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

2.7.6 個々の試験のまとめ

持田製薬株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ....7
2.7.6.1 第 I 相単回投与試験（試験番号 MND2119N11）（資料番号 5.3.1.2.1、評価資料）....9
2.7.6.1.1 試験方法の概略....9
2.7.6.1.2 結果の要約....13
2.7.6.1.2.1 対象被験者....13
2.7.6.1.2.2 薬物動態....16
2.7.6.1.2.3 安全性....26
2.7.6.1.2.4 結論....28
2.7.6.1.3 付録....29
2.7.6.2 第 I 相単回・反復投与試験（試験番号 MND2119N12）
（資料番号 5.3.1.2.2、評価資料）....37
2.7.6.2.1 試験方法の概略....37
2.7.6.2.2 結果の要約....42
2.7.6.2.2.1 対象被験者....42
2.7.6.2.2.2 薬物動態....46
2.7.6.2.2.3 安全性....63
2.7.6.2.2.4 結論....80
2.7.6.2.3 付録....82
2.7.6.3 前期第 II 相試験（試験番号 MND2119H21）（資料番号 5.3.5.1.1、評価資料）....98
2.7.6.3.1 試験方法の概略....98
2.7.6.3.2 結果の要約....104
2.7.6.3.2.1 対象被験者....104
2.7.6.3.2.2 有効性....112
2.7.6.3.2.3 安全性....127
2.7.6.3.2.4 結論....134
2.7.6.3.3 付録....135
2.7.6.4 第 III 相試験（試験番号 MND2119H31）（資料番号 5.3.5.1.2、評価資料）....151
2.7.6.4.1 試験方法の概略....151
2.7.6.4.2 結果の要約....158
2.7.6.4.2.1 対象被験者....158
2.7.6.4.2.2 有効性....168
2.7.6.4.2.3 安全性....188
2.7.6.4.2.4 結論....200
2.7.6.4.3 付録....201
2.7.6.5 第 III 相長期投与試験（試験番号 MND2119H41）（資料番号 5.3.5.2.2、評価資料）
....224

2.7.6.5.1 試験方法の概略.....224
2.7.6.5.2 結果の要約.....230
2.7.6.5.2.1 対象被験者.....230
2.7.6.5.2.2 有効性.....243
2.7.6.5.2.3 安全性.....279
2.7.6.5.2.4 結論.....299
2.7.6.5.3 付録.....300

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
AA	Arachidonic acid	アラキドン酸
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）
ApoAI	Apolipoprotein AI	アポリポ蛋白 AI
ApoB	Apolipoprotein B	アポリポ蛋白 B
ApoCIII	Apolipoprotein CIII	アポリポ蛋白 CIII
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ARU	Aspirin reaction unit	アスピリン反応ユニット
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）
$AUC_{0-\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24hr}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours	投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-72hr}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 72 hours	投与後 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BIBD	Balanced incomplete block design	釣合い型不完備ブロック計画
BMI	Body mass index	体格指数
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
C_{24hr}	Plasma concentration after 24 hours	投与後 24 時間の血漿中濃度
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
$C_{ss,ave}$	Average plasma concentration at steady state	定常状態における平均血漿中濃度
$C_{ss,max}$	Maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
$C_{ss,min}$	Minimum plasma concentration at steady state	定常状態における最低血漿中濃度（トラフ値）
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
DAPT	Dual anti-platelet therapy	2 剤併用抗血小板療法
DHA	Docosahexaenoic acid	ドコサヘキサエン酸
DOAC	Direct oral anticoagulant	直接経口抗凝固薬
DPA	Docosapentaenoic acid	ドコサペンタエン酸

略号	英語表記	日本語表記
ECG	Electrocardiogram	心電図
EPA	Eicosapentaenoic acid	イコサペント酸
EPA-E	Ethyl icosapentate	イコサペント酸エチル
17,18-EpETE	17,18-Epoxyeicosatetraenoic acid	17,18-エポキシエイコサテトラエン酸
ESWL	Extracorporeal shock-wave lithotripsy	体外衝撃波砕石術
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
Glu	Glucose	グルコース
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
hCG	Human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
$HDL_{2,3}$-C	High density lipoprotein 2,3 cholesterol	高比重リポ蛋白 2,3 コレステロール
18-HEPE	18-Hydroxyeicosapentaenoic acid	18-ヒドロキシエイコサペンタエン酸
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
hs-CRP	High sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性蛋白
ISA	Intrinsic sympathomimetic activity	内因性交感神経刺激作用
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	Low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
LPL	Lipoprotein lipase	リポ蛋白リパーゼ
Lp-PLA_2	Lipoprotein-associated phospholipase A_2	リポタンパク質関連ホスホリパーゼ A_2
LSMean	Least squares mean	最小二乗平均
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球血色素量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球血色素濃度
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MDA-LDL	Malondialdehyde-modified low density lipoprotein	マロンジアルデヒド修飾低比重リポ蛋白（酸化 LDL）
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
MEPM	Meropenem	メロペネム
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
NASH	Nonalcoholic steatohepatitis	非アルコール性脂肪肝炎
non HDL-C	Non high density lipoprotein cholesterol	非高比重リポ蛋白コレステロール

略号	英語表記	日本語表記
PCSK9	Human proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9	ヒトプロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型
pH	Hydrogen ion concentration	水素イオン濃度
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PRU	$P2Y_{12}$ reaction unit	P2Y12 反応ユニット
PSA	Prostate-specific antigen	前立腺特異抗原
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
PTX3	Pentraxin 3	ペントラキシン 3
QTcB	Bazett's corrected QT interval	Bazett 補正法により補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia's corrected QT interval	Fridericia 補正法により補正した QT 間隔
RLP-C	Remnant like particles-cholesterol	レムナント様リポ蛋白-コレステロール
S.D.	Standard deviation	標準偏差
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	MedDRA の 5 階層構造の一つである器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half time	消失半減期
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TG	Triglyceride	トリグリセリド
T_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNFα	Tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子 α
VLDL-C	Very low density lipoprotein cholesterol	超低密度リポ蛋白コレステロール
VRT	Variance of residence time	体内滞留時間の分散
WBC	White blood cell count	白血球数

2.7.6 個々の試験のまとめ

MND-2119 に関する臨床試験一覧表を表 2.7.6-1 に示すとともに、個々の試験のまとめを以下に示した。

なお、MND-2119 には複数の製剤が存在する。MND2119N11 試験で使用した製剤では、12 ヵ月の安定性の評価において、25℃の保存条件では変化が認められなかったが、30℃の保存条件では物理的な安定性に課題が確認された。このため、物理的な安定性を改善した製剤を設計し、MND2119N12 試験以降の治験薬とした。したがって、MND2119N11 試験のみ旧製剤を使用している。

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

試験番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	治験デザイン	用法・用量 服薬期間	被験者数 （投与例数）	対象	試験の進行状況 報告書の種類
比較 BA 試験および生物学的同等性（BE）試験報告書							
MND2119N11	5.3.1.2.1	薬物動態 安全性	単一施設、 ランダム化、 非盲検、 実薬対照、 II 期 BIBD[a] 試験	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]	健康成人 男性	完了 完全な報告書
MND2119N12	5.3.1.2.2	薬物動態 安全性	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）	【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）	健康成人 男性	完了 完全な報告書
申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
MND2119H21	5.3.5.1.1	有効性 安全性	多施設共同、 ランダム化、 二重盲検、 プラセボ対照、	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：	85 例 （1 g 群 22 例、 他各群 21 例）	高 TG 血症患者[c]	完了 完全な報告書

試験番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	治験デザイン	用法・用量 服薬期間	被験者数 （投与例数）	対象	試験の進行状況 報告書の種類
			並行群間比較試験	1 日 1 回朝食直後に 12 週間経口投与			
MND2119H31	5.3.5.1.2	有効性 安全性	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	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）	高 TG 血症患者 [c]	完了 完全な報告書
非対照試験報告書							
MND2119H41	5.3.5.2.2	安全性 有効性	多施設共同、 ランダム化、 非盲検、 並行群間比較試験	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）	高 TG 血症患者 [c]	完了 完全な報告書

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

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

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

2.7.6.1 第 I 相単回投与試験（試験番号 MND2119N11）（資料番号 5.3.1.2.1、評価資料）

2.7.6.1.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	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 S を対照として用量ごと食事の有無ごとに検討する。
実施国・医療機関数	日本・1 医療機関
公表論文	なし
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日） ～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の追跡調査終了日）
開発のフェーズ	第 I 相
治験デザイン	単一施設、ランダム化、非盲検、II 期 BIBD 単回投与試験
被験者数（計画時）	36 例（1800 mg 投与例：24 例、3600 mg 投与例：12 例） ［設定根拠］ 実施順序を考慮し、製剤と食事の有無に対する 4 通りの条件に対する順列組み合わせをすべて満たす最少の例数は 12 例となる。過去の試験の経験から極端な値の血漿中 EPA 濃度を示す患者が存在することが知られていることから、既承認の用量である 1800 mg においては、より精度の高い推定を行うために最少の例数の倍の 24 例で実施することにした。
治験薬、用法・用量	［治験薬］ 試験製剤（以下、MND-2119）： 1 粒当たり日局イコサペント酸エチル約 50 mg を含有する球形の軟カプセルで、1 包中に日局イコサペント酸エチルとして 600 mg を含有 対照製剤（エパデール S600）（以下、エパデール S）： 1 粒当たり日局イコサペント酸エチル約 20 mg を含有する球形の軟カプセルで、1 包中に日局イコサペント酸エチルとして 600 mg を含有 ［用法］ (1) 食事なしの場合 EPA-E として、1800 mg または 3600 mg を朝空腹時に水 200 mL を用いて単回経口投与した。 (2) 食事ありの場合 EPA-E として、1800 mg または 3600 mg を朝食直後に水 200 mL を用いて単回経口投与した。 なお、治験薬を完全に飲み込むことが出来なかった場合には、必要に応じて水を増量した。 ※食事：投与前日から投与後 3 日の検査終了までの食事については、第 I 期と第 II 期とで同じメニューのものを摂取した。投与日の食事条件として、1 日分のエネルギー摂取量を 1540～1848 kcal、脂質含有量を 308～462 kcal、炭水化物含有量を 770～1109 kcal の範囲内とした。

項目	内容
	［用量］ (1) 1800 mg を投与する場合 MND-2119：3 包 エパデール S：3 包 (2) 3600 mg を投与する場合 MND-2119：6 包 エパデール S：6 包
組入れ基準	［選択基準］ (1) 男性 (2) 本治験への参加を文書により同意した者 (3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 40 歳以下の者 (4) スクリーニング検査時および入院日の体重が 55.0 kg 以上 77.0 kg 以下で、BMI[*1] が 18.5 以上 25.0 未満の者 [*1]：BMI の計算に用いる身長は、スクリーニング検査時の値を用いた。 ［除外基準］ (1) 出血している者または血管や内臓等に障害箇所を有し出血する可能性がある者 (2) スクリーニング検査時の血漿中 EPA 濃度が 10 μg/mL 以下または 60 μg/mL 以上の者 (3) 入院日またはその前日に医療用医薬品または一般用医薬品を使用した者 (4) 入院日またはその前日に飲酒した者、サプリメント[*2]（除外基準（5）に規定するものを除く）または過度のカフェイン[*3] を摂取した者 [*2]：サプリメントとは、ビタミン、ミネラル、ハーブ、アミノ酸、脂肪酸等の栄養素を 1 種類以上含むもので、錠剤、カプセル剤、粉末、液体等の通常の食品以外の形状のものを指す。 [*3]：コーヒー1 日 5 杯分に相当する量とする。 (5) 入院日前日に下記に該当するものを過剰に摂取した者 ・魚介類、海藻類 ・魚介類を原料とする食物（かまぼこ、ちくわ、さつまあげ、つみれ、はんぺん、魚肉ハム・ソーセージ等） ・EPA や DHA を含むと明示されている飲食物（サプリメント、健康食品、清涼飲料水、ガム等） (6) 尿中乱用薬物検査、感染症・ウイルス検査、アルコール検査（呼気）の結果が陽性の者 (7) 喫煙者（これまで合計 100 本以上または 6 ヶ月以上たばこを吸っている者で、過去 1 ヶ月間にたばこを吸っている者） (8) 薬剤アレルギーの既往歴、EPA-E に対して過敏症の既往のある者 (9) 治験参加に不適当と考えられる、心臓、肝臓、腎臓、肺、血液、消化管等に関する機能障害の疾患の既往歴のある者 (10) 第 I 期の入院日の前 12 週以内に献血をした者 (11) 第 I 期の入院日の前 16 週以内に他の治験薬の投与を受けた者 (12) その他、本治験の被験者として不適格であると治験責任（分担）医師

項目	内容
	に判断された者
治験参加期間	［第 I 期］（第 I 期入院からの日数） 前観察期 I：投与前日～投与日（1～2 日） 投与期 I：投与日～投与後 3 日（2～5 日） ［休薬期］（第 I 期入院からの日数） 投与後 3～12 日（5～14 日） ［第 II 期］（第 I 期入院からの日数） 前観察期 II：投与前日～投与日（15～16 日） 投与期 II：投与日～投与後 3 日（16～19 日）
評価項目	［薬物動態］ (1) 血漿中 EPA 濃度推移およびその薬物動態パラメータ（C_{max}、C_{24hr}、$AUC_{0\text{-}72hr}$、MRT、VRT、T_{max}、$t_{1/2}$） (2) 血漿中 DPA、DHA、AA 濃度推移および EPA/AA 比の推移 ［安全性］ 有害事象 臨床検査 血液学的検査（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数） 血液生化学的検査（総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST［GOT］、ALT［GPT］、Al-P、γ-GTP、LDH、CK［CPK］、TC、TG、BUN、クレアチニン、尿酸、ナトリウム、カリウム、クロール） 尿検査（定性）（蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン） バイタルサイン（座位収縮期／拡張期血圧、脈拍数、腋下体温） 標準 12 誘導心電図（心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔）
統計手法	［薬物動態］ 薬物動態解析対象集団は、以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団とした。 (1) 治験薬を投与された被験者 (2) 治験薬投与後、少なくとも 1 時点の血漿中 EPA 濃度データがある被験者 以下の薬物動態の解析を実施した。 主要エンドポイントの解析： (1) 血漿中 EPA 濃度について、用量ごと食事の有無ごとに、MND-2119 およびエパデール S 投与時の各測定時点の要約統計量を算出した。 また、用量ごと食事の有無ごとに、MND-2119 およびエパデール S 投与時の時間推移のプロットを作成した。 (2) 血漿中 EPA 濃度について、用量ごと食事の有無ごと製剤ごとに以下の薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。 C_{max}、C_{24hr}、$AUC_{0\text{-}72hr}$、MRT、VRT、T_{max}、$t_{1/2}$ (3) 血漿中 EPA 濃度の $AUC_{0\text{-}72hr}$ について、製剤と食事を要因とした交互作用項を含む 2 元配置分散分析を、用量ごとに行った。3 要因（製剤、食事、用量）の組み合わせ条件ごとの $AUC_{0\text{-}72hr}$ の点推定値および両側 95%信頼区間を算出し、以下を実施した。

