

市販直後調査

2025年11月～2026年5月

2025年11月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号

872189

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

ATPクエン酸リアーゼ阻害剤  
ベムペド酸錠  
処方箋医薬品 **ネクセトール<sup>®</sup>錠 180mg**  
NEXLETOL<sup>®</sup> tablets 180mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中 ベムペド酸 180 mg
一般名	和名：ベムペド酸（JAN） 洋名：Bempedoic Acid（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2025年 9月19日 薬価基準収載年月日：2025年11月12日 販売開始年月日：2025年11月21日
製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189-840 FAX：03-6717-1414 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/">https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/</a>

本 I F は 2025 年 11 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMPの概要	2

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	7

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	8
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 臨床成績	9

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………24
2. 薬理作用……………24

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………26
2. 薬物速度論的パラメータ……………28
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………28
4. 吸収……………29
5. 分布……………29
6. 代謝……………30
7. 排泄……………30
8. トランスポーターに関する情報……………31
9. 透析等による除去率……………31
10. 特定の背景を有する患者……………31
11. その他……………31

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由……………32
2. 禁忌内容とその理由……………32
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………32
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………32
5. 重要な基本的注意とその理由……………32
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………33
7. 相互作用……………34
8. 副作用……………34
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………35
10. 過量投与……………35
11. 適用上の注意……………35
12. その他の注意……………35

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………37
2. 毒性試験……………37

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………40
2. 有効期間……………40
3. 包装状態での貯法……………40
4. 取扱い上の注意……………40
5. 患者向け資材……………40
6. 同一成分・同効薬……………40
7. 国際誕生年月日……………40
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………40

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	40
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	40
11. 再審査期間	40
12. 投薬期間制限に関する情報	40
13. 各種コード	41
14. 保険給付上の注意	41

## **XI. 文献**

1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	42

## **XII. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況	43
2. 海外における臨床支援情報	45

## **XIII. 備考**

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	49
2. その他の関連資料	49

## 略語表

略語	略語内容
ACL	Adenosine triphosphate citrate lyase アデノシン三リン酸クエン酸リアーゼ
ACSVL1	Very long-chain acyl-CoA synthetase 1 極長鎖アシルCoA シンテターゼ1
Apo B	Apolipoprotein B アポリポ蛋白B
Apo E	Apolipoprotein E アポリポ蛋白E
AUC	Area under the plasma concentration-time curve 血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC <sub>24</sub>	AUC from time zero to 24 hours 24時間までのAUC
AUC <sub>inf</sub>	AUC from time zero to infinity 無限大時間までのAUC
AUC <sub>tau</sub>	AUC over the dosing interval 1投与間隔のAUC
BCRP	Breast cancer resistance protein 乳癌耐性蛋白質
CK	Creatine kinase クレアチンキナーゼ
C <sub>max</sub>	Maximum blood/plasma concentration 最高血中/血漿中濃度
CoA	Coenzyme A コエンザイムA
CYP	Cytochrome P450 チトクロームP450
eGFR	Estimated glomerular filtration rate 推算糸球体濾過量
ESP15228	ベムペド酸の活性代謝物
FAS	Full analysis set 最大解析対象集団
HbA1c	Hemoglobin A1c ヘモグロビンA1c
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol 高比重リポ蛋白コレステロール
hs-CRP	High-sensitivity C-reactive protein 高感度C反応性蛋白
IC <sub>50</sub>	Half maximal inhibitory concentration 50%抑制濃度
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
MMRM	Mixed-model repeated measures 混合モデル反復測定法
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (reduced form) ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸 (還元型)
non-HDL-C	Non-high-density lipoprotein cholesterol 非高比重リポ蛋白コレステロール
OAT	Organic anion transporter 有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide 有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter 有機カチオントランスポーター
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
P-gp	Permeability glycoprotein P糖蛋白質
PK	Pharmacokinetic(s) 薬物動態
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体
t <sub>1/2</sub>	Terminal elimination half-life 最終相消失半減期
TC	Total cholesterol 総コレステロール
TG	Triglyceride トリグリセリド

$t_{\max}$	Time to reach maximum plasma concentration 最高血漿中濃度到達時間
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase ウリジン-5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
VLDL-C	Very low-density lipoprotein cholesterol 超低比重リポ蛋白コレステロール

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ネクセトール®錠（一般名：ベムペド酸、以下、本剤）は、米国 Esperion Therapeutics 社によって創製された、アデノシン三リン酸クエン酸リアーゼ（ACL）阻害剤です。

本剤は、肝臓中のクエン酸を分解する酵素である ACL に作用することでコレステロール合成を阻害する新規の作用機序を有する薬剤です。

2020年4月に大塚製薬株式会社は米国 Esperion Therapeutics 社とライセンス契約を締結し、本剤の日本における独占的開発販売権を取得し、高コレステロール血症に対する治療薬として開発を開始しました。本剤は、米国、欧州、イギリス、スイス、トルコ、香港、タイ、ミャンマー、マカオ、台湾の39の国と地域で承認されています（2025年10月現在）。

本邦において、HMG-CoA還元酵素阻害剤を中心とした既存の治療薬で LDL-C を十分にコントロールすることができない高 LDL コレステロール血症患者を対象とした臨床試験により本剤の有効性及び安全性が検討され、2025年9月、「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症」の効能又は効果にて承認されました。

## 2. 製品の治療学的特性

①ネクセトール®錠は、肝臓の ACSVL1 によって活性体となることで ACL を阻害します。ACL が阻害されると、肝臓のコレステロール合成が低下し、LDL 受容体の発現誘導により、血中の LDL-C 低下作用を示します。（24頁参照）

②HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分、又は HMG-CoA還元酵素阻害剤を許容できない患者に対し、1日1回の経口投与により LDL-C 低下作用をもたらします。（8頁参照）

③日本人高コレステロール血症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CLEAR-J試験）において、投与12週時における LDL-C のベースラインからの変化率は-25.25%であり、プラセボ群の-3.46%と比較して、LDL-C の有意な低下が認められました（主要評価項目、検証的解析結果、 $p<0.001$ 、MMRM 解析）。（13頁参照）

④主な副作用として、高尿酸血症、痛風、肝機能異常、肝機能検査値上昇、AST 上昇、ALT 上昇、四肢痛、貧血、ヘモグロビン減少、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、糸球体濾過率減少が報告されています。（「VIII. 8. (2)その他の副作用」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

特記事項なし

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画（RMP）	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMP の概要」の項参照）

## (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

## 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
なし	高尿酸血症、痛風	家族性高コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）患者への投与
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査
有効性に関する調査・試験の計画
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

---

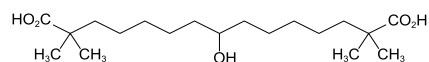
### 1. 販売名

- (1) 和名  
ネクセトール錠 180 mg
- (2) 洋名  
NEXLETOL tablets 180 mg
- (3) 名称の由来 PMG  
「NEXt LEvel TOLerability」に由来。

### 2. 一般名

- (1) 和名（命名法）  
ベムペド酸（JAN）
- (2) 洋名（命名法）  
Bempedoic Acid（JAN、INN）
- (3) ステム（s t e m）  
該当しない

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>19</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>  
分子量：344.49

### 5. 化学名（命名法）又は本質

8-Hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ETC-1002（治験成分記号）

## III. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

白色～オフホワイトの固体である。

#### (2) 溶解性

*N,N*-ジメチルアセトアミド及びエタノール (99.5) に溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

溶媒	濃度 (mg/mL)
<i>N,N</i> -ジメチルアセトアミド	100
エタノール (99.5)	> 111
水	< 1

#### (3) 吸湿性

吸湿性はない

#### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 90°C

#### (5) 酸塩基解離定数

pKa = 4.9 及び 5.6

#### (6) 分配係数

pH	分配係数
2.0	log D = 3.06
7.4	log D = 0.05
オクタノール/水	log P = 0.96

#### (7) その他の主な示性値

粉末 X 線回折：単斜晶系である

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25°C/60% RH	二重 PE 袋/ HDPE ドラム	48 箇月	変化なし
加速試験		40°C/75% RH	二重 PE 袋/ HDPE ドラム	6 箇月	変化なし
苛酷試験	酸化条件	3%過酸化水素、 45°C	—	6 日間	分解物の増加が認められた。
	塩基性条件	1M 水酸化ナトリウム、 70°C	—	11 日間	変化なし
	酸性条件	1M 塩酸、70°C	—	11 日間	分解物の増加が認められた。
	水溶液条件	希釈溶液、90°C	—	11 日間	変化なし
	高温条件	固体、90°C	—	11 日間	分解物の増加が認められた。
	光条件	キセノンランプ <sup>a</sup>	皿状容器	13 時間 66 時間	変化なし 変化なし

PE=ポリエチレン, HDPE=高密度ポリエチレン

測定項目：性状、含量、類縁物質、水分、微生物限度試験、大腸菌（苛酷試験は類縁物質のみ測定）

a:13 時間保管し、総照度 120 万 lux·hr、総近紫外放射エネルギー200 W·h/m<sup>2</sup> 以上。

66 時間保管し、総照度 600 万 lux·hr、総近紫外放射エネルギー2000 W·h/m<sup>2</sup> 以上。

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

〔確認試験〕

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）、液体クロマトグラフィー

〔定量法〕

液体クロマトグラフィー

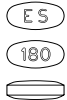
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

「(2) 製剤の外観及び性状」の項参照

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状	外形	径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
ネクセトール錠 180mg	白色～微黄白色の楕円形のフィルムコーティング錠		約 14 (長径) 約 7 (短径)	約 5	約 337

#### (3) 識別コード

ES180

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
ネクセトール錠 180mg	1 錠中 ベムペド酸 180mg	結晶セルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分由来分解生成物である。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25°C 60%RH	PTP (ポリ塩化ビニル/ アルミニウム箔)	48箇月	変化なし
加速試験		40°C 75%RH		6箇月	水分増加 (規格内)
苛 酷 試 験	温度	50°C		3箇月	変化なし
	湿度	30°C 75%RH	無包装	6箇月	水分増加 (規格内)
	光	白色・ 近紫外蛍光ランプ <sup>a</sup>		—	変化なし

測定項目：性状、類縁物質、水分、溶出性、含量等

a: 総照度 120 万 lux・hr 以上、総近紫外照射エネルギー 200 W・h/m<sup>2</sup> 以上

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## 9. 溶出性

日局溶出試験法（パドル法）

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

PTP：100錠（10錠×10）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5.効能又は効果に関連する注意

5.1 適用の前に十分な診察及び検査を実施し、高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。

5.2 HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分、又は以下に示す HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない患者に使用すること。

- ・副作用の既往等により HMG-CoA 還元酵素阻害剤の使用が困難な患者
- ・HMG-CoA 還元酵素阻害剤の使用が禁忌とされる患者

5.3 家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については使用経験がないので、治療上やむを得ないと判断される場合のみ、LDL アフェレーシス等の非薬物療法の補助として本剤の適用を考慮すること。

(解説)

5.1 本剤適用の前に高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症であることを確認する必要があることから設定した。

5.2 本剤は HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）で効果不十分、又はスタチンによる治療が適さない患者層を対象としているため設定した。また、スタチンによる治療が適さない場合について本剤の投与対象となる患者をより明確にするために設定した。

5.3 家族性高コレステロール血症のうち、ホモ接合体家族性高コレステロール血症はきわめて稀な遺伝性の疾患である。これらの患者では LDL-C の代謝に必要な LDL 受容体の活性がほとんどないか、あってもごく僅かであり、高コレステロール血症治療剤による薬物療法のみでは十分な効果が得られない。本剤の作用機序から、肝臓のコレステロール合成が減少し、LDL 受容体の発現が誘発されて肝臓へのコレステロールの取り込みが増加するが、ホモ接合体の患者では十分な効果が得られにくいものと考えられる。また、本剤は承認時までの臨床試験でホモ接合体の患者に対する使用経験はない。以上のことから、治療上やむを得ないと判断される場合に限って、LDL アフェレーシス等の非薬物療法の補助的手段として、本剤を使用することとした。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはベムペド酸として 180 mg を 1 日 1 回経口投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内で実施した 3 試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相検証試験及び長期投与試験）において、1 日 1 回 180 mg を経口投与で実施したところ、有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の用法及び用量を設定した。（「V. 5. (3) 用量反応探索試験」、「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」及び「V. 5. (4) 2) 安全性長期投与試験」の項参照）

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7.用法及び用量に関連する注意

HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない場合を除き、HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用すること。 [8.3 参照]

(解説)

動脈硬化性疾患予防ガイドラインではスタチンが高コレステロール血症治療の第一選択薬に位置付けられていること、国内第Ⅲ相検証試験及び長期投与試験において、スタチン効果不十分又はスタチン不耐（スタチン治療が適さない）の患者で本剤の有効性及び安全性を評価したことより設定した。

