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

2.7.4 臨床的安全性

持田製薬株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 7
2.7.4.1 医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 7
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 7
2.7.4.1.1.1.1 健康成人を対象とした試験における安全性のまとめ 8
2.7.4.1.1.1.1.1 第 I 相単回投与試験（試験番号 MND2119N11） 8
2.7.4.1.1.1.1.2 第 I 相単回・反復投与試験（試験番号 MND2119N12） 11
2.7.4.1.1.1.1.2.1 単回投与 11
2.7.4.1.1.1.1.2.2 反復投与 14
2.7.4.1.1.2 安全性評価方法 16
2.7.4.1.1.2.1 有害事象の評価 18
2.7.4.1.1.2.1.1 重篤な有害事象 18
2.7.4.1.1.2.1.2 有害事象の評価期間 19
2.7.4.1.1.2.2 臨床検査値の評価 19
2.7.4.1.1.2.3 バイタルサイン、体重および心電図の評価 20
2.7.4.1.1.2.4 安全性解析対象集団 21
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 21
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 24
2.7.4.2 有害事象 27
2.7.4.2.1 有害事象の解析 27
2.7.4.2.1.1 有害事象の簡潔な要約 27
2.7.4.2.1.1.1 短期投与試験（H21 試験および H31 試験） 27
2.7.4.2.1.1.2 長期投与試験（H41 試験） 29
2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象 29
2.7.4.2.1.2.1 短期投与試験（H21 試験および H31 試験） 29
2.7.4.2.1.2.2 長期投与試験（H41 試験） 31
2.7.4.2.1.3 死亡 33
2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象 33
2.7.4.2.1.4.1 短期投与試験（H21 試験および H31 試験） 33
2.7.4.2.1.4.2 長期投与試験（H41 試験） 34
2.7.4.2.1.5 重要な有害事象 34
2.7.4.2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 34
2.7.4.2.1.5.1.1 短期投与試験（H21 試験および H31 試験） 34
2.7.4.2.1.5.1.2 長期投与試験（H41 試験） 36
2.7.4.2.1.5.2 重度の有害事象 37
2.7.4.2.1.5.2.1 短期投与試験（H21 試験および H31 試験） 37

2.7.4.2.1.5.2.2 長期投与試験（H41 試験）.....37
2.7.4.2.1.6 器官別または症候群別有害事象の解析.....37
2.7.4.2.1.6.1 器官別大分類（SOC）.....37
2.7.4.2.1.6.1.1 短期投与試験（H21 試験および H31 試験）.....37
2.7.4.2.1.6.1.2 長期投与試験（H41 試験）.....41
2.7.4.2.1.6.1.3 まとめ.....43
2.7.4.2.1.6.2 出血関連有害事象.....44
2.7.4.2.1.6.2.1 短期投与試験（H21 試験および H31 試験）.....44
2.7.4.2.1.6.2.2 長期投与試験（H41 試験）.....47
2.7.4.2.1.6.2.3 まとめ.....48
2.7.4.2.1.6.3 肝機能障害関連有害事象.....49
2.7.4.2.1.6.3.1 短期投与試験（H21 試験および H31 試験）.....49
2.7.4.2.1.6.3.2 長期投与試験（H41 試験）.....52
2.7.4.2.1.6.3.3 まとめ.....52
2.7.4.2.2 個別有害事象の文書による説明.....52
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....52
2.7.4.3.1 血液学的検査および血液生化学的検査.....52
2.7.4.3.2 尿検査.....53
2.7.4.3.3 臨床検査値に関連する有害事象.....53
2.7.4.4 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.....53
2.7.4.4.1 バイタルサイン.....53
2.7.4.4.2 体重.....54
2.7.4.4.3 12 誘導心電図.....54
2.7.4.5 特別な患者集団および状況下における安全性.....55
2.7.4.5.1 内因性要因.....55
2.7.4.5.2 外因性要因.....58
2.7.4.5.3 薬物相互作用.....58
2.7.4.5.3.1 抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤.....59
2.7.4.5.3.1.1 短期投与試験（H21 試験および H31 試験）.....59
2.7.4.5.3.1.2 長期投与試験（H41 試験）.....61
2.7.4.5.3.1.3 まとめ.....63
2.7.4.5.3.2 HMG-CoA 還元酵素阻害薬.....64
2.7.4.5.3.2.1 短期投与試験（H21 試験および H31 試験）.....64
2.7.4.5.3.2.2 長期投与試験（H41 試験）.....69
2.7.4.5.3.2.3 まとめ.....71
2.7.4.5.3.3 シトクロム P450 基質薬.....72
2.7.4.5.3.3.1 短期投与試験（H21 試験および H31 試験）.....76

2.7.4.5.3.3.2 長期投与試験（H41 試験）.....78
2.7.4.5.3.3.3 まとめ.....80
2.7.4.5.4 妊娠および授乳時の使用.....81
2.7.4.5.5 過量投与.....81
2.7.4.5.6 薬物乱用.....81
2.7.4.5.7 離脱症状および反跳現象.....81
2.7.4.5.8 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.....83
2.7.4.6 市販後データ.....84
2.7.4.7 付録.....84

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
Al-P	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT（GPT）	Alanine aminotransferase（Glutamic-pyruvic transaminase）	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ）
ApoA-1	Apolipoprotein AI	アポリポ蛋白 AI
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST（GOT）	Aspartate aminotransferase（Glutamic-oxaloacetic transaminase）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
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
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
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DHA	Docosahexaenoic acid	ドコサヘキサエン酸
DLST	Drug-induced lymphocyte stimulation test	薬剤誘発性リンパ球刺激試験
DPA	Docosapentaenoic acid	ドコサペンタエン酸
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
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HbA1c	Glycosylated hemoglobin	グリコシル化ヘモグロビン
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
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
MALT	Mucosa associated lymphoid tissue	マルト（粘膜とリンパ球細胞の複合組織）
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
PCI	Percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈形成術
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
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
QTcB	Bazett’s corrected QT interval	Bazett 補正法により補正した QT 間隔
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
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TCA サイクル	Tricarboxylic acid cycle	クエン酸回路
TEN	Toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
TG	Triglyceride	トリグリセリド
TTP	Thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性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 2.7.4-1 および表 2.7.4-2 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 2.7.4-1 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 2.7.4-2　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。

本 2.7.4 項では、2.7.4.1.1.2 項（「安全性評価方法」の項）以下は、主に H21 試験、H31 試験および H41 試験の成績について示し、N11 試験および N12 試験の成績は、2.7.4.1.1.1.1 項に要約した。N11 試験および N12 試験の安全性評価方法および結果の詳細は、2.7.6.1 項および 2.7.6.2 項に示した。

2.7.4.1.1.1.1　健康成人を対象とした試験における安全性のまとめ

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

N11 試験は、「健康成人男性を対象とし、MND-2119 を単回経口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 S600 を対照として用量ごと食事の有無ごとに検

討する」ことを目的として実施した。治験デザインは、単一施設、ランダム化、非盲検、実薬対照、II 期 BIBD（Balanced Incomplete Block Design：釣合い型不完備ブロック計画）とし、用量（1800 mg、3600 mg）ごとに、製剤（MND-2119、エパデール S）および食事（なし、あり）の条件を投与順（第 I 期、第 II 期）も考慮し 12 パターン組み合わせた。治験薬の割付は、1800 mg 投与例については 12 パターンを 2 ブロック、3600 mg 投与例については 12 パターンを 1 ブロックとした（表 2.7.4-3 参照）。治験薬の用法・用量および服薬期間は、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。安全性の評価例数は、各条件における第 I 期および第 II 期の延べ投与例数とし、評価期間は、第 I 期の治験薬投与後から第 II 期の治験薬投与 4 日目までとした。

表 2.7.4-3 被験者ごとの試験パターン（N11 試験）

被験者識別コード	第I期（○）	第II期（●）	1800mg				3600mg			
			試験製剤［MND-2119］		対照製剤［エパデールS］		試験製剤［MND-2119］		対照製剤［エパデールS］	
			食事		食事		食事		食事	
			なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり
			イ	ロ	ハ	ニ	ホ	ヘ	ト	チ
1	イ	ハ	○		●					
2	イ	ロ	○	●						
3	イ	ニ	○			●				
4	ハ	ロ		●	○					
5	ハ	ニ			○	●				
6	ロ	ニ		○		●				
7	ハ	イ	●		○					
8	ロ	イ	●	○						
9	ニ	イ	●			○				
10	ロ	ハ		○	●					
11	ニ	ハ			●	○				
12	ニ	ロ		●		○				
13	イ	ハ	○		●					
14	イ	ロ	○	●						
15	イ	ニ	○			●				
16	ハ	ロ		●	○					
17	ハ	ニ			○	●				
18	ロ	ニ		○		●				
19	ハ	イ	●		○					
20	ロ	イ	●	○						
21	ニ	イ	●			○				
22	ロ	ハ		○	●					
23	ニ	ハ			●	○				
24	ニ	ロ		●		○				
25	ホ	ト					○		●	
26	ホ	ヘ					○	●		
27	ホ	チ					○			●
28	ト	ヘ						●	○	
29	ト	チ							○	●
30	ヘ	チ						○		●
31	ト	ホ					●		○	
32	ヘ	ホ					●	○		
33	チ	ホ					●			○
34	ヘ	ト						○	●	
35	チ	ト							●	○
36	チ	ヘ						●		○

Source：資料番号 5.3.1.2.1 表 9.1.1

＜結果の要約＞

安全性解析対象集団は 36 例（1800 mg 投与例：24 例、3600 mg 投与例：12 例）であり、治験薬投与例の全例であった。

各用量、製剤および食事の条件における有害事象および副作用の発現状況を表 2.7.4-4 に示した。

各用量における有害事象全体の延べ発現例数（食事なし/ありの延べ発現例数）は、1800 mg 投与例では、MND-2119 およびエパデールで、いずれも 3 例（1 例/2 例）であった。3600 mg 投与例では、MND-2119 およびエパデールで、それぞれ 3 例（1 例/2 例）および 2 例（1 例/1 例）であった。

各用量における副作用全体の延べ発現例数（食事なし/ありの延べ発現例数）は、1800 mg 投与例では、MND-2119 およびエパデールで、それぞれ 3 例（1 例/2 例）および 1 例（0 例/1 例）であった。3600 mg 投与例では、MND-2119 およびエパデールで、それぞれ 1 例（1 例/0 例）および 1 例（0 例/1 例）であった。

死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象および重度の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-4　各用量、製剤および食事の条件における有害事象および副作用の発現状況（N11 試験）

	食事	1800 mg					3600 mg				
		評価例数[a]	MND-2119		エパデール		評価例数[a]	MND-2119		エパデール	
			発現例数[b]	発現率 (%)	発現例数[b]	発現率 (%)		発現例数[b]	発現率 (%)	発現例数[b]	発現率 (%)
有害事象	全体	24	3	(12.5)	3	(12.5)	12	3	(25.0)	2	(16.7)
	なし	12	1	(8.3)	1	(8.3)	6	1	(16.7)	1	(16.7)
	あり	12	2	(16.7)	2	(16.7)	6	2	(33.3)	1	(16.7)
副作用	全体	24	3	(12.5)	1	(4.2)	12	1	(8.3)	1	(8.3)
	なし	12	1	(8.3)	0	(0.0)	6	1	(16.7)	0	(0.0)
	あり	12	2	(16.7)	1	(8.3)	6	0	(0.0)	1	(16.7)

a：第 I 期および第 II 期の延べ投与例数
b：第 I 期および第 II 期の延べ発現例数
Source：資料番号 5.3.7.2.1 表 16.2.5 より作成

いずれかの用量で延べ 2 例以上に認められた有害事象を表 2.7.4-5 に示した。

いずれかの用量で延べ 2 例以上に認められた有害事象は、血中尿酸増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加および血中ビリルビン増加であった。これらの各製剤および食事の条件における発現例は、いずれも 1 例以下と少なかった。1800 mg 投与例における MND-2119 投与時の血中尿酸増加および血中ビリルビン増加は、同一被験者において食事の有無の両条件で認められた。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、いずれも治験薬との因果関係が否定され、血中尿酸増加および血中ビリルビン増加は、いずれも副作用と判断されたものの、軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。なお、血中尿酸増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加および血中ビリルビン増加の発現例における当該検査値の推移は付表 2.7.4- 1 に示した。

表 2.7.4-5 いずれかの用量で延べ 2 例以上に認められた有害事象（N11 試験）

PT(基本語)		1800 mg					3600 mg				
		評価	MND-2119		エパデール		評価	MND-2119		エパデール	
	食事	例数[a]	発現例数[b]	発現率(%)	発現例数[b]	発現率(%)	例数[a]	発現例数[b]	発現率(%)	発現例数[b]	発現率(%)
血中尿酸増加	全体	24	2	(8.3)	0	(0.0)	12	1	(8.3)	1	(8.3)
	なし	12	1	(8.3)	0	(0.0)	6	1	(16.7)	0	(0.0)
	あり	12	1	(8.3)	0	(0.0)	6	0	(0.0)	1	(16.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	全体	24	0	(0.0)	1	(4.2)	12	1	(8.3)	1	(8.3)
	なし	12	0	(0.0)	0	(0.0)	6	0	(0.0)	1	(16.7)
	あり	12	0	(0.0)	1	(8.3)	6	1	(16.7)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加	全体	24	2	(8.3)	0	(0.0)	12	0	(0.0)	0	(0.0)
	なし	12	1	(8.3)	0	(0.0)	6	0	(0.0)	0	(0.0)
	あり	12	1	(8.3)	0	(0.0)	6	0	(0.0)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1
a：第 I 期および第 II 期の延べ投与例数
b： 第 I 期および第 II 期の延べ発現例数
Source：資料番号 5.3.7.2.1 表 16.2.5 より作成

臨床検査値については、前述のとおり、個々に有害事象と判断された検査値異常が幾つか認められたものの、各用量で製剤ごとに治験薬投与前日および投与 2 日目の検査値を比較すると、いずれの検査項目においても平均値および中央値は基準値範囲内で、臨床的に大きな変化は認められなかった。

バイタルサインおよび心電図については、有害事象に該当する異常所見は認められなかった。

以上より、健康成人男性を対象に、MND-2119 またはエパデール S600 を 1800 mg または 3600 mg、朝空腹時または朝食直後に単回経口投与した結果、忍容性は良好であり、1800 mg または 3600 mg のいずれの用量においても、MND-2119 とエパデールの安全性は大きく異ならなかった。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 第 I 相単回・反復投与試験（試験番号 MND2119N12）

N12 試験は、「健康成人男性を対象とし、MND-2119 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する。また、MND-2119 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 S900 を対照として検討する」ことを目的として実施した。なお、反復投与の実施は、単回投与の結果から判断した。

2.7.4.1.1.1.1.2.1 単回投与

単回投与の治験デザインは、単一施設、ランダム化、非盲検、II 期クロスオーバーとした。治験薬の用法・用量および服薬期間は、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。安全性の評価期間は、第 I 期の治験薬投与後から第 II 期の治験薬投与 8 日目までとした。

＜結果の要約＞

安全性解析対象集団は 32 例（各用量 8 例）であり、治験薬投与例の全例であった。

各用量および食事の条件における有害事象および副作用の発現状況を表 2.7.4-6 に示した。

各用量における有害事象全体の発現例数（食事なし/ありの発現例数）は、MND-2119 0.5 g、1 g、2 g および 4 g で、それぞれ 2 例（1 例/2 例）、3 例（3 例/1 例）、4 例（3 例/2 例）および 2 例（2 例/1 例）であった。

各用量における副作用全体の発現例数（食事なし/ありの発現例数）は、MND-2119 0.5 g、1 g、2 g および 4 g で、それぞれ 1 例（0 例/1 例）、3 例（2 例/1 例）、2 例（1 例/1 例）および 0 例であった。

死亡例は認められず、重篤な有害事象は、MND-2119 0.5 g 投与例（食事なし）で 1 例（尿路結石症）に、治験薬の投与中止に至った有害事象は、MND-2119 4 g 投与例（食事なし）で 1 例（血管穿刺部位疼痛）に認められた。重度の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-6 各用量および食事の条件における有害事象および副作用の発現状況（N12 試験・単回投与）

	食事	MND-2119											
		0.5 g			1 g			2 g			4 g		
		評価例数	発現例数	発現率 (%)	評価例数	発現例数	発現率 (%)	評価例数	発現例数	発現率 (%)	評価例数	発現例数	発現率 (%)
有害事象	全体	8	2	(25.0)	8	3	(37.5)	8	4	(50.0)	8	2	(25.0)
	なし	8	1	(12.5)	8	3	(37.5)	8	3	(37.5)	8	2	(25.0)
	あり	8	2	(25.0)	8	1	(12.5)	8	2	(25.0)	7	1	(14.3)
副作用	全体	8	1	(12.5)	8	3	(37.5)	8	2	(25.0)	8	0	(0.0)
	なし	8	0	(0.0)	8	2	(25.0)	8	1	(12.5)	8	0	(0.0)
	あり	8	1	(12.5)	8	1	(12.5)	8	1	(12.5)	7	0	(0.0)

同一被験者において第 I 期および第 II 期ともに（食事の有無の両条件で）有害事象が発現した場合、全体の発現率の算出においては、延べ例数ではなく 1 例として算出した。

Source：資料番号 5.3.1.2.2 表 12.2-1 および資料番号 5.3.7.2.2 16.2.7.2(1)より作成

いずれかの用量で 2 例以上に認められた有害事象を表 2.7.4-7 に示した。

いずれかの用量で 2 例以上に認められた有害事象は、頭痛および血管穿刺部位内出血であった。これらは MND-2119 1 g または 2 g 投与例のみに認められ、各食事の条件における発現例は、いずれも 2 例以下と少なかった。MND-2119 2 g 投与例の頭痛の 2 例中 1 例は、食事の有無の両条件で認められた。MND-2119 2 g 投与例の頭痛は、いずれも治験薬との因果関係が否定され、その他の頭痛および血管穿刺部位内出血は、いずれも副作用と判断されたものの、軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復または軽快であった。

表 2.7.4-7 いずれかの用量で 2 例以上に認められた有害事象（N12 試験・単回投与）

PT(基本語)		MND-2119											
		0.5 g			1 g			2 g			4 g		
	食事	評価例数	発現例数	発現率(%)	評価例数	発現例数	発現率(%)	評価例数	発現例数	発現率(%)	評価例数	発現例数	発現率(%)
頭痛	全体	8	0	(0.0)	8	1	(12.5)	8	2	(25.0)	8	0	(0.0)
	なし	8	0	(0.0)	8	1	(12.5)	8	2	(25.0)	8	0	(0.0)
	あり	8	0	(0.0)	8	0	(0.0)	8	1	(12.5)	7	0	(0.0)
血管穿刺部位内出血	全体	8	0	(0.0)	8	0	(0.0)	8	2	(25.0)	8	0	(0.0)
	なし	8	0	(0.0)	8	0	(0.0)	8	1	(12.5)	8	0	(0.0)
	あり	8	0	(0.0)	8	0	(0.0)	8	1	(12.5)	7	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1
同一被験者において第 I 期および第 II 期ともに（食事の有無の両条件で）有害事象が発現した場合、全体の発現率の算出においては、延べ例数ではなく 1 例として算出した。
Source：資料番号 5.3.1.2.2 表 12.2-1 および資料番号 5.3.7.2.2 16.2.7.2(1)より作成

重篤な有害事象は、MND-2119 0.5 g 投与例（食事なし）で 1 例に認められた。本事象は、第 II 期の治験薬投与 2 日目に認められた中等度の尿管結石症であり、輸液の静脈内投与、抗菌薬の内服、クーリング等の処置により、発現から 7 日目に回復した。治験薬の薬理作用より、治験薬が尿管結石の原因となる可能性は低いと考えられること、治験薬の投与回数は 2 回で、投与量は各 0.5 g と少ないこと、治験薬が被験者の食生活に影響を与え、結石の形成を促すとは考えづらいことより、本事象と治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、MND-2119 4 g 投与例（食事なし）で 1 例に認められた。本事象は、第 I 期の治験薬投与当日に認められた血管穿刺部位疼痛であり、第 II 期は中止となったものの、治験薬との因果関係は否定され、軽度、非重篤で、発現から 3 日目に回復した。

臨床検査値については、各用量の全体または食事の条件別の要約統計量において、治験薬投与 2 日目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が散見された。しかしながら、当該項目については、治験薬投与前日も同様に基準値範囲外、または治験薬投与前日は基準値範囲内であったとしても変動の程度は軽微であった。また、MND-2119 の用量や食事の条件に応じた一定の傾向は認められなかった（資料番号 5.3.1.2.2 14.3.4.2_1(1)～12(1)参照）。

臨床検査値に関連する有害事象は、MND-2119 1 g 投与例（食事なし）において、第 I 期の治験薬投与 2 日目に血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 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、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。本被験者における CK(CPK)（基準値範囲：60～247 U/L）の推移は、以下のとおりであった。第 I 期治験薬投与前日：225 U/L、第 I 期治験薬投与 2 日目（本事象発現時）：994 U/L、第 II 期治験薬投与前日：114 U/L、第 II 期治験薬投与 2 日目：93 U/L。

バイタルサインおよび心電図については、有害事象に該当する異常所見は認められなかった。

血小板凝集能検査（光透過法および VerifyNow）については、特段の問題は認められなかった（2.7.6.2.2.3.8 項参照）。

以上より、健康成人男性を対象に、MND-2119 を 0.5 g、1 g、2 g または 4 g、朝空腹時または朝食直後に単回経口投与した結果、重度の有害事象は認められず、重篤な有害事象が MND-2119 0.5 g 投与例で 1 例に、治験薬の投与中止に至った有害事象が MND-2119 4 g 投与例で 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、いずれも回復し、全体として忍容性は良好であった。また、安全性上の特段の懸念は認められなかった。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。

2.7.4.1.1.1.1.2.2 反復投与

反復投与の治験デザインは、単一施設、ランダム化、非盲検、実薬対照並行群間比較とした。治験薬の用法・用量および服薬期間は、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、あるいはエパデール S900 を 1 回 900 mg、1 日 2 回朝夕食直後に 11 日間経口投与とした。安全性の評価期間は、治験薬投与 1 日目から 18 日目までとした。

＜結果の要約＞

安全性解析対象集団は 40 例（各群 8 例）であり、治験薬投与例の全例であった。

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.4-8 に示した。

有害事象の発現例数は、MND-2119 0.5 g 群、1 g 群、2 g 群および 4 g 群で、それぞれ 3 例、4 例、5 例および 5 例であり、エパデール 1.8 g 群では 4 例であった。

副作用の発現例数は、MND-2119 0.5 g 群、1 g 群、2 g 群および 4 g 群で、それぞれ 2 例、4 例、5 例および 4 例であり、エパデール 1.8 g 群では 4 例であった。

死亡および重篤な有害事象は認められず、治験薬の投与中止に至った有害事象は、MND-2119 0.5 g 群で 1 例（蕁麻疹）および MND-2119 2 g 群で 1 例（下痢、頭痛、動悸、ほてり、口渇、四肢痛、上腹部痛および冷汗）に認められた。重度の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-8 有害事象の簡潔な要約（N12 試験・反復投与）

	MND-2119				エパデール
	0.5 g (8例)	1 g (8例)	2 g (8例)	4 g (8例)	1.8 g (8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 (%)	発現例数 発現率 (%)
有害事象	3 (37.5)	4 (50.0)	5 (62.5)	5 (62.5)	4 (50.0)
副作用	2 (25.0)	4 (50.0)	5 (62.5)	4 (50.0)	4 (50.0)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	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)	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	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)	0 (0.0)