項目	内容
	・用量ごと食事の有無ごとの、製剤間の $AUC_{0\text{-}72hr}$ の比較 ・用量ごと製剤ごとの、食事の有無間の $AUC_{0\text{-}72hr}$ の比較 また、用量ごとに以下の点推定値および両側 95%信頼区間を算出した。 ・食事の有無ごとの、MND-2119 の $AUC_{0\text{-}72hr}$ とエパデール S の $AUC_{0\text{-}72hr}$ の差 参考として、(3)で求めた組み合わせ条件ごとの $AUC_{0\text{-}72hr}$ の点推定値および両側 95%信頼区間を用いて、以下を実施した。 ・MND-2119 における食事の有無ごとの、用量間の $AUC_{0\text{-}72hr}$ の比較 その他のエンドポイントの解析： DPA、DHA、AA 濃度および EPA/AA 比について、組み合わせ条件ごとに各測定時点の要約統計量を算出した。また、用量ごと食事の有無ごとに製剤ごとの時間推移のプロットを作成した。 ［安全性］ 安全性解析対象集団は、以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団とした。 (1) 治験薬を投与された被験者 (2) 安全性の評価に関するデータがある被験者 以下の安全性の解析を実施した。 なお、有害事象の集計は MedDRA/J Ver.17.1 の基本語を用いて行った。 主要エンドポイントの解析： 治験薬投与開始後から第 II 期の投与後 3 日までの有害事象について、発現頻度の算出もしくは一覧表を作成した。 その他のエンドポイントの解析： 以下の項目について解析を実施した。副作用については、主要エンドポイントに準じた解析を行い、その他の項目については、各測定時点の要約統計量の算出または集計を行った。 (1) 副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象） (2) 臨床検査（各期の投与前日および投与後 1 日） (3) バイタルサイン（各期の投与前日から投与後 3 日まで連日） (4) 標準 12 誘導心電図（各期の投与前日および投与後 1 日）

2.7.6.1.2 結果の要約

2.7.6.1.2.1 対象被験者

2.7.6.1.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1-1 に示した。

第 I 期および第 II 期に治験薬を投与された被験者はぞれぞれ 36 例であり、1800 mg 投与例は 24 例、3600 mg 投与例は 12 例であった。

MND-2119 およびエパデール S 投与例は、第 I 期および第 II 期において 1800 mg 投与例でそれぞれ 12 例、3600 mg 投与例でそれぞれ 6 例であった。

第 I 期、第 II 期および休薬期で治験を中止した被験者はなく、治験薬を投与されたすべての被験者が治験を完了した。

図 2.7.6.1-1 被験者の内訳

解析対象：治験薬を投与された被験者

第Ⅰ期に治験薬を投与された被験者		36 例
用量	製剤	-
1800 mg	MND-2119	12 例
	エパデール S	12 例
3600 mg	MND-2119	6 例
	エパデール S	6 例

第Ⅰ期を完了した被験者		36 例
用量	製剤	-
1800 mg	MND-2119	12 例
	エパデール S	12 例
3600 mg	MND-2119	6 例
	エパデール S	6 例

第Ⅰ期に中止した被験者		0 例
用量	製剤	-
1800 mg	MND-2119	0 例
	エパデール S	0 例
3600 mg	MND-2119	0 例
	エパデール S	0 例

第Ⅱ期に治験薬を投与された被験者		36 例
用量	製剤	-
1800 mg	MND-2119	12 例
	エパデール S	12 例
3600 mg	MND-2119	6 例
	エパデール S	6 例

休薬期に中止した被験者	0 例
第Ⅱ期で治験薬を投与される前に中止した被験者	0 例

第Ⅱ期を完了した被験者		36 例
用量	製剤	-
1800 mg	MND-2119	12 例
	エパデール S	12 例
3600 mg	MND-2119	6 例
	エパデール S	6 例

第Ⅱ期に中止した被験者		0 例
用量	製剤	-
1800 mg	MND-2119	0 例
	エパデール S	0 例
3600 mg	MND-2119	0 例
	エパデール S	0 例

Source：資料番号 5.3.1.2.1 図 10.1.1

2.7.6.1.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱は認められなかった。

2.7.6.1.2.1.3 解析したデータセット（解析対象集団）

治験薬を投与された 36 例全例が、薬物動態解析対象集団および安全性解析対象集団として採用され、解析対象除外例はなかった。

用量間の比較においては、表 2.7.6.1-2 に示した試験条件（イ、ロ、ハ、ニ）に該当する 48 例（延べ例数）を 1800 mg 投与例、試験条件（ホ、ヘ、ト、チ）に該当する 24 例（延べ例数）を 3600 mg 投与例とした。

製剤間の比較においては、表 2.7.6.1-2 に示した試験条件（イ、ロ、ホ、ヘ）に該当する 36 例（延べ例数）を MND-2119 投与例、試験条件（ハ、ニ、ト、チ）に該当する 36 例（延べ例数）をエパデール S 投与例とした。

食事の有無の比較においては、表 2.7.6.1-2 に示した試験条件（イ、ハ、ホ、ト）に該当する 36 例（延べ例数）を食事なし例、試験条件（ロ、ニ、ヘ、チ）に該当する 36 例（延べ例数）を食事あり例とした。

表 2.7.6.1-2 被験者ごとの試験パターン

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

2.7.6.1.2.1.4 人口統計学的および他の基準値の特性

治験薬を投与された被験者における人口統計学的変数および他の基準値の特性を表 2.7.6.1-3 に示した。

表 2.7.6.1-3　人口統計学的変数および他の基準値の特性

解析対象：治験薬を投与された被験者

項目	分類	用量		全体
		1800 mg	3600 mg	
		例数 24	例数 12	例数 36
年齢 (歳)	平均値	25.7	27.8	26.4
	標準偏差	4.7	5.3	4.9
	最小値	20	21	20
	中央値	25.0	28.5	25.5
	最大値	34	36	36
身長 (cm)	平均値	173.12	172.37	172.87
	標準偏差	5.00	3.32	4.48
	最小値	163.8	166.5	163.8
	中央値	174.70	173.15	173.20
	最大値	182.3	177.3	182.3
体重 (kg)	平均値	62.28	66.73	63.76
	標準偏差	4.60	6.89	5.78
	最小値	56.4	55.2	55.2
	中央値	61.80	69.00	62.80
	最大値	75.1	75.4	75.4
BMI (kg/m^2)	平均値	20.78	22.44	21.33
	標準偏差	1.13	1.97	1.64
	最小値	18.9	18.7	18.7
	中央値	20.73	23.06	20.97
	最大値	22.6	24.7	24.7

Source：資料番号 5.3.1.2.1 表 11.2.1

2.7.6.1.2.2　薬物動態

薬物動態解析対象集団から得られた各被験者の血漿中 EPA 濃度から、各期の治験薬投与前の血漿中 EPA 濃度を減じた値を血漿中 EPA 濃度（計算値）として用いた。なお、計算値が負の値となった場合は、0 に置き換えた。

2.7.6.1.2.2.1　血漿中 EPA 濃度

2.7.6.1.2.2.1.1　血漿中 EPA 濃度の推移

MND-2119 およびエパデール S 投与例における用量別、食事の有無別の血漿中 EPA 濃度（計算値）の平均値の推移を図 2.7.6.1-2 に示した。

MND-2119 1800 mg 投与例における血漿中 EPA 濃度（計算値）（平均値 ± 標準偏差）は、食事なしおよび食事ありの条件で、それぞれ投与 5 時間後および 3 時間後に最高値（58.26 ± 21.15 μg/mL、103.63 ± 44.94 μg/mL）に達した。エパデール S 1800 mg 投与例では、それぞれ投与 12 時間後および 8 時間後に最高値（3.02 ± 4.13 μg/mL、24.93 ± 14.88 μg/mL）に達した。

MND-2119 3600 mg 投与例における血漿中 EPA 濃度（計算値）（平均値 ± 標準偏差）は、食事なしおよび食事ありの条件で、いずれも投与 5 時間後に最高値（159.62 ± 94.76 μg/mL、

161.13 ± 54.30 μg/mL）に達した。エパデール S 3600 mg 投与例では、それぞれ投与 6 時間後および 7 時間後に最高値（2.42 ± 3.02 μg/mL、45.72 ± 29.10 μg/mL）に達した。

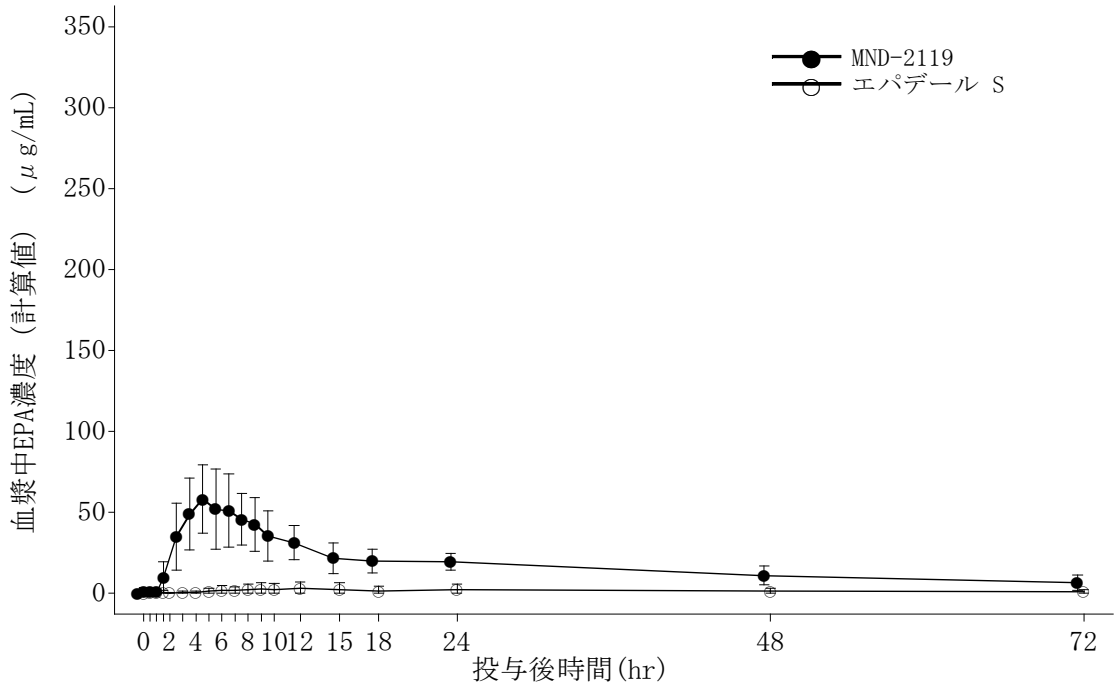
同一用量、同一の食事の条件下で、MND-2119 投与例における血漿中 EPA 濃度（計算値）は、エパデール S 投与例に比し、高値で推移した。

なお、血漿中 EPA 濃度（計算値）の個別推移は、被験者ごとの変動が大きかった。

図 2.7.6.1-2 血漿中 EPA 濃度（計算値）の推移

解析対象：薬物動態解析対象

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



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

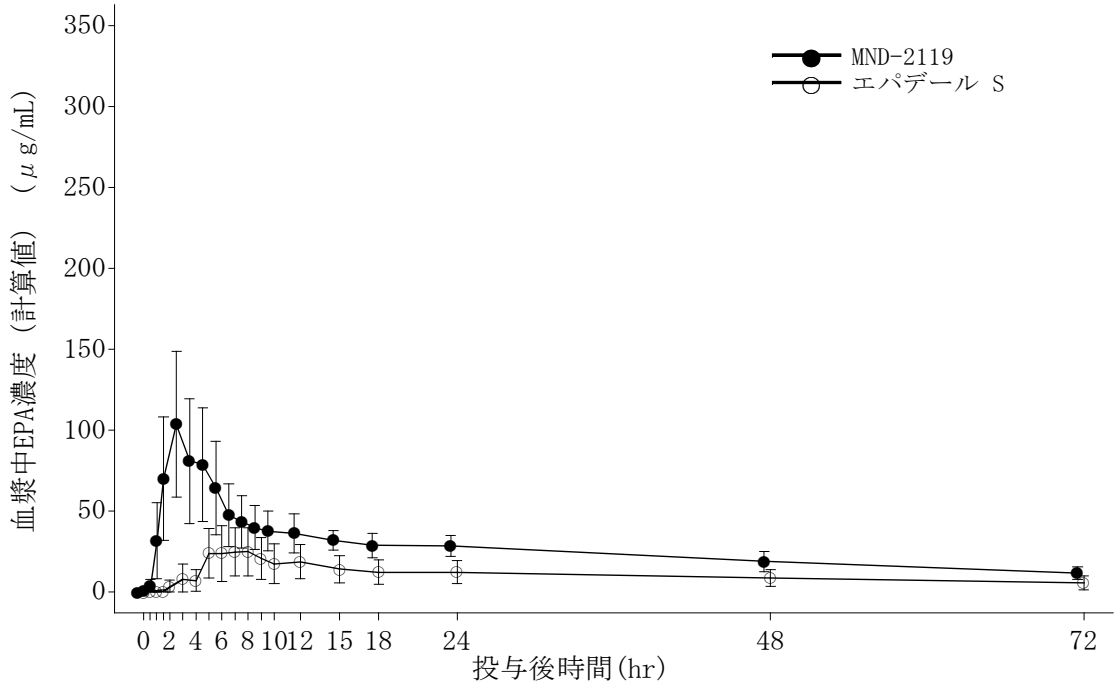
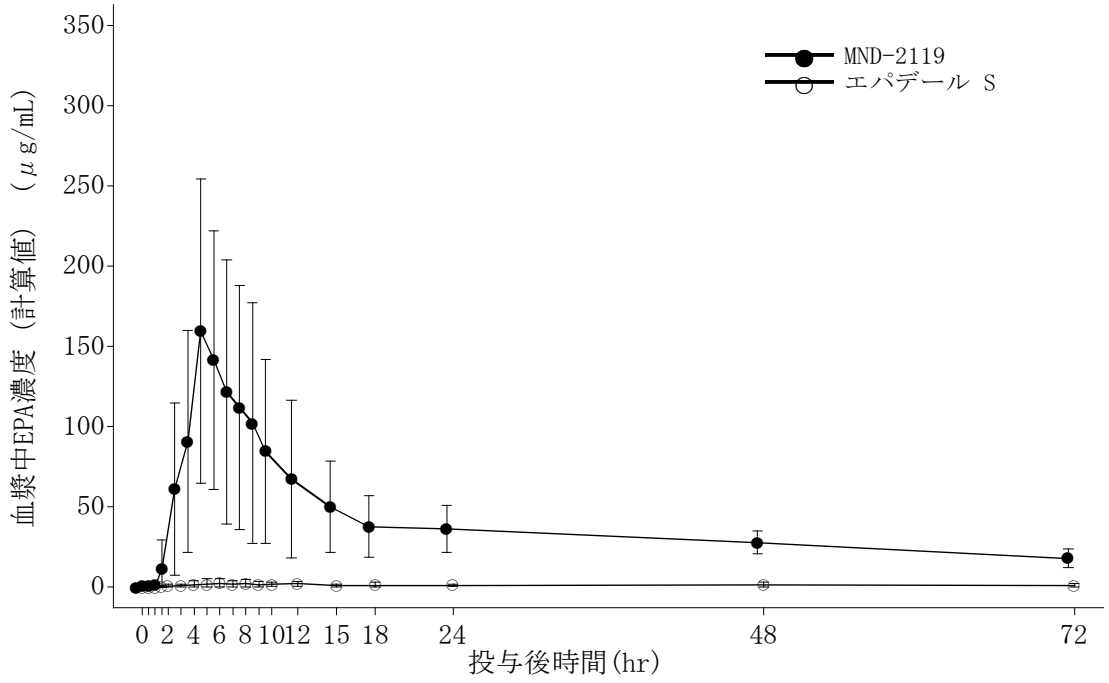


