

New Products

新コレステロール低下剤ベムペド酸（ネクセトール[®]）

寿命を縮める危険な物質

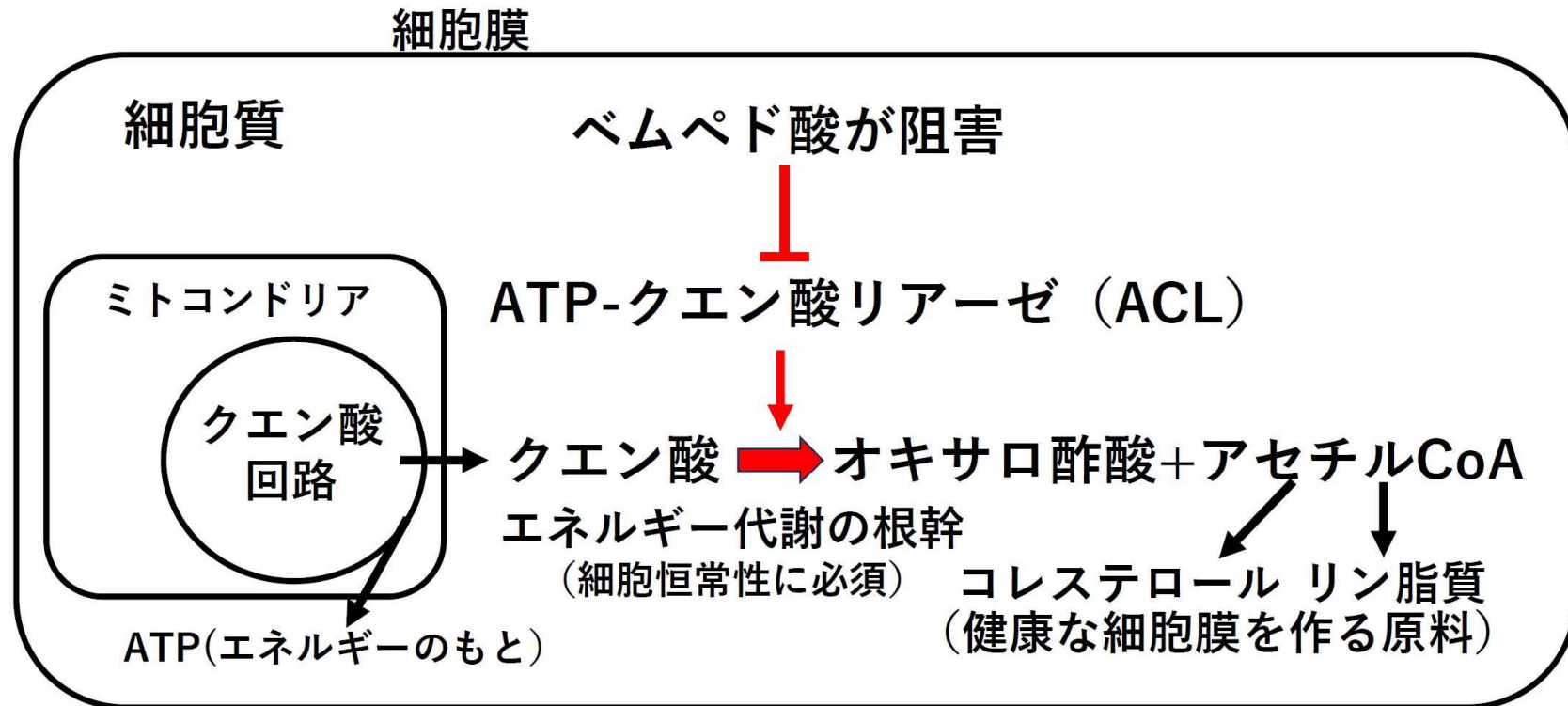
薬のチェック編集委員会

Web資料

薬のチェック編集委員会

2026年7月6日

図1-A：ベムペド酸の作用点とエネルギー代謝の根幹が阻害される仕組み



ATP-クエン酸リアーゼ (ACL) は、クエン酸を分解してアセチルCoAを作る重要な酵素であり生命活動に必須のエネルギー代謝の根幹を担う。ACLをベムペド酸で阻害してアセチルCoAができなくなると、健康な細胞膜を作るためのコレステロールやリン脂質ができ難くなる。それに加えて、細胞質内にクエン酸が蓄積し、それに伴いミトコンドリア内のクエン酸回路 (TCA回路) にも影響して、生命活動に必要なATP (エネルギーのもと) が生まれ難くなる。生命活動に必須の代謝の根幹が阻害されるために、全身の細胞、なかでも、エネルギー依存度が大きく、細胞の入れ替わりが盛んな肝、腎、骨髓、胸腺、リンパ組織などの恒常性がいち早く破綻し、それに続いて組織傷害が明瞭になってくると考えられる。これまでに公表された動物の毒性試験や臨床試験のデータも、この考え方と矛盾することなく説明が可能である。

