MND-2119

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

持田製薬株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法....4
2.7.1.1 背景及び概観....4
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯....4
2.7.1.1.2 生物薬剤学に関連する試験の概要....6
2.7.1.1.3 生物薬剤学に関連する分析法....7
2.7.1.2 個々の試験結果の要約....8
2.7.1.2.1 第 I 相単回投与試験（試験番号 MND2119N11）....8
2.7.1.2.2 第 I 相単回・反復投与試験（試験番号 MND2119N12）....14
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析....26
2.7.1.3.1 食事の影響....26
2.7.1.3.2 エパデールとの比較....28
2.7.1.4 付録....30

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
AA	Arachidonic acid	アラキドン酸
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24hr}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hour	投与後 24 時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}72hr}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 72 hour	投与後 72 時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	投与後無限大時間までの AUC
BIBD	Balanced incomplete block design	釣合い型不完備ブロック計画
C_{24hr}	Plasma concentration after 24 hour	投与後 24 時間の血漿中濃度
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{ss,ave}$	Average plasma concentration at steady state	定常状態における平均血漿中濃度
$C_{ss,max}$	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）
DHA	Docosahexaenoic acid	ドコサヘキサエン酸
DPA	Docosapentaenoic acid	ドコサペンタエン酸
EPA	Eicosapentaenoic acid	イコサペント酸
EPA/AA 比	Eicosapentaenoic acid/Arachidonic acid ratio	イコサペント酸とアラキドン酸の比
EPA-E	Ethyl icosapentate	イコサペント酸エチル
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
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
$t_{1/2}$	Elimination half time	消失半減期
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
VRT	Variance of residence time	体内滞留時間の分散

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

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を表 2.7.1-1 に、臨床試験に用いた MND-2119 の製剤の一覧を表 2.7.1-2 に示した。

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。

表 2.7.1-1 臨床データパッケージ

試験名 （実施国） 資料番号 資料区分	開発の フェーズ	評価区分			治験デザイン	対象	用法・用量 服薬期間
		薬物動態	有効性	安全性			
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
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
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
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
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

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。

表 2.7.1-2 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 2.7.1 項にて評価した。

H21 試験および H31 試験では、[redacted]に[redacted]として[redacted]、[redacted]および[redacted]を添加して、[redacted]を担保した製剤を用いた。

2.7.1.1.2 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 2.7.1-3 に示した。

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。

表 2.7.1-3 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）。

なお、本 2.7.1 項では、特にことわらない限り、いずれも表 2.7.1-3 に示した薬物動態解析対象集団を対象とした解析結果を示した。

2.7.1.1.3 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、[redacted]において脂肪酸分画検査法（LC-MS/MS）で分析した。血漿中 EPA、AA、DHA および DPA における検量線範囲、分析単位内および分析単位間における真度、精度は表 2.7.1-4 のとおりであった。

表 2.7.1-4 血漿中 EPA、AA、DHA および DPA の測定に用いた分析法

分析対象物質	検量線範囲（μg/mL）	分析単位内		分析単位間		分析法
		真度（%）	精度（%）	真度（%）	精度（%）	
AA	10～1000	86.4～97.4	2.5～8.9	86.7～99.0	3.4～5.5	LC-MS/MS
DHA	5～1000	86.3～100.5	2.4～5.4	87.2～99.0	3.1～6.0	
DPA	1～200	97.7～103.8	2.3～2.5	96.8～102.6	3.8～4.2	
EPA	5～1000	98.7～100.2	1.8～2.8	95.4～100.0	2.7～3.6	

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

生物薬剤学の評価は、健康成人を対象とした試験（N11 試験および N12 試験）の成績を用いた。

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。

2.7.1.2.1 第 I 相単回投与試験（試験番号 MND2119N11）

健康成人男性に、MND-2119 1800 mg または 3600 mg を朝食直後あるいは朝空腹時に、エパデール S600 1800 mg または 3600 mg を朝食直後あるいは朝空腹時に、単回経口投与した。薬物動態および薬力学（血漿中 EPA 濃度および血漿中 EPA/AA 比）の解析対象例数は、薬物動態解析対象集団 36 例（MND-2119 1800 mg 投与例：24 例（食事あり）、12 例（食事なし）、MND-2119 3600 mg 投与例：24 例（食事あり）、12 例（食事なし）、エパデール S 1800 mg 投与例：24 例（食事あり）、12 例（食事なし）、エパデール S 3600 mg 投与例：24 例（食事あり）、12 例（食事なし））であった。

2.7.1.2.1.1 血漿中 EPA 濃度の推移

MND-2119 およびエパデール投与例における用量別、食事の有無別の血漿中 EPA 濃度（計算値）の推移を図 2.7.1-1 に示した。

MND-2119 1800 mg 投与例における血漿中 EPA 濃度（計算値）（平均値 ± 標準偏差）は、食事なしおよび食事ありの条件で、それぞれ投与 5 時間後および 3 時間後に最高値（58.26 ± 21.15 μg/mL および 103.63 ± 44.94 μg/mL）に達した。エパデール 1800 mg 投与例では、それ

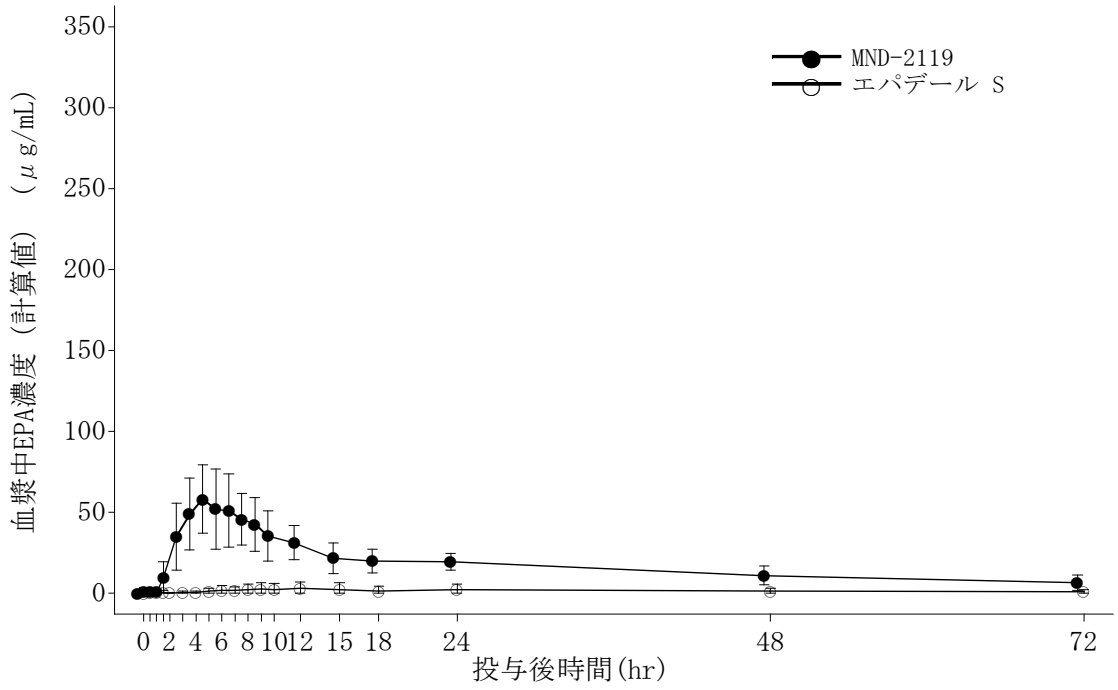
ぞれ投与 12 時間後および 8 時間後に最高値（3.02 ± 4.13 μg/mL および 24.93 ± 14.88 μg/mL）に達した。

MND-2119 3600 mg 投与例における血漿中 EPA 濃度（計算値）（平均値 ± 標準偏差）は、食事なしおよび食事ありの条件で、いずれも投与 5 時間後に最高値（159.62 ± 94.76 μg/mL および 161.13 ± 54.30 μg/mL）に達した。エパデール 3600 mg 投与例では、それぞれ投与 6 時間後および 7 時間後に最高値（2.42 ± 3.02 μg/mL および 45.72 ± 29.10 μg/mL）に達した。

