	3 (6.8)	2 (4.5)	6 (13.6)
Definite	0	0	1 (2.3)	0
Most Extreme Action Taken with Study Medication				
None	30 (66.7)	27 (61.4)	27 (61.4)	27 (61.4)
Interruption	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (4.5)
Modification	0	0	0	0
Discontinuation	3 (6.7)	4 (9.1)	3 (6.8)	4 (9.1)
Most Extreme Outcome				
Resolved	27 (60.0)	23 (52.3)	24 (54.5)	21 (47.7)
Resolved with Sequelae	0	0	0	1 (2.3)
Not Resolved	6 (13.3)	9 (20.5)	7 (15.9)	11 (25.0)
Unknown	1 (2.2)	0	0	0
Fatal	0	0	0	0

Source: Table 14.3.2.1

＜資料番号5.3.5.1-10：Table 8＞

- ベムペド酸の忍容性は良好であった。12週間の治療期間中，全体で約3/4の被験者に1件以上のTEAEが認められた（表 2.7.6.4.10-1参照）。最もよく認められた有害事象は，SOC別では「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」，PT別では頭痛及び悪心であっ

た。頭痛及び悪心のいずれもベムペド酸の高用量群で顕著であり，ベムペド酸120 mgでの発現割合はそれぞれ15.9%及び9.1%であった。プラセボ群での発現割合はそれぞれ9.1%及び4.5%であった。ベムペド酸群の被験者の4.4%～6.8%に筋肉痛が発現し，7例中1例が筋肉痛の有害事象により投与中止に至った（資料番号5.3.5.1-10，Table 9及びTable 14.3.2.4参照）。

- 治験責任又は分担医師により治験薬と関連性ありと判定されたTEAEは，各群約1/3の被験者に認められた。ほとんどのTEAEの重症度は軽度又は中等度であったが，ベムペド酸群の10例及びプラセボ群の2例に高度のTEAEが認められた（表 2.7.6.4.10-1参照）。ベムペド酸群の3例（各群1例）に高度の筋痙縮が認められたが，そのほかに2例以上で発現した高度の有害事象はなかった（資料番号5.3.5.1-10，Appendix 16.2.7.1参照）。
- プラセボ群の1例に胸痛の重篤な有害事象が発現したが，1日以内に回復した（資料番号5.3.5.1-10，Appendix 16.2.7.1参照）。有害事象により治験参加を中止した被験者は少なかった（各群7%～9%）（表 2.7.6.4.10-1参照）。臨床検査値について，臨床的に意義のある傾向は認められず，いずれの検査パラメータについてもベースラインと治療完了後で一貫した差は認められなかった。一部の被験者でわずかな尿酸増加が認められたが，これらの被験者では尿酸のベースライン値がULN付近であった。その他の安全性評価項目（心電図，バイタルサイン，腹囲，足首周り，身体所見）にベムペド酸群とプラセボ群で明らかな差は認められなかった。ベムペド酸の用量増加に伴い，ホモシステイン値がわずかに増加し，ヘモグロビン値が減少した（いずれもPPAR関連パラメータ）。

結論：

- 本治験は，完了した最初の第II相試験である。本治験から，TG正常又はTG上昇を伴う高LDLコレステロール血症患者を対象にベムペド酸を12週間投与したとき，LDL-Cが最大27%まで早期かつ大幅に低下することが示された。ベムペド酸のLDL-C低下作用は用量依存的であり，LDL関連パラメータも一貫して低下した。また，LDL-C低下作用は，TGのベースライン値の広範囲で維持され，一部を除きすべての被験者で認められた。TG及びHDL関連パラメータの変化はやや複雑であり，一部のベムペド酸群ではTGがわずかに低下し，HDL関連パラメータは上昇したが，一貫した低下は認められず，用量相関性も認められなかった。有害事象，臨床検査値，及びその他の一般的な安全性パラメータの解析から，本治験の被験者集団でのベムペド酸投与は安全であり，忍容性は良好であることが示された。関連するサブグループを用いた事後解析では，ベムペド酸がhs-CRP，血圧，及び空腹時インスリンも有益に調節する可能性が示唆された。これらの結果から，脂質異常症治療薬としてのベムペド酸の開発継続が支持された。また，その他の心代謝系の危険因子に対する効果についても，さらに検討する価値があることが示唆された。

2.7.6.4.11　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（外国人：1002-008試験，添付資料番号5.3.5.1-11）【参考資料】

2.7.6.4.11.1 試験方法の概略

治験の標題：

A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC-1002, Ezetimibe, and the Combination in Hypercholesterolemic Patients with or without Statin Intolerance

治験実施医療機関：70施設（米国）

治験期間：

最初の被験者の治験開始日：2013年9月16日

最後の被験者の観察完了日：2014年8月7日

開発のフェーズ：II

目的：

主目的：

高LDLコレステロール血症患者（スタチン不耐歴の有無を問わない）を対象に，ベムペド酸を12週間単独投与したときのLDL-C低下作用を，エゼチミブの単独投与との比較により評価する。なお，2用量のベムペド酸のLDL-C低下作用をエゼチミブとの比較により評価する。

副次的目的：

- ベムペド酸を投与したときの用量反応性を評価する。
- ベムペド酸を投与したときの，その他の脂質パラメータ及び心代謝系バイオマーカー（non-HDL-C，HDL-C，apo B，apo A1，TC，TG，LDL，HDL，NMRを用いて測定したVLDL粒子数及びhs-CRP）に対する影響を評価する。
- 高LDLコレステロール血症患者（スタチン不耐歴の有無を問わない）を対象に，ベムペド酸を単独投与，エゼチミブを単独投与，及びベムペド酸とエゼチミブを併用投与したときの安全性，忍容性及び筋関連有害事象の発現割合を評価する。
- ベムペド酸とエゼチミブを併用投与したときのLDL-C低下作用を，エゼチミブの単独投与との比較により評価する。
- ベムペド酸を単独投与，又はベムペド酸とエゼチミブを併用投与したときのベムペド酸及びその活性代謝物ESP15228のPKを，トラフの血漿中濃度から評価する。

治験方法：

本治験は，無作為化，二重盲検，実薬対照，並行群間試験であり，2つの期で構成された。

<u>スクリーニング期</u>

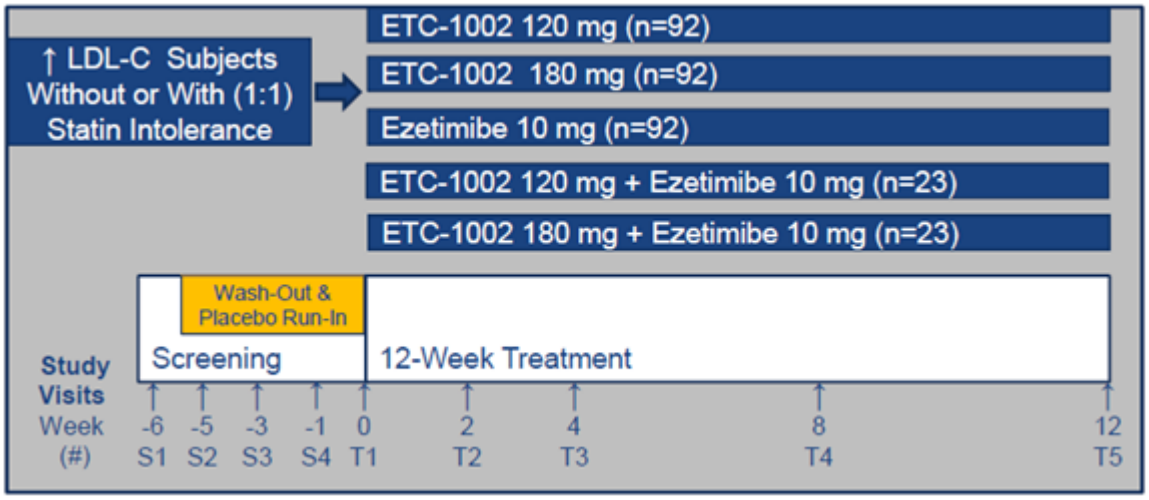
スクリーニング期（ウォッシュアウト及びplacebo run-in期を含む）はWeek −6から開始した。Week −6でスクリーニングを実施した後，適格な被験者はWeek −5に治験実施医療機関に再度来院し，すべての脂質調節薬及びサプリメントのウォッシュアウトと単盲検によるプラセボ投与を開始し，追加のスクリーニング評価を受けた。適格な被験者はWeek −3及びWeek −1に治験実施

医療機関に再度来院し，脂質及び/又はその他の評価を受けた。被験者が脂質に関する組入れ基準を満たさなかった場合は，約1週間後に再度評価することを可能とした。

治療期（12週間）

Placebo run-in期の完了後，被験者349例をスタチン不耐歴により層別化（1:1）し，Week 0に4:4:4:1:1の比で5つの投与群（ベムペド酸120 mg群，ベムペド酸180 mg群，エゼチミブ10 mg群，ベムペド酸120 mg＋ エゼチミブ10 mg群，又はベムペド酸180 mg＋ エゼチミブ10 mg群）のいずれかに無作為に割付け，治験薬を1日1回12週間投与した。1つの群への組入れが完了した後は，完了していないほかの群に対してのみ無作為割付を継続した。無作為割付けされた被験者は，Week 2，Week 4，Week 8及びWeek 12に治験実施医療機関に再度来院した。

治験デザインの概略を図 2.7.6.4.11-1に示す。



Represents planned enrollment.

Source: Study protocol (Appendix 16.1.1)

図 2.7.6.4.11-1　　治験デザインの概略

＜資料番号5.3.5.1-11：Figure 1＞

被験者数：

目標被験者数：322例（ベムペド酸120 mg群，ベムペド酸180 mg群及びエゼチミブ10 mg群に各92例，ベムペド酸120 mg＋ エゼチミブ10 mg群及びベムペド酸180 mg＋ エゼチミブ10 mg群に各23例）

無作為化例数：349例

完了例数，中止例数：309例，40例

解析対象例数：

安全性解析対象集団：348例

ベムペド酸120 mg群99例，ベムペド酸180 mg群100例，エゼチミブ10 mg群99例，ベムペド酸120 mg＋ エゼチミブ10 mg群26例，ベムペド酸180 mg＋ エゼチミブ10 mg群24例

mITT集団：340例

ベムペド酸120 mg群97例，ベムペド酸180 mg群99例，エゼチミブ10 mg群98例，ベムペド

酸120 mg + エゼチミブ10 mg群24例，ベムペド酸180 mg + エゼチミブ10 mg群22例

対象疾患：高LDLコレステロール血症

主な選択基準：

- 男性及び女性（女性は，自然閉経後又は外科的不妊である者）。
- Week −6時の年齢が18歳以上80歳以下の者。
- スタチン不耐（該当する患者のみ）は，疼痛，痛み，脱力，痙攣などの骨格筋関連症状（肉離れ又は外傷による症状以外）がスタチン治療中に発現したか増悪し，スタチン治療の中止後に症状が消失したことに基づいて，少なくとも2種類のスタチンに不耐であると患者が報告した場合と定義した。少なくとも2種類のスタチンに不耐である場合とは，以下の基準を満たした場合とした。
  - 1種類のスタチンで，以下に示す承認された最低1日用量が耐容できない。
    承認された最低1日用量：ロスバスタチン5 mg，アトルバスタチン10 mg，シンバスタチン10 mg，ロバスタチン20 mg，プラバスタチン40 mg，フルバスタチン40 mg，又はピタバスタチン2 mg。
    ［承認された最低1日用量未満のスタチンによる治療（すなわち，数日間隔/間欠投与であり，平均1日用量が承認された最低1日用量未満であった場合）は，1種類のスタチンの承認された最低1日用量が耐容できないものとみなした。］
  - その他のスタチンが用量を問わず耐容できない。

  上記の基準を満たさない場合は，スタチン耐容とみなした。
- すべての脂質調整薬をウォッシュアウトした患者の場合，Week −1時の空腹時LDL-Cの算出値が130 mg/dL以上220 mg/dL以下である者。
  ［脂質調整薬をウォッシュアウトしなかった患者の場合，次の来院に移行するためにWeek −6時のLDL-Cが100 mg/dL以上であることが必要であった。］
- Week −1時の空腹時TG値が400 mg/dL以下である者。
  ［ただし，すべての患者で，次の来院に移行するためにWeek −6時のTGが500 mg/dL以下であることが必要であった。］
- Week −6時のBMIが18～45 kg/m^{2}の者。

主な除外基準：

- 肉離れ，外傷，又はその他の明らかに治験薬以外の原因によるものを除き，スクリーニング期間中のいずれかの時点で筋関連有害事象が新規に発現又は悪化した者。
- 過去12ヵ月以内の臨床的に重大かつ不安定な心血管疾患の既往を有する者。
- コトロール不良の2型糖尿病を有する者。
- コントロール不良の高血圧を有する者。
- スクリーニング期間中の単盲検プラセボ投与で，持続的にコンプライアンス不良であった者（予定された用量の80%未満）。

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

被験薬：

- 20 mgのベムペド酸を含有するカプセル
- 40 mgのベムペド酸を含有するカプセル

対照薬：

- 10 mgのエゼチミブを含有するカプセル（エゼチミブ10 mg錠をオーバーカプセル化）
- プラセボカプセル

用法及び用量：

Placebo run-in期では，プラセボを1日1回5週間投与した。

治療期では，以下のいずれかを1日1回12週間投与した。

- 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

投与方法：

一晩絶食した後，朝に6カプセルを経口投与した。

投与期間：5週間（placebo run-in期）及び12週間（治療期）

評価項目：

有効性：

主要評価項目：

LDL-C算出値のベースラインからWeek 12までの変化率を主要評価項目とし，ベムペド酸の単独投与とエゼチミブの単独投与を比較した。LDL-Cのベースラインは，Week −1とWeek 0の平均値と定義した。

副次的評価項目：

- TG，HDL-C，non-HDL-C，TC，apo B，apo A1，LDL，HDL，NMRを用いて測定したVLDL粒子数及びhs-CRPのベースラインからWeek 12までの変化率
  （注：TG，HDL-C，non-HDL-C及びTCについては，ベースラインはWeek −1とWeek 0の平均値と定義した。その他のすべての脂質パラメータ及びバイオマーカーについては，ベースラインは治験薬初回投与前の最後の値と定義した。）
- ベムペド酸とLDL-C（算出値）のベースラインからWeek 12までの変化率の用量反応関係

薬物動態：

ベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度をPKの評価項目とした。

安全性：

有害事象（筋関連有害事象を含む），身体所見，バイタルサイン，心電図，体重，足首周り及

び腹囲，及び臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査）

統計手法：

被験者数の設定根拠：

各単独投与群の被験者数を92例とした場合，少なくとも1つのベムペド酸単独投与群とエゼチミブ単独投与群の間でLDL-C（算出値）のベースラインからWeek 12までの変化率に10%の差を仮定すると検出力は90%になると予想された。この計算では，有意水準5%での両側t-検定に基づき，共通のSDをスタチン耐容の被験者で15%，スタチン不耐の被験者で22%と仮定し，脱落率を15%と仮定した。各単独投与群の被験者数を92例，各併用投与群の被験者数を23例とし，全体の予定被験者数を322例とした。

解析対象：

- mITT集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与され，ベースラインの評価及び少なくとも1つのベースライン後の評価（治験薬投与から2日以上経過した後の評価を除く）を受けた被験者。mITT集団を有効性評価のための主要解析対象集団とした。mITT集団の被験者は，実際の治療にかかわらず，無作為割付けされた投与群に含めた。解析する評価項目別に，異なる被験者構成のmITT集団を設定した。
- 安全性解析対象集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与された被験者。安全性解析対象集団を治験薬の曝露状況及び安全性の主要解析対象集団とした。安全性解析対象集団の被験者は，無作為割付けされた治療にかかわらず，実際の投与群に含めた。
- PK濃度解析対象集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与され，投与後18～36時間の間に少なくとも1つの評価可能な血漿中濃度値が得られた被験者。ベムペド酸とESP15228について，それぞれ別のPK濃度解析対象集団を定義した。PK濃度解析対象集団の被験者は，無作為割付けされた治療にかかわらず，実際の投与群に含めた。

有効性：

有効性の主要評価項目は，LDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率とした。Week 12のLDL-Cの欠測値は，LOCF法を用いて補完した。mITT集団における有効性の主要評価項目はANCOVAモデルを用いて解析し，各用量のベムペド酸単独投与群とエゼチミブ単独投与群を比較した。主要モデルでは，治療とスタチン不耐歴を因子，ベースライン値を共変量として含めた。

有効性の副次的評価項目（その他の脂質パラメータ及び心代謝系バイオマーカーのベースラインからWeek 12までの変化率を含む）は，主要評価項目と同様に解析した。正規性からの著しい逸脱が認められた場合はノンパラメトリック解析（Wilcoxon順位和検定）を実施し，一部の副次的評価項目について中央値を示した。

主要評価項目及び副次的評価項目の統計学的検定は有意水準5%の両側検定とし，多重比較の調整は行わなかった。

薬物動態：

ベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度は，記述統計量を用いて，投与群別及び評価時点別に要

約した。
安全性：
安全性データ（有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図，体重，足首周り及び腹囲）について記述統計量を用いて要約し，臨床的に意味のある結果の有無を確認した。有害事象名はMedDRA Version 16.0を用いて読替えた。有害事象と治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definite」，「probable」，「possible」，「not related」の4分類で判定した。「definite」，「probable」又は「possible」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。なお，治験薬との関連性が判定されなかった場合も副作用とした。

2.7.6.4.11.2 試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- スクリーニングされた被験者は計690例で，そのうち341例は無作為割付け前に治験を中止した（資料番号5.3.5.1-11，Table 3参照）。349例が4:4:4:1:1の比で5つの投与群のいずれかに無作為に割付けられた。これらの被験者のうち，309例（88.5%）は治験を完了し，40例（11.5%）は治験を早期中止した（資料番号5.3.5.1-11，Table 4参照）。
- 安全性解析対象集団には348例が採用された。主要評価項目（LDL-Cのベースラインから Week 12までの変化率）に対するmITT集団には340例が採用された。PK濃度解析対象集団（ベムペド酸）及びPK濃度解析対象集団（ESP15228）には，各244例が採用された（資料番号5.3.5.1-11，Table 7参照）。
- 安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性は投与群間で類似していた。被験者の性別は，348例中166例（47.7%）が男性，182例（52.3%）が女性であった。年齢の平均値は59.6歳であった。被験者の大部分は白人/コーカシアン（90.2%）で，ヒスパニック系/ラテン系以外（89.4%）であった。ベースライン時の体重の平均値は87.0 kg，BMIの平均値は30.3 kg/m^2，腹囲の平均値は101.4 cmであった。ベースライン時のLDL-Cの平均値は164.6 mg/dLであった（資料番号5.3.5.1-11，Table 8参照）。

有効性の結果：

- LDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率に関して，全ベムペド酸投与群（ベムペド酸120 mg群，ベムペド酸180 mg群，ベムペド酸120 mg + エゼチミブ10 mg群，及びベムペド酸180 mg + エゼチミブ10 mg群）でエゼチミブ単独投与群（エゼチミブ10 mg群）と比較して臨床的に意味のあるベネフィットが示された。
- LDL-Cの低下は全投与群でWeek 2までに認められ，試験期間中はそのまま持続していた。LDL-Cの平均値には，全ベムペド酸投与群（ベムペド酸120 mg群，ベムペド酸180 mg群，ベムペド酸120 mg + エゼチミブ10 mg群，及びベムペド酸180 mg + エゼチミブ10 mg群）で，エゼチミブ単独投与群（エゼチミブ10 mg群）よりも大きな低下が認められた。LDL-Cの低下が最も大きかったのはベムペド酸（120 mg又は180 mg）とエゼチミブ（10 mg）の併用投与群であり，併用投与による全体的なLDL-C低下作用はおおむね相加的であると考えられた。
- LDL-CのベースラインからWeek 12までの変化率の最小二乗平均値は，ベムペド酸120 mg

群−27.47%，ベムペド酸180 mg群−30.13%，エゼチミブ10 mg群−21.22%，ベムペド酸120 mg + エゼチミブ10 mg群−43.08%，ベムペド酸180 mg + エゼチミブ10 mg群−47.70%であった（資料番号5.3.5.1-11，Table 17参照）。

- LDL-Cのベースライン からWeek 12までの変化率の最小二乗平均値に関する各ベムペド酸投与群とエゼチミブ単独投与群との差は以下のとおりであった：ベムペド酸120 mg群−6.25%（p = 0.0008），ベムペド酸180 mg群−8.91%（p < 0.0001），ベムペド酸120 mg + エゼチミブ10 mg群−21.86%（p < 0.0001），ベムペド酸180 mg + エゼチミブ10 mg群−26.48%（p < 0.0001）（資料番号5.3.5.1-11，Table 17参照）。
- Week 12のhs-CRPの中央値には，全投与群でベースラインからの低下が認められた。hs-CRPの低下は，エゼチミブ単独投与群と比較してベムペド酸投与群で大きかった。hs-CRPのベースライン からWeek 12までの変化率の中央値は，ベムペド酸120 mg群−30.10%，ベムペド酸180 mg群−40.20%，エゼチミブ10 mg群−10.45%，ベムペド酸120 mg + エゼチミブ10 mg群−38.10%，ベムペド酸180 mg + エゼチミブ10 mg群−25.60%であった（資料番号5.3.5.1-11，Table 18参照）。
- 副次的評価項目であるhs-CRPについては，ベムペド酸120 mg + エゼチミブ10 mg群を除くすべてのベムペド酸投与群で，エゼチミブ単独投与群よりも大きな低下が認められた。hs-CRPのベースライン からWeek 12までの変化率の中央値に関する各ベムペド酸投与群とエゼチミブ単独投与群との差は以下のとおりであった：ベムペド酸120 mg群−19.60%（p = 0.0047），ベムペド酸180 mg群−25.00%（p = 0.0002），ベムペド酸120 mg + エゼチミブ10 mg群−20.00%（p = 0.1167），ベムペド酸180 mg + エゼチミブ10 mg群−23.10%（p = 0.0164）（資料番号5.3.5.1-11，Table 18参照）。
- 全体として，副次的評価項目の脂質パラメータであるTC，apo B，non-HDL-C及びLDL粒子数の解析結果は，主要評価項目であるLDL-Cの解析結果を支持するものであった。これらの各パラメータに関して，すべてのベムペド酸投与群でエゼチミブ単独投与群よりも大きな低下が認められた。TG及びVLDL粒子数にはベムペド酸投与による明らかな影響は認められず，ベムペド酸投与群でエゼチミブ単独投与群よりも大きな低下は認められなかった。
- 高比重リポ蛋白のパラメータであるapo A1，HDL粒子数及びHDL-Cについても評価した。ベムペド酸投与ではapo A1のわずかな低下が認められ，エゼチミブ投与ではapo A1のわずかな上昇が認められた。HDL粒子数はすべての投与群でベースラインからわずかに上昇した。HDL-Cについては，ベムペド酸投与でわずかながら低下が認められたが，エゼチミブの単独投与ではわずかな上昇が認められた。全体的な解析結果から，これらのパラメータに明らかな影響は認められなかった。

薬物動態の結果：

- ベムペド酸及びその代謝物ESP15228の血漿中濃度には，過去の臨床試験で観察された結果との一貫性が認められた。ベムペド酸及びESP15228のトラフの血漿中濃度は，エゼチミブ併用時とエゼチミブ非併用時で類似していた。ベムペド酸の血漿中濃度は，ベムペド酸

180 mg群と比較してベムペド酸180 mg + エゼチミブ10 mg群でわずかに高かったが，その差は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.4.11-1に示した。死亡一覧表，その他の重篤な有害事象一覧表，死亡例及び重篤な有害事象の叙述は治験総括報告書に示した（資料番号5.3.5.1-11，Listing 16.2.7.4，Listing 16.2.7.2，14.3.3.1章及び14.3.3.2章参照）。

表 2.7.6.4.11-1　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	ETC-1002 120 mg (N = 99) n (%)	ETC-1002 180 mg (N = 100) n (%)	Ezetimibe 10 mg (N = 99) n (%)	ETC-1002 120 mg + ezetimibe 10 mg (N = 26) n (%)	ETC-1002 180 mg + ezetimibe 10 mg (N = 24) n (%)
Total number of AEs	101	109	103	32	34
Patients with AEs	50 (50.5)	55 (55.0)	53 (53.5)	14 (53.8)	17 (70.8)
Patients with SAEs	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with AEs by highest severity					
Mild	26 (26.3)	32 (32.0)	27 (27.3)	8 (30.8)	10 (41.7)
Moderate	20 (20.2)	20 (20.0)	25 (25.3)	5 (19.2)	7 (29.2)
Severe	4 (4.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
Patients with AEs by most extreme action taken in regard to study drug					
Not applicable	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
None	44 (44.4)	44 (44.0)	44 (44.4)	11 (42.3)	15 (62.5)
Interruption	2 (2.0)	5 (5.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
Discontinuation	3 (3.0)	6 (6.0)	8 (8.1)	2 (7.7)	1 (4.2)
Patients with AEs by most extreme outcome					
Resolved	28 (28.3)	38 (38.0)	30 (30.3)	9 (34.6)	9 (37.5)
Resolved with sequelae	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
Not resolved	21 (21.2)	17 (17.0)	23 (23.2)	4 (15.4)	8 (33.3)
Fatal	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with AEs by strongest relationship to study drug [a]					
Not related	37 (37.4)	37 (37.0)	34 (34.3)	9 (34.6)	7 (29.2)
Related	13 (13.1)	18 (18.0)	19 (19.2)	5 (19.2)	10 (41.7)
Possible	13 (13.1)	12 (12.0)	15 (15.2)	4 (15.4)	9 (37.5)
Probable	0 (0.0)	3 (3.0)	2 (2.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
Definite	0 (0.0)	3 (3.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (4.2)

% = n/N × 100

Table includes TEAEs defined as AEs that began or worsened in severity after the first dose of study drug, occurring up to 30 days after the last dose of study drug. Patients are counted only once in a row.