## 5. 臨床成績

## (1) 臨床データパッケージ

試験の種類 (実施地域) 試験番号	対象 (症例数)	概要	評価資料◎ 参考資料○	引用文献 番号
第 I 相試験 (海外) 1002-063	健康成人 (40 例、うち日本人 24 例)	薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性 (60、120、180 mg又はプラセボを単回投与、180 mg又はプラセボを1日1回14日間投与)	◎	1
第 II 相試験 (国内) 346-102-00001	高 LDL コレステロール血症患者 (スタチン効果不十分/不耐) (188 例)	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 有効性、用量反応性、薬物動態、安全性、及び忍容性 (60、120、180 mg又はプラセボを1日1回12週間投与)	◎	3, 4
第 III 相試験 (国内) 346-102-00002	高 LDL コレステロール血症患者 (スタチン効果不十分/不耐) (96 例)	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 有効性、安全性、及び忍容性 (180 mg又はプラセボを1日1回12週間投与)	◎	5, 6
第 III 相試験 (国内) 346-102-00003	高 LDL コレステロール血症患者 (スタチン効果不十分/不耐) (130 例)	多施設共同、非盲検、非対照試験 長期投与時の安全性及び有効性 (180 mgを1日1回52週間投与)	◎	7
第 I 相試験 (海外) 1002-022	健康成人 (162 例)	薬物動態、安全性、忍容性及び QT/QTc評価 (240 mg又はプラセボを1日1回9日間投与、又はDay 1~8でプラセボを1日1回8日間投与し、Day 9でモキシフロキサシン400 mgを単回投与)	○	2
第 I 相試験 (海外) 1002-002	軽度脂質異常症を有する成人 (53 例)	薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性 (20、60、100、120 mg 又はプラセボを1日1回14日間投与、120 mg 又はプラセボを1日1回28日間投与)	○	-
第 I 相試験 (海外) 1002-004	健康成人 (24 例)	薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性 (140、180、220 mg 又はプラセボを1日1回14日間投与)	○	-
第 I 相試験 (海外) 1002-013	2 型糖尿病患者 (32 例)	薬物動態、薬力学、安全性、忍容性及びメトホルミンとの相互作用 (メトホルミン500 mgを1日2回4週間投与後、メトホルミン500 mgと180 mg又はプラセボを1日1回2週間併用投与)	○	20
第 I 相試験 (海外) 1002-016	健康成人 (17 例)	薬物動態、安全性、忍容性及び食事の影響 (180 mg錠、60 mg錠 × 3及び40 mgカプセル×4 + 20 mgカプセルを単回で、食前及び食後投与)	○	13
第 I 相試験 (海外) 1002-001	健康成人 (18 例)	安全性、忍容性及び薬物動態 (2.5、10、45、125及び250 mg又はプラセボを単回投与)	○	-
第 I 相試験 (海外) 1002-011	健康成人 (6 例)	マスバランス、薬物動態、安全性及び忍容性 ( <sup>14</sup> C-バムペド酸 240 mg を単回投与)	○	25
第 I 相試験 (海外) 1002-023	健康成人及び腎機能障害患者 (24 例)	薬物動態、安全性及び忍容性 (180 mg を単回投与)	○	32
第 I 相試験 (海外) 1002-032	健康成人及び肝機能障害患者 (24 例)	薬物動態、安全性及び忍容性 (180 mg を単回投与)	○	33
第 I 相試験 (海外) 1002-071	健康成人及び血液透析中の末期腎不全患者 (21 例)	薬物動態、安全性及び忍容性 (健康成人に 180 mg を単回投与、末期腎不全患者に血液透析の開始前に 180 mg を単回投与と血液透析後に 180 mg を単回投与)	○	31

## V. 治療に関する項目

試験の種類 (実施地域) 試験番号	対象 (症例数)	概要	評価資料◎ 参考資料○	引用文献 番号
第 I 相試験 (海外) 1002-012	健康成人 (35 例)	薬物動態、安全性、忍容性及びスタチンとの相互作用 (240 mg を 1 日 1 回 Day 1 ~16 で投与、スタチンは Day 12 に併用投与)	○	15
第 I 相試験 (海外) 1002-017	健康成人女性 (19 例)	薬物動態、安全性、忍容性及び経口避妊薬との相互作用 (180 mg 1 日 1 回 12 日間投与、経口避妊薬 (ノルエチンドロン 1 mg 及びエチニルエストラジオール 0.035 mg) は単回併用投与)	○	21
第 I 相試験 (海外) 1002-031	健康成人 (20 例)	薬物動態、安全性、忍容性及びプロベネシドとの相互作用 (Day 1 で 180 mg を単回投与、Day 6~15 でプロベネシド 500 mg 1 日 2 回 10 日間投与、Day 11 で 180 mg とプロベネシドを単回併用投与)	○	14
第 I 相試験 (海外) 1002-037	健康成人 (49 例)	薬物動態、安全性、忍容性及びスタチンとの相互作用 (180 mg を 1 日 1 回 16 日間投与と併用して高用量のスタチンを単回投与)	○	16
第 IV 相試験 (海外) 1002FDC-075	授乳中の健康女性 (16 例)	無作為化、単施設、非盲検試験 薬物動態、安全性 (180 mg 又は 180 mg + エゼチミブ 10 mg を 1 日 1 回 6 日間投与)	○	24
第 I 相試験 (海外) 1002FDC-049	健康成人 (40 例)	薬物動態、安全性、忍容性及びエゼチミブとの相互作用 (Day 1 で 180 mg 又はエゼチミブ 10 mg を単回投与、Day 10 ~16 でエゼチミブ 10 mg 又は 180 mg を 1 日 1 回 7 日間投与、Day 17 で 180 mg + エゼチミブ 10mg を単回投与、Day 18~21 でエゼチミブ 10 mg 又は 180 mg を 1 日 1 回 4 日間投与)	○	19
第 II 相試験 (海外) 1002-007	高 LDL コレステロール血症患者 (58 例)	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 薬物動態、有効性、安全性、忍容性及びアトルバスタチンとの相互作用 (アトルバスタチン 10 mg に上乗せして、60 mg から開始し 120、180 又は 240 mg を 2 週間毎に増量し 1 日 1 回 8 週間投与)	○	17
第 II 相試験 (海外) 1002-035	高 LDL コレステロール血症患者 (68 例)	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 薬物動態、有効性、安全性、忍容性及びアトルバスタチンとの相互作用 (アトルバスタチン 80 mg に上乗せして、180 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間投与)	○	18
第 II 相試験 (海外) 1002-014	高血圧を合併する高 LDL コレステロール血症患者 (143 例)	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 有効性、薬物動態及び安全性 (180 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 6 週間投与)	○	-
第 II 相試験 (海外) 1002-006	高 LDL コレステロール血症患者 (スタチン不耐) (56 例)	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 有効性、安全性及び忍容性 (60 mg から開始し 120、180 又は 240 mg を 2 週間毎に増量し 1 日 1 回 8 週間投与、又はプラセボを 1 日 1 回 8 週間投与)	○	-

## V. 治療に関する項目

試験の種類 (実施地域) 試験番号	対象 (症例数)	概要	評価資料◎ 参考資料○	引用文献 番号
第Ⅱ相試験 (海外) 1002-003	高 LDL コレステロール血症患者 (177 例)	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 有効性、薬物動態及び安全性 (40、80、120 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与)	○	-
第Ⅱ相試験 (海外) 1002-008	高 LDL コレステロール血症患者 (348 例)	実薬対照、無作為化、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験 有効性、安全性及び薬物動態 (120 mg、180 mg、エゼチミブ 10 mg、120 mg + エゼチミブ 10 mg 又は 180 mg + エゼチミブ 10 mg を 1 日 1 回 12 週間投与)	○	-
第Ⅱ相試験 (海外) 1002-038	高 LDL コレステロール血症患者 (63 例)	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 有効性、安全性 (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 6 週間投与)	○	-
第Ⅱ相試験 (海外) 1002-009	高 LDL コレステロール血症患者 (133 例)	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 有効性、安全性、忍容性及び用量反応性 (120、180 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与)	○	-
第Ⅱ相試験 (海外) 1002-039	PCSK9 阻害剤で治療中の高 LDL コレステロール血症患者 (58 例)	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 有効性、薬物動態、安全性及び忍容性 (180 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 ヶ月間投与)	○	-
第Ⅱ相試験 (海外) 1002-005	2 型糖尿病患者 (60 例)	プラセボ対照、無作為化、単施設、二重盲検、並行群間比較試験 有効性、薬物動態、安全性及び忍容性 (80 mg を Day 1~14、120 mg を Day15 ~28 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間投与)	○	-
第Ⅲ相試験 (海外) 1002-047	高 LDL コレステロール血症患者 (スタチン効果不十分) (779 例)	プラセボ対照、無作為化、多施設共同、二重盲検、長期投与試験 有効性、安全性 (180 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 52 週間投与)	○	-
第Ⅲ相試験 (海外) 1002-040	高 LDL コレステロール血症患者 (スタチン効果不十分) (2229 例)	プラセボ対照、無作為化、多施設共同、二重盲検試験 長期安全性、忍容性、有効性 (180 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 52 週間投与)	○	-
第Ⅲ相試験 (海外) 1002-046	高 LDL コレステロール血症患者 (スタチン不耐) (345 例)	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 有効性、安全性、及び忍容性 (180 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間投与)	○	-
第Ⅲ相試験 (海外) 1002-048	高 LDL コレステロール血症患者 (スタチン不耐) (268 例)	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 有効性、安全性及び忍容性 (エゼチミブ 10 mg に上乗せして、180 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与)	○	-
第Ⅲ相試験 (海外) 1002-043	高 LDL コレステロール血症患者 (スタチン不耐) (13965 例)	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 有効性、長期安全性及び忍容性 (180 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 42 ヶ月投与)	○	-

試験の種類 (実施地域) 試験番号	対象 (症例数)	概要	評価資料◎ 参考資料○	引用文献 番号
第Ⅲ相試験 (海外) 1002-050	高 LDL コレステロール血症患者 (スタチン効果不十分) (1462 例)	多施設共同、非盲検試験 長期投与時の安全性、有効性 (180 mg を 1 日 1 回 78 週間投与)	○	-

## (2) 臨床薬理試験

① 単回及び反復投与試験 (海外第 I 相試験) 試験番号: 1002-063<sup>1)</sup>

健康被験者を対象 (40 例、うち日本人 24 例を含む) に、ベムペド酸の安全性、薬物動態及び薬力学を検討した。ベムペド酸 60 mg 及び 120 mg 又はプラセボを日本人に対し Day 1 に単回投与した。また、日本人、白人及び中国人に対し、ベムペド酸 180 mg 又はプラセボを Day 1 に単回投与後、Day 4~17 に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。

- 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<sub>max</sub> は用量比例的に増加し、ベムペド酸の曝露量 (AUC) は、用量比を上回って増加した。
- 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<sub>1/2</sub> 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。
- 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。

1) 社内資料: 単回及び反復投与試験

② QT/QTc 評価試験 (海外第 I 相試験) 試験番号: 1002-022<sup>2)</sup>

健康成人男性及び女性を対象 (162 例) に、ベムペド酸を 1 日 1 回 240 mg 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した結果、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。

2) 社内資料: QT/QTc 評価試験

注意: 本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはベムペド酸として 180 mg を 1 日 1 回経口投与する。」です。

## (3) 用量反応探索試験

用量検討試験 試験番号: 346-102-00001<sup>3, 4)</sup>

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日本人の高 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、有効性及び安全性を確認した。また、ベムペド酸の用量反応性を確認し、第Ⅲ相試験で用いる用量を検討した。

- 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。
- 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かった。

3) 社内資料: 高コレステロール血症患者を対象とした用量検討試験

4) Yamashita S, et al.: J Atheroscler Thromb. 2025; 32(8):1053-1070.

