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

2.7.2 臨床薬理試験

持田製薬株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験....4
2.7.2.1 背景及び概観....4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約....6
2.7.2.2.1 高 TG 血症患者を対象とした試験....6
2.7.2.2.1.1 前期第 II 相試験（試験番号 MND2119H21）....6
2.7.2.2.1.1.1 血漿中 EPA 濃度の推移....6
2.7.2.2.1.1.2 血漿中 EPA/AA 比の推移....8
2.7.2.2.1.2 第 III 相試験（試験番号 MND2119H31）....9
2.7.2.2.1.2.1 血漿中 EPA 濃度の推移....9
2.7.2.2.1.2.2 血漿中 EPA/AA 比の推移....10
2.7.2.2.1.3 第 III 相長期投与試験（試験番号 MND2119H41）....11
2.7.2.2.1.3.1 血漿中 EPA 濃度の推移....11
2.7.2.2.1.3.2 血漿中 EPA/AA 比の推移....12
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析....13
2.7.2.3.1 薬物動態....13
2.7.2.3.2 薬力学....14
2.7.2.3.3 特別な集団における薬物動態....15
2.7.2.3.3.1 性別....15
2.7.2.3.3.2 年齢....18
2.7.2.3.3.3 腎機能障害....21
2.7.2.3.3.4 肝機能障害....24
2.7.2.3.4 薬物相互作用....27
2.7.2.4 特別な試験....30
2.7.2.5 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 hours	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 hours	投与後 72 時間までの AUC
BIBD	Balanced incomplete block design	釣合い型不完備ブロック計画
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
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）
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
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
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
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
TG	Triglyceride	トリグリセリド

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

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 2.7.2-1 および表 2.7.2-2 に示した。

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）において、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。N11 試験および N12 試験の単回投与では、食事の影響も評価した。これらの試験成績は、2.7.1 項でまとめて評価した。

本 2.7.2 項では、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。

表 2.7.2-1 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 2.7.2-2 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） 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	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。

なお、本 2.7.2 項では、特にことわらない限り、いずれも表 2.7.2-1 および表 2.7.2-2 に示した解析対象集団（薬物動態解析対象集団または FAS）を対象とした解析結果を示した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 高 TG 血症患者を対象とした試験

2.7.2.2.1.1 前期第 II 相試験（試験番号 MND2119H21）

高 TG 血症患者に、プラセボ、MND-2119 を 1 回 1 g、2 g または 4 g、1 日 1 回朝食直後に 12 週間経口投与した。臨床薬理学的評価（血漿中 EPA 濃度および血漿中 EPA/AA 比）の解析は FAS を対象とし、FAS の例数は 85 例（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）であった。

2.7.2.2.1.1.1 血漿中 EPA 濃度の推移

血漿中 EPA 濃度の推移を表 2.7.2-3 に示した。

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 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、プラセボ群、MND-2119 1 g 群、2 g 群および 4 g 群で、69.6 ± 36.1 μg/mL、156.0 ± 44.8 μg/mL、222.4 ± 85.8 μg/mL および 310.8 ± 90.7 μg/mL であった。

終了時における投与前（Week 0）からの血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、プラセボ群、MND-2119 1 g 群、2 g 群および 4 g 群で、−5.3 ± 37.4 μg/mL、84.6 ± 34.2 μg/mL、160.3 ± 61.3 μg/mL および 230.5 ± 63.6 μg/mL であった。

血漿中 EPA 濃度は、いずれの MND-2119 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、投与量の増加に応じて増加した。

表 2.7.2-3　血漿中 EPA 濃度の推移（H21 試験）

解析対象集団：FAS

項目	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
EPA (μg/mL)	Week 0	プラセボ群	21	72.7	27.8	24	54.0	76.0	96.0	114	60.0	85.3
		MND-2119 1 g群	22	68.9	44.3	16	32.0	62.0	98.0	192	49.3	88.6
		MND-2119 2 g群	21	62.0	38.8	15	29.0	60.0	84.0	184	44.4	79.7
		MND-2119 4 g群	21	80.3	49.4	19	48.0	70.0	92.0	181	57.8	102.8
	Week 1	プラセボ群	21	70.0	33.9	17	47.0	68.0	82.0	140	54.6	85.4
		MND-2119 1 g群	22	137.6	56.2	69	99.0	128.0	163.0	278	112.7	162.5
		MND-2119 2 g群	21	178.7	67.4	96	133.0	160.0	221.0	354	148.0	209.3
		MND-2119 4 g群	21	294.8	73.3	160	251.0	314.0	337.0	411	261.4	328.2
	Week 2	プラセボ群	21	73.6	42.3	18	34.0	66.0	101.0	160	54.3	92.8
		MND-2119 1 g群	22	156.4	63.6	75	100.0	139.5	204.0	283	128.2	184.6
		MND-2119 2 g群	21	208.1	67.7	120	165.0	198.0	247.0	375	177.3	238.9
		MND-2119 4 g群	21	305.0	76.5	177	257.0	310.0	373.0	458	270.2	339.8
	Week 4	プラセボ群	21	79.8	44.3	26	49.0	63.0	115.0	187	59.6	100.0
		MND-2119 1 g群	22	150.0	53.0	78	116.0	139.5	178.0	327	126.5	173.6
		MND-2119 2 g群	21	217.5	60.8	117	183.0	206.0	246.0	398	189.8	245.1
		MND-2119 4 g群	20	310.7	63.4	210	265.5	305.0	359.5	444	281.0	340.3
	Week 6	プラセボ群	21	73.4	47.9	19	45.0	54.0	91.0	215	51.6	95.2
		MND-2119 1 g群	21	171.6	59.6	79	131.0	160.0	205.0	303	144.5	198.7
		MND-2119 2 g群	21	223.0	59.4	149	166.0	215.0	253.0	353	196.0	250.0
		MND-2119 4 g群	21	323.4	101.8	197	254.0	285.0	365.0	543	277.1	369.8
	Week 8	プラセボ群	21	74.1	43.8	21	42.0	66.0	86.0	189	54.1	94.1
		MND-2119 1 g群	22	148.1	50.1	76	118.0	133.0	189.0	265	125.9	170.3
		MND-2119 2 g群	21	229.2	104.4	119	171.0	188.0	258.0	580	181.7	276.8
		MND-2119 4 g群	20	336.9	80.9	180	277.0	345.5	397.0	452	299.0	374.7
	Week 10	プラセボ群	21	71.0	38.7	18	46.0	63.0	95.0	158	53.3	88.6
		MND-2119 1 g群	21	158.2	54.8	88	128.0	142.0	181.0	332	133.2	183.1
		MND-2119 2 g群	21	215.7	89.1	124	155.0	191.0	256.0	519	175.1	256.2
		MND-2119 4 g群	21	310.8	112.2	52	259.0	316.0	352.0	521	259.7	361.8
	Week 12	プラセボ群	20	69.6	36.1	23	44.5	64.5	80.0	172	52.7	86.4
		MND-2119 1 g群	20	157.6	45.4	80	125.5	145.5	181.0	267	136.3	178.8
		MND-2119 2 g群	21	222.4	85.8	57	150.0	238.0	263.0	443	183.3	261.5
		MND-2119 4 g群	21	310.8	90.7	64	276.0	319.0	363.0	446	269.5	352.1
	終了時	プラセボ群	20	69.6	36.1	23	44.5	64.5	80.0	172	52.7	86.4
		MND-2119 1 g群	21	156.0	44.8	80	125.0	145.0	178.0	267	135.6	176.4
		MND-2119 2 g群	21	222.4	85.8	57	150.0	238.0	263.0	443	183.3	261.5
		MND-2119 4 g群	21	310.8	90.7	64	276.0	319.0	363.0	446	269.5	352.1

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.4.1.1.1 を改変

2.7.2.2.1.1.2 血漿中 EPA/AA 比の推移

血漿中 EPA/AA 比の推移を表 2.7.2-4 に示した。

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、プラセボ群、MND-2119 1 g 群、2 g 群および 4 g 群で、0.286 ± 0.171、0.733 ± 0.374、1.023 ± 0.373 および 1.681 ± 0.689 であった。

血漿中 EPA 濃度の推移と同様に、血漿中 EPA/AA 比は、いずれの MND-2119 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、投与量の増加に応じて増加した。