N is the number of patients in the Safety Population.

[a] Adverse events were considered “related” if relationship to study drug was recorded as Possible, Probable, or Definite, or

if relationship to study drug was not recorded.

Source: Post-text Table 14.3.1.1.1
＜資料番号5.3.5.1-11：Table 37＞

- ベムペド酸120 mg及び180 mgの単独投与又はエゼチミブ10 mgとの併用投与は安全で，忍容性も良好であった。全体的に，有害事象の発現割合はベムペド酸単独投与群（ベムペド酸120 mg群及びベムペド酸180 mg群）とエゼチミブ単独投与群（エゼチミブ10 mg群）で類似していた。有害事象の発現割合は2つの併用投与群（ベムペド酸120 mg + エゼチミブ10 mg群及びベムペド酸180 mg + エゼチミブ10 mg群）の間でもおおむね類似していたが，ベムペド酸180 mg + エゼチミブ10 mg群ではエゼチミブ10 mg群と比較してわずかに高かった（表 2.7.6.4.11-1参照）。
- 副作用の発現割合はベムペド酸120 mg群（13.1%）で最も低く，ベムペド酸180 mg群（18.0%），エゼチミブ10 mg群（19.2%）及びベムペド酸120 mg + エゼチミブ10 mg群（19.2%）の間では同程度であり，ベムペド酸180 mg + エゼチミブ10 mg群（41.7%）で最も高かった（資料番号5.3.5.1-11，Table 39参照）。
- 筋関連有害事象は計31例に認められた。単独投与群の間では，筋関連有害事象の発現割合は，ベムペド酸120 mg群（8.1%）又はベムペド酸180 mg群（6.0%）よりもエゼチミブ10 mg群（12.1%）で高かった。全体で最もよくみられた筋関連有害事象は筋肉痛であった（資料番号5.3.5.1-11，Table 40参照）。スタチン不耐歴の有無によるサブグループ間では，筋関連有害事象の発現割合は，スタチン耐容の被験者よりもスタチン不耐の被験者のほうが高かった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は20例に認められた（資料番号5.3.5.1-11，Table 44参照）。
- ベムペド酸120 mg群の1例に死亡に至った有害事象（原因不明の突然死）が認められた。治験薬との関連性は，時間的な関連性を否定できないことから治験責任又は分担医師により「possible」と判断された（資料番号5.3.5.1-11，Listing 16.2.7.4及び14.3.3.1章参照）。
- 試験期間中，重篤な有害事象は4例に4件認められた。重篤な有害事象のうち，前述の突然死を除く3件（血胸，再発性膵炎及び一過性脳虚血発作）の治験薬との関連性は治験責任又は分担医師により「not related」と判断され，これらの重篤な有害事象により治験を中止した被験者はいなかった（資料番号5.3.5.1-11，Listing 16.2.7.2及び14.3.3.2章参照）。
- ベムペド酸投与群では，尿酸の平均値にわずかな増加が認められ，ヘモグロビンの平均値にわずかな減少が認められた。
- ベムペド酸180 mg群の2例に治験薬の投与中止に至った肝機能検査異常（ULNの3倍を超えるALT及びASTの増加）が認められた。ベムペド酸120 mg群の1例に肝酵素上昇（ALT及びASTの増加）が認められ，アラート基準には該当しなかったものの当該被験者は治験薬の投与を中止した（資料番号5.3.5.1-11，Table 44参照）。
- 治験薬の投与中止には至らなかったが治験責任又は分担医師により治験薬との関連性が「possible」又は「probable」と判断された臨床検査値異常は，ベムペド酸120 mg群，ベム

ペド酸120 mg + エゼチミブ10 mg群，及びエゼチミブ10 mg群に認められた。

- ベムペド酸120 mg群の1例では，最終来院時にULNの3倍を超えるALT値が認められたが，フォローアップ期間中に徐々に減少した。
- ベムペド酸120 mg + エゼチミブ10 mg群の1例では，最終来院時にULNの3倍を超えるALT値及びAST値が認められたが，フォローアップ期間中に徐々に減少した。
- エゼチミブ10 mg群の1例では，ULNの3倍を超えるAST値が認められたが，フォローアップ期間中に減少が確認された。
- ベムペド酸120 mg + エゼチミブ10 mg群の1例では，最終来院時にULNの10倍を超えるCK値が認められたが，フォローアップ期間中に減少が確認された。

- 全体として，臨床検査値の変化や異常に臨床的に意味のある用量に関連した傾向は認められなかった。ベースラインからWeek 12までに，臨床的に意味のある安全性上の所見や，バイタルサイン，身体所見，心電図又は腹囲の平均変化量に関する投与群間差は認められなかった。

結論：

第II相試験である本治験の主目的は，高LDLコレステロール血症患者（スタチン不耐歴の有無を問わない）を対象にベムペド酸を12週間単独投与したときのLDL-C低下作用を，エゼチミブの単独投与との比較により評価することであった。2用量のベムペド酸（120及び180 mg）によるLDL-C低下作用をエゼチミブとの比較により評価した。副次的目的として，ベムペド酸（120及び180 mg）とエゼチミブ（10 mg）を併用投与したときのLDL-C低下作用についても，エゼチミブの単独投与との比較により評価した。本治験から得られた結果を以下に示した。

- ベムペド酸は120 mgと180 mgの両用量でエゼチミブ10 mgに対して優れたLDL-C低下作用を示し，ベムペド酸の単独投与により最大30%のLDL-C低下作用が認められたことから，本治験の主目的が達成された。また，ベムペド酸120 mg及び180 mgの両用量で，副次的評価項目であるhs-CRPやその他の脂質パラメータ及びバイオマーカーについても改善が認められた。特に，副次的評価項目の脂質パラメータであるTC，apo B，non-HDL-C及びLDL粒子数についての解析は，主要評価項目であるLDL-Cで得られた結果を支持するものであった。
- 本治験では，ベムペド酸 + エゼチミブ併用投与によるLDL-C低下作用がエゼチミブ単独投与を上回ることを示すという副次的目的が達成された。両併用投与群（ベムペド酸120 mg + エゼチミブ10 mg群及びベムペド酸180 mg + エゼチミブ10 mg群）でエゼチミブ単独投与群（エゼチミブ10 mg群）を上回るLDL-Cの低下が認められ，ベムペド酸180 mg + エゼチミブ10 mg群で認められたLDL-Cの低下は最大48%であった。ベムペド酸とエゼチミブを併用投与したときのLDL-C低下作用はほぼ相加的であった。
- 本治験の安全性データから，ベムペド酸の投与はエゼチミブの単独投与と同様に安全で，忍容性も良好であると考えられた。筋関連有害事象の発現割合は，ベムペド酸を投与した被験者（スタチン不耐歴がある被験者を含む）とエゼチミブを投与した被験者で類似していた。

- 本治験の有効性及び安全性の結果から，ベムペド酸120 mg及び180 mgの良好なベネフィット/リスクプロファイルが示された。ベムペド酸は、スタチン不耐歴がある患者を含む高LDLコレステロール血症患者でエゼチミブよりも大きなLDL-C低下作用を示し，ベムペド酸の忍容性プロファイルはエゼチミブと同様であった。ベムペド酸 + エゼチミブ併用投与の有用性については，今後さらに検討する必要があると考えられた。

2.7.6.4.12　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（外国人：1002-038試験，添付資料番号5.3.5.1-12）【参考資料】

2.7.6.4.12.1 試験方法の概略

治験の標題：

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Triplet Therapy with Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg, Ezetimibe 10 mg, and Atorvastatin 20 mg in Patients with Elevated LDL-C

治験実施医療機関：14施設（米国）

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2017年3月6日

最後の被験者の観察完了日：2017年6月1日

開発のフェーズ：II

目的：

主目的：

高LDLコレステロール血症患者を対象に，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）を1日1回6週間実施したときのLDL-C低下作用をプラセボとの比較により評価する。

副次的目的：

- 3剤併用療法のnon-HDL-C，TC，apo B，hs-CRP，TG及びHDL-Cに対する影響をプラセボとの比較により評価する。
- 3剤併用療法を実施したときLDL-C 70 mg/dL未満を達成した被験者の割合をプラセボとの比較により評価する。
- 3剤併用療法を実施したとき50%以上のLDL-C低下を達成した被験者の割合をプラセボとの比較により評価する。
- 3剤併用療法の安全性及び忍容性をプラセボとの比較により評価する。

治験方法：

本治験は，第II相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験であり，2つの期（スクリーニング期及び二重盲検治療期）で構成された。

<u>スクリーニング期（6週間）</u>

被験者はWeek −6にスクリーニングを受けた。適格な被験者は無作為割付けの少なくとも5週間前から，すべてのLDL-C低下薬及び栄養補助食品のウォッシュアウトを開始した。被験者はWeek −1に治験実施医療機関に再度来院し，脂質及び/又はその他の評価を受けた。スクリーニング期間中のいずれかの時点で無作為割付けに不適格と判断された被験者には治験実施医療機関の担当者がその旨を通知し，当該被験者をスクリーニング脱落例とみなした。

<u>二重盲検治療期（6週間）</u>

Week 0に，適格な被験者を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）又はプラセボの1日1回6週間投与に2:1の比で無作為に割付けた。無作為割付けされた被験者はWeek 3及びWeek 6に治験実施医療機関に再度来院し，治験実施計画書に規定された観察及び検査を受けた。

治験デザインの概略を図 2.7.6.4.12-1に示す。

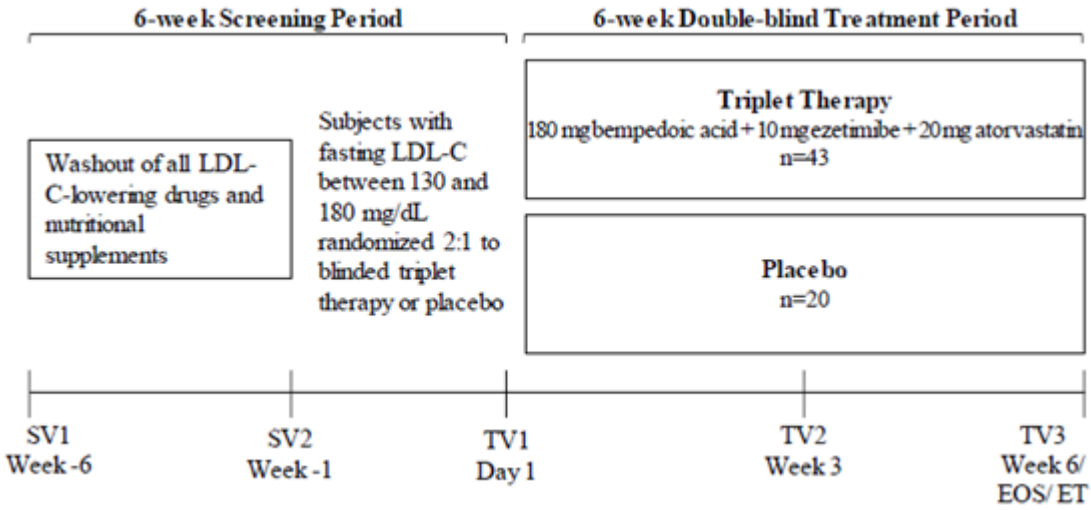


図 2.7.6.4.12-1　　治験デザインの概略

＜資料番号5.3.5.1-12：Figure 1＞

被験者数：

目標被験者数：60例（3剤併用療法群40例，プラセボ群20例）

解析対象例数：

安全性解析対象集団：63例（3剤併用療法群43例，プラセボ群20例）

mITT集団：61例（3剤併用療法群41例，プラセボ群20例）

対象疾患：高LDLコレステロール血症

主な選択基準：

- 同意文書に署名した成人の男性及び女性（年齢18歳以上又は実施国の法律に基づく法定成人年齢のいずれか高い方）。
- 臨床的に安定しており，すべてのLDL-C低下薬及び栄養補助食品のウォッシュアウトを12週間（1週間の延長の可能性あり）実施可能であると治験責任又は分担医師が判断した者。
- すべてのLDL-C低下薬及び栄養補助食品のウォッシュアウトした後，Week −1時の空腹時LDL-Cの算出値が130～189 mg/dLである者。

主な除外基準：

- 無作為割付け前の5週間以内にLDL-C低下薬及び/又は栄養補助食品を使用した者。
- 臨床的に重大な心血管疾患の病歴を有する者。

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

被験薬：

- 180 mgのベムペド酸を含有するフィルムコート錠
- オーバーカプセル化したエゼチミブ10 mg錠
- オーバーカプセル化したアトルバスタチン20 mg錠

対照薬：

- ベムペド酸錠に対応するプラセボ
- オーバーカプセル化したエゼチミブ10 mg錠又はアトルバスタチン20 mg錠に対応するプラセボ

用法及び用量：

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）又はプラセボ投与を1日1回6週間実施した。

投与方法：

食事の有無にかかわらず，1日1回経口投与した。

投与期間：6週間

評価項目：

有効性：

主要評価項目：

LDL-CのベースラインからWeek 6までの変化率を主要評価項目とした。LDL-Cのベースラインは，Week −1の値とDay 1/Week 0の投与前値の平均値と定義した。LDL-Cは算出値としたが，TGが400 mg/dL超又はLDL-Cが50 mg/dL未満の場合は直接法による測定値を用いた。

副次的評価項目：

- non-HDL-C，TC，apo B，hs-CRP，TG及びHDL-CのベースラインからWeek 6までの変化率
- Week 6のLDL-Cが70 mg/dL未満である被験者の割合
- Week 6のLDL-Cにベースラインから50%以上の低下が認められた被験者の割合

安全性：

有害事象，バイタルサイン，身体所見，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査）及び併用薬

統計手法：

被験者数の設定根拠：

3剤併用療法群に40例，プラセボ群に20例を無作為割付けした場合，LDL-C（算出値）のベースラインからWeek 6までの変化率について25%の群間差を仮定すると検出力は90%になると予想された。この計算は有意水準5%での両側t-検定に基づいており，共通のSDを26%，被験者の脱落率を10%と仮定した。

解析対象：

- mITT集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与され，ベー

スライン時の評価及び1つ以上のベースライン後の評価（治験薬投与後2日以上経過した後に実施した評価を除く）を受けた被験者。すべての有効性解析にmITT集団を用いた。

- 安全性解析対象集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与された被験者。すべての安全性データの要約に安全性解析対象集団を用いた。安全性解析対象集団の被験者は，無作為割付けされた治療にかかわらず，実際の投与群に含めた。

有効性：

主要評価項目

主要評価項目に関する3剤併用療法とプラセボの比較は，mITT集団を用いて，投与群を因子，ベースラインのLDL-Cを共変量としたANCOVAモデルにより実施した。各投与群の最小二乗平均値と標準誤差，及びプラセボ群との群間差の最小二乗平均値とその95% CI及び関連するp値を算出した。主要評価項目の統計的検定は有意水準5%での両側検定とした。主要評価項目の欠測データは，LOCF法を用いて補完した（ベースライン後の値のみを補完に用いた）。

副次的評価項目

副次的評価項目の解析には主要評価項目と同様の方法を用いた。統計的検定は有意水準5%での両側検定とし，多重比較の調整は実施しなかった。すべてのp値は記述的なものとみなした。正規性からの著しい逸脱が認められた場合はノンパラメトリック解析（Wilcoxon順位和検定）を実施し，一部の副次的評価項目について中央値を示した。

安全性：

安全性の解析は，安全性解析対象集団を用いて実施した。すべての安全性評価項目について，記述統計量を用いて要約した。有害事象名はMedDRA Version 19.1を用いて読替えた。有害事象と治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definite」，「probable」，「possible」，「unlikely」，「not related」の5分類で判定した。「definite」，「probable」又は「possible」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。

2.7.6.4.12.2 試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- スクリーニングを受けた被験者は104例で，そのうち63例が3剤併用療法群（43例）又はプラセボ群（20例）に無作為に割付けられた。大部分の被験者が，治験を完了（98.4%）又は治験薬投与を完了した（93.7%）。治験を中止した被験者は1例（1.6%）［3剤併用療法群0例，プラセボ群1例（5.0%）］であり，プラセボ群の1例は本治験の最終来院（Week 6）前に治験を中止したが，その他の規定来院及び治験薬投与を完了した。治験薬投与を中止した被験者は3剤併用療法群3例（7.0%），プラセボ群1例（5.0%）であった（資料番号5.3.5.1-12，Table 4参照）。
- 被験者の性別は，23例（36.5%）が男性，40例（63.5%）が女性であった。年齢の平均値（範囲）は61.2（20～87）歳であった。人種は，白人が50例（79.4%），黒人又はアフリカ系アメリカ人が10例（15.9%），アジア人が2例（3.2%），アメリカインディアン又はアラスカ先住民が1例（1.6%）であった。民族は，ヒスパニック系/ラテン系以外が62例（98.4%），ヒスパニック系/ラテン系が1例（1.6%）であった（資料番号5.3.5.1-12,

Table 5参照）。

- ベースラインのLDL-Cの平均値（SD）は154.80（16.609）mg/dLであった（資料番号5.3.5.1-12，Table 6参照）。

有効性の結果：

- 主要評価項目の解析結果では，Week 6のLDL-Cのベースラインからの低下は，プラセボ群よりも3剤併用療法群（ベムペド酸180 mg＋ エゼチミブ10 mg＋ アトルバスタチン20 mg）で有意に大きかった（$p < 0.001$）（資料番号5.3.5.1-12，Table 9参照）。
- 副次的評価項目の解析結果では，Week 6のnon-HDL-C，TC，TG，apo B及びhs-CRPのベースラインからの低下は，プラセボ群よりも3剤併用療法群で大きかった（いずれも$p < 0.001$）（資料番号5.3.5.1-12，Table 11参照）。
- 副次的評価項目であるHDL-CのベースラインからWeek 6までの変化率については，3剤併用療法群とプラセボ群の間に差は認められなかった（$p = 0.588$）（資料番号5.3.5.1-12，Table 11参照）。
- 臨床的に意味のあるLDL-C目標に基づく副次的評価項目（Week 6のLDL-Cが70 mg/dL未満である被験者の割合，Week 6のLDL-Cにベースラインから50%以上の低下が認められた被験者の割合）について解析したところ，3剤併用療法群の被験者の90%超がこれらの副次的評価項目を達成したのに対し，プラセボ群にこれらの副次的評価項目を達成した被験者はいなかった（いずれも$p < 0.001$，Fisherの正確検定）（資料番号5.3.5.1-12，Table 12及びTable 13参照）。
- mITT集団における主要評価項目及び副次的評価項目［ベースラインからWeek 6までの変化率（LOCF法により欠測値を補完したデータに基づく）］の結果を以下に要約した。

Parameter Percent Change from Baseline at Week 6	Placebo (N = 20)	Triplet Therapy[a] (N = 43)	p value[b]
LDL-C, n	20	41	
Least-square mean (SE)	−3.1 (3.27)	−63.6 (1.67)	< 0.001
non-HDL-C, n	20	41	
Least-square mean (SE)	−1.3 (2.56)	−60.0 (1.60)	< 0.001
TC, n	20	41	
Least-square mean (SE)	−1.1 (2.24)	−47.1 (1.63)	< 0.001
apo B, n	19	41	
Least-square mean (SE)	0.6 (2.24)	−53.5 (1.57)	< 0.001
hs-CRP, n	19	41	
Median (IQR)	−2.7 (37.69)	−47.7 (43.31)	< 0.001
TG, n	20	41	
Least-square mean (SE)	8.9 (5.95)	−27.4 (2.79)	< 0.001
HDL-C, n	20	41	
Least-square mean (SE)	0.4 (2.26)	−1.1 (1.47)	0.588

[a] Triplet therapy = 180 mg bempedoic acid + 10 mg ezetimibe + 20 mg atorvastatin, QD, oral

[b] p value is for the comparison of triplet therapy vs placebo.

Source: Table 14.2.1.1.1 and Tables 14.2.1.2 to 14.2.1.7

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.4.12-1に示した。

表 2.7.6.4.12-1　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 20)	Triplet Therapy[a] (N = 43)
Total number of TEAEs	18	40
Subjects with any TEAEs, n (%)	7 (35.0)	15 (34.9)
Subjects with IMP-related TEAEs, n (%)	2 (10.0)	8 (18.6)
Subjects with treatment-emergent SAEs, n (%)	0	0
Deaths, n (%)	0	0
Subjects who discontinued IMP due to TEAEs, n (%)	1 (5.0)	3 (7.0)
Subjects with TEAEs by highest severity, n (%)		
Mild	4 (20.0)	9 (20.9)
Moderate	2 (10.0)	6 (14.0)
Severe	1 (5.0)	0

Note: Table includes TEAEs defined as AEs that began or worsened after the first dose of double-blind IMP until 30 days after last dose of IMP. Subjects are counted only once in each category.