注意: 本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはベムペド酸として 180 mg を 1 日 1 回経口投与する。」です。

## (4) 検証的試験

## 1) 有効性検証試験

国内プラセボ対照二重盲検試験 試験番号：346-102-00002<sup>5, 6)</sup>

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した。																		
治験デザイン	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																		
対象	高 LDL コレステロール血症患者（スタチン効果不十分/スタチン不耐）																		
主な選択基準	<p>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。</p> <p>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</p> <p>2) 同意取得時点で 18 歳以上 85 歳以下の男女</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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 <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> </ul> </li> <li>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 <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> </ul> </li> </ul> <p>4) ①~③のいずれかの条件を満たす既往又は合併症をする患者</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>区分</th> <th>既往又は合併症</th> <th>Week -5 及び Week -1 の LDL-C 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">①</td> <td>冠動脈疾患の既往</td> <td rowspan="2">100 mg/dL 以上</td> </tr> <tr> <td>家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">②</td> <td>末梢動脈疾患</td> <td rowspan="3">120 mg/dL 以上</td> </tr> <tr> <td>非心原性脳梗塞の既往</td> </tr> <tr> <td>慢性腎臓病（ただし除外基準 9)に抵触しないこと） 2 型糖尿病（Week -5 の 3 ヶ月以上前に診断されており、除外基準 4)に抵触しないこと）</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">③</td> <td>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）</td> <td>120 mg/dL 以上</td> </tr> <tr> <td>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）</td> <td>140 mg/dL 以上</td> </tr> </tbody> </table> <p>5) Screening（Week -5）時に空腹時の中性脂肪（TG）が 400 mg/dL 未満の患者</p>		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 9)に抵触しないこと） 2 型糖尿病（Week -5 の 3 ヶ月以上前に診断されており、除外基準 4)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
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 9)に抵触しないこと） 2 型糖尿病（Week -5 の 3 ヶ月以上前に診断されており、除外基準 4)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																	

主な除外基準	<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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患者</li> <li>2) Screening (Week -5) の前 3 ヶ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 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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</li> <li>・ 腹部大動脈瘤</li> <li>・ 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</li> </ul> </li> <li>3) 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</li> <li>4) Screening (Week -5) 時に グリコシル化ヘモグロビン (HbA1c) が 9%以上のコントロール不良の糖尿病患者</li> <li>5) 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</li> <li>6) 以下を含む肝疾患又は肝機能不全を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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</li> <li>・ 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</li> </ul> </li> <li>7) 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</li> <li>8) Screening (Week -5) 時に CK が基準値上限の 3 倍を超える患者</li> <li>9) 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 eGFR が、30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以下の患者</li> <li>10) 国内第 II 相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</li> <li>11) 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 の検査終了時まで使用又は実施する予定がある患者</li> </ol>																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="537 1308 632 1373"></th> <th data-bbox="537 1379 791 1547">薬剤（食品を含む） 又は療法</th> <th data-bbox="537 1554 791 1899">使用禁止期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="537 1379 632 1547">1.</td> <td data-bbox="537 1379 791 1547">全身性コルチコイドステロイド</td> <td data-bbox="537 1379 791 1547">Week -5 の 3 ヶ月前から 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 ヶ月前から 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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="537 1554 632 1619">2.</td> <td data-bbox="537 1554 791 1619">ロミタピド</td> <td data-bbox="537 1554 791 1619">Week -5 の 3 ヶ月前から 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）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="537 1626 632 1691">3.</td> <td data-bbox="537 1626 791 1691">PCSK9 阻害剤</td> <td data-bbox="537 1626 791 1691">Week -5 の 4 ヶ月前から 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）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="537 1697 632 1762">4.</td> <td data-bbox="537 1697 791 1762">プロベネシド</td> <td data-bbox="537 1697 791 1762">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）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="537 1769 632 1834">5.</td> <td data-bbox="537 1769 791 1834">紅麹及び紅麹含有食品</td> <td data-bbox="537 1769 791 1834">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）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="537 1841 632 1899">6.</td> <td data-bbox="537 1841 791 1899">LDL アフェレーシス</td> <td data-bbox="537 1841 791 1899">Week -5 の 3 ヶ月前から 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）</td> </tr> </tbody> </table>		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 ヶ月前から 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 ヶ月前から 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 ヶ月前から 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 ヶ月前から 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 アフェレーシス	Week -5 の 3 ヶ月前から 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）
	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 ヶ月前から 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 ヶ月前から 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 ヶ月前から 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 ヶ月前から 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 アフェレーシス	Week -5 の 3 ヶ月前から 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）																				

主な除外基準	12) 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 の検査終了時まで以下に以下の薬剤（療法）を開始する予定がある患者	
		薬剤又は療法
	1.	女性ホルモン又は男性ホルモンの補充
	2.	甲状腺ホルモンの補充
	3.	糖尿病薬
	変更又は新たに開始できない期間	
	1.	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.	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.	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.	Day 1 の 3 ヶ月前から 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）
	13) Week -1 の LDL-C 値が Screening (Week -5) 時と比較し $\pm 20\%$ 以上変動した患者	
	14) Placebo run-in 期において、Day 1 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	
	15) Placebo run-in 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	
用法、用量及び投与方法	Placebo run-in 期： <ul style="list-style-type: none"> <li>単盲検下でプラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与</li> </ul> 治療期 <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>プラセボ群：プラセボ錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与</li> </ul>	
有効性評価項目	主要評価項目 <ul style="list-style-type: none"> <li>Week 12 での LDL-C のベースラインからの変化率</li> </ul> 副次評価項目 <ul style="list-style-type: none"> <li>Week 12 での non-HDL-C、TC、Apo B、hs-CRP 及び HbA1c のベースラインからの変化率</li> <li>Week 12 での LDL-C がリスク区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</li> </ul> その他評価項目 <ul style="list-style-type: none"> <li>Week12 での HDL-C 及び TG のベースラインからの変化率</li> </ul>	
安全性評価項目	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	

## 【結果】

## ＜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、 $-21.78\%$  ( $-26.71\%$ 、 $-16.85\%$ )  $p < 0.001$ ] (表 1)。また、LDL-C は Week 2 から低下し Week 12 までベースラインからの低下が認められた (表 2、図 1)。

表 1 LDL-C の変化率 (FAS)

	プラセボ群	ベムペド酸群
ベースライン値 (mg/dL) <sup>a</sup>	137.67 (21.661) (48 例)	134.50 (25.134) (48 例)
12 週時 (mg/dL) <sup>a</sup>	130.91 (21.528) (45 例)	99.89 (21.579) (46 例)
変化率 (%) <sup>b,d</sup>	-3.46 (1.901)	-25.25 (1.864)
群間差 (%) <sup>c,d</sup>	-	-21.78 (-26.71, -16.85)
p 値 <sup>d</sup>	-	< 0.001

a: 平均値 (標準偏差)

b: 最小二乗平均値 (標準誤差)

c: 最小二乗平均値 (両側 95%信頼区間)

d: 投与群、スタチンへの反応別 (スタチンで効果不十分/スタチン不耐)、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、ベースライン値、ベースライン値と評価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 MMRM 解析、有意水準 5% (両側)。

表 2 LDL-C の変化率 (経時的推移) (FAS)

Visit	プラセボ群			ベムペド酸群		
	例数	LDL-C (mg/dL) <sup>a</sup>	変化率 (%) <sup>b,c</sup>	例数	LDL-C (mg/dL) <sup>a</sup>	変化率 (%) <sup>b,c</sup>
ベースライン <sup>a</sup>	48	137.67 (21.661)	-	48	134.50 (25.134)	-
2 週時	48	137.38 (25.491)	-0.17 (1.772)	48	103.92 (20.248)	-22.17 (1.744)
4 週時	48	133.25 (24.771)	-3.15 (1.824)	48	98.04 (22.303)	-26.72 (1.795)
8 週時	47	135.47 (25.876)	-0.77 (1.958)	47	101.19 (22.903)	-24.63 (1.929)
12 週時	45	130.91 (21.528)	-3.46 (1.901)	46	99.89 (21.579)	-25.25 (1.864)

a: 平均値 (標準偏差)

b: 最小二乗平均値 (標準誤差)

c: 投与群、スタチンへの反応別 (スタチンで効果不十分/スタチン不耐)、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、ベースライン値、ベースライン値と評価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 MMRM 解析、有意水準 5% (両側)。

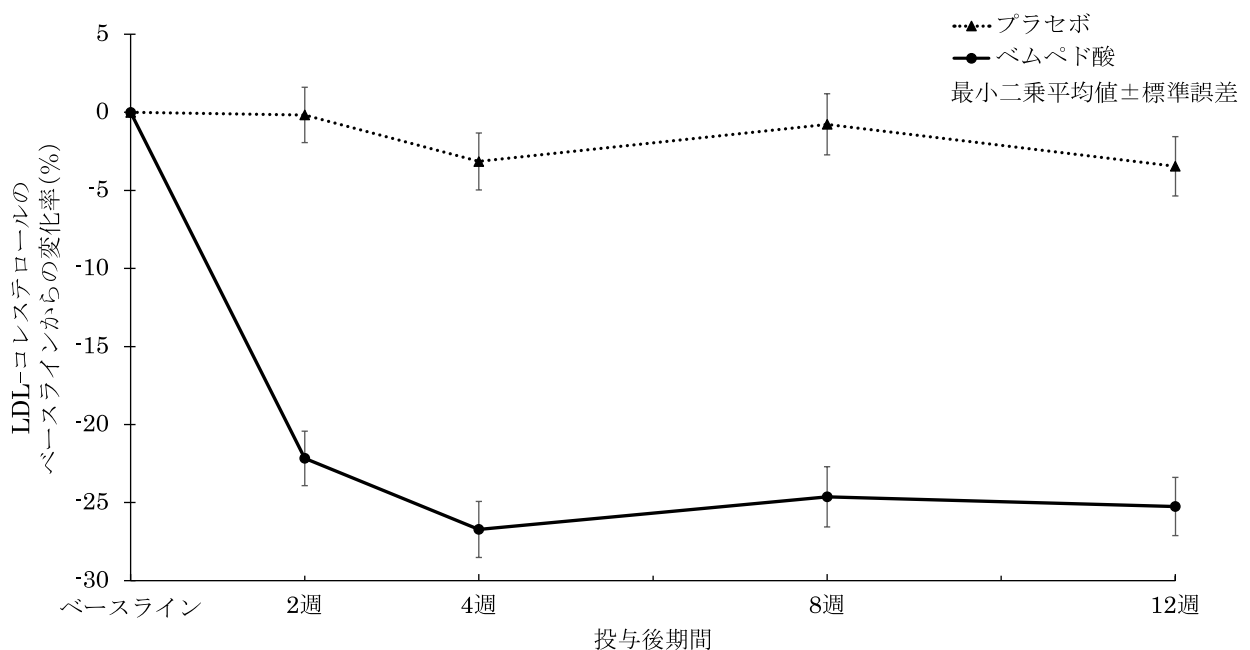


図 1 LDL-C の平均変化率の推移 (%)

## ＜副次的評価項目＞

- non-HDL-C、TC、Apo B、hs-CRP、及び HbA1c のベースラインから Week 12 までの変化率
- 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が認められた(表 3)。なお、表 3 は正規性を仮定した MMRM 解析の結果で、誤差分布の非正規性の処理を行ったロバスト回帰分析での hs-CRP は、群間差 (95%信頼区間) は、-26.57% (-47.77%、-5.37%) でプラセボ群と比較してベムペド酸群で低下が認められた。

表 3 non-HDL-C、TC、Apo B、hs-CRP、及び HbA1c のベースラインから Week 12 までの変化率 (FAS)

パラメータ	項目	プラセボ群 (48 例)	ベムペド酸群 (48 例)
non-HDL-C	ベースライン値 (mg/dL) <sup>a</sup>	161.78 (21.171)	161.17 (27.243)
	12 週時 (mg/dL) <sup>a</sup>	156.36 (22.350)	126.89 (24.776)
	変化率 (%) <sup>b,d</sup>	-2.76 (1.720)	-20.33 (1.704)
	群間差 (%) <sup>c,d</sup>	-	-17.57(-22.03, -13.12)
	p 値 <sup>d</sup>	-	<0.001
TC	ベースライン値 (mg/dL) <sup>a</sup>	218.33 (24.940)	219.33 (27.177)
	12 週時 (mg/dL) <sup>a</sup>	212.02 (27.347)	181.61 (23.784)
	変化率 (%) <sup>b,d</sup>	-2.23 (1.409)	-16.36 (1.405)
	群間差 (%) <sup>c,d</sup>	-	-14.13(-17.79, -10.47)
	p 値 <sup>d</sup>	-	<0.001
Apo B	ベースライン値 (mg/dL) <sup>a</sup>	100.8 (11.96)	99.7 (14.68)
	12 週時 (mg/dL) <sup>a</sup>	100.3 (12.97)	82.6 (15.81)
	変化率 (%) <sup>b,d</sup>	-0.67(1.799)	-18.10(1.762)
	群間差 (%) <sup>c,d</sup>	-	-17.43(-21.97, -12.89)
	p 値 <sup>d</sup>	-	< 0.001
hs-CRP	ベースライン値 (mg/dL) <sup>a</sup>	0.0698 (0.10216)	0.0756 (0.20432)
	12 週時 (mg/dL) <sup>a</sup>	0.0970 (0.19816)	0.0382 (0.03776)
	変化率 (%) <sup>b,d</sup>	119.60(66.542)	15.40 (65.246)
	群間差 (%) <sup>c,d</sup>	-	-104.20(-273.01,64.60)
	p 値 <sup>d</sup>	-	0.223
HbA1c	ベースライン値 (mg/dL) <sup>a</sup>	6.48 (0.900)	6.25 (0.719)
	12 週時 (mg/dL) <sup>a</sup>	6.54 (0.875)	6.21 (0.736)
	変化率 (%) <sup>b,d</sup>	0.16(0.594)	-0.87 (0.590)
	群間差 (%) <sup>c,d</sup>	-	-1.03 (-2.56, 0.50)
	p 値 <sup>d</sup>	-	0.183

a: 平均値 (標準偏差)

b: 最小二乗平均値 (標準誤差)

c: 最小二乗平均値 (両側 95%信頼区間)

d: 投与群、スタチンへの反応別 (スタチンで効果不十分/スタチン不耐)、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、ベースライン値、ベースライン値と評価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 MMRM 解析、有意水準 5% (両側)。

- 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（動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版）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%） $p < 0.001$ ]。

<安全性評価>

- 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。
- 死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった。
- 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。

- 5) 社内資料：高コレステロール血症患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験
- 6) Yamashita S, et al. : Circ J. 2025; 89(8) :1256-1265.

