MND-2119

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

持田製薬株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価.....5
2.5.1 製品開発の根拠.....5
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....16
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....21
2.5.4 有効性の概括評価.....27
2.5.5 安全性の概括評価.....66
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....93
2.5.7 参考文献.....98

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
AA	Arachidonic acid	アラキドン酸
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
$AUC_{0\text{-}24hr}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hour	投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}72hr}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 72 hour	投与後 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BIBD	Balanced incomplete block design	釣合い型不完備ブロック計画
BMI	Body mass index	体格指数
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
$C_{ss,max}$	Maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
$C_{ss,min}$	Minimum plasma concentration at steady state	定常状態における最低血漿中濃度（トラフ値）
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DLST	Drug-induced lymphocyte stimulation test	薬剤誘発性リンパ球刺激試験
EPA	Eicosapentaenoic acid	イコサペント酸
EPA-E	Ethyl icosapentate	イコサペント酸エチル
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH（医薬品規制調和国際会議）国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese version	ICH（医薬品規制調和国際会議）国際医薬用語集 日本語版
non HDL-C	Non high density lipoprotein cholesterol	非高比重リポ蛋白コレステロール
PK	Pharmcokinetics	薬物動態

略号	英語表記	日本語表記
PMDA	Pharmaceuticals and medical devices agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPARα	Peroxisome proliferator-activated receptor α	ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 α
PT（基本語）	Preferred term	MedDRA の 5 階層構造の一つ
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PT-INR	International normalized ratio of prothrombin time	プロトロンビン時間-国際標準化比
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	MedDRA の 5 階層構造の一つである器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half time	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 maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

本剤は、既承認のエパデールカプセル 300 およびエパデール S300/S600/S900（以下、総称して「エパデール」）の吸収性の向上を目的としたイコサペント酸エチル（EPA-E）の自己乳化製剤である。EPA-E は、トリグリセリド（TG）および総コレステロール（TC）低下作用、抗血小板作用および動脈の伸展性保持作用を有しており、これらの作用により、既承認の効能・効果である「閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善」および「高脂血症」に対して有効性を示すと考えられる。

2.5.1.2 目標とする効能・効果

本剤が本申請において対象とする効能・効果は「高脂血症」である。

2.5.1.3 疾患または症状、現行の治療および本剤開発の意義

2.5.1.3.1 疾患または症状、現行の治療

高脂血症は、脂質異常を示す疾患群である脂質異常症の一つであり、高 TG 血症や高コレステロール血症が含まれる [1)]。そのうち、高 TG 血症は血清 TG 値 150 mg/dL 以上と定義され [2)]、動脈硬化の病因の一つに挙げられており [3)]、冠動脈疾患や脳梗塞の独立した危険因子である可能性を示す疫学研究結果が報告されている [4)]。

高 TG 血症の治療は、食事療法および運動療法を含む生活習慣の改善をはかることから開始し、効果が不十分な場合、薬物療法を考慮することとされている [2)]。高 TG 血症の薬物療法には、フィブラート系薬または選択的 PPARα モジュレーター、ニコチン酸誘導体および n-3 系多価不飽和脂肪酸があり [5)]、単剤で管理目標に達しない場合には併用療法を考慮する。併用療法においては、各薬剤がもつそれぞれの特徴を生かし、かつ安全性を考慮して選択する [2)]。

エパデールは、上述の薬物療法において、n-3 系多価不飽和脂肪酸に該当する。高 TG 血症の治療に有効であるだけでなく、国内大規模臨床試験（Japan EPA Lipid Intervention Study; JELIS）※において、HMG-CoA 還元酵素阻害薬単独投与に比してエパデール 1.8 g/日の併用投与が高脂血症患者の心血管イベント発症抑制に有効であることも示されている [6)]。また、JELIS の成績に基づき、血漿中 EPA 濃度や EPA/AA 比が高い集団と低い集団を比較すると、主要冠動脈イベントの発症リスクは、血漿中 EPA 濃度や EPA/AA 比が低い集団と比較し、高い集団で抑制されていると報告されている [7)]。

※：食事指導を行い、血清 TC 値が 250 mg/dL 以上で、HMG-CoA 還元酵素阻害薬による治療が必要とされる高脂血症患者（安定している虚血性心疾患合併患者を含む）を対象とし、ランダム化、非盲検にて HMG-CoA 還元酵素阻害薬単独群と、HMG-CoA 還元酵素阻害薬とエパデールとの併用群を比較した。

2.5.1.3.2 本剤開発の経緯

n-3 系多価不飽和脂肪酸の一つであるエパデールは、1990 年に発売以来、2021 年 3 月末日までの累積使用患者数は約 632 万人（2005 年 1 月から 2012 年 12 月までの処方患者数および発売以降 2021 年 3 月末日までの販売数量を用いて算出）と推定され、これまで多くの患者に投与されている。しかしながら、エパデールの用法・用量は、通常用量が 1 回 900 mg を 1 日 2 回または 1 回 600 mg を 1 日 3 回、TG 異常を呈する場合は 1 回 900 mg を 1 日 3 回であり、以下の文献報告や調査結果等を踏まえると、1 日 2 回または 3 回の用法に対するアンメットニーズが推測される。

- Saini ら [8]は、慢性疾患を対象としてアドヒアランスが評価された臨床試験 20 試験について、薬剤の 1 日の投与回数とアドヒアランスの関係をレビューした。その結果、1 日 2 回投与もしくは 1 日 3 回投与に比較して 1 日 1 回投与でアドヒアランスが高かった。さらに 1 日 1 回投与と 1 日 3 回投与を比較した 6 試験中 5 試験において、服薬を遵守できた日数が 1 日 1 回投与で 22%～41%多かったと報告している。
- 1996～2004 年に実施したエパデールの国内大規模臨床試験（JELIS）において、HMG-CoA 還元酵素阻害薬単独投与に比しエパデールとの併用投与が高脂血症患者の心血管イベント発症抑制に有効であることが示された [6]。このエビデンスに基づき、各種ガイドラインにおいても HMG-CoA 還元酵素阻害薬への EPA 製剤の併用が推奨されており [2,9]、株式会社 JMDC の P-Market の 2019 年 12 月から 2020 年 11 月のデータにおける EPA 製剤（エパデールおよび後発医薬品を含む）と HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用患者（患者数 474,329 名）[10]は、EPA 製剤処方患者（患者数 906,829 名）[11]の 52.3%で約半数を占めていた。HMG-CoA 還元酵素阻害薬の投与回数は 1 日 1 回がほとんどであることから、1 日 1 回投与が可能な薬剤を開発することは、アドヒアランス向上に繋がるだけでなく、他剤との併用の面でも利便性の高い治療選択肢となることが期待できる。
- 2013 年に国内の循環器内科医および一般内科医 300 名を対象に、エパデールの製剤面でのアンメットニーズについて調査したところ、ニーズの高かった回答は「1 日 1 回投与」であり、その割合は全体の 86%であった（複数回答あり）。

これまでにエパデールでは、1 日 1 回投与の用法追加を目指し、20[redacted] 年に一部変更承認申請を行ったものの、有効性が示されたとは判断できないとの独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）の見解を受け、承認申請を取り下げた。エパデールでは 1 日 1 回投与の有効性を検証することが困難であったため、これを適える製剤として本剤の開発に至った。本剤は EPA-E の自己乳化製剤であり、エパデールの添加物の処方を変更することで、EPA-E が消化管内において胆汁酸に依存しないで乳化分散し吸収されることを可能とした製剤である。エパデールの吸収性は食事の影響を大きく受けることが知られているが [12]、この製剤設計により、吸収性が向上し、1 日 1 回投与でエパデールと同等の有効性が期待される

とともに、食事の影響を受けにくいため、万が一食直後の服用でなかった場合でも、エパデールと比べて効果減弱の程度が小さいことが期待された。

2.5.1.4 臨床開発計画

本剤は、既承認のエパデールの吸収性の向上を目的とした EPA-E の自己乳化製剤であり、エパデールと臨床的位置付け、有効性、安全性等は同等で、用法・用量のみが異なる製剤として 20[redacted] 年から臨床試験を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に、健康成人男性を対象とした第 I 相単回投与試験（試験番号 MND2119N11、以下、N11 試験）を実施し、本剤を単回投与した時の薬物動態プロファイル、忍容性および安全性をエパデール S を対照として用量ごと食事の有無ごとに検討した。

20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に、健康成人男性を対象とした第 I 相単回・反復投与試験（試験番号 MND2119N12、以下、N12 試験）を実施し、本剤を単回投与した時の薬物動態プロファイル、安全性および忍容性を用量ごと食事の有無ごとに検討した。また、本剤を反復投与した時の薬物動態プロファイル、安全性および忍容性をエパデール S を対照として検討した。

20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に、高 TG 血症患者を対象とした前期第 II 相試験（試験番号 MND2119H21、以下、H21 試験）を実施し、本剤の有効性および安全性を探索的に検討した。

20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に、高 TG 血症患者を対象とした第 III 相試験（試験番号 MND2119H31、以下、H31 試験）を実施し、本剤の有効性の検証および安全性の検討をエパデールカプセルを対照に行った。本剤の有効性は、本剤 2 g/日のエパデール 1.8 g/日に対する非劣性および本剤 4 g/日の本剤 2 g/日に対する優越性を証明することで検証した。本剤の安全性は、本剤 2 g/日とエパデール 1.8 g/日および本剤 4 g/日とエパデール 2.7 g/日をそれぞれ比較することにより検討した。

20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に、高 TG 血症患者を対象とした第 III 相長期投与試験（試験番号 MND2119H41、以下、H41 試験）を実施し、本剤の長期投与による安全性および有効性を検討した。

本剤の臨床開発計画について、計 2 回の治験相談を実施し、[redacted]や[redacted]について機構に相談した。これらの治験相談の概要は 2.5.1.5 項に示した。

これまでに実施した本剤の臨床試験により、高 TG 血症に対する本剤の有効性および安全性が認められたことから、製造販売承認申請を行うこととした。

2.5.1.5 治験相談

本剤の臨床開発計画について、機構と実施した治験相談の一覧を表 2.5.1-1 に示した。

表 2.5.1-1 治験相談の一覧

相談区分	主な相談事項	実施日 受付番号 議事録発出番号	資料番号
医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）	・[redacted] ・[redacted] ・[redacted]	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 #P4761 薬機審長発第 0219002 号	1.13.2.1
医薬品追加相談（オーファン以外）	・[redacted]	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 #P5486 薬機審長発第 0808005 号	1.13.2.2

2.5.1.5.1 医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）

[redacted]について、以下の助言を得た。治験相談議事録は 1.13.2.1 項に添付した。

2.5.1.5.1.1 [redacted]に関する助言

[redacted]について、以下の助言を得た。

2.5.1.5.1.1.1 [redacted]

＜機構の助言＞

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

・

なお、機構の助言において

した

2.5.1.5.1.1.2

＜機構の見解＞

・

- [redacted]
- [redacted]

以上の助言を踏まえ、[redacted]した[redacted]

2.5.1.5.1.2 [redacted]に関する助言

[redacted]について、以下の助言を得た。

2.5.1.5.1.2.1 [redacted]

2.5.1.5.1.1.2 項に示した。

2.5.1.5.1.2.2 [redacted]

＜機構の助言＞

- [redacted]
- [redacted]

・ [redacted]

以上の助言を踏まえ、[redacted]した[redacted]

2.5.1.5.1.2.3 [redacted]

＜機構の助言＞

・ [redacted]

・ [redacted]

以上の助言を踏まえ、[redacted]した。

2.5.1.5.1.3 [redacted]

[redacted]について、以下の助言を得た。

2.5.1.5.1.3.1 [redacted]

＜機構の助言＞

・ [redacted]

・ [redacted]

以上の助言を踏まえ、[redacted]した。

- [redacted]

また、[redacted]した[redacted]

2.5.1.5.1.3.2 [redacted]

＜機構の助言＞

- [redacted]

以上の助言を踏まえ、[redacted]した。

2.5.1.5.1.3.3 [redacted]

＜機構の助言＞

- [redacted]

以上の助言を踏まえ、[redacted]した。

2.5.1.5.1.4 [redacted]以下の助言を得た。

＜機構の助言＞

・ [redacted]

以上の助言を踏まえ、[redacted]した[redacted]

2.5.1.5.2 医薬品追加相談（オーファン以外）

[redacted]について、[redacted]、以下の助言を得た。治験相談議事録は 1.13.2.2 項に添付した。

2.5.1.5.2.1 [redacted]に関する助言

[redacted]について、以下の助言を得た。

2.5.1.5.2.1.1 [redacted]

＜機構の助言＞

・ [redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

以上の助言を踏まえ、[redacted]した
[redacted]

2.5.1.6 臨床試験データパッケージ

本申請に用いた臨床試験を表 2.5.1-2 に示した。表 2.5.1-2 に示したすべての臨床試験を評価資料とし、高 TG 血症患者における本剤の有効性および安全性を評価した。

表 2.5.1-2 申請に用いた臨床試験の一覧

試験名 (実施国) 資料番号 資料区分	開発の フェーズ	治験デザイン	対象	用法・用量 服薬期間	治験実施 医療機関
N11 試験 (日本) 5.3.1.2.1 評価資料	第 I 相	単一施設、 ランダム化、 非盲検、 実薬対照、 II 期 BIBD[a] 試験	健康成人 男性	MND-2119 またはエパデール S600： 1 回 1800 mg または 3600 mg を、朝空腹時または朝食直後、第 I 期および第 II 期にそれぞれ単回経口投与	1 医療機関
N12 試験 (日本) 5.3.1.2.2 評価資料	第 I 相	単一施設、 ランダム化、 非盲検、 II 期クロスオーバー試験（単回投与）・実薬対照並行群間比較試験（反復投与）	健康成人 男性	【単回】 MND-2119： 1 回 0.5 g、1 g、2 g または 4 g を、朝空腹時または朝食直後、第 I 期および第 II 期にそれぞれ単回経口投与 【反復】 MND-2119： 1 回 0.5 g、1 g、2 g または 4 g を 1 日 1 回朝食直後に 11 日間経口投与 エパデール S900： 1 回 900 mg を 1 日 2 回朝夕食直後に 11 日間経口投与	1 医療機関
H21 試験 (日本) 5.3.5.1.1 評価資料	前期 第 II 相	多施設共同、 ランダム化、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較試験	高 TG 血症 患者[b]	MND-2119： 1 回 1 g、2 g または 4 g を 1 日 1 回朝食直後に 12 週間経口投与 プラセボ： 1 日 1 回朝食直後に 12 週間経口投与	10 医療機関
H31 試験 (日本) 5.3.5.1.2 評価資料	第 III 相	多施設共同、 ランダム化、 二重盲検、 実薬対照、 並行群間比較試験	高 TG 血症 患者[b]	MND-2119： 1 回 2 g または 4 g を 1 日 1 回朝食直後に 12 週間経口投与 エパデールカプセル 300： 1 回 900 mg を 1 日 2 回朝夕食直後または 1 日 3 回毎食直後に 12 週間経口投与	57 医療機関
H41 試験 (日本) 5.3.5.2.1 ([redacted]) 5.3.5.2.2 (最終解析) 評価資料	第 III 相	多施設共同、 ランダム化、 非盲検、 並行群間比較試験	高 TG 血症 患者[b]	MND-2119： 1 回 2 g または 4 g を 1 日 1 回朝食直後に 52 週間経口投与	20 医療機関

a：釣合い型不完備ブロック計画（Balanced Incomplete Block Design）。用量（1800 mg、3600 mg）ごとに、製剤（MND-2119、エパデール S600）および食事（あり、なし）の条件を投与順（I 期、II 期）も考慮し 12 パターン組み合わせた（2.7.6.1.2.1.3 項参照）。1800 mg 投与例では 12 パターンを 2 ブロック、3600 mg 投与例では 12 パターンを 1 ブロック割り付けた。

b：空腹時の血清 TG 値が 150 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満であり、生活習慣の改善指導を受けている患者を対象とした。

2.5.1.7 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

本申請に用いた臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）を遵守した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤関発の経緯

MND-2119（以下、本剤）は、エパデールの添加物の処方を変更し、有効成分である EPA-E が消化管内において胆汁酸に依存しないで乳化分散し吸収されることを可能とした製剤であり、日局イコサペント酸エチルおよび添加物としてポリソルベート 80、ポリオキシル 35 ヒマシ油、大豆レシチン、ゼラチン、トコフェロール、D-ソルビトール、濃グリセリン、トレハロース水和物を含有する球形の軟カプセルを、1 包あたり 2 g の日局イコサペント酸エチルが含まれるように包装した製剤である。

この製剤設計により、本剤投与時の血漿中 EPA 濃度は同一用量のエパデール投与時よりも高値で推移することから、エパデールの用法は 1 日 2 回投与または 3 回投与であるのに対し、本剤では 1 日 1 回の投与で同等の薬理作用を発揮することが期待された。また、エパデールは胆汁酸に依存して吸収されるため、食事の影響を受けるが、本剤は胆汁酸に依存せずに吸収可能であることから、エパデールに比し食事の影響を受けにくいことが期待された。

臨床データパッケージは、健康成人男性を対象とした第 I 相単回投与試験（試験番号 MND2119N11、以下、N11 試験）および第 I 相単回・反復投与試験（試験番号 MND2119N12、以下、N12 試験）、高 TG 血症患者を対象とした前期第 II 相試験（試験番号 MND2119H21、以下、H21 試験）、第 III 相試験（試験番号 MND2119H31、以下、H31 試験）および第 III 相長期投与試験（試験番号 MND2119H41、以下、H41 試験）の 5 試験とした。

臨床試験に用いた MND-2119 の製剤の一覧を表 2.5.2-1 に示した。

表 2.5.2-1 臨床試験に用いた MND-2119 の製剤の一覧

処方	Lot No.	試験名	用量	備考
旧処方	[redacted]	N11 試験	1800 mg、3600 mg	−
申請処方	[redacted]	N12 試験	0.5 g、1 g	−
	[redacted]		2 g、4 g	
	[redacted][a]	H21 試験	1 g、2 g、4 g	[redacted]に[redacted]を添加
	[redacted][b]	H31 試験	2 g、4 g	[redacted]に[redacted]を添加
	[redacted]	H41 試験	2 g、4 g	−

a：MND-2119 のスティック包装品のロット番号を示した。プラセボ製剤と組み合わせた治験薬最終包装品のロット番号は[redacted]である。
b：MND-2119 のスティック包装品のロット番号を示した。プラセボ製剤と組み合わせた治験薬最終包装品のロット番号は[redacted]である。

N11 試験で用いた旧処方は、[redacted]に課題が認められたことから（2.3.P.2.2 項参照）、[redacted]を改善した申請処方の製剤を開発し、N12 試験以降に実施した臨床試験は、すべて申請処方の製剤を用いた。旧処方および申請処方の[redacted]評

価における[redacted]は、いずれも[redacted]であり、その[redacted]に大きな差はないことから（2.3.P.2.2 項参照）、両処方間で薬物動態が大きく異ならないと考えられた。したがって、旧処方の薬物動態成績についても、申請処方の薬物動態成績と同様、本 2.5.2 項にて評価した。

2.5.2.2 生物薬剤学に関連する分析法

健康成人を対象とした試験（N11 試験および N12 試験）における血漿中 EPA、AA、DHA および DPA 濃度は、脂肪酸分画検査法（LC-MS/MS）で分析した（2.7.1.1.3 項参照）。

2.5.2.3 生物薬剤学に関連する試験の概要

MND-2119 の生物薬剤学は、薬物動態として EPA の血漿中濃度を評価した。また、薬力学として血漿中 EPA/AA 比を評価した。

生物薬剤学の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.2-2 に示した。

表 2.5.2-2 生物薬剤学の評価に用いた臨床試験の一覧

試験名 （実施国） 資料番号 資料区分	開発の フェーズ	治験デザイン	対象	用法・用量 服薬期間	薬物動態および薬力学解析対象例数（薬物動態解析対象集団）
N11 試験 （日本） 5.3.1.2.1 評価資料	第 I 相	単一施設、 ランダム化、 非盲検、 実薬対照、 II 期 BIBD[a] 試験	健康成人男性	MND-2119 またはエパデール S600： 1 回 1800 mg または 3600 mg を、朝空腹時または朝食直後、第 I 期および第 II 期にそれぞれ単回経口投与	36 例（1800 mg 投与例 24 例、3600 mg 投与例 12 例）[b]
N12 試験 （日本） 5.3.1.2.2 評価資料	第 I 相	単一施設、 ランダム化、 非盲検、 II 期クロスオーバー試験（単回投与）・実薬対照並行群間比較試験（反復投与）	健康成人男性	【単回】 MND-2119： 1 回 0.5 g、1 g、2 g または 4 g を、朝空腹時または朝食直後、第 I 期および第 II 期にそれぞれ単回経口投与 【反復】 MND-2119： 1 回 0.5 g、1 g、2 g または 4 g を 1 日 1 回朝食直後に 11 日間経口投与 エパデール S900： 1 回 900 mg を 1 日 2 回朝夕食直後に 11 日間経口投与	【単回】 32 例（各用量 8 例） 【反復】 40 例（各群 8 例）

a：釣合い型不完備ブロック計画（Balanced Incomplete Block Design）。用量（1800 mg、3600 mg）ごとに、製剤（MND-2119、エパデール S600）および食事（あり、なし）の条件を投与順（I 期、II 期）も考慮し 12 パターン組み合わせた（2.7.6.1.2.1.3 項参照）。1800 mg 投与例では 12 パターンを 2 ブロック、3600 mg 投与例では 12 パターンを 1 ブロック割り付けた。
b：評価においては、各条件における I 期および II 期の延べ投与例数で評価した（2.7.6.1.2.1.3 項参照）。

健康成人男性を対象とした N11 試験および N12 試験において、血漿中 EPA 濃度の推移、薬物動態パラメータおよび血漿中 EPA/AA 比について評価した。N11 試験および N12 試験の単回投与では、食事の影響についても評価した。

血漿中 EPA 濃度の推移および薬物動態パラメータの算出は、薬物動態解析対象集団から得られた各被験者の血漿中 EPA 濃度から、各期の治験薬投与前の血漿中 EPA 濃度を減じた値を血漿中 EPA 濃度（計算値）として用いた。計算値が負の値となった場合は 0 とした。血漿中 EPA/AA 比の算出には、血漿中 EPA 濃度（実測値）および血漿中 AA 濃度（実測値）を用いた。

2.5.2.4 薬物動態

健康成人男性を対象とした N11 試験および N12 試験において、MND-2119 を単回投与した際の血漿中 EPA 濃度（計算値）の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.5.2-3 に示した。

N11 試験で、MND-2119 を 1800 mg または 3600 mg、朝食直後に単回投与したところ、MND-2119 の投与量に応じた C_{max} および $AUC_{0\text{-}72hr}$ の増加が認められた。N12 試験で、MND-

2119 を 0.5 g、1 g、2 g または 4 g、朝食直後に単回投与したところ、MND-2119 の投与量に応じた C_{max} および $AUC_{0\text{-}72hr}$ の増加が認められた。いずれの試験においても、MND-2119 の投与量に応じた C_{max} および $AUC_{0\text{-}72hr}$ の増加が認められた（2.7.1.2.1.2 項および 2.7.1.2.2.2.1 項参照）。

表 2.5.2-3 健康成人男性を対象とした試験における薬物動態パラメータの要約統計量（N11 試験および N12 試験）（単回投与）

試験	MD-2119 投与量	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}72hr}$ (μg・hr/mL)
N12 試験	0.5 g	8	21.72 ± 5.58	4.25 ± 3.15	29.27 ± 15.48	489.53 ± 188.45
	1 g	8	48.08 ± 18.05	3.63 ± 1.19	44.57 ± 17.27	1144.29 ± 168.27
	2 g	8	94.45 ± 33.47	3.25 ± 0.89	40.29 ± 18.07	1801.56 ± 384.02
	4 g	7	208.84 ± 44.36	4.29 ± 0.95	33.93 ± 9.47	3307.28 ± 650.80
N11 試験	1800 mg	12	111.28 ± 38.67	3.33 ± 1.07	42.61 ± 18.49	1932.07 ± 458.39
	3600 mg	6	184.52 ± 57.36	4.33 ± 1.51	42.40 ± 22.33	2615.90 ± 571.15

平均値 ± 標準偏差
Source：資料番号 5.3.1.2.1 表 11.4.1 および資料番号 5.3.1.2.2 表 11.4-3 より作成

健康成人男性を対象とした N12 試験において、MND-2119 を反復投与した際の血漿中 EPA 濃度（計算値）の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.5.2-4 に示した。

MND-2119 を 0.5 g/日、1 g/日、2 g/日または 4 g/日を 1 日 1 回朝食直後に 11 日間反復投与したところ、血漿中 EPA 濃度はいずれの投与量においても、投与 6～8 日目以降上昇幅が小さくなり、投与 11 日目にはほぼ定常状態に達し、MND-2119 の投与量に応じた $C_{ss,max}$、$C_{ss,min}$ および $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加が認められた（2.7.1.2.2.1.2 項および 2.7.1.2.2.2.2 項参照）。

表 2.5.2-4 健康成人男性を対象とした試験における薬物動態パラメータの要約統計量（N12 試験）（反復投与、投与 11 日目）

MND-2119 投与量	例数	$C_{ss,max}$ (μg/mL)	$C_{ss,min}$ (μg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg・hr/mL)
0.5 g	7	66.61 ± 19.20	30.59 ± 14.69	3.71 ± 0.95	33.37 ± 12.28	1059.38 ± 361.31
1 g	8	153.66 ± 42.33	70.93 ± 15.07	4.25 ± 1.16	36.30 ± 7.94	2276.64 ± 585.38
2 g	7	239.93 ± 60.57	102.93 ± 18.25	3.57 ± 0.79	44.87 ± 9.12	3409.86 ± 629.05
4 g	8	450.89 ± 145.83	168.26 ± 35.65	4.13 ± 0.99	53.83 ± 10.34	5707.02 ± 1552.23

平均値 ± 標準偏差
Source：資料番号 5.3.1.2.2 表 11.4-4 を改変

2.5.2.5 薬力学

健康成人男性を対象とした試験において、N11 試験では MND-2119 を 1800 mg または 3600 mg、朝食直後に単回投与したところ、投与 24 時間後の血漿中 EPA/AA 比（平均値 ± 標準偏差）は 0.232 ± 0.058 または 0.330 ± 0.121 であった。N12 試験では MND-2119 を 0.5 g、

1 g、2 g または 4 g、朝食直後に単回投与したところ、投与 24 時間後の血漿中 EPA/AA 比（平均値 ± 標準偏差）は 0.18063 ± 0.07429、0.17588 ± 0.04550、0.23638 ± 0.05866 または 0.44629 ± 0.13861 であった。いずれの試験においても、MND-2119 の 1 g 以上の投与量では、投与量に応じた血漿中 EPA/AA 比の増加が認められた（2.7.1.2.1.3 項および 2.7.1.2.2.3.1 項参照）。

健康成人男性を対象とした試験において、N12 試験で MND-2119 を 0.5 g/日、1 g/日、2 g/日または 4 g/日、1 日 1 回 11 日間、朝食直後に反復投与したところ、投与 11 日目の血漿中 EPA/AA 比（平均値 ± 標準偏差）は、0.27886 ± 0.05093、0.44250 ± 0.05790、0.67457 ± 0.09151 または 1.12175 ± 0.22293 であり、MND-2119 の投与量に応じた血漿中 EPA/AA 比の増加が認められた（2.7.1.2.2.3.2 項参照）。

2.5.2.6 食事の影響

N11 試験および N12 試験において、MND-2119 単回投与後の血漿中 EPA 濃度推移に及ぼす食事の影響を検討した。N11 試験では、エパデールと直接比較検討を行った。

N12 試験で 2 g および 4 g を食事なしの条件で単回投与した時の C_{max} は、食事ありの条件で投与した時の 0.66～0.70 倍、$AUC_{0\text{-}72hr}$ は食事ありの条件で投与した時の 0.72～0.74 倍であった（2.7.1.3.1 項参照）。N11 試験で MND-2119 1.8 g または 3.6 g、エパデール 1.8 g または 3.6 g を、食事ありまたは食事なしの条件下で単回投与したところ、MND-2119 では、食事なしの条件で投与した時の C_{max} は、食事ありの条件の 0.58～0.94 倍、$AUC_{0\text{-}72hr}$ は、0.66～1.09 倍であった。それに対して、エパデールでは、食事なしの条件で投与した時の C_{max} は、食事ありの条件の 0.07～0.15 倍、$AUC_{0\text{-}72hr}$ は、0.10～0.15 倍であり、食事ありの条件と食事なしの条件で大きく異なっていた（2.7.1.3.1 項参照）。

MND-2119 の申請用量である 2 g および 4 g の食事の影響は、食事なしの条件で投与した時の C_{max} および $AUC_{0\text{-}72hr}$ は食事ありの条件で投与した時の 0.7 倍程度であり、MND-2119 は、エパデールに比し、食事の影響を受けにくいと考えられた（2.7.1.3.1 項参照）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理評価を実施した試験の概観

MND-2119 の臨床薬理は、薬物動態として EPA の血漿中濃度を評価した。薬力学として血漿中 EPA/AA 比（AA 濃度に対する EPA 濃度）を評価した。EPA の投与により血漿リン脂質中の AA 濃度が減少することが報告されていることから[1)]、薬力学パラメータは、体内の脂肪酸構成が改善したことを示す指標として、血漿中 EPA/AA 比が適切であると考えられた。

臨床薬理の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.3-1 および表 2.5.3-2 に示した。