表 2.7.2-4 血漿中 EPA/AA 比の推移（H21 試験）

解析対象集団：FAS

項目	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
EPA/AA比	Week 0	プラセボ群	21	0.332	0.140	0.11	0.210	0.380	0.420	0.65	0.268	0.396
		MND-2119 1 g群	22	0.313	0.206	0.06	0.190	0.260	0.530	0.76	0.222	0.405
		MND-2119 2 g群	21	0.244	0.136	0.09	0.140	0.230	0.290	0.59	0.182	0.306
		MND-2119 4 g群	21	0.323	0.207	0.09	0.180	0.290	0.400	0.87	0.229	0.417
	Week 1	プラセボ群	21	0.320	0.176	0.08	0.190	0.300	0.370	0.79	0.239	0.400
		MND-2119 1 g群	22	0.670	0.326	0.26	0.440	0.595	0.780	1.48	0.525	0.814
		MND-2119 2 g群	21	0.830	0.287	0.39	0.570	0.860	1.020	1.51	0.700	0.961
		MND-2119 4 g群	21	1.430	0.507	0.72	1.050	1.280	1.590	2.78	1.199	1.660
	Week 2	プラセボ群	21	0.342	0.210	0.11	0.190	0.260	0.480	0.78	0.246	0.438
		MND-2119 1 g群	22	0.756	0.403	0.24	0.420	0.695	1.060	1.58	0.577	0.935
		MND-2119 2 g群	21	0.906	0.257	0.46	0.730	0.890	1.080	1.32	0.789	1.023
		MND-2119 4 g群	21	1.552	0.496	0.86	1.200	1.420	1.820	2.92	1.326	1.778
	Week 4	プラセボ群	21	0.371	0.228	0.10	0.210	0.280	0.460	0.89	0.267	0.475
		MND-2119 1 g群	22	0.751	0.379	0.32	0.480	0.630	1.070	1.84	0.583	0.919
		MND-2119 2 g群	21	1.030	0.252	0.63	0.890	0.960	1.120	1.52	0.916	1.145
		MND-2119 4 g群	20	1.716	0.528	0.76	1.435	1.620	1.965	2.95	1.468	1.963
	Week 6	プラセボ群	21	0.323	0.216	0.09	0.180	0.240	0.320	0.83	0.225	0.421
		MND-2119 1 g群	21	0.793	0.403	0.30	0.480	0.700	1.060	1.73	0.609	0.977
		MND-2119 2 g群	21	1.039	0.284	0.52	0.840	0.970	1.210	1.60	0.910	1.168
		MND-2119 4 g群	21	1.835	0.662	1.03	1.400	1.710	2.170	3.59	1.534	2.136
	Week 8	プラセボ群	21	0.310	0.193	0.07	0.210	0.270	0.350	0.84	0.222	0.398
		MND-2119 1 g群	22	0.691	0.308	0.25	0.530	0.605	0.890	1.35	0.555	0.828
		MND-2119 2 g群	21	1.033	0.463	0.56	0.670	0.900	1.100	2.20	0.823	1.244
		MND-2119 4 g群	20	1.854	0.648	0.95	1.410	1.745	2.185	3.53	1.550	2.157
	Week 10	プラセボ群	21	0.298	0.178	0.08	0.190	0.230	0.360	0.70	0.217	0.379
		MND-2119 1 g群	21	0.703	0.333	0.30	0.440	0.690	0.780	1.81	0.551	0.854
		MND-2119 2 g群	21	0.989	0.368	0.43	0.750	0.910	1.090	2.01	0.821	1.157
		MND-2119 4 g群	21	1.680	0.620	0.21	1.270	1.750	2.130	2.75	1.397	1.962
	Week 12	プラセボ群	20	0.286	0.171	0.10	0.180	0.210	0.400	0.75	0.206	0.366
		MND-2119 1 g群	20	0.744	0.381	0.28	0.465	0.630	0.925	1.80	0.565	0.922
		MND-2119 2 g群	21	1.023	0.373	0.18	0.760	1.070	1.230	1.73	0.853	1.193
		MND-2119 4 g群	21	1.681	0.689	0.45	1.230	1.550	2.200	3.35	1.367	1.995
	終了時	プラセボ群	20	0.286	0.171	0.10	0.180	0.210	0.400	0.75	0.206	0.366
		MND-2119 1 g群	21	0.733	0.374	0.28	0.470	0.580	0.900	1.80	0.563	0.904
		MND-2119 2 g群	21	1.023	0.373	0.18	0.760	1.070	1.230	1.73	0.853	1.193
		MND-2119 4 g群	21	1.681	0.689	0.45	1.230	1.550	2.200	3.35	1.367	1.995

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.4.1.1.1 を改変

2.7.2.2.1.2 第 III 相試験（試験番号 MND2119H31）

高 TG 血症患者に、MND-2119 を 1 回 2 g または 4 g、1 日 1 回朝食直後に 12 週間経口投与、あるいは、エパデールカプセル 300 を 1 回 900 mg、1 日 2 回朝夕食直後または 1 日 3 回毎食直後に 12 週間経口投与した。臨床薬理学的評価（血漿中 EPA 濃度および血漿中 EPA/AA 比）は FAS を対象とし、FAS の例数は 580 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）であった。

2.7.2.2.1.2.1 血漿中 EPA 濃度の推移

血漿中 EPA 濃度の推移を表 2.7.2-5 に示した。

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 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、MND-2119 2 g 群および 4 g 群で 181.5 ± 57.4 μg/mL および 261.2 ± 83.6 μg/mL、エパデール 1.8 g 群および 2.7 g 群で 179.9 ± 56.6 μg/mL および 225.8 ± 86.2 μg/mL であった。

終了時における投与前（Week 0）からの血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、MND-2119 2 g 群および 4 g 群で 122.2 ± 62.9 μg/mL および 200.1 ± 81.7 μg/mL、エパデール 1.8 g 群および 2.7 g 群で 118.8 ± 52.4 μg/mL および 158.4 ± 85.4 μg/mL であった。

MND-2119 およびエパデールともに、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、投与量の増加に応じて増加した。血漿中 EPA 濃度および変化量ともに、MND-2119 2 g 群とエパデール 1.8 g 群の間に大きな違いはなかった。

表 2.7.2-5 血漿中 EPA 濃度の推移（H31 試験）

解析対象：FAS

項目	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
EPA (μg/mL)	Week 0	MND-2119 2 g群	145	59.2	34.7	11	37.0	51.0	71.0	230	53.5	64.9
		MND-2119 4 g群	144	61.2	39.5	14	33.5	50.0	74.0	239	54.6	67.7
		エパデール1.8 g群	145	61.1	35.7	12	37.0	53.0	74.0	211	55.2	67.0
		エパデール2.7 g群	145	67.4	40.3	14	39.0	57.0	87.0	220	60.8	74.0
	Week 2	MND-2119 2 g群	145	193.1	72.9	47	140.0	184.0	228.0	435	181.1	205.0
		MND-2119 4 g群	144	274.5	86.7	58	218.0	270.0	320.0	601	260.2	288.8
		エパデール1.8 g群	144	192.8	63.1	42	151.5	195.0	226.0	403	182.4	203.1
		エパデール2.7 g群	145	246.5	90.5	25	188.0	235.0	301.0	530	231.6	261.3
	Week 4	MND-2119 2 g群	145	185.1	65.4	30	143.0	181.0	220.0	439	174.4	195.9
		MND-2119 4 g群	142	260.9	74.3	36	212.0	257.0	314.0	487	248.6	273.2
		エパデール1.8 g群	144	181.3	55.7	67	141.5	177.5	217.5	369	172.1	190.4
		エパデール2.7 g群	143	233.9	88.0	24	176.0	220.0	290.0	498	219.3	248.4
	Week 8	MND-2119 2 g群	143	177.4	56.2	40	145.0	166.0	212.0	335	168.1	186.7
		MND-2119 4 g群	139	256.7	74.9	42	202.0	253.0	289.0	557	244.1	269.2
		エパデール1.8 g群	143	174.1	52.7	50	143.0	168.0	206.0	359	165.4	182.8
		エパデール2.7 g群	140	221.5	79.0	37	168.0	214.0	269.5	513	208.3	234.7
	Week 10	MND-2119 2 g群	143	189.1	58.0	51	148.0	186.0	225.0	339	179.5	198.7
		MND-2119 4 g群	137	262.1	83.1	26	213.0	258.0	308.0	503	248.1	276.2
		エパデール1.8 g群	143	180.1	58.0	76	137.0	174.0	211.0	381	170.5	189.7
		エパデール2.7 g群	143	230.2	79.1	28	178.0	227.0	276.0	492	217.1	243.2
	Week 12	MND-2119 2 g群	143	182.3	57.2	33	144.0	179.0	212.0	394	172.8	191.8
		MND-2119 4 g群	136	259.0	82.8	44	201.5	256.0	311.5	529	244.9	273.0
		エパデール1.8 g群	143	180.3	56.9	78	142.0	172.0	212.0	396	170.9	189.7
		エパデール2.7 g群	140	227.6	83.6	52	170.5	216.5	280.5	516	213.6	241.5
	終了時	MND-2119 2 g群	145	181.5	57.4	33	144.0	178.0	212.0	394	172.1	190.9
		MND-2119 4 g群	145	261.2	83.6	44	210.0	256.0	312.0	529	247.5	274.9
		エパデール1.8 g群	145	179.9	56.6	78	142.0	172.0	211.0	396	170.6	189.2
		エパデール2.7 g群	145	225.8	86.2	52	167.0	215.0	280.0	516	211.6	239.9

Source：資料番号 5.3.5.1.2 14.4.1.1.1 を改変

2.7.2.2.1.2.2 血漿中 EPA/AA 比の推移

血漿中 EPA/AA 比の推移を表 2.7.2-6 に示した。

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、MND-2119 2 g 群および 4 g 群で 1.045 ± 0.371 および 1.697 ± 0.674、エパデール 1.8 g 群および 2.7 g 群で 1.038 ± 0.357 および 1.363 ± 0.646 であった。

MND-2119 およびエパデールともに、血漿中 EPA/AA 比は、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、投与量の増加に応じて増加した。血漿中 EPA/AA 比は、MND-2119 2 g 群とエパデール 1.8 g 群の間に大きな違いはなかった。