2) 安全性試験

国内長期投与試験 試験番号：346-102-00003<sup>7)</sup>

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した
治験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、長期投与試験
対象	高 LDL コレステロール血症患者
主な選択基準	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>新規例</li> <li>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</li> <li>2) 同意取得時点で 18 歳以上 85 歳以下の男女</li> <li>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。</li> <li>・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</li> <li>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</li> <li>b) 同意取得の 4 週間以上前 [フィブレ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 ヶ月以上前] 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</li> <li>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 ヶ月以上前）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</li> <li>・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</li> </ul>

<p>主な選択基準</p>	<p>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</p> <p>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 PPAR<math>\alpha</math> 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</p> <p>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 PPAR<math>\alpha</math> 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</p> <p>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</p> <table border="1" data-bbox="483 470 1436 1048"> <thead> <tr> <th>区分</th> <th>既往又は合併症</th> <th>Screening 期の LDL-C 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">①</td> <td>冠動脈疾患の既往</td> <td rowspan="2">100 mg/dL 以上</td> </tr> <tr> <td>家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">②</td> <td>末梢動脈疾患</td> <td rowspan="3">120 mg/dL 以上</td> </tr> <tr> <td>非心原性脳梗塞の既往</td> </tr> <tr> <td>慢性腎臓病（ただし除外基準 9)に抵触しないこと）</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">③</td> <td>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 4)に抵触しないこと）</td> <td rowspan="2">120 mg/dL 以上</td> </tr> <tr> <td>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）</td> </tr> <tr> <td></td> <td>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）</td> <td>140 mg/dL 以上</td> </tr> </tbody> </table> <p>5) Week -2 に空腹時の TG が 400 mg/dL 未満の患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 第Ⅲ相検証試験からの継続例</li> </ul> <p>1) 本治験の開始前に文書による同意が得られた患者</p> <p>2) 第Ⅲ相検証試験において、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</p>	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 9)に抵触しないこと）	③	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 4)に抵触しないこと）	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56点以上（高リスク）		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
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 9)に抵触しないこと）																			
③	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 4)に抵触しないこと）	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56点以上（高リスク）																			
	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																		
<p>主な除外基準</p>	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 新規例</li> </ul> <p>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患者</p> <p>2) 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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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</li> <li>・ 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</li> <li>・ 腹部大動脈瘤</li> <li>・ 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</li> </ul> <p>3) 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</p> <p>4) Screening (Week -2) 時にグリコシル化ヘモグロビン (HbA1c) が 9%以上のコントロール不良の糖尿病患者</p> <p>5) 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</p> <p>6) 以下を含む肝疾患又は肝機能不全を有する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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</li> <li>・ 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</li> </ul>																			

<p>7) 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</p> <p>8) Screening (Week -2) 時に CK が基準値上限の 3 倍を超える患者</p> <p>9) 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 eGFR が、30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以下の患者</p> <p>10) 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</p> <p>11) 国内第 II 相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</p> <p>12) 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 の検査終了時まで使用又は実施する予定がある患者</p>													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤 (食品を含む) 又は治療法</th> <th>使用禁止期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 全身性コルチコイドステロイド</td> <td>Week -2 の 3 ヶ月前から 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 ヶ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</td> </tr> <tr> <td>2 ロミタピド</td> <td>Week -2 の 3 ヶ月前から 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)</td> </tr> <tr> <td>3 プロベネシド</td> <td>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)</td> </tr> <tr> <td>4 紅麹及び紅麹含有食品</td> <td>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)</td> </tr> <tr> <td>5 LDL アフェレーシス</td> <td>Week -2 の 3 ヶ月前から 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)</td> </tr> </tbody> </table>	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 ヶ月前から 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 ヶ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 ヶ月前から 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 アフェレーシス	Week -2 の 3 ヶ月前から 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)
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 ヶ月前から 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 ヶ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 ヶ月前から 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 アフェレーシス	Week -2 の 3 ヶ月前から 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)												
<p>13) 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 の検査終了時まで以下の薬剤 (療法) を開始する予定がある患者</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤又は療法</th> <th>変更又は新たに開始できない期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 女性ホルモン又は男性ホルモンの補充</td> <td>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)</td> </tr> <tr> <td>2 甲状腺ホルモンの補充</td> <td>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)</td> </tr> <tr> <td>3 糖尿病薬</td> <td>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)</td> </tr> <tr> <td>4 抗肥満薬</td> <td>Day 1 の 3 ヶ月前から 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)</td> </tr> </tbody> </table>		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 ヶ月前から 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)		
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 ヶ月前から 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)												
<p>・ 第 III 相検証試験からの継続例</p> <p>1) 第 III 相検証試験中に以下の有害事象が発現した患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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</li> <li>・ 腹部大動脈瘤</li> <li>・ 原因不明の失神又はトルサード・ド・ポアンツ型心室頻拍</li> </ul> <p>2) 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 Week 8 時にヘモグロビンが 10.0 g/dL 未満の患者</p> <p>3) 以下を含む肝疾患又は肝機能不全を有する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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</li> <li>・ 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</li> </ul>													

主な除外基準	4) 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 Week 8 時の eGFR が、30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 以下の患者													
	5) 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 の検査終了時まで使用又は実施する予定がある患者													
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤（食品を含む） 又は治療法</th> <th>使用禁止期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 全身性コルチコイドステロイド</td> <td>Day1 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</td> </tr> <tr> <td>2 ロミタピド</td> <td>Day1 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）</td> </tr> <tr> <td>3 プロベネシド</td> <td>Day1 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）</td> </tr> <tr> <td>4 紅麹及び紅麹含有食品</td> <td>Day1 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）</td> </tr> <tr> <td>5 LDL アフェレーシス</td> <td>Day1 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）</td> </tr> </tbody> </table>	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	Day1 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	Day1 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	Day1 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	Day1 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 アフェレーシス	Day1 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）
	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	Day1 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	Day1 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	Day1 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	Day1 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 アフェレーシス	Day1 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）												
	6) 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 の検査終了時まで以下の薬剤（療法）を開始する予定がある患者													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤又は療法</th> <th>変更又は新たに開始できない期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 女性ホルモン又は男性ホルモンの補充</td> <td>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）</td> </tr> <tr> <td>2 甲状腺ホルモンの補充</td> <td>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）</td> </tr> <tr> <td>3 糖尿病薬</td> <td>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）</td> </tr> <tr> <td>4 抗肥満薬</td> <td>Day 1 の 3 ヶ月前から 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）</td> </tr> </tbody> </table>	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 ヶ月前から 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）			
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 ヶ月前から 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）													
用法、用量及び投与方法	ベムペド酸 180 mg を 1 日 1 回、経口投与													
評価項目	<p>安全性評価項目： 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</p> <p>有効性評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>52 週投与時までの LDL-C のベースラインからの変化率</li> <li>52 週投与時までの non-HDL-C、TC、Apo B、hs-CRP 及び HbA1c のベースラインからの変化率</li> <li>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</li> <li>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</li> </ul>													

## 【結果】

## ＜主要評価項目（安全性評価項目）＞

副作用の発現割合は、ベムペド酸群 130 例で 14.6%（19/130 例）であり、5%以上発現した副作用は高尿酸血症（6.2%、8 例）であった（表 4）

表 4 治験薬投与開始後に発現した副作用

	全体（130 例） 例数（%）
1 事象以上副作用が認められた割合	19（14.6）
副作用（基本語）	
肝機能異常	2（1.5）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（0.8）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（0.8）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1（0.8）
血中尿酸増加	3（2.3）
血小板数減少	1（0.8）
肝機能検査値上昇	2（1.5）
脱水	1（0.8）
痛風	2（1.5）
高トリグリセリド血症	1（0.8）
高尿酸血症	8（6.2）
筋痙縮	1（0.8）

- ・ ベムペド酸群 130 例で死亡や、重篤な副作用は認められなかった。
- ・ ベムペド酸群で臨床検査、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。
- ・ 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 Week 52 で投与した結果、良好な忍容性を示した。

## ＜有効性評価項目＞

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（表 5、図 2）。

表 5 LDL-C のベースラインからの変化率（有効性解析対象集団）

	継続例 29 例	新規例 101 例
ベースライン値 <sup>a</sup> （mg/dL）	119.1±24.51	136.9±25.12
最終評価時 <sup>a,b</sup> （mg/dL）	104.9±20.72	99.5±23.85
変化率 <sup>c</sup> （%）	-9.52±3.614	-26.32±1.691

a: 平均値±標準偏差

b: 52 週投与完了例及び中止例の最終評価

c: 平均値±標準誤差

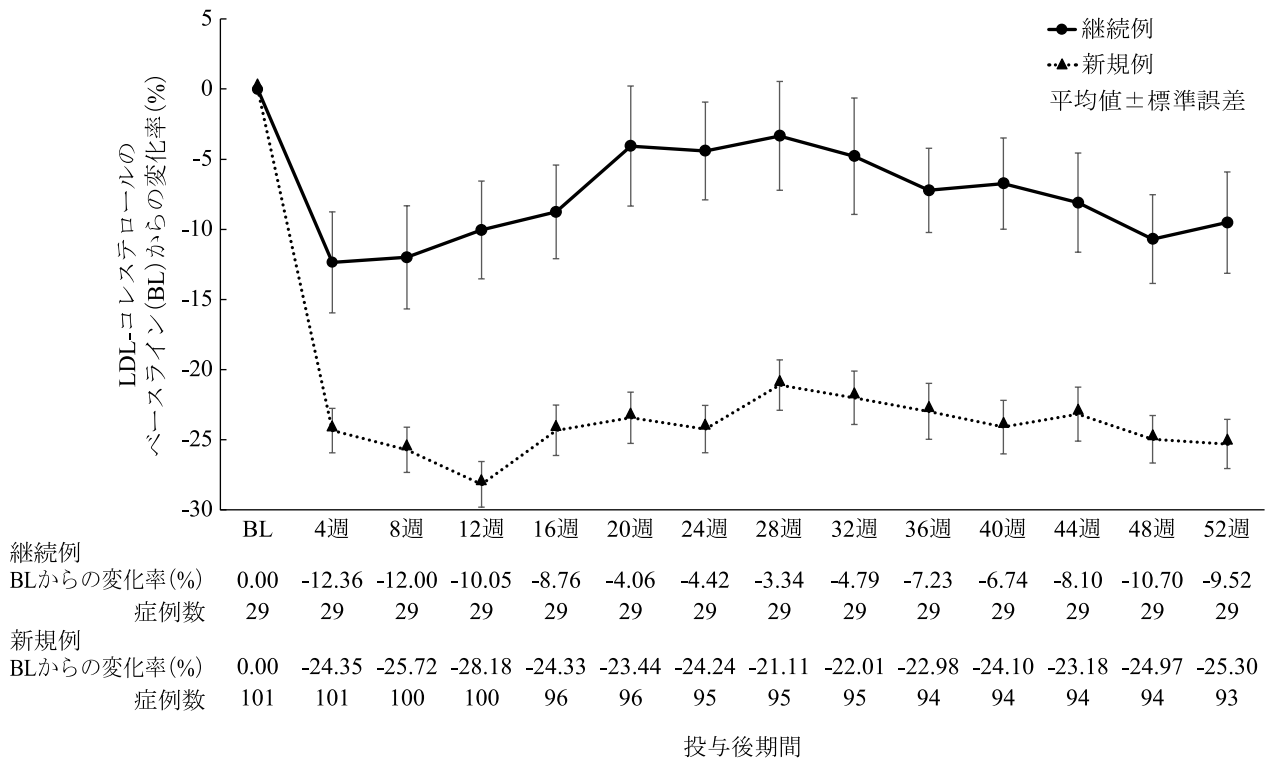


図 2 LDL-C の平均変化率の推移 (%)

7) 社内資料：高コレステロール血症患者を対象とした国内長期投与試験

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

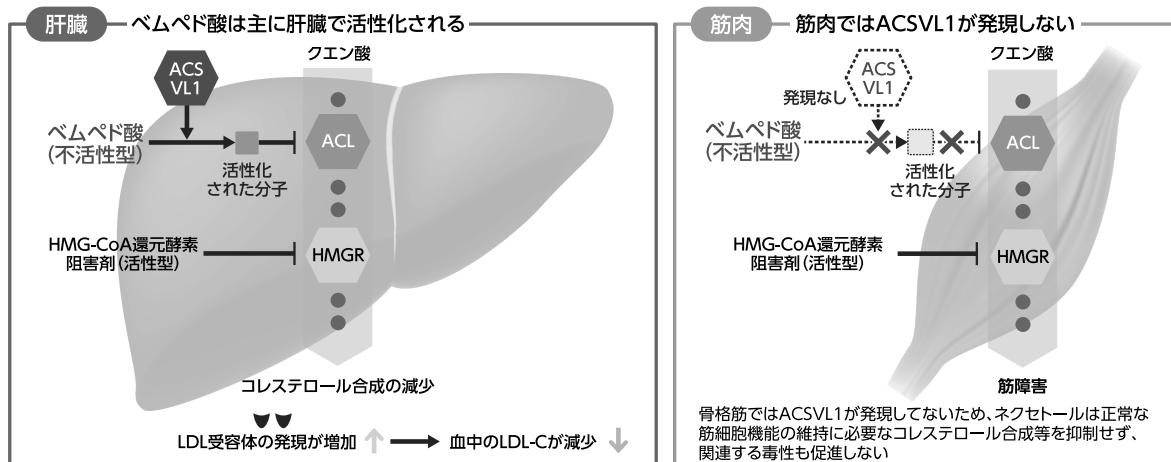
## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群  
該当しない