表 2.5.3-1 臨床薬理の評価に用いた臨床試験の一覧（健康成人対象試験）

試験名 （実施国） 資料番号 資料区分	開発の フェーズ	治験デザイン	対象	用法・用量 服薬期間	薬物動態および薬力学解析対象例数（薬物動態解析対象集団）
N11 試験 （日本） 5.3.1.2.1 評価資料	第 I 相	単一施設、 ランダム化、 非盲検、 実薬対照、 II 期 BIBD[a] 試験	健康成人男性	MND-2119 またはエパデール S600： 1 回 1800 mg または 3600 mg を、朝空腹時または朝食直後、第 I 期および第 II 期にそれぞれ単回経口投与	36 例（1800 mg 投与例 24 例、3600 mg 投与例 12 例）[b]
N12 試験 （日本） 5.3.1.2.2 評価資料	第 I 相	単一施設、 ランダム化、 非盲検、 II 期クロスオーバー試験（単回投与）・実薬対照並行群間比較試験（反復投与）	健康成人男性	【単回】 MND-2119： 1 回 0.5 g、1 g、2 g または 4 g を、朝空腹時または朝食直後、第 I 期および第 II 期にそれぞれ単回経口投与 【反復】 MND-2119： 1 回 0.5 g、1 g、2 g または 4 g を 1 日 1 回朝食直後に 11 日間経口投与 エパデール S900： 1 回 900 mg を 1 日 2 回朝夕食直後に 11 日間経口投与	【単回】 32 例（各用量 8 例） 【反復】 40 例（各群 8 例）

a：釣合い型不完備ブロック計画（Balanced Incomplete Block Design）。用量（1800 mg、3600 mg）ごとに、製剤（MND-2119、エパデール S600）および食事（あり、なし）の条件を投与順（I 期、II 期）も考慮し 12 パターン組み合わせた（2.7.6.1.2.1.3 項参照）。1800 mg 投与例では 12 パターンを 2 ブロック、3600 mg 投与例では 12 パターンを 1 ブロック割り付けた。

b：評価においては、各条件における I 期および II 期の延べ投与例数で評価した（2.7.6.1.2.1.3 項参照）。

表 2.5.3-2 臨床薬理の評価に用いた臨床試験の一覧（患者対象試験）

試験名 （実施国） 資料番号 資料区分	開発の フェーズ	治験デザイン	対象	用法・用量 服薬期間	薬物動態および薬力学解析対象例数（FAS）
H21 試験 （日本） 5.3.5.1.1 評価資料	前期 第 II 相	多施設共同、 ランダム化、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較試験	高 TG 血症患者 [a]	MND-2119： 1 回 1 g、2 g または 4 g を 1 日 1 回朝食直後に 12 週間経口投与 プラセボ： 1 日 1 回朝食直後に 12 週間経口投与	85 例（1 g 群 22 例、他各群 21 例）
H31 試験 （日本） 5.3.5.1.2 評価資料	第 III 相	多施設共同、 ランダム化、 二重盲検、 実薬対照、 並行群間比較試験	高 TG 血症患者 [a]	MND-2119： 1 回 2 g または 4 g を 1 日 1 回朝食直後に 12 週間経口投与 エパデールカプセル 300： 1 回 900 mg を 1 日 2 回朝夕食直後または 1 日 3 回毎食直後に 12 週間経口投与	580 例（各群 145 例）
H41 試験 （日本） ([redacted]) 5.3.5.2.2 （最終解析） 評価資料	第 III 相	多施設共同、 ランダム化、 非盲検、 並行群間比較試験	高 TG 血症患者 [a]	MND-2119： 1 回 2 g または 4 g を 1 日 1 回朝食直後に 52 週間経口投与	122 例（各群 61 例）

a：空腹時の血清 TG 値が 150 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満であり、生活習慣の改善指導を受けている患者を対象とした。

健康成人男性を対象とした第 I 相単回投与試験（試験番号 MND2119N11、以下、N11 試験）および第 I 相単回・反復投与試験（試験番号 MND2119N12、以下、N12 試験）については 2.5.2 項で評価したが、本 2.5.3 項においても、高 TG 血症患者を対象とした試験と比較するために、血漿中 EPA 濃度推移、薬物動態パラメータおよび血漿中 EPA/AA 比について評価した。

高 TG 血症患者を対象とした前期第 II 相試験（試験番号 MND2119H21、以下、H21 試験）、第 III 相試験（試験番号 MND2119H31、以下、H31 試験）および第 III 相長期投与試験（試験番号 MND2119H41、以下、H41 試験）において、血漿中 EPA 濃度および血漿中 EPA/AA 比の推移を評価した。

2.5.3.2 薬物動態

健康成人男性を対象とした試験において、N11 試験で MND-2119 を 1800 mg または 3600 mg、朝食直後に単回投与したところ、C_{max}（平均値 ± 標準偏差）は 111.28 ± 38.67 μg/mL または 184.52 ± 57.36 μg/mL、$AUC_{0\text{-}72hr}$ は 1932.07 ± 458.39 μg•hr/mL または 2615.90 ± 571.15 μg•hr/mL であった。N12 試験で MND-2119 を 0.5 g、1 g、2 g または 4 g、朝食直後に単回投与したところ、C_{max} は 21.72 ± 5.58 μg/mL、48.08 ± 18.05 μg/mL、94.45 ± 33.47 μg/mL または 208.84 ± 44.36 μg/mL、$AUC_{0\text{-}72hr}$ は 489.53 ± 188.45 μg•hr/mL、1144.29 ± 168.27 μg•hr/mL、1801.56 ± 384.02 μg•hr/mL または 3307.28 ± 650.80 μg•hr/mL であった。いず

れの試験においても MND-2119 の投与量に応じた C_{max} および $AUC_{0\text{-}72hr}$ の増加が認められた（2.7.1.2.1.2 項および 2.7.1.2.2.2.1 項参照）。

健康成人男性を対象とした試験において、N12 試験で MND-2119 を 0.5 g/日、1 g/日、2 g/日または 4 g/日、1 日 1 回朝食直後に 11 日間反復投与したところ、$C_{ss,min}$（平均値 ± 標準偏差）は 30.59 ± 14.69 μg/mL、70.93 ± 15.07 μg/mL、102.93 ± 18.25 μg/mL または 168.26 ± 35.65 μg/mL、投与 11 日目の $AUC_{0\text{-}24hr}$（平均値 ± 標準偏差）は 1059.38 ± 361.31 μg•hr/mL、2276.64 ± 585.38 μg•hr/mL、3409.86 ± 629.05 μg•hr/mL または 5707.02 ± 1552.23 μg•hr/mL であった。血漿中 EPA 濃度は、いずれの投与量においても、投与 6～8 日目以降上昇幅が小さくなり、投与 11 日目にほぼ定常状態に達し、MND-2119 の投与量に応じた $C_{ss,min}$ および投与 11 日目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ の増加が認められた（2.7.1.2.2.1.2 項および 2.7.1.2.2.2.2 項参照）。

高 TG 血症患者を対象とした試験において、H21 試験で MND-2119 を 1 g/日、2 g/日または 4 g/日、1 日 1 回朝食直後に 12 週間反復投与したところ、血漿中 EPA 濃度は、いずれの投与量においても投与 2 週後以降はほぼ一定の値を示し、終了時（投与 12 週後（Week 12）または投与期中止時）における投与前（Week 0）からの血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は 84.6 ± 34.2 μg/mL、160.3 ± 61.3 μg/mL または 230.5 ± 63.6 μg/mL であった。H31 試験で MND-2119 を 2 g/日または 4 g/日、1 日 1 回朝食直後に 12 週間反復投与したところ、血漿中 EPA 濃度は、いずれの投与量においても投与 2 週後以降はほぼ一定の値を示し、終了時（投与 12 週後（Week 12）または投与期中止時）における投与前（Week 0）からの血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は 122.2 ± 62.9 μg/mL または 200.1 ± 81.7 μg/mL であった。H41 試験で MND-2119 を 2 g/日または 4 g/日、1 日 1 回朝食直後に 52 週間反復投与したところ、血漿中 EPA 濃度は、いずれの投与量においても投与 4 週後にはほぼ一定の値に達し、投与 52 週後（Week 52）における投与前（Week 0）からの血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は 132.5 ± 64.2 μg/mL または 239.3 ± 91.5 μg/mL、終了時（投与 52 週後（Week 52）または投与期中止時）における投与前（Week 0）からの血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は 132.9 ± 62.4 μg/mL または 240.0 ± 94.9 μg/mL であった。いずれの試験においても、MND-2119 の投与量に応じた血漿中 EPA 濃度の増加が認められた（2.7.2.2.1.1.1 項、2.7.2.2.1.2.1 項および 2.7.2.2.1.3.1 項参照）。

健康成人男性を対象として MND-2119 を反復投与した試験と高 TG 血症患者を対象として MND-2119 を反復投与した試験において、血漿中 EPA 濃度がほぼ一定の値を示すまでの期間は投与 11～14 日であった。健康成人男性における定常状態の血漿中 EPA 濃度（$C_{ss,min}$）に比し、高 TG 血症患者の血漿中 EPA 濃度の変化量は若干高い傾向があったが、エパデールを反復投与した時も同様であった。

2.5.3.3 薬力学

健康成人男性を対象とした試験において、N11 試験で MND-2119 を 1800 mg または 3600 mg、朝食直後に単回投与したところ、投与 24 時間後の血漿中 EPA/AA 比は 0.232 ± 0.058 または 0.330 ± 0.121 であった。N12 試験で MND-2119 を 0.5 g、1 g、2 g または 4 g、朝

食直後に単回投与したところ、投与 24 時間後の血漿中 EPA/AA 比は 0.18063 ± 0.07429、0.17588 ± 0.04550、0.23638 ± 0.05866 または 0.44629 ± 0.13861 であった。いずれの試験においても、MND-2119 の 1 g 以上の投与量では、投与量に応じた血漿中 EPA/AA 比の増加が認められた（2.7.1.2.1.3 項および 2.7.1.2.2.3.1 項参照）。

健康成人男性を対象とした試験において、N12 試験で MND-2119 を 0.5 g/日、1 g/日、2 g/日または 4 g/日、1 日 1 回朝食直後に 11 日間反復投与したところ、投与 11 日目の血漿中 EPA/AA 比は 0.27886 ± 0.05093、0.44250 ± 0.05790、0.67457 ± 0.09151 または 1.12175 ± 0.22293 であり、MND-2119 の投与量に応じた血漿中 EPA/AA 比の増加が認められた（2.7.1.2.2.3.2 項参照）。

高 TG 血症患者を対象とした試験において、H21 試験で MND-2119 を 1 g/日、2 g/日または 4 g/日、1 日 1 回朝食直後に 12 週間反復投与したところ、終了時（投与 12 週後（Week 12）または投与期中止時）における血漿中 EPA/AA 比（平均値 ± 標準偏差）は 0.733 ± 0.374、1.023 ± 0.373 または 1.681 ± 0.689 であった。H31 試験で MND-2119 を 2 g/日または 4 g/日、1 日 1 回朝食直後に 12 週間反復投与したところ、終了時（投与 12 週後（Week 12）または投与期中止時）における血漿中 EPA/AA 比（平均値 ± 標準偏差）は 1.045 ± 0.371 または 1.697 ± 0.674 であった。H41 試験で MND-2119 を 2 g/日または 4 g/日、1 日 1 回朝食直後に 52 週間反復投与したところ、投与 52 週後（Week 52）における血漿中 EPA/AA 比（平均値 ± 標準偏差）は 1.073 ± 0.318 または 1.941 ± 0.607、終了時（投与 52 週後（Week 52）または投与期中止時）における血漿中 EPA/AA 比（平均値 ± 標準偏差）は 1.101 ± 0.361 または 1.893 ± 0.629 であった。いずれの試験においても MND-2119 の投与量に応じた血漿中 EPA/AA 比の増加が認められた（2.7.2.2.1.1.2 項、2.7.2.2.1.2.2 項および 2.7.2.2.1.3.2 項参照）。

健康成人男性を対象として MND-2119 を反復投与した試験と高 TG 血症患者を対象として MND-2119 を反復投与した試験において、MND-2119 の 2 g/日から 4 g/日の投与量の増加に伴う血漿中 EPA/AA 比の増加の程度は健康成人男性では約 1.7 倍、高 TG 血症患者では約 1.6～1.7 倍と大きく異ならなかった。

2.5.3.4 特別な集団における薬物動態

特別な集団における臨床薬理試験は実施していないが、高 TG 血症患者を対象とした H21 試験、H31 試験および H41 試験において、血漿中 EPA 濃度に対する性別、年齢、腎機能障害の有無および肝機能障害の有無の影響を検討するため部分集団解析を実施した。

2.5.3.4.1 性別

H21 試験、H31 試験および H41 試験で測定した血漿中 EPA 濃度を性別で部分集団解析した。

全試験を通して、MND-2119 投与時の終了時における投与前からの血漿中 EPA 濃度の変化量は、性別に関わらず投与量に応じた増加が認められたが、血漿中 EPA 濃度の変化量の増加の程度は男性に比し女性で大きかった。同様にエパデール投与時においても終了時における

投与前からの血漿中 EPA 濃度の変化量は、性別に関わらず投与量に応じた増加は認められたが、血漿中 EPA 濃度の変化量の増加の程度は男性に比し女性で大きかった（2.7.2.3.3.1 項参照）。

2.5.3.4.2　年齢

H21 試験、H31 試験および H41 試験で測定した血漿中 EPA 濃度を年齢で部分集団解析した。

全試験を通して、MND-2119 投与時の終了時における投与前からの血漿中 EPA 濃度の変化量は、年齢に関わらず投与量に応じた増加が認められたが、血漿中 EPA 濃度の変化量の増加の程度は 65 歳未満に比し 65 歳以上で大きかった。同様にエパデール投与時においても終了時における投与前からの血漿中 EPA 濃度の変化量は、年齢に関わらず投与量に応じた増加が認められたが、血漿中 EPA 濃度の変化量の増加の程度は 65 歳未満に比し 65 歳以上で大きかった（2.7.2.3.3.2 項参照）。

2.5.3.4.3　腎機能障害

MND-2119 の有効成分である EPA は、主に呼気から体外に排出され、EPA の体内からの消失に腎排泄を受ける可能性は低いと考えられるため [2-4]、腎機能障害患者を対象に MND-2119 の薬物動態の検討を目的とした試験は実施していない。そのため、高 TG 血症に腎機能障害を合併する患者における薬物動態変動を検討するため、H21 試験、H31 試験および H41 試験で測定した血漿中 EPA 濃度について腎機能障害の有無で部分集団解析を実施した。

H21 試験では腎機能障害ありの例数が少なかったため、血漿中 EPA 濃度の変化量に及ぼす腎機能障害の影響は評価できなかった。MND-2119 のいずれの投与量においても、H31 試験では腎機能障害なしに比し、腎機能障害ありで終了時における投与前からの血漿中 EPA 濃度の変化量が大きかったが、H41 試験では腎機能障害の有無により終了時における投与前からの血漿中 EPA 濃度の変化量に大きな違いはなく、試験間で一定の傾向は認められなかった。評価可能であった H31 試験および H41 試験では、腎機能障害の有無に関わらず MND-2119 の投与量に応じた終了時における投与前からの血漿中 EPA 濃度の変化量の増加が認められた（2.7.2.3.3.3 項参照）。

2.5.3.5　肝機能障害

MND-2119 の有効成分である EPA は、主にミトコンドリアによる β 酸化により代謝され、最終的に二酸化炭素として呼気中に排泄されるため [2-4]、肝機能障害患者を対象に MND-2119 の薬物動態の検討を目的とした試験は実施していない。そのため、高 TG 血症に肝機能障害を合併する患者における薬物動態の変動を検討するため、H21 試験、H31 試験および H41 試験で測定した血漿中 EPA 濃度について肝機能障害に関連する合併症の有無で部分集団解析を実施した。

全試験を通して、MND-2119 のいずれの投与量においても、肝機能障害の有無に関わらず終了時における投与前からの血漿中 EPA 濃度の変化量に大きな違いはなかった。肝機能障害の有無に関わらず MND-2119 の投与量に応じた終了時における投与前からの血漿中 EPA 濃度の変化量の増加が認められた（2.7.2.3.3.4 項参照）。

2.5.3.6 薬物相互作用

EPA の薬物動態の機序（吸収・分布・代謝・排泄）の機序から、臨床において MND-2119 が薬物動態学的な薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられることから、ヒトでの薬物動態学的薬物相互作用試験は実施していない。そのため、併用される機会が多いと想定される HMG-CoA 還元酵素阻害薬について、薬物動態への影響の有無を検討するため、H21 試験、H31 試験および H41 試験で測定した血漿中 EPA 濃度について HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無で部分集団解析を実施した。

H21 試験では HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用ありの例数が少なかったため、血漿中 EPA 濃度の変化量に及ぼす HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の影響は評価できなかった。評価可能であった試験のうち、H31 試験および H41 試験の投与 24 週終了時では MND-2119 のいずれの投与量においても、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無に関わらず、終了時における投与前からの血漿中 EPA 濃度の変化量に大きな違いはなかった。投与 52 週終了時は、MND-2119 2 g 群では HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無により血漿中 EPA 濃度の変化量に大きな違いはなく、4 g 群では HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用なしに比し、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用ありで血漿中 EPA 濃度の変化量の平均値が小さかったが、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用ありの例数は少なく、血漿中 EPA 濃度の変化量の標準偏差が大きかったことから、バラツキの範囲内であると考えられた。また、上述のとおり、H31 試験および H41 試験の 4 g 群において投与 24 週終了時では HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無により血漿中 EPA 濃度の変化量に大きな違いはなかった。したがって、H41 試験では、投与 52 週終了時に 4 g 群の HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用なしに比し、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用ありで血漿中 EPA 濃度の変化量の平均値が小さかったが、一定の傾向はないことから偶発的な事象と考えられた。評価可能であった H31 試験および H41 試験では、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無に関わらず MND-2119 の投与量に応じた終了時における投与前からの血漿中 EPA 濃度の変化量の増加が認められた（2.7.2.3.4 項参照）。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験

有効性の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.4-1 に示した。

高トリグリセリド血症（以下、高 TG 血症）患者に対する MND-2119 の有効性は、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2012[1)] および 2017 年版[2)]）」および「抗高脂血症薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（昭和 63 年 1 月 5 日薬審 1 第 1 号）[3)] を参考に計画し、前期第 II 相試験（試験番号 MND2119H21、以下、H21 試験）、第 III 相試験（試験番号 MND2119H31、以下、H31 試験）および第 III 相長期投与試験（試験番号 MND2119H41、以下、H41 試験）の成績に基づき評価した。

表 2.5.4-1 有効性の評価に用いた臨床試験の一覧

試験名 （実施国） 資料番号 資料区分	開発の フェーズ	試験デザイン	対象	用法・用量 服薬期間	有効性解析対象例数
H21 試験 （日本） 5.3.5.1.1 評価資料	前期 第 II 相	多施設共同、 ランダム化、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較試験	高 TG 血症患者 [a]	MND-2119： 1 回 1 g、2 g または 4 g を 1 日 1 回朝食直後に 12 週間経口投与 プラセボ： 1 日 1 回朝食直後に 12 週間経口投与	FAS：85 例（1 g 群 22 例、他各群 21 例）
H31 試験 （日本） 5.3.5.1.2 評価資料	第 III 相	多施設共同、 ランダム化、 二重盲検、 実薬対照、 並行群間比較試験	高 TG 血症患者 [a]	MND-2119： 1 回 2 g または 4 g を 1 日 1 回朝食直後に 12 週間経口投与 エパデールカプセル 300： 1 回 900 mg を 1 日 2 回朝夕食直後または 1 日 3 回毎食直後に 12 週間経口投与	FAS：580 例（各群 145 例）
H41 試験 （日本） 5.3.5.2.1 （[redacted]） 5.3.5.2.2 （最終解析） 評価資料	第 III 相	多施設共同、 ランダム化、 非盲検、 並行群間比較試験	高 TG 血症患者 [a]	MND-2119： 1 回 2 g または 4 g を 1 日 1 回朝食直後に 52 週間経口投与	FAS：121 例（2 g 群 60 例、4 g 群 61 例）

a：空腹時の血清 TG 値が 150 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満であり、生活習慣の改善指導を受けている患者を対象とした。

2.5.4.2 試験デザインの概略

2.5.4.2.1 前期第 II 相試験（H21 試験）および第 III 相試験（H31 試験）

H21 試験では、高 TG 血症患者における MND-2119 の有効性および安全性を探索的に検討することを目的とした。H31 試験では、高 TG 血症患者における MND-2119 の有効性の検証および安全性の検討をエパデールカプセル 300（以下、「エパデール」）を対照に行うことを目的とした。

試験デザインは、H21 および H31 試験ともに多施設共同、ランダム化（動的割付）、二重盲検、並行群間比較とした。H21 試験はプラセボ対照、H31 試験はエパデールを対照とした実薬対照（ダブルダミー法）とした。

対象患者は、H21 および H31 試験ともに生活習慣の改善指導を受けている高 TG 血症患者で、20 歳以上 75 歳未満の外来患者とした。「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2012[1] および 2017 年版[2]）」の高 TG 血症の診断基準に基づき、前観察期の血清 TG が 150 mg/dL 以上の患者を対象とし、遺伝的な要因による血清 TG が高い家族性 LPL 欠損症、アポリポ蛋白 C-II（アポ C-II）欠損症、家族性 III 型高脂血症患者等は除外した。また、「動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療のエッセンス[4]」の急性膵炎の発症リスクの記載に基づき、前観察期の血清 TG が 500 mg/dL 未満の患者を対象とした。血清 TG の変動が大きい被験者は MND-2119 の薬効評価に影響を及ぼすことから、前観察期において血清 TG が安定している患者を対象とした。なお、H21 試験は、狭心症・心筋梗塞の既往・合併のある患者および経皮的冠動脈形成術歴・冠動脈バイパス術歴のある患者を除外したが、H31 試験は、実臨床で想定される MND-2119 の投与対象と同様の集団とするため、狭心症あるいは心筋梗塞と 6 ヵ月以内に診断された患者を除き、対象とした。

用法・用量は、H21 試験ではプラセボ、MND-2119 1 g、MND-2119 2 g または MND-2119 4 g を 1 日 1 回朝食直後に経口投与とした。H31 試験では、MND-2119 2 g または MND-2119 4 g を 1 日 1 回朝食直後に、エパデール 1.8 g を 1 日 2 回に分け朝夕食直後に、エパデール 2.7 g を 1 日 3 回に分け毎食直後に、それぞれ経口投与とした。

治験期間は、H21 および H31 試験ともに前観察期 8 週間、投与期 12 週間、後観察期 2 週間の計 22 週間とした。

主な併用禁止薬は、高脂血症治療薬（プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム（以下、スタンダードスタチン）は除く）とした。スタンダードスタチンは、1 日処方量の変更、薬剤の追加および変更がない限り併用を許容する「条件付きで併用を許容する薬」とした。

2.5.4.2.2 第 III 相長期投与試験（H41 試験）

高 TG 血症患者における MND-2119 の長期投与による安全性および有効性を検討することを目的とした。

試験デザインは、多施設共同、非盲検、ランダム化（動的割付）とした。

対象患者は、H31 試験と同様とした（2.5.4.2.1 項参照）。

用法・用量は、MND-2119 2 g または MND-2119 4 g を 1 日 1 回朝食直後に、それぞれ経口投与とした。

治験期間は、前観察期 4 週間、投与期 52 週間、後観察期 2 週間の計 58 週間とした。

主な併用禁止薬は、高脂血症治療薬（HMG-CoA 還元酵素阻害薬は除く）とした。HMG-CoA 還元酵素阻害薬は、1 日処方量の変更、薬剤の追加および変更がない限り併用を許容する「条件付きで併用を許容する薬」とした。

2.5.4.3 有効性評価指標

有効性の主要評価指標は、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2012[1] および 2017 年版[2]）」において、血清 TG が脂質異常症診断基準および脂質管理目標値のひとつであること、さらに「n-3 系多価不飽和脂肪酸の摂取量を増やすことはトリグリセライドの低下に有効である」とされていることから、血清 TG とした。また、MND-2119 の有効性の評価に際し、脂質パラメータへの影響を総合的に評価することも必要であることから、血清 TG 以外の脂質パラメータ（血清 TC、血清 LDL-C、血清 HDL-C、血清 non HDL-C およびアポリポ蛋白等）を副次評価指標およびその他の評価指標とした。

有効性のエンドポイントは、「抗高脂血症薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（昭和 63 年 1 月 5 日薬審 1 第 1 号）[3]において、「脂質については、その絶対値、変化率などの変動で評価する」とされていることから、主要および副次評価指標については、終了時における投与前からの変化率、その他の評価指標については、終了時における Week 0 からの変化率とした。

2.5.4.4 試験結果の要約

2.5.4.4.1 被験者集団の特性

各試験の人口統計学的および他の基準値の特性を付表 2.5.4-1 に示した。

動脈硬化性疾患予防には、個々の動脈硬化のリスクを評価し、介入可能な因子を管理することが重要とされ、多くの疫学的エビデンスより、脂質異常症、喫煙、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、加齢、男性、冠動脈疾患の家族歴、冠動脈疾患既往、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患、腹部大動脈瘤、高尿酸血症、睡眠時無呼吸症候群、メタボリックシンドロームが動脈硬化のリスクであることが示されている[2]。各試験における被験者集団は、血清 TG が 150 mg/dL 以上の高 TG 血症患者であり、糖尿病、加齢、男性、冠動脈疾患既往（H21 試験は対象から除外）、脳梗塞（H21 試験は未調査）、メタボリックシンドローム等のリスクを有する患者が含まれていることから、市販後の使用が想定される患者集団と大きく異ならないと考えられた。

2.5.4.4.2 血清 TG

H21、H31 および H41 試験の血清 TG 変化率および血清 TG の経時推移を表 2.5.4-2 および表 2.5.4-3 に示した。

H21 試験では、プラセボ群、MND-2119 1 g 群、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群の終了時における投与前からの血清 TG 変化率（平均値）は、−5.59%、−3.10%、−18.70%および−29.10%であった。共分散分析に基づいた終了時における投与前からの血清 TG 変化率の調整済み平均値［両側 95%信頼区間］は、プラセボ群、MND-2119 1 g 群、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群で、それぞれ−5.64%［−15.17%，3.90%］、−3.93%［−13.28%，5.41%］、−18.93%［−28.47%，−9.39%］および−27.96%［−37.54%，−18.38%］であった。MND-2119 4 g 群において、プラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、p=0.002）（表 2.7.3-7 参照）。終了時における投与前からの血清 TG 変化率について重回帰分析を行った結果、投与量に対する偏回帰係数の推定値［両側 95%信頼区間］は−6.28%［−9.51%，−3.05%］であり統計学的に有意な用量反応関係が認められた（p<0.001）（表 2.7.3-8 参照）。

H31 試験では、MND-2119 2 g 群、MND-2119 4 g 群、エパデール 1.8 g 群およびエパデール 2.7 g 群の終了時における投与前からの血清 TG 変化率（平均値）は−10.09%、−15.51%、−9.30%および−8.80%であった。共分散分析に基づいた終了時における投与前からの血清 TG 変化率の調整済み平均値［両側 95%信頼区間］は、MND-2119 2 g 群およびエパデール 1.8 g 群でそれぞれ−9.91%［−13.68%，−6.14%］および−9.48%［−13.25%，−5.71%］であり、その群間差［両側 95%信頼区間］は−0.42%［−5.76%，4.91%］であった。投与群間の差の両側 95%信頼区間の上限値が治験実施計画書で規定した非劣性限界値（7%）を下回ったため、MND-2119 2 g 群のエパデール 1.8 g 群に対する非劣性が検証された（表 2.7.3-10 参照）。共分散分析に基づいた終了時における投与前からの血清 TG 変化率の調整済み平均値［両側 95%信頼区間］は、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群でそれぞれ−9.93%［−13.36%，−6.50%］および−15.67%［−19.10%，−12.24%］であり、その群間差［両側 95%信頼区間］は−5.74%［−10.59%，−0.89%］であったことから、MND-2119 4 g 群の MND-2119 2 g 群に対する優越性が検証された（共分散分析、p=0.021）（表 2.7.3-11 参照）。

H41 試験では、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群の Week 52 における投与前からの血清 TG 変化率（平均値）は、−16.71 %および−21.01%であり、終了時における投与前からの血清 TG 変化率（平均値）は、−17.54 %および−17.30%であった。投与前、Week 4、Week 12 および Week 52 の血清 TG（平均値）は、それぞれ MND-2119 2 g 群では 280.6 mg/dL、260.9 mg/dL、240.7 mg/dL および 228.9 mg/dL、MND-2119 4 g 群では 281.1 mg/dL、256.9 mg/dL、229.3 mg/dL および 215.8 mg/dL であり、終了時の血清 TG（平均値）は、MND-2119 2 g 群では 226.2 mg/dL、MND-2119 4 g 群では 225.7 mg/dL であった。いずれの群においても、Week 4 から血清 TG の低下が認められ、Week 52 まで効果を持続した（表 2.7.3-13 参照）。

MND-2119 の終了時における投与前からの血清 TG 変化率（平均値）の臨床的意義について考察した。

H31 試験では、H21 試験の成績およびエパデールの用法追加（1 日 2 回）非劣性試験のエパデール 1.8 g 群での血清 TG 変化率（平均値）−12.62%から、MND-2119 2 g 群とエパデール

1.8 g 群の TG 変化率の差を 6%、MND-2119 4 g 群と MND-2119 2 g 群の TG 変化率の差を 10%、各群共通の標準偏差を 25%と仮定し、非劣性限界値を 7%として、目標被験者数を設定した。非劣性限界値は、ロトリガ粒状カプセル 2 g の臨床試験成績から、エパデール 1.8 g 群とプラセボ群との血清 TG 変化率（平均値）の差を 16.0%と推定し、群間差の 1/2 である 8.0%を下回る 7%と設定した。