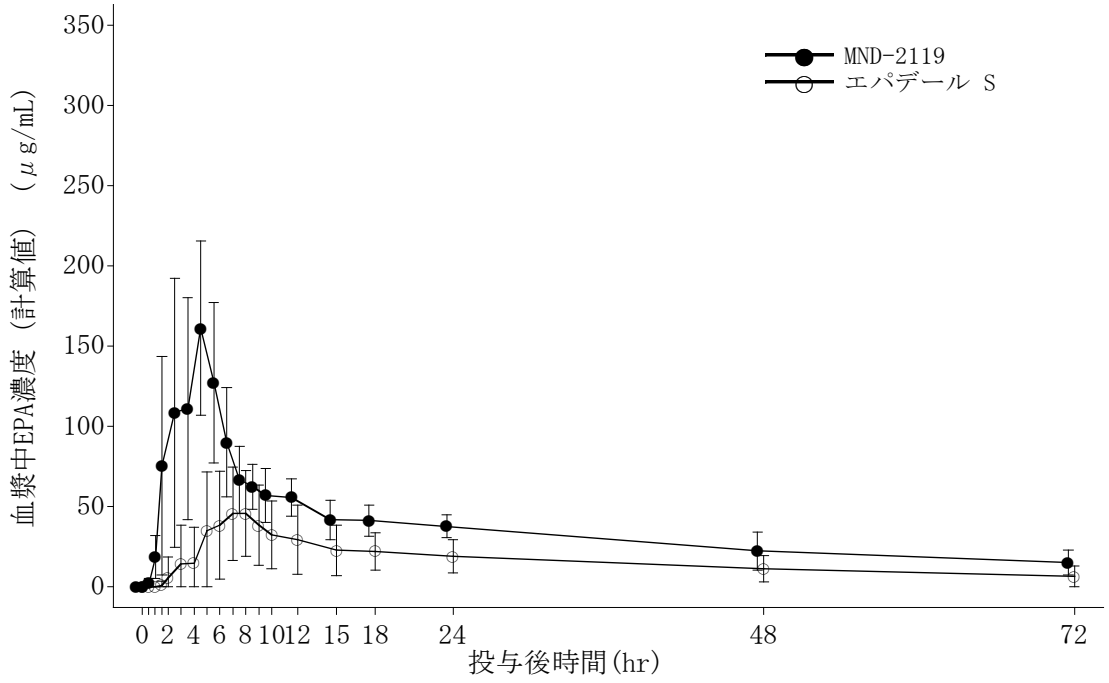
図 2.7.6.1-2 血漿中 EPA 濃度（計算値）の推移（続き）

解析対象：薬物動態解析対象

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



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



Source：資料番号 5.3.1.2.1 図 11.4.1

2.7.6.1.2.2.1.2 血漿中 EPA 濃度（計算値）の薬物動態パラメータの要約統計量

MND-2119 およびエパデール S 投与例における血漿中 EPA 濃度（計算値）の薬物動態パラメータ（C_{max}、C_{24hr}、$AUC_{0\text{-}72hr}$、MRT、VRT、T_{max}、$t_{1/2}$）の要約統計量を表 2.7.6.1-4 に示した。

同一用量、同一の食事の条件下における製剤間（MND-2119、エパデール S）の薬物動態パラメータの比較では、いずれの条件においても、MND-2119 投与例の C_{max}、C_{24hr}、$AUC_{0\text{-}72hr}$ はエパデール S 投与例に比し、高値を示した。また、MND-2119 投与例の T_{max} はエパデール S 投与例に比し早くなり、$t_{1/2}$ は製剤間に一定の傾向はみられなかった。

同一製剤、同一の食事の条件下における用量間（1800 mg、3600 mg）の薬物動態パラメータの比較では、MND-2119 投与例においては、いずれの食事条件においても 3600 mg 投与例の C_{max}、C_{24hr}、$AUC_{0\text{-}72hr}$ は 1800 mg 投与例に比し、高値を示した。ただし、これらのパラメータの用量間の差は、食事なしの条件の方が、食事ありの条件に比し大きかった。一方、エパデール S 投与例においては、食事ありの条件では、3600 mg 投与例の C_{max}、C_{24hr}、$AUC_{0\text{-}72hr}$ は、1800 mg 投与例に比し、高値を示したが、食事なしの条件では、用量依存的な薬物動態パラメータの変化はほとんどみられなかった。

同一製剤、同一用量における食事の条件間（食事あり、食事なし）の薬物動態パラメータの比較では、MND-2119 投与例においては、1800 mg 投与例では、食事ありの条件の C_{max}、C_{24hr}、$AUC_{0\text{-}72hr}$ は食事なしの条件に比し、高値を示したが、3600 mg 投与例では、食事の有無による大きな違いはみられなかった。エパデール S 投与例においては、いずれの用量においても、食事ありの条件の C_{max}、C_{24hr}、$AUC_{0\text{-}72hr}$ は食事なしの条件に比し、高値を示した。また、エパデール S が食事の影響を大きく受け、食事なしの条件ではほとんど吸収されないのに対し、MND-2119 は食事なしの条件でもエパデール S の食事ありの条件よりも C_{max}、C_{24hr}、$AUC_{0\text{-}72hr}$ で高値を示した。

表 2.7.6.1-4 血漿中 EPA 濃度（計算値）の薬物動態パラメータの要約統計量

解析対象：薬物動態解析対象

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

Source：資料番号 5.3.1.2.1 表 11.4.1

2.7.6.1.2.2.1.3 血漿中 EPA 濃度（計算値）の 3 要因の組み合わせ条件ごとの薬物動態パラメータの推定値（$AUC_{0\text{-}72hr}$）

血漿中 EPA 濃度（計算値）の $AUC_{0\text{-}72hr}$、C_{max} および C_{24hr} について、製剤と食事の有無を要因とした交互作用項を含む用量ごとの 2 元配置分散分析、3 要因（製剤、食事、用量）の組み合わせ条件ごとの各薬物動態パラメータの点推定値および両側 95%信頼区間を表 2.7.6.1-5、表 2.7.6.1-6 および表 2.7.6.1-7 に示した。

製剤（MND-2119、エパデール S）による薬物動態パラメータへの影響は、1800 mg および 3600 mg 投与例ともに $AUC_{0\text{-}72hr}$、C_{max} および C_{24hr} に対して有意であった（いずれも $p<0.001$）。食事（食事あり、食事なし）による薬物動態パラメータへの影響は、1800 mg 投与では、$AUC_{0\text{-}72hr}$、C_{max} および C_{24hr} に対して有意であった（いずれも $p<0.001$）。3600 mg 投与では、C_{24hr} に対して有意であった（$p=0.042$）。

同一用量、同一の食事の条件下における製剤間の $AUC_{0\text{-}72hr}$ の比較では、いずれの条件においても、MND-2119 は、エパデール S を上回っていた。

同一用量、同一製剤における食事の条件間の $AUC_{0\text{-}72hr}$ の比較では、1800 mg 投与例においては、いずれの製剤においても食事ありの条件に比し、食事なしの条件で上回った。3600 mg 投与例においては、いずれの製剤においても食事ありと食事なしの条件の両側 95%信頼区間が重複していることから食事の有無による差はなく、MND-2119 においては点推定値は同程度であった。

食事の有無にかかわらず、MND-2119 とエパデール S の $AUC_{0\text{-}72hr}$ には差があり、いずれの用量においても MND-2119 の $AUC_{0\text{-}72hr}$ がエパデール S の $AUC_{0\text{-}72hr}$ を上回っていた。

表 2.7.6.1-5 血漿中 EPA 濃度（計算値）の 3 要因の組み合わせ条件ごとの薬物動態パラメータの推定値（$AUC_{0\text{-}72hr}$）

解析対象：薬物動態解析対象

薬物動態パラメータ($AUC_{0\text{-}72hr}$)に対する分散分析表

用量	固定効果	自由度	平方和	平均平方	F値	p値[a]
1800 mg	製剤	1	11514330.70	11514330.70	137.80	<0.001
	食事	1	2758973.91	2758973.91	33.02	<0.001
	製剤×食事	1	4508.94	4508.94	0.05	0.819
	時期	1	67396.91	67396.91	0.81	0.380
	被験者	23	4630215.52	201313.72	2.41	0.026
	誤差	20	1671120.36	83556.02	--	--
	総変動	47	27676639.45	--	--	--
3600 mg	製剤	1	16656092.33	16656092.33	56.12	<0.001
	食事	1	247232.70	247232.70	0.83	0.392
	製剤×食事	1	417741.64	417741.64	1.41	0.274
	時期	1	165086.55	165086.55	0.56	0.480
	被験者	11	9042661.24	822060.11	2.77	0.093
	誤差	7	2077423.22	296774.75	--	--
	総変動	22	38536547.04	--	--	--

a：製剤、食事、製剤と食事の交互作用項、時期、被験者を固定効果とした分散分析

薬物動態パラメータ($AUC_{0\text{-}72hr}$)の点推定値およびその両側信頼区間

用量	食事	製剤	点推定値	両側95%信頼区間	
				下限値	上限値
1800 mg	なし	MND-2119	1339.21	1135.11	1543.32
		エパデール S	115.77	-88.34	319.87
	あり	MND-2119	1902.73	1698.63	2106.84
		エパデール S	726.77	522.66	930.87
3600 mg	なし	MND-2119	2835.73	2191.64	3479.82
		エパデール S	259.89	-460.23	980.00
	あり	MND-2119	2732.19	2108.55	3355.82
		エパデール S	860.66	237.02	1484.30

薬物動態パラメータ($AUC_{0\text{-}72hr}$)のMND-2119とエパデールSの差の点推定値およびその両側信頼区間

用量	食事	点推定値	両側95%信頼区間	
			下限値	上限値
1800 mg	なし	1223.45	921.96	1524.93
	あり	1175.96	874.48	1477.45
3600 mg	なし	2575.85	1507.75	3643.95
	あり	1871.53	960.65	2782.40

Source：資料番号 5.3.1.2.1 表 11.4.2 を改変

表 2.7.6.1-6 血漿中 EPA 濃度（計算値）の 3 要因の組み合わせ条件ごとの薬物動態パラメータの推定値（C_{max}）

解析対象：薬物動態解析対象

薬物動態パラメータ(C_{max})に対する分散分析表

用量	固定効果	自由度	平方和	平均平方	F値	p値[a]
1800 mg	製剤	1	38941.43	38941.43	113.81	<0.001
	食事	1	8372.18	8372.18	24.47	<0.001
	製剤×食事	1	980.14	980.14	2.86	0.106
	時期	1	180.96	180.96	0.53	0.475
	被験者	23	16388.08	712.53	2.08	0.051
	誤差	20	6842.95	342.15	--	--
	総変動	47	99760.85	--	--	--
3600 mg	製剤	1	97141.31	97141.31	44.30	<0.001
	食事	1	2654.83	2654.83	1.21	0.303
	製剤×食事	1	1387.56	1387.56	0.63	0.449
	時期	1	177.13	177.13	0.08	0.783
	被験者	11	48912.53	4446.59	2.03	0.162
	誤差	8	17541.79	2192.72	--	--
	総変動	23	209530.56	--	--	--

a：製剤、食事、製剤と食事の交互作用項、時期、被験者を固定効果とした分散分析

薬物動態パラメータ(C_{max})の点推定値およびその両側信頼区間

用量	食事	製剤	点推定値	両側95%信頼区間	
				下限値	上限値
1800 mg	なし	MND-2119	66.21	53.15	79.27
		エパデール S	7.51	-5.55	20.57
	あり	MND-2119	109.63	96.57	122.69
		エパデール S	28.79	15.73	41.85
3600 mg	なし	MND-2119	178.84	127.15	230.53
		エパデール S	4.38	-47.31	56.07
	あり	MND-2119	185.98	134.29	237.67
		エパデール S	48.77	-2.93	100.46

薬物動態パラメータ(C_{max})のMND-2119とエパデールSの差の点推定値およびその両側信頼区間

用量	食事	点推定値	両側95%信頼区間	
			下限値	上限値
1800 mg	なし	58.70	39.41	77.99
	あり	80.84	61.55	100.13
3600 mg	なし	174.46	98.11	250.82
	あり	137.21	60.86	213.57