表 2.7.2-6 血漿中 EPA/AA 比の推移（H31 試験）

解析対象：FAS

項目	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
EPA/AA比	Week 0	MND-2119 2 g群	145	0.284	0.169	0.08	0.160	0.230	0.350	0.99	0.256	0.312
		MND-2119 4 g群	144	0.277	0.168	0.07	0.160	0.220	0.330	1.06	0.250	0.305
		エパデール1.8 g群	145	0.286	0.166	0.07	0.180	0.250	0.330	1.03	0.259	0.313
		エパデール2.7 g群	145	0.305	0.177	0.06	0.160	0.270	0.400	1.06	0.276	0.334
	Week 2	MND-2119 2 g群	145	0.963	0.315	0.22	0.740	0.910	1.170	1.80	0.912	1.015
		MND-2119 4 g群	144	1.452	0.533	0.29	1.100	1.445	1.720	3.69	1.364	1.540
		エパデール1.8 g群	144	0.957	0.317	0.18	0.735	0.955	1.100	1.91	0.905	1.009
		エパデール2.7 g群	145	1.221	0.471	0.13	0.900	1.170	1.500	3.13	1.144	1.298
	Week 4	MND-2119 2 g群	145	1.023	0.367	0.19	0.740	0.960	1.210	2.19	0.963	1.083
		MND-2119 4 g群	142	1.552	0.546	0.24	1.180	1.470	1.870	4.07	1.461	1.643
		エパデール1.8 g群	144	0.969	0.309	0.24	0.770	0.940	1.130	2.07	0.918	1.020
		エパデール2.7 g群	143	1.301	0.545	0.14	0.990	1.250	1.570	4.24	1.211	1.391
	Week 8	MND-2119 2 g群	143	1.049	0.383	0.19	0.740	0.980	1.290	2.40	0.986	1.112
		MND-2119 4 g群	139	1.679	0.647	0.22	1.240	1.630	1.970	4.87	1.570	1.787
		エパデール1.8 g群	143	1.000	0.340	0.21	0.780	0.960	1.100	2.25	0.944	1.057
		エパデール2.7 g群	140	1.337	0.602	0.13	0.930	1.275	1.580	3.64	1.237	1.438
	Week 10	MND-2119 2 g群	143	1.086	0.387	0.32	0.800	1.020	1.300	2.49	1.021	1.150
		MND-2119 4 g群	137	1.687	0.672	0.17	1.270	1.630	2.000	4.60	1.573	1.800
		エパデール1.8 g群	143	1.006	0.339	0.42	0.760	0.980	1.180	2.20	0.950	1.062
		エパデール2.7 g群	143	1.348	0.568	0.13	0.960	1.240	1.730	3.41	1.255	1.442
	Week 12	MND-2119 2 g群	143	1.051	0.370	0.20	0.790	1.000	1.280	1.99	0.990	1.112
		MND-2119 4 g群	136	1.699	0.670	0.30	1.320	1.625	2.030	4.80	1.585	1.813
		エパデール1.8 g群	143	1.040	0.358	0.37	0.790	1.010	1.210	2.65	0.981	1.100
		エパデール2.7 g群	140	1.368	0.625	0.19	0.925	1.275	1.635	4.50	1.264	1.473
	終了時	MND-2119 2 g群	145	1.045	0.371	0.20	0.790	0.990	1.260	1.99	0.984	1.106
		MND-2119 4 g群	145	1.697	0.674	0.30	1.270	1.610	2.020	4.80	1.586	1.807
		エパデール1.8 g群	145	1.038	0.357	0.37	0.790	1.010	1.210	2.65	0.979	1.097
		エパデール2.7 g群	145	1.363	0.646	0.19	0.920	1.260	1.630	4.50	1.257	1.469

Source：資料番号 5.3.5.1.2 14.4.1.1.1 を改変

2.7.2.2.1.3 第 III 相長期投与試験（試験番号 MND2119H41）

高 TG 血症患者に、MND-2119 を 1 回 2 g または 4 g、1 日 1 回朝食直後に 52 週間経口投与した。臨床薬理学的評価（血漿中 EPA 濃度および血漿中 EPA/AA 比）は FAS を対象とし、FAS の例数は 121 例（MND-2119 2 g 群：60 例、4 g 群：61 例）であった。

2.7.2.2.1.3.1 血漿中 EPA 濃度の推移

血漿中 EPA 濃度の推移を表 2.7.2-7 に示した。

投与 52 週後（Week 52）における血漿中 EPA 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、MND-2119 2 g 群および 4 g 群で 200.5 ± 54.7 μg/mL および 308.6 ± 98.6 μg/mL、終了時（投与 52 週後

（Week 52）または投与期中止時）における血漿中 EPA 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、MND-2119 2 g 群および 4 g 群で 199.3 ± 52.9 μg/mL および 307.9 ± 101.7 μg/mL であった。

投与 52 週後における投与前（Week 0）からの血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、MND-2119 2 g 群および 4 g 群で 132.5 ± 64.2 μg/mL および 239.3 ± 91.5 μg/mL、終了時における投与前（Week 0）からの血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、MND-2119 2 g 群および 4 g 群で 132.9 ± 62.4 μg/mL および 240.0 ± 94.9 μg/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 4 週後以降はほぼ一定の値を示し、投与量の増加に応じて増加した。

表 2.7.2-7　血漿中 EPA 濃度の推移（H41 試験）

解析対象：FAS

項目	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
EPA (μg/mL)	Week 0	MND-2119 2 g群	60	66.4	53.8	10	39.0	51.0	78.5	327	52.5	80.3
		MND-2119 4 g群	61	68.0	40.3	10	40.0	58.0	89.0	219	57.6	78.3
	Week 4	MND-2119 2 g群	60	201.2	65.1	79	159.0	190.0	240.5	407	184.4	218.0
		MND-2119 4 g群	60	312.7	90.5	34	263.5	297.5	368.0	534	289.4	336.1
	Week 8	MND-2119 2 g群	57	204.9	54.6	111	169.0	192.0	243.0	332	190.4	219.4
		MND-2119 4 g群	59	299.6	82.3	29	250.0	299.0	342.0	538	278.2	321.1
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	188.5	53.9	70	159.0	184.0	222.0	343	174.2	202.8
		MND-2119 4 g群	59	304.8	101.7	84	221.0	298.0	375.0	574	278.3	331.3
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	197.1	58.3	67	157.0	188.0	232.0	344	181.6	212.6
		MND-2119 4 g群	58	293.6	93.2	39	234.0	276.5	332.0	547	269.1	318.1
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	198.8	58.0	62	161.0	192.0	237.0	404	183.1	214.5
		MND-2119 4 g群	54	308.5	87.7	127	245.0	304.5	349.0	551	284.6	332.5
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	200.5	54.7	86	165.0	202.0	227.0	347	185.6	215.4
		MND-2119 4 g群	54	308.6	98.6	28	248.0	323.5	364.0	633	281.7	335.5
	終了時	MND-2119 2 g群	60	199.3	52.9	86	167.0	199.0	226.5	347	185.7	213.0
		MND-2119 4 g群	61	307.9	101.7	28	248.0	323.0	364.0	633	281.9	334.0

Source：資料番号 5.3.5.3.2 CP421 を改変

2.7.2.2.1.3.2　血漿中 EPA/AA 比の推移

血漿中 EPA/AA 比の推移を表 2.7.2-8 に示した。

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、MND-2119 2 g 群および 4 g 群で 1.073 ± 0.318 および 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、MND-2119 2 g 群および 4 g 群で 1.101 ± 0.361 および 1.893 ± 0.629 であった。

血漿中 EPA/AA 比は、いずれの投与量においても投与 4 週後以降はほぼ一定の値を示し、投与量の増加に応じて増加した。

表 2.7.2-8 血漿中 EPA/AA 比の推移（H41 試験）

解析対象：FAS

項目	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
EPA/AA比	Week 0	MND-2119 2 g群	60	0.273	0.165	0.08	0.150	0.240	0.350	0.86	0.230	0.315
		MND-2119 4 g群	61	0.289	0.164	0.04	0.170	0.260	0.380	0.98	0.247	0.331
	Week 4	MND-2119 2 g群	60	0.998	0.389	0.40	0.720	0.935	1.205	2.52	0.898	1.098
		MND-2119 4 g群	60	1.634	0.469	0.19	1.375	1.650	1.900	3.02	1.513	1.755
	Week 8	MND-2119 2 g群	57	1.023	0.279	0.53	0.840	0.980	1.150	1.73	0.949	1.097
		MND-2119 4 g群	59	1.634	0.445	0.16	1.350	1.680	1.870	2.53	1.518	1.750
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	0.992	0.324	0.35	0.810	0.910	1.140	1.75	0.907	1.078
		MND-2119 4 g群	59	1.763	0.615	0.44	1.370	1.640	2.060	3.45	1.603	1.924
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	1.059	0.314	0.44	0.820	1.030	1.270	1.86	0.976	1.143
		MND-2119 4 g群	58	1.873	0.570	0.27	1.420	1.995	2.230	3.03	1.723	2.023
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	1.037	0.315	0.44	0.850	0.990	1.130	1.89	0.951	1.122
		MND-2119 4 g群	54	1.862	0.565	0.79	1.500	1.825	2.190	3.78	1.708	2.016
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	1.073	0.318	0.40	0.890	1.000	1.300	1.93	0.986	1.159
		MND-2119 4 g群	54	1.941	0.607	0.14	1.570	2.090	2.290	3.07	1.776	2.107
	終了時	MND-2119 2 g群	60	1.101	0.361	0.40	0.895	1.005	1.300	2.52	1.008	1.194
		MND-2119 4 g群	61	1.893	0.629	0.14	1.520	1.960	2.270	3.07	1.732	2.054