図 1 -B：ベムペド酸の作用点とエネルギー代謝の根幹が阻害される仕組み（少し詳しく）

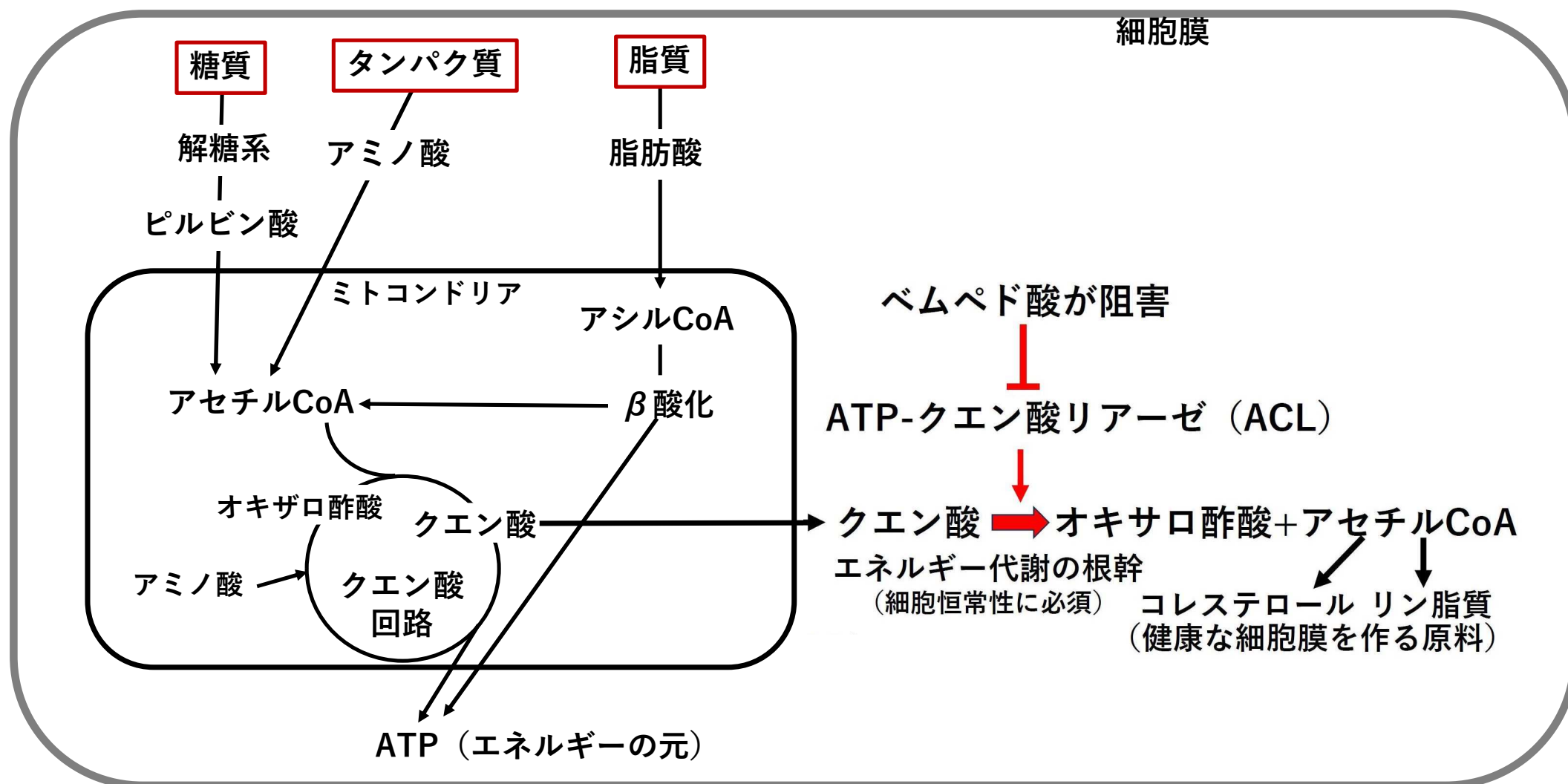


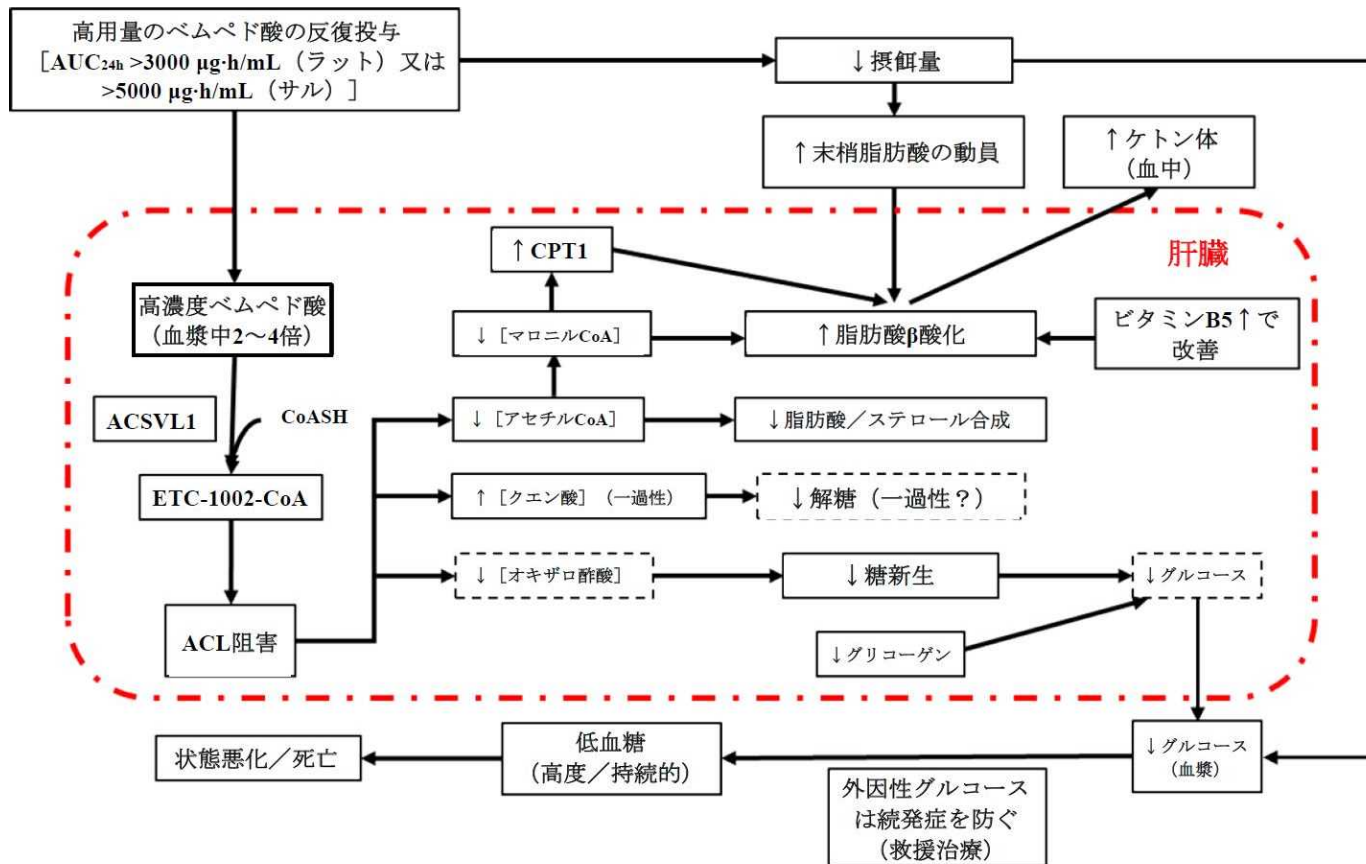
図 1 -B：ベムペド酸の作用点とエネルギー代謝の根幹が阻害される仕組み (細胞内でエネルギーができる仕組み)