Source：資料番号 5.3.1.2.2 表 12.2-2、表 12.2-4 および資料番号 5.3.7.2.2 16.2.7.2(2)より作成

いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象を表 2.7.4-9 に示した。

いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、血管穿刺部位内出血および下痢であった。血管穿刺部位内出血の発現例数は、MND-2119 0.5 g 群、1 g 群、2 g 群および 4 g 群で、それぞれ 0 例、2 例、1 例、3 例であり、エパデール 1.8 g 群では 2 例であった。下痢の発現例数は、MND-2119 0.5 g 群、1 g 群、2 g 群および 4 g 群で、それぞれ 0 例、1 例、2 例、0 例であり、エパデール 1.8 g 群では 1 例であった。血管穿刺部位内出血および下痢は、いずれも副作用と判断されたものの、軽度、非重篤で、転帰は回復または軽快であった。

表 2.7.4-9 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（N12 試験・反復投与）

PT(基本語)	MND-2119								エパデール	
	0.5 g (8例)		1 g (8例)		2 g (8例)		4 g (8例)		1.8 g (8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 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	3	(37.5)	4	(50.0)	5	(62.5)	5	(62.5)	4	(50.0)
血管穿刺部位内出血	0	(0.0)	2	(25.0)	1	(12.5)	3	(37.5)	2	(25.0)
下痢	0	(0.0)	1	(12.5)	2	(25.0)	0	(0.0)	1	(12.5)

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1

Source：資料番号 5.3.1.2.2 表 12.2-2 を改変

治験薬の投与中止に至った有害事象は、MND-2119 0.5 g 群および 2 g 群で 1 例ずつ認められた。MND-2119 0.5 g 群の 1 例では、治験薬投与 2 日目に中等度の蕁麻疹が認められ、同日（治験薬投与 2 日目）に治験薬の投与を中止した。蕁麻疹は副作用と判断されたものの、非重篤で、抗ヒスタミン薬の内服や副腎皮質ホルモン剤の外用により、発現から 46 日目に回復した。MND-2119 2 g 群の 1 例では、治験薬投与 2 日目に下痢が、治験薬投与 4 日目に頭痛、動悸、ほてり、口渇、四肢痛、上腹部痛および冷汗が認められ、翌日（治験薬投与 5 日目）に治験薬の投与を中止した。これら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、発現から 4 日目までにすべて回復した。

臨床検査値については、各群の要約統計量において、治験薬投与開始後の平均値または中央値が基準値下限未満または上限超であった検査項目が散見された。しかしながら、MND-2119 投与群における当該項目の多く（後述した ApoA-1、CK(CPK)および LDH 以外）は、治験薬投与前日も同様に基準値下限未満または上限超、あるいは治験薬投与開始後に初めて基準値範囲からの逸脱が認められたとしても、逸脱は一過性であり、治験薬投与 12 日目（最終検査時）には基準値範囲内であった。治験薬投与開始後に初めて基準値範囲からの逸脱が認められ、かつ治験薬投与 12 日目（最終検査時）においても基準値範囲外であった項目（当該投与群）として、ApoA-1（MND-2119 1 g 群、2 g 群、4 g 群）、CK(CPK)（MND-2119 1 g 群）および LDH（MND-2119 2 g 群）が認められたものの（いずれも基準値下限未満）、ApoA-I については、エパデール 1.8 g 群でも同様に基準値範囲からの逸脱が認められ、CK(CPK)および

LDH については、臨床的に問題となる可能性の低い方向への逸脱であった（資料番号 5.3.1.2.2 14.3.4.2_1(2)～5(2)参照）。

臨床検査値に関連する有害事象は、MND-2119 1 g 群およびエパデール 1.8 g 群において、それぞれ治験薬投与 11 日目および治験薬投与 6 日目に肝機能異常が 1 例ずつ認められた。いずれも副作用と判断されたものの、軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復または軽快であった。この 2 例における肝機能関連の臨床検査値の推移は付表 2.7.4- 2 に示した。

バイタルサインおよび心電図については、有害事象に該当する異常所見として、MND-2119 2 g 群において、治験薬投与 2 日目に QTcB 間隔の治験薬投与前からの変化量が 30 msec を超えた被験者で治験薬投与 4 日目に動悸（前述の治験薬の投与中止に至った有害事象）が認められた。この動悸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、発現当日に回復した。

血小板凝集能検査（光透過法および VerifyNow）については、特段の問題は認められなかった（2.7.6.2.2.3.8 項参照）。

以上より、健康成人男性を対象に、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、あるいはエパデール S900 を 1 回 900 mg、1 日 2 回朝夕食直後に 11 日間経口投与した結果、重度または重篤な有害事象は認められず、治験薬の投与中止に至った有害事象が MND-2119 0.5 g 群および 2 g 群に 1 例ずつ認められ、副作用と判断されたものの、いずれも回復し、全体として忍容性は良好であった。また、MND-2119 0.5 g 群、1 g 群、2 g 群および 4 g 群の安全性は、エパデール 1.8 g 群と大きく異ならなかった。

2.7.4.1.1.2 安全性評価方法

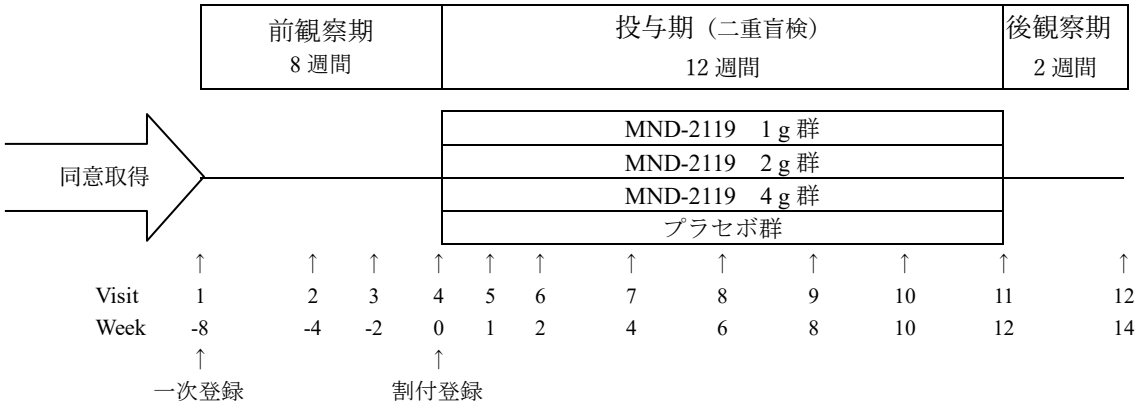
本 2.7.4.1.1.2 項以下は、高 TG 血症患者を対象とした H21 試験、H31 試験および H41 試験について示した。

H21 試験は、「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」ことを目的として実施した。治験デザインは、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較とした。

治験デザインの概略を図 2.7.4-1 に示した。

治験薬の用法・用量および服薬期間は、プラセボを 1 日 1 回朝食直後に 12 週間経口投与、あるいは MND-2119 を 1 回 1 g、2 g または 4 g、1 日 1 回朝食直後に 12 週間経口投与とした。安全性の評価期間は、投与期 12 週間および後観察期 2 週間の計 14 週間とした。

図 2.7.4-1 治験デザインの概略（H21 試験）



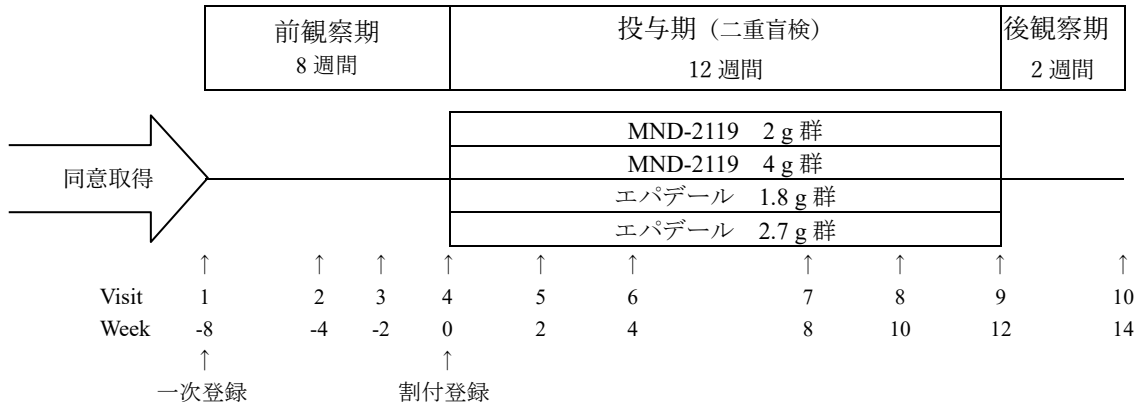
Source：資料番号 5.3.5.1.1 図 9.1-1 を改変

H31 試験は、「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 を対照に行う」ことを目的として実施した。治験デザインは、多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較（ダブルダミー法）とした。

治験デザインの概略を図 2.7.4-2 に示した。

治験薬の用法・用量および服薬期間は、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 週間経口投与とした。安全性の評価期間は、投与期 12 週間および後観察期 2 週間の計 14 週間とした。

図 2.7.4-2 治験デザインの概略（H31 試験）



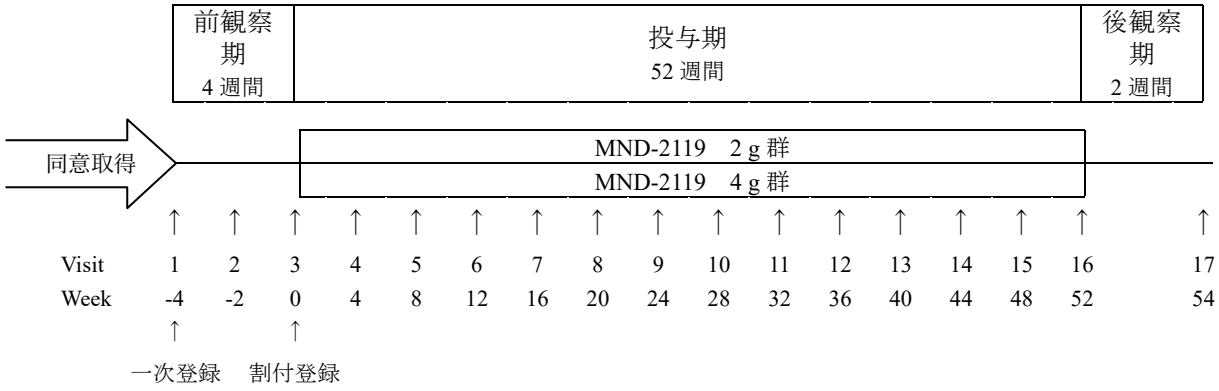
Source：資料番号 5.3.5.1.2 図 9.1-1 を改変

H41 試験は、「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」ことを目的として実施した。治験デザインは、多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較とした。

治験デザインの概略を図 2.7.4-3 に示した。

治験薬の用法・用量および服薬期間は、MND-2119 を 1 回 2 g または 4 g、1 日 1 回朝食直後に 52 週間経口投与とした。安全性の評価期間は、投与期 52 週間および後観察期 2 週間の計 54 週間とした。

図 2.7.4-3 治験デザインの概略（H41 試験）



Source：資料番号 5.3.5.2.2 図 9.1-1 を改変

2.7.4.1.1.2.1 有害事象の評価

有害事象は、「治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査、体重、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図の異常を含む）、症状または病気とし、治験薬との因果関係の有無は問わない」と定義した。

有害事象の評価項目の判定区分を表 2.7.4-10 に示した。

表 2.7.4-10 有害事象の評価項目の判定区分

項目	判定区分	
	H21 試験、H31 試験	H41 試験
重症度	軽度、中等度、重度	
治験薬に対する処置	不変、中止（再投与なし）、中断（一時休薬）、該当せず（治験薬投与終了後の発現）	
転帰	回復、軽快、未回復、回復したが後遺症あり、死亡	
治験薬との因果関係	否定できる、否定できない	関連なし、関連あり

本 2.7.4 項では、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が「否定できない」または「関連あり」と判断された有害事象を「副作用」と表記した。

症例報告書に医師が記載した有害事象名（医師記載名）の読み替えには、MedDRA/J を用いた。MedDRA/J のバージョンは、各治験総括報告書では当時のバージョンを用い（H21 試験：MedDRA/J ver.19.0、H31 試験：MedDRA/J ver.21.1、H41 試験：MedDRA/J ver.23.1）、本 2.7.4 項では、MedDRA/J ver. 23.1 に統一した。

2.7.4.1.1.2.1.1 重篤な有害事象

治験薬との因果関係を問わず以下の（1）～（6）に該当する有害事象を重篤な有害事象と定義した。

（1） 死亡に至った事象

(2) 死亡につながるおそれのある事象
(3) 治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる事象
(4) 障害に至った事象
(5) 後世代における先天性の疾病または異常
(6) (1)から(5)までに掲げる事象に準じて重篤である事象

2.7.4.1.1.2.1.2 有害事象の評価期間

有害事象の評価期間は、治験薬投与開始時から後観察期の調査終了時までとした。ただし、重篤な有害事象または副作用が観察され、後観察期の調査終了時までに回復しない場合は、追跡調査を実施した。後観察期終了後 12 週の時点においても回復または発現前の状態に復さない場合は、重篤な副作用、あるいは治験依頼者および治験責任(分担)医師が追跡調査が必要と判断した副作用については、可能な限り継続して追跡調査を実施し、それ以外の有害事象については追跡調査を終了した。

2.7.4.1.1.2.2 臨床検査値の評価

安全性の評価に関する臨床検査の評価項目および実施時期を表 2.7.4-11 に示した。

表 2.7.4-11　安全性の評価に関する臨床検査の評価項目および実施時期

検査	項目	実施時期		
		H21 試験	H31 試験	H41 試験
血液学的検査	白血球数、赤血球数、 ヘモグロビン、 ヘマトクリット、血小板数	Week -8 Week -4[a] Week -2[a] Week 0 Week 1 Week 2 Week 4 Week 6 Week 8 Week 10 Week 12 または 投与期中止時	Week -8 Week -4[a] Week -2[a] Week 0 Week 2 Week 4 Week 8 Week 10 Week 12 または 投与期中止時	Week -4 Week -2[a] Week 0 Week 4 Week 8 Week 12 Week 16 Week 20 Week 24 Week 28 Week 32 Week 36 Week 40 Week 44 Week 48 Week 52 または 投与期中止時
血液生化学的検査	AST（GOT）、ALT（GPT）、 Al-P、γ-GTP、LDH、 総ビリルビン、総蛋白、 アルブミン、尿素窒素、 クレアチニン、血糖、 HbA1c、尿酸、ナトリウム、 カリウム、クロール、 CK（CPK）、アミラーゼ			
尿検査（定性）	糖、蛋白、潜血、 ウロビリノーゲン			
血液凝固検査	PT（秒および%）、PT-INR、 APTT、フィブリノゲン		－	－

a：血液生化学的検査のみ実施

2.7.4.1.1.2.3　バイタルサイン、体重および心電図の評価

バイタルサイン、体重、心電図の評価項目および実施時期を表 2.7.4-12 に示した。

表 2.7.4-12　バイタルサイン、体重、心電図の評価項目および実施時期

検査	項目	実施時期		
		H21 試験	H31 試験	H41 試験
バイタルサイン	収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍（座位測定）	Week -8 Week -4[a] Week -2[a] Week 0 Week 1 Week 2 Week 4 Week 6 Week 8 Week 10 Week 12 または投与期中止時	Week -8 Week -4[a] Week -2[a] Week 0 Week 2 Week 4 Week 8 Week 10 Week 12 または投与期中止時	Week -4 Week -2 Week 0 Week 4 Week 8 Week 12 Week 16 Week 20 Week 24 Week 28 Week 32 Week 36 Week 40 Week 44 Week 48 Week 52 または投与期中止時
体重	－			
12 誘導心電図	－	Week -8 Week 0 Week 6 Week 12 または投与期中止時	Week -8 Week 0 Week 12 または投与期中止時	Week -4 Week 0 Week 12 Week 24 Week 36 Week 52 または投与期中止時

a：バイタルサインのみ実施

2.7.4.1.1.2.4　安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は、割付登録された被験者のうち、以下の項目をすべて満たす被験者の集団とした。

（1） 治験薬を投与された被験者

（2） 治験薬投与後、安全性の評価に関するデータが一つでもある被験者

なお、本 2.7.4 項では、特にことわらない限り、いずれも安全性解析対象集団を対象とした解析結果を示した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

各試験における治験薬の曝露状況を表 2.7.4-13～表 2.7.4-15 に示した。

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%）。

表 2.7.4-13 治験薬の曝露状況（H21 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)
治験薬の服薬期間(日)[a]						
例数		21	22	21	21	85
平均値		83.7	82.7	83.6	84.5	83.6
標準偏差		1.0	6.1	1.3	1.0	3.3
最大値		85	87	86	87	87
中央値		84.0	84.0	84.0	84.0	84.0
最小値		81	56	81	83	56
例数(%)	1-14日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	15-28日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	29-42日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	43-56日	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	57-70日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	71-84日	18 (85.7)	18 (81.8)	18 (85.7)	14 (66.7)	68 (80.0)
	85日以上	3 (14.3)	3 (13.6)	3 (14.3)	7 (33.3)	16 (18.8)
治験薬の服薬率(%)[b]						
例数		21	22	21	21	85
平均値		99.09	99.30	99.77	99.60	99.44
標準偏差		2.19	2.54	0.48	0.78	1.74
最大値		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
中央値		100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
最小値		90.5	88.1	98.8	97.6	88.1
例数(%)	75%未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	75%以上	21 (100.0)	22 (100.0)	21 (100.0)	21 (100.0)	85 (100.0)

a：投与終了日 - 投与開始日 + 1

b：治験薬が投与された日数(日) / 治験薬の服薬期間(日) × 100

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.1.3.1.1 を改変（H21 試験では、FAS と安全性解析対象集団は同一であった）

表 2.7.4-14 治験薬の曝露状況（H31 試験）

項目	分類	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)
治験薬の服薬期間(日)[a]						
例数		145	145	145	145	580
平均値		83.3	81.3	83.2	83.2	82.8
標準偏差		5.5	11.5	6.9	6.5	8.0
最大値		87	87	87	91	91
中央値		84.0	84.0	84.0	84.0	84.0
最小値		28	13	8	24	8
例数(%)	1-14日	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.3)
	15-28日	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	4 (0.7)
	29-42日	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (0.5)
	43-56日	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	5 (0.9)
	57-70日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	71-84日	111 (76.6)	108 (74.5)	112 (77.2)	109 (75.2)	440 (75.9)
	85日以上	32 (22.1)	29 (20.0)	31 (21.4)	34 (23.4)	126 (21.7)
治験薬の服薬率(両剤)(%)[b]						
例数		145	145	145	145	580
平均値		99.42	99.20	99.35	98.99	99.24
標準偏差		1.35	1.51	1.35	2.65	1.80
最大値		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
中央値		100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
最小値		90.5	90.5	91.9	83.5	83.5
例数(%)	75%未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	75%以上	145 (100.0)	145 (100.0)	145 (100.0)	145 (100.0)	580 (100.0)

a：投与終了日 - 投与開始日 + 1

b：全ての治験薬が投与された日数(日) / 治験薬の服薬期間(日) × 100

Source：資料番号 5.3.5.1.2 14.1.3.1.1 を改変（H31 試験では、FAS と安全性解析対象集団は同一であった）

表 2.7.4-15 治験薬の曝露状況（H41 試験）

項目	分類	MND-2119 2 g群 (61例)	MND-2119 4 g群 (61例)	全体 (122例)
治験薬の服薬期間(日)[a]				
例数		61	61	122
平均値		340.1	346.0	343.0
標準偏差		81.0	71.3	76.1
最大値		378	378	378
中央値		364.0	364.0	364.0
最小値		35	4	4
例数(%)	1-85日	3 (4.9)	2 (3.3)	5 (4.1)
	86-169日	2 (3.3)	1 (1.6)	3 (2.5)
	170-253日	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.8)
	254-337日	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)
	338日以上	55 (90.2)	56 (91.8)	111 (91.0)
治験薬の服薬率(%)[b]				
例数		61	61	122
平均値		99.60	99.64	99.62
標準偏差		0.84	0.90	0.87
最大値		100.0	100.0	100.0
中央値		100.00	100.00	100.00
最小値		95.7	94.2	94.2
例数(%)	75%未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	75%以上	61 (100.0)	61 (100.0)	122 (100.0)

a：最終投与日* - 投与開始日 + 1

*：治験薬の投与終了日

b：治験薬投与日数(日) / 治験薬の服薬期間(日) × 100

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.1.3.1.2

2.7.4.1.3 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 2.7.3.3.1 項の表 2.7.3-14※に示した。なお、表 2.7.3-14 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を表 2.7.4-16～表 2.7.4-18 に、抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤の併用実績を表 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、2.7.4.5.3.1 項および 2.7.4.5.3.2 項において検討した。

表 2.7.4-16　HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用実績（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)	
	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)
HMG-CoA還元酵素阻害薬の併用	1	(4.8)	3	(13.6)	3	(14.3)	3	(14.3)
HMG-CoA還元酵素阻害薬の種類(一般名)								
プラバスタチンナトリウム	1	(4.8)	2	(9.1)	2	(9.5)	2	(9.5)
フルバスタチンナトリウム	0	(0.0)	1	(4.5)	1	(4.8)	1	(4.8)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 CM201 を改変

表 2.7.4-17 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用実績（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)	
	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)
HMG-CoA還元酵素阻害薬の併用	35	(24.1)	24	(16.6)	30	(20.7)	22	(15.2)
HMG-CoA還元酵素阻害薬の種類(一般名)								
プラバスタチンナトリウム	26	(17.9)	19	(13.1)	20	(13.8)	16	(11.0)
シンバスタチン	7	(4.8)	4	(2.8)	8	(5.5)	5	(3.4)
フルバスタチンナトリウム	2	(1.4)	1	(0.7)	2	(1.4)	1	(0.7)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 CM301 を改変

表 2.7.4-18 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用実績（H41 試験）

	MND-2119 2 g群 (61例)		MND-2119 4 g群 (61例)	
	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)
HMG-CoA還元酵素阻害薬の併用	17	(27.9)	16	(26.2)
HMG-CoA還元酵素阻害薬の種類(一般名)				
ピタバスタチンカルシウム水和物	8	(13.1)	5	(8.2)
ロスバスタチンカルシウム	1	(1.6)	4	(6.6)
アトルバスタチンカルシウム水和物	2	(3.3)	3	(4.9)
プラバスタチンナトリウム	3	(4.9)	1	(1.6)
シンバスタチン	1	(1.6)	1	(1.6)
フルバスタチンナトリウム	1	(1.6)	1	(1.6)
アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物配合剤（４）	0	(0.0)	1	(1.6)
アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物配合剤（２）	1	(1.6)	0	(0.0)

Source：資料番号 5.3.5.3.2 CM401 を改変

表 2.7.4-19 抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤の併用実績（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)	
	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)
併用注意薬の使用	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
併用注意薬の種類(一般名)								
ヘパリン類似物質	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 CM202 を改変

表 2.7.4-20 抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤の併用実績（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)	
	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)
併用注意薬の使用	8	(5.5)	6	(4.1)	5	(3.4)	4	(2.8)
併用注意薬の種類(一般名)								
アスピリン	3	(2.1)	3	(2.1)	2	(1.4)	2	(1.4)
リマプロスト アルファデクス	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
インドメタシン	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(2.1)	0	(0.0)
ヘパリンナトリウム	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスピリン・ダイアルミネート	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
イブプロフェンピコノール	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
シロスタゾール	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
クロピドグレル硫酸塩	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