図 2.7.1-1 血漿中 EPA 濃度（計算値）の推移（N11 試験）

解析対象：薬物動態解析対象

血漿中EPA濃度(計算値)-時間グラフ
用量：1800 mg、食事：なし
MEAN±S.D.表示



血漿中EPA濃度(計算値)-時間グラフ
用量：1800 mg、食事：あり
MEAN±S.D.表示

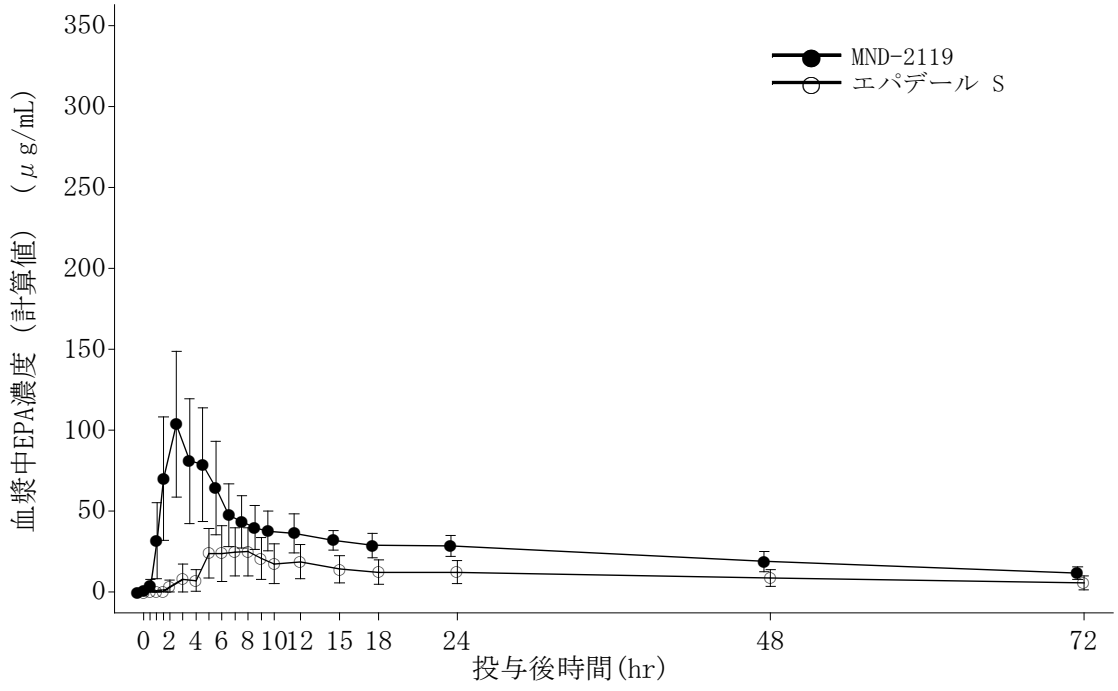
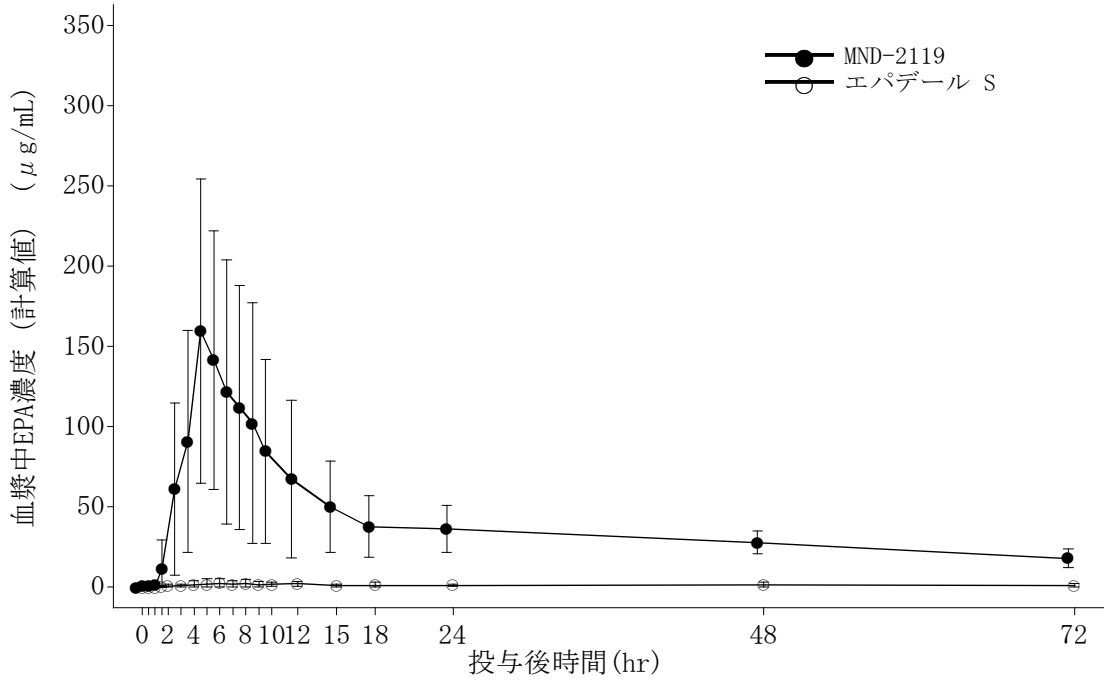


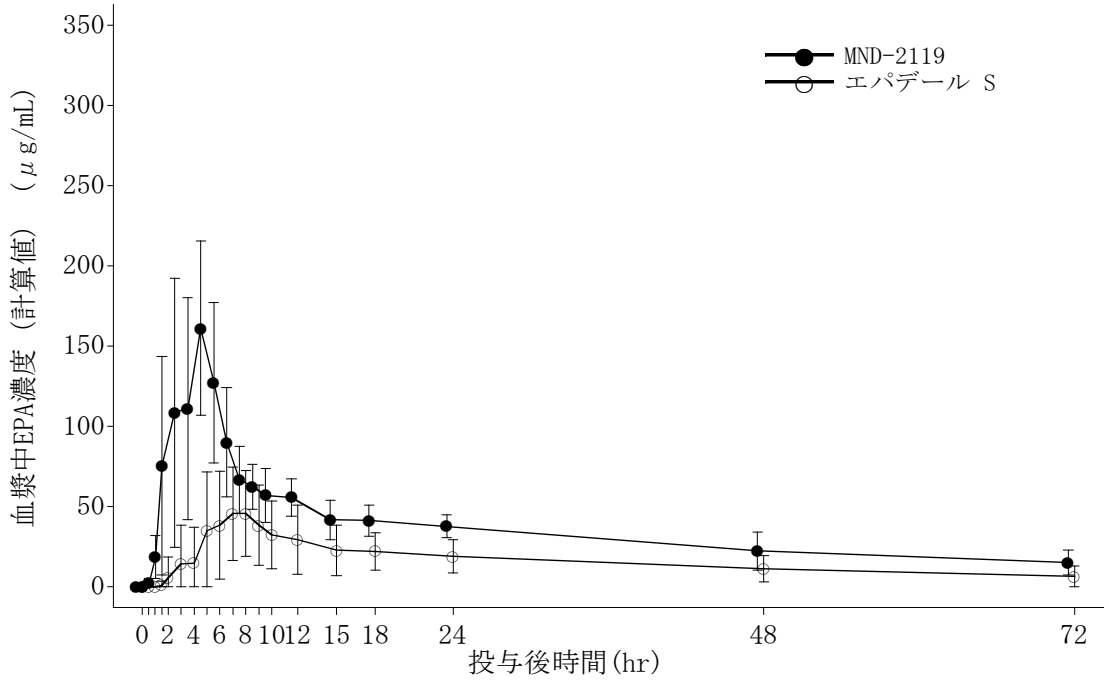
図 2.7.1-1 血漿中 EPA 濃度（計算値）の推移（N11 試験）（続き）

解析対象：薬物動態解析対象

血漿中EPA濃度(計算値)-時間グラフ
用量：3600 mg、食事：なし
MEAN±S.D.表示



血漿中EPA濃度(計算値)-時間グラフ
用量：3600 mg、食事：あり
MEAN±S.D.表示



Source：資料番号 5.3.1.2.1 図 11.4.1

2.7.1.2.1.2 血漿中 EPA 濃度の薬物動態パラメータ

MND-2119 およびエパデール投与例における血漿中 EPA 濃度（計算値）の薬物動態パラメータ（C_{max}、C_{24hr}、$AUC_{0\text{-}72hr}$、MRT、VRT、T_{max}、$t_{1/2}$）の要約統計量を表 2.7.1-5 に示した。

MND-2119 投与例においては、いずれの食事条件においても 3600 mg 投与例の C_{max}、C_{24hr}、$AUC_{0\text{-}72hr}$ は 1800 mg 投与例に比し、高値であった。

一方、エパデール投与例においては、食事ありの条件では、3600 mg 投与例の C_{max}、C_{24hr}、$AUC_{0\text{-}72hr}$ は、1.800 mg 投与例に比し、高値であったが、食事なしの条件では、用量に応じた薬物動態パラメータの変化はほとんどみられなかった。