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ベムペド酸は ACSVL1 によって活性化体 ETC-1002-CoA に変換され、ACL を競合的に阻害する。代謝酵素である ACSVL1 は、肝臓で高発現しているが骨格筋を含むその他の臓器にはほとんど発現していない。そのためベムペド酸は肝臓においてアセチル CoA の新規合成を抑制し、HMG-CoA 還元酵素阻害剤と同様に、コレステロール合成経路を阻害する。また肝臓におけるコレステロールの減少は代償的な LDL 受容体の発現上昇を誘導する。LDL 受容体を介した肝臓への LDL-C の取り込みが上昇することで、LDL-C のクリアランスが亢進し、血漿中の LDL-C が低下する。以上の機序を介して、ベムペド酸は血漿中 LDL-C を低下させる。



#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### ① ACL 阻害作用 (*in vitro*)<sup>8)</sup>

ベムペド酸はラットおよびヒトの肝ミクロソームで ETC-1002-CoA に代謝された。ETC-1002-CoA はヒト ACL 組み換えタンパク質の活性を阻害したが、ベムペド酸は ACL 活性を阻害しなかった。更に、ベムペド酸を処置したラット初代肝細胞あるいは 30 mg/kg のベムペド酸を単回投与したラット肝臓を用いて脂質合成における代謝中間体を解析した結果、ACL 下流の代謝中間体の減少と ACL 上流のクエン酸の増加が認められた。

##### ② 脂質合成阻害作用と LDL 受容体誘導作用 (*in vitro*、マウス)<sup>8, 9)</sup>

ヒト初代肝細胞において、ベムペド酸による脂質合成阻害作用が確認され、IC<sub>50</sub>は 9.7 μM であった。また、ベムペド酸は SREBP2 を介して LDL 受容体蛋白の発現量を増加させた。更に ApoE ノックアウトマウスにおいて、ベムペド酸は肝臓の LDL 受容体蛋白の発現を亢進させた。

##### ③ 血中脂質低下作用 (ハムスター、マウス)<sup>10, 11)</sup>

高脂肪高コレステロール食で脂質異常症を惹起したハムスターにおいて、ベムペド酸 30 mg/kg/日の 3 週間経口投与は、下記の通り血漿中の脂質パラメータを低下させた。

表 ベムペド酸の各血漿脂質パラメータに及ぼす影響

LDL-C	-71%
VLDL-C	-64%
TG	-49%
TC	-41%

高脂肪高コレステロール食で脂質異常症を惹起し、左頸動脈結紮術を実施した ApoE ノックアウトマウスにおいて、ベムペド酸 30 mg/kg/日の 2 週間経口投与は、血清中 LDL-C を 61%低下させた。

④ 動脈硬化進展抑制作用（マウス、ミニブタ）<sup>9, 12)</sup>

高脂肪高コレステロール食で脂質異常症を惹起した ApoE ノックアウトマウスにおいて、ベムペド酸 30 mg/kg/日の 12 週間経口投与は、大動脈洞切片の病変サイズを縮小（-21%）させ、大動脈中コレステロール値を抑制（-38%）した。

高脂肪高コレステロール食で脂質異常症を惹起した LDL 受容体ノックアウトミニブタにおいて、ベムペド酸の 23 週間経口投与（120 及び 240 mg 投与動物の統合データ）は、大動脈染色病変総面積（-47%）及び腹部大動脈隆起病変面積（-50%）を減少させた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移

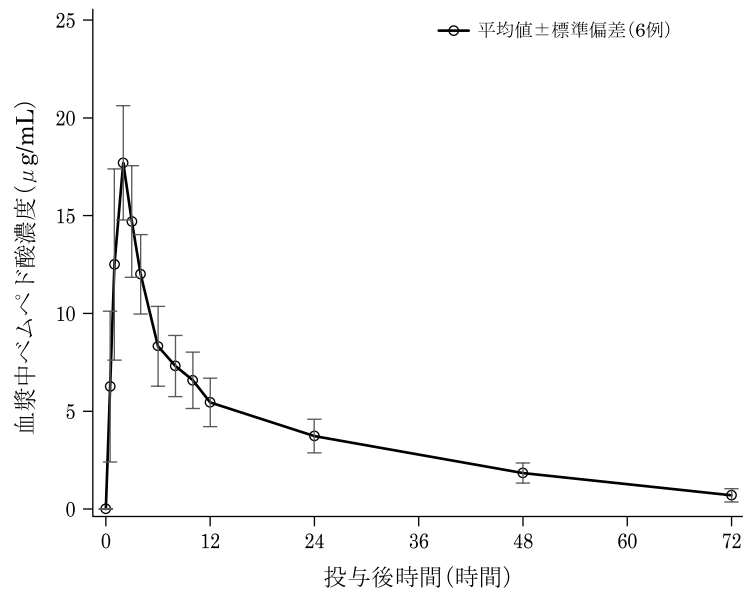
## (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## (2) 臨床試験で確認された血中濃度

① 単回投与<sup>1)</sup>

日本人健康成人に本剤 180 mg を空腹時単回経口投与したときの、血漿中ベムペド酸濃度推移、ベムペド酸及びベムペド酸の代謝物である ESP15228 の薬物動態パラメータをそれぞれ以下に示す。



〔日本人健康成人における本剤単回経口投与時の血漿中ベムペド酸濃度推移〕

〔本剤 180 mg を単回経口投与後の血漿中分析対象の薬物動態パラメータ〕

分析対象	例数	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>inf</sub> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
ベムペド酸	6	2.00 (1.00 - 2.00)	17.8 (2.99)	280 (59.3)	20.1 (4.18)
ESP15228	6	8.00 (8.00 - 12.00)	0.887 (0.089)	42.8 <sup>a</sup> (-)	20.0 <sup>a</sup> (-)

平均値 (標準偏差)、t<sub>max</sub> のみ中央値 (最小値 - 最大値)

a: 1 例の結果。標準偏差は算出せず。

② 反復投与<sup>1)</sup>

日本人健康成人に本剤 180 mg を空腹時 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの、定常状態の血漿中ベムペド酸及び ESP15228 の薬物動態パラメータをそれぞれ以下の表に示す。

14 日間反復経口投与後の AUC<sub>tau</sub> と単回経口投与後の AUC<sub>24</sub> の比により算出したベムペド酸の累積係数の平均値は 2.35 であった。

[本剤 180 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与後の血漿中分析対象の薬物動態パラメータ]

分析対象	例数	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>tau</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
ベムペド酸	6	2.00 (2.00 - 3.00)	30.7 (6.57)	391 (118)	25.2 (4.83)
ESP15228	6	7.00 (6.00 - 12.00)	3.080 (0.773)	56.4 (12.8)	28.0 <sup>a</sup> (-)

平均値 (標準偏差)、t<sub>max</sub> のみ中央値 (最小値・最大値)

a: 1 例の結果。標準偏差は算出せず。

## (3) 中毒域

該当資料なし

## (4) 食事・併用薬の影響

① 食事の影響<sup>13)</sup>

外国人健康成人 17 例に本剤 180 mg を単回経口投与したとき、空腹投与時に対する食後投与時のベムペド酸の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の幾何平均比はそれぞれ 0.88 及び 0.98 であった。

## ② 併用薬の影響

I. プロベネシド<sup>14)</sup>

外国人健康成人 20 例において、プロベネシド (UGT 阻害剤) 500 mg 1 日 2 回投与と併用して本剤 180 mg を単回経口投与したとき、ベムペド酸単独投与時と比較して、ベムペド酸の C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 1.23 倍及び 1.74 倍であった。

II. HMG-CoA 還元酵素阻害剤<sup>15, 16, 17, 18)</sup>

以下の①～④の 4 試験において、本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤の薬物相互作用が検討された。

①健康成人 11～12 例にベムペド酸 240 mg とシンバスタチン 20 mg、プラバスタチン 40 mg 又はロスバスタチン 10 mg を併用投与した。②健康成人 12 例に本剤 180 mg とアトルバスタチン 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 を併用投与した。③高コレステロール血症患者 40 例にベムペド酸 120 mg 又は 240 mg とアトルバスタチン 10 mg を併用投与した。④高コレステロール血症患者 41 例に本剤 180 mg とアトルバスタチン 80 mg を併用投与した。

上記の試験の結果、HMG-CoA 還元酵素阻害剤単独投与時と比較して、アトルバスタチンの C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 0.99～1.69 倍及び 1.29～1.77 倍、ロスバスタチンの C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 1.68～2.08 倍及び 1.45～1.69 倍、シンバスタチン酸 (活性代謝物) の C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 1.43～1.52 倍及び 1.91～1.96 倍、プラバスタチンの C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 1.36～2.04 倍及び 1.46～1.99 倍であった (外国人による成績)。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはベムペド酸として 180 mg を 1 日 1 回経口投与する。」です。

III. エゼチミブ<sup>19)</sup>

外国人健康成人 40 例において、本剤 180 mg 1 日 1 回投与と併用してエゼチミブ 10 mg を単回経口投与したとき、エゼチミブ単独投与時と比較して、エゼチミブの C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 1.16 倍及び 1.11 倍、エゼチミブのグルクロン酸抱合体の C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 1.80 倍及び 1.67 倍であった。エゼチミブ 10 mg 1 日 1 回投与と併用して本剤 180 mg

を単回経口投与したとき、ベムペド酸単独投与時と比較して、ベムペド酸の  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ 1.08 倍及び 1.05 倍であった。

#### IV. メトホルミン<sup>20)</sup>

外国人 2 型糖尿病被験者 19 例に本剤 180 mg 及びメトホルミン 500 mg を併用投与したとき、メトホルミン単独投与時と比較して、メトホルミンの  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ 1.04 倍及び 0.97 倍であった。

#### V. 経口避妊薬<sup>21)</sup>

外国人健康成人 16 例に本剤 180 mg 及び経口避妊薬（ノルエチンドロン 1 mg 及びエチニルエストラジオール 0.035 mg）を併用投与したとき、経口避妊薬単独投与時と比較して、ノルエチンドロンの  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ 1.22 倍及び 1.03 倍、エチニルエストラジオールの  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ 1.09 倍及び 0.96 倍であった。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

「VII. 3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照

### (2) 吸収速度定数

母集団薬物動態解析の結果、吸収速度定数  $K_a$  は  $1.54 \text{ h}^{-1}$  と推定された。

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

母集団薬物動態解析の結果、見かけの全身クリアランス ( $CL/F$ ) は  $0.745 \text{ L/h}$  と推定された。

### (5) 分布容積

母集団薬物動態解析の結果、中央コンパートメントの見かけの分布容積 ( $V2/F$ ) は  $16.2 \text{ L}$  と推定された。

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析<sup>22)</sup>

### (1) 解析方法

母集団薬物動態解析は、第 I 相試験 10 試験、第 II 相試験 10 試験、第 III 相試験 4 試験のベムペド酸の PK データを用いて、トランジットコンパートメントを有する吸収過程、及び一次消失過程を伴う 2 コンパートメントモデルを用いて解析した。

### (2) パラメータ変動要因

$CL/F$  の共変量として性別、体重、黒人、脂質異常症、2 型糖尿病、 $eGFR$ 、及びエゼチミブの併用が、 $V2/F$  の共変量として性別、年齢、体重、日本人、及びシンバスタチンの併用が選択された。 $K_a$  の共変量として食事が、相対的バイオアベイラビリティの共変量としてアトルバスタチンの併用が選択された。最終モデルを用い、ベムペド酸の定常状態の曝露量に対する複合的な共変量の影響を評価した。興味のある共変量で層別化した際の曝露量の比及びその 90% CI を以下の表に示した。

## 〔ベムペド酸の曝露量に対する複合的な共変量の影響〕

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

CI = Confidence interval

HeFH = Heterozygous familial hypercholesterolemia

4. 吸収<sup>1)</sup>

日本人健康成人 6 例に本剤 180 mg を単回経口投与したとき、ベムペド酸の t<sub>max</sub> の中央値は 2.00 時間であった。

## 5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性<sup>23)</sup>

雄アルビノ及び雄有色ラットに <sup>14</sup>C-ベムペド酸を 10 mg/kg で単回経口投与したとき、脳内の放射能濃度は同じ時点の血液中放射能濃度より低く推移した (0.03 倍)。

## (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性<sup>24)</sup>

授乳中の外国人健康成人女性 8 例に本剤 180 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したとき、乳汁中へのベムペド酸の移行が認められた。乳児のベムペド酸の平均 1 日摂取量は 0.0331 mg/日、相対的乳児投与量は 0.479% と推定された。

## (4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性<sup>23, 25)</sup>

外国人健康成人男性 6 例に <sup>14</sup>C-ベムペド酸 240 mg を単回経口投与したときの放射能の C<sub>max</sub> の全血/血漿比は 0.489、AUC<sub>inf</sub> の全血/血漿比は 0.498 であり、血球への移行率は低かった。