Source：資料番号 5.3.5.3.1 CM302 を改変

表 2.7.4-21 抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤の併用実績（H41 試験）

	MND-2119 2 g群 (61例)		MND-2119 4 g群 (61例)	
	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)
併用注意薬の使用	12	(19.7)	19	(31.1)
併用注意薬の種類(一般名)				
アスピリン	9	(14.8)	12	(19.7)
クロピドグレル硫酸塩	0	(0.0)	2	(3.3)
ヘパリンナトリウム	0	(0.0)	2	(3.3)
プラスグレル塩酸塩	1	(1.6)	1	(1.6)
リマプロスト アルファデクス	1	(1.6)	1	(1.6)
アスピリン・ランソプラゾール配合剤	0	(0.0)	1	(1.6)
イブプロフェンピコノール	0	(0.0)	1	(1.6)
エドキサバントシル酸塩水和物	0	(0.0)	1	(1.6)
オザグレルナトリウム	0	(0.0)	1	(1.6)
シロスタゾール	0	(0.0)	1	(1.6)
ダビガトランエテキシラートメタンスルホン	0	(0.0)	1	(1.6)
リバーロキサバン	0	(0.0)	1	(1.6)
ワルファリンカリウム	0	(0.0)	1	(1.6)
インドメタシン	1	(1.6)	0	(0.0)

Source：資料番号 5.3.5.3.2 CM402 を改変

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の簡潔な要約

2.7.4.2.1.1.1 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 2.7.4-22 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（2.7.4.2.1.5.1.1 項参照）。

出血関連有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-22 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 2.7.4-23 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（2.7.4.2.1.4.1 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（2.7.4.2.1.5.1.1 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（2.7.4.2.1.5.2.1 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（2.7.4.2.1.6.2.1 項参照）。

表 2.7.4-23 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

2.7.4.2.1.1.2 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 2.7.4-24 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（2.7.4.2.1.4.2 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（2.7.4.2.1.5.1.2 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（2.7.4.2.1.6.2.2 項参照）。

表 2.7.4-24　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

2.7.4.2.1.2　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.2.1　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 2.7.4-25 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 2.7.4-25　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 (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 (%)
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 2.7.4-26 に、同副作用を表 2.7.4-27 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 2.7.4-26　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 2.7.4-27　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

2.7.4.2.1.2.2 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 2.7.4-28 に、同副作用を表 2.7.4-29 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 2.7.4-28 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 Ver.23.1

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.7.1(1)を改変

表 2.7.4-29 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 Ver.23.1
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、初発の発現時期を集計し付表 2.7.4- 3 に示した。

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。

2.7.4.2.1.3 死亡

死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 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 2.7.4-30 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 2.7.4-30 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。

2.7.4.2.1.4.2 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 2.7.4-31 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 2.7.4-31 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（2.7.4.2.1.5.1.2 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。

2.7.4.2.1.5 重要な有害事象

本 2.7.4.2.1.5 項では、治験薬の投与中止に至った有害事象（2.7.4.2.1.5.1 項）および重度の有害事象（2.7.4.2.1.5.2 項）について分析した。

2.7.4.2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.5.1.1 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 2.7.4-32 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 2.7.4-32　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 2.7.4-33 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（2.7.4.2.1.4.1 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 2.7.4-33 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

2.7.4.2.1.5.1.2 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 2.7.4-34 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 2.7.4-34 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

2.7.4.2.1.5.2 重度の有害事象

2.7.4.2.1.5.2.1 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（2.7.4.2.1.4.1 項参照）。

2.7.4.2.1.5.2.2 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。

2.7.4.2.1.6 器官別または症候群別有害事象の解析

本 2.7.4.2.1.6 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（2.7.4.2.1.6.1 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（2.7.4.2.1.6.2 項）および肝機能障害関連有害事象（2.7.4.2.1.6.3 項）についても分析した。

2.7.4.2.1.6.1 器官別大分類（SOC）

2.7.4.2.1.6.1.1 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 SOC の集計表を表 2.7.4-35 に、同副作用の集計表を表 2.7.4-36 に示した。

H21 試験において、いずれかの群で 5%（2 例）以上に認められた SOC（有害事象）は、「感染症および寄生虫症」「胃腸障害」および「神経系障害」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%（2 例）以上に認められた SOC（副作用）はなかった。

表 2.7.4-35 有害事象の SOC（投与期および後観察期）（H21 試験）

SOC(器官別大分類)	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)
感染症および寄生虫症	8	(38.1)	5	(22.7)	3	(14.3)	7	(33.3)
胃腸障害	1	(4.8)	3	(13.6)	4	(19.0)	2	(9.5)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	1	(4.5)	1	(4.8)	1	(4.8)
皮膚および皮下組織障害	1	(4.8)	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(4.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
神経系障害	0	(0.0)	2	(9.1)	2	(9.5)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1	(4.8)	1	(4.5)	1	(4.8)	0	(0.0)
眼障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	1	(4.5)	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

表 2.7.4-36 副作用の SOC（投与期および後観察期）（H21 試験）

SOC(器官別大分類)	副作用							
	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	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	2	(9.5)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(4.8)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.3.1.3.1(2)を改変

H31 試験における有害事象の SOC の集計表を表 2.7.4-37 に、同副作用の集計表を表 2.7.4-38 に示した。

H31 試験において、いずれかの群で 5%（8 例）以上に認められた SOC（有害事象）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」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%（8 例）以上に認められた SOC（副作用）は、「胃腸障害」のみであった。

「胃腸障害」の副作用は、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）に認められ、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」に属する各副作用については、いずれの群においても発現例が 3 例（2.1%）以下と少なかった（表 2.7.4-39 参照）。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、MND-2119 4 g 群で 1 例（重度、重篤で治験薬の投与中止に至った憩室穿孔、2.7.4.2.1.4.1 項参照）およびエパデール 1.8 g 群で 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、2.7.4.2.1.5.1.1 項参照）に認められたものの、転帰はいずれも回復であった。「胃腸障害」の副作用のうち、転帰が未回復の事象は、MND-2119 4 g 群における軽度の裂肛のみであった。

表 2.7.4-37　有害事象の SOC（投与期および後観察期）（H31 試験）

SOC(器官別大分類)	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)
感染症および寄生虫症	29	(20.0)	16	(11.0)	31	(21.4)	27	(18.6)
胃腸障害	11	(7.6)	14	(9.7)	15	(10.3)	16	(11.0)
皮膚および皮下組織障害	4	(2.8)	8	(5.5)	3	(2.1)	2	(1.4)
筋骨格系および結合組織障害	6	(4.1)	6	(4.1)	4	(2.8)	8	(5.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(4.1)	5	(3.4)	4	(2.8)	7	(4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(2.1)	4	(2.8)	2	(1.4)	0	(0.0)
心臓障害	2	(1.4)	4	(2.8)	1	(0.7)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	1	(0.7)	4	(2.8)	3	(2.1)	4	(2.8)
臨床検査	4	(2.8)	2	(1.4)	1	(0.7)	3	(2.1)
免疫系障害	1	(0.7)	2	(1.4)	2	(1.4)	2	(1.4)
神経系障害	0	(0.0)	2	(1.4)	5	(3.4)	4	(2.8)
眼障害	0	(0.0)	2	(1.4)	1	(0.7)	2	(1.4)
傷害、中毒および処置合併症	4	(2.8)	1	(0.7)	1	(0.7)	9	(6.2)
生殖系および乳房障害	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)
肝胆道系障害	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(2.1)	3	(2.1)
腎および尿路障害	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)	2	(1.4)
耳および迷路障害	3	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	2	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.4)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

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 2.7.4-38 副作用の SOC（投与期および後観察期）（H31 試験）

SOC(器官別大分類)	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)
胃腸障害	6	(4.1)	10	(6.9)	6	(4.1)	7	(4.8)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.7)	2	(1.4)	2	(1.4)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	2	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
臨床検査	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)
肝胆道系障害	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(2.1)	1	(0.7)
腎および尿路障害	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
耳および迷路障害	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

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

表 2.7.4-39 SOC「胃腸障害」の副作用（投与期および後観察期）（H31 試験）

SOC(器官別大分類) 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(%)
胃腸障害	6	(4.1)	10	(6.9)	6	(4.1)	7	(4.8)
下痢	1	(0.7)	2	(1.4)	1	(0.7)	3	(2.1)
腹部不快感	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
悪心	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)
軟便	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)
便秘	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)
腹部膨満	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
上腹部痛	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
裂肛	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
舌痛	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
憩室穿孔	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
口内炎	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
歯肉出血	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
消化管運動障害	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
おくび	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
口腔粘膜剥脱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

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

2.7.4.2.1.6.1.2 長期投与試験（H41 試験）

H41 試験における有害事象の SOC の集計表を表 2.7.4-40 に、同副作用の集計表を表 2.7.4-41 に示した。

H41 試験において、いずれかの群で 5%（4 例）以上に認められた SOC（有害事象）は、「胃腸障害」「感染症および寄生虫症」「筋骨格系および結合組織障害」「皮膚および皮下組織障害」「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%（4 例）以上に認められた SOC（副作用）は、「胃腸障害」のみであった。

「胃腸障害」の副作用は、MND-2119 2 g 群で 9.8%（6 例）および MND-2119 4 g 群で 6.6%（4 例）に認められ、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。「胃腸障害」に属する各副作用については、いずれの群においても発現例が 2 例（3.3%）以下と少なかった（表 2.7.4-42 参照）。これらの副作用のうち、重度または重篤な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、MND-2119 2 g 群で 1 例（軽度の胃腸障害、2.7.4.2.1.5.1.2 項参照）に認められたものの、転帰は回復であった。その他の「胃腸障害」の副作用についても、転帰はいずれも回復であった。

表 2.7.4-40　有害事象の SOC（投与期および後観察期）（H41 試験）

SOC(器官別大分類)	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)
胃腸障害	20	(32.8)	15	(24.6)
感染症および寄生虫症	12	(19.7)	14	(23.0)
筋骨格系および結合組織障害	20	(32.8)	11	(18.0)
皮膚および皮下組織障害	9	(14.8)	9	(14.8)
傷害、中毒および処置合併症	5	(8.2)	7	(11.5)
神経系障害	4	(6.6)	6	(9.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(6.6)	3	(4.9)
眼障害	3	(4.9)	3	(4.9)
肝胆道系障害	2	(3.3)	3	(4.9)
臨床検査	2	(3.3)	3	(4.9)
心臓障害	1	(1.6)	3	(4.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(8.2)	2	(3.3)
代謝および栄養障害	2	(3.3)	2	(3.3)
腎および尿路障害	2	(3.3)	2	(3.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(1.6)	2	(3.3)
血管障害	1	(1.6)	2	(3.3)
精神障害	0	(0.0)	1	(1.6)
免疫系障害	1	(1.6)	0	(0.0)
耳および迷路障害	1	(1.6)	0	(0.0)
製品の問題	1	(1.6)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1
Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.4.1(1)を改変

表 2.7.4-41　副作用の SOC（投与期および後観察期）（H41 試験）

SOC(器官別大分類)	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)
胃腸障害	6	(9.8)	4	(6.6)
臨床検査	0	(0.0)	1	(1.6)

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1
Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.4.1(2)を改変

表 2.7.4-42 SOC「胃腸障害」の副作用（投与期および後観察期）（H41 試験）

SOC(器官別大分類) 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(%)
胃腸障害	6	(9.8)	4	(6.6)
軟便	1	(1.6)	2	(3.3)
下痢	2	(3.3)	1	(1.6)
胃腸障害	1	(1.6)	1	(1.6)
腹部不快感	1	(1.6)	1	(1.6)
腹部膨満	1	(1.6)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	1	(1.6)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1
Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.4.1(2)を改変

2.7.4.2.1.6.1.3 まとめ

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。

2.7.4.2.1.6.2 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 2.7.4.2.1.6.2 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（検査項目は表 2.7.4-11 参照、検査結果の要約統計量は付表 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（2.7.4.3.1 項参照）。

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

H21 試験において、出血関連有害事象は認められなかった。

H31 試験における出血関連有害事象の集計表を表 2.7.4-43 に、同副作用の集計表を表 2.7.4-44 に示した。また、出血関連有害事象の一覧を表 2.7.4-45 に示した。

H31 試験において、出血関連有害事象は、MND-2119 2 g 群で 6 例（4.1%）、MND-2119 4 g 群で 4 例（2.8%）、エパデール 1.8 g 群で 2 例（1.4%）およびエパデール 2.7 g 群で 5 例（3.4%）に認められた。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（H31 試験における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表 2.7.4-20 参照)。出血関連有害事象のうち、挫傷、不正子宮出血および月経過多については、いずれも治験薬との因果関係が否定され、副作用は、MND-2119 2 g 群で 2 例（鼻出血および歯肉出血 1 例ずつ)、MND-2119 4 g 群で 1 例（鼻出血）およびエパデール 2.7 g 群で 2 例（出血性素因および血尿 1 例ずつ）に認められた。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、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。治験薬の投与中止に至った MND-2119 4 g 群の鼻出血 1 例の血小板数は、治験期間を通し基準値範囲内で推移した（2.7.4.2.1.5.1.1 項参照)。なお、出血関連副作用の治験薬投与開始から発現までの日数に、一定の傾向は認められなかった（鼻出血：5 日［MND-2119 4 g 群］および 55 日［MND-2119 2 g 群］、歯肉出血：4 日［MND-2119 2 g 群］、出血性素因：29 日［エパデール 2.7 g 群］、血尿：57 日［エパデール 2.7 g 群］)。

表 2.7.4-43 出血関連有害事象（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 (%)
出血関連有害事象	6	(4.1)	4	(2.8)	2	(1.4)	5	(3.4)
鼻出血	2	(1.4)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
挫傷	3	(2.1)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.4)
不正子宮出血	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯肉出血	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
出血性素因	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
月経過多	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1
出血関連有害事象は「MedDRA 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」とした。
Source：資料番号 5.3.5.1.2 14.3.1.1.1(1)および 14.3.1.3.1(1)より作成

表 2.7.4-44 出血関連副作用（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 (%)
出血関連副作用	2	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)
鼻出血	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯肉出血	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
出血性素因	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1

出血関連有害事象は「MedDRA 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」とした。

Source：資料番号 5.3.5.1.2 14.3.1.1.1(1)および 14.3.1.3.1(2)より作成

表 2.7.4-45 出血関連有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H31 試験）

投与群	被験者番号	併用注意薬使用の有無[a]	年齢(歳)/性別	PT(基本語)(医師記載名)	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](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[d]	転帰
MND-2119 2 g群	1417	なし	53 男性	鼻出血 (鼻出血)	55	1	否定できない	軽度	非重篤	不変	なし	回復
	1585	なし	51 男性	挫傷 (手首の打撲傷（両手首）)	46	54	否定できる	軽度	非重篤	不変	あり	未回復
				挫傷 (足首の打撲傷（左）)	46	54	否定できる	軽度	非重篤	不変	あり	未回復
				挫傷 (膝の打撲傷（両膝）)	46	54	否定できる	軽度	非重篤	不変	あり	未回復
	1590	なし	63 男性	挫傷 (左肘打撲)	80	4	否定できる	中等度	非重篤	不変	あり	回復
	1865	なし	49 女性	歯肉出血 (歯肉出血)	4	57	否定できない	軽度	非重篤	不変	なし	回復
	1932	なし	60 男性	挫傷 (左第4趾打撲傷)	7	19	否定できる	軽度	非重篤	不変	あり	回復
	2225	なし	53 男性	鼻出血 (鼻出血)	28	1	否定できる	軽度	非重篤	不変	なし	回復
MND-2119 4 g群	1228	なし	47 男性	挫傷 (頭部打撲)	37	2	否定できる	軽度	非重篤	不変	あり	回復
	1862	なし	53 女性	不正子宮出血 (不正出血)	69	2	否定できる	軽度	非重篤	不変	なし	回復
	1905	なし	62 男性	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
	2436	なし	45 男性	鼻出血 (鼻出血)	20	17	否定できる	軽度	非重篤	不変	なし	回復
エパデール 1.8 g群	1383	なし	47 男性	挫傷 (打撲)	86	10	否定できる	軽度	非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	あり	回復
	1550	なし	47 女性	月経過多 (過長月経)	1	45	否定できる	軽度	非重篤	不変	なし	回復
エパデール 2.7 g群	1185	なし	50 男性	出血性素因 (出血傾向)	29	57	否定できない	軽度	非重篤	不変	なし	回復
	1738	なし	62 男性	血尿 (血尿)	57	49	否定できる	軽度	非重篤	不変	なし	未回復
	1749	なし	38 男性	挫傷 (頭部打撲)	67	5	否定できる	軽度	非重篤	不変	なし	回復
	2098	なし	45 女性	挫傷 (打撲（右肩、両膝、腰）)	42	58	否定できる	軽度	非重篤	不変	あり	軽快
	2120	なし	35 男性	血尿 (血尿)	57	12	否定できない	軽度	非重篤	不変	なし	回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1
出血関連有害事象は「MedDRA 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」とした。
a：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」
b：有害事象発現日 - 投与開始日 + 1
c：有害事象回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1
d：併用薬剤・併用治療法を指す
Source：資料番号 5.3.5.1.2 14.3.2.4.1 を改変

2.7.4.2.1.6.2.2 長期投与試験（H41 試験）

H41 試験における出血関連有害事象の集計表を表 2.7.4-46 に示した。また、出血関連有害事象の一覧を表 2.7.4-47 に示した。

H41 試験において、出血関連有害事象は、MND-2119 2 g 群で 3 例（4.9%）および MND-2119 4 g 群で 1 例（1.6%）に認められた。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表 2.7.4-21 参照）。出血関連有害事象の内訳は、挫傷および痔出血であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4-46 出血関連有害事象（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 (%)
出血関連有害事象	3	(4.9)	1	(1.6)
挫傷	1	(1.6)	1	(1.6)
痔出血	2	(3.3)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1
出血関連有害事象は「MedDRA 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」とした。
Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.1.1(1)および 14.3.1.4.1(1)より作成

表 2.7.4-47 出血関連有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H41 試験）

投与群	被験者番号	併用注意薬使用の有無[a]	年齢(歳)/性別	PT(基本語)(医師記載名)	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](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[d]	転帰
MND-2119 2 g群	1018	なし	53 男性	挫傷 (打撲傷（肘、膝）)	45	90	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	1142	なし	58 男性	痔出血 (痔出血)	7	6	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
	1176	なし	58 男性	痔出血 (出血性痔核)	33	10	関連なし	軽度 非重篤	中断(一時休薬)	あり	回復
MND-2119 4 g群	1145	なし	55 女性	挫傷 (打撲傷（右手小指）)	68	242	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1
a：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」
b：有害事象発現日 - 投与開始日 + 1
c：有害事象回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1
d：併用薬剤・併用治療法を指す
Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.2.4.1 を改変

2.7.4.2.1.6.2.3 まとめ

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、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。

2.7.4.2.1.6.3 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 2.7.4.2.1.6.3 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（2.7.4.3.1 項参照）。

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

H21 試験における肝機能障害関連有害事象の集計表を表 2.7.4-48 に示した。また、肝機能障害関連有害事象の一覧を表 2.7.4-49 に示した。

H21 試験において、肝機能障害関連有害事象は、MND-2119 1 g 群で 1 例（4.5%）のみに、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められた。本事象は、軽度、非重篤で、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。本被験者における ALT(GPT)（基準値範囲：5～45 U/L）の推移は、以下のとおりであった。治験薬投与開始時：25 U/L、治験薬投与 1 週時：31 U/L、治験薬投与 2 週時：42 U/L、治験薬投与 4 週時：20 U/L、規定外来院時※（本事象発現時）：53 U/L、治験薬投与 8 週時：55 U/L、治験薬投与 10 週時：26 U/L、治験薬投与 12 週時：48 U/L。なお、本被験者は、肝機能障害を合併していなかった。

※：治験薬投与 6 週時の規定来院日の許容期間を過ぎた来院であったが、治験薬投与 6 週時の規定の検査を実施した。

表 2.7.4-48 肝機能障害関連有害事象（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 (%)
肝機能障害関連有害事象	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1
肝機能障害関連有害事象は「MedDRA SMQ「肝障害」に該当するPT」とした。
Source：資料番号 5.3.5.3.1 AE201 より作成

表 2.7.4-49 肝機能障害関連有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H21 試験）

投与群	被験者番号	性別	肝機能障害の合併[a]	年齢(歳)	PT(基本語)(医師記載名)	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](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[d]	転帰
MND-2119 1 g群	1152	男性	なし	51	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(ALT上昇)	47	25	否定できる	軽度	非重篤	不変	なし	回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1
肝機能障害関連有害事象は「MedDRA SMQ「肝障害」に該当するPT」とした。
a：肝機能障害（「MedDRA SMQ「肝障害」に該当するPT」）を合併している場合に「あり」
b：有害事象発現日 - 投与開始日 + 1
c：有害事象回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1
d：併用薬剤・併用治療法を指す
Source：資料番号 5.3.5.3.1 AE201 を改変

H31 試験における肝機能障害関連有害事象の集計表を表 2.7.4-50 に、同副作用の集計表を表 2.7.4-51 に示した。また、肝機能障害関連有害事象の一覧を表 2.7.4-52 に示した。

H31 試験において、肝機能障害関連有害事象は、MND-2119 2 g 群で 1 例（0.7%）、エパデール 1.8 g 群で 3 例（2.1%）およびエパデール 2.7 g 群で 2 例（1.4%）に認められた。肝機能障害関連有害事象のうち、脂肪肝（合併症の悪化）については、治験薬との因果関係が否定され、副作用は、MND-2119 2 g 群で 1 例（肝機能異常）、エパデール 1.8 g 群で 3 例（肝機能異常 2 例、肝障害 1 例）およびエパデール 2.7 g 群で 1 例（肝機能異常）に認められた。これらの副作用は、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。
MND-2119 2 g 群の肝機能異常発現例における肝機能関連の臨床検査値の推移は付表 2.7.4- 4 に示した。なお、本被験者は、肝機能障害を合併していなかった。

表 2.7.4-50 肝機能障害関連有害事象（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 (%)
肝機能障害関連有害事象	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(2.1)	2	(1.4)
肝機能異常	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)	1	(0.7)
脂肪肝	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1

肝機能障害関連有害事象は「MedDRA SMQ「肝障害」に該当するPT」とした。

Source：資料番号 5.3.5.3.1 AE301 より作成

表 2.7.4-51 肝機能障害関連副作用（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 (%)
肝機能障害関連副作用	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(2.1)	1	(0.7)
肝機能異常	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)	1	(0.7)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1

肝機能障害関連有害事象は「MedDRA SMQ「肝障害」に該当するPT」とした。

Source：資料番号 5.3.5.3.1 AE301 より作成

表 2.7.4-52 肝機能障害関連有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H31 試験）

投与群	被験者番号	性別	肝機能障害の合併[a]	年齢(歳)	PT(基本語) (医師記載名)	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (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[d]	転帰
MND-2119 2 g群	1217	男性	なし	49	肝機能異常 (肝機能障害)	13	114	否定できない	軽度	非重篤	不変	なし	回復
エパデール 1.8 g群	1693	男性	なし	50	肝機能異常 (肝機能障害)	85	15	否定できない	軽度	非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	なし	未回復
	1810	女性	なし	54	肝障害 (肝障害)	57	15	否定できない	軽度	非重篤	不変	なし	回復
	2221	男性	あり	56	肝機能異常 (肝機能障害)	15	108	否定できない	軽度	非重篤	不変	なし	回復
エパデール 2.7 g群	1384	男性	なし	54	肝機能異常 (肝機能障害)	82	34	否定できない	軽度	非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	なし	回復
	1878	男性	あり	38	脂肪肝 (脂肪肝の悪化)	30	78	否定できる	軽度	非重篤	不変	なし	未回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1

肝機能障害関連有害事象は「MedDRA SMQ「肝障害」に該当するPT」とした。

a：肝機能障害（「MedDRA SMQ「肝障害」に該当するPT」）を合併している場合に「あり」

b：有害事象発現日 - 投与開始日 + 1

c：有害事象回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1

d：併用薬剤・併用治療法を指す

Source：資料番号 5.3.5.3.1 AE301 を改変

2.7.4.2.1.6.3.2 長期投与試験（H41 試験）

H41 試験における肝機能障害関連有害事象の集計表を表 2.7.4-53 に、同副作用の集計表を表 2.7.4-54 に示した。また、肝機能障害関連有害事象の一覧を表 2.7.4-55 に示した。