H31 試験における MND-2119 2 g 群の血清 TG 変化率（平均値）−10.09%は、エパデール 1.8 g 群の−9.30%と同程度であり、その絶対値は非劣性限界値である 7%を上回っていた。また、MND-2119 2 g 群の血清 TG 変化率（平均値）−10.09%は、過去に実施された臨床試験におけるエパデール 1.8 g/日（1 日 2 回）の−12.62%、エパデール 1.8 g/日（1 日 3 回）の −10.65%および類薬であるロトリガ 2 g/日の−10.776%と同程度であった（表 2.5.4-4 参照）。MND-2119 4 g 群の血清 TG 変化率（平均値）−15.51%は、エパデール 2.7 g 群の−8.80%より低値であった。また、MND-2119 4 g 群の血清 TG 変化率（平均値）−15.51%は、MND-2119 2 g 群の−10.09%より低く、類薬であるロトリガ 2 g/日の−10.776%（表 2.5.4-4 参照）より低値であった。なお、エパデール 2.7 g 群の血清 TG 変化率（平均値）−8.80%は、過去に実施された臨床試験におけるエパデール 2.7 g/日の−19%および−22.5%（表 2.5.4-4 参照）より高値であったものの、その絶対値は非劣性限界値である 7%を上回っていた。

H41 試験における MND-2119 2 g 群の血清 TG 変化率（平均値）−17.54%は、類薬であるロトリガ 2 g/日の−13.944%より低値であった（表 2.5.4-4 参照）。

H41 試験における MND-2119 4 g 群の血清 TG 変化率（平均値）−17.30%は MND-2119 2 g 群の−17.54%と同程度であり、類薬であるロトリガ 2 g/日の−13.944%（表 2.5.4-4 参照）より低値であった。なお、Week 52 における MND-2119 4 g 群の血清 TG 変化率（平均値）−21.01%は MND-2119 2 g 群の−16.71%より低値であった（表 2.5.4-2 参照）。

以上より、H31 および H41 試験にて、本剤で得られた血清 TG 変化率（平均値）は、臨床的に意義があると考えた。

表 2.5.4-2 血清 TG 変化率の経時推移（H21、H31 および H41 試験）

解析対象集団：FAS

試験			H21試験				H31試験				H41試験			
血清TG	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値
変化率(%)	Week 4	プラセボ群	21	-6.52	24.63	-9.92	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	22	-5.14	24.28	-1.18	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	21	-14.23	24.30	-12.15	145	-11.71	24.72	-11.91	60	-6.10	26.86	-11.82
		MND-2119 4 g群	21	-28.72	16.98	-29.07	142	-16.89	22.02	-16.75	60	-8.37	25.53	-10.82
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	144	-6.66	35.53	-12.08	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	143	-15.91	21.16	-16.98	—	—	—	—
	Week 8	プラセボ群	21	-2.59	33.20	-11.99	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	22	8.79	53.32	2.36	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	21	-12.12	24.23	-10.19	143	-9.78	27.21	-13.25	57	-7.90	25.36	-14.80
		MND-2119 4 g群	21	-25.01	17.58	-21.24	139	-20.25	22.87	-23.01	59	-14.37	28.08	-18.83
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	143	-10.47	26.80	-13.63	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	140	-9.53	47.66	-14.47	—	—	—	—
	Week 12	プラセボ群	21	-3.20	28.34	-6.09	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	21	-1.66	31.57	-2.71	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	21	-16.06	24.72	-21.41	143	-8.89	29.93	-10.87	57	-14.48	24.61	-19.29
		MND-2119 4 g群	21	-27.31	22.76	-26.12	136	-14.55	25.00	-16.98	59	-17.53	22.68	-15.39
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	143	-8.09	31.66	-12.55	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	140	-5.46	46.33	-11.21	—	—	—	—
	Week 16	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	57	-9.69	27.86	-14.10
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	58	-18.57	24.49	-20.08
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 20	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	57	-15.50	25.48	-14.10
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	57	-17.27	39.09	-25.54
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 24	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	57	-12.39	23.81	-11.58
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	58	-17.37	32.78	-17.84
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

表 2.5.4-2 血清 TG 変化率の経時推移（H21、H31 および H41 試験）（続き）

解析対象集団：FAS

試験			H21試験				H31試験				H41試験			
血清TG	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値
変化率(%)	Week 28	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	-16.47	26.81	-21.30
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	58	-21.58	24.77	-18.69
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 32	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	-22.02	24.32	-21.10
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	58	-20.93	28.30	-21.97
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 36	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	55	-23.64	22.98	-25.40
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	55	-23.40	20.96	-23.02
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 40	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	-22.96	26.19	-26.92
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	55	-22.69	22.12	-27.53
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 44	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	-20.71	35.87	-30.31
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	-23.52	19.86	-25.42
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 48	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	54	-22.43	26.12	-25.08
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	-24.31	24.01	-23.14
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 52	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	54	-16.71	36.27	-24.78
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	54	-21.01	25.10	-21.93
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	終了時	プラセボ群	21	-5.59	27.02	-7.24	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	22	-3.10	22.25	-9.10	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	-18.70	20.56	-17.40	145	-10.09	22.34	-9.20	60	-17.54	34.90	-24.94
		MND-2119 4 g群	21	-29.10	20.07	-29.77	145	-15.51	20.60	-16.98	61	-17.30	29.01	-20.24
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	145	-9.30	24.70	-12.19	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	145	-8.80	28.19	-13.48	－	－	－	－

Source：資料番号 5.3.5.1.1 表 11.4-4、資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-4、資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-1 より作成

表 2.5.4-3 血清 TG の経時推移（H21、H31 および H41 試験）

解析対象集団：FAS

試験			H21試験				H31試験				H41試験			
血清TG	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値
測定値 (mg/dL)	投与前	プラセボ群	21	258.5	61.3	252.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	22	248.8	56.1	231.5	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	256.3	76.8	242.7	145	257.3	71.7	242.0	60	280.6	71.4	264.8
		MND-2119 4 g群	21	273.0	94.5	238.0	145	252.5	72.4	233.7	61	281.1	71.8	276.3
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	145	252.3	68.1	236.3	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	145	251.1	65.2	240.7	－	－	－	－
	Week 4	プラセボ群	21	243.9	102.0	216.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	22	231.3	62.2	226.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	218.4	87.5	208.0	145	224.3	79.6	212.0	60	260.9	97.7	253.0
		MND-2119 4 g群	21	193.2	81.4	167.0	142	208.4	76.5	191.0	60	256.9	98.4	234.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	144	230.7	86.8	208.5	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	143	208.9	67.1	198.0	－	－	－	－
	Week 8	プラセボ群	21	245.2	78.7	231.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	22	258.0	91.8	276.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	226.2	96.5	198.0	143	230.8	93.6	203.0	57	254.2	74.8	254.0
		MND-2119 4 g群	21	197.7	60.5	185.0	139	199.1	73.0	188.0	59	238.5	90.2	211.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	143	222.9	77.4	212.0	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	140	224.5	132.5	200.5	－	－	－	－
	Week 12	プラセボ群	21	241.6	64.4	239.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	21	251.4	112.0	227.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	212.2	81.0	195.0	143	232.2	97.7	213.0	57	240.7	99.3	230.0
		MND-2119 4 g群	21	188.9	62.1	188.0	136	212.3	75.7	200.0	59	229.3	75.4	238.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	143	227.8	84.9	216.0	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	140	234.3	104.1	208.0	－	－	－	－
	Week 16	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	57	248.6	78.7	240.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	58	225.8	81.6	218.5
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 20	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	57	233.3	76.6	220.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	57	230.0	114.0	208.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 24	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	57	245.8	90.9	246.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	58	231.2	123.7	219.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－

表 2.5.4-3 血清 TG の経時推移（H21、H31 および H41 試験）（続き）

解析対象集団：FAS

試験			H21試験				H31試験				H41試験			
血清TG	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値
測定値 (mg/dL)	Week 28	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	234.1	91.8	213.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	58	214.9	70.4	201.5
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 32	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	216.4	78.6	213.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	58	221.1	94.0	212.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 36	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	55	214.8	80.5	204.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	55	211.9	75.9	201.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 40	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	214.6	84.0	197.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	55	211.7	77.8	196.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 44	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	218.9	97.5	209.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	211.5	70.6	205.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 48	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	54	217.6	90.0	203.5
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	208.9	86.9	197.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 52	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	54	228.9	95.8	209.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	54	215.8	72.1	211.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	終了時	プラセボ群	21	237.4	66.1	239.5	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	22	242.1	85.9	236.5	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	204.8	71.1	181.0	145	227.9	76.3	210.5	60	226.2	92.6	209.0
		MND-2119 4 g群	21	185.7	59.9	176.5	145	209.9	68.6	196.5	61	225.7	81.2	217.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	145	225.2	73.4	215.5	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	145	226.6	82.2	208.0	－	－	－	－

血清 TG 基準値：30 - 149 mg/dL

Source：資料番号 5.3.5.1.1 表 11.4-4、資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-4、資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-1 より作成

表 2.5.4-4 n-3 系多価不飽和脂肪酸の国内第 III 相臨床試験成績

開発のフェーズ	薬剤名	試験名	用量	投与期間（週）	投与前血清 TG (mg/dL) 平均値 ± 標準偏差 (例数)	血清 TG 変化率 (%) 平均値 ± 標準偏差 (例数)
第 III 相	MND-2119	H31	2 g/日	12	257.3 ± 71.7 (145)	−10.09 ± 22.34 (145)
			4 g/日		252.5 ± 72.4 (145)	−15.51 ± 20.60 (145)
	エパデール	A	1.8 g/日（分 2）	12	256.7 ± 78.23 (230)	−12.62 ± 21.926 (230)
			1.8 g/日（分 3）		249.4 ± 67.52 (224)	−10.65 ± 23.893 (224)
		B	2.7 g/日	16	282 ± 21 [a] (73)	−19 ± 4 [a] (66)
		C	2.7 g/日	8	219.5 ± 9.0 [a] (27)	−22.5 ± 3.4 [a] (25)
	ロトリガ	CCT-002	2 g/日	12	269.0 ± 77.52 (205)	−10.776 ± 22.5574 (203)
			4 g/日		277.5 ± 97.29 (210)	−22.870 ± 23.0968 (208)
第 III 相長期	MND-2119	H41	2 g/日	52	280.6 ± 71.4 (60)	−17.54 ± 34.90 (60)
			4 g/日		281.1 ± 71.8 (61)	−17.30 ± 29.01 (61)
	エパデール	D	2.7 g/日	24 - 52	321 ± 26[a] (97)	−14 ± 4[a] (67)
	ロトリガ	OCT-001	2 g/日	52	254.7 ± 97.80 (164)	−13.944 ± 30.3409 (164)
			4 g/日		270.0 ± 101.19 (169)	−25.517 ± 28.1402 (168)

A：試験名 MND-21 用法追加（1 日 2 回）非劣性試験
B：試験名 MND-21 クリノフィブラートとの二重盲検比較試験
C：試験名 MND-21 プラセボとの二重盲検比較試験
D：試験名 MND-21 一般臨床試験（長期投与試験 5 試験）
a：標準誤差

2.5.4.4.3 血清 LDL-C（直接法）、血清 non HDL-C、血清 HDL-C、血清 TC

2.5.4.4.3.1 血清 LDL-C（直接法）

H21、H31 および H41 試験の血清 LDL-C（直接法）変化率および血清 LDL-C（直接法）の経時推移を表 2.5.4-5 および付表 2.5.4-2 に示した。

H21 試験では、プラセボ群、MND-2119 1 g 群、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群の終了時における投与前からの血清 LDL-C（直接法）変化率（平均値）は、3.29%、0.48%、0.08%および−1.84%であった。

H31 試験では、MND-2119 2 g 群、MND-2119 4 g 群、エパデール 1.8 g 群およびエパデール 2.7 g 群の終了時における投与前からの血清 LDL-C（直接法）変化率（平均値）は−3.22%、−6.23%、−3.37%および−5.54%であった。

H41 試験では、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群の Week 52 における投与前からの血清 LDL-C（直接法）変化率（平均値）は、−3.94%および−6.16%であり、終了時における投与前からの血清 LDL-C（直接法）変化率（平均値）は、−3.68%および−6.84%であった。

表 2.5.4-5 血清 LDL-C（直接法）変化率の経時推移（H21、H31 および H41 試験）

解析対象集団:FAS

試験			H21試験				H31試験				H41試験			
血清 LDL-C (直接法)	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値
変化率 (%)	Week 4	プラセボ群	21	3.84	15.09	1.78	−	−	−	−	−	−	−	−
		MND-2119 1 g群	22	-0.42	9.86	-2.36	−	−	−	−	−	−	−	−
		MND-2119 2 g群	21	0.05	9.79	-0.49	145	-0.82	13.87	-1.86	60	1.24	11.31	3.08
		MND-2119 4 g群	21	-3.42	19.94	-7.96	142	-2.77	11.52	-3.47	60	-3.08	16.58	-0.72
		エパデール1.8 g群	−	−	−	−	144	-0.17	13.30	-1.83	−	−	−	−
		エパデール2.7 g群	−	−	−	−	143	0.12	11.51	-1.09	−	−	−	−
	Week 8	プラセボ群	21	7.20	11.28	7.36	−	−	−	−	−	−	−	−
		MND-2119 1 g群	22	-0.95	11.20	0.09	−	−	−	−	−	−	−	−
		MND-2119 2 g群	21	1.98	11.13	3.66	143	-0.13	13.55	-2.20	57	-4.99	10.75	-6.34
		MND-2119 4 g群	21	-2.43	17.03	-3.57	139	-2.69	12.47	-3.48	59	-6.74	15.64	-5.95
		エパデール1.8 g群	−	−	−	−	143	-1.58	11.81	-1.31	−	−	−	−
		エパデール2.7 g群	−	−	−	−	140	-3.67	13.06	-3.31	−	−	−	−
	Week 12	プラセボ群	21	3.94	9.45	3.82	−	−	−	−	−	−	−	−
		MND-2119 1 g群	21	-1.71	11.61	-3.80	−	−	−	−	−	−	−	−
		MND-2119 2 g群	21	-0.76	8.56	0.80	143	-4.57	14.00	-3.97	57	-5.15	12.36	-4.52
		MND-2119 4 g群	21	-1.04	22.23	-3.18	136	-6.99	12.91	-6.49	59	-8.98	12.26	-8.10
		エパデール1.8 g群	−	−	−	−	143	-4.42	12.73	-4.96	−	−	−	−
		エパデール2.7 g群	−	−	−	−	140	-6.99	13.30	-7.81	−	−	−	−
	Week 16	プラセボ群	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		MND-2119 1 g群	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		MND-2119 2 g群	−	−	−	−	−	−	−	−	57	-8.31	11.65	-9.29
		MND-2119 4 g群	−	−	−	−	−	−	−	−	58	-11.50	12.05	-8.76
		エパデール1.8 g群	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		エパデール2.7 g群	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	Week 20	プラセボ群	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		MND-2119 1 g群	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		MND-2119 2 g群	−	−	−	−	−	−	−	−	57	-8.54	15.35	-10.96
		MND-2119 4 g群	−	−	−	−	−	−	−	−	57	-11.18	14.43	-10.17
		エパデール1.8 g群	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		エパデール2.7 g群	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	Week 24	プラセボ群	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		MND-2119 1 g群	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		MND-2119 2 g群	−	−	−	−	−	−	−	−	57	-7.72	11.24	-7.95
		MND-2119 4 g群	−	−	−	−	−	−	−	−	58	-12.18	12.99	-11.34
		エパデール1.8 g群	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		エパデール2.7 g群	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−

表 2.5.4-5 血清 LDL-C（直接法）変化率の経時推移（H21、H31 および H41 試験）（続き）

解析対象集団:FAS

試験			H21試験				H31試験				H41試験			
血清 LDL-C (直接法)	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値
変化率 (%)	Week 28	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	56	-4.97	9.66	-5.13
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	58	-6.64	12.00	-4.91
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 32	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	56	-2.25	12.84	-2.94
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	58	-8.40	16.08	-8.62
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 36	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	55	0.40	11.74	1.32
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	55	-4.98	12.79	-3.61
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 40	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	56	0.43	13.66	2.23
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	55	-3.71	14.34	-1.89
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 44	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	56	0.62	13.88	0.80
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	56	-2.12	14.39	-5.18
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 48	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	54	-2.42	14.65	-1.97
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	56	-5.51	13.59	-6.51
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 52	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	54	-3.94	15.28	-3.35
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	54	-6.16	15.21	-6.38
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	終了時	プラセボ群	21	3.29	8.32	2.59	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	22	0.48	10.26	1.82	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	21	0.08	6.33	1.10	145	-3.22	11.11	-4.02	60	-3.68	15.25	-3.80
		MND-2119 4 g群	21	-1.84	20.14	-5.19	145	-6.23	11.25	-6.57	61	-6.84	14.58	-7.63
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	145	-3.37	10.57	-4.59	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	145	-5.54	11.23	-5.76	—	—	—	—

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.2.3.2.1.1、資料番号 5.3.5.1.2 14.2.3.2.1.1、資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-5 より作成

2.5.4.4.3.2 血清 non HDL-C

H21、H31 および H41 試験の血清 non HDL-C 変化率および血清 non HDL-C の経時推移を表 2.5.4-6 および付表 2.5.4-3 に示した。

H21 試験では、プラセボ群、MND-2119 1 g 群、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群の終了時における投与前からの血清 non HDL-C 変化率（平均値）は、3.56%、1.38%、−2.21%および−5.99%であった。

H31 試験では、MND-2119 2 g 群、MND-2119 4 g 群、エパデール 1.8 g 群およびエパデール 2.7 g 群の終了時における投与前からの血清 non HDL-C 変化率（平均値）は−4.69%、−7.39%、−4.25%および−5.60%であった。

H41 試験では、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群の Week 52 における投与前からの血清 non HDL-C 変化率（平均値）は、−5.08%および−5.90%であり、終了時における投与前からの血清 non HDL-C 変化率（平均値）は、−5.18%および−5.37%であった。

表 2.5.4-6 血清 non HDL-C 変化率の経時推移（H21、H31 および H41 試験）

解析対象集団：FAS

試験			H21試験				H31試験				H41試験			
血清non HDL-C	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値
変化率(%)	Week 4	プラセボ群	21	2.04	11.57	-0.85	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	22	-0.45	9.03	-1.47	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	21	-1.08	8.00	-2.74	145	-2.67	10.39	-2.77	60	-0.75	9.97	0.67
		MND-2119 4 g群	21	-7.54	16.14	-6.80	142	-3.98	9.40	-4.48	60	-2.85	10.91	-2.36
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	144	-1.13	10.09	-2.07	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	143	-2.25	8.81	-2.54	—	—	—	—
	Week 8	プラセボ群	21	7.45	10.67	5.29	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	22	1.74	14.32	0.15	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	21	-0.11	8.85	-0.18	143	-2.14	9.63	-2.93	57	-4.56	8.09	-4.90
		MND-2119 4 g群	21	-5.50	14.08	-6.42	139	-5.02	10.04	-5.75	59	-6.28	10.65	-5.53
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	143	-2.72	9.38	-2.60	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	140	-4.36	9.57	-5.13	—	—	—	—
	Week 12	プラセボ群	21	3.35	10.84	7.59	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	21	-0.43	9.96	-0.84	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	21	-2.37	6.37	-1.27	143	-5.69	11.47	-5.59	57	-7.29	9.56	-9.12
		MND-2119 4 g群	21	-5.61	17.56	-5.90	136	-8.09	9.69	-8.41	59	-9.47	10.10	-8.32
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	143	-4.53	10.42	-4.02	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	140	-6.35	9.95	-5.35	—	—	—	—
	Week 16	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	57	-7.69	8.62	-9.27
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	58	-10.37	9.74	-9.34
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 20	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	57	-8.30	10.28	-9.26
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	57	-9.17	13.09	-9.04
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 24	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	57	-7.12	9.85	-6.09
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	58	-10.91	9.13	-10.68
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

表 2.5.4-6 血清 non HDL-C 変化率の経時推移（H21、H31 および H41 試験）（続き）

解析対象集団：FAS

試験			H21試験				H31試験				H41試験			
血清non HDL-C	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値
変化率 (%)	Week 28	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	56	-6.61	6.83	-6.45
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	58	-7.87	9.45	-8.00
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 32	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	56	-6.17	11.06	-4.85
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	58	-8.71	13.22	-7.71
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 36	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	55	-4.80	10.15	-5.09
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	55	-7.72	10.16	-6.81
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 40	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	56	-5.07	11.18	-3.76
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	55	-5.86	9.87	-4.52
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 44	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	56	-2.66	11.85	-2.55
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	56	-3.46	10.70	-1.04
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 48	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	54	-4.65	11.85	-3.72
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	56	-6.28	10.09	-6.47
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 52	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	54	-5.08	12.51	-5.82
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	54	-5.90	12.74	-6.44
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	終了時	プラセボ群	21	3.56	9.75	3.70	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	22	1.38	9.61	1.47	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	21	-2.21	6.67	-1.71	145	-4.69	8.75	-5.11	60	-5.18	12.25	-6.26
		MND-2119 4 g群	21	-5.99	16.00	-8.19	145	-7.39	9.31	-8.30	61	-5.37	12.86	-5.68
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	145	-4.25	8.32	-4.52	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	145	-5.60	8.27	-5.06	—	—	—	—

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.2.6.2.1.1、資料番号 5.3.5.1.2 14.2.6.2.1.1、資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-11 より作成

2.5.4.4.3.3 血清 HDL-C

H21、H31 および H41 試験の血清 HDL-C 変化率および血清 HDL-C の経時推移を表 2.5.4-7 および付表 2.5.4-4 に示した。

H21 試験では、プラセボ群、MND-2119 1 g 群、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群の終了時における投与前からの血清 HDL-C 変化率（平均値）は、5.21%、2.11%、2.30%および 0.86%であった。

H31 試験では、MND-2119 2 g 群、MND-2119 4 g 群、エパデール 1.8 g 群およびエパデール 2.7 g 群の終了時における投与前からの血清 HDL-C 変化率（平均値）は−2.56%、−6.11%、−3.69%および−5.45%であった。

H41 試験では、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群の Week 52 における投与前からの血清 HDL-C 変化率（平均値）は、3.70%および−2.12%であり、終了時における投与前からの血清 HDL-C 変化率（平均値）は、2.70%および−2.26%であった。

表 2.5.4-7 血清 HDL-C 変化率の経時推移（H21、H31 および H41 試験）

解析対象集団：FAS

試験			H21試験				H31試験				H41試験			
血清 HDL-C	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値
変化率 (%)	Week 4	プラセボ群	21	5.35	6.83	2.63	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	22	0.99	9.42	0.37	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	21	-0.43	8.46	-0.79	145	-0.90	8.57	-1.64	60	-1.84	8.34	-1.03
		MND-2119 4 g群	21	1.37	7.58	1.35	142	-2.02	8.06	-2.52	60	-5.37	8.57	-4.75
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	144	-0.62	8.49	0.00	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	143	-0.30	8.39	-1.18	—	—	—	—
	Week 8	プラセボ群	21	4.86	8.97	5.52	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	22	1.76	9.56	1.02	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	21	2.76	6.81	2.22	143	-1.10	8.80	-2.60	57	-6.04	8.08	-6.25
		MND-2119 4 g群	21	-2.46	7.81	-3.23	139	-3.79	8.17	-4.65	59	-7.43	10.45	-7.00
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	143	-1.47	9.85	-1.60	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	140	-3.37	9.04	-2.89	—	—	—	—
	Week 12	プラセボ群	21	5.00	6.65	4.46	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	21	2.05	12.32	4.35	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	21	1.32	9.06	0.00	143	-2.44	10.50	-3.23	57	-5.61	8.56	-5.26
		MND-2119 4 g群	21	2.72	10.98	2.63	136	-6.64	8.59	-6.74	59	-9.85	8.67	-9.09
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	143	-4.51	9.63	-5.51	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	140	-5.91	8.81	-6.33	—	—	—	—
	Week 16	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	57	-8.37	9.16	-10.00
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	58	-10.38	9.04	-9.09
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 20	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	57	-5.21	11.94	-6.25
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	57	-9.98	9.87	-11.22
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 24	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	57	-5.71	10.04	-6.80
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	58	-8.54	9.43	-8.94
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

表 2.5.4-7 血清 HDL-C 変化率の経時推移（H21、H31 および H41 試験）（続き）

解析対象集団：FAS

試験			H21試験				H31試験				H41試験			
血清 HDL-C	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値
変化率 (%)	Week 28	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	56	-2.69	12.07	-4.72
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	58	-5.65	10.22	-4.95
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 32	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	56	0.57	13.27	0.08
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	58	-3.76	9.71	-4.20
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 36	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	55	1.93	12.31	0.86
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	55	0.43	9.40	1.05
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 40	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	56	3.85	13.64	1.48
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	55	-0.52	10.40	-0.94
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 44	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	56	1.81	12.91	0.66
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	56	-3.30	9.81	-4.44
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 48	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	54	1.54	12.97	0.27
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	56	-3.11	10.32	-3.14
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 52	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	54	3.70	14.36	-0.79
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	54	-2.12	10.44	-2.08
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	終了時	プラセボ群	21	5.21	7.47	4.48	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	22	2.11	10.61	2.22	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	21	2.30	7.50	3.65	145	-2.56	8.37	-3.06	60	2.70	14.02	-1.19
		MND-2119 4 g群	21	0.86	8.48	-1.32	145	-6.11	8.65	-7.32	61	-2.26	10.20	-2.13
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	145	-3.69	8.41	-4.85	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	145	-5.45	7.63	-6.25	—	—	—	—

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.2.5.2.1.1、資料番号 5.3.5.1.2 14.2.5.2.1.1、資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-9 より作成

2.5.4.4.3.4 血清 TC

H21、H31 および H41 試験の血清 TC 変化率および血清 TC の経時推移を表 2.5.4-8 および付表 2.5.4-5 に示した。

H21 試験では、プラセボ群、MND-2119 1 g 群、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群の終了時における投与前からの血清 TC 変化率（平均値）は、3.72%、1.49%、−1.44%および−4.68%であった。

H31 試験では、MND-2119 2 g 群、MND-2119 4 g 群、エパデール 1.8 g 群およびエパデール 2.7 g 群の終了時における投与前からの血清 TC 変化率（平均値）は−4.32%、−7.22%、−4.19%および−5.64%であった。

H41 試験では、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群の Week 52 における投与前からの血清 TC 変化率（平均値）は、−3.04%および−5.05%であり、終了時における投与前からの血清 TC 変化率（平均値）は、−3.36%および−4.75%であった。

表 2.5.4-8 血清 TC 変化率の経時推移（H21、H31 および H41 試験）

解析対象集団：FAS

試験			H21試験				H31試験				H41試験			
血清TC	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値
変化率(%)	Week 4	プラセボ群	21	2.58	8.65	0.55	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	22	-0.12	7.70	0.65	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	-0.98	7.24	-1.10	145	-2.39	8.29	-2.14	60	-0.94	8.24	0.01
		MND-2119 4 g群	21	-6.01	13.27	-6.15	142	-3.61	7.84	-4.26	60	-3.34	9.30	-3.33
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	144	-1.08	8.35	-1.52	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	143	-1.93	7.27	-1.55	－	－	－	－
	Week 8	プラセボ群	21	6.45	7.98	4.07	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	22	1.55	10.63	-0.41	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	0.35	7.17	0.29	143	-1.98	8.10	-3.33	57	-4.78	6.67	-5.81
		MND-2119 4 g群	21	-5.00	10.86	-5.41	139	-4.81	8.19	-5.33	59	-6.49	9.53	-5.66
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	143	-2.46	7.87	-2.99	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	140	-4.24	7.81	-4.76	－	－	－	－
	Week 12	プラセボ群	21	3.63	8.45	5.07	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	21	0.03	9.48	-1.77	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	-1.81	5.50	-1.11	143	-5.10	9.28	-4.93	57	-6.85	7.74	-7.84
		MND-2119 4 g群	21	-3.93	13.05	-4.10	136	-7.92	8.15	-7.66	59	-9.58	8.78	-9.09
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	143	-4.61	8.63	-4.20	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	140	-6.36	8.47	-5.72	－	－	－	－
	Week 16	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	57	-7.67	7.11	-8.24
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	58	-10.43	8.15	-8.82
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 20	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	57	-7.53	8.61	-8.65
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	57	-9.54	10.14	-9.32
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 24	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	57	-6.74	7.55	-6.08
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	58	-10.50	7.43	-10.39
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－

表 2.5.4-8 血清 TC 変化率の経時推移（H21、H31 および H41 試験）（続き）

解析対象集団：FAS

試験			H21試験				H31試験				H41試験			
血清TC	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値
変化率(%)	Week 28	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	56	-5.72	5.28	-6.03
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	58	-7.49	7.84	-7.90
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 32	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	56	-4.66	8.53	-5.26
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	58	-7.89	10.54	-9.01
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 36	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	55	-3.27	6.89	-3.47
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	55	-6.11	8.17	-5.74
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 40	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	56	-3.06	8.13	-2.17
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	55	-4.81	8.39	-3.98
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 44	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	56	-1.53	9.06	-0.49
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	56	-3.41	8.99	-1.56
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 48	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	54	-3.17	8.85	-2.58
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	56	-5.61	8.11	-5.52
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Week 52	プラセボ群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	54	-3.04	9.87	-3.07
		MND-2119 4 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	54	-5.05	10.08	-5.29
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	終了時	プラセボ群	21	3.72	7.40	5.23	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 1 g群	22	1.49	8.61	1.16	—	—	—	—	—	—	—	—
		MND-2119 2 g群	21	-1.44	5.18	-0.82	145	-4.32	6.93	-4.76	60	-3.36	9.78	-3.55
		MND-2119 4 g群	21	-4.68	11.93	-6.28	145	-7.22	7.70	-7.66	61	-4.75	9.90	-5.21
		エパデール1.8 g群	—	—	—	—	145	-4.19	6.91	-4.56	—	—	—	—
		エパデール2.7 g群	—	—	—	—	145	-5.64	7.11	-5.85	—	—	—	—