雄アルビノ及び雄有色ラットに <sup>14</sup>C-ベムペド酸を 10 mg/kg で単回経口投与したとき、腎及び肝臓で血液に比べ高濃度の放射能が検出されたが、これらの組織内及び血液中の放射能濃度は、投与後 72 時間にはいずれも最高値の 1% 未満に減少した。雄アルビノ及び有色ラットで放射能の体内分布は同様であり、メラニン含有組織への保持や親和性は認められなかった。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはベムペド酸として 180 mg を 1 日 1 回経口投与する。」です。

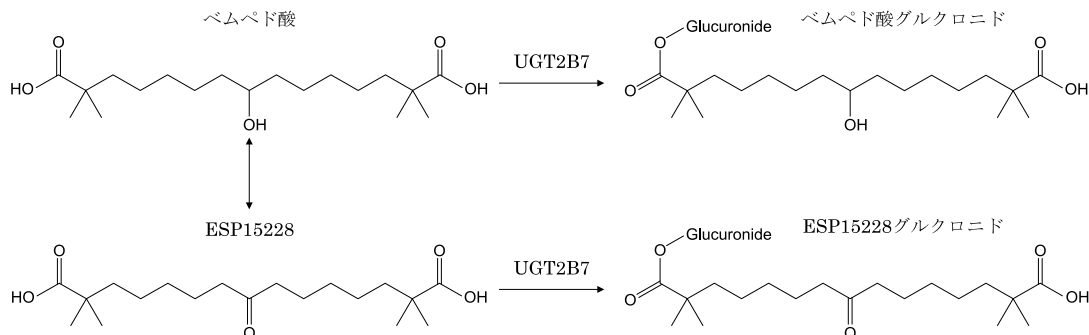
(6) 血漿蛋白結合率<sup>26)</sup>

ベムペド酸及び ESP15228 (各 5 µmol/L) のヒト血漿蛋白結合率は、それぞれ 99.3%及び 99.2%であった (*in vitro*、平衡透析法)。

## 6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>25, 27)</sup>

主に肝臓で代謝される。外国人健康成人男性 6 例に <sup>14</sup>C-ベムペド酸 240 mg を単回経口投与したとき、血漿中において主に未変化体、ESP15228、ベムペド酸グルクロニド、及び ESP15228 グルクロニドが検出された (血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ 37.3%~57.7%、8.8%~11.7%、23.4%~35.6%、7.3%~18.0%)。なお、ベムペド酸から ESP15228 への変換と、その逆の変換が生じた (*in vitro*)。この可逆的代謝は、NADPH 依存性の酸化還元酵素によるものと考えられた。ヒトにおける本薬の推定代謝経路を示す。



〔本薬の推定代謝経路〕

注意: 本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはベムペド酸として 180 mg を 1 日 1 回経口投与する。」です。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率<sup>27)</sup>

ベムペド酸の代謝への CYP の寄与は小さく、主に NADPH 依存性の酸化及び UGT2B7 によるグルクロン酸抱合により代謝された (*in vitro*)。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率<sup>25, 28)</sup>

ベムペド酸と ESP15228 の *in vitro* 脂肪酸及びコレステロール合成阻害の効力は同程度であった。また、ベムペド酸グルクロニド及び ESP15228 グルクロニドのいずれも薬理活性を示さなかった。外国人健康成人男性 6 例に <sup>14</sup>C-ベムペド酸 240 mg を単回経口投与したときの血漿中における ESP15228 の AUC<sub>inf</sub> はベムペド酸の約 20%であった。

注意: 本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはベムペド酸として 180 mg を 1 日 1 回経口投与する。」です。

7. 排泄<sup>25)</sup>

外国人健康成人男性 6 例に <sup>14</sup>C-ベムペド酸 240 mg を単回経口投与したとき、投与放射能量の 62.1%が尿中から、25.4%が糞便中から回収された。糞便中及び尿中にそれぞれ投与量の 5%未満が未変化体として排泄された。

注意: 本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはベムペド酸として 180 mg を 1 日 1 回経口投与する。」です。

8. トランスポーターに関する情報<sup>29, 30)</sup>

*In vitro*試験において、ベムペド酸と ESP15228 のいずれも OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、BCRP 又は P-gp による輸送の基質ではなかった。ベムペド酸は OAT2 によるクレアチニン及び尿酸輸送を阻害し、IC<sub>50</sub>はそれぞれ 88.9 及び 1.24 µg/mL であった。ベムペド酸は OAT3、OATP1B1、及び OATP1B3 を阻害し、IC<sub>50</sub>はそれぞれ 65、189、及び 180 µg/mL であった。ESP15228 は 3.4 µg/mL で OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、BCRP 及び P-gp に対して顕著な阻害は認められなかった。ベムペド酸によるトランスポーターの阻害が認められたが、臨床的に想定される曝露量で OAT3、OATP1B1、及び OATP1B3 と関連する意味のある薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

9. 透析等による除去率<sup>31)</sup>

血液透析を要する末期腎不全 (eGFR : 15 mL/min 未満) の被験者 11 例について本剤 180 mg を投与したとき、血液透析中に血中から除去されたベムペド酸は投与量の 9.3% であった。

## 10. 特定の背景を有する患者

① 腎機能障害患者<sup>22, 31, 32)</sup>

本剤 180 mg を単回経口投与したとき、正常な腎機能を有する被験者 (クレアチニンクリアランス (Ccr) : 90 mL/min 以上、6 例) と比較し、軽度 (eGFR : 60~89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、6 例)、中等度 (eGFR : 30 超~59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、6 例) 及び重度 (eGFR : 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以下、6 例) の腎機能障害のある被験者では、ベムペド酸の C<sub>max</sub> はそれぞれ 1.23 倍、1.15 倍及び 0.97 倍、AUC はそれぞれ 1.18 倍、1.76 倍及び 1.90 倍であった。透析中の末期腎不全の被験者 (eGFR : 15 mL/min 未満、11 例) に本剤 180 mg を透析 1 時間前及び透析 23 時間後に単回経口投与したとき、正常な腎機能を有する被験者 (10 例) と比較し、ベムペド酸の C<sub>max</sub> はそれぞれ 0.84 倍及び 0.83 倍、AUC はそれぞれ 1.47 倍及び 1.75 倍であった (外国人による成績)。

本剤を投与された 2403 例 (日本人 159 例を含む) を対象とした母集団薬物動態解析の結果より、正常な腎機能を有する患者と比較し、軽度及び中等度の腎機能障害のある患者では、ベムペド酸の定常状態における C<sub>max</sub> はそれぞれ 1.28 倍及び 1.61 倍、AUC はそれぞれ 1.39 倍及び 1.88 倍であった。

② 肝機能障害患者<sup>33)</sup>

本剤 180 mg を単回経口投与したときのベムペド酸の C<sub>max</sub> 及び AUC は、正常な肝機能を有する被験者 (8 例) と比較し、軽度の肝機能障害のある被験者 (Child-Pugh 分類 A、8 例) ではそれぞれ 0.89 倍及び 0.78 倍、中等度の肝機能障害のある被験者 (Child-Pugh 分類 B、8 例) ではそれぞれ 0.86 倍及び 0.84 倍であった。軽度及び中等度の肝機能障害被験者における非結合形のベムペド酸の C<sub>max</sub> は 0.81 倍及び 1.38 倍、AUC は 0.73 倍及び 1.31 倍であった (外国人による成績)。

③ 年齢、性別<sup>22)</sup>

母集団薬物動態解析の結果、年齢及び性別はベムペド酸の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

## 11. その他

該当しない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、過敏症症状が発現する可能性が考えられることから一般的注意として設定した。

##### 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

（解説）

動物実験（ラット）において、臨床用量に相当する又は下回る曝露で胎児の骨格所見（肩甲骨と肋骨の弯曲）の発現頻度の増加が報告されたことから設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与にあたっては、あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法、禁煙、他の虚血性心疾患のリスクファクター（糖尿病、高血圧症等）の軽減等も十分考慮すること。

8.2 本剤投与中は血中脂質値を定期的に検査し、本剤に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

8.3 HMG-CoA 還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬と併用する場合は、併用する薬剤の電子添文の 2.禁忌、8.重要な基本的注意、9.特定の背景を有する患者に関する注意及び 11.1 重大な副作用の記載を必ず確認すること。[7.参照]

8.4 本剤は HMG-CoA 還元酵素阻害剤の血中濃度を上昇させることから、横紋筋融解症等の副作用があらわれるおそれがある。本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用する場合は、定期的に CK を測定するなど患者の状態を十分に観察すること。また、これらの副作用の症状又は徴候があらわれた場合には速やかに医師に相談するよう患者に指導すること。[16.7.2 参照]

8.5 本剤投与により尿酸値が上昇し、高尿酸血症又は高尿酸血症の悪化があらわれるおそれがあるため、血清尿酸値の測定等の観察を十分行うこと。

（解説）

8.1、8.2 高コレステロール血症治療剤に共通する注意事項として設定した。

8.3 併用する薬剤の注意事項も遵守する必要があることから設定した。

8.4 薬物相互作用試験の結果、本剤とスタチン併用によりスタチンの血中濃度上昇がみとめられており、横紋筋融解症等の副作用があらわれるおそれがあるため設定した。

8.5 本剤の作用機序により尿酸値が上昇する可能性があり、高尿酸血症又はその悪化のリスクがあるため設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

## (1) 合併症・既往歴等のある患者

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

## 9.1.1 痛風の既往歴のある患者又は高尿酸血症の患者

症状が悪化し痛風を引き起こすおそれがある。

(解説)

本剤の作用機序により尿酸値が上昇する可能性があり、痛風の既往歴がある又は高尿酸血症の患者では、痛風を引き起こすリスクが高まるおそれがあるため設定した。

## (2) 腎機能障害患者

設定されていない

## (3) 肝機能障害患者

## 9.3 肝機能障害患者

## 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 C）

本剤の非結合形の血中濃度が上昇するおそれがある。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 参照]

(解説)

肝機能正常被験者と比較して、中等度肝機能障害被験者では本剤の非結合形の血中濃度が高い傾向が認められていること、及び重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

## (4) 生殖能を有する者

## 9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

(解説)

「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照

健康成人に対する 14 日間の反復経口投与における消失半減期が 25.2 時間であったことから、その 5 倍を満了期間として避妊期間を 1 週間と設定した。

## (5) 妊婦

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で臨床用量に相当又は下回る曝露で、胎児の骨格所見（肩甲骨と肋骨の弯曲）の発現頻度の増加が報告されている。また、動物実験（妊娠期及び授乳期ラット）で臨床用量の曝露量以下で、出生児の学習能力の遅延、死産児数の増加・生存率低下、及び体重の低値が報告されている。[2.2、9.4、9.6 参照]

(解説)

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

## (6) 授乳婦

## 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトで乳汁中への移行が報告されている。[9.5、16.3.2 参照]

(解説)

「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

## (7) 小児等

## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

18 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないため設定した。

## (8) 高齢者

設定されていない

## 7. 相互作用

設定されていない

## 8. 副作用

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## (1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

## (2) その他の副作用

## 11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液				貧血、ヘモグロビン減少
代謝	高尿酸血症	痛風		
肝臓		肝機能異常、肝機能検査値上昇	AST 上昇、ALT 上昇	
腎臓・泌尿器				血中クレアチニン増加、血中尿素増加、糸球体濾過率減少
その他			四肢痛	

(解説)

国内第Ⅲ相試験（検証試験及び長期投与試験）の結果、及び CCDS（企業中核データシート）に基づき作成した。

「高尿酸血症」には「血中尿酸増加」を含む。

## ◆副作用頻度一覧表等

国内第Ⅲ相試験（検証試験及び長期投与試験）で報告された副作用一覧

安全性解析対象症例数	165
副作用等の発現症例数	22
副作用等の発現割合	13.3%
副作用等の種類	副作用等の種別発現症例数 (発現割合:%)
代謝および栄養障害	9 (5.5)
脱水	1 (0.6)
痛風	2 (1.2)
高トリグリセリド血症	1 (0.6)
高尿酸血症	8 (4.8)
肝胆道系障害	2 (1.2)
肝機能異常	2 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.4)
関節痛	1 (0.6)
筋痙縮	2 (1.2)
四肢不快感	1 (0.6)
臨床検査	8 (4.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)
血中尿酸増加	3 (1.8)
血小板数減少	1 (0.6)
肝機能検査値上昇	2 (1.2)

MedDRA/J Ver.26.1

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

## 14. 適用上の注意

## 14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

PTP 誤飲対策の一環として日薬連発第 54 号（平成 31 年 1 月 17 日付）に基づき記載した。

## 12. その他の注意

## (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

## (2) 非臨床試験に基づく情報

## 15. その他の注意

## 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物実験（雄ラット又は雄マウス）において、臨床用量と同程度の曝露量で、肝細胞腺腫及び癌、甲状腺濾胞細胞腺腫、又は膵島細胞腺腫と癌の合計値の増加が報告されている。肝臓及び甲状腺の腫瘍は、雄だけで認められており、げっ歯類特異的な PPAR $\alpha$  アゴニスト作用による影響と一致していることからヒトリスクが低いと考えられている。膵臓腫瘍については、ヒトでの関連性は不明である<sup>34)</sup>。

15.2.2 動物実験（カニクイザル）において、臨床用量の約 2 倍の曝露量で、肝細胞の空胞化（脂肪滴の蓄積）が報告されている。肝細胞の空胞化（脂肪滴の蓄積）のヒトへの影響は不明である<sup>34)</sup>。