[a] Triplet therapy = 180 mg bempedoic acid + 10 mg ezetimibe + 20 mg atorvastatin, QD, oral

Source: Table 14.3.1.1.1.1
＜資料番号5.3.5.1-12：Table 15＞

- 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）を1日1回6週間実施したときの忍容性は良好であり，安全性プロファイルはプラセボ群と類似していた。
- 3剤併用療法群の15例（34.9%）及びプラセボ群の7例（35.0%）に1件以上の有害事象が認められた（表 2.7.6.4.12-1参照）。
- 治験期間中又は治験薬の最終投与後30日以内に，死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。
- 有害事象のため治験薬投与を中止した被験者は，3剤併用療法群に3例（7.0%），プラセボ群に1例（5.0%）認められた（表 2.7.6.4.12-1参照）。
- ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。治験責任又は分担医師により重症度が高度と判断された有害事象はプラセボ群の1例（5.0%）に認められたが，3剤併用療法群では認められなかった（表 2.7.6.4.12-1参照）。
- 治験責任又は分担医師により治験薬と関連性ありと判断された有害事象は，3剤併用療法群の8例（18.6%）及びプラセボ群の2例（10.0%）に認められた（表 2.7.6.4.12-1参照）。
- 特に注目すべき有害事象は，3剤併用療法群の7例（16.3%）及びプラセボ群の2例（10.0%）に認められた（資料番号5.3.5.1-12，Table 19参照）。
- 臨床検査値，バイタルサイン又は身体所見に治験薬投与に関連した変化は認められなかった。

結論：

高LDLコレステロール血症患者を対象に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，1日1回投与で6週間）をプラセボと比較する第II相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験である本治験から得られた結果を以下に示した。

- 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）を1日1回実施した結果，Week 6のLDL-Cはプラセボ群と比較して3剤併用療法群で統計学的に有意に低下した（$p < 0.001$）。
- 3剤併用療法群でのLDL-C低下作用は，プラセボ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるものであった。Week 6の時点で，3剤併用療法群の90%超がLDL-C 70 mg/dL未満及び/又はベースラインから50%以上のLDL-C低下を達成したが，プラセボ群にこれらの副次的評価項目を達成した被験者はいなかった（いずれも$p < 0.001$）。
- 3剤併用療法によるWeek 6での全体的な脂質低下作用は，non-HDL-C，TC，TG及びapo Bを含む副次的評価項目の結果からも示された（$p < 0.001$）。HDL-Cに対しては，プラセボ群と比較して3剤併用療法群で顕著な治療効果は認められなかった（$p = 0.588$）。
- Week 6のhs-CRPのベースラインからの低下は，プラセボ群よりも3剤併用療法群で大きかった（$p < 0.001$）。
- 3剤併用療法の忍容性は良好であり，安全性プロファイルは好ましいものであった。本治験中に重篤な有害事象又は死亡は認められなかった。プラセボとの比較から，3剤併用療法に関する安全性シグナルは検出されなかった。

2.7.6.4.13　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（外国人：1002-009試験，添付資料番号5.3.5.1-13）【参考資料】

2.7.6.4.13.1 試験方法の概略

治験の標題：

A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC-1002 versus Placebo in Patients with Hypercholesterolemia Receiving Ongoing Statin Therapy

治験実施医療機関：41施設（米国）

治験期間：

開始日：2014年3月5日

終了日：2015年1月12日

開発のフェーズ：II

目的：

主目的：

スタチン（アトルバスタチン，シンバスタチン，ロスバスタチン，又はプラバスタチン）投与中の高LDLコレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸を12週間上乗せ投与したときのLDL-C低下作用をプラセボとの比較により評価する。

副次的目的：

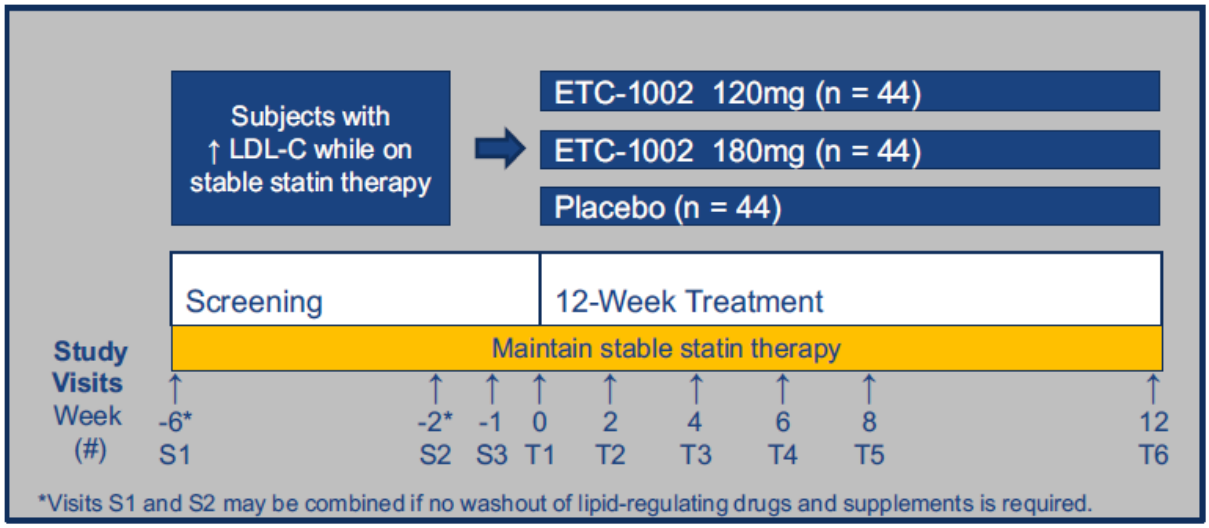
- ベムペド酸の用量反応性を評価する。
- ベムペド酸を投与したときのその他の脂質パラメータ及び心代謝系バイオマーカー（non-HDL-C，HDL-C，apo B，apo A1，TC，TG，NMRを用いて測定したLDL，HDL，及びVLDLの粒子数，並びにhs-CRP）に対する作用を評価する。
- 投与中のスタチン（アトルバスタチン，シンバスタチン，ロスバスタチン，又はプラバスタチン）にベムペド酸を上乗せ投与したときの安全性及び忍容性をプラセボとの比較により評価する。

治験方法：

本治験は，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間試験であり，2つの期で構成された。Week –6にスクリーニング/ウォッシュアウト期を開始し，この来院の初回スクリーニングで適格と判断された被験者に対し，すべての脂質改善薬［アトルバスタチン（10 mg又は20 mg），シンバスタチン（5 mg，10 mg，又は20 mg），ロスバスタチン（5 mg又は10 mg），及びプラバスタチン（10 mg，20 mg，又は40 mg）を除く］及びサプリメントのウォッシュアウトを実施した。適格と判断された被験者は，脂質パラメータの適格性評価のためWeek –2及びWeek –1に来院した。ウォッシュアウトが不要な被験者はWeek –6の来院をWeek –2に実施可能とした。

スクリーニング/ウォッシュアウト期が終了した後，Day 1（Week 0）に134例の被験者をスタチン不耐歴により層別し，ベムペド酸120 mg，ベムペド酸180 mg，又はプラセボの12週間の投与に1:1:1の比で無作為に割付けた。無作為割付けされた被験者は，Week 2，4，6，8，及び12に来院した。

治験デザインの概略を図 2.7.6.4.13-1に示す。



Represents planned enrollment.
Source: Study protocol (Appendix 16.1.1)

図 2.7.6.4.13-1　　治験デザインの概略

＜資料番号5.3.5.1-13：Figure 1＞

被験者数：

目標被験者数：132例（ベムペド酸120 mg群44例，ベムペド酸180 mg群44例，プラセボ群44例）

スクリーニング例数：480例

無作為化例数：134例（ベムペド酸120 mg群44例，ベムペド酸180 mg群45例，プラセボ群45例）

完了例数：115例（ベムペド酸120 mg群39例，ベムペド酸180 mg群37例，プラセボ群39例）

中止例数：19例（ベムペド酸120 mg群5例，ベムペド酸180 mg群8例，プラセボ群6例）

解析対象例数：

安全性解析対象集団：133例（ベムペド酸120 mg群43例，ベムペド酸180 mg群45例，プラセボ群45例）

mITT集団（主要評価項目）：127例（ベムペド酸120 mg群41例，ベムペド酸180 mg群43例，プラセボ群43例）

対象疾患：高LDLコレステロール血症

主な選択基準及び除外基準：

選択基準：

- Week –6の年齢が18～80歳の男女
- 自然閉経後又は不妊手術を受けた女性
- 妊娠可能なパートナーのいる男性は，精管切除を受けているか，許容される避妊法を治験参加中に使用する意思がある者
- 以下に定義するスタチンの用量を安定的に使用している者
  - スクリーニング（Week –6）前の3ヵ月以上にわたってアトルバスタチン（10 mg又は

20 mg），シンバスタチン（5 mg，10 mg，又は20 mg），ロスバスタチン（5 mg又は10 mg），又はプラバスタチン（10 mg，20 mg，又は40 mg）を毎日投与

- Week –2とWeek –1の空腹時LDL-C算出値の平均値が115 mg/dL以上，かつ220 mg/dL以下の者
  ただし，該当する患者ではすべての脂質改善薬又はサプリメント（治験実施計画書で許容される上記用量のスタチンを除く）のウォッシュアウト後とする。
- Week –2とWeek –1の空腹時TGの平均値が400 mg/dL以下の者
  ただし，該当する患者ではすべての脂質改善薬又はサプリメント（治験実施計画書で許容される上記用量のスタチンを除く）のウォッシュアウト後とする。

除外基準：

- スタチン不耐の以下の症状の病歴を有する者
  - 過去のスタチン治療中にALT又はASTがULNの3倍以上となり，中止後に回復した場合
  - 過去のスタチン治療中にCKがULNの10倍以上となり，中止後に回復した場合
  - 実施中のスタチン治療により発現した可能性がある疼痛，痛み，脱力，又は痙攣などの筋関連の症状（労作又は外傷によるものを除く）が現在認められる場合
- Week −6にULNの1.5倍以上のALT，AST，及び/又は総ビリルビンが認められた者
- Week −6にULNの3倍を超えるCKが認められた者
- 臨床的に重要な心血管疾患（スクリーニング前12ヵ月以内），1型糖尿病，又はコントロール不良の2型糖尿病（HbA1cが9%以上）の病歴を有する者
- 臨床的に重要な心血管疾患が現在認められる者
- スクリーニング（Week −6）時にコントロール不良の甲状腺機能低下症が認められる者
- スクリーニング時に腎機能障害又は腎炎症候群が認められるか，腎炎の病歴を有する者
- 過去の臨床試験でベムペド酸を使用した者

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

被験薬：ベムペド酸20 mg及び結晶セルロース100 mgを含有するゼラチンカプセル，ベムペド酸40 mg及び結晶セルロース80 mgを含有するゼラチンカプセル

対照薬：結晶セルロース120 mgを含有するゼラチンカプセル

用法及び用量：

基礎治療のスタチンに上乗せしてベムペド酸120 mg，ベムペド酸180 mg，又はプラセボを1日1回経口投与した。

投与方法：

ベムペド酸20 mgカプセル，ベムペド酸40 mgカプセル，及びプラセボカプセル（外観はすべて同じ）をブリスターカードで提供した。一晩絶食した後，朝に治験薬（5カプセル/日）を経口投与した。被験者は通常の入手先から基礎治療のスタチン（アトルバスタチン，シンバスタチン，ロスバスタチン，又はプラバスタチン）を入手した。

投与期間：12週間

評価項目：

有効性：

主要評価項目：

- LDL-C算出値のベースラインからWeek 12までの変化率

副次的評価項目：

- non-HDL-C，HDL-C，apo B，apo A1，TC，及びTGのベースラインからWeek 12までの変化率
- NMRを用いて測定したLDL，HDL，及びVLDLの粒子数のベースラインからWeek 12までの変化率
- hs-CRPのベースラインからWeek 12までの変化率

その他のバイオマーカーの評価項目：

- Lp(a)，FFA，インスリン，ホモシステイン，及びアディポネクチンのベースラインからWeek 12までの変化率及び変化量（観測データ）

安全性：

有害事象，身体所見，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，凝固検査，及び尿検査），バイタルサイン，心電図，体重，足首周囲径，及びウエスト周囲径

統計手法：

被験者数の設定根拠：

被験者数を各群44例とした場合，LDL-C算出値のベースラインからWeek 12までの変化率について，少なくとも一方のベムペド酸群とプラセボ群の群間差を15%と仮定すると検出力は90%になると予想された。この計算は，有意水準5%の両側t-検定に基づいており，共通のSDを20%，被験者の脱落率を10%と仮定した。各群44例とし，全体の目標被験者数は132例であった。

解析対象：

- mITT集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与され，ベースラインの評価及び少なくとも1つのベースライン後の評価（治験薬投与から2日以上経過した後の評価を除く）を受けた被験者。mITT集団の被験者は，実際の治療にかかわらず，無作為割付けされた投与群に含めた。解析する評価項目別に，異なる被験者構成のmITT集団を設定した。
- 安全性解析対象集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与された被験者。安全性解析対象集団を治験薬の曝露状況及び安全性の主要解析対象集団とした。安全性解析対象集団の被験者は，無作為割付けされた治療にかかわらず，実際の投与群に含めた。

有効性：

有効性の主要評価項目は，LDL-C算出値のベースラインからWeek 12までの変化率（ベムペド酸群とプラセボ群の比較）とした。Week −1とWeek 0の平均値をベースライン値とした。

Week 12のLDL-Cの欠測値は，LOCF法を用いて補完した（ベースライン後の値のみを補完に用い

た）。TGが400 mg/dLを超えた来院では，BQ（β-quantification）法を用いてLDL-Cを測定した。

mITT集団での有効性の主要評価項目はANCOVAモデルを用いて解析し，各用量のベムペド酸群をプラセボ群と比較した。主要モデルでは，治療とスタチン不耐歴を因子，ベースライン値を共変量として含めた。各投与群の最小二乗平均値とSEを算出し，各ベムペド酸群とプラセボ群の最小二乗平均値の差とその両側95% CI及びp値を算出した。想定したモデルから著しい逸脱又は外れ値が認められた場合は（統計学的判断による），ノンパラメトリック解析（Wilcoxon順位和検定により算出したp値及び中央値での推定値など）又は外れ値を除外した解析を実施することとした。

有効性の副次的評価項目（その他の脂質パラメータ及び心代謝系バイオマーカーのベースラインからWeek 12までの変化率を含む）は，主要評価項目と同様に解析した。TG，HDL-C，non-HDL-C，及びTCのベースライン値はWeek −1とWeek 0の平均値と定義し，その他のすべての脂質パラメータ及びバイオマーカーのベースライン値は治験薬の初回投与前の直近の値と定義した。

ベムペド酸の用量反応関係を評価するため，ANCOVAの主要モデルを用いてベムペド酸120 mgと180 mgを比較した。

有効性評価項目の検定はすべて両側有意水準5%で行い，多重性の調整は行わなかった。

安全性：

安全性解析では，安全性解析対象集団の全被験者を対象として評価した。ベースラインから各評価時点までの変化量を記述統計量により投与群別に要約し，臨床的に注目すべき異常がないか確認した。治験薬の初回投与後から最終投与後30日までに発現又は悪化した有害事象の発現割合（例数）を集計した。有害事象名はMedDRA Version 16.1を用いて読替えた。治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definite」，「probable」，「possible」，「not related」の4分類で判定した。「definite」，「probable」，又は「possible」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。なお，治験薬との関連性が判定されなかった場合「missing」も副作用とした。

2.7.6.4.13.2 試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- スクリーニングされた被験者は480例で，そのうち346例は無作為割付け前に治験を中止した（資料番号5.3.5.1-13，Table 3参照）。134例がベムペド酸120 mg群（44例），ベムペド酸180 mg群（45例），又はプラセボ群（45例）のいずれかに無作為に割付けられた。これらの被験者のうち，115例は治験を完了し，19例は治験を早期中止した（資料番号5.3.5.1-13，Table 4参照）。
- 安全性解析対象集団には133例が採用された。主要評価項目（LDL-C算出値のベースラインからWeek 12までの変化率）のmITT集団には127例が採用された（資料番号5.3.5.1-13，Table 5参照）。
- 安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性は投与群間で類似していた。被験者の性別は，133例中54例（40.6%）が男性，79例（59.4%）が女性であった。年齢の平

均値は57.5歳であった。被験者の大部分は白人/コーカシアン（83.5%）で，ヒスパニック系/ラテン系以外（79.7%）であった。ベースライン時の体重の平均値は85.3 kg，BMIの平均値は30.37 kg/m^2，ウエスト周囲径の平均値は101.6 cmであった。ベースライン時のLDL-Cの平均値は135.7 mg/dLであった（資料番号5.3.5.1-13，Table 6参照）。

有効性の結果：

- LDL-C算出値のベースラインからWeek 12までの変化率は，ベムペド酸をスタチンに上乗せ投与した両ベムペド酸群（120 mg群及び180 mg群）で，プラセボをスタチンに上乗せ投与したプラセボ群と比較して臨床的に意味のあるベネフィットが示された。
- LDL-Cの低下は全投与群でWeek 2までに認められたが，プラセボ群でのLDL-Cの低下はベムペド酸120 mg群及びベムペド酸180 mg群と比較してわずかであった。低下率の最小二乗平均値はベムペド酸180 mg群で最も大きかった。LDL-Cのベースラインからの Week 12までの変化率の最小二乗平均値は，プラセボ群で–4.2%，ベムペド酸120 mg群で–17.3%，ベムペド酸180 mg群で–24.3%であった（資料番号5.3.5.1-13，Table 11参照）。
- LDL-Cの変化率の最小二乗平均値のプラセボ群との差はベムペド酸120 mg群で–13.1%（$p = 0.0055$），ベムペド酸180 mg群で–20.1%（$p < 0.0001$）であった（資料番号5.3.5.1-13，Table 11参照）。
- 副次的評価項目であるhs-CRPの中央値には，両ベムペド酸群でベースラインからWeek 12までにわずかな低下が認められた。変化率の中央値のプラセボ群との差はベムペド酸120 mg群で–14.5%（$p = 0.2645$），ベムペド酸180 mg群で–22.2%（$p = 0.0823$）であった（資料番号5.3.5.1-13，Table 12参照）。
- 全体として，副次的評価項目の脂質パラメータであるTC，apo B，non-HDL-C，及びLDL粒子数の解析結果は，主要評価項目であるLDL-Cの解析結果を支持するものであった。これらの各パラメータに関して，両ベムペド酸群でプラセボ群よりも大きな低下が認められた。TG及びVLDL粒子数にはベムペド酸投与による明らかな影響は認められなかった。
- 高比重リポ蛋白のパラメータであるapo A1，HDL粒子数，及びHDL-Cについても評価した。すべての投与群でapo A1及びHDL-Cがわずかに低下した。また，両ベムペド酸群（120 mg群及び180 mg群）でHDL粒子数がベースラインからWeek 12までに増加したが，プラセボ群ではわずかに減少した。全体的な解析結果から，これらのパラメータに明らかな影響は認められなかった。
- ホモシステインは両ベムペド酸群でベースラインからわずかに増加し，プラセボ群では変化がなかった。Lp(a)及びアディポネクチンはすべての投与群でSDが大きかった。FFA及びインスリンの変化率の平均値は投与群間でばらつきがあり，用量又は投与に関連して一貫した傾向は認められなかった。
- 全体として，ベムペド酸120 mg又は180 mgを安定したスタチン治療に上乗せ投与したとき，プラセボと比較してLDL-Cに臨床的に意味のある変化が認められた。TC及びnon-HDL-Cについても同様の変化が認められた。これらの結果は過去の臨床試験の結果と一致しており，安定したスタチン治療を実施中の高LDLコレステロール血症患者への上乗

せ投与としてのベムペド酸の使用を支持する結果が得られた。

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.4.13-1に示した。重篤な有害事象一覧表及び重篤な有害事象の叙述は治験総括報告書に示した（資料番号5.3.5.1-13，Table 35及び14.3.3.2章参照）。

表 2.7.6.4.13-1　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 45) n (%)	ETC-1002 120 mg (N = 43) n (%)	ETC-1002 180 mg (N = 45) n (%)
Total number of AEs	69	26	42
Patients with AEs	28 (62.2)	15 (34.9)	28 (62.2)
Patients with SAEs	2 (4.4)	0 (0.0)	1 (2.2)
Patients with AEs by highest severity			
Mild	11 (24.4)	9 (20.9)	18 (40.0)
Moderate	16 (35.6)	5 (11.6)	7 (15.6)
Severe	1 (2.2)	1 (2.3)	3 (6.7)
Patients with AEs by most extreme action taken in regard to study drug			
None	23 (51.1)	14 (32.6)	24 (53.3)
Interruption	2 (4.4)	1 (2.3)	2 (4.4)
Discontinuation	3 (6.7)	0 (0.0)	2 (4.4)
Patients with AEs by most extreme outcome			
Resolved	19 (42.2)	11 (25.6)	20 (44.4)
Resolved with sequelae	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not resolved	9 (20.0)	4 (9.3)	8 (17.8)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with AEs by strongest relationship to study drug[a]			
Not related	19 (42.2)	11 (25.6)	20 (44.4)
Related	9 (20.0)	4 (9.3)	8 (17.8)
Possible	6 (13.3)	4 (9.3)	8 (17.8)
Probable	3 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Definite	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

% = n/N × 100.

Table includes TEAEs defined as AEs that began or worsened in severity after the first dose of study drug, occurring up to 30 days after the last dose of study drug. Patients are counted only once in a row.

N is the number of patients in the Safety Population.

[a] Adverse events were considered “related” if relationship to study drug was recorded as possible, probable, or definite, or if relationship to study drug was not recorded.

Source: Post-text Table 14.3.1.1.1

＜資料番号5.3.5.1-13：Table 31＞

- ベムペド酸120 mg及び180 mgの安定したスタチン治療との併用投与は安全で，忍容性も良好であった。全体的に，有害事象の発現割合はベムペド酸180 mg群とプラセボ群で同程度

であり，ベムペド酸120 mg群で最も低かった。

- 副作用の発現割合はベムペド酸180 mg群（17.8%）とプラセボ群（20.0%）で同程度であり，ベムペド酸120 mg（9.3%）で最も低かった（表 2.7.6.4.13-1参照）。
- 器官別大分類の「筋骨格系および結合組織障害」の副作用の発現割合はベムペド酸120 mg群（2.3%）及びベムペド酸180 mg群（0.0%）よりプラセボ群（8.9%）の方が高かった。ベムペド酸120 mg群及びベムペド酸180 mg群では複数の被験者に報告された副作用（基本語）はなかった。また，プラセボ群では3例以上の被験者に報告された副作用（基本語）はなかった（資料番号5.3.5.1-13，Table 33参照）。
- 有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。高度の有害事象は5例に報告された（プラセボ群1例，ベムペド酸120 mg群1例，ベムペド酸180 mg群3例）。プラセボ群での便秘の悪化及びベムペド酸180 mg群での腹部膨満を除き，高度の事象はいずれも治験薬との関連性なしと判断された。
- 筋関連有害事象（関節痛，背部痛，滑液包炎，関節腫脹，肩回旋筋腱板症候群，腱炎を除く器官別大分類の「筋骨格系および結合組織障害」に含まれる有害事象と定義）は9例に認められた。筋関連有害事象の発現割合はベムペド酸120 mg群（4.7%）及びベムペド酸180 mg群（2.2%）と比較してプラセボ群（13.3%）で最も高かった（資料番号5.3.5.1-13，Table 34参照）。
- 試験期間中，重篤な有害事象は3例に3件認められた。重篤な有害事象のうち，2件（非心臓性胸痛及び胆石症）はプラセボ群で認められ，治験責任又は分担医師により中等度と判定された。非心臓性胸痛は治験薬の投与中断に至り，胆石症は治験薬の投与中止に至った。ベムペド酸180 mg群で高度の重篤な有害事象である卵巣腺腫が1件認められた。本事象は治験薬の投与中止に至らなかった。これらの重篤な有害事象はすべて回復し，治験責任又は分担医師により治験薬との関連性なしと判断された。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群の3例（浮動性めまいと頭痛，胆石症，及び便秘）及びベムペド酸180 mg群の2例（発疹及び腹部膨満）に認められた。ベムペド酸120 mg群では，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- すべての投与群で，AST及びALTの平均値がベースラインからWeek 12までにわずかに増加し，両ベムペド酸群でプラセボ群よりやや大きな増加が認められた。ビリルビンについてはいずれの投与群でも顕著な変化は認められなかった。ベムペド酸群で尿酸の平均値がベースラインからWeek 12までにわずかに増加した。この変化は用量関連性ではないと考えられ，この変化に伴ってアニオンギャップの変化は認められなかった。ベムペド酸群でヘモグロビンの平均値がわずかに減少した。この変化に伴って網状赤血球数の変化は認められなかった。すべての投与群でクレアチニンに顕著な変化は認められなかった。ベムペド酸群でCKの平均値がわずかに増加し，プラセボ群ではCKの平均値が減少した。CKのSDはすべての投与群で大きかった。
- 重篤な有害事象と判断された臨床検査値異常や治験薬の投与中止に至った臨床検査値異常は認められなかった。全体として，臨床検査値の変化や異常に臨床的に意味のある用量に