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.2.2.2.1.1、資料番号 5.3.5.1.2 14.2.2.2.1.1、資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-3 より作成

2.5.4.4.4 部分集団における検討

2.5.4.4.4.1 12 週間投与時の部分集団における結果の比較

第 III 相検証試験である H31 試験の終了時における投与前からの血清 TG 変化率について、性別、年齢、BMI、メタボリックシンドローム合併の有無、糖尿病合併の有無、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無、血清 TG（投与前）および低 HDL-C 血症合併の有無で部分集団の集計をおこなった（表 2.7.3-24～表 2.7.3-31 参照）。H21 および H41 試験についても、H31 試験と同様の部分集団の集計を行い、2.7.3.3.3.1 に示した。

部分集団の検討は、「各部分集団における MND-2119 2 g 群とエパデール 1.8 g 群の比較」、「各部分集団における MND-2119 2 g 群と MND-2119 4 g 群の比較」および「各投与群における部分集団間の比較」とした。「各部分集団における MND-2119 2 g 群とエパデール 1.8 g 群の比較」については、H31 試験の全体集団において、MND-2119 2 g 群のエパデール 1.8 g 群に対する非劣性（非劣性限界値 7%）が検証されたことから、各部分集団における MND-2119 2 g 群とエパデール 1.8 g 群の血清 TG 変化率の平均値または中央値（いずれか、あるいは両方）の群間差が、非劣性限界値（7%）未満の場合、各部分集団の成績は全体集団と大きく異ならないとした。「各部分集団における MND-2119 2 g 群と MND-2119 4 g 群の比較」については、H31 試験の全体集団において、MND-2119 4 g 群の MND-2119 2 g 群に対する優越性が検証されたことから、血清 TG 変化率の平均値および中央値（絶対値）が MND-2119 2 g 群よりも MND-2119 4 g 群で高値の場合、各部分集団の成績は全体集団と大きく異ならないとした。「各投与群における部分集団間の比較」については、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群における各部分集団の血清 TG 変化率の平均値を、全体集団の血清 TG 変化率の平均値の両側 95%信頼区間（表 2.7.6.4-11 参照）と比較し、95%信頼区間内である場合、各部分集団の成績は全体集団と大きく異ならないとした。

また、被験者数がいずれも 10 例以上の部分集団を対象とした。部分集団の検討は、性別（男性、女性）、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、BMI（18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満）、メタボリックシンドローム合併（なし、あり）、糖尿病合併（なし、あり）、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用（なし、あり）、血清 TG（投与前）（250 mg/dL 未満、250 mg/dL 以上 350 mg/dL 未満、350 mg/dL 以上）および低 HDL-C 血症合併（なし、あり）を対象とした。

なお、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（アトルバスタチンカルシウム水和物、ピタバスタチンカルシウム水和物、ロスバスタチンカルシウム（以下、ストロングスタチン））は、H41 試験においてのみ併用可能としたことから、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用なしと HMG-CoA 還元酵素阻害薬（ストロングスタチン）併用ありで部分集団の集計を行った（表 2.7.3-32 参照）。

（1） 各部分集団における MND-2119 2 g 群とエパデール 1.8 g 群の比較

H31 試験のいずれの部分集団においても、血清 TG 変化率の平均値または中央値（いずれか、あるいは両方）の群間差は、非劣性限界値（7%）未満であり、全体集団と大きく異ならなかった。

以上より、各部分集団における MND-2119 2 g 群とエパデール 1.8 g 群の比較において、特筆すべき部分集団はないと考えられた。

（2） 各部分集団における MND-2119 2 g 群と MND-2119 4 g 群の比較

糖尿病合併ありを除き、H31 試験のいずれの部分集団においても、血清 TG 変化率の平均値および中央値（絶対値）は、MND-2119 2 g 群よりも MND-2119 4 g 群で高値であり、全体集団と大きく異ならなかった。

糖尿病合併ありの血清 TG 変化率の平均値（中央値）は、MND-2119 2 g 群では−16.67%（−14.43%）、MND-2119 4 g 群では−12.60%（−14.04%）であり、絶対値において MND-2119 2 g 群よりも MND-2119 4 g 群で低値であった。しかし、MND-2119 4 g 群の血清 TG 変化率の平均値−12.60%は、MND-2119 4 g 群の全体集団の血清 TG 変化率の平均値の両側 95%信頼区間［−18.89%，−12.13%］内であった。

以上より、各部分集団における MND-2119 2 g 群と MND-2119 4 g 群の比較において、特筆すべき部分集団はないと考えられた。

（3） 各投与群における部分集団間の比較

H31 試験において、血清 TG 変化率の平均値が、全体集団の血清 TG 変化率の平均値の両側 95%信頼区間内でなかった部分集団（血清 TG 変化率の平均値）は、MND-2119 2 g 群においては、メタボリックシンドローム合併なし（−6.23%）、糖尿病合併あり（−16.67%）、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用あり（−14.09%）、血清 TG（投与前）350 mg/dL 以上（−18.58%）および低 HDL-C 血症合併あり（−5.16%）、MND-2119 4 g 群においては、女性（−20.44%）、65 歳以上（−27.00%）、BMI 18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満（−19.07%）および血清 TG（投与前）350 mg/dL 以上（−26.28%）であった。これらのうち、全体集団の血清 TG 変化率の平均値の両側 95%信頼区間の上限値を超えた部分集団について検討した。

MND-2119 2 g 群において、血清 TG 変化率の平均値が、全体集団の平均値の両側 95%信頼区間［−13.76%，−6.42%］の上限値（−6.42%）を超えた部分集団（血清 TG 変化率の平均値）は、メタボリックシンドローム合併なし（−6.23%）および低 HDL-C 血症合併あり（−5.16%）であった。MND-2119 4 g 群において、血清 TG 変化率の平均値が、全体集団の平均値の両側 95%信頼区間［−18.89%，−12.13%］の上限値（−12.13%）を超えた部分集団はなかった。

MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群で共通して、血清 TG 変化率の平均値が、全体集団の平均値の両側 95%信頼区間の上限値を超えた部分集団はなかった。

以上より、各投与群における部分集団間の比較において、特筆すべき部分集団はないと考えられた。

（4） HMG-CoA 還元酵素阻害薬（ストロングスタチン）

H41 試験において、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用なしと HMG-CoA 還元酵素阻害薬（ストロングスタチン）併用ありの部分集団を検討した。

MND-2119 2 g 群と MND-2119 4 g 群の比較において、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用なしでは、血清 TG 変化率の平均値（中央値）は、MND-2119 2 g 群では−10.97%（−11.71%）、MND-2119 4 g 群では−18.85%（−16.76%）であり、絶対値において全体集団と同じく MND-2119 2 g 群よりも MND-2119 4 g 群で高値であった。一方で、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（ストロングスタチン）併用ありでは、血清 TG 変化率の平均値（中央値）は、MND-2119 2 g 群では−30.27%（−27.41%）、MND-2119 4 g 群では−19.27%（−16.15%）であり、絶対値において MND-2119 2 g 群よりも MND-2119 4 g 群で低値であったが、MND-2119 4 g 群の血清 TG 変化率の平均値−19.27%は、全体集団の血清 TG 変化率の平均値の両側 95%信頼区間［−23.44%, −11.62%］内であった（表 2.7.6.5-10 参照）。また、各投与群における部分集団間の比較においては、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群のいずれの群においても、血清 TG 変化率の平均値が、全体集団の平均値の両側 95%信頼区間の上限値を超えた部分集団はなかった。

以上より、各投与群における部分集団間の比較において、特筆すべき部分集団はないと考えられた。

2.5.4.4.4.2 52 週間投与時の部分集団における結果の比較

H41 試験の Week 52 および終了時（Week 52 または投与期中止時）における投与前からの血清 TG 変化率について、性別、年齢、BMI、メタボリックシンドローム合併の有無、糖尿病合併の有無、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（ストロングスタチン）併用の有無、血清 TG（投与前）および低 HDL-C 血症合併の有無で部分集団の集計をおこなった（表 2.7.3-42～表 2.7.3-49 参照）。

部分集団の検討は、「各投与群における部分集団間の比較」とした。「各投与群における部分集団間の比較」については、各部分集団の血清 TG 変化率の平均値を、全体集団の血清 TG 変化率の平均値の両側 95%信頼区間（表 2.7.6.5-10 参照）と比較し、95%信頼区間内である場合、各部分集団の成績は全体集団と大きく異ならないとした。また、被験者数がいずれも 10 例以上の部分集団を対象とした。被験者数がいずれも 10 例以上の部分集団は、性別（男性）、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、BMI（18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満）、メタボリックシンドローム合併（あり）、糖尿病（耐糖能障害を含む）合併（なし、あり）、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用（なし、あり）、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用（ストロングスタチン）（なし、あり）、血清 TG（投与前）（250 mg/dL 未満、250 mg/dL 以上 350 mg/dL 未満）および低 HDL-C 血症合併（なし、あり）であり、これらの部分集団を検討した。

MND-2119 2 g 群では、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（ストロングスタチン）併用ありの部分集団において、Week 52 および終了時の血清 TG 変化率（平均値）が、ともに−27.41%であり、Week 52 および終了時の全体集団の両側 95%信頼区間の下限値（−26.61%および−26.55%）を下回った。Week 52 および終了時のその他の部分集団の血清 TG 変化率（平均値）は、いずれも全体集団の両側 95%信頼区間の範囲内であった。

MND-2119 4 g 群では、血清 TG（投与前）が 250 mg/dL 未満の部分集団において、Week 52 および終了時の血清 TG 変化率（平均値）が、それぞれ−10.30%および−9.62%であり、Week 52 および終了時の全体集団の両側 95%信頼区間の上限値（−14.16%および−9.87%）を上回った。また、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用ありの部分集団において、終了時の血清 TG 変化率（平均値）が−9.40%であり、全体集団の両側 95%信頼区間の上限値（−9.87%）を上回った。Week 52 および終了時のその他の部分集団の血清 TG 変化率（平均値）は、いずれも全体集団の両側 95%信頼区間の範囲内であった。

MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群で共通して、血清 TG 変化率の平均値が、全体集団の平均値の両側 95%信頼区間の範囲外となった部分集団はなかった。

なお、MND-2119 4 g 群の HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用ありの部分集団については、24 週間投与時および 52 週間投与時の両方で終了時の血清 TG 変化率（平均値）が全体集団の両側 95%信頼区間の上限値を上回っていたが、MND-2119 4 g 群と同様の結果は、MND-2119 2 g 群では認められず、その他の部分集団においても、24 週間投与時および 52 週間投与時で共通して、血清 TG 変化率（平均値）が、全体集団の平均値の両側 95%信頼区間の範囲外となった部分集団は認められなかった。

以上より、前述の評価対象とした部分集団において、特筆すべき部分集団はないと考えた。

なお、24 週間投与終了時（Week 24 または投与期中止時）の部分集団における結果の比較については 2.7.3.3.3.2 項に示した。

2.5.4.5 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

添付文書の用法・用量の案は、以下の通りとした。

＜用法・用量の案＞

イコサペント酸エチルとして、通常、成人には 1 回 2 g を 1 日 1 回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリド高値の程度により、1 回 4 g、1 日 1 回まで増量できる。

2.5.4.5.1 用法・用量の検討

2.5.4.5.1.1 用法の検討

2.5.4.5.1.1.1 投与回数

健康成人男性を対象とした第 I 相単回・反復投与試験（試験番号 MND2119N12、以下、N12 試験）の結果、MND-2119 2 g の 1 日 1 回（2 g/日）11 日間反復投与時には、エパデール 0.9 g の 1 日 2 回（1.8 g/日）投与時と同等またはそれ以上の血漿中 EPA 濃度が得られること

が示されたことから（2.7.1.3.2 項参照）、1 日 1 回の投与回数にて、高 TG 血症患者を対象とした H21、H31 および H41 試験を実施した。その結果、いずれの試験においても、MND-2119 の投与量に応じた血清 TG 低下作用が認められ、安全性に関する特筆すべき問題は認められなかった。

以上より、高 TG 血症に対する MND-2119 の投与回数は、1 日 1 回とした。

2.5.4.5.1.1.2 食事の影響

健康成人男性を対象とした N12 試験の結果、MND-2119 2 g または 4 g を食事なしの条件下で投与した時の C_{max} は、食事ありの条件で投与した時の 0.66～0.70 倍、$AUC_{0\text{-}72hr}$ は食事ありの条件で投与した時の 0.72～0.74 倍であった（2.7.1.3.1 項参照）。また、食事の有無により、有害事象の発現状況は大きく異ならなかった（2.7.4.1.1.1.1.2.1 項参照）。

健康成人男性を対象とした第 I 相単回投与試験（試験番号 MND2119N11）の結果、エパデール 1.8 g または 3.6 g を食事なしの条件下で投与した時の C_{max} は、食事ありの条件の 0.07～0.15 倍、$AUC_{0\text{-}72hr}$ は、0.10 倍～0.15 倍であり、食事ありの条件と食事なしの条件で大きく異なっていた。これに対し、申請用量ではないものの、MND-2119 1.8 g または 3.6 g を食事なしの条件下で投与した時の C_{max} は食事ありの 0.58～0.94 倍、$AUC_{0\text{-}72hr}$ は 0.66 倍～1.09 倍であった（2.7.1.3.1 項参照）。また、食事の有無により、有害事象の発現状況は大きく異ならなかった（2.7.4.1.1.1.1.1 項参照）。

以上、MND-2119 の 2 g および 4 g における食事の影響について、食事なしの条件で投与した時の C_{max} および $AUC_{0\text{-}72hr}$ は食事ありの条件で投与した時の 0.7 倍程度であり、MND-2119 は、エパデールに比し、食事の影響を受けにくいと考えられた。

一方、MND-2119 の高 TG 血症患者を対象とした検証試験は食直後投与であるエパデールを対照薬として設定する必要があったことから、高 TG 血症患者を対象とした H21、H31 および H41 試験の MND-2119 の用法は、すべて朝食直後投与とした。その結果、いずれの試験においても、食直後投与の安全性について、特筆すべき問題は認められなかった。

以上より、MND-2119 の申請時の用法は、食直後に限定した。

2.5.4.5.1.2 用量の検討

2.5.4.5.1.2.1 用量

健康成人男性を対象とした N12 試験で、食直後に MND-2119 を 0.5 g/日、1 g/日、2 g/日または 4 g/日、エパデール 1.8 g/日を 11 日間反復投与した結果、MND-2119 2 g/日以上の用量で、エパデール 1.8 g/日と同等またはそれ以上の血漿中 EPA 濃度が得られると考えられた（2.7.1.3.2 項参照）。

N12 試験の結果を踏まえ、高 TG 血症患者を対象とした H21 試験で、MND-2119 を 1 g/日、2 g/日および 4 g/日投与し、終了時における投与前からの血清 TG 変化率について重回帰分析を行った結果、統計学的に有意な用量反応関係が認められた。また、MND-2119 2 g/日および 4 g/日の終了時における投与前からの血清 TG 変化率（平均値）は、エパデールの通常

用量 1.8 g/日（エパデール 0.9 g を 1 日 2 回）の終了時における投与前からの血清 TG 変化率（平均値）と同等もしくはそれ以上であった。以上、H21 試験の結果から、高 TG 血症に対する MND-2119 の用量として、2 g/日または 4 g/日が適切と考えられた。

H21 試験の結果を踏まえ、臨床用量の検証を目的として実施した H31 試験の結果、MND-2119 2 g 群のエパデール 1.8 g 群に対する非劣性が検証された。また、閉検定手順に従い実施した MND-2119 2 g 群と MND-2119 4 g 群の比較においては、MND-2119 4 g 群の MND-2119 2 g 群に対する優越性が検証された。以上、H31 試験の結果から、MND-2119 2 g 群のエパデール通常用量 1.8 g 群に対する非劣性が検証されたことから MND-2119 の通常用量として 2 g/日が、MND-2119 4 g 群の MND-2119 2 g 群に対する優越性が検証されたことから、増量用量として 4 g/日が適切と考えられた。

H31 試験の結果を踏まえ、長期投与時の有効性の検討を目的として実施した H41 試験の結果、いずれの群においても、Week 4 から血清 TG の低下が認められ、Week 52 まで血清 TG 低下作用の持続が認められた。

H31 試験において、終了時における投与前からの血清 TG 変化率について、MND-2119 各投与群別に人口統計学的および他の基準値の特性（性別、年齢、BMI、メタボリックシンドローム合併の有無、糖尿病合併の有無、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無、血清 TG（投与前）および低 HDL-C 血症合併の有無）により部分集団解析を実施した。その結果、有効性において、用法・用量の変更を検討しなければならない部分集団は認められなかった。

安全性については、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、特別な患者集団および状況下における安全性を検討し、いずれの試験においても、MND-2119 2 g/日および 4 g/日ともに、特筆すべき問題は認められず、H31 試験においては、MND-2119 2 g/日とエパデール 1.8 g/日、および MND-2119 4 g/日とエパデール 2.7 g/日の安全性は、それぞれ大きく異ならなかった。また、エパデールの添付文書において注意喚起している出血および肝機能障害のリスク、ならびに抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤との併用時のリスクは、MND-2119 2 g/日および 4 g/日ともに、エパデールにおけるリスクを超えるものではないと考えた。

以上より、高 TG 血症に対する MND-2119 の臨床推奨用量は、通常用量として 2 g/日、増量用量として 4 g/日とすることが適切と考えた。

2.5.4.5.1.2.2 用量の単位表記

MND-2119 の用量の単位表記は、以下の理由より、「mg」ではなく、「g」とした。

（1） 既承認エパデールとの相違

既承認のエパデールの 1 回用量は 1 g 未満であり、1 日複数回服用するため、 mg 単位での表記が適切である。しかし、MND-2119 は 1 日 1 回（2 g または 4 g）服用のため、 mg 単位の表記にすると 2000 mg または 4000 mg となり、エパデールの用量の関係で、200 mg や

400 mg といった誤解を生む可能性（1 回に 1 包または 2 包服用しない）が否定できない。エパデールの効能・効果と用法・用量を表 2.5.4-10 に示した。

（2） 医療用医薬品の販売名の取扱い

「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日医薬発第 935 号厚生省医薬安全局長）の「医療用医薬品の販売名の取扱い」では、混乱しないことが明らかな場合にあっては「g」は省略可能であるが、MND-2119 で省略した場合、「2」の単位が「mg」と誤解される恐れがあることから、「g」を付記する必要がある。

（3） 類薬ロトリガ粒状カプセルの販売名

既承認のエパデールと同様に、剤形が軟カプセルの粒状カプセルであるロトリガ粒状カプセルの販売名は、含量を「2 g」と設定している。ロトリガ粒状カプセルの効能・効果と用法・用量を表 2.5.4-10 に示した。

表 2.5.4-9 既承認エパデール製剤の効能・効果と用法・用量

効能・効果	用法・用量
閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善	イコサペント酸エチルとして、通常、成人 1 回 600 mg を 1 日 3 回、毎食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
高脂血症	イコサペント酸エチルとして、通常、成人1回900 mgを1日2回又は1回600 mgを1日3回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリドの異常を呈する場合には、その程度により、1回900 mg、1日3回まで増量できる。

表 2.5.4-10 ロトリガ粒状カプセル 2 g の効能・効果と用法・用量

効能・効果	用法・用量
高脂血症	通常、成人にはオメガ-3脂肪酸エチルとして1回2gを1日1回、食直後に経口投与する。ただし、トリグリセライド高値の程度により1回2 g、1日2回まで増量できる。

2.5.4.6 効果の持続および耐薬性

高 TG 血症患者に対し、MND-2119 を長期投与したときの効果の持続および耐薬性（経時的な効果の減弱）について、血清 TG を評価指標として検討した。その結果、MND-2119 の高 TG 血症患者に対する効果の持続は認められ、耐薬性（経時的な効果の減弱）は認められなかった（2.7.3.2.3.3 項参照）。

2.5.4.7 付録

付表 2.5.4-1 人口統計学的および他の基準値の特性

解析対象集団：FAS

試験		H21試験					H31試験					H41試験		
項目	分類	プラセボ群 (21例)	MND-2119 1 g群 (22例)	MND-2119 2 g群 (21例)	MND-2119 4 g群 (21例)	全体 (85例)	MND-2119 2 g群 (145例)	MND-2119 4 g群 (145例)	エパデール 1.8 g群 (145例)	エパデール 2.7 g群 (145例)	全体 (580例)	MND-2119 2 g群 (60例)	MND-2119 4 g群 (61例)	全体 (121例)
性別														
例数(%)	男性	16 (76.2)	16 (72.7)	13 (61.9)	15 (71.4)	60 (70.6)	120 (82.8)	117 (80.7)	111 (76.6)	102 (70.3)	450 (77.6)	53 (88.3)	51 (83.6)	104 (86.0)
	女性	5 (23.8)	6 (27.3)	8 (38.1)	6 (28.6)	25 (29.4)	25 (17.2)	28 (19.3)	34 (23.4)	43 (29.7)	130 (22.4)	7 (11.7)	10 (16.4)	17 (14.0)
年齢(歳)														
例数		21	22	21	21	85	145	145	145	145	580	60	61	121
平均値		55.4	55.4	52.7	56.5	55.0	56.8	54.9	55.1	54.0	55.2	57.7	56.5	57.1
標準偏差		9.8	8.4	11.2	11.4	10.2	8.9	9.3	10.0	10.8	9.8	9.6	10.1	9.9
例数(%)	65歳未満	17 (81.0)	17 (77.3)	17 (81.0)	15 (71.4)	66 (77.6)	111 (76.6)	121 (83.4)	120 (82.8)	116 (80.0)	468 (80.7)	41 (68.3)	46 (75.4)	87 (71.9)
	65歳以上	4 (19.0)	5 (22.7)	4 (19.0)	6 (28.6)	19 (22.4)	34 (23.4)	24 (16.6)	25 (17.2)	29 (20.0)	112 (19.3)	19 (31.7)	15 (24.6)	34 (28.1)
体重(kg)(Week 0)														
例数		21	22	21	21	85	145	145	145	145	580	60	61	121
平均値		75.65	77.60	74.61	72.89	75.22	75.36	76.49	74.85	75.32	75.51	76.27	75.70	75.98
標準偏差		17.24	14.35	12.03	12.94	14.13	13.10	13.43	12.26	15.59	13.63	12.05	12.48	12.22
BMI(kg/m^2)(Week 0)														
例数		21	22	21	21	85	145	145	145	145	580	60	61	121
平均値		27.65	27.86	27.25	26.19	27.24	26.66	27.25	26.86	27.04	26.95	26.72	26.75	26.73
標準偏差		6.96	4.28	3.56	3.64	4.76	3.96	4.29	3.84	4.34	4.11	3.86	3.26	3.56
ウエスト周囲														
例数		21	22	21	21	85	145	145	145	145	580	60	61	121
平均値		93.50	94.41	94.12	91.40	93.37	92.36	92.90	93.13	93.10	92.87	93.84	93.22	93.52
標準偏差		15.59	9.53	9.92	7.53	10.90	9.58	10.52	9.38	11.14	10.16	8.35	8.85	8.58
メタボリックシンドローム合併の有無														
例数(%)	なし	10 (47.6)	5 (22.7)	8 (38.1)	9 (42.9)	32 (37.6)	49 (33.8)	59 (40.7)	56 (38.6)	54 (37.2)	218 (37.6)	9 (15.0)	20 (32.8)	29 (24.0)
	あり	11 (52.4)	17 (77.3)	13 (61.9)	12 (57.1)	53 (62.4)	96 (66.2)	86 (59.3)	89 (61.4)	91 (62.8)	362 (62.4)	51 (85.0)	41 (67.2)	92 (76.0)
糖尿病合併の有無 [a]														
例数(%)	なし	19 (90.5)	18 (81.8)	19 (90.5)	16 (76.2)	72 (84.7)	101 (69.7)	110 (75.9)	109 (75.2)	107 (73.8)	427 (73.6)	36 (60.0)	41 (67.2)	77 (63.6)
	あり	2 (9.5)	4 (18.2)	2 (9.5)	5 (23.8)	13 (15.3)	44 (30.3)	35 (24.1)	36 (24.8)	38 (26.2)	153 (26.4)	24 (40.0)	20 (32.8)	44 (36.4)
心筋梗塞の有無														
例数(%)	なし	−	−	−	−	−	143 (98.6)	144 (99.3)	144 (99.3)	145 (100.0)	576 (99.3)	57 (95.0)	57 (93.4)	114 (94.2)
	あり	−	−	−	−	−	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.7)	3 (5.0)	4 (6.6)	7 (5.8)
狭心症の有無														
例数(%)	なし	−	−	−	−	−	142 (97.9)	145 (100.0)	145 (100.0)	144 (99.3)	576 (99.3)	58 (96.7)	53 (86.9)	111 (91.7)
	あり	−	−	−	−	−	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	4 (0.7)	2 (3.3)	8 (13.1)	10 (8.3)
冠動脈疾患の有無 [b]														
例数(%)	なし	−	−	−	−	−	141 (97.2)	144 (99.3)	144 (99.3)	144 (99.3)	573 (98.8)	55 (91.7)	51 (83.6)	106 (87.6)
	あり	−	−	−	−	−	4 (2.8)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	7 (1.2)	5 (8.3)	10 (16.4)	15 (12.4)

付表 2.5.4-1 人口統計学的および他の基準値の特性（続き）

解析対象集団：FAS

試験		H21試験					H31試験					H41試験		
項目	分類	プラセボ群	MND-2119 1 g群	MND-2119 2 g群	MND-2119 4 g群	全体	MND-2119 2 g群	MND-2119 4 g群	エバデール 1.8 g群	エバデール 2.7 g群	全体	MND-2119 2 g群	MND-2119 4 g群	全体
		(21例)	(22例)	(21例)	(21例)	(85例)	(145例)	(145例)	(145例)	(145例)	(580例)	(60例)	(61例)	(121例)
血管再開通術の有無														
例数(%)	なし	−	−	−	−	−	142 (97.9)	145 (100.0)	145 (100.0)	144 (99.3)	576 (99.3)	56 (93.3)	53 (86.9)	109 (90.1)
	あり	−	−	−	−	−	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	4 (0.7)	4 (6.7)	8 (13.1)	12 (9.9)
脳梗塞の有無														
例数(%)	なし	−	−	−	−	−	144 (99.3)	140 (96.6)	143 (98.6)	143 (98.6)	570 (98.3)	57 (95.0)	57 (93.4)	114 (94.2)
	あり	−	−	−	−	−	1 (0.7)	5 (3.4)	2 (1.4)	2 (1.4)	10 (1.7)	3 (5.0)	4 (6.6)	7 (5.8)
低HDL-C血症合併の有無[c]														
例数(%)	なし	16 (76.2)	16 (72.7)	13 (61.9)	15 (71.4)	60 (70.6)	108 (74.5)	121 (83.4)	116 (80.0)	117 (80.7)	462 (79.7)	41 (68.3)	45 (73.8)	86 (71.1)
	あり	5 (23.8)	6 (27.3)	8 (38.1)	6 (28.6)	25 (29.4)	37 (25.5)	24 (16.6)	29 (20.0)	28 (19.3)	118 (20.3)	19 (31.7)	16 (26.2)	35 (28.9)
HMG-CoA還元酵素阻害薬併用の有無[d]														
例数(%)	なし	20 (95.2)	19 (86.4)	18 (85.7)	18 (85.7)	75 (88.2)	110 (75.9)	121 (83.4)	115 (79.3)	123 (84.8)	469 (80.9)	44 (73.3)	45 (73.8)	89 (73.6)
	あり	1 (4.8)	3 (13.6)	3 (14.3)	3 (14.3)	10 (11.8)	35 (24.1)	24 (16.6)	30 (20.7)	22 (15.2)	111 (19.1)	16 (26.7)	16 (26.2)	32 (26.4)
	ストロングスタチン[e]	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	11 (18.3)	13 (21.3)	24 (19.8)
	スタンダードスタチン[f]	1 (4.8)	3 (13.6)	3 (14.3)	3 (14.3)	10 (11.8)	35 (24.1)	24 (16.6)	30 (20.7)	22 (15.2)	111 (19.1)	5 (8.3)	3 (4.9)	8 (6.6)
抗凝固薬使用の有無[g]														
例数(%)	なし	21 (100.0)	21 (95.5)	21 (100.0)	21 (100.0)	84 (98.8)	145 (100.0)	145 (100.0)	145 (100.0)	145 (100.0)	580 (100.0)	60 (100.0)	58 (95.1)	118 (97.5)
	あり	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.9)	3 (2.5)
血小板凝集を抑制する薬剤使用の有無[h]														
例数(%)	なし	21 (100.0)	22 (100.0)	21 (100.0)	21 (100.0)	85 (100.0)	137 (94.5)	140 (96.6)	140 (96.6)	141 (97.2)	558 (96.2)	48 (80.0)	43 (70.5)	91 (75.2)
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (5.5)	5 (3.4)	5 (3.4)	4 (2.8)	22 (3.8)	12 (20.0)	18 (29.5)	30 (24.8)
併用注意薬使用の有無[i]														
例数(%)	なし	21 (100.0)	21 (95.5)	21 (100.0)	21 (100.0)	84 (98.8)	137 (94.5)	139 (95.9)	140 (96.6)	141 (97.2)	557 (96.0)	48 (80.0)	42 (68.9)	90 (74.4)
	あり	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	8 (5.5)	6 (4.1)	5 (3.4)	4 (2.8)	23 (4.0)	12 (20.0)	19 (31.1)	31 (25.6)
血清TG(mg/dL)(投与前)[j]														
例数		21	22	21	21	85	145	145	145	145	580	60	61	121
平均値		258.5	248.8	256.3	273.0	259.0	257.3	252.5	252.3	251.1	253.3	280.6	281.1	280.8
標準偏差		61.3	56.1	76.8	94.5	72.7	71.7	72.4	68.1	65.2	69.3	71.4	71.8	71.3
例数(%)	250mg/dL未満	10 (47.6)	13 (59.1)	12 (57.1)	11 (52.4)	46 (54.1)	82 (56.6)	83 (57.2)	83 (57.2)	82 (56.6)	330 (56.9)	24 (40.0)	24 (39.3)	48 (39.7)
	250mg/dL以上 350mg/dL未満	9 (42.9)	9 (40.9)	6 (28.6)	7 (33.3)	31 (36.5)	44 (30.3)	46 (31.7)	46 (31.7)	49 (33.8)	185 (31.9)	27 (45.0)	27 (44.3)	54 (44.6)
	350mg/dL以上	2 (9.5)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (14.3)	8 (9.4)	19 (13.1)	16 (11.0)	16 (11.0)	14 (9.7)	65 (11.2)	9 (15.0)	10 (16.4)	19 (15.7)