Source：資料番号 5.3.1.2.1 表 14.2.7 を改変

表 2.7.6.1-7 血漿中 EPA 濃度（計算値）の 3 要因の組み合わせ条件ごとの薬物動態パラメータの推定値（C_{24hr}）

解析対象：薬物動態解析対象

薬物動態パラメータ(C_{24hr})に対する分散分析表

用量	固定効果	自由度	平方和	平均平方	F値	p値[a]
1800 mg	製剤	1	2471.05	2471.05	100.62	<0.001
	食事	1	575.45	575.45	23.43	<0.001
	製剤×食事	1	7.32	7.32	0.30	0.591
	時期	1	87.21	87.21	3.55	0.074
	被験者	23	826.61	35.94	1.46	0.197
	誤差	20	491.14	24.56	--	--
	総変動	47	5825.52	--	--	--
3600 mg	製剤	1	2889.06	2889.06	77.35	<0.001
	食事	1	217.56	217.56	5.82	0.042
	製剤×食事	1	54.76	54.76	1.47	0.261
	時期	1	64.68	64.68	1.73	0.225
	被験者	11	1482.73	134.79	3.61	0.040
	誤差	8	298.81	37.35	--	--
	総変動	23	7173.92	--	--	--

a：製剤、食事、製剤と食事の交互作用項、時期、被験者を固定効果とした分散分析

薬物動態パラメータ(C_{24hr})の点推定値およびその両側信頼区間

用量	食事	製剤	点推定値	両側95%信頼区間	
				下限値	上限値
1800 mg	なし	MND-2119	20.75	17.25	24.25
		エパデール S	2.22	-1.28	5.72
	あり	MND-2119	28.27	24.77	31.77
		エパデール S	11.65	8.16	15.15
3600 mg	なし	MND-2119	35.21	28.46	41.96
		エパデール S	4.63	-2.11	11.38
	あり	MND-2119	38.88	32.14	45.63
		エパデール S	15.71	8.96	22.46

薬物動態パラメータ(C_{24hr})のMND-2119とエパデールSの差の点推定値およびその両側信頼区間

用量	食事	点推定値	両側95%信頼区間	
			下限値	上限値
1800 mg	なし	18.53	13.36	23.70
	あり	16.62	11.45	21.79
3600 mg	なし	30.58	20.61	40.54
	あり	23.18	13.21	33.14

Source：資料番号 5.3.1.2.1 表 14.2.8 を改変

2.7.6.1.2.2.2 血漿中 DPA、DHA、AA 濃度および EPA/AA 比

2.7.6.1.2.2.2.1 血漿中 DPA、DHA、AA 濃度および EPA/AA 比の推移

血漿中 DPA、DHA、AA 濃度および EPA/AA 比の推移を、それぞれ付図 2.7.6.1-1、付図 2.7.6.1-2、付図 2.7.6.1-3 および付図 2.7.6.1-4 に示した。

血漿中 DPA、DHA、AA 濃度の推移について、製剤および食事の有無に関わらず治験薬投与後に多少の変動はあるものの、血漿中の EPA 濃度の推移との関連性について明確な傾向は認められなかった。

血漿中 EPA/AA 比の推移について、製剤および食事の有無に関わらず治験薬投与後に血漿中 EPA 濃度の上昇に伴い上昇し、時間経過に伴い血漿中 EPA 濃度と同様に低下した。

2.7.6.1.2.3 安全性

2.7.6.1.2.3.1 有害事象の簡潔な要約

第 I 期の治験薬投与後から第 II 期の投与後 3 日の検査終了までに認められた各用量、薬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 2.7.6.1-8 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 S 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 S 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 S 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 S 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 2.7.6.1-8 各用量、薬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

	食事	1800 mg 評価例数[a]	1800 mg MND-2119 発現例数[b]	1800 mg MND-2119 発現率 (%)	1800 mg エパデールS 発現例数[b]	1800 mg エパデールS 発現率 (%)	3600 mg 評価例数[a]	3600 mg MND-2119 発現例数[b]	3600 mg MND-2119 発現率 (%)	3600 mg エパデールS 発現例数[b]	3600 mg エパデールS 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

2.7.6.1.2.3.2 比較的よくみられる有害事象

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 2.7.6.1-9 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。これらの各薬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。

表 2.7.6.1-9 いずれかの用量で延べ 2 例以上に認められた有害事象

PT(基本語)		1800 mg					3600 mg				
		評価例数[a]	MND-2119		エパデールS		評価例数[a]	MND-2119		エパデールS	
	食事		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(%)
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.17.1
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

2.7.6.1.2.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡例および重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.2.3.4 重要な有害事象

本治験の重要な有害事象とは、重篤な有害事象以外で、(1) 著しい血液学的異常および臨床検査の検査値異常、(2) 治験薬の投与中止、(3) 重要な併用治療の追加に至ったすべての有害事象とし、医学専門家の助言を得た上で特定した。

重要な有害事象は、MND-2119 1800 mg 投与例に 2 例、MND-2119 3600 mg 投与例に 1 例認められ、いずれも著しい血液学的異常および他の臨床検査値異常に該当した。

MND-2119 1800 mg 投与例の 2 例（同一被験者に第 I 期および第 II 期それぞれで発現）は、いずれも血中ビリルビン増加であった。MND-2119 3600 mg 投与例の 1 例は血中尿酸増加であった。重症度はいずれも軽度で、無処置にて回復した。治験薬との因果関係はいずれも否定できないと判断された。

2.7.6.1.2.3.5 臨床検査値

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後 1 日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、臨床的に大きく変化した検査項目はなかった。

2.7.6.1.2.3.6 バイタルサイン、身体所見および心電図

体温、座位血圧、脈拍数に臨床的に意義のある異常所見は認められなかった。

標準 12 誘導心電図は、MND-2119、エパデール S いずれの投与例においても、QTcB、QTcF 間隔は最大値でも 450 msec 以下であり、また、投与前日からの変化量については、最大値でも 30 msec 以下であった。

2.7.6.1.2.4 結論

MND-2119 投与例の血漿中 EPA 濃度（計算値）は、同一用量、同一の食事の条件下でエパデール S 投与例に比し、高値で推移した。MND-2119 1800 mg 投与例は、食事の影響は受けるものの、3600 mg 投与例では食事の影響はほとんどみられなかった。これより、MND-2119 はエパデール S と異なる製剤的な特徴が示唆された。

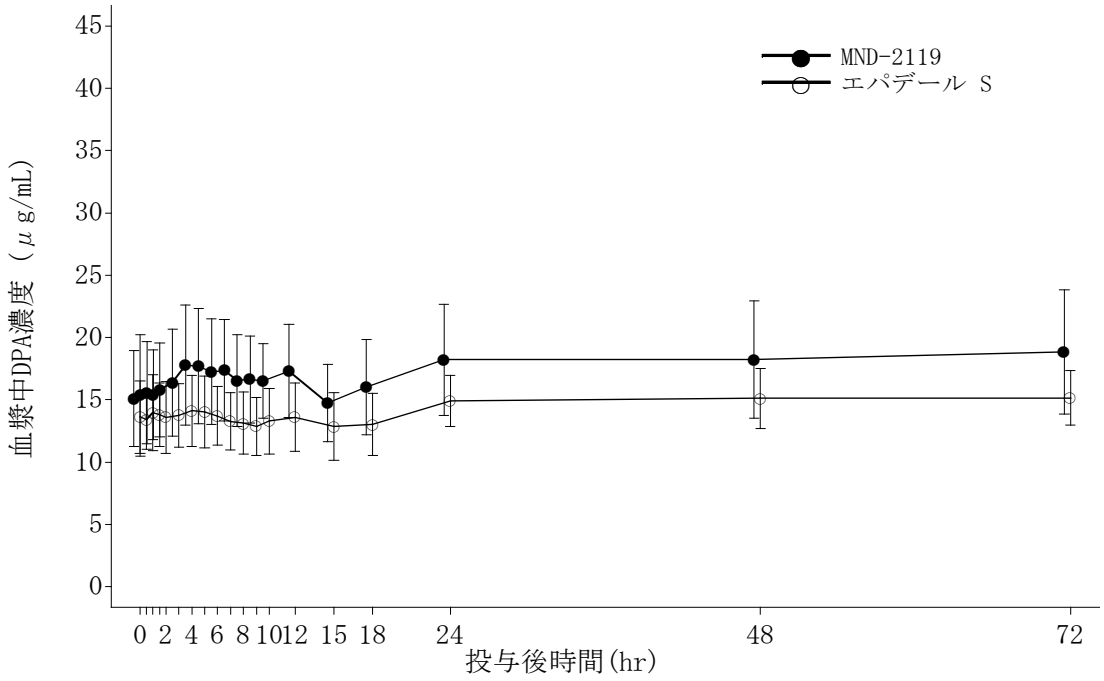
1800 mg または 3600 mg のいずれの用量においても、忍容性は良好であり、MND-2119 とエパデール S の安全性は大きく異ならなかった。また、食事の有無により、有害事象の発現状況は大きく異ならなかった。

2.7.6.1.3 付録

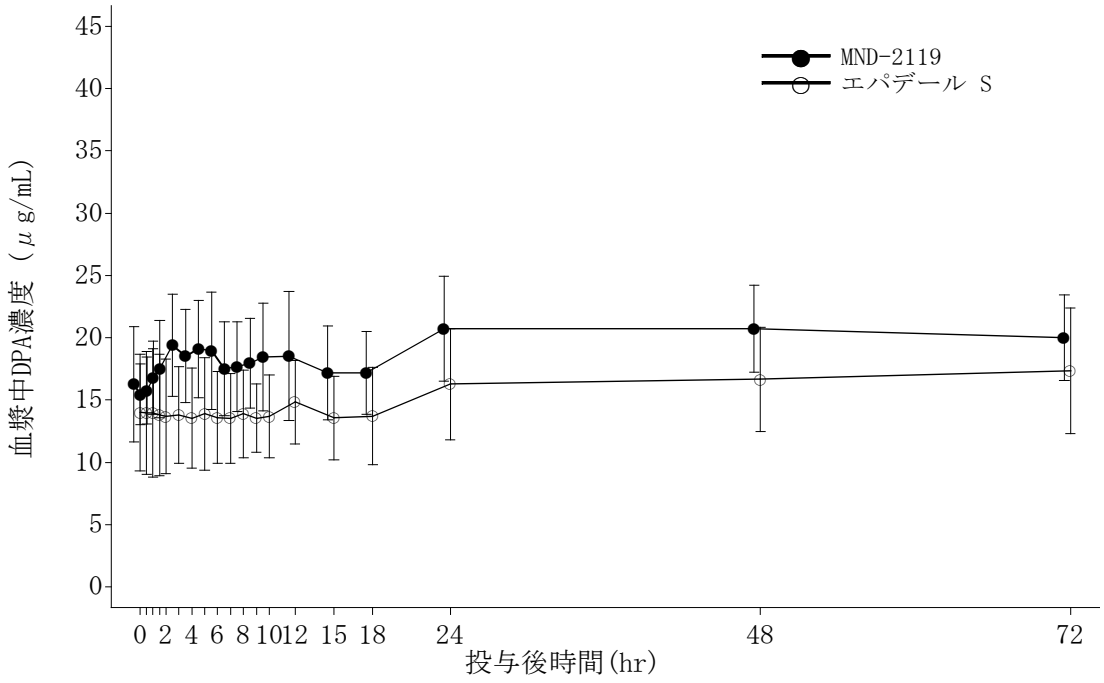
付図 2.7.6.1-1 血漿中 DPA 濃度の推移

解析対象：薬物動態解析対象

血漿中DPA濃度-時間グラフ
用量：1800 mg、食事：なし
MEAN±S.D.表示



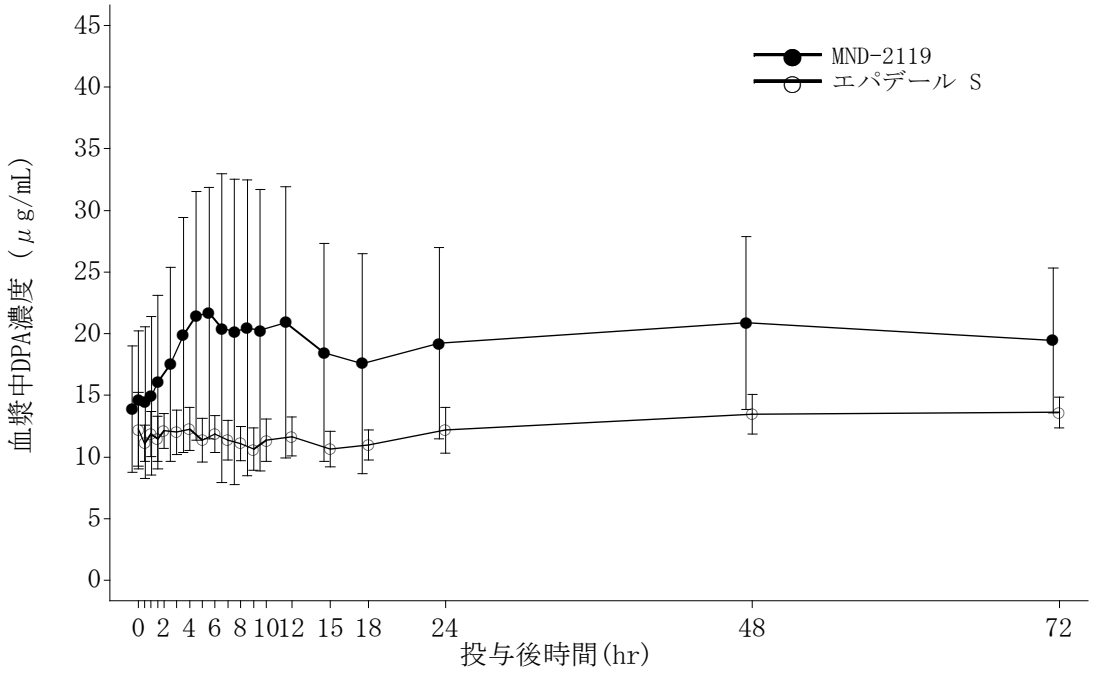
血漿中DPA濃度-時間グラフ
用量：1800 mg、食事：あり
MEAN±S.D.表示