Source：資料番号 5.3.5.3.2 CP421 を改変

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 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、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 項参照）。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（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、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 $C_{ss,max}$、$C_{ss,min}$、$C_{ss,ave}$ 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）。

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、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。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、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。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、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。

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（表 2.7.2-9）。

表 2.7.2-9 健康成人男性および高 TG 血症患者における MND-2119 またはエパデール反復投与時の血漿中 EPA 濃度

薬剤	投与量（g/日）	血漿中 EPA 濃度（μg/mL）			
		健康成人男性	高 TG 血症患者		
		N12 試験 [a]	H21 試験 [b]	H31 試験 [b]	H41 試験 [b]
MND-2119	0.5	30.59 ± 14.69 (7)	–	–	–
	1	70.93 ± 15.07 (8)	84.6 ± 34.2 (21)	–	–
	2	102.93 ± 18.25 (7)	160.3 ± 61.3 (21)	122.2 ± 62.9 (145)	132.9 ± 62.4 (60)
	4	168.26 ± 35.65 (8)	230.5 ± 63.6 (21)	200.1 ± 81.7 (144)	240.0 ± 94.9 (61)
エパデール	1.8	91.80 ± 9.54 (8)	–	118.8 ± 52.4 (145)	–
	2.7	–	–	158.4 ± 85.4 (145)	–

a：$C_{ss,min}$（計算値）の平均値 ± 標準偏差（例数）
b：終了時における投与前（Week 0）からの変化量の平均値 ± 標準偏差（例数）
Source：資料番号 5.3.1.2.2 表 11.4-4、資料番号 5.3.5.1.1 14.4.1.1.1、資料番号 5.3.5.1.2 14.4.1.1.1 および資料番号 5.3.5.3.2 CP421 より作成

2.7.2.3.2 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、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（2.7.1.2.1.3 項参照）。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 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（2.7.1.2.2.3.1 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、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、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。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、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。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、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。

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。

表 2.7.2-10 健康成人男性および高 TG 血症患者における MND-2119 またはエパデール反復投与時の血漿中 EPA/AA 比

薬剤	投与量（g/日）	血漿中 EPA/AA 比			
		健康成人男性	高 TG 血症患者		
		N12 試験 [a]	H21 試験 [b]	H31 試験 [b]	H41 試験 [b]
MND-2119	0.5	0.27886 ± 0.05093 (7)	–	–	–
	1	0.44250 ± 0.05790 (8)	0.733 ± 0.374 (21)	–	–
	2	0.67457 ± 0.09151 (7)	1.023 ± 0.373 (21)	1.045 ± 0.371 (145)	1.101 ± 0.361 (60)
	4	1.12175 ± 0.22293 (8)	1.681± 0.689 (21)	1.697 ± 0.674 (145)	1.893 ± 0.629 (61)
エパデール	1.8	0.60950 ± 0.08776 (8)	–	1.038 ± 0.357 (145)	–
	2.7	–	–	1.363 ± 0.646 (145)	–

a：投与 264 時間後における平均値 ± 標準偏差（例数）
b：終了時における平均値 ± 標準偏差（例数）
Source：資料番号 5.3.1.2.2 14.2.6.2(2)、資料番号 5.3.5.1.1 14.4.1.1.1、資料番号 5.3.5.1.2 14.4.1.1.1 および資料番号 5.3.5.3.2 CP421 より作成

2.7.2.3.3 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。

2.7.2.3.3.1 性別

H21 試験、H31 試験および H41 試験の血漿中 EPA 濃度を性別で部分集団解析し、表 2.7.2-11、表 2.7.2-12、表 2.7.2-13 および表 2.7.2-14 に示した。

H21 試験の終了時（投与 12 週後（Week 12）または投与期中止時）におけるプラセボ群、MND-2119 1 g 群、2 g 群および 4 g 群の血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、男性では−6.9 ± 38.4 μg/mL、81.7 ± 34.5 μg/mL、138.1 ± 58.9 μg/mL および 222.2 ± 70.0 μg/mL、女性では−0.6 ± 37.9 μg/mL、91.8 ± 35.5 μg/mL、196.5 ± 48.7 μg/mL および 251.2 ± 41.8 μg/mL

であった。性別に関わらず、MND-2119 の投与量に応じた血漿中 EPA 濃度の変化量の増加が認められた。MND-2119 の各投与量において、男性に比し女性の血漿中 EPA 濃度の変化量が大きかった。

H31 試験の終了時（投与 12 週後（Week 12）または投与期中止時）における MND-2119 2 g 群および 4 g 群の血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、男性では 117.4 ± 63.9 μg/mL および 190.0 ± 78.9 μg/mL、女性では MND-2119 2 g 群および 4 g 群で 145.3 ± 53.2 μg/mL および 242.0 ± 81.6 μg/mL であった。エパデール 1.8 g 群および 2.7 g 群の血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、男性では 114.9 ± 55.4 μg/mL および 139.9 ± 79.8 μg/mL、女性では 131.5 ± 39.1 μg/mL および 202.2 ± 83.2 μg/mL であった。性別に関わらず、MND-2119 またはエパデールの投与量に応じた血漿中 EPA 濃度の変化量の増加が認められた。MND-2119 においてもエパデールにおいても各投与量において、男性に比し女性の血漿中 EPA 濃度の変化量が大きかった。

H41 試験の投与 24 週終了時（投与 24 週後（Week 24）または投与期中止時）における MND-2119 2 g 群および 4 g 群の血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、男性では 130.1 ± 70.7 μg/mL および 218.2 ± 84.4 μg/mL、女性では 142.1 ± 38.9 μg/mL および 253.6 ± 104.9 μg/mL であった。投与 52 週終了時（投与 52 週後（Week 52）または投与期中止時）における MND-2119 2 g 群および 4 g 群の血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、男性では 129.7 ± 62.4 μg/mL および 229.6 ± 80.4 μg/mL、女性では 157.6 ± 61.0 μg/mL および 292.8 ± 142.9 μg/mL であった。投与 24 週終了時および投与 52 週終了時のいずれにおいても性別に関わらず、MND-2119 の投与量に応じた血漿中 EPA 濃度の変化量の増加が認められた。MND-2119 の各投与量において、男性に比し女性の血漿中 EPA 濃度の変化量が大きかった。

全試験を通して、MND-2119 投与時の血漿中 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。

表 2.7.2-11 血漿中 EPA 濃度（投与前、終了時および変化量）（性別）（H21 試験）

投与群	部分集団	血漿中 EPA 濃度（μg/mL）		
		投与前（Week 0）	終了時	変化量
プラセボ群	男性	69.4 ± 30.7 （16）	65.2 ± 36.3 （15）	−6.9 ± 38.4 （15）
	女性	83.2 ± 12.2 （5）	82.6 ± 36.0 （5）	−0.6 ± 37.9 （5）
MND-2119 1 g 群	男性	67.6 ± 48.4 （16）	152.7 ± 50.2 （15）	81.7 ± 34.5 （15）
	女性	72.5 ± 34.7 （6）	164.3 ± 29.3 （6）	91.8 ± 35.5 （6）
MND-2119 2 g 群	男性	51.0 ± 31.1 （13）	189.1 ± 72.7 （13）	138.1 ± 58.9 （13）
	女性	80.0 ± 45.2 （8）	276.5 ± 81.1 （8）	196.5 ± 48.7 （8）
MND-2119 4 g 群	男性	68.9 ± 35.3 （15）	291.1 ± 83.3 （15）	222.2 ± 70.0 （15）
	女性	109.0 ± 70.0 （6）	360.2 ± 97.0 （6）	251.2 ± 41.8 （6）

平均値 ± 標準偏差（例数）
Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP201 を改変

表 2.7.2-12 血漿中 EPA 濃度（投与前、終了時および変化量）（性別）（H31 試験）

投与群	部分集団	血漿中 EPA 濃度（μg/mL）		
		投与前（Week 0）	終了時	変化量
MND-2119 2 g 群	男性	57.8 ± 34.9 （120）	175.2 ± 56.1 （120）	117.4 ± 63.9 （120）
	女性	66.3 ± 33.8 （25）	211.6 ± 55.2 （25）	145.3 ± 53.2 （25）
MND-2119 4 g 群	男性	59.2 ± 38.6 （116）	249.3 ± 78.5 （117）	190.0 ± 78.9 （116）
	女性	69.1 ± 42.7 （28）	311.0 ± 87.5 （28）	242.0 ± 81.6 （28）
エパデール 1.8 g 群	男性	60.1 ± 34.0 （111）	175.0 ± 59.2 （111）	114.9 ± 55.4 （111）
	女性	64.3 ± 41.0 （34）	195.8 ± 44.5 （34）	131.5 ± 39.1 （34）
エパデール 2.7 g 群	男性	69.2 ± 41.7 （102）	209.1 ± 81.5 （102）	139.9 ± 79.8 （102）
	女性	63.0 ± 37.0 （43）	265.1 ± 85.1 （43）	202.2 ± 83.2 （43）