付表 2.5.4-1 人口統計学的および他の基準値の特性（続き）

解析対象集団：FAS

試験	H21試験					H31試験					H41試験		
項目 分類	プラセボ群 (21例)	MND-2119 1 g群 (22例)	MND-2119 2 g群 (21例)	MND-2119 4 g群 (21例)	全体 (85例)	MND-2119 2 g群 (145例)	MND-2119 4 g群 (145例)	エパデール 1.8 g群 (145例)	エパデール 2.7 g群 (145例)	全体 (580例)	MND-2119 2 g群 (60例)	MND-2119 4 g群 (61例)	全体 (121例)
血清TC(mg/dL)(投与前)[j]													
例数	21	22	21	21	85	145	145	145	145	580	60	61	121
平均値	229.0	233.0	233.2	238.2	233.3	238.9	239.5	240.2	240.3	239.7	223.9	230.2	227.1
標準偏差	29.6	38.5	33.5	36.4	34.2	37.4	33.9	38.2	35.3	36.1	37.1	38.5	37.8
血清LDL-C(直接法)(mg/dL)(投与前)[j]													
例数	21	22	21	21	85	145	145	145	145	580	60	61	121
平均値	140.1	147.0	146.8	149.1	145.8	148.8	150.0	150.6	150.6	150.0	136.4	141.8	139.1
標準偏差	29.4	34.3	26.7	34.6	31.1	34.7	32.3	34.2	30.9	33.0	35.7	32.4	34.1
血清HDL-C(mg/dL)(投与前)[j]													
例数	21	22	21	21	85	145	145	145	145	580	60	61	121
平均値	50.9	47.9	44.5	46.1	47.3	46.8	48.5	48.0	47.7	47.8	45.4	45.8	45.6
標準偏差	13.4	10.2	8.2	12.5	11.3	9.7	8.7	9.6	10.4	9.6	9.4	8.4	8.9
血清non HDL-C(mg/dL)(投与前)[j]													
例数	21	22	21	21	85	145	145	145	145	580	60	61	121
平均値	178.1	185.1	188.7	192.0	186.0	192.1	191.0	192.1	192.6	191.9	178.4	184.5	181.5
標準偏差	29.0	34.0	30.9	33.7	31.8	36.0	31.9	37.1	32.7	34.4	34.2	35.5	34.8

a：H21 試験は耐糖能障害を含まない。H31 および H41 試験は耐糖能障害を含む

b：「心筋梗塞の有無」と「狭心症の有無」のいずれかが「あり」の場合に「あり」

c：Week −4、Week −2 および Week 0 の測定値の平均値が、40 mg/dL 未満の場合あり、40 mg/dL 以上の場合なし

d：Week −8（H41 試験は Week −4）でスタンダードスタチン（シンバスタチン、プラバスタチンナトリウム、フルバスタチンナトリウム）、ストロングスタチン（アトルバスタチンカルシウム水和物、ピタバスタチンカルシウム水和物、ロスバスタチンカルシウム）のいずれかを併用している場合に「あり」

e：Week −4 でストロングスタチン（アトルバスタチンカルシウム水和物、ピタバスタチンカルシウム水和物、ロスバスタチンカルシウム）のいずれかを併用している場合に「あり」

f：Week −8（H41 試験は Week −4）でスタンダードスタチン（シンバスタチン、プラバスタチンナトリウム、フルバスタチンナトリウム）のいずれかを併用している場合に「あり」

g：前観察期（H41 試験は投与期および後観察期）において抗凝固薬を使用している場合に「あり」

h：前観察期（H41 試験は投与期および後観察期）において血小板凝集を抑制する薬剤を使用している場合に「あり」

i：投与期および後観察期において抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤を使用している場合に「あり」

j：Week −4、Week −2 および Week 0 の測定値の平均値

－：データなし（データなしの理由：心筋梗塞の有無、狭心症の有無、冠動脈疾患の有無、血管再開通術の有無、脳梗塞の有無；H21 試験では「狭心症あるいは心筋梗塞の既往歴または合併がある患者」および「経皮的冠動脈形成術、冠動脈バイパス術を受けたことがある患者」を除外した。ストロングスタチン；H21 および H31 試験では併用禁止薬に設定した）

Source：資料番号 5.3.5.1.1 表 11.2-1～3、資料番号 5.3.5.1.2 表 11.2-1～3、資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-1～3、表 11.2-5、資料番号 5.3.5.3.1 BG200(2)、BG300(2)、BG400(2)、CM202 より作成

付表 2.5.4-2 血清 LDL-C（直接法）の経時推移（H21、H31 および H41 試験）

解析対象集団:FAS

試験			H21試験				H31試験				H41試験			
血清 LDL-C (直接法)	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値
測定値 (mg/dL)	投与前	プラセボ群	21	140.1	29.4	131.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	22	147.0	34.3	150.7	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	146.8	26.7	145.7	145	148.8	34.7	145.7	60	136.4	35.7	131.7
		MND-2119 4 g群	21	149.1	34.6	151.7	145	150.0	32.3	146.7	61	141.8	32.4	149.7
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	145	150.6	34.2	151.3	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	145	150.6	30.9	151.0	－	－	－	－
	Week 4	プラセボ群	21	142.7	21.3	141.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	22	146.5	37.4	151.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	146.3	27.1	144.0	145	146.2	33.5	146.0	60	137.8	38.0	131.5
		MND-2119 4 g群	21	140.9	29.4	140.0	142	145.4	34.1	140.0	60	136.4	36.3	137.5
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	144	149.0	33.5	148.5	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	143	150.3	31.4	147.0	－	－	－	－
	Week 8	プラセボ群	21	150.0	33.5	145.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	22	146.1	38.8	144.5	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	148.3	23.9	151.0	143	147.0	33.9	147.0	57	129.9	36.9	129.0
		MND-2119 4 g群	21	143.1	29.0	146.0	139	145.0	32.5	143.0	59	132.2	36.1	133.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	143	147.4	33.8	148.0	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	140	144.7	32.2	141.5	－	－	－	－
	Week 12	プラセボ群	21	144.7	28.7	142.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	21	144.0	32.7	149.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	144.6	23.0	144.0	143	140.2	31.2	137.0	57	128.6	36.6	129.0
		MND-2119 4 g群	21	146.4	39.3	142.0	136	138.3	31.4	139.5	59	129.6	34.4	130.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	143	142.3	32.4	141.0	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	140	139.4	32.0	136.0	－	－	－	－
	Week 16	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	57	124.7	36.7	121.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	58	126.8	33.5	125.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 20	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	57	124.9	40.7	122.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	57	127.2	32.5	126.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 24	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	57	125.9	38.4	128.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	58	125.5	31.6	128.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－

付表 2.5.4-2 血清 LDL-C（直接法）の経時推移（H21、H31 および H41 試験）（続き）

解析対象集団:FAS

試験			H21試験				H31試験				H41試験			
血清 LDL-C (直接法)	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値
測定値 (mg/dL)	Week 28	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	127.9	35.1	127.5
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	58	134.0	34.3	136.5
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 32	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	131.9	39.2	132.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	58	131.1	36.3	133.5
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 36	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	55	135.5	41.8	135.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	55	137.1	32.3	139.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 40	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	134.8	37.3	134.5
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	55	139.0	35.7	137.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 44	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	135.6	40.0	135.5
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	140.6	33.7	144.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 48	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	54	131.0	37.0	129.5
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	135.9	34.3	137.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 52	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	54	128.4	38.2	130.5
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	54	134.7	35.9	132.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	終了時	プラセボ群	21	144.5	31.6	138.5	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	22	146.5	32.0	152.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	146.7	27.0	148.0	145	142.7	30.6	143.5	60	131.1	37.5	135.5
		MND-2119 4 g群	21	145.3	37.1	146.0	145	139.9	31.0	138.0	61	131.9	35.9	126.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	145	144.5	31.5	141.0	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	145	141.5	30.7	138.0	－	－	－	－

血清 LDL-C（直接法）基準値：65 - 139 mg/dL

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.2.3.2.1.1、資料番号 5.3.5.1.2 14.2.3.2.1.1、資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-5 より作成

付表 2.5.4-3 血清 non HDL-C の経時推移（H21、H31 および H41 試験）

解析対象集団：FAS

試験			H21試験				H31試験				H41試験			
血清non HDL-C	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値
測定値 (mg/dL)	投与前	プラセボ群	21	178.1	29.0	170.3	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	22	185.1	34.0	188.7	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	188.7	30.9	183.3	145	192.1	36.0	188.7	60	178.4	34.2	180.5
		MND-2119 4 g群	21	192.0	33.7	190.0	145	191.0	31.9	187.7	61	184.5	35.5	184.3
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	145	192.1	37.1	191.3	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	145	192.6	32.7	189.7	－	－	－	－
	Week 4	プラセボ群	21	179.8	22.4	181.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	22	184.1	37.1	185.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	185.6	27.1	178.0	145	186.3	36.5	186.0	60	177.6	39.6	185.5
		MND-2119 4 g群	21	175.2	30.3	177.0	142	183.2	35.5	179.0	60	178.2	36.0	175.5
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	144	189.0	37.3	188.0	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	143	188.2	32.8	187.0	－	－	－	－
	Week 8	プラセボ群	21	190.3	29.4	186.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	22	186.6	33.8	189.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	187.6	29.5	183.0	143	187.1	36.5	188.0	57	171.1	37.5	169.0
		MND-2119 4 g群	21	180.1	32.1	187.0	139	180.8	33.2	177.0	59	172.7	35.6	173.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	143	186.1	35.4	183.0	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	140	184.1	33.4	182.5	－	－	－	－
	Week 12	プラセボ群	21	183.4	31.8	185.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	21	184.0	31.1	189.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	183.3	26.6	178.0	143	179.9	33.7	179.0	57	165.6	38.8	162.0
		MND-2119 4 g群	21	181.2	41.9	177.0	136	174.5	31.3	171.5	59	167.2	36.3	164.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	143	182.1	36.6	180.0	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	140	180.0	32.9	178.0	－	－	－	－
	Week 16	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	57	165.0	38.6	165.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	58	166.4	34.5	165.5
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 20	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	57	164.1	40.0	167.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	57	168.2	33.4	169.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 24	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	57	166.0	39.7	167.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	58	165.1	31.8	165.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－

付表 2.5.4-3 血清 non HDL-C の経時推移（H21、H31 および H41 試験）（続き）

解析対象集団：FAS

試験			H21試験				H31試験				H41試験			
血清non HDL-C	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値
測定値 (mg/dL)	Week 28	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	165.6	34.4	168.5
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	58	171.2	36.0	165.5
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 32	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	166.9	40.6	164.5
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	58	168.9	35.7	169.5
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 36	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	55	169.4	42.6	165.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	55	172.9	36.5	172.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 40	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	168.7	40.0	173.5
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	55	175.9	37.0	174.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 44	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	172.9	41.0	179.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	180.0	36.8	181.5
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 48	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	54	169.6	40.4	175.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	175.0	37.1	175.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 52	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	54	167.9	41.8	175.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	54	175.7	40.6	174.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	終了時	プラセボ群	21	183.7	30.4	179.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	22	186.2	31.3	191.5	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	184.2	30.9	179.0	145	182.2	32.7	181.0	60	169.9	40.6	175.5
		MND-2119 4 g群	21	180.4	39.8	179.5	145	176.2	31.1	174.0	61	174.3	39.2	173.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	145	183.1	34.6	180.0	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	145	181.3	32.1	176.5	－	－	－	－

血清 non HDL-C 基準値：設定なし

Source：資料番号 5.35.1.1 14.2.6.2.1.1、資料番号 5.3.5.1.2 14.2.6.2.1.1、資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-11 より作成

付表 2.5.4-4 血清 HDL-C の経時推移（H21、H31 および H41 試験）

解析対象集団：FAS

試験			H21試験				H31試験				H41試験			
血清 HDL-C	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値
測定値 (mg/dL)	投与前	プラセボ群	21	50.9	13.4	48.3	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	22	47.9	10.2	44.3	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	44.5	8.2	43.0	145	46.8	9.7	46.0	60	45.4	9.4	44.5
		MND-2119 4 g群	21	46.1	12.5	44.0	145	48.5	8.7	47.0	61	45.8	8.4	45.3
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	145	48.0	9.6	46.7	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	145	47.7	10.4	45.7	－	－	－	－
	Week 4	プラセボ群	21	53.8	15.4	51.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	22	48.4	11.1	45.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	44.2	8.6	42.0	145	46.3	9.8	44.0	60	44.6	9.8	44.0
		MND-2119 4 g群	21	46.8	13.3	43.0	142	47.5	9.0	46.5	60	43.3	8.9	43.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	144	47.8	10.7	46.0	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	143	47.1	9.9	46.0	－	－	－	－
	Week 8	プラセボ群	21	53.4	15.4	51.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	22	48.5	9.3	48.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	45.6	8.2	46.0	143	46.2	9.8	45.0	57	42.7	9.1	42.0
		MND-2119 4 g群	21	45.0	13.0	44.0	139	46.6	9.0	46.0	59	42.5	9.1	42.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	143	47.2	11.0	46.0	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	140	46.1	10.5	45.0	－	－	－	－
	Week 12	プラセボ群	21	53.5	15.0	51.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	21	48.7	10.2	46.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	44.9	8.5	43.0	143	45.6	10.0	44.0	57	42.8	9.5	42.0
		MND-2119 4 g群	21	47.1	12.3	43.0	136	45.2	9.1	44.0	59	41.4	8.4	42.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	143	45.8	10.5	45.0	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	140	44.6	9.9	43.0	－	－	－	－
	Week 16	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	57	41.9	10.0	41.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	58	41.3	8.6	42.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 20	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	57	43.3	10.3	43.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	57	41.4	7.9	42.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 24	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	57	43.0	9.8	42.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	58	42.1	8.8	41.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－

付表 2.5.4-4 血清 HDL-C の経時推移（H21、H31 および H41 試験）（続き）

解析対象集団：FAS

試験			H21試験				H31試験				H41試験			
血清 HDL-C	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値
測定値 (mg/dL)	Week 28	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	44.3	10.5	42.5
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	58	43.4	8.8	43.5
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 32	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	45.5	10.0	43.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	58	44.3	8.7	45.5
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 36	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	55	46.0	10.4	46.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	55	46.2	8.8	46.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 40	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	47.2	11.2	44.5
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	55	45.5	9.3	46.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 44	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	46.2	10.5	45.5
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	44.3	9.0	43.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 48	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	54	46.2	10.7	44.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	44.4	9.1	44.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 52	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	54	47.3	10.7	46.5
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	54	44.7	9.1	45.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	終了時	プラセボ群	21	53.6	15.0	51.5	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	22	48.6	10.1	44.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	45.4	8.7	44.0	145	45.5	9.7	44.5	60	46.5	10.6	45.0
		MND-2119 4 g群	21	46.3	11.9	43.0	145	45.5	9.2	44.0	61	44.7	8.9	45.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	145	46.3	10.3	45.5	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	145	45.0	9.9	43.5	－	－	－	－

血清 HDL-C 基準値：男性 40 - 85 mg/dL、女性 40 - 95 mg/dL

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.2.5.2.1.1、資料番号 5.3.5.1.2 14.2.5.2.1.1、資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-9 より作成

付表 2.5.4-5 血清 TC の経時推移（H21、H31 および H41 試験）

解析対象集団：FAS

試験			H21試験				H31試験				H41試験			
血清TC	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値
測定値 (mg/dL)	測定値	プラセボ群	21	229.0	29.6	218.7	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	22	233.0	38.5	237.5	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	233.2	33.5	232.3	145	238.9	37.4	237.3	60	223.9	37.1	224.8
		MND-2119 4 g群	21	238.2	36.4	242.3	145	239.5	33.9	234.3	61	230.2	38.5	229.3
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	145	240.2	38.2	239.3	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	145	240.3	35.3	239.0	－	－	－	－
	Week 4	プラセボ群	21	233.6	24.3	228.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	22	232.5	41.0	238.5	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	229.8	29.6	227.0	145	232.6	37.8	234.0	60	222.1	42.4	225.5
		MND-2119 4 g群	21	222.0	35.4	223.0	142	230.7	37.4	223.0	60	221.5	38.2	220.5
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	144	236.8	38.8	237.0	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	143	235.3	35.1	232.0	－	－	－	－
	Week 8	プラセボ群	21	243.7	36.8	241.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	22	235.1	37.4	233.5	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	233.1	31.9	225.0	143	233.2	37.9	236.0	57	213.8	39.0	216.0
		MND-2119 4 g群	21	225.1	35.2	224.0	139	227.4	34.8	222.0	59	215.2	38.1	215.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	143	233.4	36.5	229.0	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	140	230.2	35.6	230.0	－	－	－	－
	Week 12	プラセボ群	21	236.9	34.0	232.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	21	232.7	34.0	236.0	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	228.2	30.1	225.0	143	225.4	34.6	226.0	57	208.4	40.3	207.0
		MND-2119 4 g群	21	228.3	42.7	223.0	136	219.7	34.1	216.0	59	208.5	39.2	208.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	143	228.0	37.9	225.0	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	140	224.6	35.6	220.0	－	－	－	－
	Week 16	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	57	206.9	40.2	211.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	58	207.7	37.2	205.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 20	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	57	207.4	42.4	204.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	57	209.5	35.8	207.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 24	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	57	209.0	41.1	209.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	58	207.2	34.1	211.5
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－

付表 2.5.4-5 血清 TC の経時推移（H21、H31 および H41 試験）（続き）

解析対象集団：FAS

試験			H21試験				H31試験				H41試験			
血清TC	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値	例数	平均値	標準偏差	中央値
測定値 (mg/dL)	Week 28	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	209.8	36.1	210.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	58	214.7	38.5	209.5
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 32	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	212.5	41.1	209.5
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	58	213.2	38.6	211.5
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 36	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	55	215.5	43.2	214.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	55	219.1	38.6	217.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 40	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	215.9	40.1	216.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	55	221.4	40.3	215.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 44	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	219.1	40.4	223.5
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	224.4	39.4	223.5
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 48	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	54	215.8	39.8	219.5
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	56	219.4	39.5	216.5
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	Week 52	プラセボ群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	54	215.2	42.7	214.0
		MND-2119 4 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	54	220.4	42.3	219.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	終了時	プラセボ群	21	237.3	34.6	224.5	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 1 g群	22	234.8	33.9	244.3	－	－	－	－	－	－	－	－
		MND-2119 2 g群	21	229.6	34.3	227.5	145	227.7	33.5	225.5	60	216.3	41.1	214.0
		MND-2119 4 g群	21	226.7	41.6	220.5	145	221.8	33.9	216.5	61	219.0	41.4	218.0
		エパデール1.8 g群	－	－	－	－	145	229.4	35.7	229.0	－	－	－	－
		エパデール2.7 g群	－	－	－	－	145	226.3	34.8	221.5	－	－	－	－

血清 TC 基準値：120 - 219 mg/dL

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.2.2.2.1.1、資料番号 5.3.5.1.2 14.2.2.2.1.1、資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-3 より作成

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験

安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.5-1 および表 2.5.5-2 に示した。

MND-2119 の安全性は、健康成人男性を対象とした第 I 相単回投与試験（試験番号 MND2119N11、以下、N11 試験）および第 I 相単回・反復投与試験（試験番号 MND2119N12、以下、N12 試験）ならびに、高 TG 血症患者を対象とした前期第 II 相試験（試験番号 MND2119H21、以下、H21 試験）、第 III 相試験（試験番号 MND2119H31、以下、H31 試験）および第 III 相長期投与試験（試験番号 MND2119H41、以下、H41 試験）の成績に基づき評価した。

表 2.5.5-1 安全性評価に用いた臨床試験の一覧（健康成人対象試験）

試験名 （実施国） 資料番号 資料区分	開発のフェーズ	治験デザイン	対象	用法・用量 服薬期間	安全性解析対象例数
N11 試験 （日本） 5.3.1.2.1 評価資料	第 I 相	単一施設、 ランダム化、 非盲検、 実薬対照、 II 期 BIBD[a] 試験	健康成人男性	MND-2119 またはエパデール S600： 1 回 1800 mg または 3600 mg を、朝空腹時または朝食直後、第 I 期および第 II 期にそれぞれ単回経口投与	36 例（1800 mg 投与例 24 例、3600 mg 投与例 12 例）[b]
N12 試験 （日本） 5.3.1.2.2 評価資料	第 I 相	単一施設、 ランダム化、 非盲検、 II 期クロスオーバー試験（単回投与）・実薬対照並行群間比較試験（反復投与）	健康成人男性	【単回】 MND-2119： 1 回 0.5 g、1 g、2 g または 4 g を、朝空腹時または朝食直後、第 I 期および第 II 期にそれぞれ単回経口投与 【反復】 MND-2119： 1 回 0.5 g、1 g、2 g または 4 g を 1 日 1 回朝食直後に 11 日間経口投与 エパデール S900： 1 回 900 mg を 1 日 2 回朝夕食直後に 11 日間経口投与	【単回】 32 例（各用量 8 例） 【反復】 40 例（各群 8 例）

a：釣合い型不完備ブロック計画（Balanced Incomplete Block Design）。用量（1800 mg、3600 mg）ごとに、製剤（MND-2119、エパデール S600）および食事（なし、あり）の条件を投与順（I 期、II 期）も考慮し 12 パターン組み合わせた（2.7.6.1.2.1.3 項参照）。1800 mg 投与例では 12 パターンを 2 ブロック、3600 mg 投与例では 12 パターンを 1 ブロック割り付けた。

b：評価においては、各条件における I 期および II 期の延べ投与例数で評価した（2.7.6.1.2.1.3 項参照）。

表 2.5.5-2 安全性評価に用いた臨床試験の一覧（患者対象試験）

試験名 （実施国） 資料番号 資料区分	開発の フェーズ	治験デザイン	対象	用法・用量 服薬期間	安全性解析対象例数
H21 試験 （日本） 5.3.5.1.1 評価資料	前期第 II 相	多施設共同、 ランダム化、 二重盲検、 プラセボ対照、 並行群間比較試験	高 TG 血症患者 [a]	MND-2119： 1 回 1 g、2 g または 4 g を 1 日 1 回朝食直後に 12 週間経口投与 プラセボ： 1 日 1 回朝食直後に 12 週間経口投与	85 例（1 g 群 22 例、他 各 群 21 例）
H31 試験 （日本） 5.3.5.1.2 評価資料	第 III 相	多施設共同、 ランダム化、 二重盲検、 実薬対照、 並行群間比較試験	高 TG 血症患者 [a]	MND-2119： 1 回 2 g または 4 g を 1 日 1 回朝食直後に 12 週間経口投与 エパデールカプセル 300： 1 回 900 mg を 1 日 2 回朝夕食直後または 1 日 3 回毎食直後に 12 週間経口投与	580 例（各群 145 例）
H41 試験 （日本） 5.3.5.2.2 評価資料	第 III 相	多施設共同、 ランダム化、 非盲検、 並行群間比較試験	高 TG 血症患者 [a]	MND-2119： 1 回 2 g または 4 g を 1 日 1 回朝食直後に 52 週間経口投与	122 例（各群 61 例）

a：空腹時の血清 TG 値が 150 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満であり、生活習慣の改善指導を受けている患者を対象とした。

高 TG 血症患者における安全性は、H21 試験、H31 試験および H41 試験の成績に基づき評価した。特別な患者集団および状況下における安全性は、食事の影響を除き、H21 試験、H31 試験および H41 試験の部分集団の成績に基づき評価した。食事の影響については、健康成人を対象とした N11 試験および N12 試験の成績に基づき評価した（2.7.4.1.1.1.1.1 項および 2.7.4.1.1.1.1.2 項参照）。

2.5.5.2 高 TG 血症患者を対象とした試験における安全性のまとめ

2.5.5.2.1 全般的な曝露状況

治験薬の服薬期間（平均値±標準偏差）は、H21 試験全体では 83.6 ± 3.3 日、H31 試験全体では 82.8 ± 8.0 日、H41 試験全体では 343.0 ± 76.1 日であった。

いずれの試験においても、治験薬の服薬期間は投与群間で大きく異ならなかった。また、いずれの試験においても、高い服薬遵守率であった（平均値：98.99%以上、中央値：100.00%）（2.7.4.1.2 項参照）。

2.5.5.2.2 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

各試験における人口統計学的特性および他の基準値の特性を 2.5.4.7 項の付表 2.5.4-1※に示した。なお、付表 2.5.4-1 は FAS を対象とした解析結果であるものの、H21 試験および H31 試験では、FAS と安全性解析対象集団は同一であった。H41 試験では、FAS と安全性解析対象集団は同一ではなかったものの、安全性解析対象集団は FAS に比し 1 例（MND-2119 2 g 群）多かったのみであり、この 1 例の特性は、FAS における MND-2119 2 g 群の特性と大きく異ならず外れ値ではなかったため、両集団の特性は同様であった。

※：以下の項目について示した。
性別、年齢、体重、BMI、ウエスト周囲、メタボリックシンドロームおよび糖尿病合併の有無、心筋梗塞、狭心症、冠動脈疾患、血管再開通術および脳梗塞の有無、低 HDL-C 血症合併の有無、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無（スタンダードスタチン、ストロングスタチンの内訳含む）、抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤（併用注意薬）の併用の有無、投与前の各脂質パラメーター（mg/dL）（血清 TG、血清 TC、血清 LDL-C（直接法）、血清 HDL-C、血清 non HDL-C）

人口統計学的特性および他の基準値の特性を試験間で比較すると、H21 試験では「狭心症あるいは心筋梗塞の既往歴または合併がある患者」および「経皮的冠動脈形成術、冠動脈バイパス術を受けたことがある患者」を除外したことより、これらの冠動脈疾患合併例は含まれなかった。一方、H31 試験および H41 試験では、冠動脈疾患合併例が少ないものの含まれており、その割合は、H31 試験に比し H41 試験で高かった（H31 試験全体：1.2%［7 例］、H41 試験全体：12.4%［15 例］）。

抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤（併用注意薬）の併用例は、3 試験ともに、少ないものの含まれており、その割合は、H41 試験が最も高かった（H21 試験全体：1.2%［1 例］、H31 試験全体：4.0%［23 例］、H41 試験全体：25.6%［31 例］）。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用割合も、H41 試験が最も高く（H21 試験全体：11.8%［10 例］、H31 試験全体：19.1%［111 例］、H41 試験全体：26.4%［32 例］）、ストロングスタチン（アトルバスタチンカルシウム水和物、ピタバスタチンカルシウム水和物、ロスバスタチンカルシウム）の併用例は、治験実施計画書で併用を許容した H41 試験のみに含まれた（H41 試験全体：19.8%［24 例］）。

各試験における HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用実績は 2.7.4.1.3 項の表 2.7.4-16～表 2.7.4-18 に示した。また、抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤の併用実績は 2.7.4.1.3 項の表 2.7.4-19～表 2.7.4-21 に示した。

MND-2119 とこれらの薬剤との併用時の安全性は、2.5.5.2.6.3.1 項および 2.5.5.2.6.3.2 項において評価した。

2.5.5.2.3 有害事象

2.5.5.2.3.1 有害事象の簡潔な要約

2.5.5.2.3.1.1 短期投与試験（H21 試験および H31 試験）

H21 試験における有害事象の簡潔な要約を表 2.5.5-3 に示した。

H21 試験において、有害事象の発現率は、プラセボ群、MND-2119 1 g 群、2 g 群および 4 g 群で大きく異ならなかった。副作用については、発現例が MND-2119 2 g 群で 1 例（4.8%）および MND-2119 4 g 群で 2 例（9.5%）と少なかった。

死亡、重篤な有害事象および重度の有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、MND-2119 1 g 群で 1 例（4.5%、糖尿病）に認められ、プラセボ群、MND-2119 2 g 群および 4 g 群では認められなかった（2.5.5.2.3.5.1.1 項参照）。

出血関連有害事象は認められなかった。

表 2.5.5-3 有害事象の簡潔な要約（投与期および後観察期）（H21 試験）

	プラセボ群 (21例)		MND-2119 1 g群 (22例)		MND-2119 2 g群 (21例)		MND-2119 4 g群 (21例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
有害事象	9	(42.9)	9	(40.9)	9	(42.9)	10	(47.6)
副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	2	(9.5)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡を除く重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
重度の有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
出血関連有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.3.1.1.1(1)および 14.3.2.5.1 より作成

H31 試験における有害事象の簡潔な要約を表 2.5.5-4 に示した。

H31 試験において、有害事象および副作用の発現率は、MND-2119 2 g 群とエパデール 1.8 g 群、MND-2119 4 g 群とエパデール 2.7 g 群で、それぞれ大きく異ならなかった。