- ヒトをはじめとして、生物のエネルギーは、アデノシン 3 リン酸（以下、**ATP**）が元になります。**細胞質内**では**解糖系**、**ミトコンドリア内**では**クエン酸回路**と、脂肪酸の **β 酸化**によってATPが作られます。
- ATPを作るために重要な役割を担っているのが補酵素のコエンザイムA（日本語名「補酵素A」、以下**CoA**）です。CoAは細胞質で作られ、ビタミンB5とも呼ばれていたパントテン酸や、ATP、システインに由来する基本骨格から構成されています（https://katosei.jsbba.or.jp/view_html.php?aid=525）。
- 酢酸の大部分であるアセチル基と結合したCoAを**アセチルCoA**と呼びます。このアセチル基を、他の物質にくっつけたり引きはがしたりするのがCoAの主な役割です。脂肪酸の基本部分を**アシル基**（酢酸のアセチル基に相当）と呼びます。CoAがこのアシル基と結合したものが**アシルCoA**で、炭素が酢酸より 1 つ多いコハク酸をはじめ、炭素が16個～22個など長鎖脂肪酸とも結合して、その分解や合成に関わっています。
- **解糖系**：生物のエネルギー源は、炭水化物、脂質、タンパク質です。そのうち、炭水化物をブドウ糖に分解してATPを得る仕組みを解糖系と呼びます。解糖系からピルビン酸ができる過程で差し引き 2 個のATP（エネルギーの元）が作られます。
- **β 酸化**：脂肪の基本的な構成物である脂肪酸は炭素数が16～22程度「**アシル基**」という基本部分もっています。このアシル基が**ミトコンドリアの壁**にある**カルニチン**と結合することで**アシルCoA**となりミトコンドリア内部に入り、再びアシルCoAとなり、これがアセチルCoAにまで分解される過程で、多数の**ATP**を作り出します。この仕組みを **β 酸化**と呼びます。炭素数が16個のパルミチン酸1分子がアセチルCoAにまで分解されると、差し引き129個のATPが生じるとされています（ハーパー生化学書）。
- **TCAサイクル**（トリカルボン酸サイクル、Krebsサイクル）：**クエン酸回路**ともいいます。ミトコンドリアの中でATPを作り出す仕組みです。解糖系でできたピルビン酸が、ミトコンドリア内に入ってCoAとくっついてアセチルCoAとなり、CoAが外れるとともにオキサロ酢酸とくっついて**クエン酸**に作り替えられます。このクエン酸を起点として効率よくATPを作り出しながら、何段階もの反応を経て、最終的にオキサロ酢酸ができあがり、これがアセチルCoAと結合して**クエン酸に作り替えられ、反応が一巡**します。クエン酸を原材料にしてATPを作りながらまたクエン酸ができる「回路」になっているので、「クエン酸回路」とも呼ばれます。**クエン酸回路が 1 回転するごとに、12個のATP（エネルギーの元）**が作られます。
- **ミトコンドリア内**の**アセチルCoA**は、直接コレステロールや脂肪酸の合成（ひいてはリン脂質の合成）に使うことができないので、**クエン酸**の形でミトコンドリアの外、**細胞質に移動**させます。そこで、**ATP-クエン酸リアーゼ**によってオキサロ酢酸と**アセチルCoA**に分解して、これが**コレステロールやリン脂質の合成**に利用されます。

ベムペド酸関連の状態悪化/死亡の機序（メーカー説明）

ネクセトール申請資料概要 <https://www.pmda.go.jp/drugs/2025/P20250905001/index.html> 「毒性」 p60より

図 2.6.6-4 ベムペド酸関連の状態悪化/死亡の機序



ACL = ATP-クエン酸リアーゼ
ACSVL1 = 極長鎖アシルCoAシンテターゼI
CPT-1 = カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼI

□ = 実験による直接的エビデンス
□ = 文献上のエビデンス

高用量のベムペド酸を反復曝露すると、

- 1) 肝臓中のベムペド酸濃度が高まり、ETC-1002-CoA が形成されて、これがACL を阻害する（薬理作用）、
- 2) 摂餌量の減少により、末梢の貯蔵された脂肪が動員される。

- ・ ACL 阻害はクエン酸（基質）を増加させ、アセチルCoA とオキザロ酢酸（生成物）を減少させる。
- ・ クエン酸の増加は解糖系を制御することが報告されている（直接のエビデンスはなし）。
- ・ マロニルCoA の減少はCPT1 活性を増加させ、ミトコンドリアによる脂肪酸の取込み、β酸化、及びケトン体合成の亢進をもたらす。
- ・ アセチルCoA の減少は脂肪酸、及びステロール合成を減少させ（薬理作用）、
- ・ オキザロ酢酸の減少は糖新生を減少させる。
- ・ 高濃度のビタミンB5 [コエンザイムA 前駆体 (CoASH)] はCoASH プールとミトコンドリアにおける脂肪酸のβ酸化によるエネルギーを増大させることができる。
- ・ 投与中止、及びグルコース補給により低血糖は回復し、状態悪化/死亡を防ぐことができる。

図 1-B：ベムペド酸の作用点とエネルギー代謝の根幹が阻害される仕組み（まとめ）

- ATP-クエン酸リアーゼ（ACL）は、クエン酸を分解してアセチルCoAを作る重要な酵素であり生命活動に必須のエネルギー代謝の根幹を担う。
- ACLをベムペド酸で阻害してアセチルCoAができなくなると、健康な細胞膜を作るためのコレステロールやリン脂質ができ難くなる。
- それに加えて、**細胞質内にクエン酸が蓄積し**、それに伴いミトコンドリア内のクエン酸回路（TCA回路）や、脂質の β 酸化や解糖系、アミノ酸の利用にも影響して、生命活動に必要なATP（エネルギーのもと）が生まれ難くなる。
- 生命活動に必須の代謝の根幹が阻害されるために、全身の細胞、なかでも、エネルギー依存度が大きく、細胞の入れ替わりが盛んな肝、腎、骨髄、胸腺、リンパ組織などの恒常性がいち早く破綻し、それに続いて組織傷害が明瞭になってくると考えられる。これまでに公表された動物の毒性試験や臨床試験のデータも、この考え方と矛盾することなく説明が可能である。

表 1：第 3 相試験以降における循環器罹患、循環器死亡、総死亡（まとめ）

試験[文献]		第3相-1 (1年)[8]				第3相-2 (1年)[9]				市販後二次予防(3.5年)[10,11]*a			
割付群		Bem	PL	オッズ 比	p値	Bem	PL	オッズ 比	p値	Bem	PL	オッズ 比	p値
対象人数		522人	257人			2,229人	742人			4,892人	4,872人		
評価項目	MACE (%) *b	-	-	-	-	4.60	5.70	0.91	0.08	14.5	15.7	0.91	0.092
	総死亡 (%)	2.1	1.6	1.36	0.599	0.90	0.30	3.26	0.100	7.3	6.4	1.16	0.062
	循環器死亡 (%)	0.8	0.8	0.98	0.986	0.40	0.13	3.00	0.29	4.7	3.9	1.21	0.052