表 2.7.1-5 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（N11 試験）

解析対象：薬物動態解析対象

用量	食事	項目	MND-2119						エパデール S					
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
1800 mg	なし	C_{max} (μg/mL)	12	65.07	19.15	33.3	65.30	103.6	12	4.58	4.51	0.6	3.50	13.9
		C_{24hr} (μg/mL)	12	19.52	5.02	11.0	20.15	25.8	12	2.40	3.15	0.0	1.85	11.0
		$AUC_{0\text{-}72hr}$ (μg・hr/mL)	12	1265.96	402.03	642.0	1250.63	1837.4	12	113.10	140.22	0.3	82.96	488.4
		MRT (hr)	12	24.12	5.01	13.8	25.82	29.6	12	20.56	13.43	1.0	17.43	41.9
		VRT (hr^2)	12	334.81	117.92	73.8	370.60	475.5	12	169.29	175.01	0.0	122.57	462.3
		T_{max} (hr)	12	5.17	1.40	3.0	5.00	8.0	12	10.79	7.60	1.0	8.50	24.0
		$t_{1/2}$ (hr)	12	31.19	17.79	9.7	29.20	72.4	5	71.69	115.06	8.1	22.46	276.0
	あり	C_{max} (μg/mL)	12	111.28	38.67	62.6	104.40	189.2	12	31.21	15.67	10.7	27.45	63.7
		C_{24hr} (μg/mL)	12	28.58	6.66	21.7	25.45	42.9	12	12.39	6.95	0.0	12.45	25.1
		$AUC_{0\text{-}72hr}$ (μg・hr/mL)	12	1932.07	458.39	1393.6	1776.30	2730.3	12	773.35	433.09	77.7	757.18	1686.2
		MRT (hr)	12	26.15	2.91	21.8	26.04	30.8	12	27.68	7.37	6.1	29.55	33.8
		VRT (hr^2)	12	414.98	37.03	344.8	414.04	480.5	12	360.39	127.43	3.8	395.72	452.4
		T_{max} (hr)	12	3.33	1.07	2.0	3.00	6.0	12	7.50	2.54	5.0	7.50	12.0
		$t_{1/2}$ (hr)	12	42.61	18.49	23.4	37.32	90.4	12	42.04	18.40	1.5	39.27	68.9
3600 mg	なし	C_{max} (μg/mL)	6	174.17	94.63	74.1	168.10	317.9	6	3.63	2.98	0.0	3.45	8.6
		C_{24hr} (μg/mL)	6	36.43	14.66	27.0	28.00	62.5	6	1.17	0.67	0.0	1.40	1.7
		$AUC_{0\text{-}72hr}$ (μg・hr/mL)	6	2845.48	1199.17	1689.6	2363.80	4741.0	5	113.68	47.02	60.5	115.00	167.1
		MRT (hr)	6	27.21	4.62	21.0	26.41	32.6	5	33.91	13.46	11.4	39.42	43.8
		VRT (hr^2)	6	414.44	36.51	353.9	425.03	457.4	5	292.01	148.71	57.9	311.25	472.8
		T_{max} (hr)	6	5.17	0.98	4.0	5.00	7.0	5	21.80	28.53	5.0	8.00	72.0
		$t_{1/2}$ (hr)	6	58.71	29.46	30.3	51.61	115.0	3	22.77	18.22	4.4	22.99	40.9
	あり	C_{max} (μg/mL)	6	184.52	57.36	116.0	187.80	277.8	6	55.65	32.73	23.6	48.80	108.8
		C_{24hr} (μg/mL)	6	37.73	7.05	29.7	36.60	50.4	6	19.10	10.21	6.0	18.20	34.9
		$AUC_{0\text{-}72hr}$ (μg・hr/mL)	6	2615.90	571.15	1716.0	2538.49	3318.9	6	1161.65	713.15	407.6	923.70	2241.8
		MRT (hr)	6	24.09	6.47	13.0	25.07	30.9	6	26.75	4.30	20.9	26.67	31.8
		VRT (hr^2)	6	360.10	149.62	60.8	407.58	463.9	6	340.23	105.69	159.6	393.56	432.1
		T_{max} (hr)	6	4.33	1.51	2.0	5.00	6.0	6	6.17	1.72	4.0	6.00	8.0
		$t_{1/2}$ (hr)	6	42.40	22.33	12.2	40.86	79.1	6	36.20	21.08	12.8	37.08	68.8

Source：資料番号 5.3.1.2.1 表 11.4.1

2.7.1.2.1.3 血漿中 EPA/AA 比の推移

MND-2119 およびエパデール単回投与例における血漿中 EPA/AA 比について、投与前および投与 24 時間後の平均値および標準偏差を表 2.7.1-6 に示した。

MND-2119 投与例では、いずれの用量、食事条件においても投与 24 時間後の血漿中 EPA/AA 比は投与前からの増加を示した。エパデール投与例では、食事ありの条件下ではいずれの用量でも投与 24 時間後の血漿中 EPA/AA 比は投与前からの増加を示したが、食事なしの条件下では投与 24 時間後の血漿中 EPA/AA 比は投与前からの増加は認められなかった。

表 2.7.1-6 投与前および投与 24 時間後における血漿中 EPA/AA 比（N11 試験）

用量	食事	MND-2119			エパデール S		
		例数	EPA/AA 平均値（標準偏差）		例数	EPA/AA 平均値（標準偏差）	
			投与前	投与 24 時間後		投与前	投与 24 時間後
1800 mg	なし	12	0.135 (0.074)	0.214 (0.062)	12	0.101 (0.035)	0.097 (0.023)
	あり	12	0.109 (0.033)	0.232 (0.058)	12	0.114 (0.073)	0.168 (0.061)
3600 mg	なし	6	0.107 (0.047)	0.256 (0.100)	6	0.085 (0.024)	0.080 (0.017)
	あり	6	0.140 (0.124)	0.330 (0.121)	6	0.132 (0.098)	0.224 (0.092)

Source：資料番号 5.3.1.2.1 表 14.2.6 を改変

2.7.1.2.2 第 I 相単回・反復投与試験（試験番号 MND2119N12）

単回投与については、健康成人男性に、MND-2119 0.5 g、1 g、2 g または 4 g を 1 日 1 回朝食直後あるいは朝空腹時に経口投与した。薬物動態および薬力学（血漿中 EPA 濃度および血漿中 EPA/AA 比）の解析対象例数は、薬物動態解析対象集団 32 例（MND-2119 0.5 g 投与例：4 例（食事あり）、4 例（食事なし）、MND-2119 1 g 投与例：4 例（食事あり）、4 例（食事なし）、MND-2119 2 g 投与例：4 例（食事あり）、4 例（食事なし）、MND-2119 4 g 投与例：4 例（食事あり）、4 例（食事なし））であった。

反復投与については、健康成人男性に、MND-2119 を 1 回 0.5 g、1 g、2 g または 4 g、1 日 1 回朝食直後に 11 日間経口投与した。エパデール S900 を 900 mg、1 日 2 回朝夕食直後に 11 日間経口投与した。薬物動態および薬力学（血漿中 EPA 濃度および血漿中 EPA/AA 比）の解析対象例数は、薬物動態解析対象集団 40 例（MND-2119 0.5 g 群：8 例、MND-2119 1 g 群：8 例、MND-2119 2 g 群：8 例、MND-2119 4 g 群：8 例、エパデール S 1.8 g 群：8 例）であった。

2.7.1.2.2.1 血漿中 EPA 濃度の推移

2.7.1.2.2.1.1 単回投与

血漿中 EPA 濃度（計算値）の推移を図 2.7.1-2 に示した。

MND-2119 0.5 g 投与例における血漿中 EPA 濃度（計算値）（平均値 ± 標準偏差）は、食事なしおよび食事ありの条件で、それぞれ投与 5 時間後および投与 3 時間後に最高値（11.99 ± 5.09 μg/mL および 20.55 ± 6.84 μg/mL）に達した。MND-2119 1 g 投与例では、それぞれ投与 5 時間後および投与 3 時間後に最高値（24.57 ± 8.78 μg/mL および 44.87 ± 19.77 μg/mL）に達した。MND-2119 2 g 投与例では、それぞれ投与 6 時間後および投与 3 時間後に最高値（52.35 ± 21.37 μg/mL および 91.03 ± 36.89 μg/mL）に達した。MND-2119 4 g 投与例では、いずれも投与 5 時間後に最高値（131.51 ± 57.58 μg/mL および 185.56 ± 56.11 μg/mL）に達した。