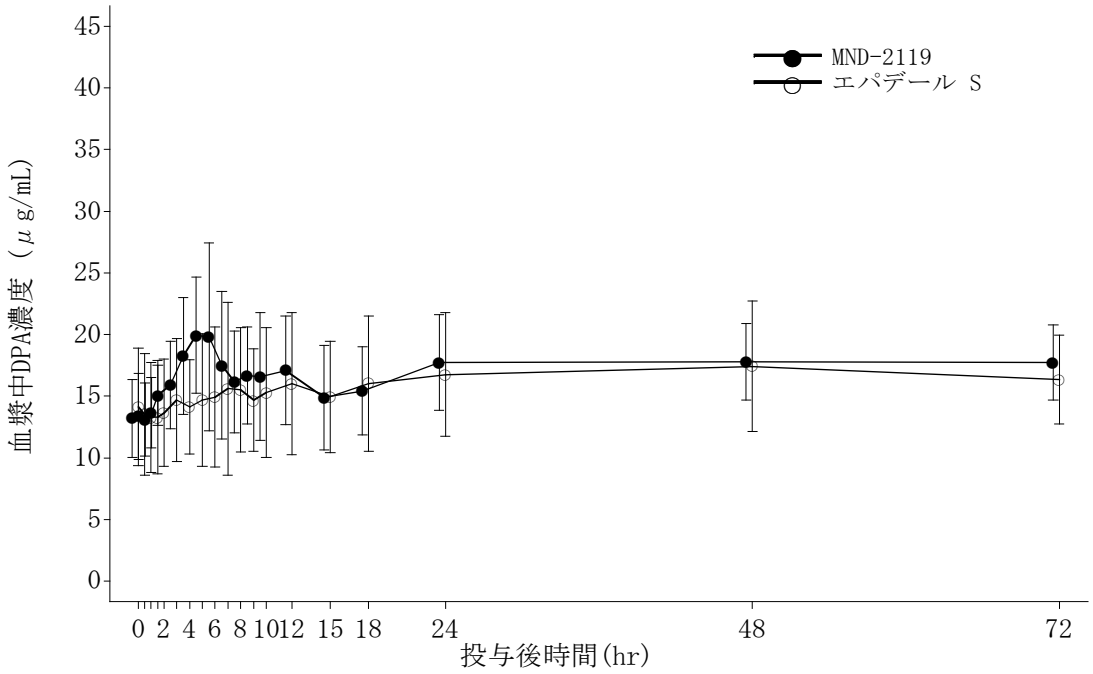
付図 2.7.6.1-1 血漿中 DPA 濃度の推移（続き）

解析対象：薬物動態解析対象

血漿中DPA濃度-時間グラフ
用量：3600 mg、食事：なし
MEAN±S.D.表示



血漿中DPA濃度-時間グラフ
用量：3600 mg、食事：あり
MEAN±S.D.表示

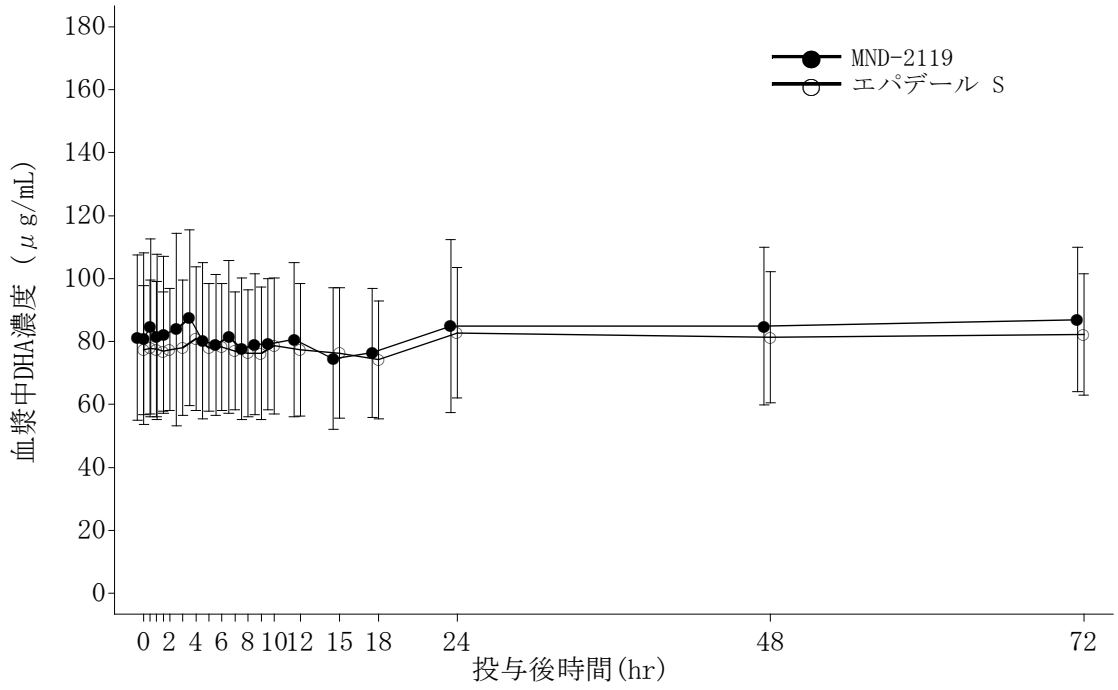


Source：資料番号 5.3.1.2.1 図 14.2.4

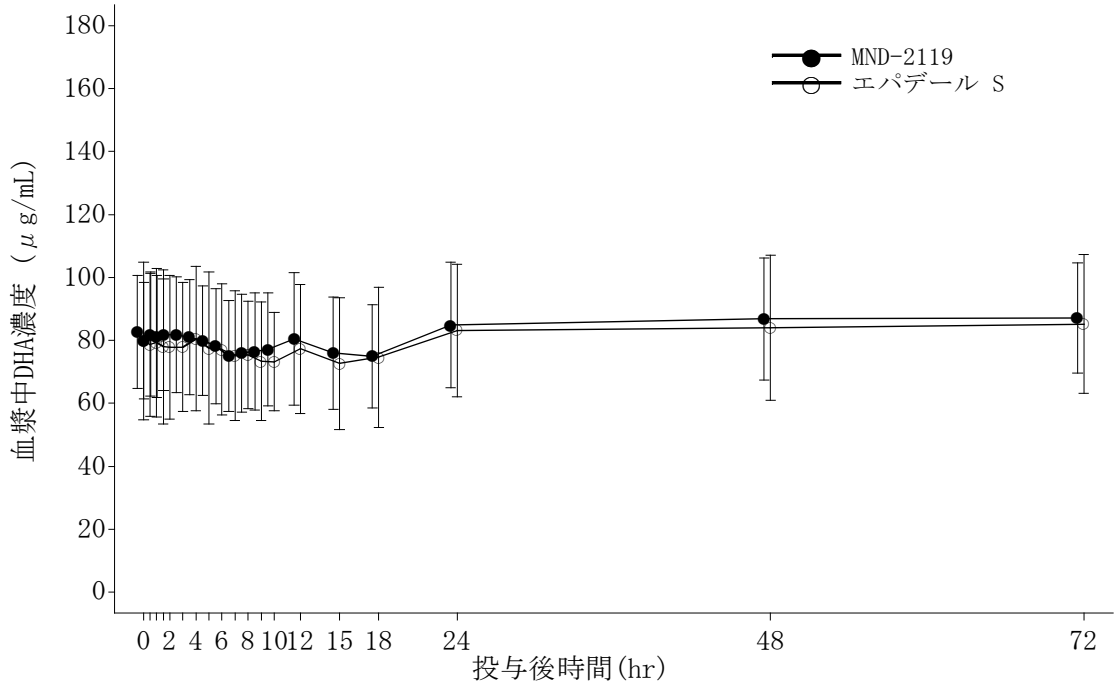
付図 2.7.6.1-2 血漿中 DHA 濃度の推移

解析対象：薬物動態解析対象

血漿中DHA濃度-時間グラフ
用量：1800 mg、食事：なし
MEAN±S.D.表示



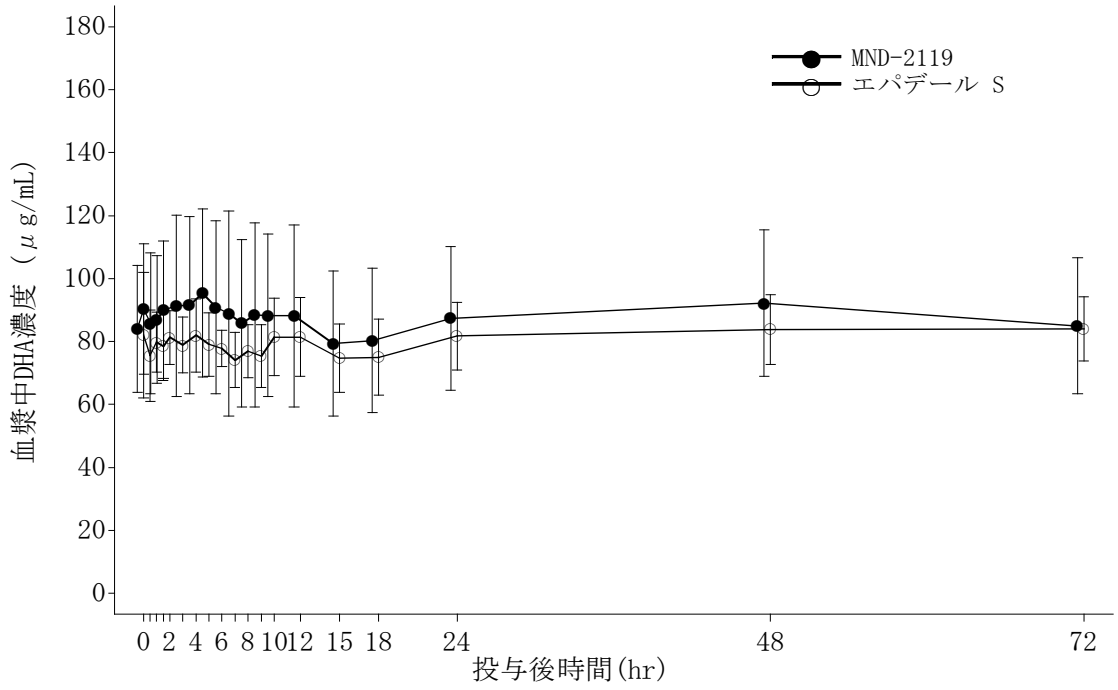
血漿中DHA濃度-時間グラフ
用量：1800 mg、食事：あり
MEAN±S.D.表示