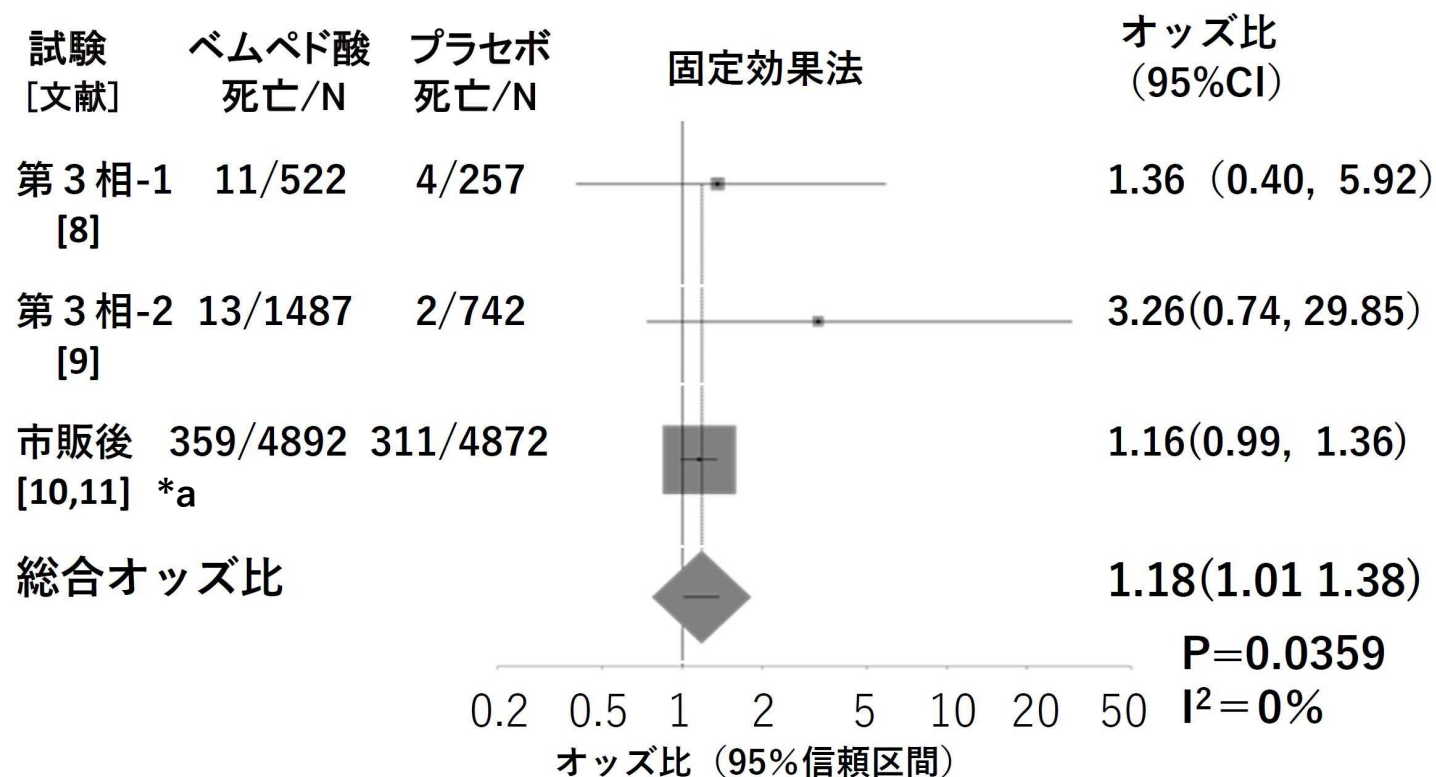
Bem:ベムペド酸、PL:プラセボ

*a：市販後調査の二次予防データは、文献10および文献11のデータより求め、本誌で集計した。

*b：MACE:主要有害循環器事象：通常、循環器死亡+心筋梗塞、心血管再建術、脳卒中の組み合わせ。

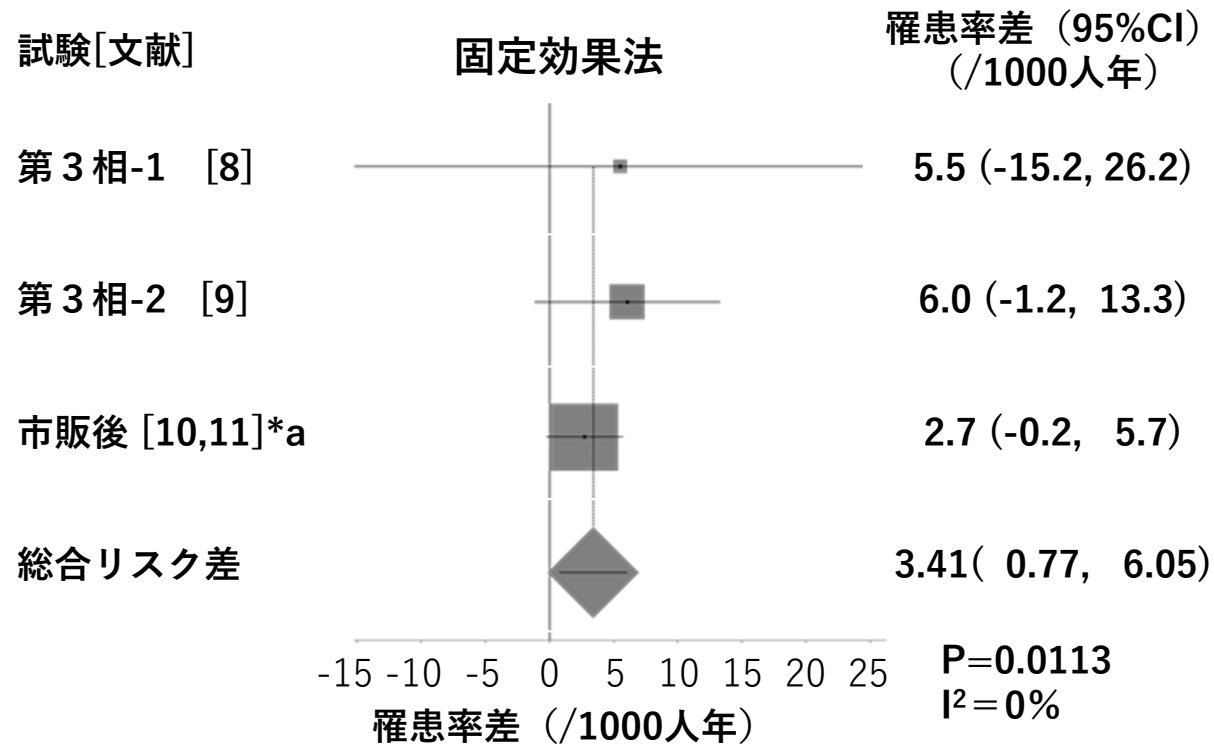
-：第 3 相- 1 試験ではMACEは報告されていない。

**図2：ベムペド酸による総死亡オッズ比の総合解析
(第3相試験2件+市販後RCT二次予防データより)**



*a：市販後調査の二次予防データは、文献10および文献11のデータより求め、本誌で集計した。

図3：ベムペド酸による総死亡率差の総合解析
 (第3相試験2件+市販後RCT二次予防データより)



*a：市販後調査の二次予防データは、文献10および文献11のデータより求め、本誌で集計した。

総死亡のNNTH = $1000/3.41 = 293$ (95%信頼区間は165, 1297) である。したがって、年間293人に1人がネクセトールのために余計に死亡。二次予防に**3年使えば100人に1人が余計に死亡することになる。**

Web資料追加表：第3相試験における腎機能および尿酸値の試験前後差の比較

試験	検査	ベムペド酸	プラセボ	p値 *
第3相-1	クレアチニン値(mg/dL)	0.05(0.16)	0.01(0.12)	<0.0001
	eGFR(mL/分/1.73m ³)	-3.8(10.2)	-1.1(10.8)	<0.0001
	尿酸値(mg/dL)	0.6(1.2)	0.1(1.1)	<0.0001
第3相-2	クレアチニン値(mg/dL)	0.02(0.13)	-0.01(0.12)	<0.0001
	尿酸値(mg/dL)	0.73(1.11)	-0.06(0.87)	<0.0001