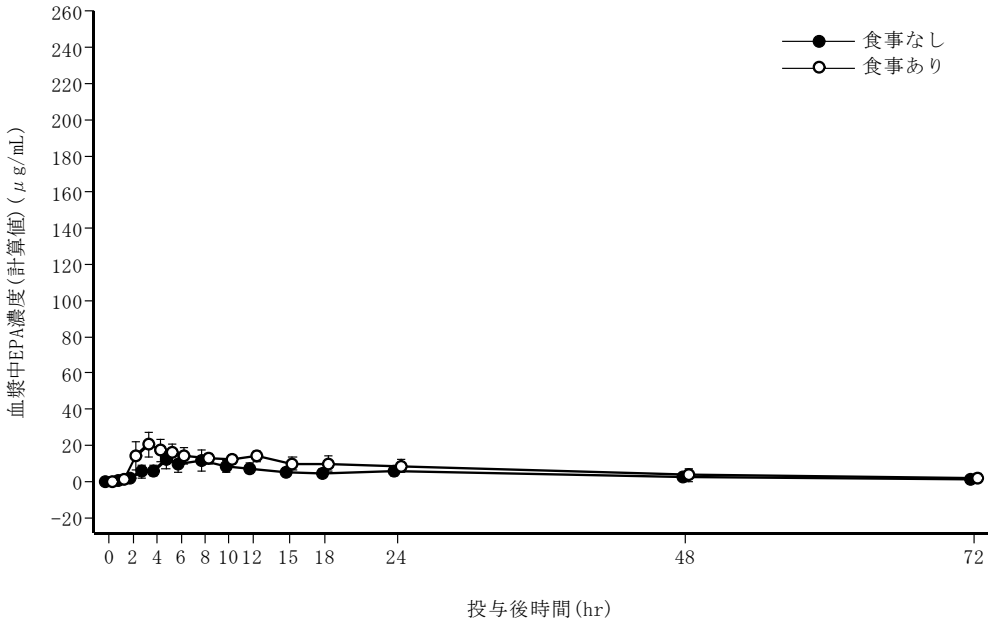
MND-2119 の同一用量における食事ありの条件での血漿中 EPA 濃度（計算値）は、食事なしの条件に比し、高値で推移した。

図 2.7.1-2 血漿中 EPA 濃度（計算値）の推移（N12 試験、単回投与）

解析対象：薬物動態解析対象

血漿中EPA濃度(計算値)-時間グラフ
MEAN±S.D.表示

0.5 g



1 g

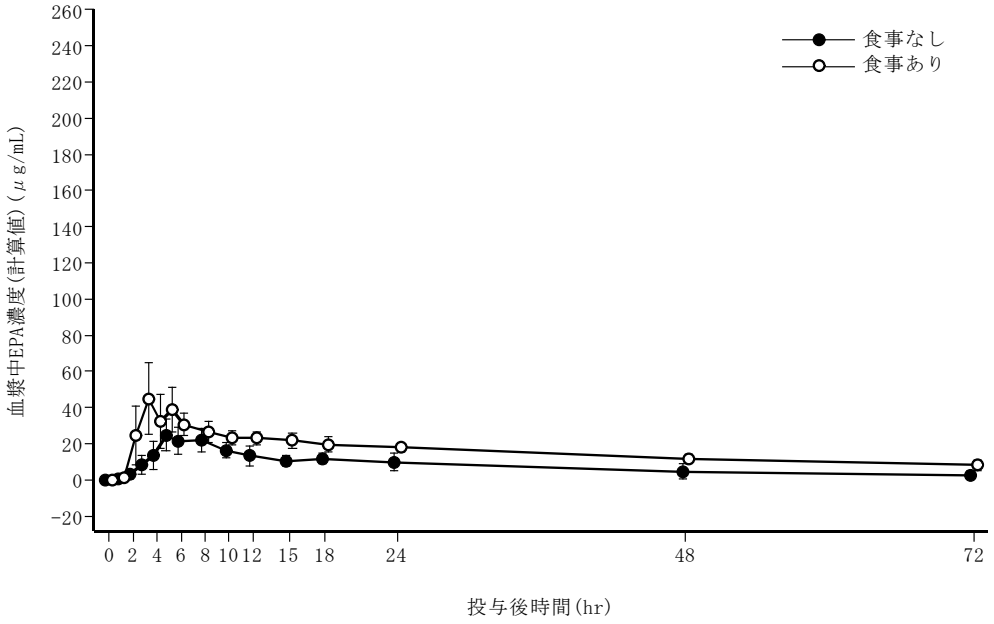
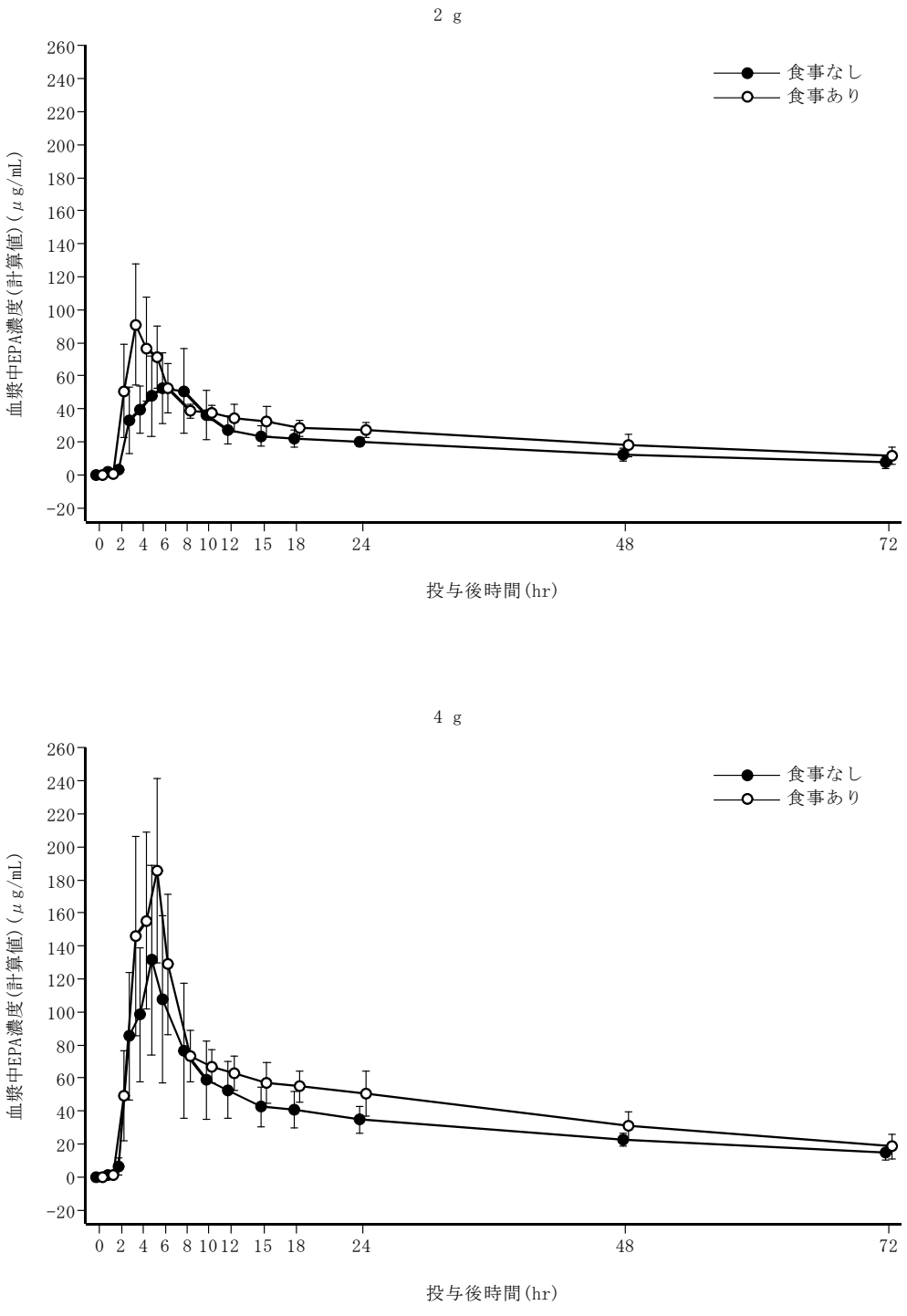