H41 試験において、肝機能障害関連有害事象は、MND-2119 2 g 群で 2 例（3.3%）および MND-2119 4 g 群で 5 例（8.2%）に認められた。肝機能障害関連有害事象のうち、副作用は、MND-2119 4 g 群の 1 例（肝酵素上昇）のみであった。本事象（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に、入院先の他院で実施した臨床検査により認められ（2.7.4.2.1.4.2 項参照）、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。本被験者における肝・胆道系酵素（Al-P および γ-GTP）の推移は、2.7.4.2.1.5.1.2 項に示した。なお、本被験者は、脂肪肝を合併していた。

表 2.7.4-53 肝機能障害関連有害事象（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 (%)
肝機能障害関連有害事象	2	(3.3)	5	(8.2)
脂肪肝	2	(3.3)	2	(3.3)
肝機能異常	0	(0.0)	1	(1.6)
肝酵素上昇	0	(0.0)	1	(1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(1.6)

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1
肝機能障害関連有害事象は「MedDRA SMQ「肝障害」に該当するPT」とした。
Source：資料番号 5.3.5.3.2 AE401 より作成

表 2.7.4-54 肝機能障害関連副作用（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 (%)
肝機能障害関連副作用	0	(0.0)	1	(1.6)
肝酵素上昇	0	(0.0)	1	(1.6)

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1
肝機能障害関連有害事象は「MedDRA SMQ「肝障害」に該当するPT」とした。
Source：資料番号 5.3.5.3.2 AE401 より作成

表 2.7.4-55 肝機能障害関連有害事象の一覧（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	1079	男性	61	脂肪肝(脂肪肝)	305	78	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	未回復
	1105	男性	44	脂肪肝(脂肪肝)	225	155	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	未回復
MND-2119 4 g群	1036	男性	45	肝機能異常(肝機能障害)	309	29	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	回復
	1059	女性	47	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(AST増加)	286	33	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	回復
	1082	男性	46	脂肪肝(脂肪肝)	246	141	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	未回復
	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
	1175	女性	72	脂肪肝(脂肪肝)	239	140	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	未回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1
肝機能障害関連有害事象は「MedDRA SMQ「肝障害」に該当するPT」とした。
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 5.3.5.3.2 AE401 を改変

2.7.4.2.1.6.3.3 まとめ

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。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文書による説明

重篤な有害事象の叙述は、2.7.6.4.2.3.4 項および 2.7.6.5.2.3.4 項に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 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を表 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 2.7.4.3.1 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）。

2.7.4.3.2 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を表 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）。

2.7.4.3.3 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。

2.7.4.4 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

2.7.4.4.1 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を表 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。

2.7.4.4.2 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を表 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。

2.7.4.4.3 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を表 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。

2.7.4.5 特別な患者集団および状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

本 2.7.4.5.1 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、有害事象および副作用の発現率を部分集団分析した。これらの部分集団分析においては、ピボタルな試験である H31 試験の分析を主とし、H21 試験および H41 試験の分析結果は参考として添付した。ま

た、副作用については発現例数が少なく部分集団の評価が困難であったため、有害事象の分析を主とした。

「性別」、「年齢」、「BMI」、「ベースラインの TG 値」および「肝機能障害の有無」について、H31 試験の各部分集団における有害事象および副作用の発現率を表 2.7.4-56～表 2.7.4-60 に示した。H21 試験および H41 試験の結果は付表 2.7.4- 5～付表 2.7.4- 14 に示した。

H31 試験の各部分集団において、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 群の有害事象の発現率をそれぞれ比較し、両群間で発現率が大きく異なる（MND-2119 投与群の発現率がエパデール投与群に比し 10%以上上回る）部分集団について検討した。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。

表 2.7.4-56 ＜性別＞有害事象および副作用の発現率（投与期および後観察期）（H31 試験）

項目	分類	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)		
		対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)
有害事象													
性別	男性	120	45	(37.5)	117	34	(29.1)	111	51	(45.9)	102	37	(36.3)
	女性	25	10	(40.0)	28	15	(53.6)	34	11	(32.4)	43	26	(60.5)
副作用													
性別	男性	120	11	(9.2)	117	9	(7.7)	111	9	(8.1)	102	9	(8.8)
	女性	25	2	(8.0)	28	6	(21.4)	34	2	(5.9)	43	4	(9.3)

Source：資料番号 5.3.5.1.2 14.3.1.2.1(1)および 14.3.1.2.1(2)より作成

表 2.7.4-57 ＜年齢別＞有害事象および副作用の発現率（投与期および後観察期）（H31 試験）

項目	分類	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)		
		対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)
有害事象													
年齢	65歳未満	111	45	(40.5)	121	39	(32.2)	120	54	(45.0)	116	49	(42.2)
	65歳以上	34	10	(29.4)	24	10	(41.7)	25	8	(32.0)	29	14	(48.3)
副作用													
年齢	65歳未満	111	12	(10.8)	121	9	(7.4)	120	9	(7.5)	116	11	(9.5)
	65歳以上	34	1	(2.9)	24	6	(25.0)	25	2	(8.0)	29	2	(6.9)

Source：資料番号 5.3.5.1.2 14.3.1.2.1(1)および 14.3.1.2.1(2)より作成

表 2.7.4-58 ＜BMI 別＞有害事象および副作用の発現率（投与期および後観察期）（H31 試験）

項目	分類	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)		
		対象例数	発現例数	発現率(%)	対象例数	発現例数	発現率(%)	対象例数	発現例数	発現率(%)	対象例数	発現例数	発現率(%)
有害事象													
BMI (Week 0)	18.5 kg/m^{2}未満	0	-	-	1	0	(0.0)	0	-	-	1	1	(100.0)
	18.5 kg/m^{2}以上 25 kg/m^{2}未満	55	21	(38.2)	36	11	(30.6)	49	23	(46.9)	52	18	(34.6)
	25 kg/m^{2}以上 35 kg/m^{2}未満	84	32	(38.1)	98	32	(32.7)	91	37	(40.7)	83	40	(48.2)
	35 kg/m^{2}以上	6	2	(33.3)	10	6	(60.0)	5	2	(40.0)	9	4	(44.4)
副作用													
BMI (Week 0)	18.5 kg/m^{2}未満	0	-	-	1	0	(0.0)	0	-	-	1	0	(0.0)
	18.5 kg/m^{2}以上 25 kg/m^{2}未満	55	6	(10.9)	36	7	(19.4)	49	4	(8.2)	52	5	(9.6)
	25 kg/m^{2}以上 35 kg/m^{2}未満	84	7	(8.3)	98	6	(6.1)	91	7	(7.7)	83	8	(9.6)
	35 kg/m^{2}以上	6	0	(0.0)	10	2	(20.0)	5	0	(0.0)	9	0	(0.0)

Source：資料番号 5.3.5.1.2 14.3.1.2.1(1)および 14.3.1.2.1(2)より作成

表 2.7.4-59 ＜ベースラインの TG 値別＞有害事象および副作用の発現率（投与期および後観察期）（H31 試験）

項目	分類	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)		
		対象例数	発現例数	発現率(%)	対象例数	発現例数	発現率(%)	対象例数	発現例数	発現率(%)	対象例数	発現例数	発現率(%)
有害事象													
血清TG (投与前)	250 mg/dL未満	82	36	(43.9)	83	30	(36.1)	83	35	(42.2)	82	35	(42.7)
	250 mg/dL以上 350 mg/dL未満	44	8	(18.2)	46	14	(30.4)	46	19	(41.3)	49	22	(44.9)
	350 mg/dL以上	19	11	(57.9)	16	5	(31.3)	16	8	(50.0)	14	6	(42.9)
副作用													
血清TG (投与前)	250 mg/dL未満	82	9	(11.0)	83	10	(12.0)	83	6	(7.2)	82	4	(4.9)
	250 mg/dL以上 350 mg/dL未満	44	3	(6.8)	46	3	(6.5)	46	2	(4.3)	49	7	(14.3)
	350 mg/dL以上	19	1	(5.3)	16	2	(12.5)	16	3	(18.8)	14	2	(14.3)

Source：資料番号 5.3.5.1.2 14.3.1.2.3(1)および 14.3.1.2.3(2)より作成

表 2.7.4-60 ＜肝機能障害の有無別＞有害事象および副作用の発現率（投与期および後観察期）（H31 試験）

項目	分類	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)		
		対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)
有害事象													
肝機能障害の有無[a]	なし	99	35	(35.4)	93	25	(26.9)	95	42	(44.2)	97	42	(43.3)
	あり	46	20	(43.5)	52	24	(46.2)	50	20	(40.0)	48	21	(43.8)
副作用													
肝機能障害の有無[a]	なし	99	11	(11.1)	93	7	(7.5)	95	6	(6.3)	97	10	(10.3)
	あり	46	2	(4.3)	52	8	(15.4)	50	5	(10.0)	48	3	(6.3)

a：SMQ「肝障害」に該当する合併症(PT)がある被験者の場合に「あり」

Source：資料番号 5.3.5.3.1 AE311(1)および AE311(2)より作成

2.7.4.5.2 外因性要因

本 2.7.4.5.2 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。

2.7.4.5.3 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 2.7.4.5.3 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（2.7.4.5.3.1 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（2.7.4.5.3.2 項）。なお、抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤および HMG-CoA 還元酵素阻害薬ともに、3 試験における併用例の割合は、最も高かった H41 試験でも被験者全体の 3 割に満たなかった（2.7.4.1.3 項参照）。それ故、これらの薬剤の併用例と非併用例の例数は大きく異なり、有害事象の発現率を比較することは困難であったため、本分析においては、併用例において認められた有害事象を個別に分析した。

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る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（2.7.4.5.3.3 項）。

2.7.4.5.3.1 抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤

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

H21 試験における抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤（以下、併用注意薬）の併用実績を表 2.7.4-19 に、併用注意薬使用例における有害事象の一覧を表 2.7.4-61 に示した。

H21 試験における併用注意薬使用例は、MND-2119 1 g 群の 1 例（4.5%）のみであった。本被験者において出血関連有害事象は認められず、本被験者における有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

表 2.7.4-61 併用注意薬使用例における有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H21 試験）

投与群	被験者番号	年齢(歳)/性別	薬剤(一般名)(併用注意薬)	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	1242	54 男性	ヘパリン類似物質	皮脂欠乏性湿疹(皮脂欠乏性皮膚炎)	7	64	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				頭痛(頭痛)	71	1	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1
該当する被験者で発現したすべての有害事象について表示する
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 5.3.5.3.1 AE203

H31 試験における併用注意薬の併用実績を表 2.7.4-20 に、併用注意薬使用例における有害事象の一覧を表 2.7.4-62 に示した。

H31 試験における併用注意薬使用例は、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%）であった。そのうち、有害事象は、MND-2119 2 g 群で 6 例、MND-2119 4 g 群で 5 例、エパデール 1.8 g 群で 3 例およびエパデール 2.7 g 群で 1 例に認められたものの、出血関連有害事象は認められず、多くは治験薬との因果関係が否定され、副作用は、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）のみであった。MND-2119 4 g 群の悪心および軟便は軽度、エパデール 1.8 g 群の下痢は中等度であり、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 2.7.4-62 併用注意薬使用例における有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H31 試験）

投与群	被験者番号	年齢(歳)/性別	薬剤(一般名)(併用注意薬)	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	1189	69 女性	リマプロスト アルファデクス	齲歯 (齲歯)	25	82	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	未回復
				上咽頭炎 (感冒)	25	26	否定できる	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				耳痛 (耳痛)	89	17	否定できる	軽度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	あり	回復
	1261	74 女性	アスピリン・ダイアルミネート	上咽頭炎 (感冒)	30	7	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				爪破損 (爪の先割れ)	37	61	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				発疹 (皮疹)	43	14	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	1295	56 男性	アスピリン	上咽頭炎 (感冒)	7	2	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				上咽頭炎 (感冒)	54	18	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				上咽頭炎 (感冒)	104	2	否定できる	軽度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	あり	未回復
	1335	69 女性	アスピリン	上咽頭炎 (感冒)	99	8	否定できる	軽度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	なし	未回復
	1491	49 男性	アスピリン・ダイアルミネート	上咽頭炎 (感冒)	45	10	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	2111	65 男性	アスピリン	口腔咽頭痛 (咽頭痛)	82	15	否定できる	軽度 非重篤	不変	なし	回復
MND-2119 4 g群	1631	71 女性	リマプロスト アルファデクス	悪心 (悪心)	8	8	否定できない	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				軟便 (軟便)	15	46	否定できない	軽度 非重篤	不変	なし	回復
	1803	69 男性	アスピリン	上咽頭炎 (感冒)	44	13	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	2033	58 男性	インドメタシン	背部痛 (急性腰痛症)	52	9	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	2095	62 女性	アスピリン	上咽頭炎 (感冒)	79	9	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	2192	58 女性	ヘパリンナトリウム	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
エパデール 1.8 g群	1453	55 男性	アスピリン	上咽頭炎 (感冒)	35	8	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	2247	69 男性	インドメタシン	体位性めまい (立ちくらみ)	1	41	否定できる	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				下痢 (下痢の増悪)	8	89	否定できない	中等度 非重篤	不変	なし	回復
				上咽頭炎 (感冒)	49	4	否定できる	中等度 非重篤	不変	あり	回復
	2496	55 男性	インドメタシン	頻尿 (頻尿)	56	47	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	未回復
				上咽頭炎 (感冒)	72	27	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
エパデール 2.7 g群	1255	67 男性	アスピリン	上咽頭炎 (感冒)	9	4	否定できる	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				齲歯 (う歯)	33	77	否定できる	軽度 非重篤	中断(一時休薬)	あり	未回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1

該当する被験者で発現したすべての有害事象について表示する

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 5.3.5.3.1 AE303 を改変

2.7.4.5.3.1.2 長期投与試験（H41 試験）

H41 試験における併用注意薬の併用実績を表 2.7.4-21 に、併用注意薬使用例における有害事象の一覧を表 2.7.4-63 に示した。

H41 試験における併用注意薬使用例は、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。そのうち、有害事象は、MND-2119 2 g 群で 10 例および MND-2119 4 g 群で 16 例に認められたものの、出血関連有害事象は認められず、多くは治験薬との因果関係が否定され、副作用は、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）のみであった。これらの副作用は、いずれも軽度、非重篤で、MND-2119 4 g 群の肝酵素上昇 1 例は治験薬の投与中止に至ったものの治験薬以外の処置は要さず、その他は治験薬の投与を継続し、転帰はいずれも回復であった。

表 2.7.4-63 併用注意薬使用例における有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H41 試験）

投与群	被験者番号	年齢(歳)/性別	薬剤(一般名)(併用注意薬)	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	1028	65 男性	アスピリン	背部痛 (腰痛症の悪化)	252	128	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	未回復
	1033	74 男性	リマプロスト アルファデクス	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
	1045	68 女性	インドメタシン	骨膜炎 (骨膜炎)	85	12	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				接触皮膚炎 (毛虫皮膚炎)	86	11	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				便秘 (便秘)	309	71	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	未回復
	1047	65 男性	アスピリン	上気道の炎症 (上気道炎)	287	12	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	1054	67 男性	アスピリン	感覚鈍麻 (左上肢しびれ)	261	121	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	未回復
				関節炎 (関節炎（左手指）)	329	11	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				関節炎 (関節炎（左下肢）)	334	6	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
	1062	66 女性	アスピリン	軟便 (軟便)	36	35	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				胸部不快感 (胸内苦悶感)	101	24	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				軟便 (軟便)	134	90	関連あり	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				便秘 (便秘)	224	52	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				弾発指 (ばね指)	209	172	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	軽快
				外耳炎 (左耳外耳炎)	374	7	関連なし	軽度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	あり	軽快

表 2.7.4-63 併用注意薬使用例における有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H41 試験）（続き）

投与群	被験者番号	年齢(歳)/性別	薬剤(一般名)(併用注意薬)	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	1077	69 男性	アスピリン	浮動性めまい (浮動性めまい)	72	42	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
	1080	71 男性	アスピリン	腰部脊柱管狭窄症 (腰部脊柱管狭窄症)	286	101	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	軽快
	1154	58 男性	プラスグレル塩酸塩	血管浮腫 (クインケ浮腫の悪化)	46	3	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				筋痙縮 (筋痙攣（両下肢）)	181	153	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				弾発指 (ばね指)	191	98	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				上咽頭炎 (感冒)	211	64	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	1177	48 男性	アスピリン	脱毛症 (脱毛症)	310	84	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	未回復
				関節痛 (肩痛)	366	15	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
MND-2119 4 g群	1005	70 男性	アスピリン、リバーロキサバン	軟便 (軟便)	22	169	関連あり	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				下痢 (下痢)	29	1	関連あり	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				下痢 (下痢)	34	1	関連あり	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				下痢 (下痢)	71	1	関連あり	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				上室性期外収縮 (上室性期外収縮)	183	190	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				心房細動 (心房細動)	184	203	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	未回復
				体重増加 (体重増加)	372	15	関連なし	軽度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	なし	未回復
	1013	72 男性	アスピリン、エドキサバントシル酸塩水和物、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン、ヘパリンナトリウム	心房細動 (心房細動)	126	141	関連なし	軽度 重篤	不変	あり	回復
				末梢性浮腫 (下肢浮腫)	167	43	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				嘔吐 (嘔吐)	193	1	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				背部痛 (腰痛)	196	193	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	未回復
				浮動性めまい (ふらつき)	238	50	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
	1024	54 男性	アスピリン	慢性胃炎 (萎縮性胃炎)	195	199	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	未回復
				裂孔ヘルニア (食道裂孔ヘルニア)	195	199	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	未回復
	1037	64 男性	アスピリン	関節痛 (手指の関節痛)	119	263	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	未回復
	1049	72 男性	アスピリン	四肢痛 (大腿痛)	105	40	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				皮脂欠乏性湿疹 (乾燥性皮膚炎)	354	33	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	未回復

表 2.7.4-63 併用注意薬使用例における有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H41 試験）（続き）

投与群	被験者番号	年齢(歳)/性別	薬剤(一般名)(併用注意薬)	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	1052	39 男性	アスピリン	麦粒腫 (麦粒腫)	60	5	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				発熱 (発熱)	395	1	関連なし	軽度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	なし	回復
	1084	73 女性	アスピリン・ランソプラゾール配合剤	背部痛 (腰痛の悪化)	182	37	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				頭痛 (頭痛)	223	2	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				倦怠感 (倦怠感)	223	7	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				気管支炎 (急性気管支炎)	274	14	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				関節痛 (左肩関節痛)	323	57	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				背部痛 (腰痛の悪化)	379	1	関連なし	軽度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	なし	未回復
	1100	70 男性	アスピリン	不安 (不安症状)	18	40	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				関節痛 (左足関節痛)	99	285	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	未回復
				関節周囲炎 (左肩関節周囲炎)	333	15	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				齲歯 (う歯)	362	22	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	未回復
	1102	66 男性	オザグレルナトリウム、シロスタゾール	失神寸前の状態 (迷走神経反射)	5	1	関連なし	中等度 非重篤	中断(一時休薬)	あり	回復
				胃食道逆流性疾患 (逆流性食道炎の悪化)	5	3	関連なし	軽度 非重篤	中断(一時休薬)	なし	回復
				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
	1103	58 男性	クロピドグレル硫酸塩	椎間板突出 (頚椎椎間板ヘルニア)	66	331	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	未回復
				ほてり (ほてり)	89	14	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				痔核 (内痔核)	256	141	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	軽快
	1114	59 女性	アスピリン、イブプロフェンピコノール	接触皮膚炎 (接触性皮膚炎)	9	37	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				関節痛 (股関節痛)	100	17	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				外耳炎 (外耳炎)	171	7	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				靭帯捻挫 (足の捻挫)	277	6	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
	1115	64 男性	リマプロストアルファデクス	椎間板突出 (椎間板ヘルニア)	329	55	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	軽快
	1144	60 男性	アスピリン	外耳炎 (外耳道炎)	156	13	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復

表 2.7.4-63 併用注意薬使用例における有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H41 試験）（続き）

投与群	被験者番号	年齢(歳)/性別	薬剤(一般名)(併用注意薬)	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	1167	63 男性	ヘパリンナトリウム、ワルファリンカリウム	本態性高血圧症 (本態性高血圧症の悪化)	107	207	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	軽快
				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
				腸間膜静脈血栓症 (上腸間膜静脈血栓)	274	31	関連なし	中等度 非重篤	中断(一時休薬)	あり	回復
				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
				睡眠時無呼吸症候群 (睡眠時無呼吸症候群)	274	40	関連なし	中等度 非重篤	不変	なし	未回復
				皮脂欠乏症 (皮脂欠乏症)	302	12	関連なし	軽度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	なし	未回復
	1175	72 女性	アスピリン	脂肪肝 (脂肪肝)	239	140	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	未回復
				胆嚢ポリープ (胆のうポリープ)	239	140	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	未回復
				胆石症 (胆石症)	239	140	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	未回復
	1181	69 男性	プラスグレル塩酸塩	心室性頻脈 (非持続性心室頻拍)	44	210	関連なし	中等度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	あり	未回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1
該当する被験者で発現したすべての有害事象について表示する
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 5.3.5.3.2 AE403 を改変

2.7.4.5.3.1.3 まとめ

併用注意薬使用例は、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（2.7.4.2.1.6.1 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。

2.7.4.5.3.2 HMG-CoA 還元酵素阻害薬

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

H21 試験における HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用実績を表 2.7.4-16 に、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用例における有害事象の一覧を表 2.7.4-64 に示した。

H21 試験における HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用例は、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%）であった。そのうち、有害事象は、MND-2119 1 g 群で 2 例、MND-2119 2 g 群で 1 例および MND-2119 4 g 群で 3 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。

表 2.7.4-64 HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用例における有害事象の一覧
（投与期および後観察期）（H21 試験）

投与群	被験者番号	年齢(歳)/性別	薬剤(一般名)(HMG-CoA 還元酵素阻害薬)	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	1109	59 女性	フルバスタチンナトリウム	筋肉痛(筋肉痛)	26	5	否定できる	軽度 非重篤	不変	なし	回復
	1192	51 男性	プラバスタチンナトリウム	胃炎(胃炎)	9	7	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				感覚鈍麻(左上肢しびれ)	88	22	否定できる	軽度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	あり	軽快
MND-2119 2 g群	1112	73 女性	プラバスタチンナトリウム	慢性胃炎(慢性胃炎)	33	17	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				口腔ヘルペス(口唇ヘルペス)	33	33	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				眼瞼炎(眼瞼炎)	81	13	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
MND-2119 4 g群	1089	68 女性	プラバスタチンナトリウム	上咽頭炎(感冒)	56	5	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				上咽頭炎(感冒)	83	7	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	1128	69 女性	フルバスタチンナトリウム	上咽頭炎(感冒)	26	4	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				悪心(吐き気)	44	15	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				上咽頭炎(感冒)	51	4	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	1203	61 男性	プラバスタチンナトリウム	咳嗽(咳嗽)	84	7	否定できる	軽度 非重篤	不変	なし	回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1
該当する被験者で発現したすべての有害事象について表示する
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 5.3.5.3.1 AE202 を改変

H31 試験における HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用実績を表 2.7.4-17 に、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用例における有害事象の一覧を表 2.7.4-65 に示した。