*：P値は、[8]、[9]の論文記載の、対象者数、平均値、標準偏差から、本誌で計算した。

表 3：市販後大規模調査[10]における主要な有害事象

有害事象	割合(%)		オッズ 比	95%信頼区間		P 値
	ベムペド酸 N=7001	プラセボ N=6964		下限	上限	
全有害事象	86.3	85.0	1.11	1.01	1.22	0.0312
重篤な有害事象	25.2	24.9	1.02	0.94	1.10	0.6292
中止に至る有害事象	10.8	10.4	1.05	0.94	1.17	0.3633
腎障害	11.5	8.6	1.37	1.23	1.54	<0.00001
尿酸値上昇	10.9	5.6	2.05	1.80	2.32	<0.00001
痛風	3.1	2.1	1.51	1.22	1.87	0.0001
胆石	2.2	1.2	1.89	1.44	2.47	<0.00001
肝 酵素上昇	4.5	3.0	1.53	1.28	1.83	<0.00001
AST/ALT3倍以上上昇	1.1	0.6	1.86	1.28	2.70	0.0009

対象は、二次予防と一次予防を目的とした人の合計である[10]。

ネクセトール申請資料概要（毒性）

2.6.6 毒性試験の概要文

19

2.6.6 毒性試験の概要文

20

2.6.6.3.5 サルにおける2週間反復経口投与毒性試験1（参考資料）

（概要表2.6.7.6，報告書番号55016-500-006）

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

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

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

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

肝重量が全ての群で増加した。剖検において，150 mg/kg/日以上で肝臓の軽度の変色及び軽度から中程度の淡色化が認められた。病理所見について，150 mg/kg/日以上で肝細胞の空胞化及び腎臓近位尿細管の空胞化及び変性/壊死が認められ，尿細管上皮の変性/壊死又は上皮再生も認められた。胸腺，脾臓，リンパ節，及びパイエル板におけるリンパ球の枯渇，並びに骨髓における全ての細胞系統の枯渇も認められた。50 mg/kg/日群では変化は認められなかった。

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

サルにおける2週間反復経口投与毒性試験1（参考資料） 抜粋

- 各群雌雄3匹のカニクイザルに媒体（0.5% CMC）又はベムペド酸**50, 150, 及び500/300 mg/kg/日**を2週間反復経口投与した。心電図を試験前，計画屠殺前，及び計画外屠殺前は可能な限り測定した。ベムペド酸及びESP15228のDay 1及びDay 14（50 mg/kg/日群のみ）のTKを解析した。
- 500 mg/kg/日群の雌1匹がDay 3で重篤な症状を示して死亡したため，Day 4に高用量を300 mg/kg/日に減量した。300 mg/kg/日群の雄1匹を瀕死状態のためDay 5に安楽死させ，この群の残りの動物をDay 6に安楽死させた。**150 mg/kg/日群では，Day 10に雄1匹が死亡し，Day 11に瀕死状態のため雌1匹を安楽死させ，この群の残りの動物をDay 12に安楽死させた。**
- 150及び500/300 mg/kg/日群で，**嘔吐，摂餌低下，活動性低下，円背位，及び糞便減少/停止が認められた。最も重篤であった動物では，振戦，呼吸困難，虚脱，歯肉の淡色化，散瞳，体表温冷感，及び排尿回数の減少が認められた。**剖検前の観察では，500/300 mg/kg/日群の雌雄各1匹で，活動性低下，肌の弾力低下，及び散瞳が認められた。体重減少が150 mg/kg/日群，**摂餌量減少が150 mg/kg/日以上**の群で認められた。心電図パラメータには変化は認められなかった。
- Cr，尿素窒素，LDH，及びCKの増加，並びにNa，Cl，及びカリウムの減少**が500/300 mg/kg/日群で認められた。ALTの上昇が150 mg/kg/日以上
- 肝重量が全ての群で増加した。**剖検において，150 mg/kg/日以上
- 肝細胞の空胞化及び腎臓近位尿細管の空胞化及び変性/壊死が認められ，尿細管上皮の変性/壊死又は上皮再生も認められた。胸腺，脾臓，リンパ節，及びパイエル板におけるリンパ球の枯渇，並びに骨髓における全ての細胞系統の枯渇も認められた。**50 mg/kg/日群では変化は認められなかった。

表 2.6.6-6 ベムペド酸をサルに2週間反復経口投与した時のTK

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

表：サル2週間毒性試験のAUC、対ヒトAUC倍率

用量mg/kg	day 1 AUC			ヒト単回	対ヒト 倍率
	オス	メス	平均		
50	1335	1451	1393	280	5.0
150	5715	5652	5684	280	20.3
500	12356	11889	12123	280	43.3

50, 100, 150mg/kg投与した別の毒性試験で、100mg/kgは确实毒性用量だが、AUCなどPKデータは報告されていない。左記から、**オスは3583、メスは3538 μg·h/mL**と推定される。

サル2週間反復経口投与毒性試験の解釈（薬のチェック）

- 嘔吐，摂餌低下，活動性低下，円背位，及び糞便減少/停止が認められ、最重症例では、振戦，呼吸困難，虚脱，歯肉の淡色化，散瞳，体表温冷感，及び排尿回数の減少などが認められたことは、毒性は、ある臓器に特定されるものでなく、全身的なものであることを物語っている。
- また、肝障害、腎障害は、肝細胞壊死、腎尿細管壊死を伴っていることから、肝組織および腎組織傷害性があることが明らかである。
- そして、LDH，及びCKの増加，並びにNa，Cl，及びカリウムの減少、RBC，Hgb，及びHctが全ての群で減少し、胸腺，脾臓，リンパ節，及びパイエル板におけるリンパ球の枯渇，並びに骨髄における全ての細胞系統の枯渇していたことは、アセチルCoAの枯渇による全身組織の機能障害から、組織傷害に至って死亡したことを物語っている。
- 150 mg/kg/日群はDay 12までに全例が死亡または瀕死状態で安楽死。すなわち、毒性試験では瀕死状態で安楽死は、死亡扱いである。したがって、全例死亡した用量の3分の1が無毒性量（NOAEL）という結果には、大いに疑問がある。

2.6.6.3.6 サルにおける2週間反復経口投与毒性試験2（参考資料）

（概要表2.6.7.6，報告書番号55016-500-014）

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

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

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

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

全ての群で肝重量が増加し，雄の100 mg/kg/日群以上及び雌の全ての群で肝細胞の空胞化が認められた。

にも拘わらず、**NOAELが50mg/kg**というのはなぜか？

150mg/kgは、別の試験で全例死亡。
この試験で、100mg/kgは、確実な毒性量である。

その2分の1が無影響量といえるのか？

ラットにおける1ヵ月反復経口投与毒性試験（4週間回復性）

各群雌雄15匹のWistarラットに媒体（0.5% CMC）又はベムペド酸10, 30, 又は100 mg/kg/日を1ヵ月反復経口投与した。投与終了後、各群雌雄5匹を用いて4週間の回復性を評価した