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、MND-2119 4 g 群で 2 例（1.4%、穿孔性虫垂炎および憩室穿孔 1 例ずつ）、エパデール 1.8 g 群で 1 例（0.7%、結腸癌）およびエパデール 2.7 g 群で 1 例（0.7%、腎癌）に認められ、MND-2119 2 g 群では認められなかった（2.5.5.2.3.4.1 項参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、MND-2119 4 g 群で 3 例（2.1%、鼻出血、穿孔性虫垂炎および憩室穿孔 1 例ずつ）、エパデール 1.8 g 群で 1 例（0.7%、発疹および口腔粘膜剥脱）およびエパデール 2.7 g 群で 3 例（2.1%、外傷性難聴、糖尿病および腎癌 1 例ずつ）に認められ、MND-2119 2 g 群では認められなかった。MND-2119 4 g 群の 3 例中 2 例およびエパデール 2.7 g 群の 3 例中 1 例は、重篤な有害事象であった（2.5.5.2.3.5.1.1 項参照）。

重度の有害事象は、MND-2119 4 g 群で 2 例（1.4%、穿孔性虫垂炎および憩室穿孔 1 例ずつ）およびエパデール 2.7 g 群で 1 例（0.7%、腎癌）に認められ、MND-2119 2 g 群およびエパデール 1.8 g 群では認められなかった。これらはいずれも重篤な有害事象であった（2.5.5.2.3.5.2.1 項参照）。

出血関連有害事象は、MND-2119 2 g 群で 6 例（4.1%、挫傷 3 例、鼻出血 2 例、歯肉出血 1 例）、MND-2119 4 g 群で 4 例（2.8%、鼻出血 2 例、挫傷および不正子宮出血 1 例ずつ）、エパデール 1.8 g 群で 2 例（1.4%、挫傷および月経過多 1 例ずつ）およびエパデール 2.7 g 群で 5 例（3.4%、挫傷および血尿 2 例ずつ、出血性素因 1 例）に認められた（2.5.5.2.3.6.2 項参照）。

表 2.5.5-4 有害事象の簡潔な要約（投与期および後観察期）（H31 試験）

	MND-2119 2 g群 (145例)		MND-2119 4 g群 (145例)		エパデール1.8 g群 (145例)		エパデール2.7 g群 (145例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
有害事象	55	(37.9)	49	(33.8)	62	(42.8)	63	(43.4)
副作用	13	(9.0)	15	(10.3)	11	(7.6)	13	(9.0)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡を除く重篤な有害事象	0	(0.0)	2	(1.4)	1	(0.7)	1	(0.7)
投与中止に至った有害事象	0	(0.0)	3	(2.1)	1	(0.7)	3	(2.1)
重度の有害事象	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
出血関連有害事象	6	(4.1)	4	(2.8)	2	(1.4)	5	(3.4)

Source：資料番号 5.3.5.1.2 14.3.1.1.1(1)を改変

2.5.5.2.3.1.2 長期投与試験（H41 試験）

H41 試験における有害事象の簡潔な要約を表 2.5.5-5 に示した。

H41 試験において、有害事象および副作用の発現率は、MND-2119 2 g 群と MND-2119 4 g 群で大きく異ならなかった。

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、MND-2119 2 g 群で 1 例（1.6%、前立腺癌）および MND-2119 4 g 群で 4 例（6.6%、心房細動、尿管結石症、頚動脈血栓症および憩室炎 1 例ずつ）に認められた（2.5.5.2.3.4.2 項参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、MND-2119 2 g 群で 2 例（3.3%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加および胃腸障害 1 例ずつ）および MND-2119 4 g 群で 1 例（1.6%、肝酵素上昇）に認められた（2.5.5.2.3.5.1.2 項参照）。

重度の有害事象は認められなかった。

出血関連有害事象は、MND-2119 2 g 群で 3 例（4.9%、痔出血 2 例、挫傷 1 例）および MND-2119 4 g 群で 1 例（1.6%、挫傷）に認められた（2.5.5.2.3.6.2 項参照）。

表 2.5.5-5 有害事象の簡潔な要約（投与期および後観察期）（H41 試験）

	MND-2119 2 g群 (61例)		MND-2119 4 g群 (61例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
有害事象	43	(70.5)	38	(62.3)
副作用	6	(9.8)	5	(8.2)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡を除く重篤な有害事象	1	(1.6)	4	(6.6)
投与中止に至った有害事象	2	(3.3)	1	(1.6)
重度の有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)
出血関連有害事象	3	(4.9)	1	(1.6)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.1.1(1)を改変

2.5.5.2.3.2 比較的よく見られる有害事象

2.5.5.2.3.2.1 短期投与試験（H21 試験および H31 試験）

H21 試験において、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象を表 2.5.5-6 に示した。

H21 試験において、いずれの群においても最もよく認められた有害事象は、上咽頭炎であった（プラセボ群：19.0%［4 例］、MND-2119 1 g 群：13.6%［3 例］、MND-2119 2 g 群：9.5%［2 例］、MND-2119 4 g 群：23.8%［5 例］）。その他の有害事象については、いずれの群においても発現例が 2 例（9.5%）以下と少なかった。上咽頭炎は、いずれも治験薬との因果関係が否定され、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 2.5.5-6 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（投与期および後観察期）（H21 試験）

PT(基本語)	有害事象							
	プラセボ群		MND-2119 1 g群		MND-2119 2 g群		MND-2119 4 g群	
	(21例)		(22例)		(21例)		(21例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体	9	(42.9)	9	(40.9)	9	(42.9)	10	(47.6)
上咽頭炎	4	(19.0)	3	(13.6)	2	(9.5)	5	(23.8)
頭痛	0	(0.0)	1	(4.5)	2	(9.5)	0	(0.0)
腹部膨満	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(9.5)	0	(0.0)
上気道感染	2	(9.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.3.1.3.1(1)を改変

H31 試験において、いずれかの群で 2%（3 例）以上に認められた有害事象を表 2.5.5-7 に、同副作用を表 2.5.5-8 に示した。

H31 試験において、いずれの群においても最もよく認められた有害事象は、H21 試験と同様に、上咽頭炎であった（MND-2119 2 g 群：15.2%［22 例］、MND-2119 4 g 群：6.2%［9 例］、エパデール 1.8 g 群：14.5%［21 例］、エパデール 2.7 g 群：8.3%［12 例］）。その他の有害事象については、いずれの群においても発現例が 5 例（3.4%）以下と少なかった。上咽頭炎は、H21 試験と同様に、いずれも治験薬との因果関係が否定され、いずれかの群で 2%以上に認められた副作用は、下痢のみであった。

下痢の副作用は、MND-2119 2 g 群で 1 例（0.7%）、MND-2119 4 g 群で 2 例（1.4%）、エパデール 1.8 g 群で 1 例（0.7%）およびエパデール 2.7 g 群で 3 例（2.1%）に認められた。いずれも非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。

表 2.5.5-7 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（投与期および後観察期）（H31 試験）

PT(基本語)	有害事象							
	MND-2119 2 g群 (145例)		MND-2119 4 g群 (145例)		エパデール 1.8 g群 (145例)		エパデール 2.7 g群 (145例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	55	(37.9)	49	(33.8)	62	(42.8)	63	(43.4)
上咽頭炎	22	(15.2)	9	(6.2)	21	(14.5)	12	(8.3)
背部痛	1	(0.7)	4	(2.8)	0	(0.0)	5	(3.4)
下痢	1	(0.7)	4	(2.8)	1	(0.7)	4	(2.8)
湿疹	0	(0.0)	3	(2.1)	1	(0.7)	1	(0.7)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	3	(2.1)	1	(0.7)	0	(0.0)
挫傷	3	(2.1)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.4)
齲歯	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	3	(2.1)
上気道感染	1	(0.7)	1	(0.7)	4	(2.8)	1	(0.7)
頭痛	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(2.1)	2	(1.4)
アレルギー性鼻炎	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)	4	(2.8)
咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	4	(2.8)

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1

Source：資料番号 5.3.5.1.2 14.3.1.3.1(1)を改変

表 2.5.5-8 いずれかの群で 2%以上に認められた副作用（投与期および後観察期）（H31 試験）

PT(基本語)	副作用							
	MND-2119 2 g群 (145例)		MND-2119 4 g群 (145例)		エパデール 1.8 g群 (145例)		エパデール 2.7 g群 (145例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	13	(9.0)	15	(10.3)	11	(7.6)	13	(9.0)
下痢	1	(0.7)	2	(1.4)	1	(0.7)	3	(2.1)

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1

Source：資料番号 5.3.5.1.2 14.3.1.3.1(2)を改変

2.5.5.2.3.2.2 長期投与試験（H41 試験）

H41 試験において、いずれかの群で 2%（2 例）以上に認められた有害事象を表 2.5.5-9 に、同副作用を表 2.5.5-10 に示した。

H41 試験において、最もよく認められた有害事象は、MND-2119 2 g 群では背部痛（8.2%［5 例］）、MND-2119 4 g 群では関節痛（6.6%［4 例］）であった。その他の有害事象については、いずれの群においても発現例が 3 例（4.9%）以下と少なかった。背部痛および関節痛は、いずれも治験薬との因果関係が否定され、いずれかの群で 2%以上に認められた副作用は、軟便および下痢であった。

軟便の副作用は、MND-2119 2 g 群で 1 例（1.6%）および MND-2119 4 g 群で 2 例（3.3%）、下痢の副作用は、MND-2119 2 g 群で 2 例（3.3%）および MND-2119 4 g 群で 1 例（1.6%）に認められた。いずれも非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。

表 2.5.5-9 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（投与期および後観察期）（H41 試験）

PT(基本語)	有害事象			
	MND-2119 2 g群 (61例)		MND-2119 4 g群 (61例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	43	(70.5)	38	(62.3)
関節痛	2	(3.3)	4	(6.6)
椎間板突出	2	(3.3)	3	(4.9)
齲歯	1	(1.6)	3	(4.9)
背部痛	5	(8.2)	2	(3.3)
下痢	3	(4.9)	2	(3.3)
接触皮膚炎	2	(3.3)	2	(3.3)
湿疹	2	(3.3)	2	(3.3)
脂肪肝	2	(3.3)	2	(3.3)
慢性胃炎	1	(1.6)	2	(3.3)
浮動性めまい	1	(1.6)	2	(3.3)
胃腸炎	1	(1.6)	2	(3.3)
外耳炎	1	(1.6)	2	(3.3)
咽頭炎	1	(1.6)	2	(3.3)
軟便	1	(1.6)	2	(3.3)
心房細動	0	(0.0)	2	(3.3)
憩室炎	0	(0.0)	2	(3.3)
靭帯捻挫	0	(0.0)	2	(3.3)
尿管結石症	0	(0.0)	2	(3.3)
上咽頭炎	3	(4.9)	1	(1.6)
関節周囲炎	3	(4.9)	1	(1.6)
上気道の炎症	3	(4.9)	1	(1.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(3.3)	1	(1.6)
胃食道逆流性疾患	2	(3.3)	1	(1.6)
大腸ポリープ	2	(3.3)	1	(1.6)
便秘	3	(4.9)	0	(0.0)
腹部膨満	2	(3.3)	0	(0.0)
感覚鈍麻	2	(3.3)	0	(0.0)
腰部脊柱管狭窄症	2	(3.3)	0	(0.0)
頚部痛	2	(3.3)	0	(0.0)
口内炎	2	(3.3)	0	(0.0)
弾発指	2	(3.3)	0	(0.0)
痔出血	2	(3.3)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver23.1
Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.7.1(1)を改変

表 2.5.5-10 いずれかの群で 2%以上に認められた副作用（投与期および後観察期）（H41 試験）

PT(基本語)	副作用			
	MND-2119 2 g群 (61例)		MND-2119 4 g群 (61例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	6	(9.8)	5	(8.2)
軟便	1	(1.6)	2	(3.3)
下痢	2	(3.3)	1	(1.6)

用語辞書：MedDRA/J Ver23.1
Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.7.1(2)を改変

H41 試験で認められた有害事象について、治験薬の投与開始から 12 週ごとに期間を区切り、初発の発現時期を検討した。各期間（～12 週、12 週超～24 週、24 週超～36 週、36 週超～48 週および 48 週超～）における初発の有害事象全体の発現率は、MND-2119 2 g 群ではそれぞれ 39.3%（24/61 例）、12.1%（7/58 例）、10.7%（6/56 例）、10.7%（6/56 例）および 0.0%（0/55 例）、MND-2119 4 g 群ではそれぞれ 29.5%（18/61 例）、18.6%（11/59 例）、8.6%（5/58 例）、5.3%（3/57 例）および 1.8%（1/56 例）であった。各期間の発現率を比較すると、両群ともに、12 週までの発現率が最も高く、12 週ごとの期間区分の後半で発現率が増加するような傾向は認められなかった（2.7.4.7 項の付表 2.7.4-3 参照）。

2.5.5.2.3.3 死亡

死亡例は認められなかった。

2.5.5.2.3.4 重篤な有害事象

2.5.5.2.3.4.1 短期投与試験（H21 試験および H31 試験）

H21 試験において、重篤な有害事象は認められなかった。

H31 試験における重篤な有害事象の一覧を表 2.5.5-11 に示した。

H31 試験において、重篤な有害事象は、MND-2119 4 g 群で 2 例（穿孔性虫垂炎および憩室穿孔 1 例ずつ）、エパデール 1.8 g 群で 1 例（結腸癌）およびエパデール 2.7 g 群で 1 例（腎癌）に認められた。エパデール 1.8 g 群の結腸癌は、軽度で治験薬の投与を継続したものの、その他の 3 例は、いずれも重度で治験薬の投与中止に至った。MND-2119 4 g 群の憩室穿孔は、副作用と判断された。転帰は、エパデール 2.7 g 群の腎癌は未回復、その他の 3 例は回復であった。

表 2.5.5-11 重篤な有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H31 試験）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	PT(基本語)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置[c]	転帰
MND-2119 4 g群	2192	女性	58	穿孔性虫垂炎(急性穿孔性虫垂炎)	83	17	否定できる	重度	重篤	中止(再投与なし)	あり	回復
	2248	女性	74	憩室穿孔(大腸憩室穿孔)	13	37	否定できない	重度	重篤	中止(再投与なし)	あり	回復
エパデール 1.8 g群	1323	男性	64	結腸癌(上行結腸癌)	42	34	否定できる	軽度	重篤	不変	あり	回復
エパデール 2.7 g群	2445	男性	44	腎癌(左腎癌の疑い)	12	83	否定できる	重度	重篤	中止(再投与なし)	なし	未回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1

a：有害事象発現日 - 投与開始日 + 1

b：有害事象回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1

c：併用薬剤・併用治療法を指す

Source：資料番号 5.3.7.3.2 14.3.2.2.1 を改変

MND-2119 4 g 群で認められた穿孔性虫垂炎および憩室穿孔について、以下に詳述した。

■ 穿孔性虫垂炎（MND-2119 4 g 群、被験者番号 2192）

穿孔性虫垂炎は、治験薬投与 83 日目に発現し、嘔吐、下痢および腹痛を呈した。発現から 5 日目においても症状が改善せず、腹腔鏡下切除術のため当日入院したことより、重篤な有害事象と判断された。術後出血への影響等、被験者の安全を考慮し、治験薬の投与中止が判断された。腹腔鏡下切除術のち、転帰は回復であった。本事象と治験薬との因果関係については、「細菌感染による影響とし、治験薬との因果関係は否定できる」と判断された。

■ 憩室穿孔（MND-2119 4 g 群、被験者番号 2248）

憩室穿孔は、治験薬投与 13 日目に発現し、嘔吐および食欲不振を呈した。発現から 4 日目には、嘔吐はないものの食欲不振が続いており、みぞおち周辺が痛む状況であった。臨床検査結果は、白血球数 12700 /μL（基準値範囲：3500～9100 /μL）、CRP 7.0 mg/dL（基準値範囲：0.00～0.3 mg/dL）であり、炎症所見が認められた。発現から 6 日目においても症状は改善せず、被験者の希望により、治験薬の投与中止が判断された。臨床検査結果は、白血球数 10900/μL、CRP 7.0 mg/dL であった。入院加療および精査が必要と判断され、当日入院したことより、重篤な有害事象と判断された。上部内視鏡検査で十二指腸潰瘍の痕跡が認められなかったこと、および大腸内視鏡検査で大腸憩室が認められたことより、本事象は、大腸憩室穿孔（医師記載名）と判断された。保存的治療（プロトンポンプ阻害薬等）により、転帰は回復であった。本事象と治験薬との因果関係については、「大腸憩室に便が入り込むことで炎症を引き起こし穿孔へと至るが、胆汁で分解された治験薬成分が小腸で吸収しきれずに便と一緒に憩室へ入り込み炎症や穿孔を起こす一因になったことは否定できない」と判断された。

2.5.5.2.3.4.2 長期投与試験（H41 試験）

H41 試験における重篤な有害事象の一覧を表 2.5.5-12 に示した。

H41 試験において、重篤な有害事象は、MND-2119 2 g 群で 1 例（前立腺癌）および MND-2119 4 g 群で 4 例（心房細動、尿管結石症、頚動脈血栓症および憩室炎 1 例ずつ）に認められた。MND-2119 4 g 群の心房細動は軽度、その他は中等度であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。いずれも治験薬の投与中止には至らず、転帰は、MND-2119 2 g 群の前立腺癌は未回復、その他は回復または軽快であった。

表 2.5.5-12 重篤な有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H41 試験）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	PT(基本語)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置[c]	転帰
MND-2119 2 g群	1151	男性	70	前立腺癌(前立腺癌)	228	159	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	未回復
MND-2119 4 g群	1013	男性	72	心房細動(心房細動)	126	141	関連なし	軽度	重篤	不変	あり	回復
	1097	男性	61	尿管結石症(左尿管結石)	137	330	関連なし	中等度	重篤	中断(一時休薬)	あり	軽快
	1102	男性	66	頚動脈血栓症(左内頸動脈血栓症)	209	54	関連なし	中等度	重篤	不変	あり	回復
	1167	男性	63	憩室炎(上行結腸憩室炎)	260	71	関連なし	中等度	重篤	中断(一時休薬)	あり	回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1
a：有害事象発現日 - 投与開始日 ＋1
b：有害事象回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 ＋1
c：併用薬剤・併用治療法を指す
Source：資料番号 5.3.7.3.3 14.3.2.2.1 を改変

H41 試験で認められた重篤な有害事象について、以下に詳述した。

■ 前立腺癌（MND-2119 2 g 群、被験者番号 1151）

本被験者では、治験薬投与 228 日目（本事象発現日）から頻尿の症状が認められ、治験実施医療機関において PSA（基準値範囲：0.00～4.00 ng/mL）を測定したところ、281 ng/ml と高値であったため、他院泌尿器科が紹介された。他院泌尿器科での PSA 検査値も高値（231.445 ng/ml）であり、生検の結果、前立腺癌と診断されたことより、重篤な有害事象と判断された。悪性度はグリソンスコア 9、骨盤内リンパ節に転移あり、遠隔転移はないことが確認された。本事象と治験薬との因果関係については、「治験開始からの時間経過を考慮すると治験薬投与開始後に悪性腫瘍が発生し、PSA 値が高値となるまで進行したとは考えにくいことから因果関係なし」と判断された。治験薬の投与中止には至らず、前立腺癌治療剤（ビカルタミド）等により治療された。後観察期終了後 12 週まで追跡調査を実施し、転帰は未回復であったものの、治験薬との因果関係は否定され、状態が安定していることから、追跡調査を終了した。

■ 心房細動（MND-2119 4 g 群、被験者番号 1013）

本被験者では、治験薬投与 16 週時の規定来院時（治験薬投与 126 日目、本事象発現日）の心電図検査にて、心房細動の所見が認められた。自覚症状はなかったものの、将来的に重症化する可能性を考慮し、根治術が治療選択肢のひとつとして提案された。その後、被験者の希望により、心房細動に対するカテーテルアブレーションの実施が決まり、手術のため治験薬投与 192 日目に入院したことより、本事象は重篤な有害事象と判断された。治験薬の投与中止には至らず、術後、治験薬投与 36 週時の規定来院時（治験薬投与 266 日目）の心電図検査にて心房細動の所見が認められなかったことより、転帰は回復と判断された。本事象と治験薬との因果関係については、「合併症（高血圧、陳旧性心筋梗塞）および加齢によって当該事象は発現したと考えられるため、因果関係はなし」と判断された。

■ 尿管結石症（MND-2119 4 g 群、被験者番号 1097）

本被験者は高尿酸血症を合併していた。前観察期の臨床検査にて、尿潜血 3+が認められたため、治験薬投与 11 日目に膀胱の超音波検査を実施したところ、左腎盂・尿管拡張の所見が認められ、尿細胞診の結果はクラス 2 であった。精査のため治験薬投与 25 日目に腹部骨盤部造影 CT 検査を実施したところ、両腎結石および左尿管結石が認められた。結石の状態を踏まえ、これらは治験薬投与開始前からあったとされ、合併症と判断された。また、前観察期の尿潜血 3+は、これらに関連するとされた。フォローのため、3 ヵ月後（投与期開始 137 日目、本事象発現日）に腹部骨盤部造影 CT 検査を再実施したところ、左尿管結石および左水腎症が認められた。これらはいずれも有害事象と判断され、このうち左尿管結石は、左腎結石が排泄の過程で尿管へ下降したものであり、前述の合併症と判断された両腎結石に起因した事象と判断された。その後、治験薬投与 158 日目の腹部骨盤部単純 CT 検査においても左尿管結石の位置に変化が認められず、他院にて結石破砕術を実施することとなり、手術のため治験薬投与 214 日目に入院したことより、本事象は重篤な有害事象と判断された。治験薬の投与は一時中断したものの、術後再開し、中止には至らなかった。本事象と治験薬との因果関係については、「合併症である両腎結石の自然排泄の過程に伴い発現したものであり、治験薬の薬理作用機序、治験手順からも、因果関係はなし」と判断された。術後、レントゲン撮影により、結石は小さくなったものの同じ部位に残存していることが確認された。その後の経過観察において結石の大きさに変化はなく、位置は 2cm 程下降したものの、観察を重ねても自然排石の見込みはなかったため、前回入院した他院の担当医師の勧めにより、治験終了後に再手術を実施することとなった。再手術の実施について、治験責任医師の見解は、「治療方針の選択肢のひとつであり、状態が悪化したことによる加療指示ではないと考えられる」であった。本事象に対しては後観察期終了後 12 週まで追跡調査を実施し、「今後は、被験者と他院の専門医との間で、治療方針を十分協議をして決めていくことで差し支えはない」とされ、疼痛などの被験者の自覚症状はなく状態が安定していること、および治験薬との因果関係は否定されていることから、追跡調査を終了した。本事象の転帰は軽快と判断された。

■ 頚動脈血栓症（MND-2119 4 g 群、被験者番号 1102）

本被験者は、治験薬投与開始 3 年前に右頚動脈内膜剥離術が実施され、左頚動脈についても経過を見つつ手術することを検討していた。治験薬投与 209 日目（本事象発現日）に他院にて実施した定期検査（エコー検査）の結果とこれまでの経過/経緯を踏まえ、他院の担当医師と被験者が協議し、左頸動脈内膜剥離術の実施が決まった。手術のため治験薬投与 248 日目に入院したことより、本事象は重篤な有害事象と判断された。治験薬の投与中止には至らず、術後、経過に問題なく退院したことより、転帰は回復と判断された。本事象と治験薬との因果関係については、入院手術に至った前述の背景を踏まえ、「内頚動脈の所見そのものは、治験参加前より存在していることを確認しており、明らかな悪化傾向を確認できていないこと、加えて、本治験薬の薬理学的特徴から考えても、因果関係はない」と判断された。

■ 憩室炎（MND-2119 4 g 群、被験者番号 1167）

本被験者では、治験薬投与 260 日目（本事象発現日）に腹部の張り等の自覚症状が、治験薬投与 271 日目には 38.0°C の発熱が認められた。通常診療があった治験薬投与 274 日目においても発熱は持続していた。また、CRP（基準値：0）は 20 超、白血球数（基準値範囲：3900～9700/μL）は l1300/μL と高値であり、右下腹部の圧痛も認められた。これらの症状および臨床検査結果を踏まえ、画像診断等の精査のため他院に入院したことより、本事象は重篤な有害事象と判断された。入院後、他院からの報告書に基づき、本事象は上行結腸憩室炎（医師記載名）と判断された。治験薬に対する処置としては、一時中断（休薬）が判断されたものの、入院時の臨床検査にて肝・胆道系酵素上昇が認められ、これにより中止に至った（2.5.5.2.3.5.1.2 項参照）。カルバペネム系抗生物質製剤等により治療され、退院後の大腸内視鏡検査の結果より、転帰は回復と判断された。本事象と治験薬との因果関係については、「憩室そのものについては形成されるまでには数年単位の時間を要すると考えられ、治験薬投与期間から考えても、突然発現したものとは考えにくく、治験開始前から存在していたと考えられる。憩室が治験開始前から存在していたと考えられること、その憩室の炎症は腸内細菌等が偶発的に入り込み発現したものと考えられること、加えて、治験薬の薬理学的性質から可能性のある出血や出血の助長なども見受けられないことからも、関連性はないものと考えられる」と判断された。

2.5.5.2.3.5 重要な有害事象

本 2.5.5.2.3.5 項では、治験薬の投与中止に至った有害事象（2.5.5.2.3.5.1 項）および重度の有害事象（2.5.5.2.3.5.2 項）について分析した。

2.5.5.2.3.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.5.5.2.3.5.1.1 短期投与試験（H21 試験および H31 試験）

H21 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.5.5-13 に示した。

H21 試験において、治験薬の投与中止に至った有害事象は、MND-2119 1 g 群で 1 例（糖尿病）に認められた。本事象は、合併症の悪化であり、治験薬との因果関係は否定された。軽度、非重篤で、スルホニルウレア系血糖降下剤の内服により、転帰は軽快であった。

表 2.5.5-13 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H21 試験）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	PT(基本語)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置[c]	転帰
MND-2119 1 g群	1244	男性	50	糖尿病(糖尿病の悪化)	43	64	否定できる	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	あり	軽快

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1
a：有害事象発現日 - 投与開始日 + 1
b：有害事象回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1
c：併用薬剤・併用治療法を指す
Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.3.2.4.1 を改変

H31 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.5.5-14 に示した。

H31 試験において、治験薬の投与中止に至った有害事象は、MND-2119 4 g 群で 3 例（鼻出血、穿孔性虫垂炎および憩室穿孔 1 例ずつ）、エパデール 1.8 g 群で 1 例（発疹および口腔粘膜剥脱）およびエパデール 2.7 g 群で 3 例（外傷性難聴、糖尿病および腎癌 1 例ずつ）に認められた。このうち、MND-2119 4 g 群の穿孔性虫垂炎および憩室穿孔ならびにエパデール 2.7 g 群の腎癌は、重篤な有害事象であった（2.5.5.2.3.4.1 項参照）。

MND-2119 4 g 群の鼻出血は、副作用と判断されたものの、軽度、非重篤で、治験薬以外の処置は要さず、転帰は回復であった。本被験者の血小板数は、治験期間を通し基準値範囲内で推移した（20.0×10000～21.4×10000/μL、基準値範囲：14.0×10000～34.0×10000/μL）。エパデール 1.8 g 群の発疹および口腔粘膜剥脱は、いずれも副作用と判断されたものの、軽度、非重篤で、治験薬以外の処置は要さず、転帰は回復であった。エパデール 2.7 g 群の外傷性難聴は、治験薬との因果関係は否定され、軽度、非重篤で、治験薬以外の処置は要さず、転帰は軽快であった。エパデール 2.7 g 群の糖尿病は、合併症の悪化であり、治験薬との因果関係は否定された。軽度、非重篤で、ビグアナイド系血糖降下剤等を内服するも、転帰は未回復であった。

表 2.5.5-14 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H31 試験）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	PT(基本語)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置[c]	転帰
MND-2119 4 g群	1905	男性	62	鼻出血 (鼻出血)	5	20	否定できない	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	なし	回復
	2192	女性	58	穿孔性虫垂炎 (急性穿孔性虫垂炎)	83	17	否定できる	重度	重篤	中止(再投与なし)	あり	回復
	2248	女性	74	憩室穿孔 (大腸憩室穿孔)	13	37	否定できない	重度	重篤	中止(再投与なし)	あり	回復
エパデール 1.8 g群	1730	男性	69	発疹 (左手首の発疹)	4	17	否定できない	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	なし	回復
				口腔粘膜剥脱 (口腔粘膜剥離)	4	10	否定できない	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	なし	回復
エパデール 2.7 g群	1955	男性	41	外傷性難聴 (騒音性難聴)	21	29	否定できる	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	なし	軽快
	2243	男性	42	糖尿病 (糖尿病の悪化)	29	29	否定できる	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	あり	未回復
	2445	男性	44	腎癌 (左腎癌の疑い)	12	83	否定できる	重度	重篤	中止(再投与なし)	なし	未回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1
a：有害事象発現日 - 投与開始日 + 1
b：有害事象回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1
c：併用薬剤・併用治療法を指す
Source：資料番号 5.3.5.1.2 14.3.2.3.1 を改変

2.5.5.2.3.5.1.2 長期投与試験（H41 試験）

H41 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.5.5-15 に示した。

H41 試験において、治験薬の投与中止に至った有害事象は、MND-2119 2 g 群で 2 例（血中クレアチンホスホキナーゼ増加および胃腸障害 1 例ずつ）および MND-2119 4 g 群で 1 例（肝酵素上昇）に認められた。