H31 試験における HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用例は、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%）であった。そのうち、有害事象は、MND-2119 2 g 群で 11 例、MND-2119 4 g 群で 17 例、エパデール 1.8 g 群で 19 例およびエパデール 2.7 g 群で 12 例に認められたものの、多くは治験薬との因果関係が否定され、副作用は、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）であった。MND-2119 2 g 群の鼻出血、MND-2119 4 g 群の悪心、軟便、便秘および腹部不快感、エパデール 1.8 g 群の胃食道逆流性疾患は、いずれも軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復または軽快であった。MND-2119 4 g 群の憩室穿孔は、重度、重篤で、治験薬の投与中止に至ったものの、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（2.7.4.2.1.4.1 項参照）。エパデール 1.8 g 群の発疹および口

腔粘膜剥脱は、軽度、非重篤で、治験薬の投与中止に至ったものの、治験薬以外の処置は要さず、転帰は回復であった。

表 2.7.4-65 HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用例における有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H31 試験）

投与群	被験者番号	年齢(歳)/性別	薬剤(一般名)(HMG-CoA 還元酵素阻害薬)	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	1166	69 女性	プラバスタチンナトリウム	上咽頭炎 (感冒)	80	12	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				胸部不快感 (胸部不快感)	90	17	否定できる	軽度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	あり	軽快
	1179	67 男性	プラバスタチンナトリウム	心室性期外収縮 (心室性期外収縮)	6	1	否定できる	軽度 非重篤	中断(一時休薬)	なし	回復
				腸炎 (慢性腸炎)	10	98	否定できる	軽度 非重篤	不変	なし	未回復
				心室性期外収縮 (心室性期外収縮)	81	1	否定できる	軽度 非重篤	不変	なし	回復
	1189	69 女性	プラバスタチンナトリウム	齲歯 (齲歯)	25	82	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	未回復
				上咽頭炎 (感冒)	25	26	否定できる	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				耳痛 (耳痛)	89	17	否定できる	軽度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	あり	回復
	1295	56 男性	シンバスタチン	上咽頭炎 (感冒)	7	2	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				上咽頭炎 (感冒)	54	18	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				上咽頭炎 (感冒)	104	2	否定できる	軽度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	あり	未回復
	1335	69 女性	プラバスタチンナトリウム	上咽頭炎 (感冒)	99	8	否定できる	軽度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	なし	未回復
	1407	49 男性	シンバスタチン	ウイルス性腸炎 (ウイルス性腸炎)	4	8	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				毛包炎 (毛根炎)	26	10	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				上咽頭炎 (感冒)	37	8	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				扁桃炎 (扁桃炎)	66	10	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				血中尿酸増加 (尿酸値上昇)	85	22	否定できる	軽度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	なし	回復
	1417	53 男性	プラバスタチンナトリウム	鼻出血 (鼻出血)	55	1	否定できない	軽度 非重篤	不変	なし	回復
	1456	62 男性	フルバスタチンナトリウム	ウイルス性鼻炎 (ウイルス性鼻炎)	100	4	否定できる	軽度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	あり	未回復
	1546	57 男性	シンバスタチン	上咽頭炎 (感冒)	3	18	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				季節性アレルギー (花粉症)	53	45	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	未回復
				喘息 (喘息)	71	27	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	未回復
	2111	65 男性	プラバスタチンナトリウム	口腔咽頭痛 (咽頭痛)	82	15	否定できる	軽度 非重篤	不変	なし	回復
	2312	67 男性	プラバスタチンナトリウム	上咽頭炎 (感冒)	67	13	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				体重減少 (体重減少)	69	28	否定できる	軽度 非重篤	不変	なし	未回復

表 2.7.4-65 HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用例における有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H31 試験）（続き）

投与群	被験者番号	年齢(歳)/性別	薬剤(一般名)(HMG-CoA 還元酵素阻害薬)	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	1066	35 女性	プラバスタチンナトリウム	上咽頭炎 (感冒)	33	8	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	1148	69 男性	プラバスタチンナトリウム	そう痒症 (掻痒感)	4	25	否定できる	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				胃食道逆流性疾患 (逆流性食道炎の悪化)	8	30	否定できる	軽度 非重篤	中断(一時休薬)	あり	回復
				下痢 (下痢)	8	14	否定できる	軽度 非重篤	中断(一時休薬)	あり	回復
	1314	49 女性	プラバスタチンナトリウム	齲歯 (う歯)	63	1	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				背部痛 (腰痛)	95	10	否定できる	軽度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	あり	未回復
				ドライアイ (ドライアイ)	95	10	否定できる	軽度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	あり	未回復
	1536	59 女性	プラバスタチンナトリウム	季節性アレルギー (花粉症の悪化)	62	12	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	1621	49 男性	フルバスタチンナトリウム	上咽頭炎 (感冒)	22	5	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				糖尿病網膜症 (糖尿病網膜症)	69	33	否定できる	軽度 非重篤	不変	なし	未回復
	1631	71 女性	プラバスタチンナトリウム	悪心 (悪心)	8	8	否定できない	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				軟便 (軟便)	15	46	否定できない	軽度 非重篤	不変	なし	回復
	1665	61 男性	プラバスタチンナトリウム	皮膚嚢腫 (粉瘤)	84	23	否定できる	軽度 非重篤	不変	なし	回復
	1803	69 男性	プラバスタチンナトリウム	上咽頭炎 (感冒)	44	13	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	1913	64 女性	プラバスタチンナトリウム	上咽頭炎 (感冒)	11	9	否定できる	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				便秘 (便秘)	59	69	否定できない	軽度 非重篤	不変	あり	軽快
	1971	70 男性	プラバスタチンナトリウム	そう痒症 (掻痒感（首筋）)	2	21	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	2083	63 男性	シンバスタチン	しゃっくり (しゃっくり)	29	29	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				便秘 (便秘症)	50	8	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	2095	62 女性	プラバスタチンナトリウム	上咽頭炎 (感冒)	79	9	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	2140	47 男性	シンバスタチン	湿疹 (手湿疹)	77	22	否定できる	軽度 非重篤	不変	なし	軽快
	2192	58 女性	プラバスタチンナトリウム	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	74 女性	プラバスタチンナトリウム	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
	2498	63 男性	プラバスタチンナトリウム	上咽頭炎 (感冒)	3	10	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	2545	62 男性	プラバスタチンナトリウム	腹部不快感 (腹部不快感)	2	86	否定できない	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				動悸 (動悸)	58	39	否定できる	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				汗疹 (汗疹)	63	39	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	軽快

表 2.7.4-65 HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用例における有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H31 試験）（続き）

投与群	被験者番号	年齢(歳)/性別	薬剤(一般名)(HMG-CoA 還元酵素阻害薬)	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
エパデール 1.8 g群	1125	67 男性	プラバスタチンナトリウム	頚動脈狭窄(内頸動脈狭窄)	72	36	否定できる	軽度 非重篤	不変	なし	未回復
				脳梗塞(無症候性脳梗塞)	80	28	否定できる	軽度 非重篤	不変	なし	未回復
	1192	68 男性	プラバスタチンナトリウム	頭痛(頭痛)	36	2	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	1199	57 男性	プラバスタチンナトリウム	上咽頭炎(感冒)	69	28	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	1208	62 女性	プラバスタチンナトリウム	末梢性浮腫(右下腿浮腫)	17	89	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	未回復
	1323	64 男性	プラバスタチンナトリウム	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
				腸憩室(上行結腸憩室症)	42	79	否定できる	軽度 非重篤	不変	なし	未回復
	1327	37 男性	プラバスタチンナトリウム	眼瞼炎(右眼瞼炎)	81	6	否定できる	軽度 非重篤	不変	なし	回復
	1415	63 女性	プラバスタチンナトリウム	歯痛(歯痛)	18	1	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	1423	63 男性	シンバスタチン	腸炎(急性腸炎)	29	22	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	1520	54 男性	プラバスタチンナトリウム	口内炎(口内炎)	69	8	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	1579	64 男性	シンバスタチン	上咽頭炎(感冒)	45	17	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	1622	54 男性	シンバスタチン	便秘(便秘)	63	3	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	1730	69 男性	プラバスタチンナトリウム	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
	1741	38 男性	プラバスタチンナトリウム	胃食道逆流性疾患(逆流性食道炎)	59	20	否定できない	軽度 非重篤	不変	なし	回復
	1920	51 男性	シンバスタチン	口腔障害(口腔内腫瘤)	29	69	否定できる	軽度 非重篤	不変	なし	未回復
	1936	64 男性	シンバスタチン	上咽頭炎(感冒)	63	9	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	2031	40 男性	プラバスタチンナトリウム	足底筋膜炎(足底筋膜炎の疑い)	74	27	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	未回復
	2074	50 女性	フルバスタチンナトリウム	上気道感染(急性上気道炎)	55	9	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	2100	63 女性	プラバスタチンナトリウム	季節性アレルギー(花粉症)	57	43	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	軽快
	2413	62 男性	フルバスタチンナトリウム	上咽頭炎(感冒)	75	17	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復

表 2.7.4-65 HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用例における有害事象の一覧
（投与期および後観察期）（H31 試験）（続き）

投与群	被験者番号	年齢(歳)/性別	薬剤(一般名)(HMG-CoA 還元酵素阻害薬)	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
エバデール 2.7 g群	1093	72 女性	プラバスタチンナトリウム	上咽頭炎 (感冒)	89	4	否定できる	軽度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	あり	回復
	1133	64 女性	プラバスタチンナトリウム	Ｃ－反応性蛋白増加 (CRP増加)	85	22	否定できる	軽度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	なし	回復
	1161	56 男性	プラバスタチンナトリウム	歯周炎 (歯根尖感染)	63	45	否定できる	軽度 非重篤	不変	なし	未回復
	1266	70 女性	フルバスタチンナトリウム	上咽頭炎 (感冒)	40	4	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	1281	65 女性	プラバスタチンナトリウム	２型糖尿病 (2型糖尿病の悪化)	71	34	否定できる	軽度 非重篤	不変	なし	未回復
	1321	42 男性	プラバスタチンナトリウム	気管支炎 (急性気管支炎)	102	2	否定できる	軽度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	なし	未回復
	1337	72 男性	プラバスタチンナトリウム	アレルギー性鼻炎 (アレルギー性鼻炎)	102	3	否定できる	軽度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	なし	未回復
	1610	59 女性	プラバスタチンナトリウム	咽頭炎 (急性咽頭炎)	62	14	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	1698	74 男性	プラバスタチンナトリウム	咽頭炎 (急性咽頭炎)	4	12	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	1768	40 男性	プラバスタチンナトリウム	季節性アレルギー (花粉症)	28	78	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	軽快
	1959	47 女性	シンバスタチン	上咽頭炎 (感冒)	14	4	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	2333	62 女性	シンバスタチン	関節痛 (肩関節痛)	30	19	否定できる	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				上咽頭炎 (感冒)	60	3	否定できる	中等度 非重篤	不変	あり	回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1
該当する被験者で発現したすべての有害事象について表示する
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 5.3.5.3.1 AE302 を改変

2.7.4.5.3.2.2 長期投与試験（H41 試験）

H41 試験における HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用実績を表 2.7.4-18 に、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用例における有害事象の一覧を表 2.7.4-66 に示した。

H41 試験における HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用例は、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（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）の併用も許容し（2.7.4.1.3 項参照）、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のうち、有害事象は、MND-2119 2 g 群で 13 例および MND-2119 4 g 群で 11 例に認められたものの、多くは治験薬との因果関係が否定され、副作用は、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）のみであった。これらの被験者は、いずれもストロングスタチンの併用例であり、抗凝固薬または血小板凝集を抑制する薬剤の併用例でもあった（2.7.4.5.3.1.1 項参照）。MND-2119 2 g 群の軟便、MND-

2119 4 g 群の軟便および下痢は、いずれも軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。

表 2.7.4-66 HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用例における有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H41 試験）

投与群	被験者番号	年齢(歳)/性別	薬剤(一般名)(HMG-CoA 還元酵素阻害薬)	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	1018	53 男性	プラバスタチンナトリウム	挫傷 (打撲傷（肘、膝）)	45	90	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	1033	74 男性	プラバスタチンナトリウム	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
	1045	68 女性	ピタバスタチンカルシウム水和物	骨膜炎 (骨膜炎)	85	12	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				接触皮膚炎 (毛虫皮膚炎)	86	11	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				便秘 (便秘)	309	71	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	未回復
	1047	65 男性	アトルバスタチンカルシウム水和物	上気道の炎症 (上気道炎)	287	12	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	1054	67 男性	ロスバスタチンカルシウム	感覚鈍麻 (左上肢しびれ)	261	121	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	未回復
				関節炎 (関節炎（左手指）)	329	11	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				関節炎 (関節炎（左下肢）)	334	6	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
	1062	66 女性	ピタバスタチンカルシウム水和	軟便 (軟便)	36	35	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				胸部不快感 (胸内苦悶感)	101	24	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				軟便 (軟便)	134	90	関連あり	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				便秘 (便秘)	224	52	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				弾発指 (ばね指)	209	172	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	軽快
				外耳炎 (左耳外耳炎)	374	7	関連なし	軽度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	あり	軽快
	1077	69 男性	フルバスタチンナトリウム	浮動性めまい (浮動性めまい)	72	42	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
	1080	71 男性	ピタバスタチンカルシウム水和物	腰部脊柱管狭窄症 (腰部脊柱管狭窄症)	286	101	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	軽快
	1086	67 女性	プラバスタチンナトリウム	口内炎 (カタル性口内炎)	24	21	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				回転性めまい (回転性めまい)	186	39	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復

表 2.7.4-66 HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用例における有害事象の一覧
（投与期および後観察期）（H41 試験）（続き）

投与群	被験者番号	年齢(歳)/性別	薬剤(一般名)(HMG-CoA還元酵素阻害薬)	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	1098	74 女性	ピタバスタチンカルシウム水和	口腔咽頭痛 (咽頭痛)	55	11	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				感覚鈍麻 (左頬部、口角部のしびれ感)	111	1	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				頚部痛 (右頚部痛)	193	5	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				口腔咽頭痛 (咽頭痛)	255	122	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				ワクチン接種部位疼痛 (ワクチン接種部位疼痛)	357	8	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
	1120	48 男性	ピタバスタチンカルシウム水和	季節性アレルギー (花粉症)	226	149	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	未回復
				動脈硬化症 (動脈硬化)	331	44	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	未回復
	1154	58 男性	アトルバスタチンカルシウム水	血管浮腫 (クインケ浮腫の悪化)	46	3	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				筋痙縮 (筋痙攣（両下肢）)	181	153	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				弾発指 (ばね指)	191	98	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				上咽頭炎 (感冒)	211	64	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	1177	48 男性	ピタバスタチンカルシウム水和	脱毛症 (脱毛症)	310	84	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	未回復
				関節痛 (肩痛)	366	15	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
MND-2119 4 g群	1005	70 男性	ピタバスタチンカルシウム水和	軟便 (軟便)	22	169	関連あり	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				下痢 (下痢)	29	1	関連あり	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				下痢 (下痢)	34	1	関連あり	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				下痢 (下痢)	71	1	関連あり	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				上室性期外収縮 (上室性期外収縮)	183	190	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				心房細動 (心房細動)	184	203	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	未回復
				体重増加 (体重増加)	372	15	関連なし	軽度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	なし	未回復
	1049	72 男性	ピタバスタチンカルシウム水和	四肢痛 (大腿痛)	105	40	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				皮脂欠乏性湿疹 (乾燥性皮膚炎)	354	33	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	未回復
	1052	39 男性	アトルバスタチンカルシウム水	麦粒腫 (麦粒腫)	60	5	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				発熱 (発熱)	395	1	関連なし	軽度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	なし	回復
	1072	48 男性	プラバスタチンナトリウム	熱中症 (熱中症)	176	1	関連なし	軽度 非重篤	中断(一時休薬)	なし	回復

表 2.7.4-66 HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用例における有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H41 試験）（続き）

投与群	被験者番号	年齢(歳)/性別	薬剤(一般名)(HMG-CoA 還元酵素阻害薬)	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	1084	73 女性	アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物配合剤（4）	背部痛 (腰痛の悪化)	182	37	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				頭痛 (頭痛)	223	2	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				倦怠感 (倦怠感)	223	7	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				気管支炎 (急性気管支炎)	274	14	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				関節痛 (左肩関節痛)	323	57	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				背部痛 (腰痛の悪化)	379	1	関連なし	軽度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	なし	未回復
	1100	70 男性	アトルバスタチンカルシウム水和物	不安 (不安症状)	18	40	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				関節痛 (左足関節痛)	99	285	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	未回復
				関節周囲炎 (左肩関節周囲炎)	333	15	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				齲歯 (う歯)	362	22	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	未回復
	1103	58 男性	フルバスタチンナトリウム	椎間板突出 (頚椎椎間板ヘルニア)	66	331	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	未回復
				ほてり (ほてり)	89	14	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
				痔核 (内痔核)	256	141	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	軽快
	1114	59 女性	ロスバスタチンカルシウム	接触皮膚炎 (接触性皮膚炎)	9	37	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				関節痛 (股関節痛)	100	17	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				外耳炎 (外耳炎)	171	7	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
				靭帯捻挫 (足の捻挫)	277	6	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	回復
	1144	60 男性	ロスバスタチンカルシウム	外耳炎 (外耳道炎)	156	13	関連なし	軽度 非重篤	不変	あり	回復
	1175	72 女性	ピタバスタチンカルシウム水和物	脂肪肝 (脂肪肝)	239	140	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	未回復
				胆嚢ポリープ (胆のうポリープ)	239	140	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	未回復
				胆石症 (胆石症)	239	140	関連なし	軽度 非重篤	不変	なし	未回復
	1181	69 男性	ロスバスタチンカルシウム	心室性頻脈 (非持続性心室頻拍)	44	210	関連なし	中等度 非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	あり	未回復

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1

該当する被験者で発現したすべての有害事象について表示する

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 5.3.5.3.2 AE402 を改変

2.7.4.5.3.2.3 まとめ

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（2.7.4.2.1.6.1 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。

2.7.4.5.3.3 シトクロム P450 基質薬

EPA は、主に、直接あるいは DHA、DPA に変換された後に β 酸化によりアセチル CoA にまで代謝され、TCA サイクルによって炭酸ガスおよび水となって体外に排出される。また、主たる代謝経路ではないが、CYP による代謝も受けることが知られており [15]、更には、CYP2C19、CYP2C9、CYP2C8、CYP2B6、CYP3A に対する弱い阻害活性を、CYP3A、CYP2C9、CYP1A2 の弱い誘導活性を有すことが知られている [6]。

CYP の基質薬は、同じ分子種に対する阻害薬または誘導薬との併用により、相互作用が起こり得る。一般に、血中濃度を上昇させる阻害薬との併用では基質の効果が増強し副

作用が発現する可能性があり、血中濃度を低下させる誘導薬との併用では効果が減弱する可能性がある[7)]。前述のとおり、EPA は、CYP2C19、CYP2C9、CYP2C8、CYP2B6、CYP3A に対する弱い阻害活性を有すため、これらの基質薬と併用する際は、安全性に留意しなければならない。

以上のことから、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 では、オメプラゾール（CYP2C19 基質薬）、ワルファリン（CYP2C9 基質薬）、ロシグリタゾン（CYP2C8 基質薬）、アトルバスタチン（CYP3A4 基質薬）に対する薬物相互作用が検討されており、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[11-14)]。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。この理由は、CYP2B6 については情報のない薬剤が非常に多く[7)]、本邦でも、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（薬生薬審発 0723 第 6 号、平成 30 年 7 月 23 日）[8)]において、薬物相互作用試験を実施する際に用いることが推奨される代表的な指標薬として「CYP2B6 の指標薬は現在のところ例示できない」と記載があることからも、適切な試験系の構築が困難であったためと推測される。

そこで、本 2.7.4.5.3.3 項では、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検討した。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[9)]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。

各試験における CYP2B6 基質薬の併用実績を表 2.7.4-67 に、併用実績のあった CYP2B6 基質薬について、各添付文書に記載されている「効能又は効果」および「重大な副作用」を表 2.7.4-68 に示した。

表 2.7.4-67　CYP2B6 基質薬の併用実績（H21 試験、H31 試験、H41 試験）

CYP2B6基質薬（一般名）[a]	H21試験				H31試験				H41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)	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)	MND-2119 2 g群 (61例)	MND-2119 4 g群 (61例)
アスピリン・ボノプラザンフマル酸塩配合剤	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
イストラデフィリン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
エピナスチン塩酸塩	-	-	2例 (1087, 1222)	-	1例 (1961)	6例 (1299, 1613, 1626, 1795, 1907, 2192)	3例 (1342, 1396, 1810)	4例 (1024, 1160, 1525, 2587)	6例 (1047, 1062, 1073, 1074, 1135, 1147)	-
エファビレンツ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
クロピドグレル硫酸塩・アスピリン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
クロピドグレル硫酸塩	-	-	-	-	-	-	-	1例 (2026)	-	2例 (1046, 1103)
サルポグレラート塩酸塩	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
シクロホスファミド水和物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
セルトラリン塩酸塩	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
チオテパ[b]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ニフェカラント塩酸塩	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ネビラピン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
プラスグレル塩酸塩	-	-	-	-	-	-	-	-	1例 (1154)	1例 (1181)
ボノプラザンフマル酸塩[b]	1例 (1124)	-	-	-	-	2例 (1888, 2033)	1例 (2005)	5例 (1255, 2069, 2151, 2169, 2488)	3例 (1147, 1166, 1178)	2例 (1081, 1144)
ボルチオキセチン臭化水素酸塩	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
メサドン塩酸塩	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ロミデプシン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
計	1例		2例		1例	8例	4例	10例	9例	5例

カッコ内は当該被験者番号

a：PMDA の医療用医薬品情報検索サイト [9]において、「16.4 代謝」「CYP2B6」で検索し、該当した品目（2021 年 4 月 5 日時点で 66 品目が該当 [10]）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を示した。

b：CYP2B6 の阻害活性も有す。

Source：PMDA の医療用医薬品情報検索サイト [9]、各試験の併用薬剤一覧（治験総括報告書 16.2.5.2）

表 2.7.4-68　MND-2119 の臨床試験で併用実績のあった CYP2B6 基質薬の「効能又は効果」および「重大な副作用」

CYP2B6基質薬（一般名）	効能又は効果	重大な副作用
エピナスチン塩酸塩	気管支喘息 アレルギー性鼻炎 蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症、痒疹、瘙痒を伴う尋常性乾癬	肝機能障害、黄疸 血小板減少
クロピドグレル硫酸塩	虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞） 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞 末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制	出血 胃・十二指腸潰瘍 肝機能障害、黄疸 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP） 間質性肺炎 好酸球性肺炎 血小板減少 無顆粒球症 再生不良性貧血を含む汎血球減少症 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN） 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群） 多形滲出性紅斑 急性汎発性発疹性膿疱症 薬剤性過敏症症候群 後天性血友病 横紋筋融解症
プラスグレル塩酸塩	経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞） 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞	出血 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP） 過敏症 肝機能障害、黄疸 無顆粒球症 再生不良性貧血を含む汎血球減少症
ボノプラザンフマル酸塩	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎	〈効能共通〉 ショック、アナフィラキシー 汎血球減少 無顆粒球症 白血球減少 血小板減少 肝機能障害 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN） 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群） 多形紅斑 〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎

Source：各薬剤の添付文書（販売名が複数ある場合は、配合剤、後発品および小児を対象とした薬剤を除き、経口剤の添付文書より引用した）

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

H21 試験の CYP2B6 基質薬併用例における有害事象の一覧を表 2.7.4-69 に示した。

H21 試験の CYP2B6 基質薬併用例は、プラセボ群で 1 例（4.8%）および MND-2119 2 g 群で 2 例（9.5%）であった。そのうち、有害事象は、プラセボ群で 1 例および MND-2119 2 g 群で 1 例に認められた。これらの有害事象に、当該被験者で併用された CYP2B6 基質薬の「重大な副作用」に関連する事象は認められなかった。重度、重篤または治験薬の投与中止に至った有害事象も認められなかった。