100 mg/kg/日群の雄8匹（TK解析動物を含む）が**Day 5から7の間に死亡又は瀕死状態**となり安楽死させた。100 mg/kg/日群の**残りの雄の投与**をDay 7に中止し、**5匹は投与せずに52日間飼育し、残りはDay 8に安楽死**させた。100 mg/kg/日群の**雌1匹がDay 11に死亡**したため、投与を**Day14に中止**し、**5匹は投与せずに45日間飼育し、残りはDay 15に安楽死**させた。

表 2.6.6-3 ベムペド酸をラットに1ヵ月間反復経口投与した時のTK

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

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

^a Day 7（雄）又はDay 14（雌）の値。



オスは**15匹中8匹が7日までに死亡または瀕死で安楽死**。30日間投与予定をDay 7で中止し残り7匹中5匹は中止のままで、残り2匹をDay 8に安楽死→**オス全例が死亡扱い**。

メスは**1匹がDay 11に死亡**。Day14全例中止。14匹中5匹は中止のまま、残り9匹はDay15に安楽死→**メスも全例死亡扱い**

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

	1002-063試験		1002-002試験				1002-004試験		
被験者	日本人の 健康被験者	白人の 健康被験者	海外の健康被験者（軽度脂質異常を有する）				海外の健康被験者		
投与量 (例数)	180 mg (N = 6)	180 mg (N = 6)	20 mg (N = 6)	60 mg (N = 6)	100 mg (N = 6)	120 mg (N = 6)	140 mg (N = 6)	180 mg (N = 6)	220 mg (N = 6)
ベムペド酸									
C _{max,ss} (µg/mL)	30.7 ± 6.57	21.5 ± 5.45	1.191 ± 0.334	5.675 ± 2.340	7.702 ± 1.377	13.32 ± 2.997	14.750 ± 3.353	20.617 ± 6.139	27.100 ± 6.245
t _{max} (h) ^a	2.00 (2.00 - 3.00)	1.50 (1.00 - 3.00)	2.000 (1.000 - 6.000)	3.000 (2.000 - 6.030)	3.000 (2.000 - 6.000)	3.000 (1.000 - 3.000)	3.000 (2.000 - 3.000)	3.500 (2.000 - 6.000)	3.000 (2.000 - 8.000)
AUC _{0-24,ss} or AUC _{tau} (h·µg/mL)	391 ± 118	292 ± 129	12.07 ± 1.899	69.52 ± 30.23	102.6 ± 19.93	187.9 ± 56.32	211.6 ± 79.572	288.8 ± 96.367	404.5 ± 135.7

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

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

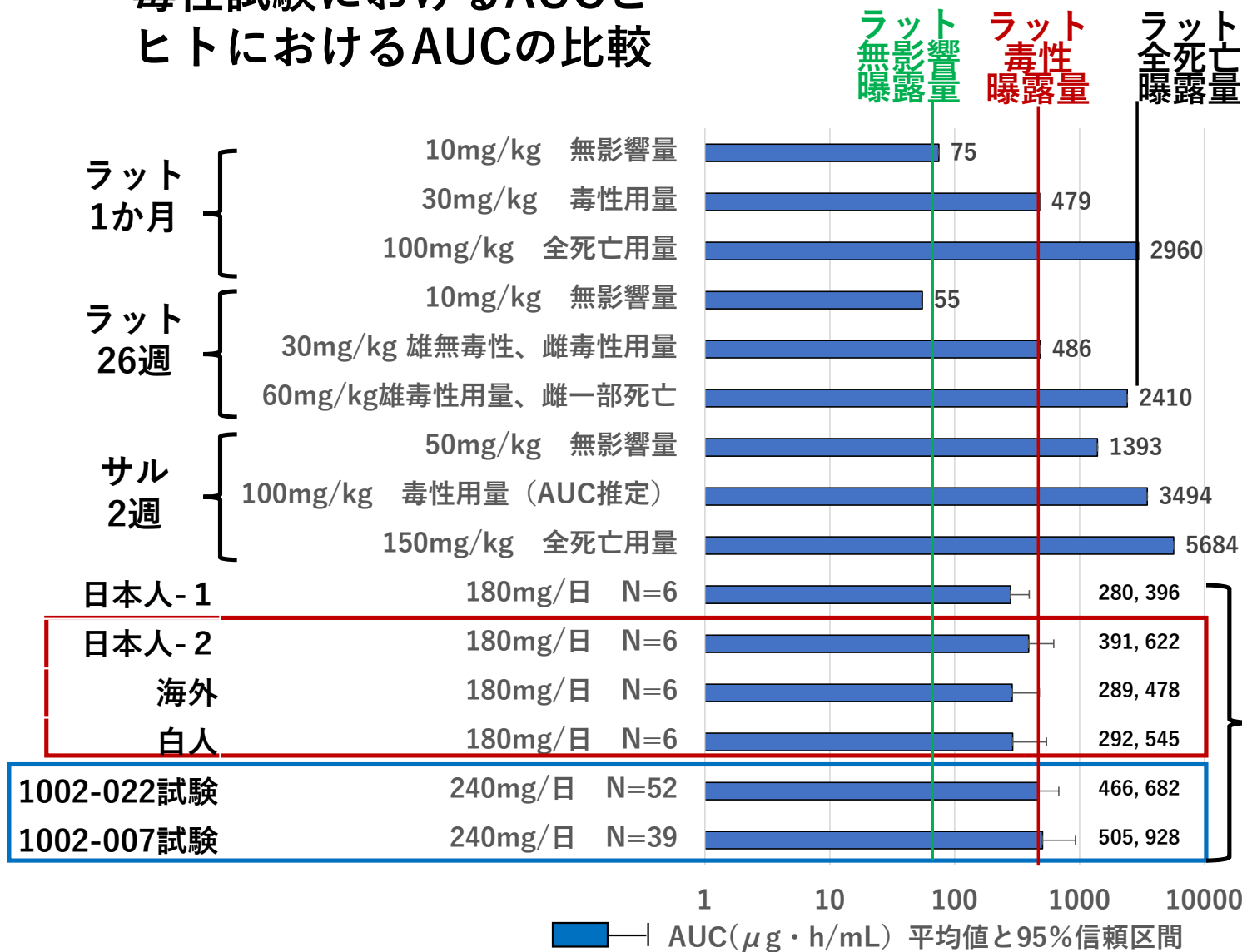
Mean (SD).