平均値 ± 標準偏差（例数）
Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP301 を改変

表 2.7.2-13 血漿中 EPA 濃度（投与前、投与 24 週終了時および変化量）（性別）
（H41 試験）

投与群	部分集団	血漿中 EPA 濃度（μg/mL）		
		投与前（Week 0）	投与 24 週終了時	変化量
MND-2119 2 g 群	男性	67.8 ± 56.9 （53）	197.9 ± 58.0 （53）	130.1 ± 70.7 （53）
	女性	55.9 ± 17.0 （7）	198.0 ± 53.7 （7）	142.1 ± 38.9 （7）
MND-2119 4 g 群	男性	67.7 ± 41.9 （51）	285.9 ± 92.1 （51）	218.2 ± 84.4 （51）
	女性	69.1 ± 33.0 （10）	322.7 ± 120.3 （10）	253.6 ± 104.9 （10）

平均値 ± 標準偏差（例数）
Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP401 を改変

表 2.7.2-14 血漿中 EPA 濃度（投与前、投与 52 週終了時および変化量）（性別）
（H41 試験）

投与群	部分集団	血漿中 EPA 濃度（μg/mL）		
		投与前（Week 0）	投与 52 週終了時	変化量
MND-2119 2 g 群	男性	67.8 ± 56.9 （53）	197.5 ± 50.5 （53）	129.7 ± 62.4 （53）
	女性	55.9 ± 17.0 （7）	213.4 ± 71.5 （7）	157.6 ± 61.0 （7）
MND-2119 4 g 群	男性	67.7 ± 41.9 （51）	297.3 ± 89.9 （51）	229.6 ± 80.4 （51）
	女性	69.1 ± 33.0 （10）	361.9 ± 142.1 （10）	292.8 ± 142.9 （10）

平均値 ± 標準偏差（例数）
Source：資料番号 5.3.5.3.2 CP401 を改変

2.7.2.3.3.2 年齢

H21 試験、H31 試験および H41 試験の血漿中 EPA 濃度を高齢者（65 歳以上）・非高齢者（65 歳未満）で部分集団解析し、表 2.7.2-15、表 2.7.2-16、表 2.7.2-17 および表 2.7.2-18 に示した。

H21 試験の終了時（投与 12 週後（Week 12）または投与期中止時）におけるプラセボ群、MND-2119 1 g 群、2 g 群および 4 g 群の血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、65 歳未満では−7.9 ± 29.3 μg/mL、81.9 ± 31.5 μg/mL、149.2 ± 60.8 μg/mL および 215.7 ± 66.8 μg/mL、65 歳以上では 5.0 ± 66.3 μg/mL、93.4 ± 44.9 μg/mL、207.8 ± 40.4 μg/mL および 267.3 ± 37.5 μg/mL であった。年齢に関わらず、MND-2119 の投与量に応じた血漿中 EPA 濃度の変化量の増加が認められた。MND-2119 の各投与量において、65 歳未満に比し、65 歳以上で血漿中 EPA 濃度の変化量が大きかった。

H31 試験の終了時（投与 12 週後（Week 12）または投与期中止時）における MND-2119 2 g 群および 4 g 群の血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、65 歳未満では 117.1 ± 62.9 μg/mL および 190.5 ± 77.3 μg/mL、65 歳以上では 138.9 ± 60.8 μg/mL および 248.4 ± 87.8 μg/mL であった。エパデール 1.8 g 群および 2.7 g 群の血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値

± 標準偏差）は、65 歳未満では 117.1 ± 45.9 μg/mL および 147.0 ± 81.1 μg/mL、65 歳以上では 126.8 ± 77.2 μg/mL および 204.0 ± 88.3 μg/mL であった。年齢に関わらず、MND-2119 またはエパデールの投与量に応じた血漿中 EPA 濃度の変化量の増加が認められた。MND-2119 においてもエパデールにおいても各投与量において、65 歳未満に比し、65 歳以上で血漿中 EPA 濃度の変化量が大きかった。

H41 試験の投与 24 週終了時（投与 24 週後（Week 24）または投与期中止時）における MND-2119 2 g 群および 4 g 群の血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、65 歳未満では 127.9 ± 68.5 μg/mL および 219.4 ± 92.2 μg/mL であった。65 歳以上では 139.3 ± 67.0 μg/mL および 237.9 ± 75.2 μg/mL であった。投与 52 週終了時（投与 52 週後（Week 52）または投与期中止時）における MND-2119 2 g 群および 4 g 群の血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、65 歳未満では 130.6 ± 64.1 μg/mL および 230.4 ± 100.7 μg/mL であった。65 歳以上では 138.1 ± 59.9 μg/mL および 269.2 ± 69.5 μg/mL であった。投与 24 週終了時および投与 52 週終了時のいずれにおいても年齢に関わらず、MND-2119 の投与量に応じた血漿中 EPA 濃度の変化量の増加が認められた。MND-2119 の各投与量において、65 歳未満に比し、65 歳以上で血漿中 EPA 濃度の変化量が大きかった。

全試験を通して、MND-2119 投与時の血漿中 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。

表 2.7.2-15 血漿中 EPA 濃度（投与前、終了時および変化量）（高齢者・非高齢者）
（H21 試験）

投与群	部分集団	血漿中 EPA 濃度（μg/mL）		
		投与前（Week 0）	終了時	変化量
プラセボ群	65 歳未満	67.1 ± 27.2 （17）	61.6 ± 24.5 （16）	−7.9 ± 29.3 （16）
	65 歳以上	96.3 ± 17.1 （4）	101.3 ± 59.8 （4）	5.0 ± 66.3 （4）
MND-2119 1 g 群	65 歳未満	65.5 ± 48.0 （17）	150.4 ± 46.3 （16）	81.9 ± 31.5 （16）
	65 歳以上	80.6 ± 29.6 （5）	174.0 ± 38.3 （5）	93.4 ± 44.9 （5）
MND-2119 2 g 群	65 歳未満	53.9 ± 28.2 （17）	203.1 ± 74.3 （17）	149.2 ± 60.8 （17）
	65 歳以上	96.8 ± 61.7 （4）	304.5 ± 92.4 （4）	207.8 ± 40.4 （4）
MND-2119 4 g 群	65 歳未満	68.5 ± 43.3 （15）	284.3 ± 89.4 （15）	215.7 ± 66.8 （15）
	65 歳以上	109.8 ± 55.3 （6）	377.2 ± 56.0 （6）	267.3 ± 37.5 （6）

平均値 ± 標準偏差（例数）
Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP202 を改変

表 2.7.2-16 血漿中 EPA 濃度（投与前、終了時および変化量）（高齢者・非高齢者）
（H31 試験）

投与群	部分集団	血漿中 EPA 濃度（μg/mL）		
		投与前（Week 0）	終了時	変化量
MND-2119 2 g 群	65 歳未満	56.2 ± 33.5 （111）	173.4 ± 57.8 （111）	117.1 ± 62.9 （111）
	65 歳以上	69.0 ± 37.3 （34）	207.9 ± 47.9 （34）	138.9 ± 60.8 （34）
MND-2119 4 g 群	65 歳未満	58.1 ± 35.3 （120）	248.6 ± 76.4 （121）	190.5 ± 77.3 （120）
	65 歳以上	76.2 ± 54.4 （24）	324.6 ± 90.9 （24）	248.4 ± 87.8 （24）
エパデール 1.8 g 群	65 歳未満	56.4 ± 31.6 （120）	173.6 ± 51.3 （120）	117.1 ± 45.9 （120）
	65 歳以上	83.5 ± 45.2 （25）	210.2 ± 70.8 （25）	126.8 ± 77.2 （25）
エパデール 2.7 g 群	65 歳未満	65.5 ± 41.0 （116）	212.5 ± 80.5 （116）	147.0 ± 81.1 （116）
	65 歳以上	74.7 ± 37.5 （29）	278.7 ± 89.2 （29）	204.0 ± 88.3 （29）

平均値 ± 標準偏差（例数）
Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP302 を改変

表 2.7.2-17　血漿中 EPA 濃度（投与前、投与 24 週終了時および変化量）
（高齢者・非高齢者）（H41 試験）

投与群	部分集団	血漿中 EPA 濃度（μg/mL）		
		投与前（Week 0）	投与 24 週終了時	変化量
MND-2119 2 g 群	65 歳未満	64.4 ± 63.1 （41）	192.4 ± 51.2 （41）	127.9 ± 68.5 （41）
	65 歳以上	70.6 ± 24.7 （19）	209.8 ± 68.1 （19）	139.3 ± 67.0 （19）
MND-2119 4 g 群	65 歳未満	68.2 ± 43.6 （46）	287.6 ± 104.8 （46）	219.4 ± 92.2 （46）
	65 歳以上	67.3 ± 29.3 （15）	305.3 ± 69.3 （15）	237.9 ± 75.2 （15）