MND-2119 2 g 群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、治験薬投与 4 週時の規定来院時（治験薬投与 31 日目）の臨床検査において認められた。併用薬の HMG-CoA 還元酵素阻害薬（プラバスタチンナトリウム）による副作用「横紋筋融解症」の可能性があると判断され、プラバスタチンナトリウムの中止および治験の中止が判断された（プラバスタチンナトリウムの中止は、治験実施計画書の「条件付きで併用を許容する薬」の規定［前観察期および投与期に 1 日処方量の変更、薬剤の追加および変更がない限り併用を許容する］に逸脱する）。その後、本被験者において治験薬投与開始後に肉体労働が増していたことを聴取し、血中クレアチンホスホキナーゼ増加の要因は、プラバスタチンナトリウムによる副作用または肉体労働のどちらかの可能性と判断され、治験薬との因果関係は否定された。中等度、非重篤で、治験薬以外の処置は要さず、転帰は回復であった。本被験者における CK(CPK)（基準値範囲：60～270 U/L）の推移は、以下のとおりであった。治験薬投与開始時：232 U/L、治験薬投与 4 週時（本事象発現時）：3638 U/L、後観察期終了時：414 U/L。

MND-2119 2 g 群の胃腸障害は、治験薬投与 59 日目に発現し、下痢および胃痛を呈した。副作用と判断されたものの、軽度、非重篤で、プロトンポンプ阻害薬の内服により、転帰は回復であった。なお、本被験者は、胃炎を合併していた。

MND-2119 4 g 群の肝酵素上昇（医師記載名：肝・胆道系酵素上昇）は、重篤な憩室炎による入院時（治験薬投与 274 日目）に、入院先の他院で実施した臨床検査により認められた（2.7.4.2.1.4.2 項参照）。副作用と判断されたものの、軽度、非重篤で、治験薬以外の処置は要さず、転帰は回復であった。本被験者における Al-P（基準値範囲：100～325 U/L）およびγ-GTP（基準値範囲：80 U/L 以下）の推移は、以下のとおりであった。【Al-P】治験薬投与開始時：167 U/L、治験薬投与 274 日目（本事象発現時）：1393 U/L、後観察期終了時：220 U/L。【γ-GTP】治験薬投与開始時：85 U/L、治験薬投与 274 日目（本事象発現時）：615 U/L、後観察期終了時：76 U/L。

表 2.5.5-15 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H41 試験）

投与群	被験者番号	性別	年齢(歳)	PT(基本語)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置[c]	転帰
MND-2119 2 g群	1033	男性	74	血中クレアチンホスホキナーゼ増加(CPK上昇)	31	26	関連なし	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	なし	回復
	1166	男性	57	胃腸障害(胃腸障害)	59	55	関連あり	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	あり	回復
MND-2119 4 g群	1167	男性	63	肝酵素上昇(肝・胆道系酵素上昇)	274	40	関連あり	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	なし	回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1
a：有害事象発現日 - 投与開始日 ＋1
b：有害事象回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 ＋1
c：併用薬剤・併用治療法を指す
Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.2.3.1 を改変

2.5.5.2.3.5.2 重度の有害事象

2.5.5.2.3.5.2.1 短期投与試験（H21 試験および H31 試験）

H21 試験において、重度の有害事象は認められなかった。

H31 試験において、重度の有害事象は、MND-2119 4 g 群で 2 例（穿孔性虫垂炎および憩室穿孔 1 例ずつ）およびエパデール 2.7 g 群で 1 例（腎癌）に認められた。これらはいずれも重篤な有害事象であった（2.5.5.2.3.4.1 項参照）。

2.5.5.2.3.5.2.2 長期投与試験（H41 試験）

H41 試験において、重度の有害事象は認められなかった。

2.5.5.2.3.6 器官別または症候群別有害事象の解析

本 2.5.5.2.3.6 項では、MedDRA の器官別大分類（SOC）別の有害事象について分析した（2.5.5.2.3.6.1 項）。また、エパデールの添付文書 [1), 2)]において注意喚起している出血関連有害

事象（2.5.5.2.3.6.2 項）および肝機能障害関連有害事象（2.5.5.2.3.6.3 項）についても分析した。

これらの分析の詳細は、それぞれ 2.7.4.2.1.6.1 項、2.7.4.2.1.6.2 項および 2.7.4.2.1.6.3 項に示した。

2.5.5.2.3.6.1 器官別大分類（SOC）

いずれかの群で 5%以上に認められた SOC（有害事象）は、H21 試験では「感染症および寄生虫症」「胃腸障害」および「神経系障害」、H31 試験では「感染症および寄生虫症」「胃腸障害」「皮膚および皮下組織障害」「筋骨格系および結合組織障害」および「傷害、中毒および処置合併症」、H41 試験では「感染症および寄生虫症」「胃腸障害」「皮膚および皮下組織障害」「筋骨格系および結合組織障害」「傷害、中毒および処置合併症」「神経系障害」「一般・全身障害および投与部位の状態」および「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。これらの SOC に属する有害事象の多くは、治験薬との因果関係が否定され、いずれかの群で 5%以上に認められた SOC（副作用）は、H21 試験では該当がなく、H31 試験および H41 試験では「胃腸障害」のみであった。「胃腸障害」の副作用の発現率は、H31 試験では、MND-2119 2 g 群で 4.1%（6 例）、MND-2119 4 g 群で 6.9%（10 例）、エパデール 1.8 g 群で 4.1%（6 例）およびエパデール 2.7 g 群で 4.8%（7 例）であり、MND-2119 2 g 群とエパデール 1.8 g 群、MND-2119 4 g 群とエパデール 2.7 g 群で、それぞれ大きく異ならなかった。また、H41 試験では、MND-2119 2 g 群で 9.8%（6 例）および MND-2119 4 g 群で 6.6%（4 例）であり、MND-2119 2 g 群と MND-2119 4 g 群で大きく異ならなかった。「胃腸障害」に属する各副作用の発現例は、H31 試験ではいずれの群においても 3 例（2.1%）以下、H41 試験ではいずれの群においても 2 例（3.3%）以下と少なかった。これらの副作用のうち、重度、重篤または治験薬の投与中止に至った副作用は、H31 試験では MND-2119 4 g 群の 1 例（重度、重篤で治験薬の投与中止に至った憩室穿孔）およびエパデール 1.8 g 群の 1 例（軽度、非重篤で治験薬の投与中止に至った口腔粘膜剥脱）、H41 試験では MND-2119 2 g 群の 1 例（軽度、非重篤で治験薬の投与中止に至った胃腸障害）に認められたものの、転帰はいずれも回復であった。

以上、比較的よく認められた SOC（副作用）は「胃腸障害」であったものの、発現率は、MND-2119 2 g 群とエパデール 1.8 g 群、MND-2119 4 g 群とエパデール 2.7 g 群で、それぞれ大きく異ならなかった。「胃腸障害」に属する各副作用の発現例は、MND-2119 投与群およびエパデール投与群ともに少なく、忍容性または安全性に大きく影響を及ぼす事象は認められなかった。これより、MND-2119 の胃腸障害に関するリスクは、2 g/日および 4 g/日ともに、エパデールのリスクを超えるものではないと考えた（詳細は 2.7.4.2.1.6.1 項参照）。

2.5.5.2.3.6.2 出血関連有害事象

MND-2119 およびエパデールの有効成分であるイコサペント酸エチル（以下、EPA-E）は、抗血小板作用を有す。そのため、出血傾向のある患者への投与は出血を助長するおそれがあること、抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤との併用により相加的に出血傾向が

増大すると考えられることより、エパデールの添付文書[1),2)]では、出血について、「禁忌」や「使用上の注意」等の項目で注意喚起している。なお、エパデールの市販後の重篤な副作用（1990 年 6 月から 2020 年 9 月 30 日までに厚生労働省に報告された事象）において、出血を伴う事象（脳出血、くも膜下出血等、事象名より判断）は 76 件であった[3)]。

本 2.5.5.2.3.6.2 項では、H21 試験、H31 試験および H41 試験における出血関連有害事象の発現状況を分析し、MND-2119 の出血に関するリスクについて評価した。本分析において、出血関連有害事象は、MedDRA の SMQ「出血関連臨床検査用語」または「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に該当する PT（基本語）と定義した。

なお、H21 試験では、出血に関する臨床検査として血液凝固検査を実施しており（検査項目は 2.7.4.1.1.2.2 項の表 2.7.4-11 参照、検査結果の要約統計量は 2.7.4.7 項の付表 2.7.4- 15 参照）、PT（秒）、PT-INR、APTT およびフィブリノゲンの各群の要約統計量において、治験薬投与開始後の平均値および中央値は、いずれも基準値範囲内で推移した。PT（%）については、プラセボ群を含むすべての群で、治験薬投与開始時（week0）を含むほとんどの検査時点において、平均値および中央値が基準値範囲外であったものの、臨床的に問題となる可能性の低い方向（基準値上限超）へのわずかな逸脱であった。また、これらの検査項目における、終了時（治験薬投与 12 週時または中止時）の治験薬投与開始時からの変化量について、統計学的な用量反応関係は認められなかった（Jonckheere- Terpstra 検定、有意水準 5%）。血液学的検査の血小板数については、いずれの試験においても、すべての群で治験期間を通し基準値範囲内で推移した（2.5.5.2.4.1 項参照）。

出血関連有害事象は、H21 試験では認められず、H31 試験および H41 試験において認められた。出血関連有害事象の発現例において、抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤の併用例はいなかった。H41 試験における出血関連有害事象（挫傷および痔出血）は、いずれも治験薬との因果関係が否定され、出血関連副作用は、H31 試験のみに認められた。一方、H31 試験の各出血関連副作用の発現例は、MND-2119 投与群およびエパデール投与群ともに 1 例以下と少なく（MND-2119 2 g 群：鼻出血および歯肉出血 1 例ずつ、MND-2119 4 g 群：鼻出血 1 例、エパデール 1.8 g 群：発現なし、エパデール 2.7 g 群：血尿および出血性素因 1 例ずつ）、用量に応じた一定の傾向も認められなかった。これらの副作用は、いずれも軽度、非重篤で、MND-2119 4 g 群の鼻出血 1 例は治験薬の投与中止に至ったものの（2.5.5.2.3.5.1.1 項参照）、その他は治験薬の投与を継続し、中止例も含め治験薬以外の処置は要さず、転帰は回復であった。

以上より、MND-2119 の出血に関するリスクは、2 g/日および 4 g/日ともに、エパデールのリスクを超えるものではないと考えた（詳細は 2.7.4.2.1.6.2 項参照）。

2.5.5.2.3.6.3 肝機能障害関連有害事象

エパデールでは、市販後の副作用報告において、重篤な肝機能障害および黄疸を発現した症例が集積されたことより[4),5)]、これらについて、添付文書[1),2)]において「重大な副作用」として注意喚起している。本剤の有効成分である EPA-E の投与による肝機能障害発症の機序は

明らかでないものの、エパデールの添付文書改訂の根拠となった代表例は胆汁うっ滞型であり、また、DLST 陽性例も複数認められたため、注意喚起の趣旨としては、アレルギー性の肝障害である。なお、エパデールの市販後の重篤な副作用（1990 年 6 月から 2020 年 9 月 30 日までに厚生労働省に報告された事象）において、肝胆道系障害（肝機能異常、肝障害、黄疸等）は 50 件であった [3)]。

本 2.5.5.2.3.6.3 項では、H21 試験、H31 試験および H41 試験における肝機能障害関連有害事象の発現状況を分析し、MND-2119 の肝機能障害に関するリスクについて評価した。本分析において、肝機能障害関連有害事象は、MedDRA の SMQ「肝障害」に該当する PT（基本語）と定義した。

なお、血液生化学的検査の肝機能関連の検査値の要約統計量については、いずれの試験においても、特筆すべき問題は認められなかった（2.5.5.2.4.1 項参照）。

肝機能障害関連有害事象は、いずれの試験においても認められたものの、H21 試験における肝機能障害関連有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）は、治験薬との因果関係が否定された。各肝機能障害関連副作用の発現例は、H31 試験では MND-2119 投与群およびエパデール投与群ともに 2 例以下と少なく（MND-2119 2 g 群：肝機能異常 1 例、MND-2119 4 g 群：発現なし、エパデール 1.8 g 群：肝機能異常 2 例および肝障害 1 例、エパデール 2.7 g 群：肝機能異常 1 例）、H41 試験でも MND-2119 4 g 群の肝酵素上昇 1 例のみであった。H31 試験の肝機能障害関連副作用は、いずれも軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は、エパデール 1.8 g 群の肝機能異常 1 例は未回復であったものの、その他はいずれも回復であった。H41 試験の肝機能障害関連副作用は、治験薬の投与中止に至ったものの、軽度、非重篤で、治験薬以外の処置は要さず、転帰は回復であった。

以上より、MND-2119 の肝機能障害に関するリスクは、2 g/日および 4 g/日ともに、エパデールのリスクを超えるものではないと考えた（詳細は 2.7.4.2.1.6.3 項参照）。

2.5.5.2.4 臨床検査値の評価

2.5.5.2.4.1 血液学的検査および血液生化学的検査

H21 試験、H31 試験および H41 試験における血液学的検査および血液生化学的検査の評価項目および実施時期は 2.7.4.1.1.2.2 項の表 2.7.4-11 に示した。H21 試験においては、血液凝固検査も実施しており、本 2.5.5.2.4.1 項では、当該検査結果も含め評価した。

治験薬投与開始後のいずれかの検査時点で、測定値の平均値または中央値が基準値範囲外であった検査項目（当該投与群）について検討したところ、H21 試験では、血糖（MND-2119 1 g 群、MND-2119 4 g 群）、γ-GTP（MND-2119 4 g 群）および PT（%）（プラセボ群を含むすべての群）が該当した（いずれも基準値上限超）。しかしながら、これらの基準値上限超の程度はわずかであり、治験薬投与開始時（week0）も同様に基準値上限超、または基準値範囲からの逸脱は一過性で最終検査時（終了時）には基準値範囲内であった。その他の検査項目については、いずれの検査時点においても、測定値の平均値および中央値は基準値範囲

内で推移した（資料番号 5.3.5.1.1 14.3.4.2.1）。H31 試験および H41 試験では、両試験ともに、血糖（すべての群）が該当した（いずれも基準値上限超）。しかしながら、これらの基準値上限超の程度はわずかであり、治験薬投与開始時（week0）も同様に基準値上限超であった。その他の検査項目については、いずれの検査時点においても、測定値の平均値および中央値は基準値範囲内で推移した（資料番号 5.3.5.1.2 14.3.4.1.1 および資料番号 5.3.5.2.2 14.3.4.1.1）。

2.5.5.2.4.2 尿検査

H21 試験、H31 試験および H41 試験における尿検査の評価項目および実施時期は 2.7.4.1.1.2.2 項の表 2.7.4-11 に示した。各検査項目について、治験薬投与開始時（week0）と各検査時点の結果を群ごとにシフトテーブルで検討したところ、いずれの試験においても、特筆すべき変動は認められなかった（資料番号 5.3.5.1.1 14.3.4.2.2、資料番号 5.3.5.1.2 14.3.4.1.2、資料番号 5.3.5.2.2 14.3.4.1.2）。

2.5.5.2.4.3 臨床検査値に関連する有害事象

H21 試験、H31 試験および H41 試験における SOC「臨床検査」に属する臨床検査値に関連する有害事象について検討したところ、H21 試験では、MND-2119 1 g 群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例に認められたものの、治験薬との因果関係は否定された。H31 試験では、MND-2119 2 g 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アミラーゼ増加および血中尿酸増加が 1 例ずつ、MND-2119 4 g 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加および血中ブドウ糖増加が 1 例ずつ、エパデール 2.7 g 群で C-反応性蛋白増加および前立腺特異性抗原増加が 1 例ずつ認められた。このうち、MND-2119 2 g 群のアミラーゼ増加および MND-2119 4 g 群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加は副作用と判断されたものの、いずれも軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。H41 試験では、MND-2119 2 g 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 2 例、MND-2119 4 g 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加および肝酵素上昇が 1 例ずつ認められた。このうち、MND-2119 4 g 群の肝酵素上昇は副作用と判断され、治験薬の投与中止に至ったものの、軽度、非重篤で、治験薬以外の処置は要さず、転帰は回復であった。

以上、H21 試験、H31 試験および H41 試験における臨床検査の結果について、要約統計量、シフトテーブルおよび有害事象に基づき検討し、特筆すべき問題は認められなかった。

2.5.5.2.5 バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.2.5.1 バイタルサイン

H21 試験、H31 試験および H41 試験におけるバイタルサインの評価項目および実施時期は 2.7.4.1.1.2.3 項の表 2.7.4-12 に示した。

収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍（測定値）の治験薬投与開始後の平均値または中央値は、いずれの試験においても、ほとんど変動が認められなかった（資料番号 5.3.5.1.1 14.3.5.1.1、資料番号 5.3.5.1.2 14.3.5.1.1、資料番号 5.3.5.2.2 14.3.5.1.1）。

SOC「心臓障害」、「血管障害」および「一般・全身障害および投与部位の状態」に属するバイタルサインに関連する有害事象について検討したところ、H21 試験では該当がなく、H31 試験では、MND-2119 2 g 群で動悸および高血圧が 1 例ずつ、MND-2119 4 g 群で動悸および頻脈が 1 例ずつ認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。H41 試験では、MND-2119 4 g 群で心房細動が 2 例、本態性高血圧症および心室性頻脈が 1 例ずつ認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

以上、H21 試験、H31 試験および H41 試験におけるバイタルサインの結果について、要約統計量および有害事象に基づき検討し、特筆すべき問題は認められなかった。

2.5.5.2.5.2 体重

H21 試験、H31 試験および H41 試験における体重測定の実施時期は 2.7.4.1.1.2.3 項の表 2.7.4-12 に示した。

体重（測定値）の治験薬投与開始後の平均値または中央値は、いずれの試験においても、ほとんど変動が認められなかった（資料番号 5.3.5.1.1 14.3.7.1.1、資料番号 5.3.5.1.2 14.3.7.1.1、資料番号 5.3.5.2.2 14.3.7.1.1）。

体重に関連する有害事象（PT［基本語］に「体重」を含む有害事象）について検討したところ、H21 試験では該当がなく、H31 試験では、MND-2119 2 g 群で体重減少が 1 例、エパデール 1.8 g 群で体重減少が 1 例、エパデール 2.7 g 群で体重増加が 1 例に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、H41 試験では、MND-2119 4 g 群で体重増加が 1 例に認められたものの、治験薬との因果関係は否定された。なお、これらの被験者における治験薬投与開始後の体重減少または増加の程度は、H31 試験の体重減少については、それぞれ最大 1.6 kg（MND-2119 2 g 群 1 例）および最大 1.1 kg（エパデール 1.8 g 群 1 例）の減少、体重増加については、最大 4.2 kg（エパデール 2.7 g 群 1 例）の増加であり、有害事象の重症度は、いずれも軽度と判断された。また、H41 試験の体重増加については、最大 3.7 kg の増加であり、有害事象の重症度は、軽度と判断された。

以上、H21 試験、H31 試験および H41 試験における体重の結果について、要約統計量および有害事象に基づき検討し、特筆すべき問題は認められなかった。

2.5.5.2.5.3 12 誘導心電図

H21 試験、H31 試験および H41 試験における 12 誘導心電図検査の実施時期は 2.7.4.1.1.2.3 項の表 2.7.4-12 に示した。

治験薬投与開始後に一度でも心電図の異常が認められた被験者について検討したところ、H21 試験では、MND-2119 1 g 群で 2 例および MND-2119 4 g 群で 1 例、H31 試験では、MND-2119 2 g 群で 3 例、MND-2119 4 g 群で 2 例、エパデール 1.8 g 群で 4 例およびエパデー

ル 2.7 g 群で 1 例、H41 試験では、MND-2119 2 g 群で 2 例および MND-2119 4 g 群で 5 例に認められた。これらの多くは、前観察期または治験薬投与開始時（week0）にも異常が認められ、治験薬投与開始後に初めて心電図の異常が認められた被験者は、H21 試験では、MND-2119 1 g 群の 1 例、H31 試験では、MND-2119 4 g 群の 2 例、H41 試験では、MND-2119 2 g 群の 1 例および MND-2119 4 g 群の 2 例であった。これらの治験薬投与開始後に初めて心電図の異常が認められた被験者は、いずれも後述した心電図関連の有害事象発現例に含まれていた。

SOC「心臓障害」および「臨床検査」に属する心電図に関連する有害事象について検討したところ、H21 試験では、MND-2119 1 g 群で右脚ブロックが 1 例、H31 試験では、MND-2119 2 g 群で心室性期外収縮が 1 例、MND-2119 4 g 群で右脚ブロックおよび左脚ブロックが 1 例ずつ、およびエパデール 1.8 g 群で第一度房室ブロックが 1 例、H41 試験では、MND-2119 2 g 群で上室性期外収縮および心室性期外収縮が 1 例（同一被験者）、MND-2119 4 g 群で心房細動が 2 例、上室性期外収縮および心室性頻脈が 1 例ずつ認められた。このうち副作用は、H31 試験における MND-2119 4 g 群の右脚ブロックおよび左脚ブロック 1 例ずつならびにエパデール 1.8 g 群の第一度房室ブロック 1 例であった。H31 試験における副作用の 3 例は、いずれも治験薬の投与終了後に認められ、軽度、非重篤で、転帰は回復であった。

以上、H21 試験、H31 試験および H41 試験における 12 誘導心電図検査結果について、異常所見の集計および有害事象に基づき検討し、特筆すべき問題は認められなかった。

2.5.5.2.6 特殊な患者集団および状況下における安全性

2.5.5.2.6.1 内因性要因

本 2.5.5.2.6.1 項では、内因性要因として、「性別」（男性、女性）、「年齢」（65 歳未満、65 歳以上）、「BMI」（18.5 kg/m^2 未満、18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満、35 kg/m^2 以上）、「ベースラインの TG 値」（250 mg/dL 未満、250 mg/dL 以上 350 mg/dL 未満、350 mg/dL 以上）、および「肝機能障害の有無」（なし、あり）について、H31 試験の有害事象の発現率を部分集団分析した。その結果、「BMI」の 18.5 kg/m^2 未満および 35 kg/m^2 以上の部分集団については、いずれの群においても対象例数が 10 例未満と少なく評価が困難であったものの、その他の部分集団においては、MND-2119 2 g 群とエパデール 1.8 g 群、MND-2119 4 g 群とエパデール 2.7 g 群で有害事象の発現率が大きく異なる部分集団はなかった。これより、前述の評価対象とした部分集団において、特筆すべき部分集団はないと考えた（詳細は 2.7.4.5.1 項参照）。

2.5.5.2.6.2 外因性要因

本 2.5.5.2.6.2 項では、外因性要因として、食事の影響について検討した。

健康成人を対象とした N11 試験および N12 試験において、朝空腹時または朝食直後に治験薬を服用したところ※、食事の有無により、有害事象の発現状況は大きく異ならなかった（2.7.4.1.1.1.1.1 項および 2.7.4.1.1.1.1.2.1 項参照）。なお、高 TG 血症患者を対象とした H21 試

験、H31 試験および H41 試験は、いずれも食直後に治験薬を服用する治験実施計画であった。

※：治験薬の用法・用量および服薬期間について、N11 試験では、MND-2119 またはエパデール S600 を 1 回 1800 mg または 3600 mg、朝空腹時または朝食直後、第 I 期および第 II 期にそれぞれ単回経口投与とした。N12 試験では、MND-2119 を 1 回 0.5 g、1 g、2 g または 4 g、朝空腹時または朝食直後、第 I 期および第 II 期にそれぞれ単回経口投与とした。

2.5.5.2.6.3 薬物相互作用

MND-2119 およびエパデールの有効成分である EPA-E は、抗血小板作用を有す。そのため、出血傾向のある患者への投与は出血を助長するおそれがあること、抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤との併用により相加的に出血傾向が増大すると考えられることより、エパデールの添付文書[1), 2)]では、出血について、「禁忌」や「使用上の注意」等の項目で注意喚起している。本 2.5.5.2.6.3 項では、H21 試験、H31 試験および H41 試験の抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤の併用例における有害事象の発現状況を分析し、MND-2119 とこれらの薬剤との併用時の安全性について検討した（2.5.5.2.6.3.1 項）。また、MND-2119 と併用される頻度が高いと考えられる HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用時の安全性についても、同様に検討した（2.5.5.2.6.3.2 項）。その他の薬物相互作用に関する検討として、EPA は、シトクロム P450（以下、CYP）の分子種である CYP2C19、CYP2C9、CYP2C8、CYP2B6、CYP3A に対する弱い阻害活性を有すことが知られているため[6)]、MND-2119 とこれらの分子種の基質薬との併用時の安全性についても検討した。このうち CYP2B6 以外の分子種の基質薬については、MND-2119 やエパデールと同様に EPA-E を有効成分とする米国既承認薬 VASCEPA の臨床薬物相互作用試験の成績に基づき考察した。VASCEPA で検討されていなかった CYP2B6 の基質薬については、H21 試験、H31 試験および H41 試験における併用実績に基づき考察した（2.5.5.2.6.3.3 項）。

これらの分析の詳細は、それぞれ 2.7.4.5.3.1 項、2.7.4.5.3.2 項および 2.7.4.5.3.3 項に示した。

2.5.5.2.6.3.1 抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤

抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤（併用注意薬）の併用例は、H21 試験では MND-2119 1 g 群の 1 例（4.5%）のみ、H31 試験では MND-2119 2 g 群で 8 例（5.5%）、MND-2119 4 g 群で 6 例（4.1%）、エパデール 1.8 g 群で 5 例（3.4%）およびエパデール 2.7 g 群で 4 例（2.8%）、H41 試験では MND-2119 2 g 群で 12 例（19.7%）および MND-2119 4 g 群で 19 例（31.1%）であった。これらの併用注意薬使用例における有害事象について、出血関連有害事象は認められなかった。多くは治験薬との因果関係が否定され、副作用は、H21 試験では認められず、H31 試験では MND-2119 4 g 群の 1 例（悪心および軟便）およびエパデール 1.8 g 群の 1 例（下痢）、H41 試験では MND-2119 2 g 群の 1 例（軟便）および MND-2119 4 g 群の 2 例（軟便および下痢 1 例、肝酵素上昇 1 例）と少なかった。これらの副作用のうち、肝酵素上昇以外は胃腸障害であり、胃腸障害は、全体集団においても、MND-2119 投与群お

よびエパデール投与群ともに比較的よく見られた副作用であった（2.5.5.2.3.6.1 項参照）。重度、重篤の副作用は認められず、治験薬の投与中止に至った副作用は、H41 試験の肝酵素上昇が認められたものの、軽度で治験薬以外の処置は要さず、転帰は回復であった。

以上、少数例での検討ではあるものの、H21 試験、H31 試験および H41 試験の抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤の併用例において、MND-2119 投与群およびエパデール投与群ともに、出血関連有害事象は認められなかった。これらの併用例における副作用は、全体集団と同様に胃腸障害が主であり、MND-2119 投与群およびエパデール投与群ともに、忍容性または安全性に大きく影響を及ぼす事象は認められなかった。これより、MND-2119 の抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤との併用におけるリスクは、2 g/日および 4 g/日ともに、エパデールの抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤との併用におけるリスクを超えるものではないと考えた（詳細は 2.7.4.5.3.1 項参照）。

2.5.5.2.6.3.2 HMG-CoA 還元酵素阻害薬

HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用例は、H21 試験ではプラセボ群で 1 例（4.8%）、MND-2119 1 g 群、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群でいずれも 3 例（MND-2119 1 g 群は 13.6%、その他の群は 14.3%）、H31 試験では MND-2119 2 g 群で 35 例（24.1%）、MND-2119 4 g 群で 24 例（16.6%）、エパデール 1.8 g 群で 30 例（20.7%）およびエパデール 2.7 g 群で 22 例（15.2%）、H41 試験では MND-2119 2 g 群で 17 例（27.9%）および MND-2119 4 g 群で 16 例（26.2%）であった。H41 試験のみストロングスタチンの併用も許容し、ストロングスタチンの併用例は、MND-2119 2 g 群で 12 例（19.7%）および MND-2119 4 g 群で 13 例（21.3%）であった。HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用例における有害事象の多くは治験薬との因果関係が否定され、副作用は、H21 試験では認められず、H31 試験では MND-2119 2 g 群の 1 例（鼻出血）、MND-2119 4 g 群の 4 例（悪心および軟便 1 例、便秘、憩室穿孔および腹部不快感 1 例ずつ）およびエパデール 1.8 g 群の 2 例（発疹および口腔粘膜剥脱 1 例、胃食道逆流性疾患 1 例）、H41 試験では MND-2119 2 g 群の 1 例（軟便）および MND-2119 4 g 群の 1 例（軟便および下痢）であった。これらの副作用のうち、鼻出血および発疹以外はいずれも胃腸障害であり、胃腸障害は、全体集団においても、MND-2119 投与群およびエパデール投与群ともに比較的よく見られた副作用であった（2.5.5.2.3.6.1 項参照）。出血関連副作用は、H31 試験において MND-2119 2 g 群で 1 例（鼻出血）に認められたものの、軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。重度、重篤または治験薬の投与中止に至った副作用は、H31 試験における MND-2119 4 g 群の憩室穿孔（重度、重篤、治験薬の投与中止）およびエパデール 1.8 g 群の発疹および口腔粘膜剥脱（軽度、非重篤、治験薬の投与中止）であったものの、転帰はいずれも回復であった。ストロングスタチンの併用例に、重度、重篤または治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。

以上、少数例での検討ではあるものの、H21 試験、H31 試験および H41 試験の HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用例における副作用は、全体集団と同様に胃腸障害が主であり、MND-2119 投与群およびエパデール投与群ともに、忍容性または安全性に大きく影響を及ぼす事象

は認められなかった。これより、MND-2119 の HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用におけるリスクは、2 g/日および 4 g/日ともに、エパデールの HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用におけるリスクを超えるものではないと考えた（詳細は 2.7.4.5.3.2 項参照）。

2.5.5.2.6.3.3 シトクロム P450 基質薬

EPA は、CYP2C19、CYP2C9、CYP2C8、CYP2B6、CYP3A に対する弱い阻害活性を有すため[6]、MND-2119 とこれらの基質薬との併用時の安全性について考察した。