表 2.7.4-69 CYP2B6 基質薬併用例における有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H21 試験）

被験者番号	投与群	年齢(歳)/性別	有害事象名 内容(項目)/基本語(PT)/器官別大分類(SOC)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	転帰	重篤度/重症度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係
1124	プラセボ群	58 女性	感冒 PT 上咽頭炎 SOC 感染症および寄生虫症	7	9	回復	非重篤 軽度	不変	否定できる
			皮フ炎 PT 皮膚炎 SOC 皮膚および皮下組織障害	40	4	回復	非重篤 軽度	不変	否定できる
1222	MND-2119 2 g群	43 女性	右手首痛 PT 関節痛 SOC 筋骨格系および結合組織	36	3	回復	非重篤 中等度	不変	否定できる

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
Source：資料番号 5.3.7.2.3 16.2.7.2 を改変

H31 試験の CYP2B6 基質薬併用例における有害事象の一覧を表 2.7.4-70 に示した。

H31 試験の CYP2B6 基質薬併用例は、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%）であった。そのうち、有害事象は、MND-2119 2 g 群では認められず、MND-2119 4 g 群で 4 例、エパデール 1.8 g 群で 2 例およびエパデール 2.7 g 群で 6 例に認められた。これらの有害事象のうち、当該被験者で併用された CYP2B6 基質薬の「重大な副作用」に関連する事象として、エパデール 1.8 g 群のエピナスチン塩酸塩併用例（被験者番号 1810）で肝障害が認められた。本被験者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。肝障害は、軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、エピナスチン塩酸塩も中止せず、転帰は回復であった。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。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、MND-2119 4 g 群のエピナスチン塩酸塩併用例（被験者番号 2192）で穿孔性虫垂炎が認められた。本被験者も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（2.7.4.2.1.4.1 項参照）。したがって、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。

表 2.7.4-70 CYP2B6 基質薬併用例における有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H31 試験）

被験者番号	投与群	年齢(歳)/性別	有害事象名 内容(項目)/基本語(PT)/器官別大分類(SOC)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	転帰	重篤度/重症度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係
1888	MND-2119 4 g群	73 男性	咬傷 PT 咬傷感染 SOC 感染症および寄生虫症	38	48	回復	非重篤 軽度	不変	否定できる
			上腹部痛 PT 上腹部痛 SOC 胃腸障害	55	31	回復	非重篤 軽度	不変	否定できない
			下痢 PT 下痢 SOC 胃腸障害	78	1	回復	非重篤 軽度	不変	否定できる
1907	MND-2119 4 g群	49 男性	胃部不快 PT 腹部不快感 SOC 胃腸障害	55	47	回復	非重篤 軽度	不変	否定できない
2033	MND-2119 4 g群	58 男性	急性腰痛症 PT 背部痛 SOC 筋骨格系および結合組織障害	52	9	回復	非重篤 軽度	不変	否定できる
2192	MND-2119 4 g群	58 女性	急性穿孔性虫垂炎 PT 穿孔性虫垂炎 SOC 感染症および寄生虫症	83	17	回復	重篤 重度	中止(再投与なし)	否定できる
1396	エパデール 1.8 g群	48 男性	L5/S1外側ヘルニア PT 椎間板突出 SOC 筋骨格系および結合組織障害	29	78	未回復	非重篤 軽度	不変	否定できる
			感冒 PT 上咽頭炎 SOC 感染症および寄生虫症	71	9	回復	非重篤 軽度	不変	否定できる
1810	エパデール 1.8 g群	54 女性	肝障害 PT 肝障害 SOC 肝胆道系障害	57	15	回復	非重篤 軽度	不変	否定できない
1024	エパデール 2.7 g群	56 女性	感冒 PT 上咽頭炎 SOC 感染症および寄生虫症	15	6	回復	非重篤 軽度	不変	否定できる
			変形性腰椎症 PT 変形性脊椎症 SOC 筋骨格系および結合組織障害	22	65	回復	非重篤 軽度	不変	否定できる
1255	エパデール 2.7 g群	67 男性	感冒 PT 上咽頭炎 SOC 感染症および寄生虫症	9	4	回復	非重篤 軽度	不変	否定できる
			う歯 PT 齲歯 SOC 胃腸障害	33	77	未回復	非重篤 軽度	中断(一時休薬)	否定できる
2069	エパデール 2.7 g群	51 男性	感冒 PT 上咽頭炎 SOC 感染症および寄生虫症	85	6	回復	非重篤 軽度	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	否定できる
2169	エパデール 2.7 g群	50 男性	アレルギー性鼻炎 PT アレルギー性鼻炎 SOC 呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	91	未回復	非重篤 軽度	不変	否定できる
			急性咽頭炎 PT 咽頭炎 SOC 感染症および寄生虫症	11	6	回復	非重篤 軽度	不変	否定できる

表 2.7.4-70 CYP2B6 基質薬併用例における有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H31 試験）（続き）

被験者番号	投与群	年齢(歳)/性別	有害事象名 内容(項目)/基本語(PT)/器官別大分類(SOC)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	転帰	重篤度/重症度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係
2488	エパデール 2.7 g群	56 女性	左前腕擦過傷 PT 皮膚擦過傷 SOC 傷害、中毒および処置合併症	26	38	回復	非重篤 軽度	不変	否定できる
			感冒 PT 上咽頭炎 SOC 感染症および寄生虫症	43	24	回復	非重篤 軽度	不変	否定できる
			腰痛 PT 背部痛 SOC 筋骨格系および結合組織障害	43	2	回復	非重篤 軽度	不変	否定できる
2587	エパデール 2.7 g群	55 男性	腰痛 PT 背部痛 SOC 筋骨格系および結合組織障害	18	82	未回復	非重篤 軽度	不変	否定できる

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
Source：資料番号 5.3.7.2.4 16.2.7.2 を改変

2.7.4.5.3.3.2 長期投与試験（H41 試験）

H41 試験における CYP2B6 基質薬併用例の有害事象の一覧を表 2.7.4-71 に示した。

H41 試験における CYP2B6 基質薬併用例は、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。そのうち、有害事象は、MND-2119 2 g 群で 7 例および MND-2119 4 g 群で 4 例に認められた。これらの有害事象のうち、当該被験者で併用された CYP2B6 基質薬の「重大な副作用」に関連する事象は認められなかった。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、MND-2119 2 g 群のボノプラザンフマル酸塩併用例（被験者番号 1166）で胃腸障害が認められた。本被験者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（2.7.4.2.1.5.1.2 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、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。

表 2.7.4-71 CYP2B6 基質薬併用例における有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H41 試験）

被験者番号	投与群	年齢(歳)/性別	有害事象名 医師記載名/基本語(PT)/器官別大分類(SOC)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	転帰	重篤度/重症度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係
1047	MND-2119 2 g群	65 男性	上気道炎 PT 上気道の炎症 SOC 呼吸器、胸郭および縦隔障害	287	12	回復	非重篤 軽度	不変	関連なし
1062	MND-2119 2 g群	66 女性	軟便 PT 軟便 SOC 胃腸障害	36	35	回復	非重篤 軽度	不変	関連なし
			胸内苦悶感 PT 胸部不快感 SOC 一般・全身障害および投与部位の状態	101	24	回復	非重篤 軽度	不変	関連なし
			軟便 PT 軟便 SOC 胃腸障害	134	90	回復	非重篤 軽度	不変	関連あり
			ばね指 PT 弾発指 SOC 筋骨格系および結合組織障害	209	172	軽快	非重篤 軽度	不変	関連なし
			便秘 PT 便秘 SOC 胃腸障害	224	52	回復	非重篤 軽度	不変	関連なし
			左耳外耳炎 PT 外耳炎 SOC 感染症および寄生虫症	374	7	軽快	非重篤 軽度	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	関連なし
1135	MND-2119 2 g群	52 男性	頭痛 PT 頭痛 SOC 神経系障害	26	2	回復	非重篤 軽度	不変	関連なし
			胼胝（左足底） PT 過角化 SOC 皮膚および皮下組織障害	29	366	未回復	非重篤 軽度	不変	関連なし

表 2.7.4-71 CYP2B6 基質薬併用例における有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H41 試験）（続き）

被験者番号	投与群	年齢(歳)/性別	有害事象名 医師記載名/基本語(PT)/器官別大分類(SOC)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	転帰	重篤度/重症度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係
1147	MND-2119 2 g群	60 男性	腹部膨満感 PT 腹部膨満 SOC 胃腸障害	2	386	回復	非重篤 軽度	不変	関連あり
			蜂窩織炎（左足） PT 蜂巣炎 SOC 感染症および寄生虫症	76	47	回復	非重篤 中等度	不変	関連なし
			椎間板ヘルニア PT 椎間板突出 SOC 筋骨格系および結合組織障害	160	228	未回復	非重篤 軽度	不変	関連なし
			逆流性食道炎 PT 胃食道逆流性疾患 SOC 胃腸障害	173	215	回復	非重篤 軽度	不変	関連あり
			蜂窩織炎（左足） PT 蜂巣炎 SOC 感染症および寄生虫症	187	50	回復	非重篤 中等度	不変	関連なし
			肌あれ（両掌） PT 皮膚乾燥 SOC 皮膚および皮下組織障害	222	166	未回復	非重篤 軽度	不変	関連なし
			湿疹（あご） PT 湿疹 SOC 皮膚および皮下組織障害	274	114	未回復	非重篤 軽度	不変	関連なし
1154	MND-2119 2 g群	58 男性	クインケ浮腫の悪化 PT 血管浮腫 SOC 皮膚および皮下組織障害	46	3	回復	非重篤 軽度	不変	関連なし
			筋痙攣（両下肢） PT 筋痙縮 SOC 筋骨格系および結合組織障害	181	153	回復	非重篤 軽度	不変	関連なし
			ばね指 PT 弾発指 SOC 筋骨格系および結合組織障害	191	98	回復	非重篤 軽度	不変	関連なし
			感冒 PT 上咽頭炎 SOC 感染症および寄生虫症	211	64	回復	非重篤 軽度	不変	関連なし
1166	MND-2119 2 g群	57 男性	胃腸障害 PT 胃腸障害 SOC 胃腸障害	59	55	回復	非重篤 軽度	中止(再投与なし)	関連あり
			虫ささされ PT 節足動物刺傷 SOC 傷害、中毒および処置合併症	82	6	回復	非重篤 軽度	不変	関連なし

表 2.7.4-71 CYP2B6 基質薬併用例における有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H41 試験）（続き）

被験者番号	投与群	年齢(歳)/性別	有害事象名 医師記載名/基本語(PT)/器官別大分類(SOC)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	転帰	重篤度/重症度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係
1178	MND-2119 2 g群	49 男性	ウイルス性胃腸炎 PT ウイルス性胃腸炎 SOC 感染症および寄生虫症	13	8	回復	非重篤 軽度	不変	関連なし
			口内炎 PT 口内炎 SOC 胃腸障害	82	8	回復	非重篤 軽度	不変	関連なし
			頸部の疼痛 PT 頚部痛 SOC 筋骨格系および結合組織障害	250	11	回復	非重篤 軽度	不変	関連なし
1081	MND-2119 4 g群	57 男性	急性胃腸炎 PT 胃腸炎 SOC 感染症および寄生虫症	3	2	回復	非重篤 軽度	不変	関連なし
			頚椎捻挫 PT 靭帯捻挫 SOC 傷害、中毒および処置合併症	3	6	回復	非重篤 軽度	不変	関連なし
			胃もたれ PT 腹部不快感 SOC 胃腸障害	3	164	回復	非重篤 軽度	不変	関連あり
			骨折（左手首） PT 手首関節骨折 SOC 傷害、中毒および処置合併症	135	61	回復	非重篤 軽度	不変	関連なし
			接触性皮膚炎（左腕） PT 接触皮膚炎 SOC 皮膚および皮下組織障害	201	61	回復	非重篤 軽度	不変	関連なし
			手指振戦 PT 振戦 SOC 神経系障害	374	1	回復	非重篤 軽度	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	関連なし
			黒内障疑い PT 黒内障 SOC 眼障害	376	1	回復	非重篤 軽度	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	関連なし
1103	MND-2119 4 g群	58 男性	頚椎椎間板ヘルニア PT 椎間板突出 SOC 筋骨格系および結合組織障害	66	331	未回復	非重篤 軽度	不変	関連なし
			ほてり PT ほてり SOC 血管障害	89	14	回復	非重篤 軽度	不変	関連なし
			内痔核 PT 痔核 SOC 胃腸障害	256	141	軽快	非重篤 軽度	不変	関連なし

表 2.7.4-71 CYP2B6 基質薬併用例における有害事象の一覧（投与期および後観察期）（H41 試験）（続き）

被験者番号	投与群	年齢(歳)/性別	有害事象名 医師記載名/基本語(PT)/器官別大分類(SOC)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	転帰	重篤度/重症度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係
1144	MND-2119 4 g群	60 男性	外耳道炎 PT 外耳炎 SOC 感染症および寄生虫症	156	13	回復	非重篤 軽度	不変	関連なし
1181	MND-2119 4 g群	69 男性	非持続性心室頻拍 PT 心室性頻脈 SOC 心臓障害	44	210	未回復	非重篤 中等度	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	関連なし

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
Source：資料番号 5.3.7.2.6 16.2.7.2 を改変

2.7.4.5.3.3.3 まとめ

EPA は、CYP2C19、CYP2C9、CYP2C8、CYP2B6、CYP3A に対する弱い阻害活性を有すため、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[11-14]。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。

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」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、併用期間、有害事象に対する処置、転帰等を踏まえ、いずれの事象においても、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。

2.7.4.5.4 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。

2.7.4.5.5 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。

2.7.4.5.6 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。

2.7.4.5.7 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。

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を表 2.7.4-72、表 2.7.4-73 および表 2.7.4-74 に示した。

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］）。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（2.7.4.2.1.2.1 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ような特筆すべき新たな情報は得られていない。

表 2.7.4-72 後観察期の有害事象（後観察期）（H21 試験）

PT(基本語)	有害事象							
	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(%)
全体	0	(0.0)	1	(4.5)	2	(9.5)	1	(4.8)
インフルエンザ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
上咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)
腹部膨満	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)
感覚鈍麻	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1

Source：資料番号 5.3.5.3.1 AE221(1)を改変

表 2.7.4-73 後観察期の有害事象（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	13	(9.0)	5	(3.4)	4	(2.8)	6	(4.1)
痛風	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)
ドライアイ	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
背部痛	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
足底筋膜炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
倦怠感	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
上咽頭炎	5	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
歯冠周囲炎	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス性鼻炎	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳痛	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
回転性めまい	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節痛	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節炎	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨炎	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋膜疼痛症候群	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸部不快感	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
喘息	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
胆嚢ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
外耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
中耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
齲歯	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1

Source：資料番号 5.3.5.3.1 AE321(1)を改変

表 2.7.4-74　後観察期の有害事象（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	1	(1.6)	4	(6.6)
背部痛	0	(0.0)	1	(1.6)
振戦	0	(0.0)	1	(1.6)
黒内障	0	(0.0)	1	(1.6)
皮脂欠乏症	0	(0.0)	1	(1.6)
発熱	0	(0.0)	1	(1.6)
外耳炎	1	(1.6)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1
Source：資料番号 5.3.5.3.2 AE421(1)を改変

2.7.4.5.8　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。

2.7.4.6　市販後データ

該当するデータはない。

2.7.4.7　付録

付表 2.7.4- 1　血中尿酸増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加および血中ビリルビン増加の発現例における当該検査値の推移（N11 試験）

＜血中尿酸増加＞

被験者識別コード	用量	製剤	食事	時期	測定日	尿酸 (mg/dL)	
						基準値	
						下限	上限
						3.7	7.0
						検査値	判定
14	1800 mg	MND-2119	なし	第Ⅰ期	投与前日	6.1	
14	1800 mg	MND-2119	なし	第Ⅰ期	投与後1日	7.4	H
14	1800 mg	MND-2119	あり	第Ⅱ期	投与前日	6.6	
14	1800 mg	MND-2119	あり	第Ⅱ期	投与後1日	7.6	H
30	3600 mg	MND-2119	あり	第Ⅰ期	投与前日	6.7	
30	3600 mg	MND-2119	あり	第Ⅰ期	投与後1日	7.5	H
30	3600 mg	エパデールS	あり	第Ⅱ期	投与前日	6.6	
30	3600 mg	エパデールS	あり	第Ⅱ期	投与後1日	7.9	H
32	3600 mg	MND-2119	あり	第Ⅰ期	投与前日	7.5	H
32	3600 mg	MND-2119	あり	第Ⅰ期	投与後1日	8.0	H
32	3600 mg	MND-2119	なし	第Ⅱ期	投与前日	7.3	H
32	3600 mg	MND-2119	なし	第Ⅱ期	投与後1日	8.3	H

＜血中クレアチンホスホキナーゼ増加＞

被験者識別コード	用量	製剤	食事	時期	測定日	CK(CPK) (U/L)	
						基準値	
						下限	上限
						62	287
						検査値	判定
9	1800 mg	エパデールS	あり	第Ⅰ期	投与前日	130	
9	1800 mg	エパデールS	あり	第Ⅰ期	投与後1日	58	L
9	1800 mg	MND-2119	なし	第Ⅱ期	投与前日	1204	H
9	1800 mg	MND-2119	なし	第Ⅱ期	投与後1日	830	H
29	3600 mg	エパデールS	なし	第Ⅰ期	投与前日	86	
29	3600 mg	エパデールS	なし	第Ⅰ期	投与後1日	70	
29	3600 mg	エパデールS	あり	第Ⅱ期	投与前日	306	H
29	3600 mg	エパデールS	あり	第Ⅱ期	投与後1日	106	
34	3600 mg	MND-2119	あり	第Ⅰ期	投与前日	116	
34	3600 mg	MND-2119	あり	第Ⅰ期	投与後1日	84	
34	3600 mg	エパデールS	なし	第Ⅱ期	投与前日	565	H
34	3600 mg	エパデールS	なし	第Ⅱ期	投与後1日	190	

＜血中ビリルビン増加＞

被験者識別コード	用量	製剤	食事	時期	測定日	総ビリルビン (mg/dL)	
						基準値	
						下限	上限
						0.3	1.2
						検査値	判定
14	1800 mg	MND-2119	なし	第Ⅰ期	投与前日	1.4	H
14	1800 mg	MND-2119	なし	第Ⅰ期	投与後1日	2.8	H
14	1800 mg	MND-2119	あり	第Ⅱ期	投与前日	1.6	H
14	1800 mg	MND-2119	あり	第Ⅱ期	投与後1日	2.2	H

投与後 1 日は治験薬投与 2 日目、「H」は基準値上限超、「L」は基準値下限未満を示す。

Source：資料番号 5.3.7.2.1 16.2.5 および資料番号 5.3.7.4.1 16.2.6 より作成

付表 2.7.4- 2　肝機能異常の発現例における肝機能関連の臨床検査値の推移（N12 試験・反復投与）

被験者識別コード	投与群	測定時点	血液学的検査		血液生化学的検査															
			血小板数 ($\times10^4$/μL)		総蛋白 (g/dL)		アルブミン (g/dL)		総ビリルビン (mg/dL)		AST(GOT) (U/L)		ALT(GPT) (U/L)		Al-P (U/L)		γ-GTP (U/L)		LDH (U/L)	
			基準値		基準値		基準値		基準値		基準値		基準値		基準値		基準値		基準値	
			下限	上限	下限	上限	下限	上限	下限	上限	下限	上限	下限	上限	下限	上限	下限	上限	下限	上限
			15.0	35.0	6.5	8.1	3.8	5.2	0.2	1.0	10	35	5	40	115	359	12	70	119	229
			検査値	判定	検査値	判定	検査値	判定	検査値	判定	検査値	判定	検査値	判定	検査値	判定	検査値	判定	検査値	判定
M202	1 g	投与前日	20.3		6.1	L	4.0		0.6		16		12		176		17		150	
		投与2日	22.1		6.5		4.3		0.8		18		15		191		19		137	
		投与6日	22.8		6.5		4.3		0.7		27		35		193		18		160	
		投与11日[a]	20.6		6.3	L	4.2		0.8		33		63	H	190		18		138	
		投与12日	19.4		6.4	L	4.3		0.8		43	H	83	H	192		18		144	
E101	エパデール S	投与前日	22.9		6.8		4.5		0.9		22		23		234		36		145	
		投与2日	23.7		7.1		4.5		1.1	H	21		24		239		38		135	
		投与6日[a]	23.7		6.9		4.5		1.1	H	45	H	65	H	232		44		140	
		投与11日	25.4		7.0		4.6		0.8		39	H	81	H	245		45		138	
		投与12日	26.3		7.1		4.8		0.9		39	H	82	H	248		45		141	

投与群：1 g = MND-2119 1 g 群、エパデール S = エパデール 1.8 g 群
「H」は基準値上限超、「L」は基準値下限未満を示す。
a：肝機能異常の有害事象発現時
Source：資料番号 5.3.7.2.2 16.2.7.2 および資料番号 5.3.7.4.2 16.2.7.3 より作成

付表 2.7.4- 3　有害事象の初発の発現時期（投与期および後観察期）（H41 試験）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象																					
	MND-2119 2 g群												MND-2119 4 g群									
	～12週 (61例)		12週～24週 (58例)		24週～36週 (56例)		36週～48週 (56例)		48週～ (55例)		後観察期 (61例)		～12週 (61例)		12週～24週 (59例)		24週～36週 (58例)		36週～48週 (57例)		48週～ (56例)		後観察期 (61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(%)	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(%)	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	24	(39.3)	7	(12.1)	6	(10.7)	6	(10.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	18	(29.5)	11	(18.6)	5	(8.6)	3	(5.3)	1	(1.8)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	6	(9.8)	3	(5.2)	2	(3.6)	2	(3.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	3	(4.9)	5	(8.5)	2	(3.4)	3	(5.3)	1	(1.8)	0	(0.0)
胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
外耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭炎	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
憩室炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(1.8)	0	(0.0)
上咽頭炎	0	(0.0)	2	(3.4)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
毛包炎	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
麦粒腫	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
足部白癬	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
蜂巣炎	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
膀胱炎	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス性胃腸炎	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
扁桃炎	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ヘリコバクター感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ヘルペス眼感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
シュワン細胞腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚乳頭腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
前立腺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
季節性アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)
２型糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)
痛風	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高尿酸血症	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不安	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	2	(3.3)	1	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.9)	0	(0.0)	3	(5.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
浮動性めまい	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頚動脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
片頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
失神寸前の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
振戦	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
感覚鈍麻	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

付表 2.7.4-3 有害事象の初発の発現時期（投与期および後観察期）（H41 試験）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象																					
	MND-2119 2 g群												MND-2119 4 g群									
	～12週 (61例)		12週～24週 (58例)		24週～36週 (56例)		36週～48週 (56例)		48週～ (55例)		後観察期 (61例)		～12週 (61例)		12週～24週 (59例)		24週～36週 (58例)		36週～48週 (57例)		48週～ (56例)		後観察期 (61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 (%)	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 (%)	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 (%)
眼障害	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.8)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.5)	0	(0.0)	1	(1.6)
黒内障	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
ドライアイ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
角膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼精疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白内障	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.7)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心房細動	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心室性頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
本態性高血圧症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ほてり	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
動脈硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(3.3)	1	(1.7)	0	(0.0)	2	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道の炎症	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	2	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
睡眠時無呼吸症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
喘息	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