図 2.7.1-2 血漿中 EPA 濃度（計算値）の推移（N12 試験、単回投与）（続き）



Source：資料番号 5.3.1.2.2 図 11.4-1

2.7.1.2.2.1.2 反復投与

血漿中 EPA 濃度（計算値）の推移を図 2.7.1-3 に示した。

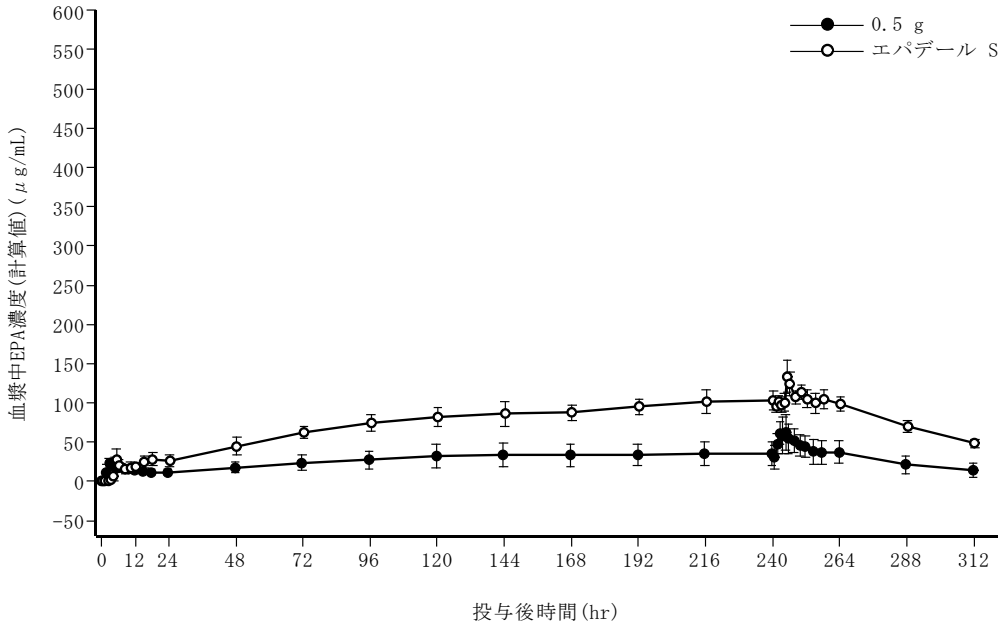
MND-2119 0.5 g 群における血漿中 EPA 濃度（計算値）（平均値 ± 標準偏差）は、初回投与および最終投与で、それぞれ投与 3 時間後および投与 5 時間後（初回投与から 245 時間後）に最高値（22.70 ± 7.21 μg/mL および 61.91 ± 22.43 μg/mL）に達した。MND-2119 1 g 群では、いずれも投与 5 時間後（最終投与では初回投与から 245 時間後）に最高値（65.25 ± 29.83 μg/mL および 141.54 ± 44.04 μg/mL）に達した。MND-2119 2 g 群では、いずれも投与 3 時間後（最終投与では初回投与から 243 時間後）に最高値（126.65 ± 72.21 μg/mL および 231.93 ± 67.49 μg/mL）に達した。MND-2119 4 g 群では、いずれも投与 5 時間後（最終投与では初回投与から 245 時間後）に最高値（281.76 ± 233.85 μg/mL および 411.14 ± 151.27 μg/mL）に達した。エパデール 1.8 g 群では、それぞれ投与 18 時間後および投与 5 時間後（初回投与から 245 時間後）に最高値（28.31 ± 8.15 μg/mL および 133.94 ± 20.59 μg/mL）に達した。

血漿中 EPA 濃度（計算値）のトラフ値の推移は、MND-2119 およびエパデールのいずれの群においても、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た。また、エパデール 1.8 g 群の推移に比し、MND-2119 0.5 g 群および MND-2119 1 g 群では低値で推移し、MND-2119 2 g 群ではほぼ同等の値で推移し、MND-2119 4 g 群では高値で推移した。

図 2.7.1-3 血漿中 EPA 濃度（計算値）の推移（N12 試験、反復投与）

解析対象：薬物動態解析対象

血漿中EPA濃度(計算値)-時間グラフ
MEAN±S.D.表示



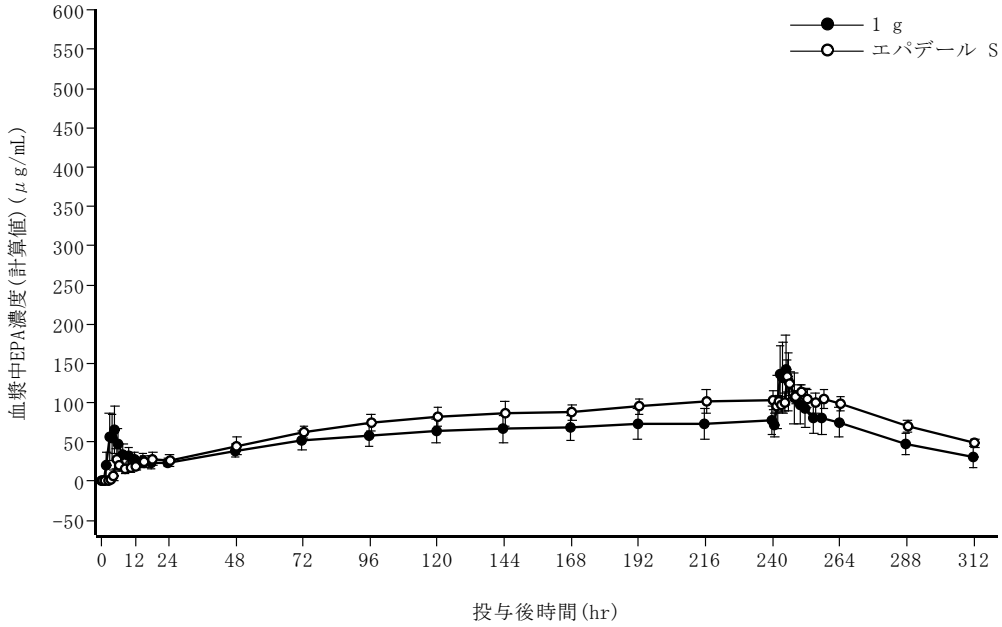
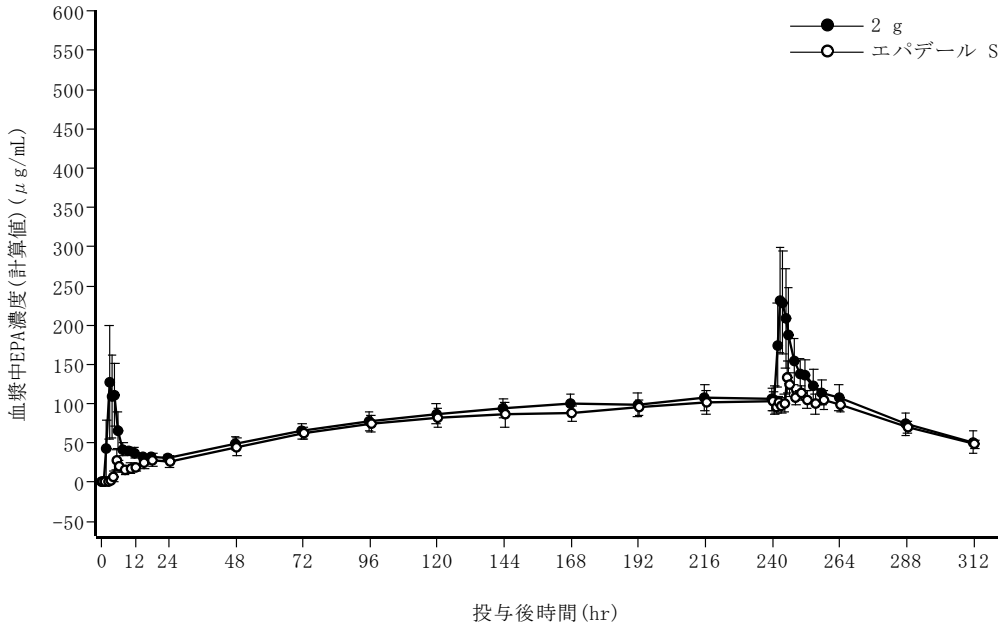
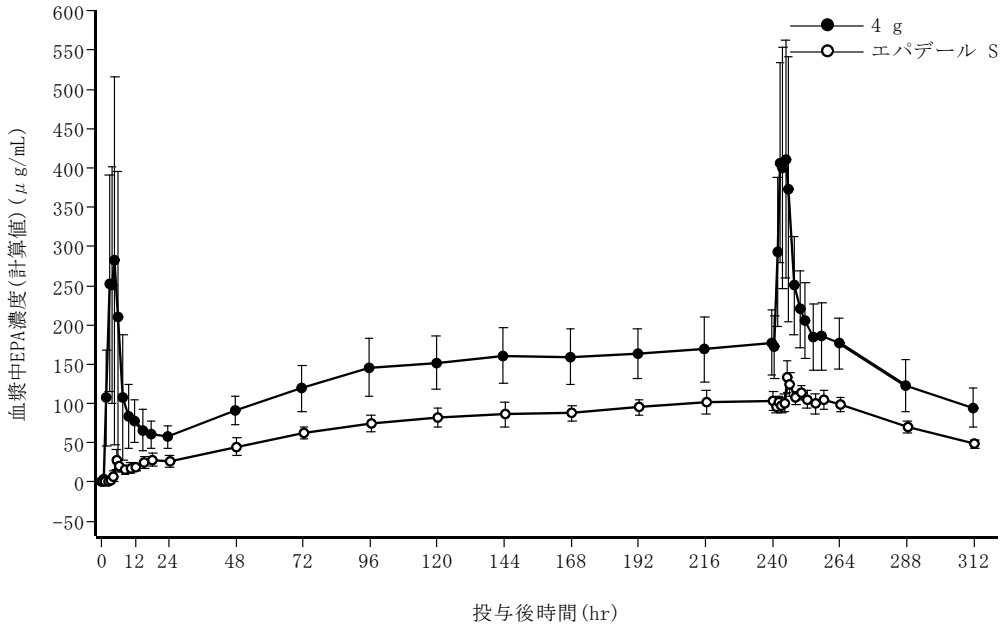