関連した傾向は認められなかった。

- ベースラインからWeek 12までに，バイタルサイン，身体所見，心電図，及びウエスト周囲径の変化で臨床的に重要な投与群間の違いは認められなかった。

結論：

第II相試験である本治験の主目的は，スタチン（アトルバスタチン，シンバスタチン，ロスバスタチン，又はプラバスタチン）投与中の高LDLコレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸を12週間上乗せ投与したときのLDL-C低下作用をプラセボとの比較により評価することであった。2用量のベムペド酸（120 mg及び180 mg）によるLDL-C低下作用をプラセボとの比較により評価した。

- 安定したスタチン治療に上乗せ投与したときのベムペド酸は120 mgと180 mgの両用量でプラセボに対して優れたLDL-C低下作用を示し，ベムペド酸の上乗せ投与により最大24%のLDL-C低下作用が認められたことから，本治験の主目的が達成された。また，ベムペド酸120 mg及び180 mgの両用量で，TC，apo B，non-HDL-C，及びLDL粒子数についても低下が認められ，これらの結果は主要評価項目であるLDL-Cで得られた結果を支持するものであった。
- 本治験の安全性データから，ベムペド酸は安全で，忍容性も良好であると考えられた。有害事象の発現割合はベムペド酸180 mg群とプラセボ群で同程度であり，ベムペド酸120 mg群で最も低かった。筋関連有害事象の発現割合は両ベムペド酸群で低く，プラセボ群より低かった。
- 本治験の有効性及び安全性の結果から，安定したスタチン治療に上乗せ投与したときのベムペド酸120 mg及び180 mgの良好なベネフィット/リスクプロファイルが示され，ベムペド酸は高LDLコレステロール血症患者の既存治療への上乗せ投与に有用であると考えられた。

2.7.6.4.14　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（外国人：1002-039試験，添付資料番号5.3.5.1-14）【参考資料】

2.7.6.4.14.1 試験方法の概略

治験の標題：

A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg QD when Added to Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9)-Inhibitor Therapy

治験実施医療機関：20施設（米国）

治験期間：

最初の被験者の同意取得日：2017年4月7日

最後の被験者の観察完了日：2018年1月29日

開発のフェーズ：II

目的：

主目的：

- PCSK9阻害剤で治療中の高LDLコレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸180 mgを1日1回2ヵ月間投与したときのLDL-C低下作用をプラセボとの比較により評価する。

副次的目的：

- PCSK9阻害剤で治療中の高LDLコレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸180 mgを1日1回1ヵ月間投与したときのLDL-C低下作用をプラセボとの比較により評価する。
- PCSK9阻害剤で治療中の高LDLコレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸180 mgを1日1回1ヵ月及び2ヵ月間投与したときのapo B，non-HDL-C，TC，及びhs-CRPに対する影響をプラセボとの比較により評価する。
- PCSK9阻害剤で治療中の高LDLコレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸180 mgを1日1回投与したときの安全性及び忍容性をプラセボとの比較により評価する。

探索的目的：

- PCSK9阻害剤で治療中の高LDLコレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸180 mgを1日1回投与したときのHDL-C，Lp(a)，及びTGに対する影響をプラセボとの比較により評価する。
- ベムペド酸の血漿中トラフ濃度を評価する。

治験方法：

本治験は，第II相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，多施設共同試験であった。

スクリーニング及びウォッシュアウト期（1.5ヵ月間）

1回目のスクリーニングは無作為割付の約18週間（4.5ヵ月）前に実施した。同意文書への署名後，被験者は使用中のすべての脂質低下薬及び脂質改善を目的とした栄養補助食品（該当する場合）の摂取を中止した。

PCSK9阻害剤run-in期（3ヵ月間）

2回目のスクリーニングのため，被験者は約1.5ヵ月後（無作為割付の3ヵ月前）に治験実施医療機関に来院した。LDL-Cが160 mg/dL以上かつTGが500 mg/dL未満（いずれも，中央検査機関又は治験実施医療機関の検査機関による値）の被験者は，PCSK9阻害剤による基礎治療（エボロクマブ420 mg月1回投与）を開始した。

その後の2ヵ月間は，月に1回（30±3日）スクリーニングを実施した。エボロクマブの投与，臨床検査，及び安全性の評価を3回目と4回目のスクリーニング来院時に実施した。4回目のスクリーニング来院時にLDL-Cを確認し，70 mg/dL以上（中央検査機関による値）の被験者のみを無作為割付に適格とし，70 mg/dL未満の被験者はスクリーニング脱落例とみなした。

二重盲検治療期（2ヵ月間）

1回目の治療期の来院は，4回目のスクリーニング来院の1ヵ月（30±3日）後に実施した。適格と判断された被験者は，PCSK9阻害剤による基礎治療を継続するとともに，Day 1にベムペド酸180 mg又は対応するプラセボのいずれかに1:1の比で無作為に割付けられた。無作為割付けされた被験者はMonth 1及びMonth 2に来院した。

治験デザインの概略を図 2.7.6.4.14-1に示す。

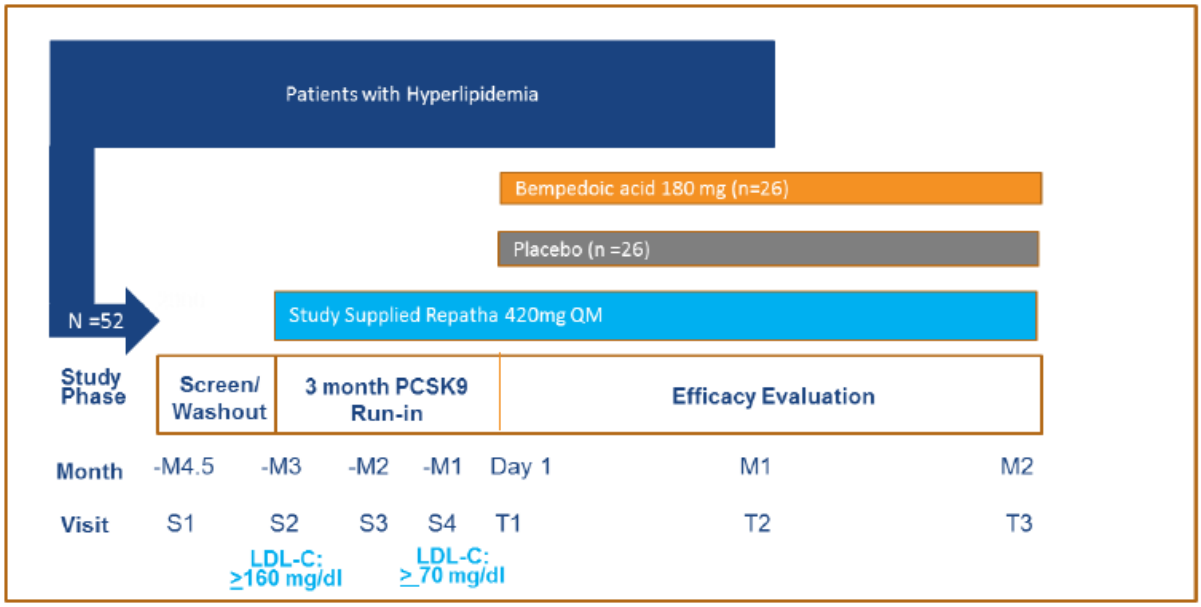


図 2.7.6.4.14-1　　治験デザインの概略

＜資料番号5.3.5.1-14：Figure 1＞

被験者数：

目標被験者数：52例（ベムペド酸群及びプラセボ群各26例）

解析対象例数：

安全性解析対象集団：58例（ベムペド酸群28例，プラセボ群30例）

mITT集団：53例（ベムペド酸群27例，プラセボ群26例）

PK解析対象集団：34例（ベムペド酸群28例，プラセボ群6例）

対象疾患：PCSK9阻害剤で治療中の高LDLコレステロール血症

主な選択基準及び除外基準：

選択基準

- 同意文書に署名した成人の男性及び女性（年齢18歳以上又は実施国の法律に基づく法定成人年齢のいずれか高い方）
- 2回目のスクリーニング来院時（すべてのLDL-C低下薬のウォッシュアウト後）の空腹時LDL-C（算出値）が160 mg/dL以上，かつ4回目のスクリーニング来院時（エボロクマブの月1回3ヵ月投与による脂質安定化後）の空腹時LDL-C（算出値）が70 mg/dL以上の者

除外基準

1) 家族性高コレステロール血症ホモ接合体と診断された者
2) Month –3に空腹時TGが500 mg/dL（5.6 mmol/L）以上の者
3) 臨床的に重大な心血管疾患，末梢動脈疾患，又は脳血管疾患の病歴を有する者
4) 肝疾患，肝機能障害，腎機能障害，又は糸球体腎症を有する者
5) Month –4.5に1型若しくは2型糖尿病の病歴を有する，又は糖尿病が未診断で，糖尿病の臨床検査所見（空腹時血糖が126 mg/dL又はHbA1cが6.5%を超える）が認められる者
6) 血液疾患又は凝固障害の病歴を有する者，又はMonth −4.5にヘモグロビン値が10 g/dL未満の者
7) PCSK9阻害剤（アリロクマブ又はエボロクマブ）をMonth –4.5に併用していた，又はMonth –4.5前16週間以内に使用した者

治験薬及び併用薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

被験薬：180 mgのベムペド酸を含有するフィルムコート錠

対照薬：ベムペド酸錠に対応するプラセボフィルムコート錠

併用薬：1カートリッジ当たり420 mgのエボロクマブ（遺伝子組換え）を含むオートミニドーザー

用法及び用量：

PCSK9阻害剤run-in期に，基礎治療としてPCSK9阻害剤のエボロクマブ420 mgを月1回9分かけて皮下投与し，二重盲検治療期に，ベムペド酸180 mg又はプラセボを基礎治療に上乗せして1日1回経口投与した。

投与方法：

食事の有無にかかわらず，治験薬を1日1回（24時間に1回）毎日ほぼ同時刻に経口投与した。

投与期間：3ヵ月間（エボロクマブによるPCSK9阻害剤run-in期），2ヵ月間（二重盲検治療期）

評価項目：

有効性：

主要評価項目：

LDL-CのベースラインからMonth 2までの変化率を有効性の主要評価項目とした。LDL-Cのベースライン値は，4回目のスクリーニング来院とDay 1の投与前の間に得られた最後の2つの非欠測値（予定外の評価を含む）の平均値と定義した。非欠測値が1つしか得られなかった場合は，

その値をベースライン値として用いた。

副次的評価項目：

- LDL-CのベースラインからMonth 1までの変化率
- LDL-CのベースラインからMonth 1及びMonth 2までの変化量
- Apo B，non-HDL-C，TC，及びhs-CRPのベースラインからMonth 1及びMonth 2までの変化率
- 当該患者集団にベムペド酸を2ヵ月間投与したときの安全性及び忍容性（有害事象及び臨床検査値より評価）

探索的評価項目：

- TG，Lp(a)，及びHDL-CのベースラインからMonth 1及びMonth 2までの変化率

安全性：

有害事象，バイタルサイン，体重，身長，BMI，身体所見，臨床検査（血液学的検査，生化学的検査，凝固検査，及び尿検査）

薬物動態：

選択した時点でのベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度

統計手法：

被験者数の設定根拠：

本治験の目標被験者数は52例（ベムペド酸群及びプラセボ群各26例）とした。被験者数を52例とした場合，LDL-CのベースラインからMonth 2までの変化率に15%の群間差を仮定すると検出力は90%になると予想された。この計算は，有意水準5%（α = 0.05）の両側t-検定に基づいており，共通のSDを15%，被験者の脱落率を10%と仮定した。

解析対象：

- mITT集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，ベースライン時の脂質値及び1つ以上のベースライン後の脂質値が得られ，かつベースライン後の脂質測定前2日以内に治験薬を，脂質測定前30日（± 3日）以内にエボロクマブ420 mgを投与された被験者。mITTの被験者は，実際の治療にかかわらず，無作為割付けされた投与群に含めた。
- 安全性解析対象集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与された被験者。安全性解析対象集団の被験者は，無作為割付けされた治療にかかわらず，実際の投与群に含めた。
- PK解析対象集団：安全性解析対象集団のすべての被験者のうち，1つ以上のPK評価が得られた被験者。PK解析対象集団の被験者は，データに影響を与える可能性のある治験実施計画書からの重大な逸脱が確認された場合，又は主要な投与情報若しくは採血情報が欠落している場合を除き，PK濃度の要約に含めた。

有効性：

<u>主要評価項目：</u>

mITT集団における有効性の主要評価項目（LDL-CのベースラインからMonth 2までの変化率）は，投与群を因子，ベースラインのLDL-Cを共変量とするANCOVAモデルを用いて解析し，ベム

ペド酸群とプラセボ群を比較した。各投与群の最小二乗平均値とSE，並びにプラセボ群との群間差の最小二乗平均値とその95% CI及びp値を算出した。主要評価項目の統計的検定は有意水準5%の両側検定とした。欠測値はLOCFの手法を用いて補完した（補完にはベースライン後の値のみを用いた）。また，主要評価項目の副次的解析は観測値のみを用いて同一の解析を実施した。

副次評価項目：

副次的評価項目は主要評価項目と同様の方法で解析した。パラメータ及び解析時点ごとに，両投与群の最小二乗平均値とSE，並びにプラセボ群との群間差の最小二乗平均値とその95% CI及びp値を算出した。副次評価項目についても両側検定を行ったが，多重比較の調整は行わず，すべてのp値は記述的なものとみなした。正規性からの著しい逸脱が認められた場合はノンパラメトリック解析（Wilcoxon順位和検定）を実施し，一部の副次的評価項目について中央値を示した。

探索的評価項目：

探索的評価項目は記述統計量（平均値とSD）を用いて要約した。

薬物動態：

ベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度は記述統計量を用いて名目上の採血時点別に要約した。

安全性：

安全性評価項目は本治験の患者集団における2ヵ月間のベムペド酸投与の安全性及び忍容性であり，有害事象及び臨床検査値に基づいて評価した。安全性解析では，安全性解析対象集団の全被験者を対象として評価した。安全性のすべての評価項目の記述統計量を算出した。治験薬最終投与後30日までに発現したTEAEの発現割合（例数）を集計した。有害事象名はMedDRA Version 20.1を用いて読替えた。治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definite」，「probable」，「possible」，「unlikely」，「not related」の5分類で判定した。「definite」，「probable」，又は「possible」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。なお，治験薬との関連性が判定されなかった場合も副作用とした。

2.7.6.4.14.2 試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- スクリーニングを受けた170例のうち59例が1:1の比でベムペド酸群（28例）又はプラセボ群（31例）に無作為に割付けられた。これらの被験者のうち，治験薬の投与を中止した被験者及び治験を中止した被験者はいずれも2例（ベムペド酸群：0例，プラセボ群：2例）であった（資料番号5.3.5.1-14，Table 3参照）。
- mITT集団には53例（ベムペド酸群27例，プラセボ群26例），安全性解析対象集団には58例（ベムペド酸群28例，プラセボ群30例），PK解析対象集団には34例（ベムペド酸群28例，プラセボ群6例）が採用された（資料番号5.3.5.1-14，Table 3参照）。
- 被験者の性別は，22例（37.9%）が男性，36例（62.1%）が女性であった。年齢の平均値（SD）は60.1（10.40）歳であった。人種は，白人が52例（89.7%），黒人又はアフリカ系アメリカ人が6例（10.3%）であった。民族は，ヒスパニック系又はラテン系が10例（17.2%），ヒスパニック系又はラテン系以外が48例（82.8%）であった（資料番号5.3.5.1-14，Table 5参照）。

- ベースラインのLDL-Cの平均値（SD）は103.14（30.395）mg/dLであった（資料番号5.3.5.1-14，Table 6参照）。

有効性の結果：

- ベムペド酸又はプラセボをPCSK9阻害剤治療に上乗せして2ヵ月間投与したとき，LDL-Cはプラセボ群と比較してベムペド酸群で大幅に低下した。LDL-Cのベースラインから Month 2までの変化率（LOCF法により欠測値を補完したデータに基づく最小二乗平均値）は，ベムペド酸群で−27.5%，プラセボ群で2.8%であった。ベムペド酸群とプラセボ群との差（−30.3%）は統計学的に有意であった（$p < 0.001$）（資料番号5.3.5.1-14，Table 11参照）。
- ベムペド酸又はプラセボをPCSK9阻害剤治療に上乗せして2ヵ月間投与したとき，LDL-Cのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，ベムペド酸群で−29.9 mg/dL，プラセボ群で−0.02 mg/dLであり，ベムペド酸群で大幅に低下した。最小二乗平均値の群間差は−29.90 mg/dLであった（$p < 0.001$）（資料番号5.3.5.1-14，Table 13参照）。
- LDL-CのベースラインからMonth 1までの変化率（ベムペド酸群−32.7%，プラセボ群3.2%，群間差−35.9%，$p < 0.001$）及び変化量（ベムペド酸群−36.5 mg/dL，プラセボ群1.8 mg/dL，群間差−38.25 mg/dL，$p < 0.001$）に関しても低下が認められ，主要解析の結果と一致していた（資料番号5.3.5.1-14，Table 12及びTable 13参照）。
- ベムペド酸を2ヵ月間投与したとき，apo B（ベムペド酸群−21.8%，プラセボ群2.7%，群間差−24.5%，$p < 0.001$），non-HDL-C（ベムペド酸群−23.0%，プラセボ群1.3%，群間差−24.2%，$p < 0.001$），TC（ベムペド酸群−17.0%，プラセボ群0.6%，群間差−17.5%，$p < 0.001$），及びhs-CRP（ベムペド酸群−34.4%，プラセボ群−1.6%，群間差−28.5%，$p = 0.029$）はプラセボ群よりもベムペド酸群で大幅に低下した（資料番号5.3.5.1-14，Table 14参照）。
- Lp(a)，HDL-C，及びTGのベースラインからの変化率は投与群間で類似していた。

mITT集団での主要評価項目，副次的評価項目，及び探索的評価項目（ベースラインからMonth 2までの変化率）の結果を以下に要約した。

Parameter Percent Change from Baseline at 2 months	Placebo (N = 26)	Bempedoic Acid (N = 27)	p value
LDL-C, n	26	27	
Least squares mean (SE)	2.783 (3.412)	−27.478 (4.310)	< 0.001
Non-HDL-C, n	26	27	
Least squares mean (SE)	1.285 (2.783)	−22.960 (3.951)	< 0.001
TC, n	26	27	
Least squares mean (SE)	0.557 (2.009)	−16.963 (3.228)	< 0.001
apo B, n	24	26	
Least squares mean (SE)	2.706 (2.182)	−21.763 (3.736)	< 0.001
hs-CRP, n	25	27	
Median (IQR)	−1.623 (65.975)	−34.444 (50.516)	0.029

Parameter Percent Change from Baseline at 2 months	Placebo (N = 26)	Bempedoic Acid (N = 27)	p value
Lp(a), n	26	27	
Mean (SD)	3.728 (27.740)	2.209 (24.814)	NA
HDL-C, n	26	27	
Mean (SD)	0.19 (13.964)	−2.13 (13.727)	NA
TG, n	26	27	
Mean (SD)	−0.84 (31.501)	4.48 (35.508)	NA

Source: Tables 14.2.1.1, 14.2.2.2.1, 14.2.2.3.1, 14.2.2.4.1, 14.2.2.5.3, 14.2.3.6.1, 14.2.3.7.1, and 14.2.3.8.1

薬物動態の結果：

バリデーション済の方法を用いてトラフ濃度を測定した。ベムペド酸の平均トラフ濃度はMonth 1で13063.0 ng/mL，Month 2で8586.3 ng/mLであった。ESP15228の平均トラフ濃度はMonth 1で1916.0 ng/mL，Month 2で1595.5 ng/mLであった（資料番号5.3.5.1-14，Table 14.4.4.1及びTable 14.4.4.2参照）。

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.4.14-1に示した。重篤な有害事象一覧表及び重篤な有害事象の叙述は治験総括報告書に示した（資料番号5.3.5.1-14，Listing 16.2.7.2及び14.3.2章参照）。

表 2.7.6.4.14-1　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	PCSK9阻害剤 ＋ Placebo (N = 30) n (%)	PCSK9阻害剤 ＋ Bempedoic acid 180 mg (N = 28) n (%)
Total number of TEAEs	8	11
Patients with any TEAEs, n (%)	7 (23.3)	9 (32.1)
Patients with TEAEs related to IMP, n (%)	1 (3.3)	1 (3.6)
Patients with TEAEs related to evolocumab, n (%)	1 (3.3)	0
Patients with treatment-emergent serious AEs, n (%)	0	1 (3.6)
Patients with treatment-emergent serious AEs related to IMP, n (%)	0	0
Patients with treatment-emergent serious AEs related to evolocumab, n (%)	0	0
Patients with AESIs	2 (6.7)	1 (3.6)
Deaths, n (%)	0	0
Patients who discontinued IMP due to TEAEs, n (%)	0	0
Patients with TEAEs by highest severity, n (%)		
Mild	5 (15.7)	4 (14.3)
Moderate	2 (6.7)	4 (14.3)
Severe	0	1 (3.6)

Source: Table 14.3.1.1.1.1
＜資料番号5.3.5.1-14：Table 16＞

- PCSK9阻害剤（注射製剤）に上乗せしたベムペド酸投与は安全で忍容性は良好であり，安

全性プロファイルはPCSK9阻害剤に上乗せしたプラセボ投与と類似していた。

- 有害事象はベムペド酸群の9例（32.1%）及びプラセボ群の7例（23.3%）に認められた（表2.7.6.4.14-1参照）。
- 本治験では死亡例は認められなかった。ベムペド酸群の1例（3.6%）に重篤な有害事象が発現した（資料番号5.3.5.1-14，Table 14.3.1.1.2.1参照）。当該事象は高度のインフルエンザであり，治験責任又は分担医師により治験薬と関連性なしと判断された。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 治験責任又は分担医師により治験薬と関連性ありと判断された有害事象は各群の1例に認められた。ベムペド酸群の1例（3.6%）に中等度の消化不良及びプラセボ群の1例（3.3%）に軽度の射精不能が発現した（資料番号5.3.5.1-14，Table 14.3.1.5.3参照）。
- 特に注目すべき有害事象はベムペド酸群の1例（3.6%）及びプラセボ群の2例（6.7%）に認められた。ベムペド酸群の1例に軽度の痛風，並びにプラセボ群の各1例（3.3%）に軽度の筋痙縮及び軽度の健忘が認められた（資料番号5.3.5.1-14，Table 14.3.1.3.4.1参照）。治験責任又は分担医師により治験薬と関連性ありと判断された特に注目すべき有害事象はなかった（資料番号5.3.5.1-14，Table 14.3.1.4.3参照）。
- 臨床検査値，バイタルサイン，及び身体所見に治験薬投与と関連のある傾向は認められなかった。
- ベースライン後にULNの3倍以上のALT若しくはAST，ULNの2倍以上の総ビリルビン，又はULNの5倍以上のCKは認められなかった。ベムペド酸群では，筋関連有害事象は認められなかった。

結論：

PCSK9阻害剤で治療中にも関わらず，LDL-Cが十分に低下していない患者を対象とした本治験の結果から、ベムペド酸180 mgは有効でかつ安全に投与できることが示された。本治験の主な結果を以下に要約する。

- ベムペド酸を1日1回経口投与したとき，LDL-Cはプラセボ群と比較して大幅に低下した。LDL-CのベースラインからMonth 2までの変化率はベムペド酸群で−27.5%，プラセボ群で2.8%であり，プラセボ群との群間差（−30.3%）は統計学的に有意であった（$p < 0.001$）。LDL-CのベースラインからMonth 2までの変化量はベムペド酸群で−29.9 mg/dL，プラセボ群で−0.02 mg/dLであり，プラセボ群との群間差は−29.90 mg/dLであった（$p < 0.001$）。
- LDL-CのベースラインからMonth 1までの変化率（ベムペド酸群−32.7%，プラセボ群3.2%，群間差−35.9%）及び変化量（ベムペド酸群−36.5 mg/dL，プラセボ群1.8 mg/dL，群間差−38.25 mg/dL）についても，プラセボ群と比較してベムペド酸群で低下が認められた。
- ベムペド酸を2ヵ月間投与したとき，apo B，non-HDL-C，TC，及びhs-CRPもプラセボ群と比較して大幅に低下した。apo BのベースラインからMonth 2までの変化率は，ベムペド酸群で−21.8%，プラセボ群で2.7%であった（群間差−24.5%，$p < 0.001$）。non-HDL-CのベースラインからMonth 2までの変化率は，ベムペド酸群で−23.0%，プラセボ群で1.3%であっ