付表 2.7.4-3 有害事象の初発の発現時期（投与期および後観察期）（H41 試験）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象																					
	MND-2119 2 g群												MND-2119 4 g群									
	～12週 (61例)		12週～24週 (58例)		24週～36週 (56例)		36週～48週 (56例)		48週～ (55例)		後観察期 (61例)		～12週 (61例)		12週～24週 (59例)		24週～36週 (58例)		36週～48週 (57例)		48週～ (56例)		後観察期 (61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(%)	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(%)	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(%)
胃腸障害	10	(16.4)	2	(3.4)	6	(10.7)	3	(5.4)	1	(1.8)	0	(0.0)	7	(11.5)	3	(5.1)	3	(5.2)	3	(5.3)	1	(1.8)	0	(0.0)
齲歯	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)
下痢	2	(3.3)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
慢性胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
軟便	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
大腸ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
痔核	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
裂孔ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腸間膜静脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(1.8)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹部膨満	1	(1.6)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口内炎	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
痔出血	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
下腹部痛	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
虚血性大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食道ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.4)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
脂肪肝	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胆石症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
胆嚢ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	2	(3.3)	2	(3.4)	2	(3.6)	4	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(6.6)	1	(1.7)	2	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(1.6)
接触皮膚炎	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚嚢腫	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮脂欠乏症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)
脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脱毛症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管浮腫	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
過角化	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

付表 2.7.4-3 有害事象の初発の発現時期（投与期および後観察期）（H41 試験）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象																					
	MND-2119 2 g群												MND-2119 4 g群									
	～12週 (61例)		12週～24週 (58例)		24週～36週 (56例)		36週～48週 (56例)		48週～ (55例)		後観察期 (61例)		～12週 (61例)		12週～24週 (59例)		24週～36週 (58例)		36週～48週 (57例)		48週～ (56例)		後観察期 (61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(%)	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(%)	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(%)
筋骨格系および結合組織障害	5	(8.2)	4	(6.9)	5	(8.9)	3	(5.4)	3	(5.5)	0	(0.0)	1	(1.6)	5	(8.5)	2	(3.4)	5	(8.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節痛	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.1)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
椎間板突出	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
背部痛	2	(3.3)	1	(1.7)	1	(1.8)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節周囲炎	0	(0.0)	2	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格硬直	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
腰部脊柱管狭窄症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頚部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
弾発指	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋肉痛	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨膜炎	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)
尿管結石症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎結石症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)
水腎症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
排尿困難	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状	0	(0.0)	1	(1.7)	2	(3.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
胸部不快感	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ワクチン接種部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.5)	1	(1.8)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)
肝酵素上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)

付表 2.7.4-3 有害事象の初発の発現時期（投与期および後観察期）（H41 試験）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象																					
	MND-2119 2 g群												MND-2119 4 g群									
	～12週 (61例)		12週～24週 (58例)		24週～36週 (56例)		36週～48週 (56例)		48週～ (55例)		後観察期 (61例)		～12週 (61例)		12週～24週 (59例)		24週～36週 (58例)		36週～48週 (57例)		48週～ (56例)		後観察期 (61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(%)	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(%)	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(%)
傷害、中毒および処置合併症	2	(3.3)	2	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(6.6)	1	(1.7)	2	(3.4)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
靭帯捻挫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
節足動物刺傷	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
挫傷	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
動物咬傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腱損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
手首関節骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
熱中症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上腕骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋断裂	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
剥離骨折	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
製品の問題	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
医療機器不具合	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

同一被験者内で同一の有害事象が複数件発現している場合、初発の事象を対象とする。

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.6.1(1)を改変

付表 2.7.4- 4　MND-2119 2 g 群の肝機能異常の発現例における肝機能関連の臨床検査値の推移（H31 試験）

被験者番号	投与群	年齢(歳)/性別	評価時期(解析用)	血液学的検査		血液生化学的検査													
				血小板数 (×10000/μL)		AST(GOT) (U/L)		ALT(GPT) (U/L)		Al-P (U/L)		γ-GTP (U/L)		LDH (U/L)		総ビリルビン (mg/dL)		総蛋白 (g/dL)		アルブミン (g/dL)	
				基準値(男/女)		基準値(男/女)		基準値(男/女)		基準値(男/女)		基準値(男/女)		基準値(男/女)		基準値(男/女)		基準値(男/女)		基準値(男/女)	
				下限	上限	下限	上限	下限	上限	下限	上限	下限	上限	下限	上限	下限	上限	下限	上限	下限	上限
				14.0	34.0	10	40	5	45	100	325		80	120	240	0.2	1.2	6.7	8.3	3.8	5.2
				14.0	34.0	10	40	5	45	100	325		30	120	240	0.2	1.2	6.7	8.3	3.8	5.2
				検査値	判定	検査値	判定	検査値	判定	検査値	判定	検査値	判定	検査値	判定	検査値	判定	検査値	判定	検査値	判定
1217	MND-2119 2 g群	49 男性	Week -8	30.4		26		53	H	268		70		134		1.1		7.3		4.4	
			Week -4			35		72	H	279		91	H	146		0.6		7.5		4.4	
			Week -2			30		59	H	277		72		142		0.8		7.3		4.3	
			Week 0	31.9		28		59	H	262		70		135		0.5		7.0		4.2	
			Week 2[a]	31.1		42	H	90	H	265		98	H	159		0.8		7.6		4.4	
			Week 4	33.2		51	H	107	H	265		113	H	161		0.9		7.3		4.2	
			Week 8	33.5		38		73	H	264		85	H	170		0.9		7.6		4.5	
			Week 10	35.4	H	31		59	H	260		69		157		1.0		7.6		4.6	
			Week 12	31.9		33		65	H	258		73		139		1.0		7.6		4.5	
			終了時	31.9		33		65	H	258		73		139		1.0		7.6		4.5	

「H」は基準値上限超、「L」は基準値下限未満を示す。

a：肝機能異常の有害事象発現時

Source：資料番号 5.3.7.2.4 16.2.7.2 および資料番号 5.3.7.4.4 16.2.8.1 より作成

付表 2.7.4- 5 ＜性別＞有害事象および副作用の発現率（投与期および後観察期）
（H21 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)		
		対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)
有害事象													
性別	男性	16	6	(37.5)	16	5	(31.3)	13	5	(38.5)	15	8	(53.3)
	女性	5	3	(60.0)	6	4	(66.7)	8	4	(50.0)	6	2	(33.3)
副作用													
性別	男性	16	0	(0.0)	16	0	(0.0)	13	1	(7.7)	15	2	(13.3)
	女性	5	0	(0.0)	6	0	(0.0)	8	0	(0.0)	6	0	(0.0)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.3.1.2.1(1)および 14.3.1.2.1(2)より作成

付表 2.7.4- 6 ＜性別＞有害事象および副作用の発現率（投与期および後観察期）
（H41 試験）

項目	分類	MND-2119 2 g群 (61例)			MND-2119 4 g群 (61例)		
		対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)
有害事象							
性別	男性	54	37	(68.5)	51	31	(60.8)
	女性	7	6	(85.7)	10	7	(70.0)
副作用							
性別	男性	54	5	(9.3)	51	3	(5.9)
	女性	7	1	(14.3)	10	2	(20.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.3.1(1)および 14.3.1.3.1(2)より作成

付表 2.7.4- 7 ＜年齢別＞有害事象および副作用の発現率（投与期および後観察期）
（H21 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)		
		対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)
有害事象													
年齢	65歳未満	17	7	(41.2)	17	7	(41.2)	17	8	(47.1)	15	8	(53.3)
	65歳以上	4	2	(50.0)	5	2	(40.0)	4	1	(25.0)	6	2	(33.3)
副作用													
年齢	65歳未満	17	0	(0.0)	17	0	(0.0)	17	1	(5.9)	15	2	(13.3)
	65歳以上	4	0	(0.0)	5	0	(0.0)	4	0	(0.0)	6	0	(0.0)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.3.1.2.1(1)および 14.3.1.2.1(2)より作成

付表 2.7.4- 8 ＜年齢別＞有害事象および副作用の発現率（投与期および後観察期）
（H41 試験）

項目	分類	MND-2119 2 g群 (61例)			MND-2119 4 g群 (61例)		
		対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)
有害事象							
年齢	65歳未満	42	28	(66.7)	46	27	(58.7)
	65歳以上	19	15	(78.9)	15	11	(73.3)
副作用							
年齢	65歳未満	42	4	(9.5)	46	4	(8.7)
	65歳以上	19	2	(10.5)	15	1	(6.7)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.3.1(1)および 14.3.1.3.1(2)より作成

付表 2.7.4- 9 ＜BMI 別＞有害事象および副作用の発現率（投与期および後観察期）
（H21 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)		
		対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)
有害事象													
BMI	18.5 kg/m^{2}未満	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
(Week 0)	18.5 kg/m^{2}以上 25 kg/m^{2}未満	9	5	(55.6)	5	2	(40.0)	6	2	(33.3)	9	6	(66.7)
	25 kg/m^{2}以上 35 kg/m^{2}未満	9	3	(33.3)	14	6	(42.9)	15	7	(46.7)	12	4	(33.3)
	35 kg/m^{2}以上	3	1	(33.3)	3	1	(33.3)	0	-	-	0	-	-
副作用													
BMI	18.5 kg/m^{2}未満	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
(Week 0)	18.5 kg/m^{2}以上 25 kg/m^{2}未満	9	0	(0.0)	5	0	(0.0)	6	1	(16.7)	9	1	(11.1)
	25 kg/m^{2}以上 35 kg/m^{2}未満	9	0	(0.0)	14	0	(0.0)	15	0	(0.0)	12	1	(8.3)
	35 kg/m^{2}以上	3	0	(0.0)	3	0	(0.0)	0	-	-	0	-	-

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.3.1.2.1(1)および 14.3.1.2.1(2)より作成

付表 2.7.4- 10 ＜BMI 別＞有害事象および副作用の発現率（投与期および後観察期）（H41 試験）

項目	分類	MND-2119 2 g群 (61例)			MND-2119 4 g群 (61例)		
		対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)
有害事象							
BMI (Week 0)	18.5 kg/m^{2}未満	0	-	-	0	-	-
	18.5 kg/m^{2}以上 25 kg/m^{2}未満	24	16	(66.7)	19	11	(57.9)
	25 kg/m^{2}以上 35 kg/m^{2}未満	35	25	(71.4)	40	26	(65.0)
	35 kg/m^{2}以上	2	2	(100.0)	2	1	(50.0)
副作用							
BMI (Week 0)	18.5 kg/m^{2}未満	0	-	-	0	-	-
	18.5 kg/m^{2}以上 25 kg/m^{2}未満	24	3	(12.5)	19	3	(15.8)
	25 kg/m^{2}以上 35 kg/m^{2}未満	35	3	(8.6)	40	2	(5.0)
	35 kg/m^{2}以上	2	0	(0.0)	2	0	(0.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.3.1(1)および 14.3.1.3.1(2)より作成

付表 2.7.4- 11 ＜ベースラインの TG 値別＞有害事象および副作用の発現率（投与期および後観察期）（H21 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)		
		対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)
有害事象													
血清TG(mg/dL) (投与前)	250mg/dL未満	10	4	(40.0)	13	5	(38.5)	12	3	(25.0)	11	5	(45.5)
	250mg/dL以上 350mg/dL未満	9	4	(44.4)	9	4	(44.4)	6	4	(66.7)	7	3	(42.9)
	350mg/dL以上	2	1	(50.0)	0	-	-	3	2	(66.7)	3	2	(66.7)
副作用													
血清TG(mg/dL) (投与前)	250mg/dL未満	10	0	(0.0)	13	0	(0.0)	12	1	(8.3)	11	0	(0.0)
	250mg/dL以上 350mg/dL未満	9	0	(0.0)	9	0	(0.0)	6	0	(0.0)	7	1	(14.3)
	350mg/dL以上	2	0	(0.0)	0	-	-	3	0	(0.0)	3	1	(33.3)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.3.1.2.3(1)および 14.3.1.2.3(2)より作成

付表 2.7.4- 12 ＜ベースラインの TG 値別＞有害事象および副作用の発現率
（投与期および後観察期）（H41 試験）

項目	分類	MND-2119 2 g群 (61例)			MND-2119 4 g群 (61例)		
		対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)
有害事象							
血清TG (投与前)	250 mg/dL未満	24	20	(83.3)	24	17	(70.8)
	250 mg/dL以上 350 mg/dL未満	28	19	(67.9)	27	15	(55.6)
	350 mg/dL以上	9	4	(44.4)	10	6	(60.0)
副作用							
血清TG (投与前)	250 mg/dL未満	24	2	(8.3)	24	0	(0.0)
	250 mg/dL以上 350 mg/dL未満	28	3	(10.7)	27	4	(14.8)
	350 mg/dL以上	9	1	(11.1)	10	1	(10.0)

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.3.3(1)および 14.3.1.3.3(2)より作成

付表 2.7.4- 13 ＜肝機能障害の有無別＞有害事象および副作用の発現率
（投与期および後観察期）（H21 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)		
		対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)
有害事象													
肝機能障害の有無[a]	なし	13	5	(38.5)	13	5	(38.5)	13	5	(38.5)	11	6	(54.5)
	あり	8	4	(50.0)	9	4	(44.4)	8	4	(50.0)	10	4	(40.0)
副作用													
肝機能障害の有無[a]	なし	13	0	(0.0)	13	0	(0.0)	13	1	(7.7)	11	1	(9.1)
	あり	8	0	(0.0)	9	0	(0.0)	8	0	(0.0)	10	1	(10.0)

a：SMQ「肝障害」に該当する合併症(PT)がある被験者の場合に「あり」

Source：資料番号 5.3.5.3.1 AE211(1)および AE211(2)より作成

付表 2.7.4- 14 ＜肝機能障害の有無別＞有害事象および副作用の発現率
（投与期および後観察期）（H41 試験）

項目	分類	MND-2119 2 g群 (61例)			MND-2119 4 g群 (61例)		
		対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)
有害事象							
肝機能障害の有無[a]	なし	37	24	(64.9)	39	27	(69.2)
	あり	24	19	(79.2)	22	11	(50.0)
副作用							
肝機能障害の有無[a]	なし	37	3	(8.1)	39	2	(5.1)
	あり	24	3	(12.5)	22	3	(13.6)

a：SMQ「肝障害」に該当する合併症(PT)がある被験者の場合に「あり」

Source：資料番号 5.3.5.3.2 AE411(1)および AE411(2)より作成

付表 2.7.4- 15　血液凝固検査における各検査項目の要約統計量（H21 試験）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra検定)
PT	プラセボ群	測定値	Week 0	21	10.33	0.57	9.3	10.10	10.30	10.70	11.5	
(秒)			Week 1	21	10.46	0.54	9.2	10.20	10.50	10.90	11.4	
			Week 2	21	10.39	0.63	9.1	10.00	10.50	10.60	11.8	
基準値			Week 4	20	10.48	0.59	9.2	10.10	10.55	10.90	11.3	
男性			Week 6	21	10.35	0.53	9.1	10.10	10.30	10.70	11.4	
下限			Week 8	21	10.33	0.49	9.0	10.00	10.30	10.70	11.2	
9.4			Week 10	21	10.38	0.54	9.4	10.00	10.40	10.50	11.6	
上限			Week 12	21	10.40	0.49	9.6	10.20	10.20	10.70	11.5	
12.5			終了時	21	10.40	0.49	9.6	10.20	10.20	10.70	11.5	
		変化量[a]	Week 1	21	0.12	0.48	-0.9	-0.20	0.20	0.30	1.0	p=0.693
女性			Week 2	21	0.06	0.49	-0.7	-0.30	-0.10	0.30	1.4	p=0.143
下限			Week 4	20	0.10	0.48	-0.6	-0.30	0.00	0.50	1.0	p=0.677
9.4			Week 6	21	0.02	0.46	-1.1	-0.30	0.00	0.20	1.1	p=0.145
上限			Week 8	21	0.00	0.41	-0.7	-0.30	0.10	0.20	0.8	p=0.031
12.5			Week 10	21	0.04	0.42	-0.5	-0.40	0.00	0.20	0.9	p=0.015
			Week 12	21	0.06	0.41	-0.7	-0.20	0.10	0.30	0.9	p=0.312
			終了時	21	0.06	0.41	-0.7	-0.20	0.10	0.30	0.9	p=0.311
	MND-2119 1 g群	測定値	Week 0	22	10.48	0.44	9.9	10.10	10.40	10.90	11.3	
			Week 1	22	10.31	0.43	9.5	10.00	10.25	10.50	11.3	
			Week 2	22	10.43	0.51	9.7	10.10	10.45	10.70	11.7	
			Week 4	22	10.53	0.48	9.6	10.30	10.50	10.80	11.5	
			Week 6	21	10.43	0.48	9.7	10.10	10.40	10.80	11.4	
			Week 8	22	10.48	0.46	9.6	10.20	10.60	10.90	11.1	
			Week 10	21	10.43	0.57	9.2	10.10	10.40	10.90	11.5	
			Week 12	21	10.41	0.40	9.8	10.10	10.50	10.60	11.5	
			終了時	22	10.44	0.40	9.8	10.10	10.50	10.70	11.5	
		変化量[a]	Week 1	22	-0.17	0.30	-0.6	-0.40	-0.10	0.10	0.4	
			Week 2	22	-0.05	0.45	-1.1	-0.30	-0.10	0.20	1.0	
			Week 4	22	0.05	0.50	-0.7	-0.30	0.05	0.50	1.3	
			Week 6	21	-0.04	0.44	-0.8	-0.40	0.00	0.20	1.0	
			Week 8	22	0.00	0.50	-0.7	-0.40	-0.10	0.30	1.1	
			Week 10	21	-0.03	0.48	-0.7	-0.40	-0.10	0.20	1.0	
			Week 12	21	-0.05	0.58	-1.0	-0.50	0.00	0.30	1.4	
			終了時	22	-0.05	0.57	-1.0	-0.50	0.00	0.30	1.4	

付表 2.7.4- 15　血液凝固検査における各検査項目の要約統計量（H21 試験）（続き）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra検定)
PT	MND-2119 2 g群	測定値	Week 0	21	10.43	0.46	9.6	10.10	10.50	10.80	11.2	
(秒)			Week 1	21	10.41	0.62	9.4	10.10	10.30	10.80	12.1	
			Week 2	21	10.38	0.45	9.6	10.00	10.40	10.80	11.2	
基準値			Week 4	21	10.38	0.50	9.5	10.00	10.40	10.70	11.2	
男性			Week 6	21	10.41	0.42	9.6	10.10	10.40	10.70	11.1	
下限			Week 8	21	10.57	0.62	9.8	10.20	10.40	11.00	12.3	
9.4			Week 10	21	10.57	0.46	9.8	10.10	10.50	10.90	11.4	
上限			Week 12	21	10.55	0.52	9.3	10.30	10.60	10.80	11.5	
12.5			終了時	21	10.55	0.52	9.3	10.30	10.60	10.80	11.5	
		変化量[a]	Week 1	21	-0.02	0.42	-0.6	-0.30	0.00	0.10	1.2	
女性			Week 2	21	-0.05	0.41	-1.1	-0.20	-0.10	0.20	0.6	
下限			Week 4	21	-0.05	0.34	-0.6	-0.30	-0.10	0.20	0.7	
9.4			Week 6	21	-0.01	0.37	-1.2	-0.20	0.00	0.20	0.5	
上限			Week 8	21	0.14	0.50	-0.8	-0.20	0.20	0.30	1.4	
12.5			Week 10	21	0.14	0.41	-1.0	0.00	0.10	0.40	0.8	
			Week 12	21	0.12	0.35	-0.6	-0.20	0.20	0.30	0.6	
			終了時	21	0.12	0.35	-0.6	-0.20	0.20	0.30	0.6	
	MND-2119 4 g群	測定値	Week 0	21	10.24	0.53	9.5	9.90	10.10	10.50	11.5	
			Week 1	21	10.34	0.53	9.3	10.00	10.30	10.50	11.7	
			Week 2	21	10.37	0.48	9.7	10.10	10.30	10.50	11.9	
			Week 4	21	10.44	0.65	9.2	10.00	10.40	10.80	12.4	
			Week 6	21	10.51	0.70	9.4	10.10	10.50	10.80	12.7	
			Week 8	21	10.47	0.60	9.5	10.10	10.40	10.70	11.8	
			Week 10	21	10.52	0.64	9.7	10.00	10.50	10.90	12.2	
			Week 12	21	10.36	0.63	9.0	10.00	10.50	10.60	11.8	
			終了時	21	10.36	0.63	9.0	10.00	10.50	10.60	11.8	
		変化量[a]	Week 1	21	0.10	0.35	-0.5	-0.10	0.10	0.40	0.7	
			Week 2	21	0.13	0.33	-0.7	-0.10	0.10	0.30	0.7	
			Week 4	21	0.20	0.54	-0.7	-0.10	0.20	0.40	1.5	
			Week 6	21	0.27	0.51	-0.4	-0.10	0.10	0.60	1.5	
			Week 8	21	0.23	0.32	-0.4	0.00	0.20	0.50	0.9	
			Week 10	21	0.29	0.39	-0.4	0.20	0.30	0.60	1.0	
			Week 12	21	0.12	0.46	-0.9	-0.20	0.20	0.50	0.8	
			終了時	21	0.12	0.46	-0.9	-0.20	0.20	0.50	0.8	

付表 2.7.4- 15　血液凝固検査における各検査項目の要約統計量（H21 試験）（続き）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra検定)
PT (%)	プラセボ群	測定値	Week 0	21	100.6	1.2	96	101.0	101.0	101.0	101	
			Week 1	21	100.7	1.2	96	101.0	101.0	101.0	101	
			Week 2	21	100.2	2.5	91	101.0	101.0	101.0	101	
基準値			Week 4	20	100.6	1.0	98	101.0	101.0	101.0	101	
男性			Week 6	21	100.8	1.1	96	101.0	101.0	101.0	101	
下限			Week 8	21	101.0	0.2	100	101.0	101.0	101.0	101	
70			Week 10	21	100.7	1.3	95	101.0	101.0	101.0	101	
上限			Week 12	21	100.6	1.4	95	101.0	101.0	101.0	101	
100			終了時	21	100.6	1.4	95	101.0	101.0	101.0	101	
		変化量[a]	Week 1	21	0.0	1.5	-5	0.0	0.0	0.0	3	p=0.462
女性			Week 2	21	-0.4	1.7	-6	0.0	0.0	0.0	2	p=0.653
下限			Week 4	20	-0.1	1.0	-3	0.0	0.0	0.0	3	p=0.808
70			Week 6	21	0.1	1.2	-2	0.0	0.0	0.0	5	p=0.986
上限			Week 8	21	0.3	1.1	0	0.0	0.0	0.0	4	p=0.022
100			Week 10	21	0.0	1.3	-3	0.0	0.0	0.0	5	p=0.948
			Week 12	21	0.0	1.4	-3	0.0	0.0	0.0	5	p=0.953
			終了時	21	0.0	1.4	-3	0.0	0.0	0.0	5	p=0.948
	MND-2119 1 g群	測定値	Week 0	22	100.8	0.7	98	101.0	101.0	101.0	101	
			Week 1	22	100.9	0.6	98	101.0	101.0	101.0	101	
			Week 2	22	100.5	1.9	92	101.0	101.0	101.0	101	
			Week 4	22	100.5	1.6	95	101.0	101.0	101.0	101	
			Week 6	21	100.9	0.7	98	101.0	101.0	101.0	101	
			Week 8	22	101.0	0.0	101	101.0	101.0	101.0	101	
			Week 10	21	100.6	1.2	96	101.0	101.0	101.0	101	
			Week 12	21	100.8	1.1	96	101.0	101.0	101.0	101	
			終了時	22	100.8	1.1	96	101.0	101.0	101.0	101	
		変化量[a]	Week 1	22	0.0	0.8	-2	0.0	0.0	0.0	3	
			Week 2	22	-0.3	2.1	-9	0.0	0.0	0.0	3	
			Week 4	22	-0.3	1.8	-6	0.0	0.0	0.0	3	
			Week 6	21	0.0	0.2	0	0.0	0.0	0.0	1	
			Week 8	22	0.2	0.7	0	0.0	0.0	0.0	3	
			Week 10	21	-0.2	1.4	-5	0.0	0.0	0.0	3	
			Week 12	21	0.0	1.3	-5	0.0	0.0	0.0	3	
			終了時	22	0.0	1.3	-5	0.0	0.0	0.0	3	