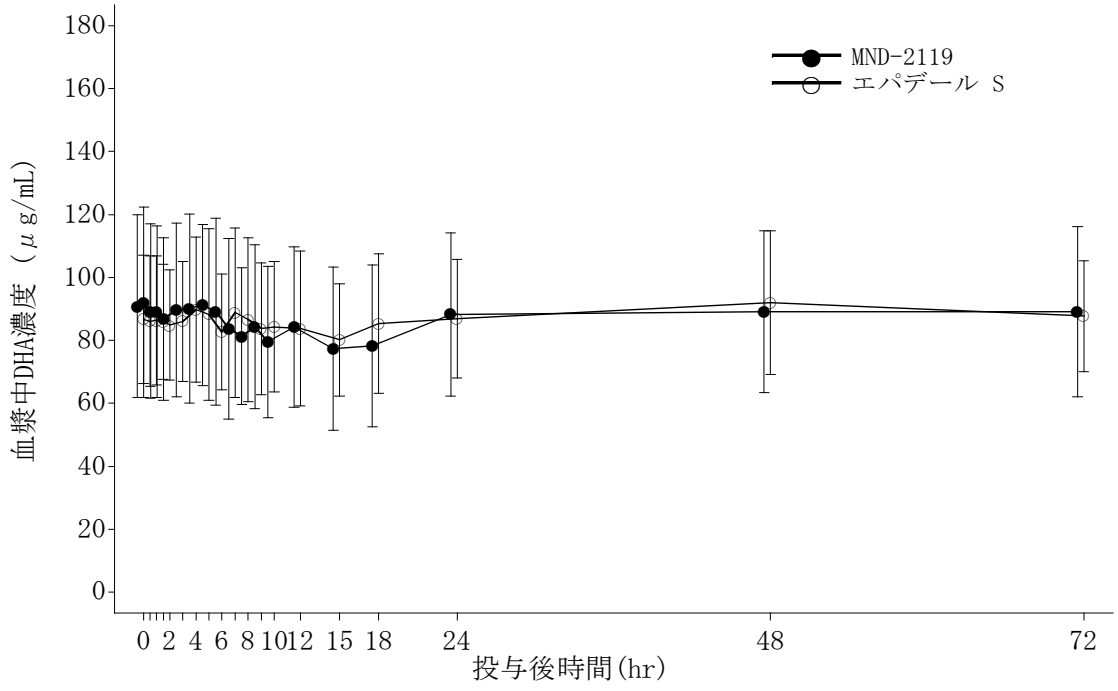
付図 2.7.6.1-2 血漿中 DHA 濃度の推移（続き）

解析対象：薬物動態解析対象

血漿中DHA濃度-時間グラフ
用量：3600 mg、食事：なし
MEAN±S.D.表示



血漿中DHA濃度-時間グラフ
用量：3600 mg、食事：あり
MEAN±S.D.表示

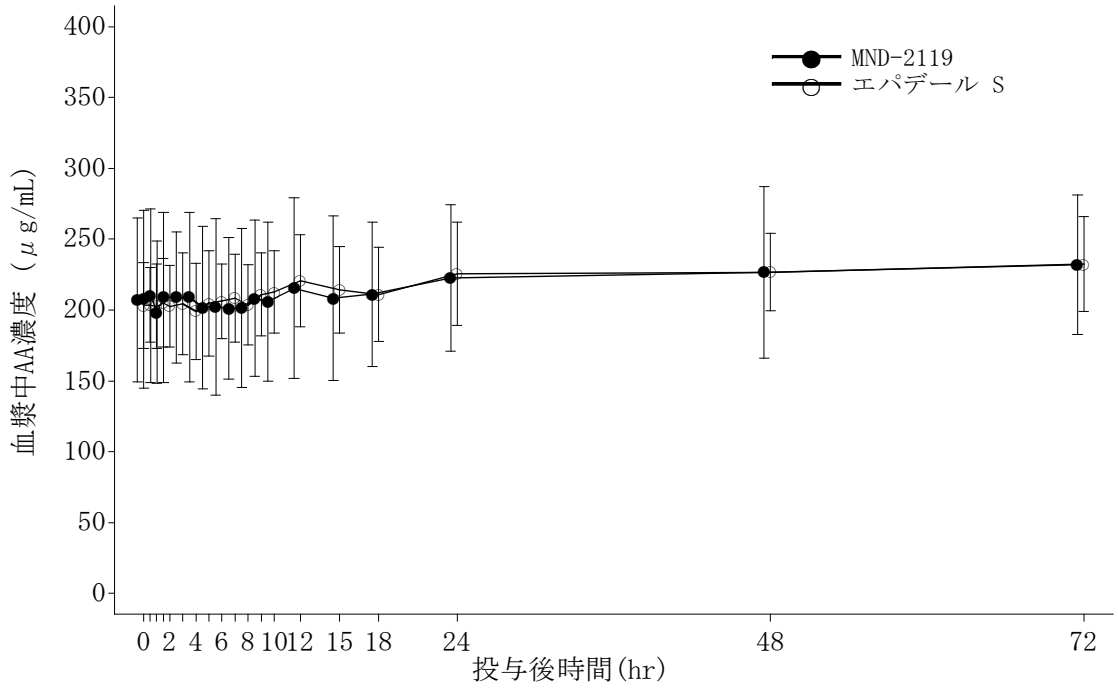


Source：資料番号 5.3.1.2.1 図 14.2.6

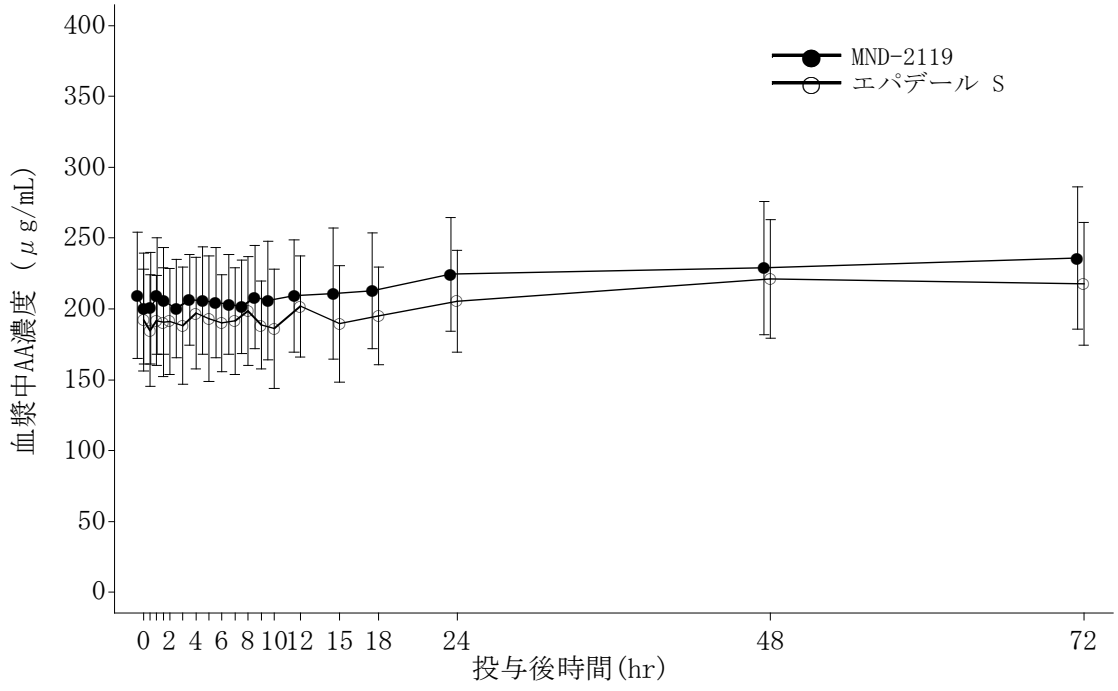
付図 2.7.6.1-3　血漿中 AA 濃度の推移

解析対象：薬物動態解析対象

血漿中AA濃度-時間グラフ
用量：1800 mg、食事：なし
MEAN±S.D.表示



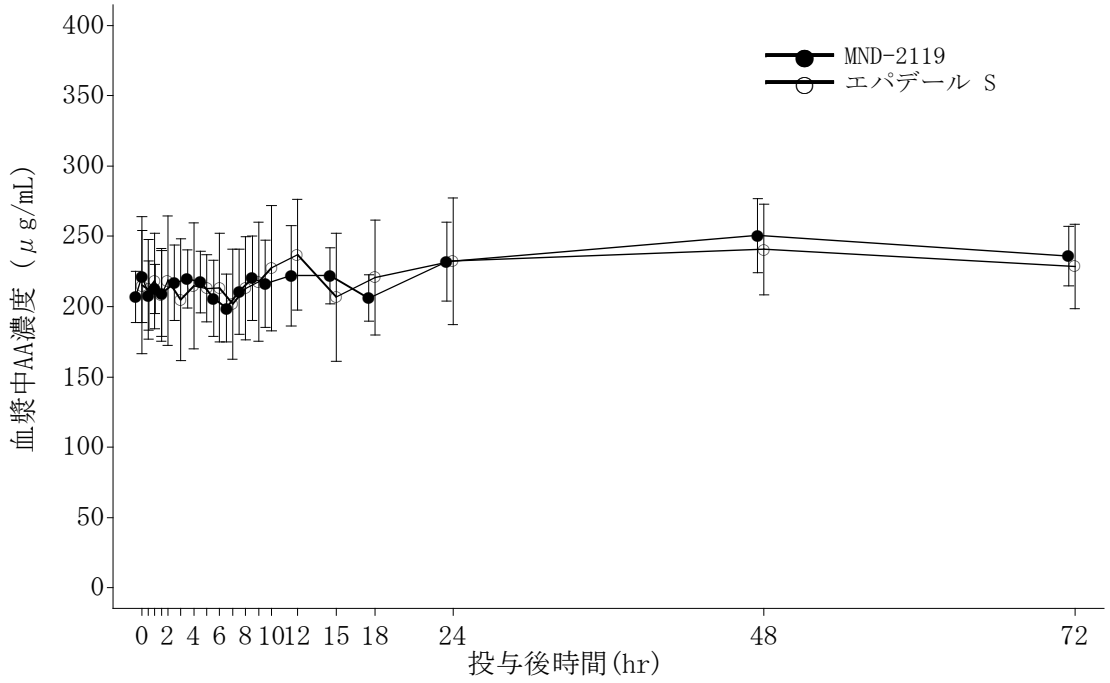
血漿中AA濃度-時間グラフ
用量：1800 mg、食事：あり
MEAN±S.D.表示



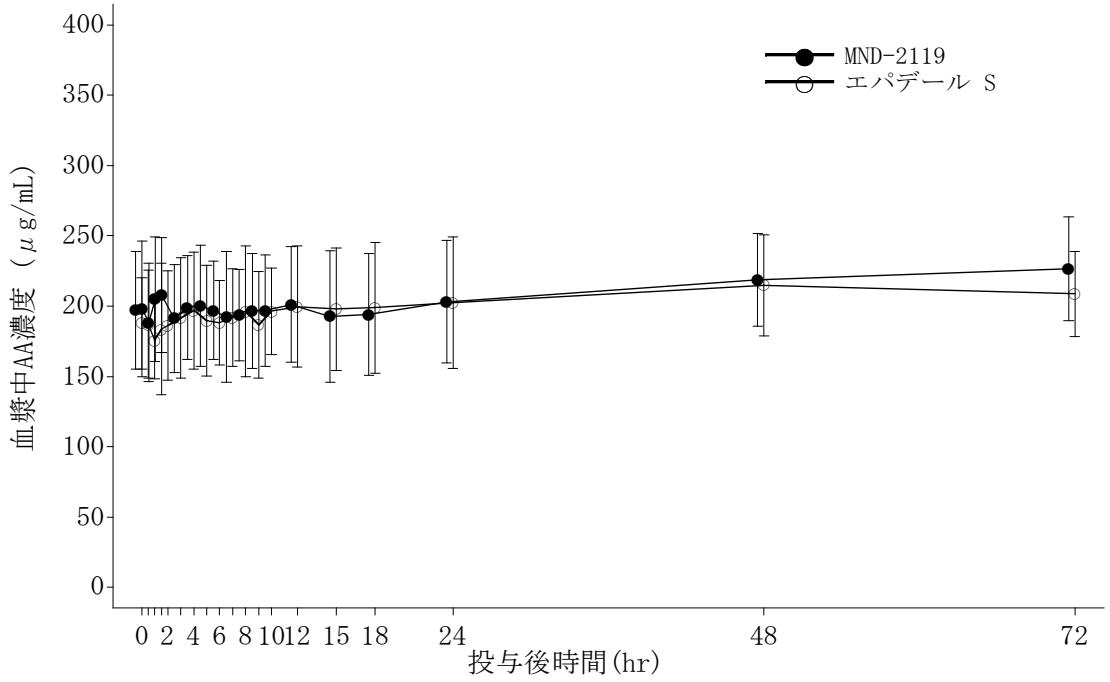
付図 2.7.6.1-3 血漿中 AA 濃度の推移（続き）

解析対象：薬物動態解析対象

血漿中AA濃度-時間グラフ
用量：3600 mg、食事：なし
MEAN±S.D.表示



血漿中AA濃度-時間グラフ
用量：3600 mg、食事：あり
MEAN±S.D.表示

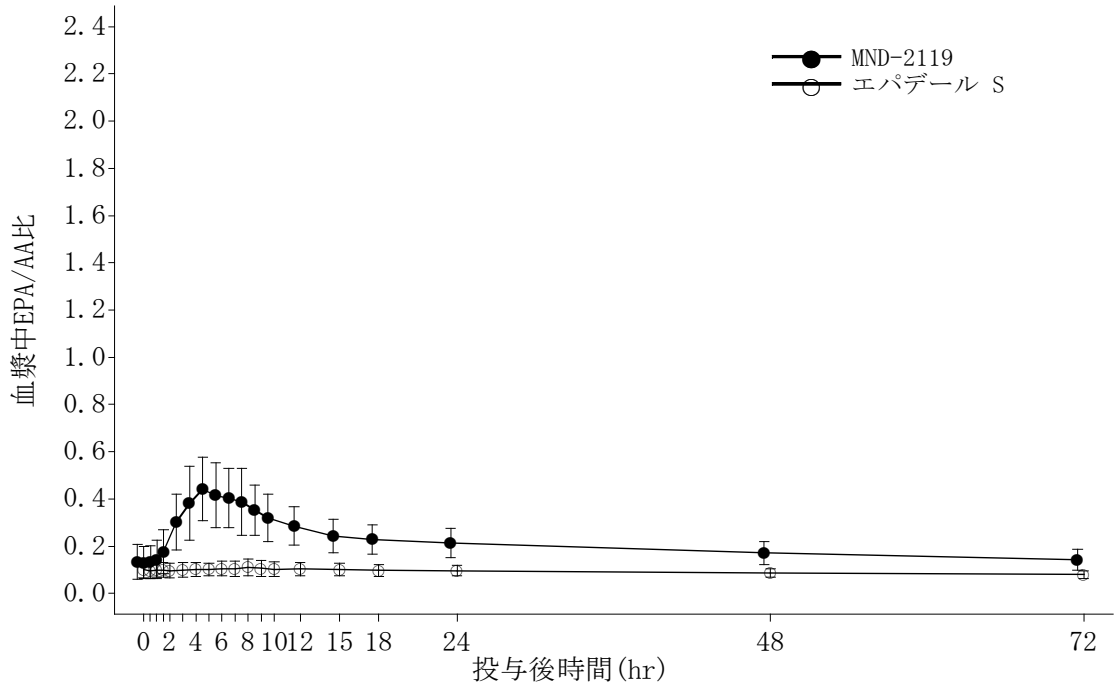


Source：資料番号 5.3.1.2.1 図 14.2.8

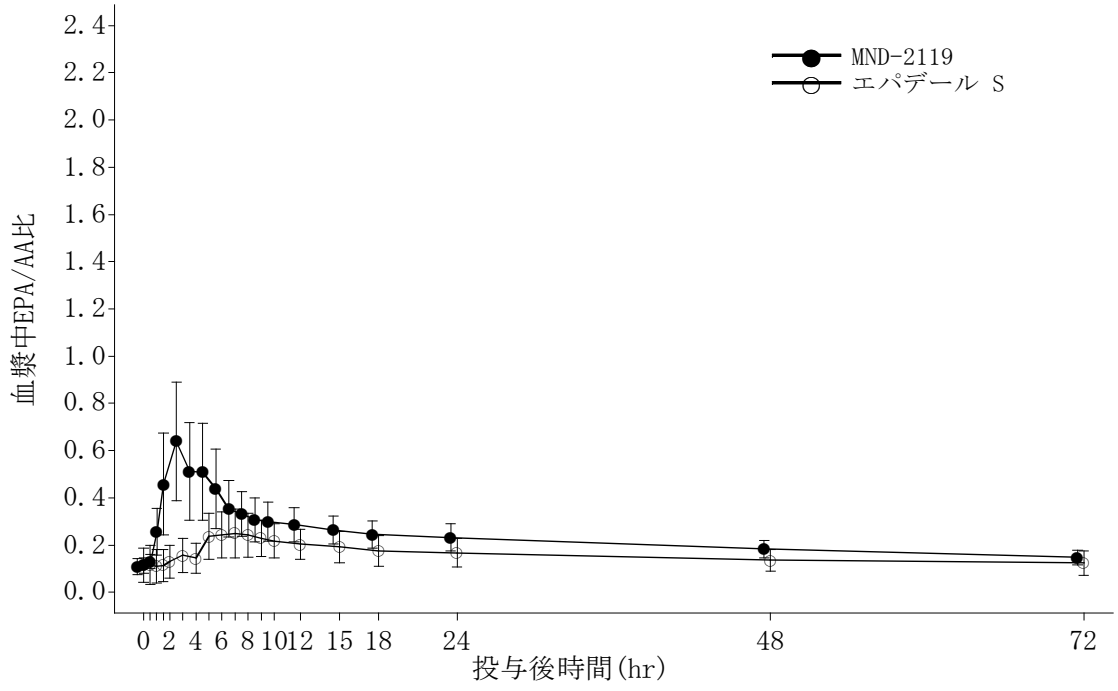
付図 2.7.6.1-4　血漿中 EPA/AA 比の推移

解析対象：薬物動態解析対象

血漿中EPA/AA比-時間グラフ
用量：1800 mg、食事：なし
MEAN±S.D.表示



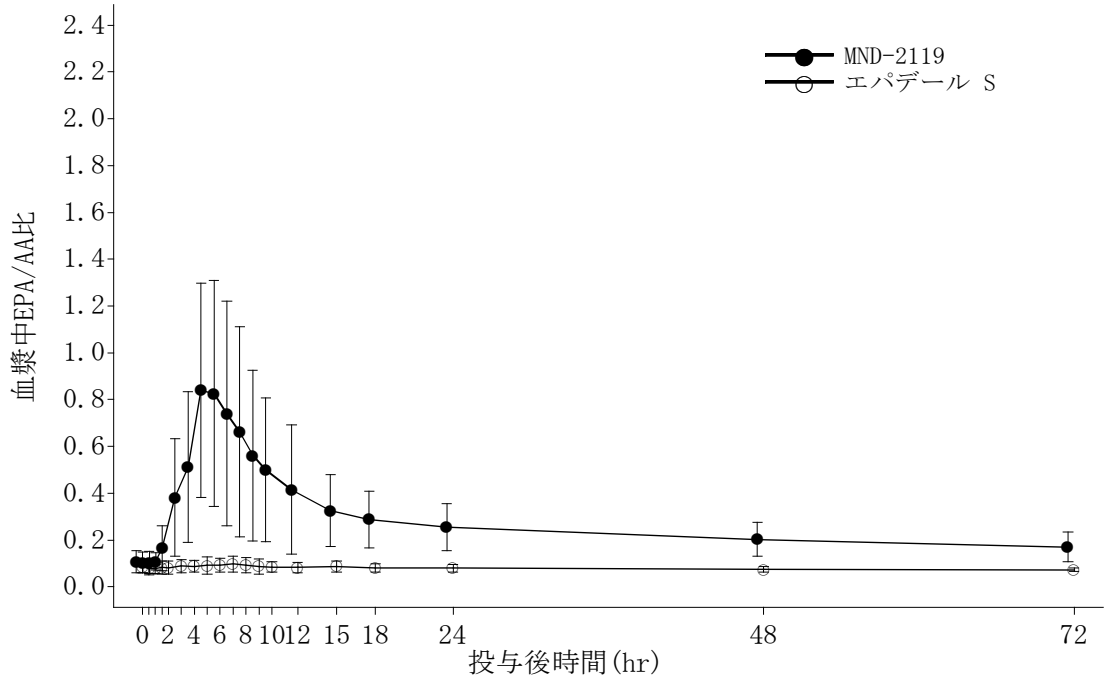
血漿中EPA/AA比-時間グラフ
用量：1800 mg、食事：あり
MEAN±S.D.表示