た（群間差−24.2%，$p < 0.001$）。TCのベースラインからMonth 2までの変化率は，ベムペド酸群で−17.0%，プラセボ群で0.6%であった（群間差−17.5%，$p < 0.001$）。hs-CRPのベースラインからMonth 2までの変化率は，ベムペド酸群で−34.4%，プラセボ群で−1.6%であった（群間差−28.5%，$p = 0.029$）。

- ベムペド酸は安全で忍容性も良好であり，安全性プロファイルはプラセボと類似していた。ベースライン後にULNの3倍以上のALT若しくはAST，ULNの2倍以上の総ビリルビン，又はULNの5倍以上のCKは認められなかった。ベムペド酸群では，筋関連有害事象は認められなかった。

2.7.6.4.15　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（日本人：346-102-00003試験，添付資料番号5.3.5.2-01）【評価資料】

2.7.6.4.15.1 試験方法の概略

治験の標題：高LDLコレステロール血症患者を対象としたベムペド酸長期投与時の安全性及び有効性を評価する多施設共同，非盲検，非対照，長期投与試験

治験実施医療機関：26施設（日本）

治験期間：

最初の被験者の同意取得日：2023年2月27日

最後の被験者の最終観察日：2024年11月2日

開発のフェーズ：III

目的：

主目的：

- 高LDLコレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸180 mgを52週間投与した際の安全性を評価する。

副次的目的：

- 高LDLコレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸180 mgを52週間投与した際のLDL-Cに対する影響を評価する。
- ベムペド酸の非高比重リポ蛋白コレステロール（non-HDL-C），総コレステロール（TC），アポリポ蛋白B（apo B），高感度C 反応性蛋白（hsCRP），及びグリコシル化ヘモグロビン（HbA1c）に対する影響を評価する。

その他：

- 高LDLコレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸180 mgを52週間投与した際の高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）及び中性脂肪（TG）に対する影響を評価する。

治験方法：

本治験は，高LDLコレステロール血症に対する治療を受けているものの，コントロールが不十分で脂質管理目標値を達成できない高LDLコレステロール血症患者を対象として，ベムペド酸長期投与時の安全性及び有効性を評価する多施設共同，非盲検，非対照，国内第III相長期投与試験であった。

治験対象集団は，スタチンを投与しても脂質管理目標値を達成できないスタチン効果不十分の患者と，スタチンによる治療が困難と判断され，脂質管理目標値を達成できない患者とした。スタチンによる治療が困難である患者は，スタチン投与により安全性上の問題が生じ，かつ投与中止又は減量後に問題が解消された経験を有する，又はスタチン投与歴を有し，スタチンの服用又は増量に伴い安全性の問題が生じる懸念があると判断され，脂質管理目標値を達成できない患者とした。なお，第III相検証試験（346-102-00002試験）の治療期を完了した被験者についても同様の対象集団であり，より長期間での有害事象の発現状況を確認できることから組入れを可能とした。

本治験はScreening期，治療期及び後観察期から構成され，スクリーニング検査で適格であった

被験者は，治療期へ移行した。治療期へ移行した被験者で同意取得前より服用中の高コレステロール血症治療薬は，種類及び用法・用量の変更は行わずに継続投与するとともに，ベムペド酸180 mgを1日1回，52週間，経口投与した。

被験者数：

計画時：120例

解析時：

同意取得例数：187例

治験薬投与例数：130例

安全性解析対象集団：130例

有効性解析対象集団：130例

対象疾患：高LDLコレステロール血症

選択基準及び除外基準：

選択基準：

被験者は，規定された評価時点で以下の選択基準を満たしていること。

- 新規例

1) 本人に同意能力があり，本治験の開始前に文書による同意が得られた患者
2) 同意取得時点で 18 歳以上 85 歳以下の男女
3) 以下のスタチン効果不十分又はスタチンによる治療が困難な患者
   スタチンとは，アトルバスタチン，ピタバスタチン，ロスバスタチン，プラバスタチン，シンバスタチン又はフルバスタチンを指す。

- スタチン効果不十分：現在又は過去にスタチンを服用しており，以下のa), b)又はc)のいずれかに該当するLDL-Cのリスク区分別脂質管理目標値（選択基準4)参照）を達成できていない高LDLコレステロール血症

a) 同意取得の4週間以上前からスタチン（承認用量の範囲内）のみを同一の用法・用量で服用している
b) 同意取得の4週間以上前［フィブラート系薬剤及び選択的ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）αモジュレーターは6週間以上前，PCSK9阻害剤は3ヵ月以上前］からスタチン（承認用量の範囲内）とスタチン以外の高コレステロール血症治療薬を同一の用法・用量で服用している
c) 過去に承認用量の範囲内のスタチンを4週間以上服用してもLDL-Cのリスク区分別脂質管理目標値（選択基準4)参照）を達成できなかった経験を有し，現在は医学的判断のもと，同意取得の4週間以上前（選択的PPARαモジュレーターは6週間以上前，PCSK9阻害剤は3ヵ月以上前）からスタチン以外の高コレステロール血症治療薬のみを同一の用法・用量で服用している
   以下に一覧で示す。

区分	Screening期のLDL-C値	Screening時に併用している高コレステロール血症治療薬		
		薬剤の種類	治療開始時期：同意取得前	用法・用量
a)	LDL-Cのリスク区分別脂質管理目標値を	スタチンのみ	4週間以上前	承認用量の範囲内の同一の用法・用量

区分	Screening期のLDL-C値	Screening時に併用している高コレステロール血症治療薬		
		薬剤の種類	治療開始時期：同意取得前	用法・用量
b)	達成できていない［選択基準4) 参照］	スタチン + スタチン以外の薬剤	• フィブラート系薬剤，選択的PPARα モジュレーター：6 週間以上前 • PCSK9 阻害剤：3 ヵ月以上前 • スタチンと上記以外の薬剤：4 週間以上前	• スタチン：承認用量の範囲内の同一の用法・用量 • スタチン以外の薬剤：同一の用法・用量
c)		スタチン以外の薬剤のみ	• フィブラート系薬剤，選択的PPARα モジュレーター：6 週間以上前 • PCSK9 阻害剤：3 ヵ月以上前 • 上記以外の薬剤：4 週間以上前	同一の用法・用量

- スタチンによる治療が困難：

  少なくとも1種類以上のスタチン服用時に安全性上の問題が生じ，その後服用中止又は減量した後に問題が解消された経験を有する，もしくはスタチン投与歴を有し，スタチンの服用又は増量に伴い安全性の問題が生じる懸念があると判断され，以下のa), b)又はc)のいずれかに該当するLDL-Cのリスク区分別脂質管理目標値（選択基準4)参照）を達成できていない高LDLコレステロール血症

  a) 同意取得の 4 週間以上前からスタチン（最低承認用量又はそれ以下）のみを同一の用法・用量で服用している

  b) 同意取得の 4 週間以上前（フィブラート系薬剤及び選択的 PPARα モジュレーターは 6 週間以上前，PCSK9 阻害剤は 3 ヵ月以上前）からスタチン（最低承認用量又はそれ以下）とスタチン以外の高コレステロール血症治療薬を同一の用法・用量で服用している

  c) 同意取得の 4 週間以上前（フィブラート系薬剤及び選択的 PPARα モジュレーターは 6 週間以上前，PCSK9 阻害剤は 3 ヵ月以上前）からスタチン以外の高コレステロール血症治療薬のみを同一の用法・用量で服用している

区分	Screening期のLDL-C値	Screening時に併用している高コレステロール血症治療薬		
		薬剤の種類	治療開始時期：同意取得前	用法・用量
a)	LDL-Cのリスク区分別脂質管理目標値を達成できていない［選択基準4) 参照］	スタチンのみ	4週間以上前	承認最低用量（又はそれ以下）の範囲内の同一の用法・用量
b)		スタチン + スタチン以外の薬剤	• フィブラート系薬剤，選択的PPARα モジュレーター：6 週間以上前 • PCSK9 阻害剤：3 ヵ月以上前 • スタチンと上記以外の薬剤：4 週間以上前	• スタチン：承認最低用量（又はそれ以下）の範囲内の同一の用法・用量 • スタチン以外の薬剤：同一の用法・用量
c)		スタチン以外の薬剤のみ	• フィブラート系薬剤，選択的PPARα モジュレーター：6 週間以上前	同一の用法・用量

区分	Screening期のLDL-C値	Screening時に併用している高コレステロール血症治療薬		
		薬剤の種類	治療開始時期：同意取得前	用法・用量
			• PCSK9 阻害剤：3 ヵ月以上前 • 上記以外の薬剤：4 週間以上前	

4) ①~③のいずれかの条件を満たす既往又は合併症を有する患者

区分	既往又は合併症	Screening期のLDL-C値
①	冠動脈疾患の既往	100 mg/dL以上
	家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体	
②	末梢動脈疾患	120 mg/dL以上
	非心原性脳梗塞の既往	
	慢性腎臓病 （ただし除外基準12)に抵触しないこと）	
	2型糖尿病 （Week −2の3ヵ月以上前に診断されており，除外基準7)に抵触しないこと）	
③	日本動脈硬化学会が定める吹田スコアによる冠動脈疾患発症予測モデルで，合計スコアが56点以上（高リスク）	120 mg/dL以上
	日本動脈硬化学会が定める吹田スコアによる冠動脈疾患発症予測モデルで，合計スコアが41点以上55点以下（中リスク）	140 mg/dL以上

5) Week −2 に空腹時の TG が 400 mg/dL 未満の患者

- 第 III 相検証試験からの継続例

1) 本治験の開始前に文書による同意が得られた患者
2) 第 III 相検証試験（346-102-00002）において，12 週間の治療期を完了し，Week 12 で治験薬の投与中止基準に合致しない被験者

除外基準：

規定された評価時点で，以下の除外基準のいずれかに抵触する被験者は除外する。

- 新規例

1) 妊婦，授乳婦，Screening（Week −2）又は Day 1 に妊娠検査（尿）が陽性の女性
2) 生殖可能で性的活動を行っている男性，又は性的活動を行っている妊娠可能な女性で，治験期間中及び治験薬の最終投与から 30 日間 2 種類の承認された避妊法の実施又は完全な禁欲状態の維持（周期的禁欲法及び膣外射精法は避妊の方法として適切ではない）に同意しない者。避妊を実施する場合，以下の方法のうち 2 種類を使わなければならない：精管切除，卵管結紮，子宮内避妊器具，経口避妊薬，コンドーム（いずれも日本で承認又は認証されている方法）。
3) 家族性高コレステロール血症ホモ接合体と診断された患者

4) Screening（Week −2）の前 3 ヵ月以内に以下の心血管疾患の既往又は合併症を有する患者，又は Screening 期間中に以下の有害事象が発現した患者
   - 心筋梗塞，重症又は不安定狭心症，冠動脈形成術，冠動脈バイパス術，脳卒中，一過性脳虚血発作，症候性頸動脈狭窄症，症候性末梢動脈疾患，非代償性心不全
   - 腹部大動脈瘤
   - 原因不明の失神又はQT延長症候群，QT延長症候群の家族歴などトルサード・ド・ポアンツの危険因子を有する患者
5) Screening（Week −2）時に 5 分間の安静後，座位での収縮期血圧が 160 mmHg 以上又は拡張期血圧が 100 mmHg 以上のコントロールされていない高血圧症を有する患者
6) コントロール不良の重篤な血液疾患又は凝固障害の合併症を有する，又は Screening（Week −2）時にヘモグロビンが 10.0 g/dL 未満の患者
7) Screening（Week −2）時に HbA1c が 9%以上のコントロール不良の糖尿病患者
8) Screening（Week −2）時に甲状腺刺激ホルモン（TSH）が基準値上限の 1.5 倍を超えるコントロール不良の甲状腺機能低下症を有する患者
9) 以下を含む肝疾患又は肝機能不全を有する患者
   - Screening（Week −2）時にB型肝炎表面抗原（HBsAg）の血清学的検査又はC型肝炎ウイルス（HCV）抗体検査が陽性
   - Screening（Week −2）時にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の値が基準値上限の3倍以上，又は総ビリルビンの値が基準値上限の2倍以上
10) 筋肉痛との区別が難しい慢性筋骨格症状の既往又は合併症を有する患者
    例）繊維筋痛症
11) Screening（Week −2）時に CK が基準値上限の 3 倍を超える患者
12) 腎機能障害，腎炎症候群又は腎炎の既往又は合併症を有し，Screening（Week −2）時の推算糸球体濾過量が，30 mL/min/1.73 m^2 以下の患者
13) 薬物の吸収に影響する可能性のある胃腸の外科的手術を実施した患者
    例）ラップバンド®又は胃バイパス術
14) Screening（Week −2）の前 5 年以内に活動性悪性腫瘍（適切に治療された皮膚の非転移性基底細胞癌又は扁平上皮癌及び子宮頸部上皮内癌を除く）に伴う手術，化学療法又は放射線療法を実施した患者
15) Screening（Week −2）の前 2 年以内に薬物，アルコール又はコカイン乱用の既往がある患者
16) Screening（Week −2）の前 4 週以内に 200 mL，12 週以内に 400 mL 又は 1 年以内に 1200 mL を超える採血（献血など）を受けた患者
17) 日本国内で未承認の薬を Screening（Week −2）の前 4 週以内又は，当該薬の半減期の 5 倍以内のいずれか長い方の期間内で使用した患者
18) 346-102-00001 試験で治験薬を服用した患者又は，過去にベムペド酸の服用経験のある患者

19) 以下に示す薬剤（食品を含む）又は療法を規定の期間内で使用又は実施した，又は Week 52 の検査終了時までに使用又は実施する予定がある患者

	薬剤（食品を含む）又は治療法	使用禁止期間
1.	全身性コルチコイドステロイド	Week −2の3ヵ月前からWeek 52の検査終了時まで（中止の場合は，中止時検査終了時まで） ただし，Week −2の3ヵ月前から同一の用法・用量で使用している場合は，Week 52の検査終了時まで（中止の場合は，中止時検査終了時まで）用量の変更を行わず使用する場合は併用可能
2.	ロミタピド	Week −2の3ヵ月前からWeek 52の検査終了時まで（中止の場合は，中止時検査終了時まで）
3.	プロベネシド	Week −2からWeek 52の検査終了時まで（中止の場合は，中止時検査終了時まで）
4.	紅麹及び紅麹含有食品	Week −2の2週間前からWeek 52の検査終了時まで（中止の場合は，中止時検査終了時まで）
5.	LDLアフェレシス	Week −2の3ヵ月前からWeek 52の検査終了時まで（中止の場合は，中止時検査終了時まで）

20) Day 1 の前に以下の薬剤（療法）の変更を行った患者，又は Week 52 の検査終了時までに以下の薬剤（療法）を開始する予定がある患者

	薬剤又は療法	変更又は新たに開始できない期間
1.	女性ホルモン又は男性ホルモンの補充	Day 1の6週前からWeek 52の検査終了時まで （中止の場合は，中止時検査終了時まで）
2.	甲状腺ホルモンの補充	Day 1の6週前からWeek 52の検査終了時まで （中止の場合は，中止時検査終了時まで）
3.	糖尿病薬	Day 1の4週前からWeek 52の検査終了時まで （中止の場合は，中止時検査終了時まで）
4.	抗肥満薬	Day 1の3ヵ月前からWeek 52の検査終了時まで （中止の場合は，中止時検査終了時まで）

21) その他，治験責任又は分担医師が本治験に参加すべきでないと判断した患者

- 第III相検証試験からの継続例

1) 妊婦，授乳婦，Day 1 に妊娠検査（尿）が陽性の女性
2) 生殖可能で性的活動を行っている男性，又は性的活動を行っている妊娠可能な女性で，治験期間中及び治験薬の最終投与から 30 日間 2 種類の承認された避妊法の実施又は完全な禁欲状態の維持（周期的禁欲法及び膣外射精法は避妊の方法として適切ではない）に同意しない者。避妊を実施する場合，以下の方法のうち 2 種類を使わなければならない：精管切除，卵管結紮，子宮内避妊器具，経口避妊薬，コンドーム（いずれも日本で承認又は認証されている方法）。
3) 第 III 相検証試験（346-102-00002）中に以下の有害事象が発現した患者

- 心筋梗塞，重症又は不安定狭心症，冠動脈形成術，冠動脈バイパス術，脳卒中，一過性脳虚血発作，症候性頸動脈狭窄症，症候性末梢動脈疾患，非代償性心不全

- 腹部大動脈瘤
- 原因不明の失神又はトルサード・ド・ポアンツ型心室頻拍

4) Day 1 に 5 分間の安静後，座位での収縮期血圧が 160 mmHg 以上又は拡張期血圧が 100 mmHg 以上のコントロールされていない高血圧症を有する患者
5) コントロール不良の重篤な血液疾患又は凝固障害の合併症を有する，又は第 III 相検証試験（346-102-00002）Week 8 時にヘモグロビンが 10.0 g/dL 未満の患者
6) 以下を含む肝疾患又は肝機能不全を有する患者
   - 第III相検証試験（346-102-00002）Week 8までにHBsAgの血清学的検査又はHCV抗体検査が陽性となった患者
   - 第III相検証試験（346-102-00002）Week 8までにAST又はALTの値が基準値上限の3倍以上，又は総ビリルビンの値が基準値上限の2倍以上を示した患者
7) 腎機能障害，腎炎症候群又は腎炎の既往又は合併症を有し，第 III 相検証試験（346-102-00002）Week 8 時の推算糸球体濾過量が，30 mL/min/1.73 m^2 以下の患者
8) 以下に示す薬剤（食品を含む）又は療法を規定の期間内で使用又は実施した，又は Week 52 の検査終了時までに使用又は実施する予定がある患者

	薬剤（食品を含む）又は治療法	使用禁止期間
1.	全身性コルチコイドステロイド	Day 1からWeek 52の検査終了時まで（中止の場合は，中止時検査終了時まで） ただし，第III相検証試験期間中も参加前と同一の用法・用量で使用している場合は，Week 52の検査終了時まで（中止の場合は，中止時検査終了時まで）用量の変更を行わず使用する場合は併用可能
2.	ロミタピド	Day 1からWeek 52の検査終了時まで（中止の場合は，中止時検査終了時まで）
3.	プロベネシド	Day 1からWeek 52の検査終了時まで（中止の場合は，中止時検査終了時まで）
4.	紅麹及び紅麹含有食品	Day 1からWeek 52の検査終了時まで（中止の場合は，中止時検査終了時まで）
5.	LDLアフェレシス	Day 1からWeek 52の検査終了時まで（中止の場合は，中止時検査終了時まで）

9) Day 1 の前に以下の薬剤（療法）の変更を行った患者，又は Week 52 の検査終了時までに以下の薬剤（療法）を開始する予定がある患者

	薬剤又は療法	変更又は新たに開始できない期間
1.	女性ホルモン又は男性ホルモンの補充	Day 1の6週前からWeek 52の検査終了時まで （中止の場合は，中止時検査終了時まで）
2.	甲状腺ホルモンの補充	Day 1の6週前からWeek 52の検査終了時まで （中止の場合は，中止時検査終了時まで）
3.	糖尿病薬	Day 1の4週前からWeek 52の検査終了時まで （中止の場合は，中止時検査終了時まで）
4.	抗肥満薬	Day 1の3ヵ月前からWeek 52の検査終了時まで （中止の場合は，中止時検査終了時まで）

10) その他，治験責任又は分担医師が本治験に参加すべきでないと判断した患者

被験薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤型：

被験薬：ベムペド酸（ETC-1002）180 mg錠

用法，用量及び投与方法：

治療期：ベムペド酸180 mg錠1錠を1日1回経口投与した。

投与期間：52週間

評価項目：

安全性：有害事象，臨床検査，バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温），体重，身体所見，12誘導心電図検査

有効性：

- 52 週投与時までの LDL-C のベースラインからの変化率
- 52 週投与時までの non-HDL-C，TC，apoB，hsCRP，及び HbA1c のベースラインからの変化率
- 52 週後における LDL-C がリスク区分別の脂質管理目標値［100 mg/dL 未満（冠動脈疾患の既往又は家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体），120 mg/dL 未満（高リスク）又は 140 mg/dL 未満（中リスク）］に達した被験者の割合
- 52週投与時までのHDL-C及びTGのベースラインからの変化率

統計手法：

被験者数の設定根拠：

ベムペド酸180 mgの長期投与時の安全性を評価するため，1年間の投与完了例100例を確保できるように，治療期での中止脱落例数が20例程度と仮定し目標被験者数は120例とした。

解析対象：

安全性解析対象集団：治療期の治験薬を1回以上投与された被験者

有効性解析対象集団：治療期の治験薬を1回以上投与され，治療期のベースライン及び治験薬投与後に1時点以上のLDL-Cの測定値が得られた被験者

安全性：継続例，新規例，及び全体で集計した。治験薬投与開始後に発現した有害事象の発現割合を求めた。また，他の安全性評価項目は，記述統計量，シフトテーブルなどを用いて要約した。

有効性：

- LDL-C（直接法）は，各時期における実測値，ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率の記述統計量を求めた。
- non-HDL-C，TC，apo B，hsCRP，及びHbA1cは，各時期における実測値，ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率の記述統計量を求めた。
- LDL-Cのリスク区分別の脂質管理目標値［100 mg/dL未満（冠動脈疾患の既往又は家族性

高コレステロール血症ヘテロ接合体），120 mg/dL未満（高リスク）又は140 mg/dL未満（中リスク）］に達した被験者の例数と割合を各時期で求めた。

- HDL-C，TG及びLDL-C（Friedewald式）は，各時期における実測値，ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率の記述統計量を求めた。

2.7.6.4.15.2 試験結果

(1) 被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性

本治験で，同意取得例は187例（継続例31例，新規例156例）で，そのうち130例（継続例29例，新規例101例）にベムペド酸が投与された。中止例の割合は，6.2%［全体8/130例（内訳：継続例0例，新規例8例）］で，主な中止理由は有害事象であった（資料番号5.3.5.2-01，CT-1.1-1，及びCT-2.1-1）。

ベムペド酸全体での平均年齢は62.0歳で，65歳未満の被験者は55.4%，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は24.65 kg/m^2で，肥満（1度）（BMI：25 kg/m^2以上30 kg/m^2未満）の被験者は33.1%，肥満（2度以上）（BMI：30 kg/m^2以上）の被験者は7.7%であった。平均eGFRは70.59 mL/min/1.73 m^2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（資料番号5.3.5.2-01，CT-3.1.1-1）。

ベースライン時の平均LDL-Cは132.9 mg/dLであった。家族性高コレステロール血症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家族性高コレステロール血症が50.8%，高リスクが42.3%，中リスクが6.9%であった。糖尿病と診断された被験者は46.9%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。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（資料番号5.3.5.2-01，CT-3.2.1-1，及びCT-4.2-1）。

(2) 有効性

(a) LDL-Cのベースラインからの変化率

ベムペド酸全体130例でのLDL-Cのベースラインからの平均変化率は，Week 52（122例）で−21.55 %であった。LDL-Cは最初の評価時点であるWeek 4から低下し，その低下はWeek 52まで持続した。また，ベムペド酸全体のWeek 52でスタチン反応別のいずれの集団でもLDL-Cは低下した（資料番号5.3.5.2-01，CT-5.1-1，及びCT-5.1-2）。

(b) non-HDL-C，TC，apo B，hsCRP，及びHbA1cのベースラインからの変化率

ベムペド酸全体の各評価項目のベースラインからの平均変化率は，Week 52（122例）でnon-HDL-C −19.36 %，TC −16.10 %，Apo B −17.00 %，hsCRP -14.39 %，HbA1c 0.24 %であった。non-HDL-C，TC，及びapo Bは，Week 52までベースラインから低下した（資料番号5.3.5.2-01，CT-5.2-1）。

(c) LDL-Cがリスク区分別の脂質管理目標値に達した被験者の割合

ベムペド酸全体のLDL-Cがリスク区分別の脂質管理目標値に達した被験者の割合は，Week 52で65.6 %（80/122例）であった。LDL-Cがリスク区分別の脂質管理目標値に達した被験者の割合は，Week 4から60%以上となり，以降も同様の値であった（資料番号5.3.5.2-01，CT-5.3-1）。

(3) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

ベムペド酸全体の平均投与期間は350.6 ± 58.0日（平均値 ± 標準偏差），平均総投与日数は348.3 ± 58.3日（平均値 ± 標準偏差）であった（資料番号5.3.5.2-01，CT-7.1-1）。

(b) 有害事象の要約

ベムペド酸全体130例で有害事象は83.8 %（109例），治験薬との関連性がある有害事象（副作用）は14.6%（19例）に発現した。死亡例はなく，重篤な有害事象は6.2 %（8例），治験薬の投与中止に至った有害事象は4.6 %（6例）に発現した（表 2.7.6.4.15-1）。

表 2.7.6.4.15-1　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	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)

Abbreviations: IMP = Investigational Medical Product.