図 2.7.1-3 血漿中 EPA 濃度（計算値）の推移（N12 試験、反復投与）（続き）

血漿中EPA濃度(計算値)-時間グラフ
MEAN±S.D.表示





Source：資料番号 5.3.1.2.2 図 11.4-3 を改変

2.7.1.2.2.2 血漿中 EPA 濃度の薬物動態パラメータ

2.7.1.2.2.2.1 単回投与

MND-2119 投与例における血漿中 EPA 濃度（計算値）の薬物動態パラメータの要約統計量を用量ごと食事の有無ごとに表 2.7.1-7 に示した。

MND-2119 の同一用量における食事の条件間の比較では、いずれの用量においても、C_{max}、C_{24hr}、AUC_{0-72hr} および $AUC_{0-\infty}$の平均値は、食事なしの条件に比し、食事ありの条件で高値を示し、T_{max} は、食事なしの条件に比し、食事ありの条件で早くなる傾向がみられた。また、MRT、VRT、$t_{1/2}$ は、食事の有無間で大きく異ならなかった。

同一の食事の条件における MND-2119 の用量間の比較では、いずれの食事の条件下においても、C_{max}、C_{24hr}、AUC_{0-72hr} および $AUC_{0-\infty}$は用量に応じて上昇または増加し、MRT、VRT、$t_{1/2}$ は用量に応じた変化はみられなかった。T_{max} は、いずれの食事の条件下においても、いずれの用量においてもほぼ一定の値を示した。

表 2.7.1-7 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
（N12 試験、単回投与）

解析対象：薬物動態解析対象

用量	項目	食事なし						食事あり					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
0.5 g	C_{max} (μg/mL)	8	13.89	4.74	5.9	12.65	21.0	8	21.72	5.58	14.5	20.75	31.1
	C_{24hr} (μg/mL)	8	5.50	2.09	2.2	5.35	9.0	8	8.52	3.68	3.6	8.25	14.3
	$AUC_{0\text{-}72hr}$ (μg・hr/mL)	8	265.94	114.59	78.2	281.93	392.5	8	489.53	188.45	220.1	451.45	773.0
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg・hr/mL)	8	377.25	130.42	84.0	415.13	507.3	8	669.50	298.95	243.0	635.72	1182.0
	MRT (hr)	8	21.63	6.41	12.3	24.91	28.8	8	21.84	7.19	12.5	24.17	30.9
	VRT (hr^2)	8	246.77	162.98	42.0	312.45	444.6	8	261.14	172.34	56.0	325.68	440.1
	T_{max} (hr)	8	6.50	1.93	5.0	5.50	10.0	8	4.25	3.15	3.0	3.00	12.0
	$t_{1/2}$ (hr)	8	27.96	11.92	10.2	26.80	49.2	8	29.27	15.48	9.3	28.11	47.0
1 g	C_{max} (μg/mL)	8	25.88	7.82	13.5	27.50	37.3	8	48.08	18.05	23.4	45.35	76.9
	C_{24hr} (μg/mL)	8	9.85	5.01	0.0	10.25	15.7	8	17.92	2.24	14.6	18.00	20.8
	$AUC_{0\text{-}72hr}$ (μg・hr/mL)	8	564.99	268.63	140.8	543.85	1028.1	8	1144.29	168.27	881.5	1185.58	1302.7
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg・hr/mL)	8	716.09	417.58	290.3	575.90	1563.3	8	1721.11	493.53	1026.7	1699.37	2469.0
	MRT (hr)	8	21.92	7.16	10.4	22.40	30.3	8	27.77	2.03	25.4	27.38	30.9
	VRT (hr^2)	8	243.94	156.05	21.3	266.86	433.5	8	413.74	54.53	323.3	432.65	481.3
	T_{max} (hr)	8	6.13	1.89	5.0	5.00	10.0	8	3.63	1.19	2.0	3.00	5.0
	$t_{1/2}$ (hr)	8	23.62	14.88	5.6	20.09	47.6	8	44.57	17.27	21.5	47.20	72.9
2 g	C_{max} (μg/mL)	8	66.32	22.54	35.4	66.90	95.2	8	94.45	33.47	53.1	98.15	135.7
	C_{24hr} (μg/mL)	8	20.10	2.79	16.1	20.41	23.9	8	27.19	4.44	17.7	27.65	33.2
	$AUC_{0\text{-}72hr}$ (μg・hr/mL)	8	1299.94	278.90	868.4	1399.98	1636.5	8	1801.56	384.02	929.3	1897.43	2144.5
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg・hr/mL)	8	1773.74	488.34	943.8	1905.95	2266.2	8	2587.56	826.93	929.0	2574.19	3670.6
	MRT (hr)	8	25.98	3.73	18.8	26.54	31.8	8	25.88	4.90	15.5	26.53	31.4
	VRT (hr^2)	8	369.59	77.36	192.2	391.68	447.9	8	387.87	112.74	116.0	426.31	459.8
	T_{max} (hr)	8	5.50	2.20	3.0	5.00	8.0	8	3.25	0.89	2.0	3.00	5.0
	$t_{1/2}$ (hr)	8	38.07	18.01	19.0	36.13	77.8	8	40.29	18.07	8.2	37.92	67.0

表 2.7.1-7 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
（N12 試験、単回投与）（続き）

解析対象：薬物動態解析対象

用量	項目	食事なし						食事あり					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
4 g	C_{max} (μg/mL)	8	137.79	51.65	85.1	110.85	227.4	7	208.84	44.36	144.9	192.30	275.6
	C_{24hr} (μg/mL)	8	34.62	8.05	22.6	33.45	51.5	7	50.53	13.71	36.8	46.50	78.5
	$AUC_{0\text{-}72hr}$ (μg・hr/mL)	8	2439.24	610.78	1751.0	2214.80	3663.5	7	3307.28	650.80	2657.9	3393.80	4547.8
	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg・hr/mL)	8	3325.33	836.20	2261.6	3133.62	4867.5	7	4274.67	1078.51	3030.0	3969.87	6004.5
	MRT (hr)	8	26.08	2.49	21.7	25.84	29.8	7	25.34	2.62	21.0	26.10	28.4
	VRT (hr^2)	8	405.28	34.93	338.7	405.48	468.4	7	391.53	40.65	325.6	404.68	437.9
	T_{max} (hr)	8	4.63	1.06	3.0	5.00	6.0	7	4.29	0.95	3.0	5.00	5.0
	$t_{1/2}$ (hr)	8	39.32	12.33	23.0	38.41	66.5	7	33.93	9.47	19.7	34.11	47.0

Source：資料番号 5.3.1.2.2 表 11.4-3

2.7.1.2.2.2.2 反復投与

MND-2119 およびエパデール投与群における血漿中 EPA 濃度（計算値）の薬物動態パラメータの要約統計量を製剤ごと用量ごとに表 2.7.1-8 に示した。

MND-2119 投与群において、投与 1 日目の血漿中 EPA 濃度（計算値）の C_{max}、C_{24hr} および $AUC_{0\text{-}24hr}$、投与 11 日目の $C_{ss,max}$、$C_{ss,min}$、$C_{ss,ave}$ および $AUC_{0\text{-}24hr}$ は MND-2119 の用量に応じて上昇または増加した。

投与 1 日目の血漿中 EPA 濃度（計算値）の C_{max} および $AUC_{0\text{-}24hr}$ の平均値は、エパデール 1.8 g 群に比し、MND-2119 0.5 g 群では低値を示したが、1 g 以上の群では高値を示した。一方、C_{24hr} は、エパデール 1.8 g 群に比し、MND-2119 0.5 g 群および MND-2119 1 g 群では低値を示したが、2 g 以上の群では高値を示した。