< 資料番号5.3.4.1-01 : Table 14.2.2.1, 資料番号5.3.4.2-01 : Table 14.2.8.1及びTable 14.2.8.2より作成 >

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

Parameter (units)	60 mg (N = 6)	120 mg (N = 6)	180 mg (N = 6)
ベムペド酸			
C _{max} (µg/mL)	6.17 ± 1.66	11.3 ± 1.62	17.8 ± 2.99
t _{max} (h) ^a	2.00 (1.00 - 2.00)	4.00 (2.00 - 6.00)	2.00 (1.00 - 2.00)
AUC _{inf} (h·µg/mL)	66.2 ± 30.3	175 ± 37.5	280 ± 59.3
AUC _{last} (h·µg/mL)	63.6 ± 27.1	164 ± 32.8	259 ± 52.5
t _{1/2} (h)	14.8 ± 4.25	17.5 ± 3.01	20.1 ± 4.18

毒性試験におけるAUCと ヒトにおけるAUCの比較



数値は平均値と、95%信頼区間、エラーバーは、95%信頼区間の上限値を示す。

ヒト常用量の1.3倍 (240mg/日) □における平均AUCや、ヒト常用量 (180mg/日) では、□の平均AUCの95%信頼区間上限は約478~622 μg·h/mLであり、この値は、ラット1か月の無影響量AUCよりはるかに大きく、毒性用量におけるAUC(約480) とほぼ等しい。

1002-007試験のデータから、AUCの平均値の95%信頼区間上限値は928 μg·h/mLである。正規分布近似で99パーセンタイルを平均+2.33SDと仮定すると約1000 μg·h/mLとなる。すなわち、100人に1人は1000程度になりうることを示している。ラット1か月毒性試験で全例死亡扱いとなったAUC約3000 μg·h/mLは、高々その3倍ではない。

表 2.7.2.3.5-3 ベムペド酸の曝露量に対する複合的な共変量の影響

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

<資料番号5.3.3.5-01 : Table 7より抜粋>

スライド18, 19で示したように、上記以外に、「NADPH依存性の酸化及びUGT2B7によるグルクロン酸抱合による代謝」（添付文書）に伴う個人差により、AUCが平均AUCの約2倍になる人が100人に1人程度いると推定される。上記が複合した場合、ラットの毒性曝露量（約500 μ g・h/mL）まで上昇する人は少なくなく、サルの毒性曝露量（約2400 μ g・h/mL）の3分の1程度まで上昇の可能性は否定できない。

ベムペド酸：動物実験とヒト曝露量との比較でみた安全域（まとめ）

- サルでは、150 mg/kg群でDay12までに全例が死亡または状態悪化のため安楽死となった。毒性学的には、全例死亡例として評価される。
- この用量は、サルでNOAEL（いわゆる無毒性量）とされた50mg/kgの3倍に過ぎない。無毒性量の3倍の曝露で全例死亡したと評価されることから、サルでの安全域（therapeutic window）は極めて狭い。
- また、ラット1か月毒性試験で全例が死亡扱い（瀕死安楽死を含む）となった100mg/kg群でのAUCは約3000 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ である。
- ヒト常用量（180mg/日）でのAUCは添付文書上は6人の測定で平均±標準偏差は、 280 ± 59 であるが、別の報告では6人測定して 391 ± 118 である。また、海外第II相試験（1002-007試験）では、ベムペド酸240 mgを8週間使用した39人のAUCは $504.748 \pm 215.761 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。正規分布近似で99パーセンタイルを平均+2.33SDと仮定すると約1000 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ となる（95%信頼区間の上限度は928）。ラット1か月毒性試験で全例死亡扱いとなったAUC約3000 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ は、高々その3倍でしかない。
- 女性（男性の1.4倍）、日本人（非日本人の1.23倍）、低体重（72kg未満は72-95kgの1.32倍）、高齢（75歳超は、65歳未満の1.25倍）、腎機能中等度障害（正常の1.88倍）、代謝の個体差（上記1002-007試験で約2倍）など複数の要因が重なれば、常用量（180mg/日）であっても平均AUCを大きく上回る曝露量に達する人が存在する可能性は否定できない。
- 以上より、動物実験で強い毒性が認められた曝露量とヒト治療域との隔たりは大きくない。したがって、ベムペド酸の安全域（therapeutic window）は決して広いとはいえず、むしろ極めて狭い可能性が示唆される。
- ヒトでは二次予防目的でベムペド酸を通常治療量（180 mg/日）を用いた場合に、総死亡の上昇が認められている。このことは、毒性試験で示された安全域の狭さや、ヒト常用量における曝露量と動物毒性試験の毒性曝露量との違いから見た安全域の狭さと無関係とは考えにくい。
- 次以降のスライドでも、より低い用量で生体にとって不都合な反応が推定される。

2.6.7.7.7サルにおける52週間反復経口投与毒性試験

被験物質：ベムペド酸（JAN）

Report Title:

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

Species/Strain:

Monkey/cynomolgus

Age at First Dose:

~2.5 – 3.3 years

Date of First Dose:

20

Duration of Dosing:

52 Weeks (365 days)

Duration of Postdose:

None

Method of Administration:

Oral gavage

Report Number:

RR 1002-500-037

Location in CTD:

4.2.3.2-11

GLP Compliance:

Yes

Vehicle/Formulation:

0.5% carboxymethylcellulose (aqueous)

Lot Number:

Special Features:

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

No Observed Adverse-Effect Level:

60 mg/kg/day

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

20mg/kgはコレステロールが有意に低下する用量であるが、APTTも有意に延長。ヒト用量（AUC=280）の1.5倍でしかない。しかも、試験動物は、各群雌雄各4匹である。

2.6.7.7.7

サルにおける52週間反復経口投与毒性試験

報告書番号：RR 1002-500-037（続き）

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

Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (kg) ^b Day 364	4.238	3.838	5	-1	-1	-13	-7	-15
Body Weight Gain (kg) ^b Day 364	1.618	1.293	12	-13	-5	-35	-17	-46

20mg/kgはコレステロールが有意に低下する用量だが、APTTも有意に延長。ヒト用量（AUC=280）の1.5倍でしかない。しかも、試験動物は、各群雌雄各4匹である。体重も減少している。

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

被験物質：ベムペド酸（JAN）

Report Title: ETC-1002: A 13-Week Oral Toxicity Study Followed by a 4-Week Recovery Period in Cynomolgus Monkeys
Species/Strain: Monkey/cynomolgus
Age at First Dose: ~2.5 – 4 years
Date of First Dose: ■■■■ 20■■■
Duration of Dosing: 13 weeks
Duration of Postdose: 4 weeks
Method of Administration: Oral gavage
Report Number: RR 1002-500-014
Location in CTD: 4.2.3.2-10
GLP Compliance: Yes