MND-2119 と同様に EPA-E を有効成分とする米国既承認薬 VASCEPA では、EPA-E が阻害活性を有す前述の CYP 分子種のうち、CYP2C19、CYP2C9、CYP2C8 および CYP3A4 の基質薬に対する薬物相互作用について検討されており、VASCEPA 4 g/日との併用時に、これらのいずれの基質薬の PK プロファイルも影響を受けないことが報告されている[8-11]。これより、VASCEPA で検討された CYP 分子種の基質薬においては、MND-2119 との併用においても、臨床上問題となるような薬物相互作用が認められる可能性は低いと考えられた。一方、VASCEPA における検討では、CYP2B6 の基質薬に対する検討はされていなかったため、H21 試験、H31 試験および H41 試験の成績に基づき、MND-2119 と CYP2B6 基質薬との併用時の安全性について考察した。本分析において、CYP2B6 基質薬は、「本邦で承認されている医療用医薬品のうち CYP2B6 が代謝に関与する（関与の程度は不問）ことが添付文書に記載されている薬剤」と定義し、PMDA の医療用医薬品情報検索サイト[7]を用い抽出した。抽出された薬剤は一般名で 17 剤あり、そのうち H21 試験、H31 試験および H41 試験における併用実績は 4 剤であった（2.7.4.5.3.3 項の表 2.7.4-67 参照）。

CYP2B6 基質薬併用例は、H21 試験ではプラセボ群で 1 例（4.8%）および MND-2119 2 g 群で 2 例（9.5%）、H31 試験では MND-2119 2 g 群で 1 例（0.7%）、MND-2119 4 g 群で 8 例（5.5%）、エパデール 1.8 g 群で 4 例（2.8%）およびエパデール 2.7 g 群で 10 例（6.9%）、H41 試験では MND-2119 2 g 群で 9 例（14.8%）および MND-2119 4 g 群で 5 例（8.2%）であった。これらの併用例における有害事象のうち、当該被験者で併用された CYP2B6 基質薬の「重大な副作用」（2.7.4.5.3.3 項の表 2.7.4-64 参照）に関連する事象および、重度、重篤または治験薬の投与中止に至った有害事象について検討した。その結果、MND-2119 投与群において、「重大な副作用」に関連する事象は認められず、重度、重篤または治験薬の投与中止に至った有害事象については、H31 試験では MND-2119 4 g 群のエピナスチン塩酸塩併用例で穿孔性虫垂炎が、H41 試験では MND-2119 2 g 群のボノプラザンフマル酸塩併用例で胃腸障害が認められた。H31 試験における MND-2119 4 g 群の穿孔性虫垂炎発現例は、アレルギー性鼻炎を合併しており、合併症の治療目的でエピナスチン塩酸塩を併用していた。一方、エピナスチン塩酸塩の服用は、穿孔性虫垂炎の発現 3 日前に終了していた。穿孔性虫垂炎は、重度、重篤で、治験薬の投与中止に至ったものの、「細菌感染による影響」と判断され、腹腔鏡下切除術のち、転帰は回復であった（2.5.5.2.3.4.1 項参照）。したがって、本事象が薬物相互作用に起因した可能性は低いと考えた。また、H41 試験における MND-2119 2 g 群の胃腸障害発現例は、胃炎を合併しており、合併症の治療目的でボノプラザンフマル酸塩を併用し

ていた。胃腸障害は、軽度、非重篤で、治験薬の投与中止に至ったものの、プロトンポンプ阻害薬（ボノプラザンフマル酸塩）の内服により、転帰は回復であった（2.5.5.2.3.5.1.2 項参照）。ボノプラザンフマル酸塩は、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎等の胃腸障害に適応される薬であるため（2.7.4.5.3.3 項の表 2.7.4-68 参照）、本事象についても、薬物相互作用に起因した可能性は低いと考えた。これより、少数例での検討ではあるものの、CYP2B6 の基質薬についても、MND-2119 との併用で臨床上問題となるような薬物相互作用が認められる可能性は低いと考えた（詳細は 2.7.4.5.3.3 項参照）。

2.5.5.2.6.4 妊娠および授乳時の使用

MND-2119 の臨床試験では、妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある患者は除外した。また、臨床試験実施中に妊娠は認められなかった。したがって、MND-2119 の妊婦および授乳時の使用経験はない。

なお、エパデールでは、本申請時点までに、本項目について、添付文書で注意喚起を要するような特筆すべき新たな情報は得られていない。

2.5.5.2.6.5 過量投与

MND-2119 の臨床試験において、MND-2119 を 1 回 4 g または 1 日 4 g を超える服用例は、H21 試験および H31 試験では認められず、H41 試験において、MND-2119 4 g 群で 2 例に認められた。1 例は、治験薬投与 152 日目に MND-2119 を 1 日 8 g（朝夕、各 4 g）、もう 1 例は、治験薬投与 216 日目に MND-2119 を 1 日 8 g（朝昼、各 4 g）服用した。2 例とも、過量投与はこの 1 日のみであり、過量投与後に有害事象は認められなかった。

なお、エパデールでは、本申請時点までに、本項目について、添付文書で注意喚起を要するような特筆すべき新たな情報は得られていない。

2.5.5.2.6.6 薬物乱用

薬物乱用についての検討は実施していない。

なお、エパデールでは、本申請時点までに、本項目について、添付文書で注意喚起を要するような特筆すべき新たな情報は得られていない。

2.5.5.2.6.7 離脱症状および反跳現象

H21 試験、H31 試験および H41 試験における後観察期の有害事象に基づき、離脱症状および反跳現象を検討した。

後観察期にいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、H31 試験における上咽頭炎のみであった（MND-2119 2 g 群：3.4%［5 例］、MND-2119 4 g 群：0.0%、エパデール 1.8 g 群：0.0%、エパデール 2.7 g 群：1.4%［2 例］）（2.7.4.5.7 項の表 2.7.4-73 参照）。上咽頭炎は、治験期間を通して比較的よく見られた有害事象であり（2.5.5.2.3.2.1 項参照）、いずれも治験薬との因果関係は否定された。後観察期に認められた副作用は、H31 試験における MND-

2119 2 g 群の回転性めまい 1 例のみであった。本被験者では、投与期にも回転性めまいが認められ、投与期の事象および後観察期の事象ともに副作用と判断されたものの、いずれも軽度、非重篤で、転帰は回復であった。

以上、H21 試験および H31 試験における後観察期の有害事象において、MND-2119 投与群およびエパデール投与群ともに、離脱症状および反跳現象が示唆されるような事象は認められなかった。

なお、エパデールでは、本申請時点までに、本項目について、添付文書で注意喚起を要するような特筆すべき新たな情報は得られていない。

2.5.5.2.6.8 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害についての検討は実施していない。

なお、エパデールでは、本申請時点までに、本項目について、添付文書で注意喚起を要するような特筆すべき新たな情報は得られていない。

2.5.5.3 安全性に関する結論

高 TG 血症患者を対象とした H21 試験、H31 試験および H41 試験（投与 52 週後まで）の成績に基づき、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、特別な患者集団および状況下における安全性について検討した。いずれの試験においても、MND-2119 2 g/日および 4 g/日ともに、特筆すべき問題は認められず、H31 試験においては、MND-2119 2 g/日とエパデール 1.8 g/日、および MND-2119 4 g/日とエパデール 2.7 g/日の安全性は、それぞれ大きく異ならなかった。また、エパデールの添付文書において注意喚起している出血および肝機能障害のリスク、ならびに抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤との併用時のリスクは、MND-2119 2 g/日および 4 g/日ともに、エパデールにおけるリスクを超えるものではないと考えた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患または症状

高脂血症は、脂質異常を示す疾患群である脂質異常症の一つであり、高 TG 血症や高コレステロール血症が含まれる[1)]。そのうち、高 TG 血症は血清 TG 値 150 mg/dL 以上と定義され[2)]、動脈硬化の病因の一つに挙げられており[3)]、冠動脈疾患や脳梗塞の独立した危険因子である可能性を示す疫学研究結果が報告されている[4)]。

2.5.6.1.2 現行の治療

高 TG 血症の治療は、食事療法および運動療法を含む生活習慣の改善をはかることから開始し、効果が不十分な場合、薬物療法を考慮することとされている[2)]。高 TG 血症の薬物療法には、フィブラート系薬または選択的 PPARα モジュレーター、ニコチン酸誘導体および n-3 系多価不飽和脂肪酸があり[5)]、単剤で管理目標に達しない場合には併用療法を考慮する。併用療法においては、各薬剤がもつそれぞれの特徴を生かし、かつ安全性を考慮して選択する[2)]。

n-3 系多価不飽和脂肪酸の一つであるエパデールの用法・用量は、通常用量が 1 回 900 mg を 1 日 2 回または 1 回 600 mg を 1 日 3 回、TG 異常を呈する場合は 1 回 900 mg を 1 日 3 回である。2013 年に国内の循環器内科医および一般内科医 300 名を対象に、エパデールの製剤面でのアンメットニーズについて調査した結果、ニーズの高かった回答は「1 日 1 回投与」であり、また、EPA-E 製剤は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬を始めとした「1 日 1 回投与」で承認を得ている他の高脂血症治療薬と併用されることも多いため、投与回数を減らすことは患者の服薬アドヒアランス改善等の患者メリットが見込めると考えられる。

しかしながら、既存のエパデールでは、1 日 1 回投与の用法・用量は承認されていない。そのため、吸収性の向上を期待し、EPA-E の自己乳化製剤である本剤を開発した。健康成人男性を対象とした第 I 相単回・反復投与試験（試験番号 MND2119N12、以下、N12 試験）の結果、MND-2119 2 g の 1 日 1 回（2 g/日）および MND-2119 4 g の 1 日 1 回（4 g/日）投与時には、エパデール 0.9 g の 1 日 2 回（1.8 g/日）投与時と同等またはそれ以上の血漿中 EPA 濃度が得られることが示された（2.7.1.3.2 項参照）。

2.5.6.2 ベネフィット

（1） 本剤は 1 日 1 回の投与が可能となることで、高脂血症患者にとって利便性の高い治療選択肢となる

高 TG 血症患者（空腹時の血清 TG 値が 150 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満であり、生活習慣の改善指導を受けている患者）を対象とした第 III 相試験（試験番号 MND2119H31、以下、H31 試験）の成績より、本剤を 1 日用量として 2 g（1 日 1 回）、12 週間投与したときの終了時における投与前からの血清 TG 変化率（平均値）は−10.09%であり、エパデールの通常用量投与（1 日用量として 1.8 g［1 日 2 回］）に対する非劣性が検証された。さらに、本剤を 1 日用量

として 4 g（1 日 1 回）、12 週間投与したときの終了時における投与前からの血清 TG 変化率（平均値）は−15.51%であり、本剤 2 g/日投与に対する優越性が検証された（2.5.4.4.2 項参照）。また、第 III 相長期投与試験（試験番号 MND2119H41、以下、H41 試験）の成績より、本剤 2 g/日および 4 g/日ともに、投与 4 週後から血清 TG の低下が認められ、投与 52 週後まで効果は持続し、耐薬性（経時的な効果の減弱）は認められなかった（2.5.4.6 項参照）。安全性については、前期第 II 相試験（試験番号 MND2119H21、以下、H21 試験）、H31 試験および H41 試験のいずれの試験においても、本剤 2 g/日および 4 g/日ともに、特筆すべき問題は認められず、H31 試験においては、本剤 2 g/日とエパデール 1.8 g/日、および本剤 4 g/日とエパデール 2.7 g/日の安全性は大きく異ならなかった（2.5.5.3 項参照）。

以上より、本剤 2 g は 1 日 1 回の投与でエパデール 1.8 g［900 mg を 1 日 2 回］と同等の TG 低下作用を有し、本剤 4 g は 1 日 1 回の投与で本剤 2 g に比し強い TG 低下作用を有することが示された。本剤は 1 日 1 回の投与が可能となることで、高脂血症患者にとって利便性の高い有用な治療選択肢となることが期待できる。

（2） 食事の影響を受けにくいため、万が一、食直後の服用でなかった場合でもエパデールと比べて効果減弱の程度が小さいことが期待できる

エパデールは絶食下では EPA 濃度の上昇がほとんど認められず、食事の影響を大きく受けることが知られている [6]。また、健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験（試験番号 MND2119N11、以下、N11 試験）においても、エパデール 1.8 g または 3.6 g を食事なしの条件で単回投与した時の血漿中 EPA 濃度の C_{max} は食事あり（食直後）の条件で投与した時の 0.07～0.15 倍、$AUC_{0\text{-}72hr}$ は 0.10～0.15 倍であり、食事ありの条件と食事なしの条件で大きく異なっていた（2.5.2.6 項参照）。一方、N12 試験において、本剤 2 g または 4 g を食事なしの条件で単回投与した時の血漿中 EPA 濃度の C_{max} は食事あり（食直後）の条件で投与した時の 0.66～0.70 倍、$AUC_{0\text{-}72hr}$ は 0.72～0.74 倍であった（2.5.2.6 項参照）。

以上より、本剤はエパデールより食事の影響を受けにくいことが示唆された。高脂血症治療薬は長期間服用することが想定される中で、万が一、食直後の服用でなかった場合でも、本剤は食事の影響を受けにくいため、エパデールと比べて効果減弱の程度が小さいことが期待できる。

（3） EPA 濃度および EPA/AA 比の上昇により、エパデールと同様に心血管イベントの発症リスク抑制が期待できる

H21 試験、H31 試験および H41 試験において、本剤 2 g/日および 4 g/日の投与により、血漿中 EPA 濃度や EPA/AA 比は投与量の増加に応じて増加が認められた（2.5.3.2 項および 2.5.3.3 項参照）。

エパデールの国内で実施された大規模臨床試験（Japan EPA Lipid Intervention Study; JELIS）において、HMG-CoA 還元酵素阻害薬単独投与に比してエパデール 1.8 g/日の併用投与が高脂血症患者の心血管イベント発症抑制に有効であることが示されており [7]、血漿中 EPA 濃度や

EPA/AA 比が高い集団と低い集団を比較すると、主要冠動脈イベントの発症リスクは、血漿中 EPA 濃度や EPA/AA 比が低い集団と比較し、高い集団で抑制されていると報告されている[8)]。H31 試験の終了時における血漿中 EPA 濃度および EPA/AA 比は、本剤 2 g 群とエパデール 1.8 g 群の間に大きな違いは認められなかったことから（2.7.2.2.1.2 項参照）、本剤 2 g/日および 4 g/日においても、エパデール 1.8 g/日と同様に心血管イベントの発症リスク抑制が期待できる。

さらに、最近の報告として、本剤と有効成分が同一である VASCEPA の海外で実施された大規模臨床試験（REDUCE-IT）において、HMG-CoA 還元酵素阻害薬への VASCEPA 4 g/日の併用効果を検証した結果、主要エンドポイントである心血管イベントの発症は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬単独投与に比し 25%有意に低下[9)]し、心血管イベントの発症リスクの抑制に EPA 濃度が強く関連していたと報告されている[10)]。H21 試験、H31 試験および H41 試験における本剤 2 g/日および 4 g/日投与時の血漿中 EPA 濃度（2.7.2.2.1 項参照）は、REDUCE-IT において心血管イベントの発症抑制が示された VASCEPA 4 g/日投与時の値よりも高値であった[9)]。

また、近年、日本人の EPA/AA 比は経時的に低下してきていることが報告されており[11)]、実際、1996～2004 年に実施されたエパデールの JELIS における投与前 EPA/AA 比は 0.60～0.63[7)]、2016 年以降に実施された H21 試験、H31 試験および H41 試験の投与前 EPA/AA 比は 0.244～0.332 であった（2.7.2.2.1 項参照）。そのような状況下においても、H21 試験、H31 試験および H41 試験における本剤 4 g/日投与時の EPA/AA 比（2.5.3.3 項参照）は、JELIS において心血管イベントの発症抑制が示されたエパデール 1.8 g/日投与時の値を上回った[7)]。

以上より、本剤はエパデールと同様に、血漿中 EPA 濃度や EPA/AA 比の増加による心血管イベントの発症リスク抑制が期待できる。

2.5.6.3 リスク

（1） 出血の助長

本剤の有効成分である EPA-E は抗血小板作用を有しており、出血傾向のある患者、抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤を併用している患者では、出血を助長するおそれがあることから、エパデールの添付文書では、「禁忌」、「使用上の注意」および「相互作用」で注意喚起している。

H21 試験、H31 試験および H41 試験の成績より、本剤の出血に関するリスクは、2 g/日および 4 g/日ともに、エパデールのリスクを超えるものではないと考えた（2.5.5.2.3.6.2 項参照）。したがって、エパデールと同様に、添付文書の「2. 禁忌」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」および「10. 相互作用」で注意喚起することで、本剤の投与に伴う出血のリスクは最小限に抑えられるものと考える。

一方、臨床試験においては出血に関する特筆すべき問題は認められなかったものの、以下の理由より、本剤投与と出血傾向の関連性を検討するため、比較対照を設定した製造販売後調査を行うことを計画している（1.11 項参照）。なお、国内臨床試験では、「75 歳以上の患

者」は含まれておらず、また、血小板凝集を抑制する薬剤、抗凝固薬を併用した症例が限られているため、これらの集団における出血傾向について製造販売後調査にて確認する予定である。

- 本剤の有効成分である EPA-E は、抗血小板作用を有しており、本剤投与と出血傾向に関連性が疑われる潜在的な要因がある。
- 本剤は、エパデールの吸収性向上を目的とした EPA-E の自己乳化製剤であり、エパデールと用法及び用量が異なり、有効成分の最高血中濃度はエパデールに比べ高値に達する（2.7.1.2.2.3.2 項参照）。

なお、エパデールの市販後の重篤な副作用（1990 年 6 月から 2020 年 9 月 30 日までに厚生労働省に報告された事象）において、出血を伴う事象（脳出血、くも膜下出血等、事象名より判断）は 76 件であった。

（2） 肝機能障害（肝機能検査値異常含む）、黄疸

エパデールでは、市販後の副作用報告において、重篤な肝機能障害および黄疸を発現した症例が蓄積されたことより、これらについて、添付文書では「重大な副作用」として注意喚起している。本剤の有効成分である EPA-E の投与による肝機能障害発症の機序は明らかでないものの、エパデールの添付文書改訂の根拠となった代表例は胆汁うっ滞型であり、また、DLST 陽性例も複数認められた。

H21 試験、H31 試験および H41 試験の成績より、本剤の肝機能障害に関するリスクは、2 g/日および 4 g/日ともに、エパデールのリスクを超えるものではないと考えた（2.5.5.2.3.6.3 項参照）。したがって、エパデールと同様に、添付文書（案）の「11. 副作用」で注意喚起することで、本剤の投与に伴う肝機能障害（肝機能検査値異常含む）および黄疸のリスクは最小限に抑えられるものと考える。

なお、エパデールの市販後の重篤な副作用（1990 年 6 月から 2020 年 9 月 30 日までに厚生労働省に報告された事象）において、肝胆道系障害（肝機能異常、肝障害、黄疸等）は 50 件であった。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本剤は EPA-E の自己乳化製剤であり、吸収性が向上することで、本剤 2 g/日（1 日 1 回）投与時にエパデール 1.8 g/日（1 日 2 回）投与時と同等またはそれ以上の血漿中 EPA 濃度が得られることが示され、エパデールと同等の有効性が 1 日 1 回でも発揮されることが期待された。

有効性について、高 TG 血症患者を対象とした H31 試験の成績より、本剤 2 g/日はエパデール 1.8 g/日と同等の TG 低下作用を有し、本剤 4 g/日は本剤 2 g/日に比し強い TG 低下作用を有することが示された。H41 試験の成績より、本剤 2 g/日および 4 g/日ともに、投与 4 週後から血清 TG の低下が認められ、投与 52 週後まで効果は持続し、耐薬性は認められなかっ

た。また、H21 試験、H31 試験および H41 試験において、本剤 2 g/日および 4 g/日の投与により、血漿中 EPA 濃度や EPA/AA 比は投与量の増加に応じて増加が認められ、H31 試験における成績は本剤 2 g/日とエパデール 1.8 g/日の間に大きな違いは認められなかったことから、エパデールと同様に心血管イベントの発症リスク抑制が期待できると考えた。

安全性について、H21 試験、H31 試験および H41 試験のいずれの試験においても、本剤 2 g/日および 4 g/日ともに、特筆すべき問題は認められず、H31 試験においては、本剤 2 g/日とエパデール 1.8 g/日、および本剤 4 g/日とエパデール 2.7 g/日の安全性は大きく異ならなかった。また、エパデールの添付文書において注意喚起している出血および肝機能障害のリスクは、本剤 2 g/日および 4 g/日ともに、エパデールのリスクを超えるものではなく、エパデールと同様に添付文書で注意喚起することにより、リスクを最小限に抑えられるものと考えた。

以上より、本剤はエパデールと同等の有効性および安全性を有し、エパデールと臨床的位置付けは同じであるものの、1 日 1 回の投与が可能となり、食事の影響を受けにくいため、万が一、食直後の服用でなかった場合もエパデールと比べて効果減弱の程度が小さいことが期待されることから、高脂血症患者にとって利便性の高い有用な治療選択肢となることが期待される。

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 2.5.1 製品開発の根拠で引用した参考文献

1）寺本民生. 慢性疾患薬物療法のツボ 脂質異常症. 第 2 版. 東京: 日本医事新報社; 2009. 1 章, 脂質異常症の基礎知識; p. 2.

＜資料番号 5.4.1＞

2）一般社団法人日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版. 東京: 一般社団法人日本動脈硬化学会; 2017.

＜資料番号 5.4.2＞

3）平野勉. 高トリグリセライド血症の疾患概念とその臨床的意義. 日本臨牀. 2013;71(9):1519-27.

＜資料番号 5.4.3＞

4）今野弘規, 磯博康. 高トリグリセライド血症の疫学. 日本臨牀. 2013;71(9):1528-35.

＜資料番号 5.4.4＞

5）一般社団法人日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド 2018 年版. 東京: 一般社団法人日本動脈硬化学会; 2018.

＜資料番号 5.4.5＞

6）Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. Lancet. 2007 Mar 31;369(9567):1090-8.

＜資料番号 5.4.8＞

7）Itakura H, Yokoyama M, Matsuzaki M, Saito Y, Origasa H, Ishikawa Y, et al. Relationships between plasma fatty acid composition and coronary artery disease. J Atheroscler Thromb. 2011;18(2):99-107.

＜資料番号 5.4.7＞

8）Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. Am J Manag Care. 2009 Jun 1;15(6):e22-33.

＜資料番号 5.4.6＞

9）木村一雄. 合同研究班参加学会（日本循環器学会、日本冠疾患学会、日本胸部外科学会、日本集中治療医学会、日本心血管インターベンション治療学会、日本心臓血管外科学会、日本心臓病学会、日本心臓リハビリテーション学会、日本不整脈心電学会）編. 急性冠症候群ガイドライン（2018 年改訂版）.

＜資料番号 5.4.9＞

10）P-Market データ（(株)JMDC）. EPA 製剤（エパデールおよび GE 含む）と HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用患者.【データ期間：2019 年 12 月～2020 年 11 月】

＜資料番号 5.4.10＞

11）P-Market データ（(株)JMDC）. EPA 製剤処方患者.【データ期間：2019 年 12 月～2020 年 11 月】

＜資料番号 5.4.11＞

12）持田製薬株式会社. エパデールカプセル 300 医薬品インタビューフォーム. 2017 年 2 月改訂（第 4 版）.

＜添付せず＞

13）村﨑かがり, 大西喜智. イコサペント酸エチル(エパデール)1 回 600mg, 1 日 3 回投与に対する 1 回 900mg, 1 日 2 回投与の薬物動態, 有効性および安全性の検討. Prog. Med. 2012;32(9),1941-6.

＜資料番号 5.4.12＞

2.5.7.2 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価で引用した参考文献

該当なし

2.5.7.3 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価で引用した参考文献

1）Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. Am J Clin Nutr. 2006 Jun;83(6 Suppl):1467S-76S.

＜資料番号 5.4.13＞

2）Ishiguro J, Tada T, Ogihara T, Mizota M, Mizuguchi K, Ohzawa N, et al. Metabolism of ethyl eicosapentaenoate (EPA-E) in rats and effect of its metabolites on ellagic acid-induced thrombus formation in the stenosed femoral artery of rabbits. Chem Pharm Bull (Tokyo). 1988 Jun;36(6):2158-67.

＜資料番号 5.4.14＞

3）原健次. 生理活性脂質 EPA・DHA の生化学と応用. 初版. 東京. 幸書房; 1996. 第 3 章, EPA, EPA エチルエステルの代謝; p 14-9.

＜資料番号 5.4.15＞

4）Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. Atherosclerosis. 2008 Mar;197(1):12-24.

＜資料番号 5.4.16＞

2.5.7.4 2.5.4 有効性の概括評価で引用した参考文献

1）一般社団法人日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版. 東京: 一般社団法人日本動脈硬化学会; 2012.

＜資料番号 5.4.17＞

2）一般社団法人日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版. 東京: 一般社団法人日本動脈硬化学会; 2017.

＜資料番号 5.4.2＞

3）厚生省薬務局審査第一課. 「抗高脂血症薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について. 薬審 1 第 1 号. 昭和 63 年 1 月 5 日.

＜添付せず＞

4）一般社団法人日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療のエッセンス. 東京: 一般社団法人日本動脈硬化学会; 2014.

＜資料番号 5.4.18＞

2.5.7.5 2.5.5 安全性の概括評価で引用した参考文献

1）持田製薬株式会社. エパデール S300、エパデール S600、エパデール S900 添付文書. 2016 年 8 月改訂（第 14 版）.

＜添付せず＞

2）持田製薬株式会社. エパデールカプセル 300 添付文書. 2016 年 8 月改訂（第 10 版）.

＜添付せず＞

3）持田製薬株式会社. MND-2119 治験薬概要書. 2020 年 11 月 20 日（第 8.0 版）.

＜資料番号 5.4.19＞

4）持田製薬株式会社. エパデール S300、エパデール S600、エパデール S900 医薬品インタビューフォーム. 2017 年 2 月改訂（第 4 版）.

＜添付せず＞

5）持田製薬株式会社. エパデールカプセル 300 医薬品インタビューフォーム. 2017 年 2 月改訂（第 4 版）.
＜添付せず＞
6）FDA: Drug Approval Package. Vascepa; Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s), Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202057_vascepa_toc.cfm.
＜資料番号 5.4.20＞
7）独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 医療用医薬品情報検索サイト. https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/.
＜添付せず＞
8）Braeckman RA, Stirtan WG, Soni PN. Effect of icosapent ethyl (eicosapentaenoic acid ethyl ester) on omeprazole plasma pharmacokinetics in healthy adults. Drugs R D. 2014 Sep;14(3):159-64.
＜資料番号 5.4.28＞
9）Braeckman RA, Stirtan WG, Soni PN. Phase 1 study of the effect of icosapent ethyl on warfarin pharmacokinetic and anticoagulation parameters. Clin Drug Investig. 2014 Jul;34(7):449-56.
＜資料番号 5.4.29＞
10）Braeckman RA, Stirtan WG, Soni PN. Effects of icosapent ethyl (eicosapentaenoic acid ethyl ester) on pharmacokinetic parameters of rosiglitazone in healthy subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2015 Mar;4(2):143-48.
＜資料番号 5.4.30＞
11）Braeckman RA, Stirtan WG, Soni PN. Effect of concomitant icosapent ethyl (eicosapentaenoic acid ethyl ester) on the pharmacokinetics of atorvastatin. Clin Drug Investig. 2015 Jan;35(1):45-51.
＜資料番号 5.4.31＞

2.5.7.6 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論で引用した参考文献

1）寺本民生. 慢性疾患薬物療法のツボ 脂質異常症. 第 2 版. 東京: 日本医事新報社; 2009. 1 章, 脂質異常症の基礎知識; p. 2.
＜資料番号 5.4.1＞
2）一般社団法人日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版. 東京: 一般社団法人日本動脈硬化学会; 2017.
＜資料番号 5.4.2＞
3）平野勉. 高トリグリセライド血症の疾患概念とその臨床的意義. 日本臨牀. 2013;71(9):1519-27.
＜資料番号 5.4.3＞
4）今野弘規, 磯博康. 高トリグリセライド血症の疫学. 日本臨牀. 2013;71(9):1528-35.
＜資料番号 5.4.4＞
5）一般社団法人日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド 2018 年版. 東京: 一般社団法人日本動脈硬化学会; 2018.
＜資料番号 5.4.5＞
6）持田製薬株式会社. エパデールカプセル 300 医薬品インタビューフォーム. 2017 年 2 月改訂（第 4 版）.
＜添付せず＞
7）Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. Lancet. 2007 Mar 31;369(9567):1090-8.

＜資料番号 5.4.8＞

8）Itakura H, Yokoyama M, Matsuzaki M, Saito Y, Origasa H, Ishikawa Y, et al. Relationships between plasma fatty acid composition and coronary artery disease. J Atheroscler Thromb. 2011;18(2):99-107.

＜資料番号 5.4.7＞

9）Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019 Jan 3;380(1):11-22.

＜資料番号 5.4.21＞

10）Bhatt DL, Miller M, Steg PG, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB,et al. EPA Levels and Cardiovascular Outcomes in the Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial [Presentation Slides]. American College of Cardiology/World Congress of Cardiology. 2020.

＜資料番号 5.4.22＞

11）Okada T, Miyoshi T, Doi M, Seiyama K, Takagi W, Sogo M, et al. Secular Decreasing Trend in Plasma Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids among Patients with Acute Coronary Syndrome from 2011 to 2019: A Single Center Descriptive Study. Nutrients. 2021 Jan 17;13(1):253.

＜資料番号 5.4.23＞