投与 11 日目の血漿中 EPA 濃度（計算値）の $C_{ss,max}$ の平均値は、エパデール 1.8 g 群に比し、MND-2119 0.5 g 群では低値を示したが、1 g 以上の群では高値を示した。一方、$C_{ss,min}$、$C_{ss,ave}$ および $AUC_{0\text{-}24hr}$ の平均値は、エパデール 1.8 g 群に比し、MND-2119 0.5 g 群および MND-2119 1 g 群では低値を示したが、2 g 以上の群では高値を示した。

表 2.7.1-8 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
（N12 試験、反復投与）

解析対象：薬物動態解析対象

測定時点	項目	MND-2119 0.5 g						MND-2119 1 g					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
投与1日	C_{max} (μg/mL)	8	26.71	7.24	17.0	29.50	36.2	8	68.15	30.62	20.0	68.95	108.8
	C_{24hr} (μg/mL)	8	11.81	3.54	6.0	12.30	16.9	8	23.59	5.44	13.6	25.25	28.9
	AUC_{0-24hr} (μg・hr/mL)	8	331.31	75.45	192.8	335.93	461.8	8	732.75	252.65	283.8	764.78	1098.8
	T_{max} (hr)	8	5.13	2.90	3.0	4.50	12.0	8	4.50	0.93	3.0	5.00	5.0
投与11日	$C_{ss,max}$ (μg/mL)	7	66.61	19.20	41.7	59.80	93.2	8	153.66	42.33	80.7	163.25	204.2
	$C_{ss,min}$ (μg/mL)	7	30.59	14.69	8.7	28.60	48.3	8	70.93	15.07	49.7	75.45	88.2
	$C_{ss,ave}$ (μg/mL)	7	44.14	15.05	19.8	42.67	60.0	8	94.86	24.39	58.2	102.00	133.1
	AUC_{0-24hr} (μg・hr/mL)	7	1059.38	361.31	475.2	1024.05	1441.1	8	2276.64	585.38	1397.3	2447.95	3194.8
	T_{max} (hr)	7	3.71	0.95	3.0	3.00	5.0	8	4.25	1.16	3.0	4.50	6.0
	$t_{1/2}$ (hr)	7	33.37	12.28	12.0	34.49	49.9	8	36.30	7.94	26.3	37.00	45.2

測定時点	項目	MND-2119 2 g						MND-2119 4 g					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
投与1日	C_{max} (μg/mL)	8	146.24	61.54	71.7	149.95	236.5	8	324.39	213.68	105.2	248.30	728.8
	C_{24hr} (μg/mL)	8	30.56	4.33	21.2	32.35	34.5	8	57.44	14.53	40.1	58.05	85.1
	AUC_{0-24hr} (μg・hr/mL)	8	1076.28	201.82	766.6	1082.35	1337.9	8	2428.12	1238.90	1229.1	1946.88	4873.0
	T_{max} (hr)	8	3.88	0.99	3.0	3.50	5.0	8	4.00	1.07	3.0	4.00	5.0
投与11日	$C_{ss,max}$ (μg/mL)	7	239.93	60.57	146.1	229.80	329.5	8	450.89	145.83	296.2	402.40	703.1
	$C_{ss,min}$ (μg/mL)	7	102.93	18.25	83.1	94.70	127.5	8	168.26	35.65	133.1	157.90	229.1
	$C_{ss,ave}$ (μg/mL)	7	142.08	26.21	107.8	138.78	181.7	8	237.79	64.68	178.5	218.09	358.1
	AUC_{0-24hr} (μg・hr/mL)	7	3409.86	629.05	2586.9	3330.70	4360.5	8	5707.02	1552.23	4283.3	5234.20	8595.4
	T_{max} (hr)	7	3.57	0.79	3.0	3.00	5.0	8	4.13	0.99	3.0	4.50	5.0
	$t_{1/2}$ (hr)	7	44.87	9.12	33.0	43.90	63.1	8	53.83	10.34	39.2	55.08	68.7

表 2.7.1-8 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
（N12 試験、反復投与）（続き）

解析対象：薬物動態解析対象

測定時点	項目	エパデール S 1.8 g					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
投与1日	C_{max} (μg/mL)	8	34.01	9.59	19.6	35.00	49.8
	C_{24hr} (μg/mL)	8	26.55	7.43	17.9	25.10	37.8
	AUC_{0-24hr} (μg・hr/mL)	8	462.49	129.56	301.8	431.95	638.4
	T_{max} (hr)	8	13.00	8.85	5.0	11.50	24.0
投与11日	$C_{ss,max}$ (μg/mL)	8	139.56	16.84	116.8	140.90	163.0
	$C_{ss,min}$ (μg/mL)	8	91.80	9.54	78.0	89.20	109.5
	$C_{ss,ave}$ (μg/mL)	8	105.68	9.04	97.6	103.38	125.0
	AUC_{0-24hr} (μg・hr/mL)	8	2536.38	216.87	2341.6	2481.10	3000.5
	T_{max} (hr)	8	5.75	1.75	5.0	5.00	10.0
	$t_{1/2}$ (hr)	8	48.92	9.44	34.3	52.00	60.8

Source：資料番号 5.3.1.2.2 表 11.4-4 を改変

2.7.1.2.2.3 血漿中 EPA/AA 比の推移

2.7.1.2.2.3.1 単回投与

MND-2119 単回投与例における血漿中 EPA/AA 比について、投与前および投与 24 時間後の平均値および標準偏差を表 2.7.1-9 に示した。

いずれの用量、食事条件においても投与 24 時間後の血漿中 EPA/AA 比は投与前からの増加を示した。

表 2.7.1-9 投与前および投与 24 時間後における血漿中 EPA/AA 比（N12 試験、単回投与）

用量	食事なし			食事あり		
	例数	EPA/AA 平均値（標準偏差）		例数	EPA/AA 平均値（標準偏差）	
		投与前	投与 24 時間後		投与前	投与 24 時間後
0.5 g	8	0.10966 (0.04110)	0.13088 (0.03104)	8	0.13700 (0.08235)	0.18063 (0.07429)
1 g	8	0.11566 (0.05073)	0.15575 (0.03267)	8	0.09379 (0.03617)	0.17588 (0.04550)
2 g	8	0.09530 (0.03360)	0.19475 (0.04055)	8	0.11143 (0.07666)	0.23638 (0.05866)
4 g	8	0.12736 (0.09529)	0.30250 (0.09215)	7	0.17414 (0.09416)	0.44629 (0.13861)

Source：資料番号 5.3.1.2.2 表 14.2.6.2(1)を改変

2.7.1.2.2.3.2 反復投与

MND-2119 およびエパデール反復投与例における血漿中 EPA/AA 比について、投与前および投与 264 時間後（11 日間反復投与後）の平均値および標準偏差を表 2.7.1-10 に示した。

MND-2119 およびエパデール反復投与例のいずれにおいても、投与 264 時間後（11 日間反復投与後）の血漿中 EPA/AA 比は投与前からの増加を示した。また、MND-2119 反復投与例では、投与 264 時間後（11 日間反復投与後）の血漿中 EPA/AA 比は用量に応じて増加した。

表 2.7.1-10 投与前および投与 264 時間後における血漿中 EPA/AA 比
（N12 試験、反復投与）

製剤／用量		投与前		投与 264 時間後 [a]	
		例数	EPA/AA 平均値（標準偏差）	例数	EPA/AA 平均値（標準偏差）
エパデール 1.8 g		8	0.11218 (0.03222)	8	0.60950 (0.08776)
MND-2119	0.5 g	8	0.13300 (0.05846)	7	0.27886 (0.05093)
	1 g	8	0.14349 (0.07605)	8	0.44250 (0.05790)
	2 g	8	0.16775 (0.07172)	7	0.67457 (0.09151)
	4 g	8	0.12759 (0.06762)	8	1.12175 (0.22293)

a：MND-2119 投与例は最終投与 24 時間後、エパデール投与例は最終投与 14 時間後
Source：資料番号 5.3.1.2.2 表 14.2.6.2(2)を改変

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 食事の影響

MND-2119 は EPA-E が胆汁酸に依存せずに乳化・吸収されるように製剤学的な改良を行っていることから（2.3.P.2.2 項参照）、N11 試験および N12 試験において、MND-2119 投与後の血漿中 EPA 濃度推移に及ぼす食事の影響の検討を行った。N11 試験では、エパデールと直接比較検討を行った。

N12 試験および N11 試験における血漿中 EPA 濃度（計算値）の C_{max} および AUC_{0-72} に対する食事の影響の製剤間比較を表 2.7.1-11 および表 2.7.1-12 に示した。

N12 試験では、MND-2119 の申請処方 0.5 g、1 g、2 g または 4 g を食事ありまたは食事なしの条件下で投与した。食事の影響については、MND-2119 の申請予定用量である 2 g および 4 g を食事なしの条件で投与した時の C_{max} は、食事ありの条件で投与した時の 0.66～0.70 倍、AUC_{0-72hr} は食事ありの条件で投与した時の 0.72～0.74 倍であった。