(解説)

「IX. 2. (4)がん原性試験」及び「IX. 2. (2)反復投与毒性試験」の項参照

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>35)</sup>

ベムペド酸の心血管系、中枢神経系、及び呼吸系に対する影響について検討した。

##### ① 心血管系に対する影響

*in vivo* 試験：覚醒サルに単回経口投与した結果、100 mg/kg の用量まで体温、心拍数、血圧、及び心電図パラメータに対する作用は認められなかった。

*in vitro* 試験：HEK293 細胞を用いたヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子 (hERG) アッセイより、300 µmol/L (103 µg/mL) の濃度まで hERG チャネル電流の阻害作用を示さず、最高濃度の 1000 µmol/L (345 µg/mL) で 5.4% の阻害が認められた。50% 阻害濃度は 1000 µmol/L (345 µg/mL) 超であった。

##### ② 中枢神経系に対する影響

ラットに単回経口投与した結果、100 mg/kg の用量まで、覚醒/活動性、自律神経機能、神経筋機能、及び生理機能に対する作用は認められなかったが、100 mg/kg の用量で投与 4 及び 24 時間後に熱に対する反応潜時（動物を熱板に置いた時に前足を舐め始めるまでの時間）が短縮した。

##### ③ 呼吸系に対する影響

ラットに単回経口投与した結果、100 mg/kg の用量まで呼吸数、一回換気量、及び分時換気量に対する作用は認められなかった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験<sup>34)</sup>

#### (1) 単回投与毒性試験

ラットに 1000 mg/kg 及びサルに 2000 mg/kg の用量まで単回経口投与した結果、忍容性は良好であった。

#### (2) 反復投与毒性試験

##### ① マウス

13 週間反復経口投与毒性試験において、1000 mg/kg/日の雌で反復投与後に死亡又は瀕死状態による安楽死、体重及び摂餌量の増加が認められたが、雄では認められなかった。1000 mg/kg/日で赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン (Hgb)、及びヘマトクリット (Hct) の減少、平均赤血球ヘモグロビン濃度の低値、並びに平均赤血球容積の高値が認められた。300 mg/kg/日以上での雌で単球が増加し、1000 mg/kg/日の雄及び 300 mg/kg/日以上での雌で総ビリルビン (Tbil) の増加、300 mg/kg/日以上でアルカリフォスファターゼ (ALP) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の増加、300 mg/kg/日の雌雄及び 1000 mg/kg/日の雌でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の増加が認められた。300 mg/kg/日以上で肝細胞の単細胞壊死、100 mg/kg/日以上で肝重量の増加、肝細胞の肥大、変性、細胞質変化、及び散発性空胞化、並びにクッパー細胞の色素増加が認められた。これらの変化は回復性又は回復傾向が認められ、肝臓における変化はコレステロール合成阻害に対するげっ歯類の適応性変化であると考えられた。

##### ② ラット

4 週間、13 週間、及び 26 週間反復経口投与毒性試験を実施した。4 週間試験において 100 mg/kg で 1～2 週間の反復投与後に急激な状態悪化/死亡が認められた。機序検討試験の結果から、ベムペド酸の持続的な高用量曝露で生じた低血糖が一因であり、ラット及びサルで共通の機序だと考えられた。13 週間試験又は 26 週間試験において、10 mg/kg/日以上での雌でプロトロンビン時間 (PT) の減少、雌雄で活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の短縮が認められたが可逆的な変化であった。10

mg/kg/日以上でRBC、Hgb及び又はHctの減少、並びに30 mg/kg/日以上でリンパ球及び又は単球の増加が認められた。60 mg/kg/日でTbilの増加、30 mg/kg/日以上でALP、GGT、AST、ALT、及び又はSDHの増加が認められた。10 mg/kg/日以上で肝重量の増加及び肝細胞の肥大、60 mg/kg/日の雄及び30 mg/kg/日以上での雌で肝細胞の単細胞壊死が認められた。30 mg/kg/日以上で肝細胞の空胞化/脂肪蓄積及び60 mg/kg/日の雄で胆管の過形成が認められたが、これらの変化は回復性又は回復傾向を示した。肝臓における変化は、コレステロール合成阻害に対するげっ歯類の適応性変化であると考えられた。尿素窒素の増加が認められたが対応する病理組織所見は認められず、クレアチニン(Cr)の増加及び腎尿細管拡張の発生頻度が増加したが、回復性が認められた。26週間試験における無毒性量は、肝細胞の単細胞壊死に基づき雄で30 mg/kg/日、雌で10 mg/kg/日であった。

### ③サル

4週間、13週間、及び52週間反復経口投与毒性試験を実施した。4週間試験において、30 mg/kg/日以上で尿素窒素又はCrが増加したが、尿検査パラメータ及び腎臓の病理組織学的検査で変化は認められなかった。13週間試験において、60 mg/kg/日で瀕死状態により安楽死させたがラットで認められた所見と同様であった。30 mg/kg/日以上での雄でRBC、Hgb、及びHctの減少が認められた。60 mg/kg/日で、細網内皮過形成及び軽度の顆粒球過形成の増加、初期の骨髄線維症を示す軽度～中等度の紡錘形細胞の増加、及び空胞化マクロファージが認められた。30 mg/kg/日以上での雄及び10 mg/kg/日以上の雌で肝重量増加、10 mg/kg/日以上で肝細胞肥大、30 mg/kg/日以上で肝細胞の空胞化/脂肪蓄積が認められた。13週間試験における上記の変化は、回復期間において回復性が認められた。52週間試験において、6 mg/kg/日以上でAPTTの延長及び20 mg/kg/日以上で肝臓の空胞化が認められたが、変化の程度が小さいことから有害な変化ではないと考えられた。52週間試験における無毒性量は60 mg/kg/日であった。(「VIII. 12. (2)非臨床試験に基づく情報」の項参照)

## (3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性を示さなかった。ヒト末梢血リンパ球を用いた*in vitro*染色体異常試験において、代謝活性化系の存在下のみで細胞毒性が染色体異常の評価可能な最大許容レベル付近又はそれを超える用量である1000 µg/mLで、染色体異常を有する細胞の割合が統計学的有意に増加した。*In vivo*マウス骨髄小核試験、並びにラット骨髄小核試験及び肝臓コメント試験において遺伝毒性を示さなかった。

## (4) がん原性試験

マウスを用いた2年間がん原性試験において、雄の75 mg/kg/日以上で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度が増加した。ラットを用いた2年間がん原性試験において、雄の30 mg/kg/日で肝細胞腺腫、甲状腺濾胞細胞腺腫、及び膵島細胞腺腫+癌の発生頻度が増加した。肝臓及び甲状腺の腫瘍については、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)αアゴニスト作用によるげっ歯類特有の機序であり、ヒトとの関連性は低いと考えられた。ラットにおける膵臓腫瘍については、ヒトとの明確な関連性は不明であった。(「VIII. 12. (2)非臨床試験に基づく情報」の項参照)

## (5) 生殖発生毒性試験

### ①受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラットにおいて、60 mg/kg/日の用量まで受胎能に対する影響は認められなかった。60 mg/kg/日の用量で、性周期の延長、発情期回数の減少、及び着床前死亡率の増加が認められた。30 mg/kg/日以上の用量で、雌雄の親動物の糞便減少/停止、消瘦、体重増加量及び摂餌量の減少、並びに帝王切開パラメータ(黄体数、着床数、生存胚数、及び同腹児数の減少)に対する影響が認められた。親動物の一般毒性及び母動物/初期胚発生への影響に対する無毒性量は10 mg/kg/日、受胎能に対する無毒性量は60 mg/kg/日であった。

### ②胚・胎児発生に関する試験

ラットにおいて、60 mg/kg/日の用量で、生存胎児数及び同腹児数の減少、着床後死亡率及び総吸収胎児数の増加が認められた。30 mg/kg/日以上の用量で、母動物の体重、体重増加量、及び摂餌量の減少、並びに胎児体重の減少が認められ、胎児の骨格異常の総同腹児数における発生頻度が増加した。母動物の一般毒性及び生殖能、並びに胎児毒性の無毒性量は10 mg/kg/日であった。(「VIII. 6. (5)妊婦」の項参照)

ウサギにおいて、80 mg/kg/日の用量で、母動物の軽度な体重減少、体重増加抑制、及び摂餌量減少が認められた。80 mg/kg/日の用量まで催奇形性は認められなかった。母動物の一般毒性に関する無毒性量は 50 mg/kg/日、母動物の生殖能及び胎児発生に関する無毒性量は 80 mg/kg/日であった。

#### ③出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ラットにおいて、30 mg/kg/日以上以上の用量で過度の母動物毒性が認められ新生児の死亡率が上昇した。20 mg/kg/日以上以上の用量で、母動物の体重、体重増加量、及び摂餌量の減少が認められた。20 mg/kg/日の用量で、出生児の体重が出生時から出生 28 日後の期間で低値を示した。10 mg/kg/日以上以上の用量で、死産児数の増加、分娩 4 日後の生存率の低下、及び出生児の学習及び記憶能力に影響が認められた。離乳までの雌親動物の一般毒性の無毒性量は 10 mg/kg/日、雌親動物の生殖能並びに第 1 世代児の発達、生存、及び行動の無毒性量は 5 mg/kg/日、第 1 世代の成熟及び生殖能の無毒性量は 20 mg/kg/日であった。（「VIII. 6. (5)妊婦」の項参照）

#### ④幼若動物を用いた試験

ラットを用いた 11 週間反復経口投与試験において、毒性及び曝露プロファイルは幼若ラットと成熟ラットで同様であり、幼若動物特有の所見は認められなかった。無毒性量は 10 mg/kg/日であった。

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) その他の特殊毒性

#### ①*in vitro* PPAR アッセイ

ベムペド酸又はその活性代謝物（ESP15228）を用いて、ヒト組み換え PPAR 受容体、PPAR のリガンド結合領域と結合させたルシフェラーゼ/Gal4 レポーターDNA コンストラクトを導入した CV-1 サル腎細胞及び HEK293 細胞を用いて、PPAR $\alpha$ 、 $\gamma$ 、及び  $\delta$  受容体への結合性及び活性化作用を検討した結果、*in vitro* において高濃度で PPAR アゴニストとしての弱い結合性と活性化作用を示した。

#### ②不純物の遺伝毒性評価

ベムペド酸の合成過程における 3 種類の不純物について、細菌を用いた復帰突然変異試験による変異原性評価又は *in silico* 法を用いた変異原性の警告構造の有無を評価した結果、いずれも変異原性の懸念は認められなかった。

#### ③併用投与毒性試験

ラットを用いて、ベムペド酸及びエゼチミブの 13 週間反復併用経口投与毒性試験及び胎児試験を実施した。ベムペド酸とエゼチミブの併用投与群において、ベムペド酸、ESP15228、及びエゼチミブの全身曝露量に影響は認められなかったが、エゼチミブグルクロニドの全身曝露量は、雄の 30/750 mg/kg/日及び雌の 30/250 mg/kg/日の用量で、エゼチミブ単独投与の 2 倍以上となった。しかし、認められた変化の発生頻度と程度は、ベムペド酸単独で認められたものと同様であった。ラットを用いた胎児試験において、ベムペド酸とエゼチミブの併用投与により毒性プロファイルは変化しなかった。サルを用いて、ベムペド酸及びアトルバスタチンの 13 週間併用反復経口投与毒性試験をベムペド酸/アトルバスタチンの 60/0、0/40、10/40、30/40 又は 60/40 mg/kg/日の用量で実施した。アトルバスタチンは 40 mg/kg/日の用量までベムペド酸及び ESP15228 の曝露量に影響を与えなかったが、併用投与により、死亡又は瀕死状態の過度な毒性が認められた。次に、サルにベムペド酸/アトルバスタチンの 20/0、0/5、6/5 又は 20/5 mg/kg/日の用量で 13 週間併用反復経口投与した結果、有害な影響は認められず、臨床的に忍容可能な用量ではベムペド酸及びアトルバスタチンの併用投与による付加的及び相乗的な影響は認められなかった。

#### ④光毒性試験

紫外吸収スペクトル測定において、吸収極大（216 nm）におけるモル吸光係数は 162.1 L/mol/cm であり、1000 L/mol/cm を上回らないため光毒性試験は実施しなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：ネクセトール錠 180 mg  
 処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

### 2. 有効期間

48 箇月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり  
 くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし  
 同 効 薬：レクビオ、レパーサ、ゼチーア

### 7. 国際誕生年月日

2020 年 2 月 21 日 (米国)

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ネクセトール錠 180 mg	2025年9月19日	30700AMX00233000	2025年11月12日	2025年11月21日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

8 年間 (2025 年 9 月 19 日～2033 年 9 月 18 日)

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、平成 18 年 3 月 6 日付 厚生労働省告示第 107 号に基づき、2026 年 11 月末日までは、投薬は 1 回 14 日分を限度とされています。

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ネクセトール錠180 mg	2189022F1023	2189022F1023	129961801	622996101