平均値 ± 標準偏差（例数）
Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP402 を改変

表 2.7.2-18　血漿中 EPA 濃度（投与前、投与 52 週終了時および変化量）
（高齢者・非高齢者）（H41 試験）

投与群	部分集団	血漿中 EPA 濃度（μg/mL）		
		投与前（Week 0）	投与 52 週終了時	変化量
MND-2119 2 g 群	65 歳未満	64.4 ± 63.1 （41）	195.0 ± 49.5 （41）	130.6 ± 64.1 （41）
	65 歳以上	70.6 ± 24.7 （19）	208.6 ± 59.8 （19）	138.1 ± 59.9 （19）
MND-2119 4 g 群	65 歳未満	68.2 ± 43.6 （46）	298.6 ± 109.6 （46）	230.4 ± 100.7 （46）
	65 歳以上	67.3 ± 29.3 （15）	336.5 ± 67.3 （15）	269.2 ± 69.5 （15）

平均値 ± 標準偏差（例数）
Source：資料番号 5.3.5.3.2 CP402 を改変

2.7.2.3.3.3　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。

慢性腎臓病の重症度分類（CKD 診療ガイドライン 2018）[5] を参考として、eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者を腎機能障害あり、eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者を腎機能障害なしと定義した。eGFR の算出には以下の計算式を用いた。

eGFR（mL/min/1.73 m^2）(男性)＝194×クレアチニン（mg/dL）(Week 0)$^{-1.094}$×年齢(歳)$^{-0.287}$
eGFR（mL/min/1.73 m^2）(女性)＝eGFR(男性)×0.739

H21 試験、H31 試験および H41 試験の血漿中 EPA 濃度を腎機能障害の有無で部分集団解析し、表 2.7.2-19、表 2.7.2-20、表 2.7.2-21 および表 2.7.2-22 に示した。

H21 試験の終了時（投与 12 週後（Week 12）または投与期中止時）におけるプラセボ群、MND-2119 1 g 群、2 g 群および 4 g 群の血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、腎機能障害なしでは、−10.3 ± 34.6 μg/mL、86.5 ± 35.2 μg/mL、160.3 ± 61.3 μg/mL および 231.4 ± 65.1 μg/mL、腎機能障害ありでは 23.0 ± 47.8 μg/mL、73.3 ± 30.6 μg/mL、該当例なしおよび 213.0 μg/mL（1 例のため標準偏差なし）であった。腎機能障害ありの例数が少なかったため（2 g 群：該当例なし、4 g 群：1 例）、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。

H31 試験の終了時（投与 12 週後（Week 12）または投与期中止時）における MND-2119 2 g 群および 4 g 群の血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、腎機能障害なしでは 120.9 ± 63.4 μg/mL および 195.0 ± 79.7 μg/mL、腎機能障害ありでは 138.4 ± 56.3 μg/mL および 237.9 ± 89.5 μg/mL であった。エパデール 1.8 g 群および 2.7 g 群の血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、腎機能障害なしでは 117.4 ± 50.8 μg/mL および 153.7 ± 86.7 μg/mL、腎機能障害ありでは 134.8 ± 68.6 μg/mL および 201.8 ± 57.5 μg/mL であった。腎機能障害の有無に関わらず、MND-2119 またはエパデールの投与量に応じた血漿中 EPA 濃度の変化量の増加が認められた。MND-2119 またはエパデールの各投与量において、腎機能障害なしに比し、腎機能障害ありで血漿中 EPA 濃度の変化量が大きかった。

H41 試験の投与 24 週終了時（投与 24 週後（Week 24）または投与期中止時）における MND-2119 2 g 群および 4 g 群の血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、腎機能障害なしでは 130.8 ± 73.3 μg/mL および 225.2 ± 91.4 μg/mL、腎機能障害ありでは 134.1 ± 43.8 μg/mL および 219.8 ± 78.8 μg/mL であった。投与 52 週終了時（投与 52 週後（Week 52）または投与期中止時）における MND-2119 2 g 群および 4 g 群の血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、腎機能障害なしでは 132.0 ± 67.0 μg/mL および 230.9 ± 84.6 μg/mL、腎機能障害ありでは 136.2 ± 43.6 μg/mL および 270.2 ± 122.3 μg/mL であった。投与 24 週終了時および投与 52 週終了時のいずれにおいても腎機能障害の有無に関わらず、MND-2119 の投与量に応じた血漿中 EPA 濃度の変化量の増加が認められた。MND-2119 の各投与量において、投与 24 週終了時は腎機能障害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。投与 52 週終了時は MND-2119 2 g 群では腎機能障害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 群では腎機能障害なしに比し、腎機能障害ありで血漿中 EPA 濃度の変化量の平均値は大きかったが、バラツキの範囲内であり、腎機能障害の有無により血漿中 EPA 濃度の変化量に大きな違いはないと考えられた。

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 の投与量に応じた血漿中 EPA 濃度の変化量の増加が認められた。

表 2.7.2-19 血漿中 EPA 濃度（投与前、終了時および変化量）（腎機能障害の有無）（H21 試験）

投与群	部分集団 [a]	血漿中 EPA 濃度（μg/mL）		
		投与前（Week 0）	終了時	変化量
プラセボ群	腎機能障害なし	73.8 ± 28.8 (18)	66.1 ± 36.1 (17)	−10.3 ± 34.6 (17)
	腎機能障害あり	66.0 ± 24.6 (3)	89.0 ± 35.6 (3)	23.0 ± 47.8 (3)
MND-2119 1 g 群	腎機能障害なし	69.5 ± 47.0 (19)	158.9 ± 47.4 (18)	86.5 ± 35.2 (18)
	腎機能障害あり	65.0 ± 27.0 (3)	138.3 ± 20.6 (3)	73.3 ± 30.6 (3)
MND-2119 2 g 群	腎機能障害なし	62.0 ± 38.8 (21)	222.4 ± 85.8 (21)	160.3 ± 61.3 (21)
	腎機能障害あり	該当なし (0)	該当なし (0)	該当なし (0)
MND-2119 4 g 群	腎機能障害なし	79.8 ± 50.6 (20)	311.2 ± 93.1 (20)	231.4 ± 65.1 (20)
	腎機能障害あり	91.0 (1)	304.0 (1)	213.0 (1)

平均値 ± 標準偏差（例数）

a： eGFR(mL/min/1.73m^2)(Week 0)が 60 未満の場合、腎機能障害あり

eGFR(mL/min/1.73m^2)(男性)=194×クレアチニン(mg/dL)(Week 0)$^{-1.094}$×年齢(歳)$^{-0.287}$

eGFR(mL/min/1.73m^2)(女性)=eGFR(男性)×0.739

Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP206 を改変

表 2.7.2-20 血漿中 EPA 濃度（投与前、終了時および変化量）（腎機能障害の有無）（H31 試験）

投与群	部分集団 [a]	血漿中 EPA 濃度（μg/mL）		
		投与前（Week 0）	終了時	変化量
MND-2119 2 g 群	腎機能障害なし	59.7 ± 35.5 (134)	180.6 ± 58.4 (134)	120.9 ± 63.4 (134)
	腎機能障害あり	54.1 ± 23.6 (11)	192.5 ± 44.4 (11)	138.4 ± 56.3 (11)
MND-2119 4 g 群	腎機能障害なし	61.4 ± 41.0 (127)	256.4 ± 82.7 (128)	195.0 ± 79.7 (127)
	腎機能障害あり	59.5 ± 26.3 (17)	297.4 ± 83.8 (17)	237.9 ± 89.5 (17)
エパデール 1.8 g 群	腎機能障害なし	60.4 ± 36.0 (133)	177.8 ± 54.3 (133)	117.4 ± 50.8 (133)
	腎機能障害あり	68.7 ± 31.6 (12)	203.4 ± 76.8 (12)	134.8 ± 68.6 (12)
エパデール 2.7 g 群	腎機能障害なし	69.3 ± 41.1 (131)	223.0 ± 88.1 (131)	153.7 ± 86.7 (131)
	腎機能障害あり	49.8 ± 27.3 (14)	251.6 ± 62.4 (14)	201.8 ± 57.5 (14)

平均値 ± 標準偏差（例数）

a： eGFR(mL/min/1.73m^2)(Week 0)が 60 未満の場合、腎機能障害あり

eGFR(mL/min/1.73m^2)(男性)=194×クレアチニン(mg/dL)(Week 0)$^{-1.094}$×年齢(歳)$^{-0.287}$

eGFR(mL/min/1.73m^2)(女性)=eGFR(男性)×0.739

Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP306 を改変

表 2.7.2-21 血漿中 EPA 濃度（投与前、投与 24 週終了時および変化量）
（腎機能障害の有無）（H41 試験）

投与群	部分集団 [a]	血漿中 EPA 濃度（μg/mL）		
		投与前（Week 0）	投与 24 週終了時	変化量
MND-2119 2 g 群	腎機能障害なし	71.6 ± 58.7 （47）	202.4 ± 59.4 （47）	130.8 ± 73.3 （47）
	腎機能障害あり	47.4 ± 22.9 （13）	181.5 ± 46.1 （13）	134.1 ± 43.8 （13）
MND-2119 4 g 群	腎機能障害なし	64.3 ± 40.2 （47）	289.5 ± 103.9 （47）	225.2 ± 91.4 （47）
	腎機能障害あり	80.3 ± 39.6 （14）	300.1 ± 72.1 （14）	219.8 ± 78.8 （14）