N11 試験では、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投与した。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_{0-72hr} 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_{0-72hr} 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。

MND-2119 の申請用量である 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_{0-72hr} 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。

表 2.7.1-11　血漿中 EPA 濃度（計算値）の C_{max} および AUC_{0-72hr} に対する食事の影響（N12 試験、単回投与）

薬物動態パラメータ		製剤	MND-2119	
投与条件		用量	2 g	4 g
	単位	例数	8	8[a]
C_{max}				
食事なし（A）	μg/mL		66.32 (22.54)	137.79 (51.65)
食事あり（B）	μg/mL		94.45 (33.47)	208.84 (44.36)
A／B	—		0.70	0.66
AUC_{0-72hr}				
食事なし（A）	μg•hr/mL		1299.94 (278.90)	2439.24 (610.78)
食事あり（B）	μg•hr/mL		1801.56 (384.02)	3307.28 (650.80)
A／B	—		0.72	0.74

平均値（標準偏差）
a：食事ありは 7 例
Source：資料番号 5.3.1.2.2 表 11.4-3 を改変

表 2.7.1-12 血漿中 EPA 濃度（計算値）の C_{max} および AUC_{0-72hr} に対する食事の影響の製剤間比較（N11 試験、単回投与）

薬物動態パラメータ	製剤	MND-2119		エパデール	
投与条件	用量	1800 mg	3600 mg	1800 mg	3600 mg
単位	例数	12	6	12	6[a]
C_{max}					
食事なし（A） μg/mL		65.07 (19.15)	174.17 (94.63)	4.58 (4.51)	3.63 (2.98)
食事あり（B） μg/mL		111.28 (38.67)	184.52 (57.36)	31.21 (15.67)	55.65 (32.73)
A／B —		0.58	0.94	0.15	0.07
AUC_{0-72hr}					
食事なし（A） μg•hr/mL		1265.96 (402.03)	2845.48 (1199.17)	113.10 (140.22)	113.68 (47.02)
食事あり（B） μg•hr/mL		1932.07 (458.39)	2615.90 (571.15)	773.35 (433.09)	1161.65 (713.15)
A／B —		0.66	1.09	0.15	0.10

平均値（標準偏差）
a：AUC_{0-72hr} の食事なしは 5 例
Source：資料番号 5.3.1.2.1 表 11.4.1 を改変

2.7.1.3.2 エパデールとの比較

MND-2119 はエパデールの剤形改良製剤であることから、MND-2119 投与時の血漿中 EPA 濃度推移をエパデール投与時と比較することで、MND-2119 とエパデールの製剤学的な差について検討した。MND-2119 の申請用法およびエパデールの用法は食直後投与であることから、血漿中 EPA 濃度推移の比較は食事ありの条件で評価した。

単回投与時の血漿中 EPA 濃度（計算値）の C_{max}、AUC_{0-72hr} および T_{max} の製剤間比較を表 2.7.1-13、反復投与時の血漿中 EPA 濃度（計算値）の $C_{ss,max}$、$C_{ss,min}$ および AUC_{0-24hr} の製剤間比較を表 2.7.1-14 に示した。

単回投与では、N11 試験において MND-2119 1800 mg または 3600 mg を単回投与した場合の血漿中 EPA 濃度（計算値）推移を、同一用量のエパデール投与時と比較した。同一投与量の単回投与における比較においては、いずれの用量においても MND-2119 投与時の血漿中 EPA 濃度（計算値）はエパデール投与時より高値で推移し（図 2.7.1-1 参照）、MND-2119 投与時の C_{max} および AUC_{0-72hr} はエパデール投与時に比べて高値であった。T_{max} は MND-2119 投与時の方がエパデール投与時に比し早かった。

反復投与では、N12 試験において MND-2119 0.5 g、1 g、2 g または 4 g を 1 日 1 回 11 日間反復投与時の血漿中 EPA 濃度（計算値）推移をエパデール 0.9 g を 1 日 2 回（1.8 g/日）11 日間投与時と比較した。MND-2119 0.5 g、1 g、2 g または 4 g の 1 日 1 回 11 日間反復投与時とエパデール 0.9 g の 1 日 2 回（1.8 g/日）11 日間投与時と比較において、血漿中 EPA 濃度（計算値）推移は、MND-2119 0.5 g および 1 g 反復投与ではエパデール反復投与時より低値で推移し、MND-2119 2 g 反復投与ではエパデール反復投与時とほぼ同等の値を示し、4 g 反復投与ではエパデール反復投与時より高値で推移した（図 2.7.1-3 参照）。$C_{ss,min}$ は、MND-2119

0.5 g および 1 g 反復投与ではエパデール反復投与時より低値を示したが、MND-2119 2 g および 4 g 反復投与ではエパデール反復投与時より高値を示した。

以上より、MND-2119 単回投与時の血漿中 EPA 濃度（計算値）は、同一用量のエパデール投与時よりも同等以上の値を示したことから、MND-2119 のバイオアベイラビリティはエパデールよりも高いと考えられた。また、MND-2119 を 1 日 1 回（2 g/日または 4 g/日）反復投与時の血漿中 EPA 濃度（計算値）は、エパデール 0.9 g 1 日 2 回（1.8 g/日）反復投与時よりも同等またはそれ以上の値を示したことから、MND-2119 2 g 以上の 1 日用量ではエパデール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。

表 2.7.1-13 単回投与時の血漿中 EPA 濃度（計算値）の C_{max}、$AUC_{0\text{-}72hr}$ および T_{max} の製剤間比較（N11 試験、食事あり）

薬物動態パラメータ	用量	1800 mg		3600 mg	
	製剤	MND-2119	エパデール	MND-2119	エパデール
	例数	12	12	6	6
C_{max}（μg/mL）					
平均値		111.28	31.21	184.52	55.65
標準偏差		(38.67)	(15.67)	(57.36)	(32.73)
$AUC_{0\text{-}72hr}$（μg•hr/mL）					
平均値		1932.07	773.35	2615.90	1161.65
標準偏差		(458.39)	(433.09)	(571.15)	(713.15)
T_{max}（hr）					
平均値		3.33	7.50	4.33	6.17
標準偏差		(1.07)	(2.54)	(1.51)	(1.72)

Source：資料番号 5.3.1.2.1 表 11.4.1 を改変

表 2.7.1-14 反復投与時の血漿中 EPA 濃度（計算値）の $C_{ss,max}$、$C_{ss,min}$ および $AUC_{0\text{-}24hr}$ の製剤間比較（N12 試験、反復投与 11 日目）

測定時点	製剤	MND-2119				エパデール
薬物動態パラメータ	用量	0.5 g	1 g	2 g	4 g	1.8 g
	例数	7	8	7	8	8
投与 11 日目						
$C_{ss,max}$（μg/mL）						
平均値		66.61	153.66	239.93	450.89	139.56
標準偏差		(19.20)	(42.33)	(60.57)	(145.83)	(16.84)
$C_{ss,min}$（μg/mL）						
平均値		30.59	70.93	102.93	168.26	91.80
標準偏差		(14.69)	(15.07)	(18.25)	(35.65)	(9.54)
$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg•hr/mL）						
平均値		1059.38	2276.64	3409.86	5707.02	2536.38
標準偏差		(361.31)	(585.38)	(629.05)	(1552.23)	(216.87)

Source：資料番号 5.3.1.2.2 表 11.4-4 を改変

血漿中 EPA/AA 比の比較についても、薬物動態と同様、食事ありの条件で評価した。

N11 試験および N12 試験の MND-2119 投与例およびエパデール投与例では、いずれの用量においても投与 24 時間後の血漿中 EPA/AA 比は投与前からの増加を示した（表 2.7.1-6 および表 2.7.1-9 参照）。MND-2119 およびエパデール反復投与例のいずれにおいても、投与 264 時間後（11 日間反復投与後）の血漿中 EPA/AA 比は投与前からの増加を示した（表 2.7.1-10

参照)。また、MND-2119 反復投与例では、投与 264 時間後（11 日間反復投与後）の血漿中 EPA/AA 比は用量に応じて増加した（表 2.7.1-10 参照)。

MND-2119 単回投与時の血漿中 EPA/AA 比は、同一用量のエパデール投与時よりも同等以上の値を示し、MND-2119 を 1 日 1 回（2 g/日または 4 g/日）反復投与時の血漿中 EPA/AA 比は、エパデール 0.9 g 1 日 2 回（1.8 g/日）反復投与時よりも同等以上の値を示したことから、MND-2119 2 g 以上の 1 日用量ではエパデールと同等またはそれ以上の血漿中 EPA/AA 比が得られると考えられた。

2.7.1.4 付録

該当資料なし。