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＞

(c) 有害事象

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（6.9 %，9例），及び関節痛

（6.9 %，9例）などであった。発現した有害事象の重症度は，すべて軽度又は中等度であった（資料番号5.3.5.2-01，CT-8.2-3，及びCT-8.4-1）。

(d)　副作用

ベムペド酸全体で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（資料番号5.3.5.2-01，CT-8.3-1）。

(e)　死亡，その他の重篤な有害事象

死亡は認められなかった。ベムペド酸全体で発現した重篤な有害事象は6.2 %（8/130例）であった。いずれも治験薬との関連性は否定された。重篤な有害事象一覧表及び重篤な有害事象の詳細は治験総括報告書に示した（資料番号5.3.5.2-01，CT-9.2，及び14.3.2）。

(f)　投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ベムペド酸全体で4.6 %（6/130例）であった。2例以上に発現した投与中止に至った有害事象はなかった（資料番号5.3.5.2-01，CT-8.10-1）。

(g)　注目すべき有害事象

主な注目すべき有害事象の発現割合は，ベムペド酸全体130例で尿酸値上昇関連12.3 %（16例），筋障害関連7.7 %（10例），糖尿病関連6.9%（9例），肝機能障害関連4.6 %（6例）であった。腎機能障害関連，ヘモグロビン値減少関連，認知機能障害関連，代謝性アシドーシスの有害事象は発現しなかった（資料番号5.3.5.2-01，CT-8.12-1）。

(h)　臨床検査，バイタルサイン，心電図検査

ベムペド酸全体で臨床検査，バイタルサイン，体重，及び心電図パラメータで，安全性上問題となる変化は認められなかった。

(4)　結論

- 高LDLコレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸180 mgを52週間投与した際の安全性に問題はなく，忍容性は良好であった。
- 高LDLコレステロール血症患者を対象に，ベムペド酸180 mgを52週間投与した際のLDL-C，non-HDL-C，TC，及びapo Bで長期的な有効性が認められた。

2.7.6.4.15.3 付録

(1) 有害事象

表 2.7.6.4.15-2　すべての有害事象（安全性解析対象集団）

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)
血液およびリンパ系障害	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
鉄欠乏性貧血	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
心臓障害	0 (0.0)	5 (5.0)	5 (3.8)
狭心症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
心房細動	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
動悸	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
洞性頻脈	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
耳および迷路障害	2 (6.9)	1 (1.0)	3 (2.3)
耳痛	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
耳鳴	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
突発性難聴	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
眼障害	5 (17.2)	11 (10.9)	16 (12.3)
眼精疲労	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
眼瞼炎	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
白内障	1 (3.4)	5 (5.0)	6 (4.6)
アレルギー性結膜炎	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (1.5)
角膜変性	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
複視	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
ドライアイ	2 (6.9)	1 (1.0)	3 (2.3)
眼瞼湿疹	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
眼瞼下垂	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
瞼裂斑	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
眼瞼腫脹	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
後天性涙道狭窄	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
瞼裂斑炎	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
正常眼圧緑内障	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
胃腸障害	4 (13.8)	15 (14.9)	19 (14.6)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
下痢	0 (0.0)	3 (3.0)	3 (2.3)
食中毒	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
胃ポリープ	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
胃炎	1 (3.4)	1 (1.0)	2 (1.5)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
痔核	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
悪心	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
歯周病	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
口内炎	1 (3.4)	3 (3.0)	4 (3.1)
歯痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
嘔吐	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
下部消化管出血	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)

System Organ Class Preferred Term	Rollover Subjects (N=29) n (%)	New Subjects (N=101) n (%)	Total (N=130) n (%)
大腸ポリープ	0 (0.0)	3 (3.0)	3 (2.3)
歯嚢胞	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (10.3)	8 (7.9)	11 (8.5)
胸部不快感	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
注射部位疼痛	1 (3.4)	1 (1.0)	2 (1.5)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
倦怠感	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
発熱	1 (3.4)	2 (2.0)	3 (2.3)
末梢腫脹	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
肝胆道系障害	1 (3.4)	6 (5.9)	7 (5.4)
胆管炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
肝機能異常	0 (0.0)	3 (3.0)	3 (2.3)
脂肪肝	1 (3.4)	2 (2.0)	3 (2.3)
免疫系障害	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
季節性アレルギー	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
感染症および寄生虫症	17 (58.6)	51 (50.5)	68 (52.3)
急性副鼻腔炎	1 (3.4)	2 (2.0)	3 (2.3)
バルトリン腺炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
気管支炎	2 (6.9)	4 (4.0)	6 (4.6)
結膜炎	1 (3.4)	1 (1.0)	2 (1.5)
膀胱炎	1 (3.4)	1 (1.0)	2 (1.5)
陰部ヘルペス	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
歯肉炎	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
帯状疱疹	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
麦粒腫	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
インフルエンザ	1 (3.4)	5 (5.0)	6 (4.6)
上咽頭炎	5 (17.2)	24 (23.8)	29 (22.3)
歯周炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
咽頭炎	4 (13.8)	3 (3.0)	7 (5.4)
肺炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
鼻炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
副鼻腔炎	1 (3.4)	1 (1.0)	2 (1.5)
上気道感染	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
尿路感染	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
無症候性細菌尿	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
ウイルス性腸炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
ヘルペス眼感染	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
性器膿瘍	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
口腔ヘルペス	3 (10.3)	0 (0.0)	3 (2.3)
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (10.3)	13 (12.9)	16 (12.3)
傷害、中毒および処置合併症	4 (13.8)	11 (10.9)	15 (11.5)
節足動物咬傷	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
足骨折	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
靭帯捻挫	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)

System Organ Class Preferred Term	Rollover Subjects (N=29) n (%)	New Subjects (N=101) n (%)	Total (N=130) n (%)
肋骨骨折	1 (3.4)	1 (1.0)	2 (1.5)
肉離れ	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
挫傷	1 (3.4)	4 (4.0)	5 (3.8)
挫滅	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
歯牙破折	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
処置による疼痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
外傷後疼痛	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
脊柱損傷	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
半月板損傷	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
眼挫傷	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
臨床検査	3 (10.3)	14 (13.9)	17 (13.1)
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)	3 (3.0)	3 (2.3)
血圧上昇	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
血中尿酸増加	1 (3.4)	6 (5.9)	7 (5.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
血小板数減少	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
尿中蛋白陽性	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	4 (13.8)	16 (15.8)	20 (15.4)
脱水	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
糖尿病	1 (3.4)	2 (2.0)	3 (2.3)
痛風	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
高カリウム血症	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)
高尿酸血症	1 (3.4)	8 (7.9)	9 (6.9)
低血糖	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
２型糖尿病	2 (6.9)	3 (3.0)	5 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害	7 (24.1)	23 (22.8)	30 (23.1)
関節痛	2 (6.9)	7 (6.9)	9 (6.9)
背部痛	4 (13.8)	7 (6.9)	11 (8.5)
腰部脊柱管狭窄症	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
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)
結節性変形性関節症	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
変形性関節症	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
骨粗鬆症	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
四肢痛	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
関節周囲炎	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)

System Organ Class Preferred Term	Rollover Subjects (N=29) n (%)	New Subjects (N=101) n (%)	Total (N=130) n (%)
弾発指	1 (3.4)	1 (1.0)	2 (1.5)
筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
腱痛	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (1.5)
脊柱管狭窄症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
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）	1 (3.4)	3 (3.0)	4 (3.1)
脂漏性角化症	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
軟骨新生物	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
結腸直腸腺腫	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
神経系障害	3 (10.3)	7 (6.9)	10 (7.7)
脳梗塞	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
認知症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
浮動性めまい	0 (0.0)	3 (3.0)	3 (2.3)
頭痛	1 (3.4)	2 (2.0)	3 (2.3)
感覚鈍麻	1 (3.4)	2 (2.0)	3 (2.3)
精神障害	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
うつ病	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
不眠症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
腎および尿路障害	2 (6.9)	2 (2.0)	4 (3.1)
頻尿	1 (3.4)	1 (1.0)	2 (1.5)
蛋白尿	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
膀胱炎様症状	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	1 (3.4)	1 (1.0)	2 (1.5)
乳房嚢胞	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
前立腺炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.9)	12 (11.9)	14 (10.8)
喘息	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
咳嗽	0 (0.0)	6 (5.9)	6 (4.6)
鼻出血	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
気胸	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
鼻漏	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
口腔咽頭痛	2 (6.9)	3 (3.0)	5 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	4 (13.8)	11 (10.9)	15 (11.5)
接触皮膚炎	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.5)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
湿疹	2 (6.9)	4 (4.0)	6 (4.6)
貨幣状湿疹	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
爪の障害	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
そう痒症	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
発疹	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (0.8)
蕁麻疹	1 (3.4)	1 (1.0)	2 (1.5)
爪甲脱落症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
表皮融解	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
手皮膚炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
血管障害	1 (3.4)	8 (7.9)	9 (6.9)
高血圧	1 (3.4)	6 (5.9)	7 (5.4)

System Organ Class Preferred Term	Rollover Subjects (N=29) n (%)	New Subjects (N=101) n (%)	Total (N=130) n (%)
低血圧	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)
内出血	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.8)

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 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＞

(2) 副作用

表 2.7.6.4.15-3　すべての副作用（安全性解析対象集団）

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＞

2.7.6.4.16　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（外国人：1002-050試験，添付資料番号5.3.5.2-02）【参考資料】

2.7.6.4.16.1 試験方法の概略

治験の標題：A Multicenter Open-Label Extension (OLE) Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid (ETC-1002) 180 mg (1002-050)

治験実施医療機関：112施設（米国，カナダ，ドイツ，オランダ，ポーランド，及び英国）

治験期間：

最初の被験者の登録日：2017年2月3日

最後の被験者の治験完了日：2019年11月5日

開発のフェーズ：III

目的：

主目的：

- ベムペド酸180 mgを長期投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次的目的：

- 高LDLコレステロール血症患者にベムペド酸180 mg/日を長期投与したときの有効性を，LDL-C，HDL-C，non-HDL-C，apo B，TC，TG，及びhs-CRPの変化に基づいて評価する。

治験方法：

本治験は，ベムペド酸180 mgの長期投与時の安全性及び有効性を評価することを目的とした，第III相，多施設共同，非盲検継続投与試験であった。親試験（1002-040試験）では，被験者を2:1の比でベムペド酸180 mg群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割付け，52週間の投与を行った。この親試験を完了した被験者を非盲検継続投与試験に登録した。親試験で他のLMTを併用していた被験者は，本治験でもこれを継続することとした。本治験の最初の12週間は，LMTの調節は不可とした。本治験では，すべての被験者がベムペド酸の投与を78週間受け，その後4週間のウォッシュアウトを受けた。したがって，ベムペド酸の総投与期間は，親試験での投与期間と合わせて計2.5年であった。親試験の盲検性の保全を確保するため，治験責任又は分担医師，治験実施医療機関スタッフ，被験者，及び治験実施チームに対し，Week 12の来院時まで脂質値のマスキングを行い，その後，脂質値を開示した。被験者の評価は3ヵ月ごとに実施し，ベースライン時（親試験終了時），Week 12，52，78，及び82では治験実施医療機関への来院，Week 24，36，及び64では電話連絡とした。Week 82の評価は，4週間のウォッシュアウト期終了時に行った（ベムペド酸投与はWeek 78に終了）。治験薬投与を中止した被験者には，治験実施計画書に規定した来院スケジュール及び手順に従い，フォローアップを継続するよう指示した。

治験デザインの概略を図 2.7.6.4.16-1に示す。

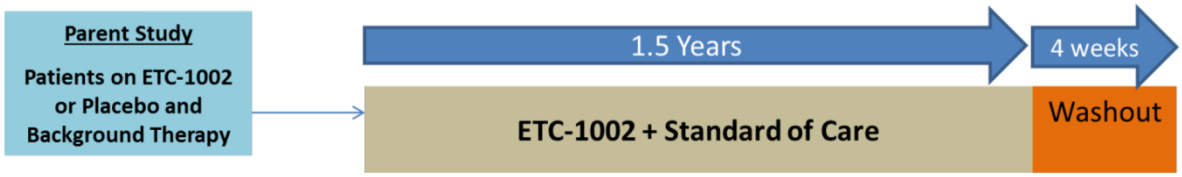


図 2.7.6.4.16-1　　治験デザインの概略

＜資料番号5.3.5.2-02：Figure 1＞

被験者数：

計画時：約1300例

登録例数：1462例（親試験：ベムペド酸群970例，プラセボ群492例）

解析時：

安全性解析対象集団：1462例（親試験：ベムペド酸群970例，プラセボ群492例）

完了例集団：1260例（親試験：ベムペド酸群846例，プラセボ群414例）

対象疾患：高LDLコレステロール血症

主要な選択基準及び除外基準：

選択基準：

1) 親試験を完了し，以下の基準をすべて満たす者
   - 来院スケジュール，手順，及び治験薬投与に関する親試験の規定を遵守できていると治験責任医師が判断した者
   - 親試験の終了時まで治験薬の忍容性に問題がなかった者

除外基準：

1) 女性の場合は，外科的不妊又は閉経後でない限り，治療期及び治療終了後30日間を通じて，許容される避妊法を1種類以上実施する意思のない者
   - 閉経の定義は，55歳超で1年以上無月経，55歳未満で1年以上無月経かつFSHが40.0 IU/L以上，又は外科的不妊（子宮摘出術又は両側卵巣摘出術を含む）とした。
   - 許容される避妊法は，経口避妊薬の使用，子宮内避妊器具（ホルモン放出の有無を問わない）の留置，バリア法（殺精子発泡剤又はゼリーを含むコンドーム，閉塞キャップ），患者の単独の性的パートナーに該当する男性での精管切除術，又は完全な禁欲（患者にとって望ましい通常の生活様式である場合）とした（カレンダー法，排卵法，症状体温法，排卵後法，膣外射精法などを用いた周期的禁欲法は除く）。
2) 妊娠中又は授乳中か，治療期又は治療終了後30日間以内に妊娠する可能性のある者
3) 治験実施計画書を遵守する能力又は意思がないなど，被験者として信頼性に欠けると治験責任又は分担医師（又は委任された者）が判断した者
4) 親試験で治験薬の投与中止に至った重篤な副作用を発現した者
5) 同意文書の理解及び署名，又は治験実施計画書の規定の遵守を妨げる可能性のある障害を有する者
6) 患者の安全性又は規定の評価を完了する能力に影響を及ぼし得ると治験責任又は分担医師が判断した医学的状態を有する者

7) 治験参加後の最初の12週間に脂質値測定及び/又はLMTを用いた基礎療法の調節を要する医学的状態を有する者
8) 治療期間中に投与される薬剤に対する既知の過敏症を有する者
9) 他の医療機器/医薬品の臨床試験（1002-040試験は除く）に参加中又はそれらの終了後30日未満か，本治験の実施期間中に他の治験薬の投与を受けている者，又は投与を受ける予定の者

被験薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

ベムペド酸180 mgを含有するフィルムコート錠

用法及び用量：

ベムペド酸180 mgを1日1回78週間経口投与した。

投与方法：

食事の有無にかかわらず，1日1回経口投与した。来院日は，絶食状態で治験実施医療機関に来院し，臨床検査値の測定後に治験薬を投与した。

対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

該当せず。

投与期間：

非盲検継続投与試験の治療期間は18ヵ月間（78週間）であり，治験期間は19ヵ月間（82週間）であった。したがって，親試験でベムペド酸群に無作為割付された被験者の総投与期間は約2.5年であった。

評価基準：

有効性（副次的評価項目）：

- LDL-CのベースラインからWeek 52及びWeek 78までの変化率
- LDL-CのベースラインからWeek 52及びWeek 78までの変化量
- non-HDL-CのベースラインからWeek 52及びWeek 78までの変化率
- TCのベースラインからWeek 52及びWeek 78までの変化率
- apo BのベースラインからWeek 52及びWeek 78までの変化率
- hs-CRPのベースラインからWeek 52及びWeek 78までの変化率
- TGのベースラインからWeek 52及びWeek 78までの変化率
- HDL-CのベースラインからWeek 52及びWeek 78までの変化率

安全性（主要評価項目）：

- TEAE（重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象を含む）の発現割合

その他の安全性の評価項目：

心血管系臨床評価項目，臨床検査，身体所見，バイタルサイン，肝臓の安全性，筋骨格の安全性，糖尿病・高血糖，腎臓の安全性，及び神経認知系イベント

統計手法：

被験者数の設定根拠：

親試験の完了率を85%とし，このうち80%に非盲検継続投与試験への参加の意思があると想定した場合，登録例数は約1300例と予想された。

解析対象：

- 安全性解析対象集団：登録されたすべての被験者のうち，非盲検継続投与試験の実施期間中にベムペド酸を1回以上投与された被験者。安全性解析対象集団は，人口統計学的及び他の基準値の特性，治験薬の曝露状況，併用薬，並びにすべての安全性データの要約に用いた。本治験では長期安全性を主目的としたため，有効性の評価には安全性解析対象集団を用いた。
- 完了例集団：CRFの治療終了の頁から78週間の治療を完了したことが確認できるすべての被験者。有効性評価項目の要約には完了例集団も用いた。

有効性：

有効性の評価には安全性解析対象集団を用いた。有効性データは，親試験での投与群別に要約するとともに，全体の要約も示した。

各有効性評価項目について，各来院時点の実測値，ベースラインからの変化量，及びベースラインからの変化率の記述統計量を慣用単位と国際単位系の両方で提示した。データは，親試験と非盲検継続投与試験の2種類のベースラインを用いて，個別に要約した。経時データの要約に用いた来院時点は，親試験のベースライン，非盲検継続投与試験のベースライン，Week 12，Week 52，Week 78，及びWeek 82/治験終了時であった。欠測データの補完は行わず，すべてのデータの要約に測定されたデータを用いた。ベースライン後の来院時点での推定値の95% CIを提示した。

各有効性評価項目について，要約表を支持するグラフ（平均値 ± SE又は中央値/IQR）を提示した。すべての来院時点の有効性データを一覧表でも示した。

安全性：

ベムペド酸の安全性及び忍容性は，TEAE，身体所見，バイタルサイン，臨床検査値（血清生化学的検査，血液学的検査，凝固検査，尿検査），及び体重に基づいて評価した。すべての安全性解析に安全性解析対象集団を用いた。特に断りのない限り，親試験での実際の投与群別及び全体の記述統計量を示した。

治験薬最終投与後30日までに発現したTEAEの発現割合（例数）を集計した。有害事象名はMedDRA Version 20.1を用いて読替えた。治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definite」，「probable」，「possible」，「unlikely」，「not related」の5分類で判定した。「definite」，「probable」，又は「possible」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。

2.7.6.4.16.2 試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- 1462例（親試験：ベムペド酸群970例，プラセボ群492例）が本治験に登録された。このうち，202例が治験薬投与を中止し，90例が治験を中止した（資料番号5.3.5.2-02，Table 4参照）。

- 被験者の73.9%が男性，26.1%が女性であった。親試験のベースライン時の年齢の平均値（SD）は65.9（8.73）歳であった。人種は，白人が96.5%，黒人又はアフリカ系アメリカ人が2.0%，アジア人が1.0%，その他が0.3%，ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系が0.1%，アメリカインディアン又はアラスカ先住民が0.1%，複数人種が0.1%であった。民族は，ヒスパニック系又はラテン系以外が98.4%，ヒスパニック系又はラテン系が1.6%であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 7参照）。親試験のベースライン時のLDL-Cの平均値（SD）は，ベムペド酸群では102.94（29.90）mg/dL，プラセボ群では98.96（24.17）mg/dLであった（資料番号5.3.5.2-02，Table 9参照）。
- 非盲検継続投与試験のベースライン時の年齢の平均値（SD）は66.9（8.73）歳であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 8参照）。また，LDL-Cの平均値（SD）は，親試験でベムペド酸群であった被験者では86.6（30.18）mg/dL，プラセボ群であった被験者では99.5（28.59）mg/dLであった（資料番号5.3.5.2-02，Table 9参照）。
- 非盲検継続投与試験のベースライン時に，被験者の99.1%がスタチン単独投与（83.1%）又はスタチンと他のLMT（16%）を受けていた。ベースライン時にLMTを受けていなかった被験者は全体で7例（0.5%）であり，6例（0.4%）はスタチン以外のLMTのみを受けていた（資料番号5.3.5.2-02，Table 13参照）。
- ベースライン時のスタチン強度は，低強度スタチンが88例（6.0%），中強度スタチンが562例（38.4%），高強度スタチンが812例（55.5%）であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 21参照）。

有効性の結果：

- 親試験のベースライン時のLDL-Cの平均値は，ベムペド酸群とプラセボ群で同程度であった。非盲検継続投与試験のベースライン時のLDL-Cの平均値は，親試験でベムペド酸群であった被験者では親試験のベースラインから低下し，プラセボ群であった被験者では親試験のベースラインからやや上昇した（下表、資料番号5.3.5.2-02，Table 17参照）。親試験のベースラインから非盲検継続投与試験のWeek 12までのLDL-Cの変化率の平均値（SD）は，親試験でプラセボ群であった被験者では–14.5%（21.2%）であり，ベムペド酸群であった被験者と同程度であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.2.1参照）。親試験のベースラインから非盲検継続投与試験のWeek 52までのLDL-Cの変化率の平均値（SD）は，親試験でベムペド酸群であった被験者とプラセボ群であった被験者で同程度であり，両者でベムペド酸の持続的な効果が示された。LDL-Cの平均値はWeek 78/治療終了時まで低下し，Week 82/治験終了時にはベースラインの水準に戻った（資料番号5.3.5.2-02，Figure 2参照）。
- non-HDL-C，TC，apo B，及びhs-CRPについて，78週間にわたって持続的な改善が認められ，Week 82を完了した被験者では，4週間のウォッシュアウト後に可逆性が示された。