平均値 ± 標準偏差（例数）
a： eGFR(mL/min/1.73m^2)(Week 0)が 60 未満の場合、腎機能障害あり
eGFR(mL/min/1.73m^2)(男性)=194×クレアチニン(mg/dL)(Week 0)$^{-1.094}$×年齢(歳)$^{-0.287}$
eGFR(mL/min/1.73m^2)(女性)=eGFR(男性)×0.739
Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP406 を改変

表 2.7.2-22 血漿中 EPA 濃度（投与前、投与 52 週終了時および変化量）
（腎機能障害の有無）（H41 試験）

投与群	部分集団 [a]	血漿中 EPA 濃度（μg/mL）		
		投与前（Week 0）	投与 52 週終了時	変化量
MND-2119 2 g 群	腎機能障害なし	71.6 ± 58.7 （47）	203.7 ± 54.4 （47）	132.0 ± 67.0 （47）
	腎機能障害あり	47.4 ± 22.9 （13）	183.6 ± 45.5 （13）	136.2 ± 43.6 （13）
MND-2119 4 g 群	腎機能障害なし	64.3 ± 40.2 （47）	295.2 ± 97.0 （47）	230.9 ± 84.6 （47）
	腎機能障害あり	80.3 ± 39.6 （14）	350.5 ± 109.0 （14）	270.2 ± 122.3 （14）

平均値 ± 標準偏差（例数）
a： eGFR(mL/min/1.73m^2)(Week 0)が 60 未満の場合、腎機能障害あり
eGFR(mL/min/1.73m^2)(男性)=194×クレアチニン(mg/dL)(Week 0)$^{-1.094}$×年齢(歳)$^{-0.287}$
eGFR(mL/min/1.73m^2)(女性)=eGFR(男性)×0.739
Source：資料番号 5.3.5.3.2 CP406 を改変

2.7.2.3.3.4 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。肝機能障害に関連する合併症は、MedDRA の SMQ「肝障害」に該当する PT とした。H21 試験では、脂肪肝、肝機能異常、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、黄疸、肝臓血管腫、肝嚢胞および血中ビリルビン増加、H31 試験では、脂肪肝、肝機能異常、肝障害、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アルコール性肝疾患、肝嚢胞、高ビリルビン血症、慢性肝炎、肝機能検査値上昇、肝血管肉腫、胆汁うっ滞、血中アルカリフォスファター

ゼ増加および血中ビリルビン増加、H41 試験では、脂肪肝、肝機能異常、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査値上昇、肝障害、肝臓血管腫、慢性肝炎、高ビリルビン血症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加およびアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が該当した。

H21 試験、H31 試験および H41 試験の血漿中 EPA 濃度を肝機能障害の有無で部分集団解析し、表 2.7.2-23、表 2.7.2-24、表 2.7.2-25 および表 2.7.2-26 に示した。

H21 試験の終了時（投与 12 週後（Week 12）または投与期中止時）におけるプラセボ群、MND-2119 1 g 群、2 g 群および 4 g 群の血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、肝機能障害なしでは 6.5 ± 36.2 μg/mL、88.6 ± 36.8 μg/mL、174.8 ± 57.3 μg/mL および 224.2 ± 78.0 μg/mL、肝機能障害ありでは−23.0 ± 33.8 μg/mL、78.1 ± 30.8 μg/mL、136.8 ± 63.9 μg/mL および 237.4 ± 46.0 μg/mL であった。肝機能障害の有無に関わらず、MND-2119 の投与量に応じた血漿中 EPA 濃度の変化量の増加が認められた。MND-2119 の各投与量において、肝機能障害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。

H31 試験の終了時（投与 12 週後（Week 12）または投与期中止時）における MND-2119 2 g 群および 4 g 群の血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、肝機能障害なしでは 125.7 ± 64.4 μg/mL および 198.7 ± 81.4 μg/mL、肝機能障害ありでは 114.7 ± 59.4 μg/mL および 202.5 ± 83.1 μg/mL であった。エパデール 1.8 g 群および 2.7 g 群の血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、肝機能障害なしでは 118.8 ± 50.0 μg/mL および 166.4 ± 90.5 μg/mL、肝機能障害ありでは 118.7 ± 57.2 μg/mL および 142.2 ± 72.2 μg/mL であった。肝機能障害の有無に関わらず、MND-2119 またはエパデールの投与量に応じた血漿中 EPA 濃度の変化量の増加が認められた。MND-2119 またはエパデールの各投与量において、肝機能障害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。

H41 試験の投与 24 週終了時（投与 24 週後（Week 24）または投与期中止時）における MND-2119 2 g 群および 4 g 群の血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、肝機能障害なしでは 140.6 ± 60.2 μg/mL および 222.8 ± 92.1 μg/mL、肝機能障害ありでは 116.9 ± 77.3 μg/mL および 226.0 ± 82.4 μg/mL であった。投与 52 週終了時（投与 52 週後（Week 52）または投与期中止時）における MND-2119 2 g 群および 4 g 群の血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、肝機能障害なしでは 138.7 ± 53.4 μg/mL および 237.9 ± 97.0 μg/mL、肝機能障害ありでは 123.7 ± 75.0 μg/mL および 243.5 ± 93.2 μg/mL であった。投与 24 週終了時および投与 52 週終了時のいずれにおいても肝機能障害の有無に関わらず、MND-2119 の投与量に応じた血漿中 EPA 濃度の変化量の増加が認められた。MND-2119 の各投与量において、肝機能障害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。

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 の投与量に応じた血漿中 EPA 濃度の変化量の増加が認められた。

表 2.7.2-23 血漿中 EPA 濃度（投与前、終了時および変化量）（肝機能障害の有無）（H21 試験）

投与群	部分集団 [a]	血漿中 EPA 濃度（μg/mL）		
		投与前（Week 0）	終了時	変化量
プラセボ群	肝機能障害なし	66.8 ± 27.1 (13)	76.4 ± 40.0 (12)	6.5 ± 36.2 (12)
	肝機能障害あり	82.3 ± 28.0 (8)	59.3 ± 28.6 (8)	−23.0 ± 33.8 (8)
MND-2119 1 g 群	肝機能障害なし	62.0 ± 38.4 (13)	150.6 ± 49.0 (13)	88.6 ± 36.8 (13)
	肝機能障害あり	78.9 ± 52.5 (9)	164.8 ± 38.5 (8)	78.1 ± 30.8 (8)
MND-2119 2 g 群	肝機能障害なし	63.2 ± 26.1 (13)	238.1 ± 64.7 (13)	174.8 ± 57.3 (13)
	肝機能障害あり	60.1 ± 55.8 (8)	196.9 ± 112.6 (8)	136.8 ± 63.9 (8)
MND-2119 4 g 群	肝機能障害なし	71.5 ± 51.5 (11)	295.7 ± 97.7 (11)	224.2 ± 78.0 (11)
	肝機能障害あり	90.0 ± 47.7 (10)	327.4 ± 84.3 (10)	237.4 ± 46.0 (10)

平均値 ± 標準偏差（例数）
a：SMQ「肝障害」に該当する合併症(PT)がある被験者の場合、肝機能障害あり
Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP207 を改変

表 2.7.2-24 血漿中 EPA 濃度（投与前、終了時および変化量）（肝機能障害の有無）（H31 試験）

投与群	部分集団 [a]	血漿中 EPA 濃度（μg/mL）		
		投与前（Week 0）	終了時	変化量
MND-2119 2 g 群	肝機能障害なし	59.0 ± 36.5 (99)	184.8 ± 54.3 (99)	125.7 ± 64.4 (99)
	肝機能障害あり	59.7 ± 30.9 (46)	174.4 ± 63.6 (46)	114.7 ± 59.4 (46)
MND-2119 4 g 群	肝機能障害なし	60.0 ± 38.6 (92)	258.7 ± 80.4 (93)	198.7 ± 81.4 (92)
	肝機能障害あり	63.2 ± 41.3 (52)	265.7 ± 89.8 (52)	202.5 ± 83.1 (52)
エパデール 1.8 g 群	肝機能障害なし	57.6 ± 33.1 (95)	176.4 ± 56.8 (95)	118.8 ± 50.0 (95)
	肝機能障害あり	67.8 ± 39.7 (50)	186.5 ± 56.3 (50)	118.7 ± 57.2 (50)
エパデール 2.7 g 群	肝機能障害なし	67.2 ± 39.3 (97)	233.6 ± 90.7 (97)	166.4 ± 90.5 (97)
	肝機能障害あり	67.7 ± 42.8 (48)	210.0 ± 74.7 (48)	142.2 ± 72.2 (48)

平均値 ± 標準偏差（例数）
a：SMQ「肝障害」に該当する合併症(PT)がある被験者の場合、肝機能障害あり
Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP307 を改変

表 2.7.2-25 血漿中 EPA 濃度（投与前、投与 24 週終了時および変化量）
（肝機能障害の有無）（H41 試験）

投与群	部分集団 [a]	血漿中 EPA 濃度（μg/mL）		
		投与前（Week 0）	投与 24 週終了時	変化量
MND-2119 2 g 群	肝機能障害なし	61.9 ± 28.2 (37)	202.5 ± 59.4 (37)	140.6 ± 60.2 (37)
	肝機能障害あり	73.6 ± 79.8 (23)	190.5 ± 53.6 (23)	116.9 ± 77.3 (23)
MND-2119 4 g 群	肝機能障害なし	59.1 ± 30.1 (39)	281.9 ± 102.0 (39)	222.8 ± 92.1 (39)
	肝機能障害あり	83.8 ± 51.0 (22)	309.8 ± 87.1 (22)	226.0 ± 82.4 (22)