付表 2.7.4- 15　血液凝固検査における各検査項目の要約統計量（H21 試験）（続き）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra検定)
PT (%)	MND-2119 2 g群	測定値	Week 0	21	101.0	0.2	100	101.0	101.0	101.0	101	
			Week 1	21	100.2	3.1	87	101.0	101.0	101.0	101	
			Week 2	21	100.9	0.4	99	101.0	101.0	101.0	101	
基準値			Week 4	21	100.9	0.5	99	101.0	101.0	101.0	101	
男性			Week 6	21	101.0	0.0	101	101.0	101.0	101.0	101	
下限			Week 8	21	100.1	3.1	87	101.0	101.0	101.0	101	
70			Week 10	21	100.7	1.1	96	101.0	101.0	101.0	101	
上限			Week 12	21	100.6	1.4	95	101.0	101.0	101.0	101	
100			終了時	21	100.6	1.4	95	101.0	101.0	101.0	101	
		変化量[a]	Week 1	21	-0.7	3.1	-14	0.0	0.0	0.0	0	
女性			Week 2	21	0.0	0.5	-2	0.0	0.0	0.0	1	
下限			Week 4	21	-0.1	0.5	-2	0.0	0.0	0.0	1	
70			Week 6	21	0.0	0.2	0	0.0	0.0	0.0	1	
上限			Week 8	21	-0.8	3.1	-14	0.0	0.0	0.0	1	
100			Week 10	21	-0.2	1.1	-5	0.0	0.0	0.0	1	
			Week 12	21	-0.4	1.4	-6	0.0	0.0	0.0	1	
			終了時	21	-0.4	1.4	-6	0.0	0.0	0.0	1	
	MND-2119 4 g群	測定値	Week 0	21	100.7	1.2	96	101.0	101.0	101.0	101	
			Week 1	21	100.6	2.0	92	101.0	101.0	101.0	101	
			Week 2	21	100.5	2.4	90	101.0	101.0	101.0	101	
			Week 4	21	100.3	3.3	86	101.0	101.0	101.0	101	
			Week 6	21	99.9	4.4	81	101.0	101.0	101.0	101	
			Week 8	21	100.2	2.6	91	101.0	101.0	101.0	101	
			Week 10	21	100.2	2.9	88	101.0	101.0	101.0	101	
			Week 12	21	100.4	2.0	92	101.0	101.0	101.0	101	
			終了時	21	100.4	2.0	92	101.0	101.0	101.0	101	
		変化量[a]	Week 1	21	-0.1	1.9	-7	0.0	0.0	0.0	5	
			Week 2	21	-0.2	2.3	-9	0.0	0.0	0.0	5	
			Week 4	21	-0.4	3.1	-13	0.0	0.0	0.0	5	
			Week 6	21	-0.8	4.0	-18	0.0	0.0	0.0	2	
			Week 8	21	-0.5	1.8	-8	0.0	0.0	0.0	0	
			Week 10	21	-0.5	2.5	-11	0.0	0.0	0.0	3	
			Week 12	21	-0.2	1.6	-7	0.0	0.0	0.0	2	
			終了時	21	-0.2	1.6	-7	0.0	0.0	0.0	2	

付表 2.7.4- 15　血液凝固検査における各検査項目の要約統計量（H21 試験）（続き）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra検定)
PT-INR	プラセボ群	測定値	Week 0	21	0.909	0.049	0.82	0.890	0.910	0.940	1.01	
			Week 1	21	0.920	0.046	0.81	0.900	0.920	0.960	1.00	
			Week 2	21	0.912	0.055	0.80	0.880	0.920	0.930	1.03	
基準値			Week 4	20	0.921	0.050	0.81	0.890	0.925	0.960	0.99	
男性			Week 6	21	0.911	0.046	0.80	0.890	0.910	0.940	1.00	
下限			Week 8	21	0.909	0.042	0.79	0.880	0.910	0.940	0.98	
0.85			Week 10	21	0.911	0.046	0.83	0.880	0.910	0.920	1.02	
上限			Week 12	21	0.915	0.042	0.85	0.900	0.900	0.940	1.01	
1.15			終了時	21	0.915	0.042	0.85	0.900	0.900	0.940	1.01	
		変化量[a]	Week 1	21	0.011	0.042	-0.08	-0.010	0.010	0.030	0.09	p=0.616
女性			Week 2	21	0.003	0.043	-0.06	-0.030	-0.010	0.020	0.12	p=0.062
下限			Week 4	20	0.008	0.041	-0.05	-0.025	-0.005	0.040	0.08	p=0.539
0.85			Week 6	21	0.002	0.040	-0.10	-0.020	0.000	0.020	0.09	p=0.141
上限			Week 8	21	0.000	0.036	-0.06	-0.030	0.010	0.020	0.07	p=0.023
1.15			Week 10	21	0.002	0.038	-0.05	-0.040	0.000	0.020	0.08	p=0.009
			Week 12	21	0.006	0.035	-0.06	-0.020	0.010	0.030	0.08	p=0.282
			終了時	21	0.006	0.035	-0.06	-0.020	0.010	0.030	0.08	p=0.280
	MND-2119 1 g群	測定値	Week 0	22	0.922	0.038	0.87	0.890	0.915	0.960	0.99	
			Week 1	22	0.907	0.036	0.84	0.880	0.905	0.920	0.99	
			Week 2	22	0.916	0.044	0.85	0.890	0.915	0.940	1.03	
			Week 4	22	0.925	0.041	0.85	0.910	0.920	0.950	1.01	
			Week 6	21	0.917	0.042	0.85	0.890	0.910	0.950	1.00	
			Week 8	22	0.922	0.040	0.85	0.900	0.930	0.960	0.97	
			Week 10	21	0.917	0.049	0.81	0.890	0.910	0.960	1.01	
			Week 12	21	0.915	0.035	0.86	0.890	0.920	0.930	1.01	
			終了時	22	0.917	0.035	0.86	0.890	0.920	0.940	1.01	
		変化量[a]	Week 1	22	-0.015	0.026	-0.06	-0.030	-0.010	0.010	0.03	
			Week 2	22	-0.006	0.038	-0.09	-0.030	-0.010	0.010	0.09	
			Week 4	22	0.003	0.043	-0.06	-0.020	0.005	0.040	0.11	
			Week 6	21	-0.005	0.038	-0.07	-0.030	0.000	0.010	0.08	
			Week 8	22	0.000	0.043	-0.06	-0.030	-0.010	0.020	0.10	
			Week 10	21	-0.003	0.040	-0.06	-0.030	-0.010	0.020	0.08	
			Week 12	21	-0.005	0.050	-0.08	-0.050	0.000	0.030	0.12	
			終了時	22	-0.005	0.049	-0.08	-0.050	0.000	0.030	0.12	

付表 2.7.4- 15　血液凝固検査における各検査項目の要約統計量（H21 試験）（続き）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra検定)
PT-INR	MND-2119 2 g群	測定値	Week 0	21	0.917	0.040	0.85	0.890	0.920	0.950	0.98	
			Week 1	21	0.916	0.053	0.83	0.890	0.910	0.950	1.06	
			Week 2	21	0.912	0.039	0.85	0.880	0.910	0.950	0.98	
基準値			Week 4	21	0.912	0.043	0.84	0.880	0.910	0.940	0.98	
男性			Week 6	21	0.915	0.034	0.85	0.890	0.910	0.940	0.97	
下限			Week 8	21	0.929	0.054	0.86	0.900	0.910	0.970	1.08	
0.85			Week 10	21	0.928	0.039	0.86	0.890	0.920	0.960	1.00	
上限			Week 12	21	0.926	0.045	0.82	0.910	0.930	0.950	1.01	
1.15			終了時	21	0.926	0.045	0.82	0.910	0.930	0.950	1.01	
		変化量[a]	Week 1	21	-0.001	0.035	-0.05	-0.020	0.000	0.010	0.10	
女性			Week 2	21	-0.005	0.035	-0.09	-0.020	-0.010	0.020	0.05	
下限			Week 4	21	-0.005	0.030	-0.05	-0.030	-0.010	0.010	0.06	
0.85			Week 6	21	-0.002	0.030	-0.10	-0.010	0.000	0.010	0.04	
上限			Week 8	21	0.012	0.042	-0.07	-0.010	0.020	0.030	0.12	
1.15			Week 10	21	0.011	0.034	-0.08	0.000	0.010	0.030	0.07	
			Week 12	21	0.009	0.029	-0.05	-0.020	0.010	0.030	0.05	
			終了時	21	0.009	0.029	-0.05	-0.020	0.010	0.030	0.05	
	MND-2119 4 g群	測定値	Week 0	21	0.899	0.045	0.84	0.870	0.890	0.920	1.01	
			Week 1	21	0.910	0.046	0.82	0.880	0.910	0.920	1.03	
			Week 2	21	0.912	0.041	0.85	0.890	0.910	0.920	1.04	
			Week 4	21	0.918	0.057	0.81	0.880	0.910	0.950	1.09	
			Week 6	21	0.924	0.060	0.83	0.890	0.920	0.950	1.11	
			Week 8	21	0.920	0.051	0.84	0.890	0.910	0.940	1.03	
			Week 10	21	0.925	0.056	0.85	0.880	0.920	0.960	1.07	
			Week 12	21	0.910	0.055	0.79	0.880	0.920	0.930	1.03	
			終了時	21	0.910	0.055	0.79	0.880	0.920	0.930	1.03	
		変化量[a]	Week 1	21	0.010	0.030	-0.04	-0.010	0.010	0.030	0.06	
			Week 2	21	0.013	0.029	-0.06	-0.010	0.010	0.030	0.06	
			Week 4	21	0.019	0.047	-0.06	-0.010	0.020	0.040	0.12	
			Week 6	21	0.025	0.044	-0.03	-0.010	0.010	0.050	0.13	
			Week 8	21	0.020	0.027	-0.03	0.000	0.020	0.040	0.07	
			Week 10	21	0.026	0.035	-0.04	0.020	0.020	0.060	0.09	
			Week 12	21	0.011	0.041	-0.08	-0.020	0.020	0.050	0.07	
			終了時	21	0.011	0.041	-0.08	-0.020	0.020	0.050	0.07	

付表 2.7.4- 15　血液凝固検査における各検査項目の要約統計量（H21 試験）（続き）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra検定)
APTT (秒)	プラセボ群	測定値	Week 0	21	32.58	4.45	23.6	30.10	33.40	35.60	39.9	
			Week 1	21	33.59	4.21	25.6	30.90	32.20	35.40	41.1	
			Week 2	21	33.10	4.08	27.9	29.30	32.10	36.90	40.7	
基準値			Week 4	20	33.25	3.75	26.5	30.45	32.40	36.15	40.9	
男性			Week 6	21	32.44	3.24	26.5	29.80	32.30	34.80	38.4	
下限			Week 8	21	32.07	2.93	27.6	29.80	31.50	34.40	37.0	
25.0			Week 10	21	31.38	3.64	26.4	28.40	30.20	34.30	38.4	
上限			Week 12	21	31.40	3.30	26.8	29.10	30.80	34.50	37.1	
36.0			終了時	21	31.40	3.30	26.8	29.10	30.80	34.50	37.1	
		変化量[a]	Week 1	21	1.00	2.85	-2.8	-0.70	1.00	1.60	9.9	p=0.174
女性			Week 2	21	0.52	2.70	-3.1	-0.90	0.10	1.00	8.3	p=0.762
下限			Week 4	20	0.55	2.55	-3.4	-1.00	0.45	0.95	8.2	p=0.375
25.0			Week 6	21	-0.14	3.23	-5.1	-1.80	-0.30	0.60	7.2	p=0.879
上限			Week 8	21	-0.51	2.91	-4.2	-2.30	-1.30	0.90	7.9	p=0.504
36.0			Week 10	21	-1.20	2.63	-5.5	-3.00	-1.40	0.00	4.5	p=0.395
			Week 12	21	-1.18	2.89	-7.1	-2.80	-1.00	-0.10	5.6	p=0.293
			終了時	21	-1.18	2.89	-7.1	-2.80	-1.00	-0.10	5.6	p=0.278
	MND-2119 1 g群	測定値	Week 0	22	34.41	3.21	29.6	31.90	34.00	37.80	39.4	
			Week 1	22	34.45	2.78	30.4	31.50	34.55	37.00	39.3	
			Week 2	22	34.61	3.86	28.8	31.40	33.85	37.60	42.9	
			Week 4	22	34.33	2.98	29.3	31.80	34.35	37.30	38.8	
			Week 6	21	33.21	2.76	28.7	30.60	33.30	35.40	38.9	
			Week 8	22	32.85	3.39	28.3	29.90	33.00	35.30	38.9	
			Week 10	21	32.44	3.06	27.1	30.40	32.80	33.70	37.7	
			Week 12	21	32.46	3.21	26.4	29.90	32.50	35.20	37.6	
			終了時	22	32.34	3.19	26.4	29.80	32.40	35.20	37.6	
		変化量[a]	Week 1	22	0.04	1.72	-2.4	-1.20	-0.15	1.20	3.7	
			Week 2	22	0.20	2.01	-2.0	-1.00	-0.35	1.00	7.3	
			Week 4	22	-0.08	1.52	-3.1	-0.90	0.15	1.10	2.0	
			Week 6	21	-1.07	1.78	-5.3	-1.80	-0.90	0.40	1.5	
			Week 8	22	-1.56	2.26	-10.4	-2.30	-1.35	0.00	0.3	
			Week 10	21	-2.14	2.25	-6.3	-3.50	-1.70	-0.80	2.8	
			Week 12	21	-2.13	2.36	-7.5	-2.70	-1.40	-0.80	1.7	
			終了時	22	-2.07	2.32	-7.5	-2.70	-1.35	-0.80	1.7	

付表 2.7.4- 15　血液凝固検査における各検査項目の要約統計量（H21 試験）（続き）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra検定)
APTT	MND-2119 2 g群	測定値	Week 0	21	33.83	3.07	29.2	31.30	33.70	36.10	39.3	
(秒)			Week 1	21	34.35	4.99	27.7	31.00	33.70	36.30	51.4	
			Week 2	21	33.64	3.05	28.6	31.50	32.60	36.50	37.7	
基準値			Week 4	21	33.19	3.59	23.3	31.20	33.10	35.50	39.7	
男性			Week 6	21	33.15	2.70	29.2	31.50	32.90	34.40	38.6	
下限			Week 8	21	32.16	3.22	24.6	30.60	32.20	34.20	38.0	
25.0			Week 10	21	32.31	3.09	27.1	30.70	32.60	32.80	40.8	
上限			Week 12	21	31.66	2.67	27.2	29.10	31.70	33.80	35.8	
36.0			終了時	21	31.66	2.67	27.2	29.10	31.70	33.80	35.8	
		変化量[a]	Week 1	21	0.52	3.40	-4.1	-1.30	0.50	1.00	13.3	
女性			Week 2	21	-0.19	1.52	-3.1	-1.50	-0.10	1.20	1.8	
下限			Week 4	21	-0.65	2.19	-7.8	-1.40	-0.60	0.60	3.0	
25.0			Week 6	21	-0.69	2.10	-4.9	-2.40	-0.30	0.30	2.5	
上限			Week 8	21	-1.68	2.10	-5.8	-3.00	-1.90	-0.40	1.9	
36.0			Week 10	21	-1.52	2.49	-6.5	-3.20	-1.90	0.20	3.3	
			Week 12	21	-2.18	1.71	-5.2	-3.00	-2.40	-1.20	1.5	
			終了時	21	-2.18	1.71	-5.2	-3.00	-2.40	-1.20	1.5	
	MND-2119 4 g群	測定値	Week 0	21	34.65	3.42	28.5	32.70	34.70	36.60	42.0	
			Week 1	21	34.43	3.06	30.0	31.90	34.70	36.10	42.2	
			Week 2	21	34.67	2.86	29.8	32.70	34.70	37.10	39.4	
			Week 4	21	34.64	3.25	28.6	33.30	34.40	37.30	40.2	
			Week 6	21	33.88	3.07	27.7	32.70	33.60	34.90	39.4	
			Week 8	21	33.11	2.50	28.8	31.50	32.60	34.60	37.9	
			Week 10	21	32.43	2.72	27.1	31.70	32.40	33.30	38.5	
			Week 12	21	32.90	2.97	27.7	31.50	32.40	33.60	38.8	
			終了時	21	32.90	2.97	27.7	31.50	32.40	33.60	38.8	
		変化量[a]	Week 1	21	-0.21	1.33	-3.0	-1.10	-0.30	0.80	2.2	
			Week 2	21	0.02	2.47	-4.7	-1.90	-0.20	1.90	4.4	
			Week 4	21	-0.01	1.64	-2.5	-1.00	0.10	0.80	5.0	
			Week 6	21	-0.77	2.75	-8.0	-2.30	0.10	0.80	4.5	
			Week 8	21	-1.53	2.58	-8.2	-1.70	-1.20	-0.60	4.0	
			Week 10	21	-2.22	2.60	-7.8	-4.10	-1.80	-1.20	3.9	
			Week 12	21	-1.75	2.54	-5.0	-3.50	-2.30	-0.50	4.2	
			終了時	21	-1.75	2.54	-5.0	-3.50	-2.30	-0.50	4.2	

付表 2.7.4- 15　血液凝固検査における各検査項目の要約統計量（H21 試験）（続き）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra検定)
フィブリノゲン (mg/dL)	プラセボ群	測定値	Week 0	21	313.9	47.1	232	293.0	309.0	338.0	431	
			Week 1	21	330.7	75.9	200	293.0	316.0	367.0	579	
			Week 2	21	342.7	89.3	207	281.0	342.0	358.0	642	
基準値			Week 4	20	321.2	64.9	213	281.0	306.5	358.5	494	
男性			Week 6	21	326.4	74.8	201	296.0	321.0	342.0	602	
下限			Week 8	21	312.8	41.5	238	287.0	297.0	341.0	387	
155			Week 10	21	309.0	56.4	184	281.0	300.0	338.0	465	
上限			Week 12	21	309.4	45.2	203	284.0	317.0	337.0	414	
415			終了時	21	309.4	45.2	203	284.0	317.0	337.0	414	
		変化量[a]	Week 1	21	16.9	59.2	-38	-16.0	6.0	36.0	249	p=0.437
女性			Week 2	21	28.8	74.7	-35	-12.0	12.0	43.0	312	p=0.049
下限			Week 4	20	7.5	48.8	-63	-24.5	-3.5	44.5	106	p=0.728
155			Week 6	21	12.5	65.8	-81	-18.0	0.0	19.0	235	p=0.316
上限			Week 8	21	-1.0	36.4	-77	-22.0	-4.0	20.0	100	p=0.577
415			Week 10	21	-4.9	57.1	-67	-45.0	-17.0	14.0	172	p=0.536
			Week 12	21	-4.4	29.5	-44	-25.0	-17.0	16.0	70	p=0.215
			終了時	21	-4.4	29.5	-44	-25.0	-17.0	16.0	70	p=0.237
	MND-2119 1 g群	測定値	Week 0	22	322.2	64.0	240	275.0	310.0	329.0	484	
			Week 1	22	322.0	61.4	246	275.0	308.0	358.0	458	
			Week 2	22	338.0	66.6	248	290.0	321.0	392.0	533	
			Week 4	22	326.8	78.3	193	278.0	319.5	346.0	574	
			Week 6	21	321.0	66.2	181	290.0	314.0	338.0	502	
			Week 8	22	301.0	48.9	209	269.0	300.0	325.0	414	
			Week 10	21	303.9	50.8	214	275.0	299.0	321.0	414	
			Week 12	21	314.3	60.2	200	269.0	309.0	334.0	445	
			終了時	22	311.3	60.4	200	267.0	303.0	334.0	445	
		変化量[a]	Week 1	22	-0.2	43.6	-62	-28.0	1.0	14.0	157	
			Week 2	22	15.8	48.2	-130	-7.0	20.0	49.0	84	
			Week 4	22	4.5	44.8	-120	-6.0	3.5	19.0	90	
			Week 6	21	-1.8	40.1	-101	-20.0	10.0	18.0	80	
			Week 8	22	-21.2	46.2	-136	-42.0	-20.0	4.0	76	
			Week 10	21	-20.0	34.6	-117	-39.0	-15.0	8.0	25	
			Week 12	21	-9.6	44.9	-111	-33.0	-9.0	3.0	101	
			終了時	22	-11.0	44.3	-111	-39.0	-13.0	3.0	101	

付表 2.7.4- 15　血液凝固検査における各検査項目の要約統計量（H21 試験）（続き）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra検定)
フィブリノゲン (mg/dL)	MND-2119 2 g群	測定値	Week 0	21	322.0	54.3	184	281.0	334.0	359.0	403	
			Week 1	21	320.0	61.3	193	287.0	327.0	355.0	419	
			Week 2	21	319.5	53.5	212	275.0	329.0	359.0	419	
基準値			Week 4	21	311.2	62.7	220	267.0	306.0	363.0	451	
男性			Week 6	21	311.4	47.4	201	284.0	310.0	349.0	387	
下限			Week 8	21	306.1	52.0	216	264.0	321.0	341.0	387	
155			Week 10	21	300.5	59.9	176	272.0	306.0	325.0	419	
上限			Week 12	21	309.5	50.7	212	275.0	310.0	346.0	392	
415			終了時	21	309.5	50.7	212	275.0	310.0	346.0	392	
		変化量[a]	Week 1	21	-2.0	46.0	-88	-35.0	-3.0	23.0	105	
女性			Week 2	21	-2.5	32.8	-57	-27.0	-7.0	11.0	60	
下限			Week 4	21	-10.8	40.4	-80	-41.0	-21.0	14.0	69	
155			Week 6	21	-10.6	30.4	-65	-35.0	-9.0	16.0	33	
上限			Week 8	21	-15.9	28.1	-59	-36.0	-18.0	-3.0	53	
415			Week 10	21	-21.5	40.1	-93	-50.0	-13.0	-2.0	60	
			Week 12	21	-12.5	26.4	-62	-31.0	-14.0	3.0	36	
			終了時	21	-12.5	26.4	-62	-31.0	-14.0	3.0	36	
	MND-2119 4 g群	測定値	Week 0	21	313.8	54.9	218	290.0	303.0	323.0	519	
			Week 1	21	313.4	52.9	226	281.0	302.0	333.0	477	
			Week 2	21	319.9	73.3	181	287.0	310.0	333.0	527	
			Week 4	21	314.8	44.9	184	297.0	312.0	334.0	397	
			Week 6	21	301.5	38.2	238	272.0	309.0	333.0	377	
			Week 8	21	304.9	57.3	170	272.0	299.0	330.0	419	
			Week 10	21	289.5	46.7	176	262.0	284.0	317.0	387	
			Week 12	21	293.3	52.3	170	261.0	287.0	338.0	387	
			終了時	21	293.3	52.3	170	261.0	287.0	338.0	387	
		変化量[a]	Week 1	21	-0.4	30.5	-43	-25.0	-7.0	30.0	65	
			Week 2	21	6.0	71.6	-137	-27.0	-8.0	23.0	220	
			Week 4	21	1.0	47.1	-137	-20.0	2.0	22.0	90	
			Week 6	21	-12.3	51.2	-186	-30.0	-9.0	20.0	55	
			Week 8	21	-8.9	59.4	-160	-32.0	-14.0	18.0	122	
			Week 10	21	-24.3	43.6	-160	-42.0	-19.0	0.0	33	
			Week 12	21	-20.5	54.4	-165	-46.0	-23.0	9.0	103	
			終了時	21	-20.5	54.4	-165	-46.0	-23.0	9.0	103	

a：評価時の測定値 - Week 0の測定値

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.3.4.2.1 を改変