	Previous Treatment Group in Parent Study		OLE Study
Parameter Statistic	Placebo (N = 492)	Bempedoic Acid (N = 970)	Total (N = 1462)
LDL-C			
Baseline of parent study (1002-040), mean (SD)	98.96 (24.170)	102.94 (29.899)	101.60 (28.156)
Baseline of OLE study (1002-050), mean (SD)	99.49 (28.586)	86.63 (30.177)	90.96 (30.259)
Mean percent change from parent study baseline (SD)	1.71 (21.788)	−14.37 (23.105)	−8.96 (23.903)
Week 52			
Mean percent change from parent study baseline (SD)	−12.82 (23.419)	−13.80 (25.018)	−13.47 (24.485)
Week 78			
Mean percent change from parent study baseline (SD)	−14.99 (23.660)	−14.15 (25.113)	−14.43 (24.632)
Non-HDL-C			
Baseline of parent study (1002-040), mean (SD)	126.41 (28.531)	130.09 (34.727)	128.85 (32.809)
Baseline of OLE study (1002-050, mean (SD)	126.13 (32.612)	113.71 (34.568)	117.89 (34.416)
Mean percent change from parent study baseline (SD)	0.76 (18.749)	−11.26 (20.848)	−7.21 (20.944)
Week 52			
Mean percent change from parent study baseline (SD)	−10.60 (20.722)	−10.55 (22.682)	−10.57 (22.033)
Week 78			
Mean percent change from parent study baseline (SD)	−12.50 (22.081)	−10.82 (23.910)	−11.38 (23.321)
TC			
Baseline of parent study (1002-040), mean (SD)	175.33 (30.026)	178.94 (36.057)	177.73 (34.179)
Baseline of OLE study (1002-050), mean (SD)	175.15 (34.228)	159.79 (36.414)	164.96 (36.413)
Mean percent change from parent study baseline (SD)	0.46 (14.087)	−9.86 (15.872)	−6.39 (16.050)
Week 52			
Mean percent change from parent study baseline (SD)	−9.01 (15.961)	−9.79 (16.893)	−9.53 (16.582)
Week 78			
Mean percent change from parent study baseline (SD)	−10.15 (16.541)	−9.34 (18.030)	−9.61 (17.545)
Apo B			
Baseline of parent study (1002-040), mean (SD)	85.1 (19.25)	88.2 (21.71)	87.2 (20.97)
Baseline of OLE study (1002-050), mean (SD)	87.6 (22.74)	80.4 (21.31)	82.8 (22.07)
Mean percent change from parent study baseline (SD)	4.3 (21.52)	−7.4 (19.81)	−3.5 (21.13)
Week 52			
Mean percent change from parent study baseline (SD)	−7.5 (20.52)	−8.8 (21.89)	−8.4 (21.44)
Week 78			
Mean percent change from parent study baseline (SD)	−7.6 (22.15)	−7.0 (22.33)	−7.2 (22.26)
hs-CRP			

Parameter Statistic	Previous Treatment Group in Parent Study Placebo (N = 492)	 Bempedoic Acid (N = 970)	OLE Study Total (N = 1462)
Baseline of parent study (1002-040), median (IQR)	1.515 (0.810, 3.490)	1.500 (0.700, 3.220)	1.510 (0.750, 3.320)
Baseline of OLE study (1002-050), median (IQR)	1.560 (0.745, 3.015)	1.250 (0.620, 2.480)	1.325 (0.650, 2.650)
Median percent change from parent study baseline (IQR)	0.099 (−39.506, 60.458)	−18.980 (−52.013, 38.596)	−11.607 (−50.000, 47.458)
Week 52			
Median percent change from parent study baseline (IQR)	−11.553 (−53.120, 44.167)	−19.709 (−52.617, 34.151)	−16.476 (−52.874, 41.667)
Week 78			
Median percent change from parent study baseline (IQR)	−15.005 (−50.510, 44.000)	−18.065 (−51.701, 50.505)	−16.740 (−51.577, 48.279)
TG			
Baseline of parent study (1002-040), median (IQR)	122.00 (97.50, 169.25)	125.00 (97.00, 164.50)	124.00 (97.50, 166.50)
Baseline of OLE study (1002-050), median (IQR)	120.00 (91.50, 165.00)	121.00 (88.00, 172.00)	120.00 (88.00, 169.00)
Median percent change from parent study baseline (IQR)	−3.17 (−18.35, 14.97)	−4.25 (−21.82, 20.55)	−3.76 (−21.12, 17.77)
Week 52			
Median percent change from parent study baseline (IQR)	−4.31 (−24.08, 21.75)	−3.21 (−22.76, 23.50)	−3.49 (−23.02, 22.40)
Week 78			
Median percent change from parent study baseline (IQR)	−5.00 (−25.54, 24.26)	−2.60 (−21.41, 27.47)	−3.08 (−22.78, 26.67)
HDL-C			
Baseline of parent study (1002-040), mean (SD)	48.93 (11.206)	48.82 (11.790)	48.86 (11.593)
Baseline of OLE study (1002-050), mean (SD)	49.00 (11.722)	46.08 (13.002)	47.06 (12.657)
Mean percent change from parent study baseline (SD)	0.73 (12.906)	−5.46 (14.817)	−3.38 (14.497)
Week 52			
Mean percent change from parent study baseline (SD)	−4.54 (16.747)	−7.06 (15.638)	−6.20 (16.060)
Week 78			
Mean percent change from parent study baseline (SD)	−3.42 (17.555)	−4.91 (16.731)	−4.41 (17.018)

Note: Baseline for the Parent Study (1002-040) is defined as the same baseline as parent study ETC-1002-040.
Note: Baseline for the OLE Study (1002-050) is defined as the last non-missing value on or prior to the date of first dose in the OLE.
Note: The Safety Population consists of all enrolled patients who received at least 1 dose of study medication in the OLE period.

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.4.16-1に示した。重篤な有害事象一覧表及び重篤な有害事象の叙述は治験総括報告書に示した（資料番号5.3.5.2-02，Listing 16.2.7.2及び14.3.2参照）。

表 2.7.6.4.16-1　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Previous Treatment Group in Parent Study		OLE Study
	Placebo (N = 492) n (%)	Bempedoic Acid (N = 970) n (%)	Total (N = 1462) n (%)
Patients with ≥1 TEAE	385 (78.3)	758 (78.1)	1143 (78.2)
Patients with ≥1 serious TEAE	97 (19.7)	202 (20.8)	299 (20.5)
Patients with ≥1 TEAE with a fatal outcome	3 (0.6)	10 (1.0)	13 (0.9)
Patients with ≥1 TEAE leading to discontinuation of IMP	45 (9.1)	69 (7.1)	114 (7.8)
Patients with any positively- adjudicated CV clinical event	34 (6.9)	74 (7.6)	108 (7.4)
Patients with ≥1 IMP-related TEAE	63 (12.8)	112 (11.5)	175 (12.0)
Patients with ≥1 IMP-related serious TEAE	3 (0.6)	4 (0.4)	7 (0.5)
Patients with TEAEs by highest severity			
Mild	93 (18.9)	195 (20.1)	288 (19.7)
Moderate	211 (42.9)	403 (41.5)	614 (42.0)
Severe	81 (16.5)	160 (16.5)	241 (16.5)

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

Note: Table includes TEAEs defined as AEs that began or worsened in severity after the first dose of IMP until 30 days after last dose in OLE study. Patients were counted only once for highest severity, once for most extreme outcome, once for most extreme action taken in regard to IMP, and once for strongest relationship to IMP.

Note: The Safety Population consists of all enrolled patients who received at least 1 dose of study medication in the OLE period.

Source: 14.3.1.1.1.1, Table 14.3.2.2

＜資料番号5.3.5.2-02：Table 18＞

- 全体的な安全性の結果は，親試験でベムペド酸群であった被験者とプラセボ群であった被験者で同様であった。
- TEAEは全体で1143例（78.2%）に認められ，治験薬との関連性があるTEAEはこのうち175例（12.0%）に認められた（表 2.7.6.4.16-1参照）。最もよく認められたPT別のTEAE（全体で5%以上）は，上咽頭炎（8.1%）及び尿路感染（6.1%）であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 19参照）。TEAEの重症度は，288例（19.7%）では軽度，614例（42.0%）では中等度であった（表 2.7.6.4.16-1参照）。重症度が高度のTEAEは241例（16.5%）に認められたが，PT別で全体の1%超に認められた高度の有害事象はなかった（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.1.3.1.1参照）。
- 重篤なTEAEは全体で299例（20.5%）に認められ，治験薬との関連性がある重篤なTEAEはこのうち7例（0.5%）に認められた（表 2.7.6.4.16-1参照）。最もよく認められた重篤な有害事象は冠動脈疾患（1.2%）であり，次いで肺炎，狭心症，及び心房細動（各1.0%），不安定狭心症（0.9%），並びに変形性関節症（0.7%）の順に発現割合が高かった（資料番号5.3.5.2-02，Table 24参照）。

- 15例が治験期間中に死亡し，13例（0.9%）に死亡に至ったTEAEが認められた（表 2.7.6.4.16-1参照）。残りの2例では，死亡に至ったTEAEに該当しない有害事象が発現し，このうち1例では最終投与96日後に死亡（原因不明）の有害事象が認められた。別の1例では最終投与64日後に胆汁うっ滞性黄疸及び胆管細胞癌の有害事象が認められた（資料番号5.3.5.2-02，Listing 16.2.7.5参照）。本治験の被験者集団の特徴（年齢の中央値が67歳で，心血管イベントのリスクが非常に高く，他の併存疾患の有病率が高い）を踏まえると，この死亡率は想定外ではなかった。これらの個々の症例についてEsperion社のメディカルモニターが医学的にレビューし，独立データモニタリング委員会が精査したところ，死亡に至ったTEAE及びベムペド酸投与に関連する安全性シグナルは確認されなかった。死亡に至ったTEAEのうち，治験責任又は分担医師か治験依頼者により治験薬と関連性ありと判断された事象はなかった。
- 死亡はいずれも心血管系又は非心血管系の死亡と判定された。最終投与後30日以内に認められた死亡を「治験薬投与開始後の死亡」と定義した。死亡に至ったTEAEにより死亡した13例のうち，9例が「治験投与開始後の死亡」に該当すると判定され，6例（0.4%）は心血管系の死亡，3例（0.2%）は非心血管系の死亡であった。残りの4例は，最終投与後30日以内の死亡ではなかったため，「治験投与開始後の死亡」と判定されなかった。この4例のうち，1例は心血管系の死亡，3例は非心血管系の死亡であった。したがって，死亡に至ったTEAEが認められた13例全体では，7例（0.6%）が心血管系の死亡，6例（0.4%）が非心血管系の死亡と判定された（資料番号5.3.5.2-02，Listing 16.2.7.5及びListing 16.2.7.8参照）。
- 治験薬の投与中止に至ったTEAEは全体で114例（7.8%）に認められた（表 2.7.6.4.16-1参照）。最もよく認められた治験薬の投与中止に至ったTEAE（全体で0.5%以上）は，筋肉痛（0.6%）及び筋痙縮（0.5%）であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 25参照）。治験薬の投与中止に至った高度のTEAEは全体で42例（2.9%）に認められた（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.1.3.3参照）。
- 高度のTEAEはいずれも1例にのみ認められたが，冠動脈疾患，筋力低下，膵癌，及び肺炎は各2例に認められた（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.1.3.3参照）。
- 特に注目すべき有害事象は，事前に定義した有害事象のPTと，必要に応じてその他の有害事象及び臨床検査データに基づいて評価した。特に注目すべき有害事象の各カテゴリーの結果を以下に示す。
  - 代謝性アシドーシス：代謝性アシドーシスの有害事象は認められなかった。
  - 低血糖：全体で18例（1.2%）に低血糖の有害事象が認められた。血中ブドウ糖減少の有害事象は認められなかった。軽度かつ非重篤の血中ブドウ糖異常のTEAEが1例に認められた（資料番号5.3.5.2-02，Table 26及びTable 14.3.1.3.4.1参照）。2例（糖尿病あり1例，糖尿病なし1例）では，50 mg/dL以下の血糖値が1回測定された（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.4.2.9.1参照）。
  - 肝関連イベント：全体で29例（2.0%）に肝酵素上昇の有害事象が認められた。最もよ

く認められた肝関連イベントはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［15例（1.0%）］であり，次いでアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［10例（0.7%）］，肝機能検査異常［4例（0.3%）］，肝機能検査値上昇［4例（0.3%）］，トランスアミナーゼ上昇［3例（0.2%）］，肝酵素上昇［2例（0.1%）］，血中ビリルビン増加［1例（0.1%）］の順に発現割合が高かった（資料番号5.3.5.2-02，Table 27参照）。ULNの3倍を超えるALT又はASTの増加が繰り返し発現/確定した被験者は全体で8例（0.6%）であった。ULNの3倍を超えるALTの増加が繰り返し発現/確定した被験者は4例（0.3%）であり，このうち3例はALTの増加時に治験薬の投与を受けていた。ULNの5倍を超えるALTの増加が認められた被験者はいなかった。ULNの3倍を超えるASTの増加が確定した被験者は全体で7例（0.5%）であり，このうち4例はASTの増加時に治験薬の投与を受けていた。ULNの5倍を超えるASTの増加が認められた被験者は3例であり，このうち2例はASTの増加時に治験薬の投与を受けていた。1例では，治験薬の投与期間中にULNの3倍を超えるALTの増加及びULNの5倍を超えるASTの増加が発現し，これらの増加が治験終了時も持続していた。その他の被験者では，ALT及びASTは治験終了時まで基準範囲内又はULNの3倍未満であった。ULNの2倍を超える総ビリルビンの増加が1例に認められた。潜在的なHy's Lawの基準に該当する被験者は認められなかった（資料番号5.3.5.2-02，Table 28及びListing 16.2.8.1.2参照）。

- 筋関連イベント：全体で124例（8.5%）に筋障害に関連する有害事象が認められ，内訳は，筋痙縮が48例（3.3%），四肢痛及び筋肉痛が各41例（2.8%），筋力低下が8例（0.5%）であった。ミオパチー，筋炎，又は横紋筋融解症を発現した被験者は認められなかった。CK増加の有害事象は全体で27例（1.8%）に認められた（資料番号5.3.5.2-02，Table 30参照）。ULNの5倍を超えるCK増加が確定した被験者は4例（0.3%）であった。治験終了時にULNの10倍を超えるCK増加が確定した被験者は1例であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 31参照）。この1例を含め，ほとんどの被験者でWeek 82までにCKがベースラインの水準に戻った。
- 糖尿病の新規発症又は増悪：糖尿病の病歴の有無にかかわらず，全体で81例（5.5%）に糖尿病の新規発症又は増悪が認められた（資料番号5.3.5.2-02，Table 32参照）。このうち，46例（4.4%）はベースライン時に糖尿病の病歴がなく，これらの被験者で最もよく認められた事象は，耐糖能障害［18例（1.7%）］及び2型糖尿病［16例（1.5%）］であった。残りの35例は糖尿病の病歴があり，これらの被験者で最もよく認められた事象は，2型糖尿病［13例（3.2%）］及び糖尿病［10例（2.4%）］であった。
- 腎関連イベント：全体で41例（2.8%）に腎障害に関連する有害事象が認められ，内訳は，SOCの「腎および尿路障害」に属する急性腎障害［13例（0.9%）］，腎機能障害［9例（0.6%）］，腎不全［7例（0.5%）］，及び乏尿［1例（0.1%）］，並びにSOCの「臨床検査」に属する血中クレアチニン増加［9例（0.6%）］，糸球体濾過率減少［6例（0.4%）］，及び血中尿素増加［1例（0.1%）］であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 34参照）。非盲検継続投与試験の期間中に親試験のベースラインからクレアチニンが1 mg/dL超増加した被験者は6例であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.4.2.12参

照）。このうち，1例ではWeek 52，Week 78，及びWeek 82にクレアチニン増加が認められ，別の1例ではWeek 78及びWeek 82にクレアチニン増加が認められた。残りの4例では1時点でのみクレアチニン増加が認められ，Week 12，Week 52，Week 78，及びWeek 82でのクレアチニン増加が各1例であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.4.2.10参照）。eGFRが15 mL/min/1.73 m^2未満であった被験者は，Week 12，Week 78，及びWeek 82で各1例に認められた（資料番号5.3.5.2-02，Listing 16.2.8.1.6参照）。親試験のベースライン時のBUNの平均値は全体で16.8 mg/dLであり，被験者の7.4%でULNを超えるBUNが認められた。BUNの平均値は17.8～19.2 mg/dLの範囲で変動し，ベースラインからの変化率の平均値は8.2%～17.0%の範囲で変動した。ベースライン後のいずれかの時点でULNを超えるBUNが認められた被験者の割合は10.6%～17.0%であった。Week 82では，BUNはベースラインの水準（17.8 mg/dL）に戻った（資料番号5.3.5.2-02，Table 46，Table 14.3.4.2.1，及びTable 14.3.4.1.1.1参照）。

- 心血管イベント：平均504.6日間の曝露期間で（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.1.7参照），心血管イベントと判定されたTEAEは被験者の7.4%に認められた。2%以上に認められた心血管イベントは冠動脈血行再建［53例（3.6%）］のみであった（資料番号5.3.5.2-02，Table 38参照）。
- 神経認知障害：全体で13例（0.9%）に神経認知障害に関連する有害事象が認められ，内訳は，記憶障害［10例（0.7%）］，健忘［2例（0.1%）］，及び認知障害［1例（0.1%）］であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 39参照）。
- 尿酸増加：血清尿酸の平均値は，Week 12からWeek 78にかけて親試験のベースラインからやや増加し，変化量の平均値は0.85～0.89 mg/dL，変化率は15.9%～16.9%であった。Week 82では，血清尿酸の平均値は減少し，親試験のベースラインからの変化量の平均値は0.29 mg/dL，変化率は6.8%であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 40参照）。平均504.6日間の曝露期間で（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.1.7参照），痛風の有害事象は38例（2.6%）に認められ，高尿酸血症のTEAEは24例（1.6%）に認められた（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.1.3.4.1及びTable 14.3.1.3.1.1参照）。
- ヘモグロビン減少：親試験のベースライン時のヘモグロビンの平均値は全体で14.19 g/dLであり，治験参加時のヘモグロビン値は被験者の8.9%でLLNを下回っていた。ヘモグロビンの平均値は，親試験のベースラインからやや減少し，変化率の平均値は–3.53%～–2.77%であった（資料番号5.3.5.2-02，Table 42及びTable 14.3.4.2.2参照）。治験期間中にヘモグロビンが8 g/dL未満になった被験者は1例であった。ヘモグロビンが親試験のベースラインから2 g/dL以上減少した被験者は7.4%であり，3 g/dL以上減少した被験者は1.8%であった。ヘモグロビンがベースラインから5 g/dL超減少した被験者は0.4%であり，このうちの1例では重篤な有害事象が発現した（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.4.2.12及びTable 14.3.1.3.2.1参照）。貧血のTEAEは全体で3.4%の被験者に認められ，このうち3例（0.2%）は貧血の重篤な有害事象を発現した（資料番号5.3.5.2-02，Table 14.3.1..3.1.1及びTable 14.3.1.3.2.1参照）。治験薬の投与中止に至った貧血を発現した被験者は認められなかった。

- 特に注目すべき有害事象以外で治験薬との関連性がある臨床検査値の変化は認められなかった。いずれの時点でもバイタルサインの顕著な変化は認められなかった。

結論：

最大耐容量のLMT（スタチン単独投与又は他のLMTとの併用）を受けたにもかかわらずLDL-C上昇が認められ，親試験（1002-040試験）でベムペド酸又はプラセボの投与を完了した，心血管イベントのリスクが高い脂質異常症患者1462例を対象に，ベムペド酸180 mgを1日1回78週間投与した第3相非盲検継続投与試験の結果を以下に示す。

- 1260例（86.2%）が78週間の治験薬投与を完了し，1372例（93.8%）が治験を完了した。
- 全体的な安全性の結果は，親試験でベムペド酸群であった被験者とプラセボ群であった被験者で同様であった。
- TEAEは全体で1143例（78.2%）に認められ，治験薬との関連性があるTEAEはこのうち175例（12.0%）に認められた。TEAEの重症度は，軽度が288例（19.7%），中等度が614例（42.0%），高度が241例（16.5%）であった。
- 重篤なTEAEは全体で299例（20.5%）に認められ，治験薬との関連性がある重篤なTEAEはこのうち7例（0.5%）に認められた。
- 治験薬の投与中止に至ったTEAEは全体で114例（7.8%）に認められた。治験薬の投与中止に至った高度のTEAEは全体で42例（2.9%）に認められた。
- 1462例を対象とした非盲検継続投与試験では，平均504.6日間の曝露期間で，全体で13例（0.9%）に死亡に至ったTEAEが認められ，2例（0.1%）では，死亡に至ったTEAEに該当しない有害事象（最終投与後30日を超えて発現した有害事象）が認められた。比較として，親試験のベムペド酸群では平均306.2日間の曝露期間で13例（0.9%）に死亡に至ったTEAEが認められ，プラセボ群では平均319.1日間の曝露期間で2例（0.3%）に死亡に至ったTEAEが認められた。
- 親試験でベムペド酸群であった被験者（ベムペド酸の総投与期間約2.5年）及びプラセボ群であった被験者（ベムペド酸の総投与期間約1.5年）のいずれでも，全体的な有害事象，重篤な有害事象，副作用，治験薬の投与中止に至ったTEAE，及び特に注目すべき有害事象を含む有害事象プロファイルについて新たな安全性シグナルは認められなかった。
- クレアチニン，尿酸，BUN，及びヘモグロビンの変化は，親試験でベムペド酸の投与を受けた被験者で認められた変化と一致しており，親試験でベムペド酸群であった被験者では親試験からの持続的な変化が認められた。ベムペド酸の投与終了後，Week 82のクレアチニン，BUN，及び尿酸は親試験のベースラインの水準に戻っており，可逆性が示された。ヘモグロビンの変化についても，生物学的現象としては緩徐であるが，投与終了からWeek 82までの4週間で一定の可逆性が認められた。
- 全体的な有効性の結果は，親試験でベムペド酸群であった被験者とプラセボ群であった被験者で同様であった。LDL-C，他の脂質，及びhs-CRPについて，78週間にわたって持続的な改善が認められ，Week 82を完了した被験者では，4週間のウォッシュアウト後に可逆性が示された。

- さまざまなLMT（高強度スタチンを含む最大耐容量のスタチン投与など）を受けた心血管イベントのリスクが高い脂質異常症患者を対象にベムペド酸180 mgを1日1回78週間継続投与したときのベネフィット/リスクプロファイルは良好であり，ベムペド酸の安全性及び有効性が示された。

2.7.6.4.17　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（外国人：1002-005試験，添付資料番号5.3.5.4-01）【参考資料】

2.7.6.4.17.1 試験方法の概略

治験の標題：

A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Single Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ETC-1002 in Subjects with Type 2 Diabetes

治験実施医療機関：1施設（米国）

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2012年6月11日

最後の被験者の観察完了日：2012年8月27日

開発のフェーズ：II

目的：

主目的：

2型糖尿病患者を対象に，ベースラインからDay 29までのベムペド酸のLDL-C低下作用をプラセボとの比較により評価する。

副次的目的：

- 2型糖尿病患者を対象に，ベムペド酸の血糖パラメータ（空腹時血糖，食後血糖，及びインスリンを含む）に対する影響をプラセボとの比較により評価する。
- 2型糖尿病患者を対象に，ベムペド酸のインスリン感受性に対する影響をプラセボとの比較により評価する。
- 2型糖尿病患者を対象に，ベムペド酸のその他の脂質及び心代謝系バイオマーカーに対する影響をプラセボとの比較により評価する。
- 2型糖尿病及び正常～軽度の高血圧を有する患者を対象に，ベムペド酸の血圧に対する影響をプラセボとの比較により評価する。
- 2型糖尿病患者を対象に，ベムペド酸を28日間投与し安全性及び忍容性を評価する。
- 2型糖尿病患者を対象に，ベムペド酸及びその活性代謝物ESP15228の血漿中濃度を評価する。

治験方法：

本治験は，第II相，無作為化，二重盲検（被験者，治験実施医療機関，及び治験依頼者），プラセボ対照，並行群間比較試験であり，第I相試験用の治験実施医療機関1施設で実施した。スクリーニング期は無作為割付の少なくとも30日前から開始し，すべての血糖調節薬及びサプリメントを28日間ウォッシュアウトした（本治験中は脂質改善薬の使用もすべて禁止した）。被験者を1:1の比でベムペド酸80 mg又はプラセボのいずれかに無作為で割付けし，1日1回14日間投与した。Day 15～28に，ベムペド酸投与に割付けした被験者の用量を120 mgに漸増し，プラセボ投与に割付けした被験者にはプラセボ投与を継続した。

食事/生活習慣の安定化，安全性の継続的なモニタリング，及び主要な有効性評価のため，被験者はDay −7の朝からDay 29の朝まで（35泊）治験実施医療機関に入院した。基本的な空腹時血