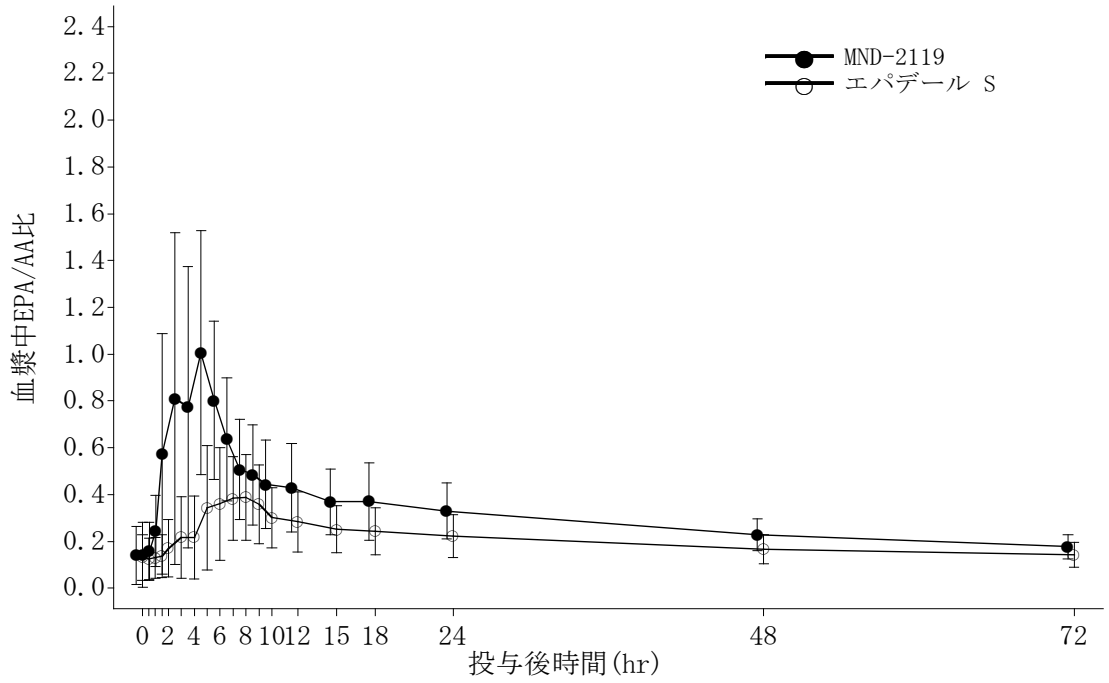
付図 2.7.6.1-4　血漿中 EPA/AA 比の推移（続き）

解析対象：薬物動態解析対象

血漿中EPA/AA比-時間グラフ
用量：3600 mg、食事：なし
MEAN±S.D.表示



血漿中EPA/AA比-時間グラフ
用量：3600 mg、食事：あり
MEAN±S.D.表示



Source：資料番号 5.3.1.2.1 図 14.2.10

2.7.6.2 第 I 相単回・反復投与試験（試験番号 MND2119N12）（資料番号 5.3.1.2.2、評価資料）

2.7.6.2.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	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 S を対照として検討する。
実施国・医療機関数	日本・1 医療機関
公表論文	なし
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意取得日） ～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の追跡調査終了日）
開発のフェーズ	第 I 相
治験デザイン	単一施設、ランダム化、非盲検、単回・反復投与試験 （単回投与の結果から反復投与への移行判断を行った）
被験者数（計画時）	72 例（単回投与例：各用量 8 例、計 32 例、反復投与例：1 群 8 例、計 40 例） ［設定根拠］ 単回投与について、薬物動態プロファイル、安全性および忍容性を評価するために、薬物動態試験で一般的である最小被験者数（5～6 例）を参考に、過去の試験の経験から血漿中 EPA 濃度の個体差が大きい傾向にあることを考慮して、必要被験者数を各用量 8 例とした。なお、MND2119N11 試験における $AUC_{0\text{-}72hr}$ の結果から、シミュレーションにて検討した結果、各用量 8 例の場合、0.5、1、2 および 4 g の各用量における $AUC_{0\text{-}72hr}$ の点推定値がいずれかで逆転し、用量関係性を示すのに適当でない値が得られる可能性は 10%未満であると推測された。 反復投与について、単回投与と同様の精度で薬物動態パラメータを推定するために同じ 1 群 8 例とした。
治験薬、用法・用量	［治験薬］ 試験製剤（以下、MND-2119）： 1 粒当たり日局イコサペント酸エチル約 50 mg を含有する球形の軟カプセルで、1 包中に日局イコサペント酸エチルとして 0.5 g または 2 g を含有 対照製剤（エパデール S900）（以下、エパデール S）： 1 粒当たり日局イコサペント酸エチル約 20 mg を含有する球形の軟カプセルで、1 包中に日局イコサペント酸エチルとして 900 mg を含有 ［用法・用量］ 単回投与：

項目	内容
	食事なしおよび食事ありの 2 期（第 I 期、第 II 期）クロスオーバーで MND-2119 を投与した。第 I 期および第 II 期で同一の用量を投与した。 (1) 食事なしの場合 EPA-E として、0.5、1、2 または 4 g を朝空腹時に水 200 mL*を用いて単回経口投与した。 (2) 食事ありの場合 EPA-E として、0.5、1、2 または 4 g を朝食直後に水 200 mL*を用いて単回経口投与した。 反復投与： (1) MND-2119 EPA-E として、0.5、1、2 または 4 g を 1 日 1 回、朝食直後に水 200 mL*を用いて 11 日間反復経口投与した。 (2) エパデール S EPA-E として、1 回 900 mg を 1 日 2 回朝夕、食直後に水 200 mL*を用いて 11 日間反復経口投与した。 *：治験薬を完全に飲み込むことが出来なかった場合には、必要に応じて水を増量した。 ※食事：単回投与の場合、第 I 期と第 II 期の食事内容は同一とした。また、反復投与の場合、治験薬投与 1 日および 11 日目の食事内容は同一とし、さらに、治験薬投与期の朝食内容は毎日同一とした。単回投与の投与日、反復投与の治験薬投与 1 日および 11 日目の食事条件として、1 日分のエネルギー摂取量を 1538～1845 kcal とし、配分は、脂質を 308～461 kcal、炭水化物を 769～1107 kcal の範囲内とした。
組入れ基準	［選択基準］ (1) 男性 (2) 本治験への参加を文書により同意した者 (3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 40 歳以下の者 (4) スクリーニング検査時および入院日の体重が 55.0 kg 以上 77.0 kg 以下で、BMI*1 が 18.5 以上 25.0 未満の者 *1：BMI の計算に用いる身長は、スクリーニング検査時の値を用いた。 ［除外基準］ (1) 出血している者（血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等）または血管や内臓等に障害箇所を有し出血する可能性がある者 (2) スクリーニング検査時の血漿中 EPA 濃度が 10 μg/mL 以下または 60 μg/mL 以上の者 (3) 初回の治験薬投与前 7 日以内に医療用医薬品または一般用医薬品を使用した者 (4) 入院日またはその前日に飲酒した者、サプリメント*2 または過度のカフェイン*3 を摂取した者 *2：サプリメントとは、ビタミン、ミネラル、ハーブ、アミノ酸、脂肪酸等の栄養素を 1 種類以上含むもので、錠剤、カプセル剤、粉

項目	内容
	末、液体等の通常の食品以外の形状のものを指す。ただし、EPA や DHA を含むと明示されているものについては、除外基準（5）を参照のこと。 [*3]：コーヒー1 日 5 杯分に相当する量とする。 (5) 入院日前日に下記に該当するものを通常量を超えて過剰に摂取した者 ・魚介類、海藻類 ・魚介類を原料とする食物（かまぼこ、ちくわ、さつまあげ、つみれ、はんぺん、魚肉ハム・ソーセージ等） ・EPA や DHA を含むと明示されている飲食物（サプリメント、健康食品、清涼飲料水、ガム等） (6) 尿中乱用薬物検査、感染症・ウイルス検査、アルコール検査（呼気）の結果が陽性の者 (7) 薬物中毒、アルコール中毒の症状のある者または既往歴がある者 (8) 喫煙者（これまで合計 100 本以上または 6 ヵ月以上たばこを吸っている者で、同意取得日前 1 ヵ月以内にたばこを吸っている者） (9) 薬剤アレルギーの既往歴、EPA-E、大豆またはゼラチンに対して過敏症の既往のある者 (10) 治験参加に不適当と考えられる、心臓、肝臓、腎臓、肺、血液、消化管等に関する障害のある者、または既往歴のある者 (11) 同意取得日前 12 週以内に献血をした者 (12) 同意取得日前 16 週以内に他の治験薬を投与された者 (13) その他、本治験の被験者として不適格であると治験責任（分担）医師に判断された者
治験参加期間	［単回投与］（第 I 期入院からの日数） 第 I 期 前観察期 I：投与前日～投与 1 日目（1～2 日目） 投与期 I：投与 1～4 日目（2～5 日目） 休薬期 投与 4～13 日目（5～14 日目） 第 II 期 前観察期 II：投与前日～投与 1 日目（15～16 日目） 投与期 II：投与 1～4 日目（16～19 日目） フォローアップ期 最終投与日または中止日～7 日後 ［反復投与］（入院からの日数） 前観察期：投与前日～投与 1 日目（1～2 日目） 投与期：投与 1 日～11 日目（2～12 日目） 後観察期：投与 12～14 日目（13～15 日目）
評価項目	［薬物動態］ 単回投与： (1) 血漿中 EPA 濃度推移およびその薬物動態パラメータ（C_{max}、C_{24hr}、$AUC_{0\text{-}72hr}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、MRT、VRT、T_{max}、$t_{1/2}$） (2) 血漿中 DPA、DHA、AA 濃度推移および EPA/AA 比の推移 反復投与：

項目	内容
	(1) 血漿中 EPA 濃度推移およびその薬物動態パラメータ（C_{max}、C_{24hr}、$C_{ss,max}$、$C_{ss,min}$、$C_{ss,ave}$、AUC_{0-24hr}、T_{max}、$t_{1/2}$） (2) 血漿中 DPA、DHA、AA 濃度推移および EPA/AA 比の推移 ［安全性］ 有害事象 体重（反復投与のみ） 臨床検査 血液学的検査（白血球数、赤血球数、白血球分画［絶対量および%］［好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球］、MCH、MCHC、MCV、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数） 血液生化学的検査（総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST［GOT］、ALT［GPT］、Al-P、γ-GTP、LDH、CK［CPK］、TC、LDL-C、HDL-C、VLDL-C、ApoAI、ApoB、空腹時血糖、TG、BUN、クレアチニン、尿酸、ナトリウム、カリウム、クロール、アミラーゼ、リパーゼ、CRP） 尿検査（定性）（pH、比重、ケトン体、蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、亜硝酸塩） 血液凝固検査（PT［秒および%］、PT-INR、APTT、フィブリノゲン バイタルサイン（座位収縮期／拡張期血圧、脈拍数、腋下体温） 標準 12 誘導心電図（心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔）
統計手法	［薬物動態］ 薬物動態解析対象集団は、以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団とした。 (1) 治験薬を投与された被験者 (2) 治験薬投与後、少なくとも 1 時点の血漿中 EPA 濃度データがある被験者 以下の薬物動態の解析を実施した。 主要エンドポイントの解析： (1) 血漿中 EPA 濃度について、単回投与では用量ごと食事の有無ごと、反復投与では薬剤ごと、用量ごとに各測定時点の要約統計量を算出するとともに、時間推移のプロットを作成した。 (2) 血漿中 EPA 濃度について、単回投与では用量ごと食事の有無ごと、反復投与では薬剤ごと、用量ごとに以下の薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。 単回投与：C_{max}、C_{24hr}、AUC_{0-72hr}、$AUC_{0-\infty}$、MRT、VRT、T_{max}、$t_{1/2}$ 反復投与：C_{max}、C_{24hr}、$C_{ss,max}$、$C_{ss,min}$、$C_{ss,ave}$、AUC_{0-24hr}、T_{max}、$t_{1/2}$ (3) 単回投与の血漿中 EPA 濃度の AUC_{0-72hr} および C_{max} について、用量ごとに分散分析を行い、空腹時投与および食直後投与での平均値の差およびその両側 95%信頼区間を算出した。 その他のエンドポイントの解析： 血漿中 DPA、DHA、AA 濃度および EPA/AA 比について、単回投与では用量ごと食事の有無ごと、反復投与では薬剤ごと用量ごとに各測定時点の要