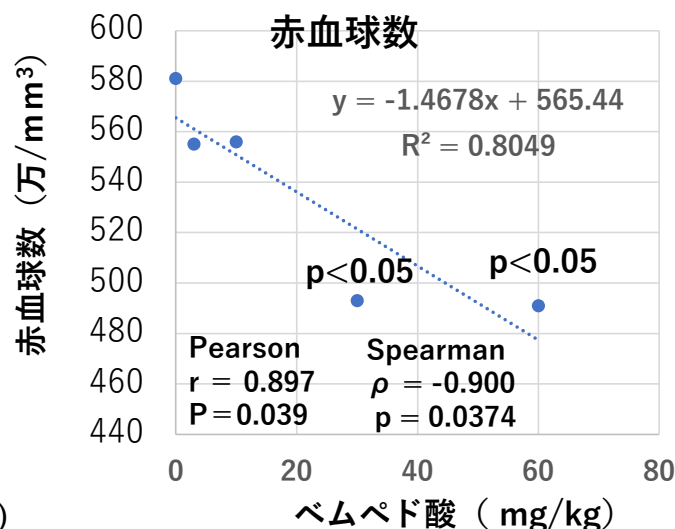
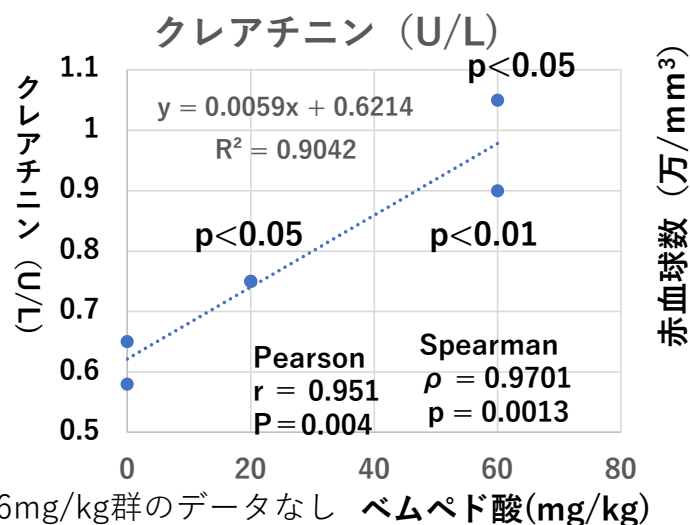
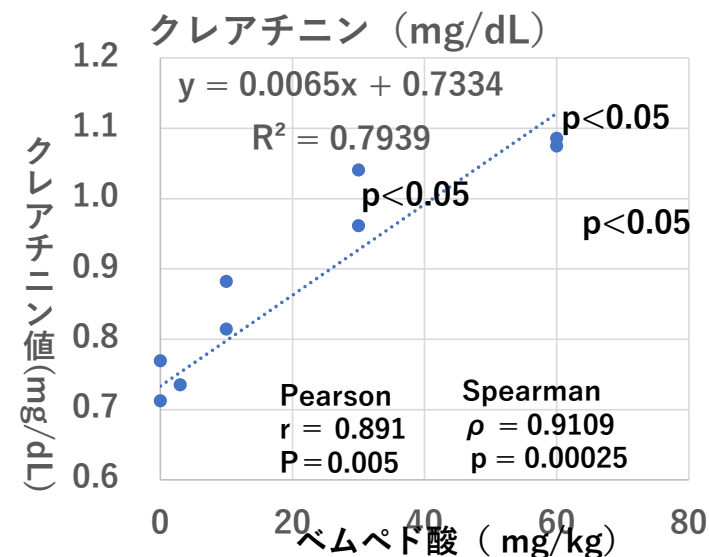
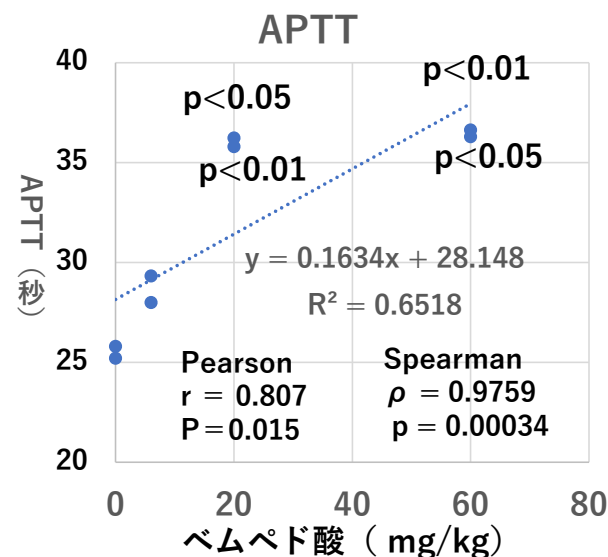
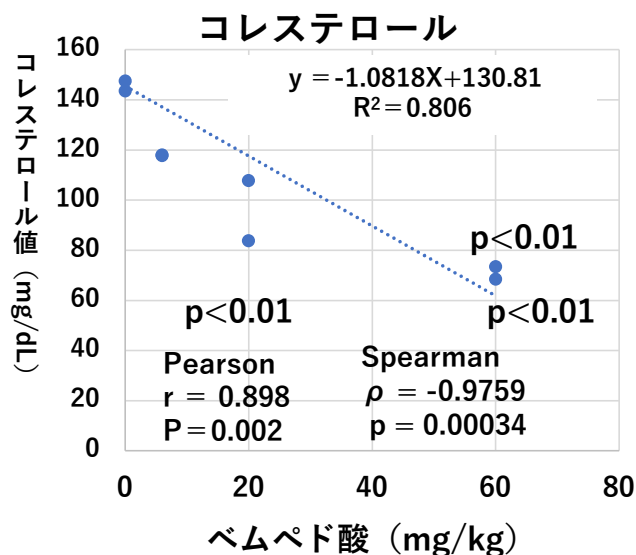
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		3		10		30		60	
Sex	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Toxicity	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Recovery	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

AUC _{24h} (µg·h/mL)										
Day 22	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2450	2060	4310	5460
Day 91	NA	NA	40.1	36.9	382	346	2080	1950	4130	2860

Noteworthy Findings / Clinical Signs (continued)										
Crouched posture	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	7/2	15/2
Labored breathing	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	3/1
Hematology										
Number examined	5	5	5	5	5	5	5	5	4	2
Erythrocytes (10 ¹² /L)	5.81	-	5.55	-	5.56	-	4.93*	-	4.91*	-
Hemoglobin (g/L)	132	-	130	-	124	-	117*	-	117*	-
Hematocrit (L/L)	0.41	-	0.40	-	0.39	-	0.36*	-	0.36*	-
Clinical Chemistry										
Creatinine (µmol/L)	68	63	65	52	78	72	85	92*	96*	95 *

52週では20mg/kgでコレステロール値も有意に低下していた。13週の30mg/kg群ですでに赤血球系の減少と、クレアチニン値の上昇が認められている。やはりコレステロール値が低下する用量で、腎機能と血液系障害が出現している。しかも、試験動物は、各群雌雄各5匹である。

サル52週毒性試験の13週目と、13週試験における検査値の用量-反応関係



いずれの検査値も中間用量の20-30mg/kgから有意であるが、最低用量の3-6mg/kgから、異常値を呈し始めている。しかも低用量域では、ほとんどの項目で、**回帰直線から予測される値よりも異常の程度がむしろ大きい**。したがって、これらのデータから、信頼性のあるNOAEL（無影響量）を設定することは困難である。

複数の独立した毒性指標（凝固系、腎機能、赤血球系）が、コレステロール低下とほぼ同じ用量域から一貫した用量反応関係を示している。これは偶然のばらつきではなく、生物学的に一貫した毒性作用を示唆する。