糖マーカーと脂質の測定のための採血は，Day −35，−4（血糖マーカーのみ），Day −1，1，4，7（血糖マーカーのみ），Day 8，15，22，28（血糖マーカーのみ）及びDay 29に実施した。ウォッシュアウト期，治療期，及び後観察期（Day −28～35）での血糖値は，血糖値計を用いて1日4回測定した。規定された食事を摂取した後の食後血糖の$AUC_{0\text{-}4\ hours}$は治療前及び治療期間中に評価し，Day −1，7，14，及び28にサンプル（1日あたり18回）を採取した。CGMはDay −3～−1，Day 12～14，及びDay 26～28に実施した。トラフのPKサンプルはDay 7，14，15，22，28，及び29に採取し，Day 14及び28には投与後4時間のサンプルも採取した。血液学的検査，血液生化学的検査，凝固検査，及び尿検査用のサンプルは，Day −35，1，4（血液生化学的検査のみ），Day 8，15，22（血液生化学的検査のみ），及びDay 29に採取した。ABPMはDay −1，14，及び28に実施した。ウエスト周囲径及び足首周囲径はDay 1及び29に測定した。体重及びバイタルサインはDay −35，−1，1，4（バイタルサインのみ），Day 8，15，22，28，及び29に測定した。身体所見及び心電図検査はDay −28及び29に実施した。

治験デザインの概略を図 2.7.6.4.17-1に示す。

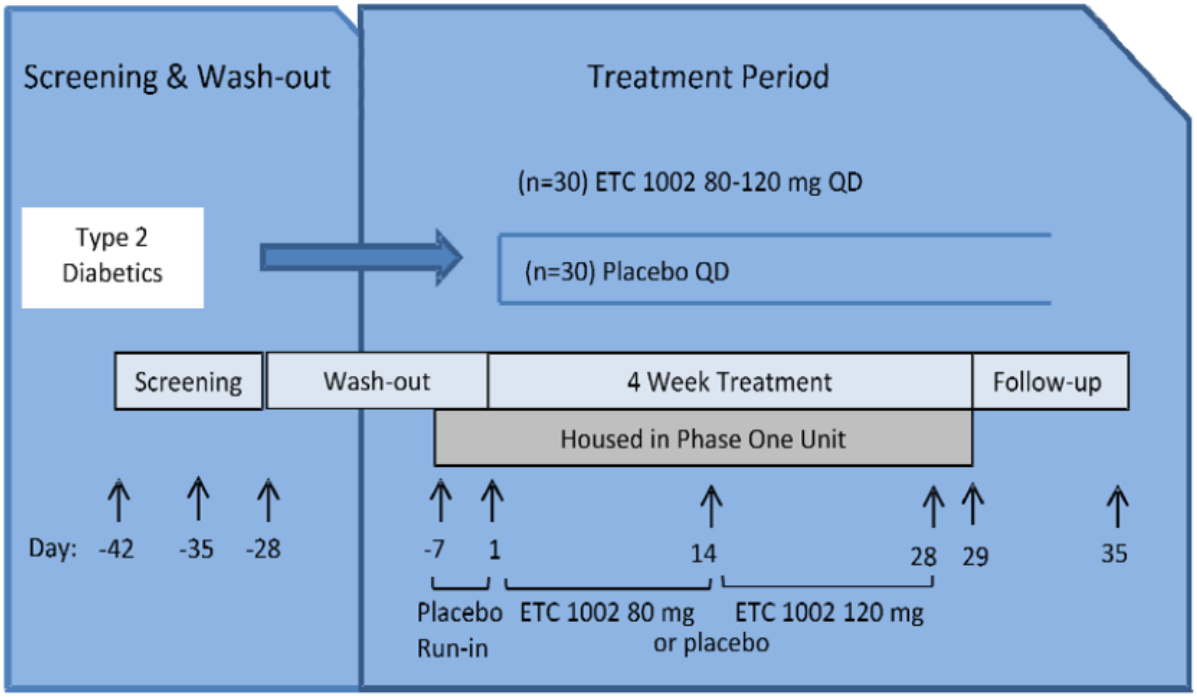


図 2.7.6.4.17-1　　治験デザインの概略

＜資料番号5.3.5.4-01：Figure 1＞

被験者数：

目標被験者数：最大60例（ベムペド酸群30例，プラセボ群30例）

解析対象例数（登録例数）：60例（ベムペド酸群30例，プラセボ群30例）

対象疾患：2型糖尿病

主な選択基準：

- 18～70歳の男性又は女性。女性は自然閉経後又は外科的に不妊であるか，妊娠可能な女性

の場合は禁欲状態の維持又は許容される避妊法を使用する意思がある者

- 2型糖尿病と診断され，以下のすべてに合致する者
  - スクリーニング来院前に最低6ヵ月の糖尿病の病歴
  - スクリーニング来院時の空腹時C-ペプチドが0.8 ng/mL以上
  - スクリーニング来院時のHbA1cが7.0%～10.0%
  - すべての血糖調節薬及びサプリメントのウォッシュアウト後，Day −4の空腹時血糖が140～270 mg/dL
- スクリーニング来院時のBMIが25～35 kg/m^2の者
- スクリーニング来院時のLDL-Cが100 mg/dL以上の者

被験薬及び対照薬，用法及び用量，剤形，投与方法：

剤形：

被験薬：40 mgのベムペド酸を含有するゼラチンカプセル

対照薬：ベムペド酸カプセルに対応するプラセボ

用法及び用量：

Day 1～14

ベムペド酸80 mg又はプラセボを1日1回経口投与した。

Day 15～28

ベムペド酸120 mg又はプラセボを1日1回経口投与した。

投与方法：

一晩絶食した後，朝の空腹時に経口投与した。投与後1時間は絶食を維持した。

投与期間：28日間

評価項目：

有効性：

主要評価項目：

LDL-C（算出値）のベースラインからDay 29までの変化率を有効性の主要評価項目とした。LDL-Cのベースライン値は，Day −1とDay 1の平均値と定義した。

副次的評価項目：

有効性の副次的評価項目には以下が含まれた。

- 空腹時脂質パラメータ（TC，TG，HDL-C，及びnon-HDL-C）及びその他のバイオマーカー（FFA及びhs-CRP）のベースラインからの変化率
- 空腹時血糖マーカー（血糖，インスリン，C-ペプチド，HbA1c，及びフルクトサミン）のベースラインからの変化量
- 規定された朝食（糖・食事負荷試験）及び規定された夕食（混合食事負荷試験）を摂取した後の血糖の$AUC_{0\text{-}2\ hours}$及び$AUC_{0\text{-}4\ hours}$のベースラインからの変化量
- 血糖の15時間加重平均値（食前，食事中，及び食後に測定）
- CGMによる血糖値

- ホメオスタシスモデルアセスメント指数（HOMA-β及びHOMA-IR）
- ABPMによる24時間，日中12時間，及び夜間12時間の平均収縮期血圧及び平均拡張期血圧のベースラインからの変化量
- 血圧計（カフ式）による平均収縮期血圧及び平均拡張期血圧のベースラインからの変化量

安全性：

有害事象の発現割合，高血糖及び低血糖の発現割合，身体所見，バイタルサイン，心電図，体重，ウエスト周囲径及び足首周囲径，血糖，及び臨床検査［血液学的検査，血液生化学的検査（アディポネクチン及びホモシステインを含む），凝固検査，及び尿検査］

薬物動態：

ベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度を薬物動態の評価項目とした。

統計手法：

被験者数の設定根拠：

各投与群に30例（全体で60例）とした場合，ベムペド酸群とプラセボ群のLDL-C（算出値）のベースラインからDay 29までの変化率に18%の群間差を仮定すると，検出力は95%超になると予想された。この計算は，有意水準5%での両側t-検定に基づいており，共通のSDを13%，脱落率を10%と仮定した。

解析対象：

- mITT集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与され，解析対象のパラメータについてベースラインの評価及び少なくとも1つのベースライン後の評価（治験薬投与から2日超経過した後の評価を除く）を受けた被験者
- 安全性解析対象集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，治験薬を1回以上投与された被験者
- PK濃度解析対象集団：無作為割付けされたすべての被験者のうち，ベムペド酸を1回以上投与され，少なくとも1つの測定可能な濃度が得られた被験者。ベムペド酸とESP15228について，それぞれ別のPK濃度解析対象集団を定義した
- 評価可能集団：mITT集団の被験者のうち，治験薬を28日間投与され，治験実施計画書からの重大な逸脱（データベース固定前に特定）がなかった被験者

有効性：

有効性の主要評価項目はLDL-C（算出値）のベースラインからDay 29までの変化率とした。Day 29での欠測値はLOCFの手法を用いて補完した（補完にはベースライン後の値のみを用いた）。mITT集団での有効性の主要評価項目はANCOVAモデルを用いて解析し，ベムペド酸群とプラセボ群を比較した。主要モデルでは，治療効果及びベースライン値を共変量として含めた。補足的/感度解析は，主要モデルと同一のANCOVAモデルを用いて評価可能集団で実施した。

有効性の副次的評価項目は主要評価項目と同様の方法で解析した。ベムペド酸80 mgの影響をプラセボとの比較により評価するため，Day 14/15（120 mgへの用量漸増前）の時点での主要評価項目及び副次的評価項目を解析した。

有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の統計学的検定は有意水準5%の両側検定とし，多

重比較の調整は行わなかった。

薬物動態：

ベムペド酸及びESP15228の血漿中濃度は，それぞれのPK濃度解析対象集団で記述統計量を用いて名目上の採血時点別に要約した。

安全性：

安全性解析対象集団の安全性データは一覧表を作成し，記述統計量を用いて要約した。連続変数の安全性パラメータは，観測値及びベースラインからの変化量について投与群別及びベースライン後の時点別に要約した。

最終投与後30日までに発現したTEAEの発現割合（例数）を集計した。有害事象名はMedDRA Version 15.0を用いて読替えた。有害事象と治験薬との関連性は，治験責任又は分担医師が「definite」，「probable」，「possible」，「not related」の4分類で判定した。「definite」，「probable」，又は「possible」と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）とした。なお，治験薬との関連性が判定されなかった場合も副作用とした。

2.7.6.4.17.2 試験結果

被験者の内訳，人口統計学的及び他の基準値の特性：

- 無作為割付けされた被験者は60例（ベムペド酸群30例，プラセボ群30例）であった。重篤な有害事象のため治験を中止したプラセボ群の1例を除き，すべての被験者が治験を完了した（資料番号5.3.5.4-01，Table 3参照）。
- 安全性解析対象集団には全60例が採用され，PK濃度解析対象集団にはベムペド酸を投与された全30例が採用された。LDL-Cの評価に基づき，mITT集団にはベムペド酸群の1例を除く59例が採用され，評価可能集団にはベムペド酸群の1例及びプラセボ群の2例を除く57例が採用された（資料番号5.3.5.4-01，Table 3参照）。
- 人口統計学的及びベースライン特性は投与群間で類似していたが，BMIの平均値（ベムペド酸群30.63 kg/m^2，プラセボ群29.24 kg/m^2，以下同順），男性の割合（56.7%，66.7%），及び糖尿病の平均罹病期間（8.80年，7.41年）には差が認められた。BMIの平均値及び糖尿病の平均罹病期間の群間差は，BMIが30 kg/m^{2}以上の被験者の割合（63.3%，40.0%）及び糖尿病の罹病期間が10年超の被験者の割合（33.3%，23.3%）がプラセボ群よりもベムペド酸群で高かったことを反映していた。空腹時LDL-C（算出値）の平均値は投与群間で同程度であった。空腹時血糖の平均値はプラセボ群（198.1 mg/dL）よりもベムペド酸群（185.9 mg/dL）で低く，その他の空腹時血糖マーカーにも同様の傾向が認められた（資料番号5.3.5.4-01，Table 4及びTable 14.1.2参照）。

有効性の結果：

主要評価項目

- プラセボ群と比較して，ベムペド酸群ではDay 29のLDL-C（算出値）がベースラインから統計学的に有意に低下した（$p < 0.0001$）。主要解析（mITT集団でのANCOVAモデルを用いた解析）によるLDL-C（算出値）のベースラインからDay 29までの変化率（最小二乗平均値）は，ベムペド酸群で−42.9%，プラセボ群で−4.0%であった［群間差−39.0%

（95% CI：−46.2%，−31.7%）］（資料番号5.3.5.4-01，Table 5参照）。

- ベムペド酸80 mgの1日1回投与の影響を評価するためDay 15のLDL-C（算出値）について解析した結果，Day 29よりも程度は小さいものの，プラセボ群と比較してベムペド酸群でLDL-Cの低下が認められた。LDL-C（算出値）のベースラインからDay 15までの変化率（最小二乗平均値）のプラセボ群との群間差は−26.6%（95% CI：−32.5%，−20.7%）であった（p < 0.0001）（資料番号5.3.5.4-01，Table 14.2.2.3参照）。
- ベムペド酸群のLDL-Cの低下はDay 8の時点で認められた。LDL-C（算出値）のベースラインからDay 8までの変化率（平均値）は，ベムペド酸群で−26.4%，プラセボ群で−7.0%であった（資料番号5.3.5.4-01，Table 14.2.1参照）。
- 感度解析（評価可能集団での主要解析と同一のANCOVAモデルを用いた解析）の結果は，主要解析の結果と類似していた。

副次的評価項目

- 副次的な空腹時脂質パラメータ（TG，HDL-C，non-HDL-C，及びTC）の解析は，主要評価項目の結果を支持するものであった。プラセボ群と比較して，ベムペド酸群のDay 29及びDay 15のnon-HDL-C及びTCはベースラインから低下した（p < 0.0001）。ベースラインからの変化率（最小二乗平均値）の群間差は，non-HDL-CはDay 29及びDay 15でそれぞれ−31.4%（95% CI：−38.0%，−24.8%）及び−21.5%（95% CI：−26.7%，−16.3%），TCはDay 29及びDay 15でそれぞれ−24.6%（95% CI：−29.9%，−19.4%）及び−16.8%（95% CI：−21.1%，−12.4%）であった（資料番号5.3.5.4-01，Table 6及びTable 14.2.4.3参照）。TG，HDL-C，及びFFAにベムペド酸投与による変化は認められなかった。全身性炎症の指標であるhs-CRPの解析でも，プラセボ群と比較してベムペド酸群で低下が認められた。ベースラインからDay 29までの変化率（中央値）は，ベムペド酸群で−40.5%，プラセボ群で−11.0%であり（p = 0.0011）（資料番号5.3.5.4-01，Table 7参照），ベースラインからDay 15までの変化率（中央値）は，ベムペド酸群で−29.0%，プラセボ群で0%であった（p = 0.0162）（資料番号5.3.5.4-01，Table 14.2.22.9参照）。
- 空腹時及び食後の血糖コントロールに関する複数の指標を含む血糖パラメータの解析では，ベムペド酸投与による血糖コントロールの緩やかな改善が一貫して示された。プラセボ群と比較して，ベムペド酸群では空腹時血糖及び血糖の15時間加重平均値に改善が認められた。空腹時血糖のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の群間差は，Day 29では−8.5 mg/dL（95% CI：−24.9 mg/dL，8.0 mg/dL；p = 0.3068），Day 15では−6.5 mg/dL（95% CI：−21.4 mg/dL，8.4 mg/dL；p = 0.3846）であった（資料番号5.3.5.4-01，Table 8及びTable 14.2.6.4参照）。血糖の15時間加重平均値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の群間差は，Day 28では−14.27 mg/dL（95% CI：−32.70 mg/dL，4.16 mg/dL；p = 0.1265），Day 14では−9.00 mg/dL（95% CI：−23.78 mg/dL，5.77 mg/dL；p = 0.2274）であった（資料番号5.3.5.4-01，Table 10及びTable 14.2.14.4参照）。CGMにより得られた血糖パラメータの結果は，直接採血による結果と類似していた。
- 血圧のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）に投与群間で差は認められなかっ

た。しかしながら，ベースライン時のABPMによる24時間の平均拡張期血圧にわずかな上昇（80 mmHg超）が認められた少数の被験者のサブグループでの事後解析では，プラセボ群と比較してベムペド酸群でABPMによる24時間の平均拡張期血圧に低下が認められた［ベースラインからDay 28までの変化量（最小二乗平均値）の群間差−7.33 mmHg（95% CI：−14.55 mmHg，−0.11 mmHg；p = 0.0474）］（資料番号5.3.5.4-01，Appendix 16.1.9.3-Table 18参照）。同様に，ベースライン時のABPMによる24時間の平均収縮期血圧にわずかな上昇（120 mmHg超）が認められた被験者のサブグループでの事後解析では，プラセボ群と比較してベムペド酸群でABPMによる24時間の平均収縮期血圧が低下する傾向が認められた［ベースラインからDay 28までの変化量（最小二乗平均値）の群間差−2.37 mmHg（95% CI：−7.25 mmHg，2.50 mmHg；p = 0.3271）］（資料番号5.3.5.4-01，Appendix 16.1.9.3-Table 16参照）。

- ベースライン時のBMIが30 kg/m^{2}以上の被験者での事後解析では，プラセボ群と比較して，ベムペド酸群で朝食後の血糖の$AUC_{0\text{-}4\ hours}$に低下が認められた。朝食後の血糖の$AUC_{0\text{-}4\ hours}$のベースラインからDay 28までの変化量（最小二乗平均値）の群間差は−156.96 mg*h/dL（95% CI：−292.34 mg*h/dL，−21.59 mg*h/dL；p = 0.0246）であった（資料番号5.3.5.4-01，Appendix 16.1.9.3-Table 13参照）。
- 糖尿病関連指標に関する解析（mITT集団でのベースライン時のBMIの影響を加えた主要ANCOVAモデルを用いた解析）では，プラセボ群と比較して，ベムペド酸群ではDay 29のHOMA-IRがベースラインから低下した。HOMA-IRのベースラインからDay 29までの変化量（最小二乗平均値）の群間差は−1.36（95% CI：−2.70，−0.02；p = 0.0464）であった（資料番号5.3.5.4-01，Table 12参照）。

薬物動態の結果：

ベムペド酸及びその代謝物ESP15228の血漿中濃度には，過去の臨床試験の結果との一貫性が認められた。

安全性の結果：

有害事象の要約を表 2.7.6.4.17-1に示した。重篤な有害事象一覧表及び重篤な有害事象の詳細は治験総括報告書に示した（資料番号5.3.5.4-01，Appendix 16.2.7.2及び12.3.1参照）。

表 2.7.6.4.17-1　　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Parameter	ETC-1002 (N = 30) n (%)	Placebo (N = 30) n (%)
Total Number of TEAEs	45	52
Subjects with at Least 1 TEAE	14 (46.7)	21 (70.0)
Subjects with at Least 1 Serious TEAE	0	2 (6.7)
Maximum Severity		
Mild	13 (43.3)	15 (50.0)
Moderate	1 (3.3)	5 (16.7)
Severe	0	1 (3.3)

Parameter	ETC-1002 (N = 30) n (%)	Placebo (N = 30) n (%)
Strongest Relationship to Study Medication		
All AEs		
Not Related	3 (10.0)	9 (30.0)
Related	11 (36.7)	12 (40.0)
Possible	11 (36.7)	12 (40.0)
Probable	0	0
Definite	0	0
Most Extreme Action Taken with Study Medication		
None	14 (46.7)	20 (66.7)
Interruption	0	0
Modification	0	0
Discontinuation	0	1 (3.3)
Most Extreme Outcome		
Resolved	14 (46.7)	21 (70.0)
Resolved with Sequelae	0	0
Not Resolved	0	0
Unknown	0	0
Fatal	0	0

Source: Table 14.3.1.1
＜資料番号5.3.5.4-01：Table 16＞

- 本治験の被験者でのベムペド酸の忍容性は良好であった。ベムペド酸群の有害事象の発現割合（46.7%）はプラセボ群（70.0%）よりも低かった（表 2.7.6.4.17-1参照）。本治験中に最もよく認められた有害事象はSOC「代謝および栄養障害」，「胃腸障害」，及び「神経系障害」の有害事象であった。「神経系障害」の有害事象（主に軽度の頭痛であり，治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった）を除き，これらの有害事象の発現割合はベムペド酸群よりもプラセボ群のほうが高かった（資料番号5.3.5.4-01，Table 17参照）。
- プラセボ群の1例に高度の有害事象が認められたが，その他の有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった。両投与群で報告された有害事象の約半分は治験薬と関連性ありと判定された。関連性の程度はすべて「possible」と判定され，「probable」又は「definite」と判定された事象はなかった（表 2.7.6.4.17-1参照）。
- 最も発現割合が高かった有害事象は，事象別では高血糖であった。報告された高血糖の重症度はすべて軽度であり，ほぼすべての事象が治験責任又は分担医師によって治験薬と関連性ありと判定された。高血糖の発現割合はベムペド酸群（20.0%）よりもプラセボ群（33.3%）のほうが高かった（資料番号5.3.5.4-01，Table 17参照）。治療期間中に報告されたこれらの高血糖について，治験依頼者は，ベムペド酸投与に起因する可能性は低く，スクリーニング期間中の糖尿病治療薬（主にメトホルミン単剤療法）の中止によるものであると評価した。すべての有害事象は治験終了時までに回復した。
- 本治験中に死亡例は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群の1例に発現した心筋梗塞のみであった。本治験で報告された重篤な有害事象は，当該被験者の心筋梗塞とプラセボ群の別の1例に発現した腎結石症のみであった（資料番号

5.3.5.4-01，Appendix 16.2.7.2参照）。

- 臨床検査の結果に臨床的に重大な傾向は認められず，個々の臨床検査パラメータについてもベースライン値と治療終了時の値に一貫した差は認められなかった。ベムペド酸群ではホモシステインと尿酸の平均値にわずかな増加が認められたが，これらの所見の臨床的意義は不明である。また，事前に規定した注目すべき臨床検査パラメータに大きな増加（ULNの2倍を超えるALT又はAST値，ULNの5倍を超えるCK値など）が認められた被験者はいなかった。その他の安全性評価項目（心電図，バイタルサイン，ウエスト周囲径，足首周囲径，及び身体所見）に関してベムペド酸群とプラセボ群で顕著な差は認められなかったが，体重及びウエスト周囲径の平均値はプラセボ群と比較してベムペド酸群で数値的に大きく減少した。

結論：

ベムペド酸の第II相試験である本治験では，2型糖尿病患者を対象としてベムペド酸のLDL-C低下作用を評価した。本治験の被験者集団でも過去の臨床試験で認められたベムペド酸の大きなLDL-C低下作用が示された。LDL-C（算出値）のベースラインからDay 29までの変化率（最小二乗平均値）のベムペド酸群とプラセボ群との差は–39.0%であり，統計学的に有意であった（$p < 0.0001$）。LDL-Cの改善は迅速であり，Day 8には明らかな効果が認められ，Day 15の解析でも効果が認められた。また，ベムペド酸群ではhs-CRPも低下した。過去の臨床試験での脂質パラメータの結果と同様に，TG又はHDL-Cに対する大きな影響は認められなかった。

糖尿病改善効果について検討するため，複数の血糖マーカーとその他の関連する指標を評価した。血糖パラメータの解析では，プラセボ群と比較してベムペド酸群で血糖コントロールが緩やかに改善されることが一貫して示された。血圧の解析では，血圧のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）に投与群間で差は認められなかった。しかしながら，軽症高血圧の被験者での事後解析では，プラセボ群と比較してベムペド酸群でABPMによる24時間の平均拡張期血圧に低下が認められた。

過去の臨床試験の結果と同様に，本治験の被験者でのベムペド酸の忍容性は良好であった。ベムペド酸群の有害事象の発現割合（46.7%）はプラセボ群（70.0%）よりも低かった。本治験の被験者集団から予測されるように，最も発現割合が高かった有害事象は高血糖であり，ベムペド酸群よりもプラセボ群で多く認められた。報告された高血糖の重症度はすべて軽度と評価された。すべての有害事象は治験終了時までに回復した。臨床検査，心電図，バイタルサイン，ウエスト周囲径，足首周囲径，及び身体所見の結果に，ベムペド酸群とプラセボ群の間で顕著な違いはなく，用量の制限が必要となる臨床的に重大な傾向は認められなかった。

2.7.6.5 引用文献

1 Health Canada. Guidance document: Conduct and Analysis of Comparative Bioavailability Studies. 01 Sep 2018. Available from: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/bioavailability-bioequivalence/conduct-analysis-comparative.html. Last accessed: 11 Sep 2020.

2 US Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs - General Considerations. Draft March 2014.