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1)社内資料：単回及び反復投与試験（2025年9月19日承認、CTD 2.7.6.2）
- 2)社内資料：QT/QTc 評価試験（2025年9月19日承認、CTD 2.7.6.3）
- 3)社内資料：高コレステロール血症患者を対象とした用量検討試験（2025年9月19日承認、CTD 2.7.6.4）
- 4)Yamashita S, et al.: J Atheroscler Thromb. 2025; 32(8) :1053-1070. (PMID: 40024737)
- 5)社内資料：高コレステロール血症患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験（2025年9月19日承認、CTD 2.7.6.4）
- 6)Yamashita S, et al.: Circ J. 2025; 89(8) :1256-1265. (PMID: 40159243)
- 7)社内資料：高コレステロール血症患者を対象とした国内長期投与試験（2025年9月19日承認、CTD 2.7.6.4）
- 8)社内資料：作用機序；ACL 阻害作用、脂質合成阻害作用、及び LDLR 誘導作用（2025年9月19日承認、CTD2.6.2.2）
- 9)社内資料：高コレステロール血症モデルマウスにおける肝 LDLR 誘導作用と動脈硬化進展抑制作用（2025年9月19日承認、CTD2.6.2.2）
- 10)社内資料：高コレステロール血症モデルハムスターにおける血漿脂質低下作用（2025年9月19日承認、CTD2.6.2.2）
- 11)社内資料：高コレステロール血症モデルマウスにおける血清脂質低下作用（2025年9月19日承認、CTD2.6.2.2）
- 12)社内資料：高コレステロール血症モデルミニブタにおける動脈硬化進展抑制作用（2025年9月19日承認、CTD2.6.2.2）
- 13)社内資料：食事の影響試験（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.1）
- 14)社内資料：プロベネシドとの薬物相互作用試験（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.2）
- 15)社内資料：スタチンとの薬物相互作用試験 1（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.2）
- 16)社内資料：スタチンとの薬物相互作用試験 2（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.2）
- 17)社内資料：スタチンとの薬物相互作用試験 3（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.3）
- 18)社内資料：スタチンとの薬物相互作用試験 4（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.3）
- 19)社内資料：エゼチミブとの薬物相互作用試験（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.2）
- 20)社内資料：メトホルミンとの薬物相互作用試験（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.3）
- 21)社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用試験（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.2）
- 22)社内資料：母集団薬物動態及び薬力学解析（2025年9月19日承認、CTD2.7.2.3）
- 23)社内資料：ラット組織内分布試験（2025年9月19日承認、CTD2.6.4.4）
- 24)社内資料：乳汁移行性試験（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.2）
- 25)社内資料：マスバランス試験（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.2）
- 26)社内資料：In vitro 血漿蛋白結合率試験（2025年9月19日承認、CTD2.7.2.2）
- 27)社内資料：In vitro 代謝試験（2025年9月19日承認、CTD2.7.2.2）
- 28)社内資料：代謝物の薬理学的プロファイル（2025年9月19日承認、CTD2.6.2.5）
- 29)社内資料：In vitro トランスポーター基質性試験（2025年9月19日承認、CTD2.7.2.2）
- 30)社内資料：In vitro トランスポーター阻害試験（2025年9月19日承認、CTD2.7.2.2）
- 31)社内資料：透析中の末期腎不全患者を対象とした単回投与試験（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.2）
- 32)社内資料：腎障害患者を対象とした単回投与試験（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.2）
- 33)社内資料：肝障害患者を対象とした単回投与試験（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.2）
- 34)社内資料：毒性試験（2025年9月19日承認、CTD2.6.6）
- 35)社内資料：安全性薬理試験（2025年9月19日承認、CTD2.6.2.4）

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

ベムペド酸は、2025年10月現在、米国、欧州、イギリス、スイス、トルコ、香港、タイ、ミャンマー、マカオ、台湾の39の国又は地域で承認されている。

日本における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

〈効能又は効果〉

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

〈用法及び用量〉

通常、成人にはベムペド酸として180 mgを1日1回経口投与する。

〔米国における承認内容〕（2025年7月）

販売名	NEXLETOL (bempedoic acid) tablets, for oral use
剤形・含量	Tablets: 180 mg, white to off-white, oval shaped, debossed with “180” on one side and “ESP” on the other side.
効能・効果	<p>NEXLETOL is indicated:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>To reduce the risk of myocardial infarction and coronary revascularization in adults who are unable to take recommended statin therapy (including those not taking a statin) with: <ul style="list-style-type: none"> <li>established cardiovascular disease (CVD), or</li> <li>a high risk for a CVD event but without established CVD.</li> </ul> </li> <li>As an adjunct to diet, in combination with other low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) lowering therapies, or alone when concomitant LDL-C lowering therapy is not possible, to reduce LDL-C in adults with primary hyperlipidemia, including heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH).</li> </ul>
用法・用量	<p>The recommended dosage of NEXLETOL is 180 mg administered orally once daily. NEXLETOL can be taken with or without food.</p> <p>After initiation of NEXLETOL, analyze lipid levels within 8 to 12 weeks.</p>

〔欧州における承認内容〕（2025年6月）

販売名	Nilemdo 180 mg film-coated tablets
剤形・含量	<p>Each film-coated tablet contains 180 mg of bempedoic acid.</p> <p><u>Excipient(s) with known effect</u></p> <p>Each 180 mg film-coated tablet contains 28.5 mg of lactose.</p>
効能・効果	<p><u>Hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia</u></p> <p>Nilemdo is indicated in adults with primary hypercholesterolaemia (heterozygous familial and nonfamilial) or mixed dyslipidaemia, as an adjunct to diet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>in combination with a statin or statin with other lipid-lowering therapies in patients unable to reach low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goals with the maximum tolerated dose of a statin or,</li> <li>alone or in combination with other lipid-lowering therapies in patients who are statin-intolerant, or for whom a statin is contraindicated.</li> </ul> <p><u>Cardiovascular disease</u></p> <p>Nilemdo is indicated in adults with established or at high risk for atherosclerotic</p>

	<p>cardiovascular disease to reduce cardiovascular risk by lowering LDL-C levels, as an adjunct to correction of other risk factors:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● in patients on a maximum tolerated dose of a statin with or without ezetimibe or,</li> <li>● alone or in combination with ezetimibe in patients who are statin-intolerant, or for whom a statin is contraindicated.</li> </ul>
用法・用量	<p><u>Posology</u></p> <p>The recommended dose of Nilemdo is one film-coated tablet of 180 mg taken once daily.</p> <p><i>Concomitant simvastatin therapy</i></p> <p>When Nilemdo is coadministered with simvastatin, simvastatin dose should be limited to 20 mg daily (or 40 mg daily for patients with severe hypercholesterolaemia and high risk for cardiovascular complications, who have not achieved their treatment goals on lower doses and when the benefits are expected to outweigh the potential risks).</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Elderly patients</i></p> <p>No dose adjustment is necessary in elderly patients.</p> <p><i>Patients with renal impairment</i></p> <p>No dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate renal impairment. There are limited data available in patients with severe renal impairment (defined as estimated glomerular filtration rate [eGFR] &lt; 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), and patients with end-stage renal disease (ESRD) on dialysis. Additional monitoring for adverse reactions may be warranted in these patients when Nilemdo is administered.</p> <p><i>Patients with hepatic impairment</i></p> <p>No dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh A or B). No data are available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C). Periodic liver function tests should be considered for patients with severe hepatic impairment.</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of Nilemdo in children aged less than 18 years have not yet been established. No data are available.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Each film-coated tablet should be taken orally with or without food. Tablet should be swallowed whole.</p>

## 2. 海外における臨床支援情報

## (1) 妊婦等への投与に関する情報

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

**9.4 生殖能を有する者**

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 1 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で臨床用量に相当又は下回る曝露で、胎児の骨格所見（肩甲骨と肋骨の弯曲）の発現頻度の増加が報告されている。また、動物実験（妊娠期及び授乳期ラット）で臨床用量の曝露量以下で、出生児の学習能力の遅延、死産児数の増加・生存率低下、及び体重の低値が報告されている。

**9.6 授乳婦**

授乳しないことが望ましい。ヒトで乳汁中への移行が報告されている。

米国の添付文書（2025 年 7 月）

**8.1 Pregnancy****Risk Summary**

Discontinue NEXLETOL when pregnancy is recognized unless the benefits of therapy outweigh the potential risks to the fetus.

There are insufficient data on NEXLETOL use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, bempedoic acid was not teratogenic in rats and rabbits when administered at doses resulting in exposures up to 11 and 12 times, respectively, the human exposures at the maximum clinical dose, based on AUC (*see Data*). NEXLETOL decreases cholesterol synthesis and possibly the synthesis of other biologically active substances derived from cholesterol; therefore, NEXLETOL may cause fetal harm when administered to pregnant women based on the mechanism of action. In addition, treatment of hyperlipidemia is not generally necessary during pregnancy. Atherosclerosis is a chronic process and the discontinuation of lipid-lowering drugs during pregnancy should have little impact on the outcome of long-term therapy of primary hyperlipidemia for most patients.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Report pregnancies to the Esperion Therapeutics, Inc. Adverse Event reporting line at 1-833-377-7633.

**Data*****Animal Data***

Bempedoic acid was not teratogenic when given orally at doses of 60 and 80 mg/kg/day, resulting in 11 and 12 times the systemic exposure in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 180 mg to pregnant rats and rabbits, respectively. In an embryofetal development study in rats, bempedoic acid was given orally to pregnant rats at 10, 30, and 60 mg/kg/day during the period of organogenesis from gestation day 6 to 17. There were increases in the incidence of non-adverse fetal skeletal variations (bent long bones and bent scapula and incomplete ossification) at doses  $\geq 10$  mg/kg/day (less than the clinical exposure) in the absence of maternal toxicity. At maternally toxic doses, bempedoic acid caused decreases in the numbers of viable fetuses, increases in

post-implantation loss, and increased total resorptions at 60 mg/kg/day (11 times MRHD) and reduced fetal body weight at  $\geq 30$  mg/kg/day (4 times the MRHD). No adverse development effects were observed when bempedoic acid was given to pregnant rabbits during the period of organogenesis (gestation day 6 to 18) at doses up to 80 mg/kg/day (12 times MRHD).

In a pre- and post-natal development study in pregnant rats given oral doses of bempedoic acid at 5, 10, 20, 30 and 60 mg/kg/day throughout pregnancy and lactation (gestation day 6 to lactation day 20), there were adverse effects on delivery in the presence of maternal toxicity, including: increases in stillborn pups, reductions in numbers of live pups, pup survival, pup growth and slight delays in learning and memory at  $\geq 10$  mg/kg/day (at exposures equivalent to the MRHD).

## 8.2 Lactation

### Risk Summary

Bempedoic acid was detected in breast milk of lactating women who received six consecutive daily doses of 180 mg bempedoic acid. The mean daily infant dose of bempedoic acid through breast milk was approximately 0.03 mg/day (95% CI: 0.02; 0.05) with a mean calculated daily infant oral dosage of 0.012 mg/kg/day based on a standard infant milk intake of 150 mL/kg/day. The mean (SD) relative infant dose (RID) was approximately 0.5 (0.2)% of the maternal weight-adjusted dosage (see Data). Concentrations of ESP15228, the active metabolite, in breast milk were below the limit of quantitation (20 ng/mL) in 7 of 8 subjects studied. There is no information regarding the effects of NEXLETOL on the breastfed infant, or the effects on milk production. NEXLETOL decreases cholesterol synthesis and possibly the synthesis of other biologically active substances derived from cholesterol and may cause harm to the breastfed infant. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for NEXLETOL and any potential adverse effects on the breastfed infant from NEXLETOL or from the underlying maternal condition.

### Data

A lactation study in 8 healthy lactating women evaluated the concentrations of bempedoic acid in mature breast milk. NEXLETOL 180 mg oral tablet was given once daily for six consecutive days. The geometric mean estimate of bempedoic acid  $C_{max}$  in breast milk was 118 ng/mL (range: 79.6 to 251 ng/mL) with a median  $T_{max}$  of about 3 hours.

欧州の SmPC (2025 年 6 月)

## 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

### Pregnancy

Nilemdo is contraindicated during pregnancy.

There are no or limited amount of data from the use of bempedoic acid in pregnant women. Studies in animals with bempedoic acid have shown reproductive toxicity.

Because bempedoic acid decreases cholesterol synthesis and possibly the synthesis of other cholesterol derivatives needed for normal foetal development, Nilemdo may cause foetal harm when administered to pregnant women. Nilemdo should be discontinued prior to conception or as soon as pregnancy is planned or recognized.

### Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment.

### Breast-feeding

It is unknown whether bempedoic acid/metabolites are excreted in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions, women taking Nilemdo should not breast-feed their infants. Nilemdo is contraindicated during breast-feeding.

Fertility

No data on the effect of Nilemdo on human fertility are available. Based on animal studies, no effect on reproduction or fertility is expected with Nilemdo.

## (2) 小児への投与に関する情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

**9.7 小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国の添付文書（2025年7月）

**8.4 Pediatric Use**

The safety and effectiveness of NEXLETOL have not been established in pediatric patients.

欧州のSmPC（2025年6月）

**4.2 Posology and method of administration**Special populations*Paediatric population*

The safety and efficacy of Nilemdo in children aged less than 18 years have not yet been established.

No data are available.

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