平均値 ± 標準偏差（例数）
a： SMQ「肝障害」に該当する合併症(PT)がある被験者の場合、肝機能障害あり
Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP407 を改変

表 2.7.2-26 血漿中 EPA 濃度（投与前、投与 52 週終了時および変化量）
（肝機能障害の有無）（H41 試験）

投与群	部分集団 [a]	血漿中 EPA 濃度（μg/mL）		
		投与前（Week 0）	投与 52 週終了時	変化量
MND-2119 2 g 群	肝機能障害なし	61.9 ± 28.2 (37)	200.6 ± 51.1 (37)	138.7 ± 53.4 (37)
	肝機能障害あり	73.6 ± 79.8 (23)	197.3 ± 56.8 (23)	123.7 ± 75.0 (23)
MND-2119 4 g 群	肝機能障害なし	59.1 ± 30.1 (39)	297.0 ± 107.3 (39)	237.9 ± 97.0 (39)
	肝機能障害あり	83.8 ± 51.0 (22)	327.3 ± 90.0 (22)	243.5 ± 93.2 (22)

平均値 ± 標準偏差（例数）
a： SMQ「肝障害」に該当する合併症(PT)がある被験者の場合、肝機能障害あり
Source：資料番号 5.3.5.3.2 CP407 を改変

2.7.2.3.4 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、H31 試験および H41 試験の血漿中 EPA 濃度を HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無で部分集団解析し、表 2.7.2-27、表 2.7.2-28、表 2.7.2-29 および表 2.7.2-30 に示した。

H21 試験の終了時（投与 12 週後（Week 12）または投与期中止時）におけるプラセボ群、MND-2119 1 g 群、2 g 群および 4 g 群の血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用なしでは−4.9 ± 38.4 μg/mL、84.7 ± 36.8 μg/mL、154.5 ±

61.6 μg/mL および 234.9 ± 48.2 μg/mL、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用ありでは−12.0 μg/mL（1 例のため標準偏差なし）、84.0 ± 13.2 μg/mL、195.3 ± 56.5 μg/mL および 203.7 ± 139.5 μg/mL であった。HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用ありの例数が少なかったため（1 g 群、2 g 群および 4 g 群：各 3 例）、血漿中 EPA 濃度の変化量に及ぼす HMG-CoA 還元酵素阻害薬の影響は評価できなかった。

H31 試験の終了時（投与 12 週後（Week 12）または投与期中止時）における MND-2119 2 g 群および 4 g 群の血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用なしでは、123.5 ± 65.4 μg/mL および 195.6 ± 82.5 μg/mL、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用ありでは、118.1 ± 55.0 μg/mL および 222.9 ± 75.4 μg/mL であった。エパデール 1.8 g 群および 2.7 g 群の血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用なしでは 116.4 ± 52.4 μg/mL および 157.9 ± 88.6 μg/mL、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用ありでは 128.0 ± 52.0 μg/mL および 161.2 ± 66.3 μg/mL であった。HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無に関わらず、MND-2119 またはエパデールの投与量に応じた血漿中 EPA 濃度の変化量の増加が認められた。MND-2119 またはエパデールの各投与量において、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。

H41 試験の投与 24 週終了時（投与 24 週後（Week 24）または投与期中止時）における血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用なしでは、MND-2119 2 g 群および 4 g 群で 137.4 ± 65.0 μg/mL および 227.8 ± 81.9 μg/mL であった。HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用ありでは、MND-2119 2 g 群および 4 g 群で 115.3 ± 74.2 μg/mL および 213.3 ± 105.7 μg/mL であった。投与 52 週終了時（投与 52 週後（Week 52）または投与期中止時）における血漿中 EPA 濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用なしでは、MND-2119 2 g 群および 4 g 群で 135.8 ± 58.4 μg/mL および 254.5 ± 93.8 μg/mL であった。HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用ありでは、MND-2119 2 g 群および 4 g 群で 125.1 ± 73.7 μg/mL および 199.0 ± 88.3 μg/mL であった。投与 24 週終了時および投与 52 週終了時のいずれにおいても HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無に関わらず、MND-2119 の投与量に応じた血漿中 EPA 濃度の変化量の増加が認められた。投与 24 週終了時は、MND-2119 の各投与量において、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。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、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血漿中 EPA 濃度の変化量に大きな違いはなかった。HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無に関わらず MND-2119 の投与量に応じた血漿中 EPA 濃度の変化量の増加が認められた。

表 2.7.2-27　血漿中 EPA 濃度（投与前、終了時および変化量）
（HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無）（H21 試験）

投与群	部分集団	血漿中 EPA 濃度（μg/mL）		
		投与前（Week 0）	終了時	変化量
プラセボ群	併用なし	71.9 ± 28.3 （20）	69.2 ± 37.0 （19）	−4.9 ± 38.4 （19）
	併用あり	89.0 （1）	77.0 （1）	−12.0 （1）
MND-2119 1 g 群	併用なし	68.2 ± 46.2 （19）	155.7 ± 46.6 （18）	84.7 ± 36.8 （18）
	併用あり	73.7 ± 37.3 （3）	157.7 ± 40.5 （3）	84.0 ± 13.2 （3）
MND-2119 2 g 群	併用なし	52.6 ± 27.0 （18）	207.1 ± 73.9 （18）	154.5 ± 61.6 （18）
	併用あり	119.0 ± 56.3 （3）	314.3 ± 111.9 （3）	195.3 ± 56.5 （3）
MND-2119 4 g 群	併用なし	79.4 ± 45.0 （18）	314.4 ± 69.9 （18）	234.9 ± 48.2 （18）
	併用あり	85.7 ± 84.5 （3）	289.3 ± 200.0 （3）	203.7 ± 139.5 （3）

平均値 ± 標準偏差（例数）
Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP210 を改変

表 2.7.2-28　血漿中 EPA 濃度（投与前、終了時および変化量）
（HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無）（H31 試験）

投与群	部分集団	血漿中 EPA 濃度（μg/mL）		
		投与前（Week 0）	終了時	変化量
MND-2119 2 g 群	併用なし	58.9 ± 35.0 （110）	182.4 ± 59.0 （110）	123.5 ± 65.4 （110）
	併用あり	60.4 ± 34.5 （35）	178.6 ± 52.9 （35）	118.1 ± 55.0 （35）
MND-2119 4 g 群	併用なし	60.5 ± 39.1 （120）	256.0 ± 84.0 （121）	195.6 ± 82.5 （120）
	併用あり	64.3 ± 42.0 （24）	287.2 ± 78.1 （24）	222.9 ± 75.4 （24）
エパデール 1.8 g 群	併用なし	60.2 ± 35.2 （115）	176.6 ± 57.8 （115）	116.4 ± 52.4 （115）
	併用あり	64.6 ± 37.7 （30）	192.6 ± 50.7 （30）	128.0 ± 52.0 （30）
エパデール 2.7 g 群	併用なし	68.0 ± 40.7 （123）	225.9 ± 88.5 （123）	157.9 ± 88.6 （123）
	併用あり	63.8 ± 38.8 （22）	225.0 ± 73.7 （22）	161.2 ± 66.3 （22）

平均値 ± 標準偏差（例数）
Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP310 を改変

表 2.7.2-29 血漿中 EPA 濃度（投与前、投与 24 週終了時および変化量）
（HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無）（H41 試験）

投与群	部分集団	血漿中 EPA 濃度（μg/mL）		
		投与前（Week 0）	投与 24 週終了時	変化量
MND-2119 2 g 群	併用なし	60.0 ± 44.9 （44）	197.5 ± 55.5 （44）	137.4 ± 65.0 （44）
	併用あり	83.9 ± 71.8 （16）	199.1 ± 63.2 （16）	115.3 ± 74.2 （16）
MND-2119 4 g 群	併用なし	66.7 ± 36.2 （45）	294.5 ± 97.7 （45）	227.8 ± 81.9 （45）
	併用あり	71.5 ± 51.4 （16）	284.8 ± 98.0 （16）	213.3 ± 105.7 （16）

平均値 ± 標準偏差（例数）
Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP410 を改変

表 2.7.2-30 血漿中 EPA 濃度（投与前、投与 52 週終了時および変化量）
（HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無）（H41 試験）

投与群	部分集団	血漿中 EPA 濃度（μg/mL）		
		投与前（Week 0）	投与 52 週終了時	変化量
MND-2119 2 g 群	併用なし	60.0 ± 44.9 （44）	195.8 ± 49.0 （44）	135.8 ± 58.4 （44）
	併用あり	83.9 ± 71.8 （16）	209.0 ± 63.1 （16）	125.1 ± 73.7 （16）
MND-2119 4 g 群	併用なし	66.7 ± 36.2 （45）	321.2 ± 105.1 （45）	254.5 ± 93.8 （45）
	併用あり	71.5 ± 51.4 （16）	270.5 ± 83.4 （16）	199.0 ± 88.3 （16）

平均値 ± 標準偏差（例数）
Source：資料番号 5.3.5.3.2 CP410 を改変

2.7.2.4 特別な試験

該当資料なし。

2.7.2.5 付録

該当資料なし。