項目	内容
	約統計量を算出するとともに、時間推移のプロットを作成した。 ［安全性］ 安全性解析対象集団は、以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団とした。 (1) 治験薬を投与された被験者 (2) 安全性の評価に関するデータがある被験者 以下の安全性の解析を実施した。 なお、有害事象の集計は MedDRA/J Ver.18.0 の基本語を用いて行った。 主要エンドポイントの解析： 単回投与の治験薬投与開始後からフォローアップ期終了までの有害事象および反復投与の治験薬投与期および後観察期の有害事象について、発現頻度の算出もしくは一覧表を作成した。 その他のエンドポイントの解析： 以下の項目について解析を実施した。副作用については、主要エンドポイントに準じた解析を行い、その他の項目については、各測定時点の要約統計量の算出または集計を行った。 (1) 副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象） (2) 体重（反復投与のみ） (3) 臨床検査（単回投与：投与前日、投与 2 日目、反復投与：投与前日、投与 2、6、11 日目、後観察期 1 日目） (4) バイタルサイン（単回投与：投与前日、投与 1[*1]、2、3、4 日目、反復投与：投与前日から後観察期 3 日目まで[*2]） [*1]：投与後 0 および 4 時間の 2 時点 [*2]：投与 1 および 11 日目は投与後 0 および 4 時間の 2 時点 (5) 標準 12 誘導心電図（単回投与：投与前日、投与 1[*3]、2 日目、反復投与：投与前日、投与 1[*3]、2、6、11[*4] 日目、後観察期 1 日目） [*3]：投与後 4 時間 [*4]：投与後 0 および 4 時間の 2 時点

2.7.6.2.2 結果の要約

2.7.6.2.2.1 対象被験者

2.7.6.2.2.1.1 被験者の内訳

治験薬を投与された被験者の内訳を図 2.7.6.2-1 および図 2.7.6.2-2 に示した。

治験薬を投与された被験者は単回投与 32 例、反復投与 40 例、計 72 例であった。

単回投与例のうち中止例は 2 例（MND-2119 0.5 g 投与例および MND-2119 4 g 投与例、各 1 例）であり、MND-2119 0.5 g 投与例の 1 例は第 II 期（食事なし）に、MND-2119 4 g 投与例の 1 例は第 I 期（食事なし）後の休薬期に中止された。

反復投与例のうち中止例は 2 例（MND-2119 0.5 g 群および MND-2119 2 g 群、各 1 例）であり、いずれも治験薬投与期に中止された。

中止例 4 例の中止理由は、いずれも「有害事象」であった。

治験を完了した被験者は、単回投与例 30 例、反復投与例 38 例、計 68 例であった。

図 2.7.6.2-1 被験者の内訳（単回投与）

解析対象：治験薬を投与された被験者

第Ⅰ期に治験薬を投与された被験者		32 例
0.5 g	A群	4 例
	B群	4 例
1 g	A群	4 例
	B群	4 例
2 g	A群	4 例
	B群	4 例
4 g	A群	4 例
	B群	4 例

第Ⅰ期を完了した被験者		32 例
0.5 g	A群	4 例
	B群	4 例
1 g	A群	4 例
	B群	4 例
2 g	A群	4 例
	B群	4 例
4 g	A群	4 例
	B群	4 例

第Ⅰ期に中止した被験者		0 例
0.5 g	A群	0 例
	B群	0 例
1 g	A群	0 例
	B群	0 例
2 g	A群	0 例
	B群	0 例
4 g	A群	0 例
	B群	0 例

第Ⅱ期に治験薬を投与された被験者		31 例
0.5 g	A群	4 例
	B群	4 例
1 g	A群	4 例
	B群	4 例
2 g	A群	4 例
	B群	4 例
4 g	A群	3 例
	B群	4 例

休薬期に中止した被験者		1 例
0.5 g	A群	0 例
	B群	0 例
1 g	A群	0 例
	B群	0 例
2 g	A群	0 例
	B群	0 例
4 g	A群	1 例
	B群	0 例

第Ⅱ期を完了した被験者		30 例
0.5 g	A群	4 例
	B群	3 例
1 g	A群	4 例
	B群	4 例
2 g	A群	4 例
	B群	4 例
4 g	A群	3 例
	B群	4 例

第Ⅱ期に中止した被験者		1 例
0.5 g	A群	0 例
	B群	1 例
1 g	A群	0 例
	B群	0 例
2 g	A群	0 例
	B群	0 例
4 g	A群	0 例
	B群	0 例

注)投与順の内訳は以下の通りである

A群：第Ⅰ期に空腹時投与、第Ⅱ期に食直後投与を受ける被験者

B群：第Ⅰ期に食直後投与、第Ⅱ期に空腹時投与を受ける被験者

Source：資料番号 5.3.1.2.2 図 10.1-1

図 2.7.6.2-2 被験者の内訳（反復投与）

解析対象：治験薬を投与された被験者

治験薬を投与された被験者		40 例
投与群	0.5 g	8 例
	1 g	8 例
	2 g	8 例
	4 g	8 例
	エパデール S	8 例

治験を完了した被験者		38 例
投与群	0.5 g	7 例
	1 g	8 例
	2 g	7 例
	4 g	8 例
	エパデール S	8 例

治験を中止した被験者		2 例
投与群	0.5 g	1 例
	1 g	0 例
	2 g	1 例
	4 g	0 例
	エパデール S	0 例

Source：資料番号 5.3.1.2.2 図 10.1-2

2.7.6.2.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治験薬を投与された被験者に、以下の区分に該当する重要な逸脱は認められなかった。

（1） GCP 違反または組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた場合
（2） 治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった場合
（3） 用法や用量違反（投与規定違反）があった場合
（4） 禁止されている併用療法を行った場合
（5） 血漿中 EPA 濃度測定のための採血が許容時間内に実施されなかった場合
（6） その他、重要な問題があった場合

2.7.6.2.2.1.3 解析したデータセット（解析対象集団）

治験薬を投与された被験者 72 例（単回投与例：32 例、反復投与例：40 例）全例が、薬物動態解析対象集団および安全性解析対象集団として採用され、解析対象から除外された被験者はなかった。

2.7.6.2.2.1.4 人口統計学的および他の基準値の特性

治験薬を投与された被験者における人口統計学的変数および他の基準値の特性を表 2.7.6.2-2 および表 2.7.6.2-3 に示した。

表 2.7.6.2-2 人口統計学的変数および他の基準値の特性（単回投与）

解析対象：治験薬を投与された被験者

項目	分類	用量				全体
		0.5 g	1 g	2 g	4 g	
	例数	8	8	8	8	32
年齢	平均値	26.0	22.0	27.6	25.3	25.2
(同意取得	標準偏差	5.3	1.9	6.5	4.4	5.0
時)	最小値	20	20	22	20	20
(歳)	中央値	25.0	21.5	24.5	25.0	24.0
	最大値	38	25	39	34	39
身長	平均値	174.20	170.39	171.76	172.98	172.33
(スクリーニ	標準偏差	6.46	6.91	4.24	4.43	5.55
ング検査)	最小値	161.2	160.7	166.9	165.4	160.7
	中央値	173.95	170.55	170.00	173.90	172.30
(cm)	最大値	181.3	179.6	177.6	178.7	181.3
体重	平均値	63.70	64.50	63.69	65.38	64.32
(第Ｉ期投与	標準偏差	4.95	4.92	4.91	5.29	4.82
前日)	最小値	57.5	56.0	57.3	59.9	56.0
(kg)	中央値	63.00	64.50	63.10	64.60	63.55
	最大値	70.7	70.2	72.0	73.7	73.7
BMI	平均値	21.04	22.22	21.58	21.84	21.67
(第Ｉ期投与	標準偏差	1.96	1.22	1.36	1.49	1.52
前日)	最小値	18.9	21.0	19.2	19.9	18.9
(kg/m^2)	中央値	21.08	21.67	21.94	21.66	21.67
	最大値	23.7	24.1	23.1	24.2	24.2

Source：資料番号 5.3.1.2.2 表 11.2-1

表 2.7.6.2-3 人口統計学的変数および他の基準値の特性（反復投与）

解析対象：治験薬を投与された被験者

項目	分類	投与群					全体
		0.5 g	1 g	2 g	4 g	エパデール S	
	例数	8	8	8	8	8	40
年齢	平均値	28.9	30.5	28.0	26.5	27.1	28.2
(同意取得	標準偏差	8.2	6.2	5.0	3.5	5.0	5.7
時)	最小値	21	23	22	21	20	20
(歳)	中央値	24.5	31.5	27.5	27.0	27.0	27.0
	最大値	39	39	35	32	37	39
身長	平均値	169.96	171.75	174.08	174.34	177.20	173.47
(スクリーニ	標準偏差	4.85	4.60	3.93	4.73	6.79	5.41
ング検査)	最小値	163.9	165.2	168.9	167.6	170.4	163.9
	中央値	169.75	171.15	174.35	173.85	173.95	172.85
(cm)	最大値	177.0	179.5	180.6	182.2	185.7	185.7
体重	平均値	60.73	63.03	63.89	64.68	68.40	64.14
(投与前日)	標準偏差	3.74	5.54	5.45	4.52	4.69	5.23
(kg)	最小値	55.3	56.5	56.1	57.9	58.8	55.3
	中央値	60.60	62.60	62.60	64.95	68.60	63.55
	最大値	66.3	74.7	71.2	71.6	74.2	74.7
BMI	平均値	21.04	21.36	21.06	21.27	21.85	21.31
(投与前日)	標準偏差	1.42	1.52	1.25	0.99	2.00	1.43
(kg/m^2)	最小値	19.1	18.9	19.7	20.0	19.4	18.9
	中央値	21.02	21.87	20.61	20.95	22.27	21.11
	最大値	23.4	23.2	23.1	22.8	24.2	24.2

Source：資料番号 5.3.1.2.2 表 11.2-2

2.7.6.2.2.2 薬物動態

薬物動態解析対象集団から得られた各被験者の血漿中 EPA 濃度から、各期の治験薬投与前の血漿中 EPA 濃度を減じた値を血漿中 EPA 濃度（計算値）として用いた。なお、計算値が負の値となった場合は、0 に置き換えた。

2.7.6.2.2.2.1 血漿中 EPA 濃度

2.7.6.2.2.2.1.1 血漿中 EPA 濃度の推移

####### 2.7.6.2.2.2.1.1.1 単回投与

血漿中 EPA 濃度（計算値）の平均値の推移を図 2.7.6.2-3 に示した。

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

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

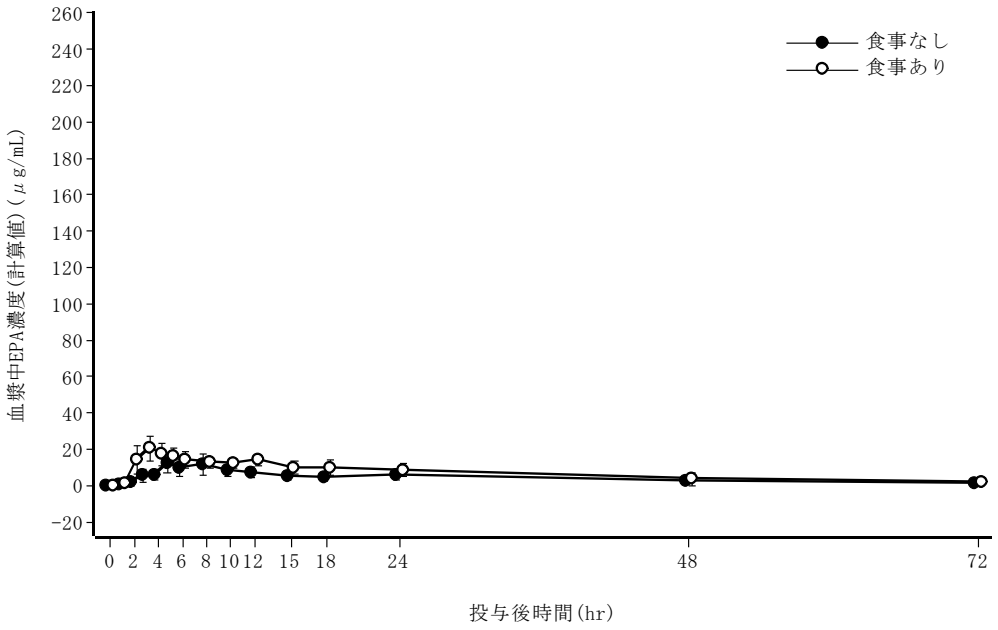
血漿中 EPA 濃度（計算値）の個別推移は、被験者ごとの変動が大きかった。

図 2.7.6.2-3 血漿中 EPA 濃度（計算値）の推移（単回投与）

解析対象：薬物動態解析対象

血漿中EPA濃度(計算値)-時間グラフ
MEAN±S.D.表示

0.5 g



1 g

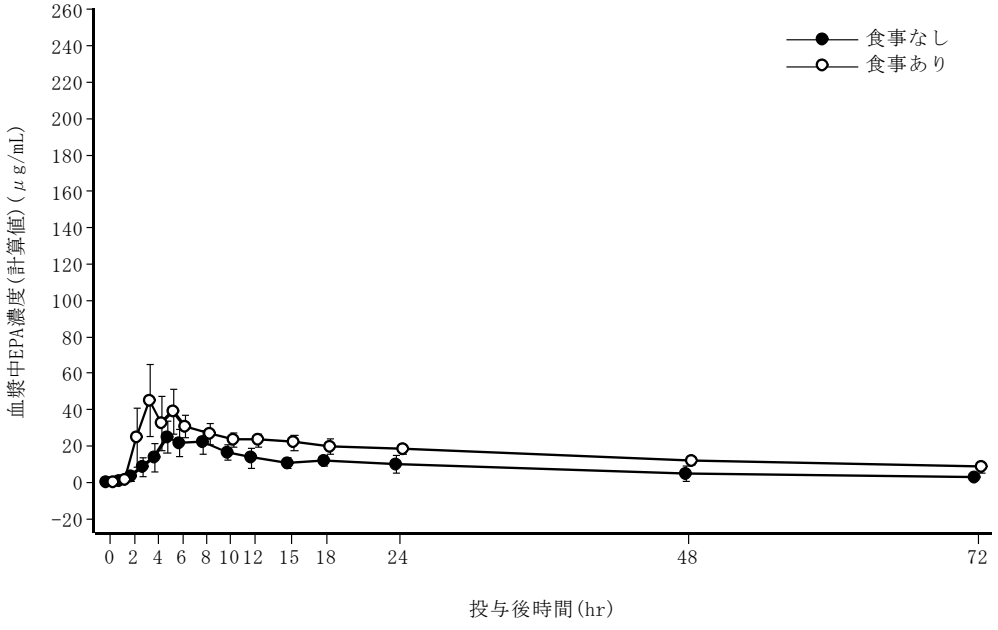
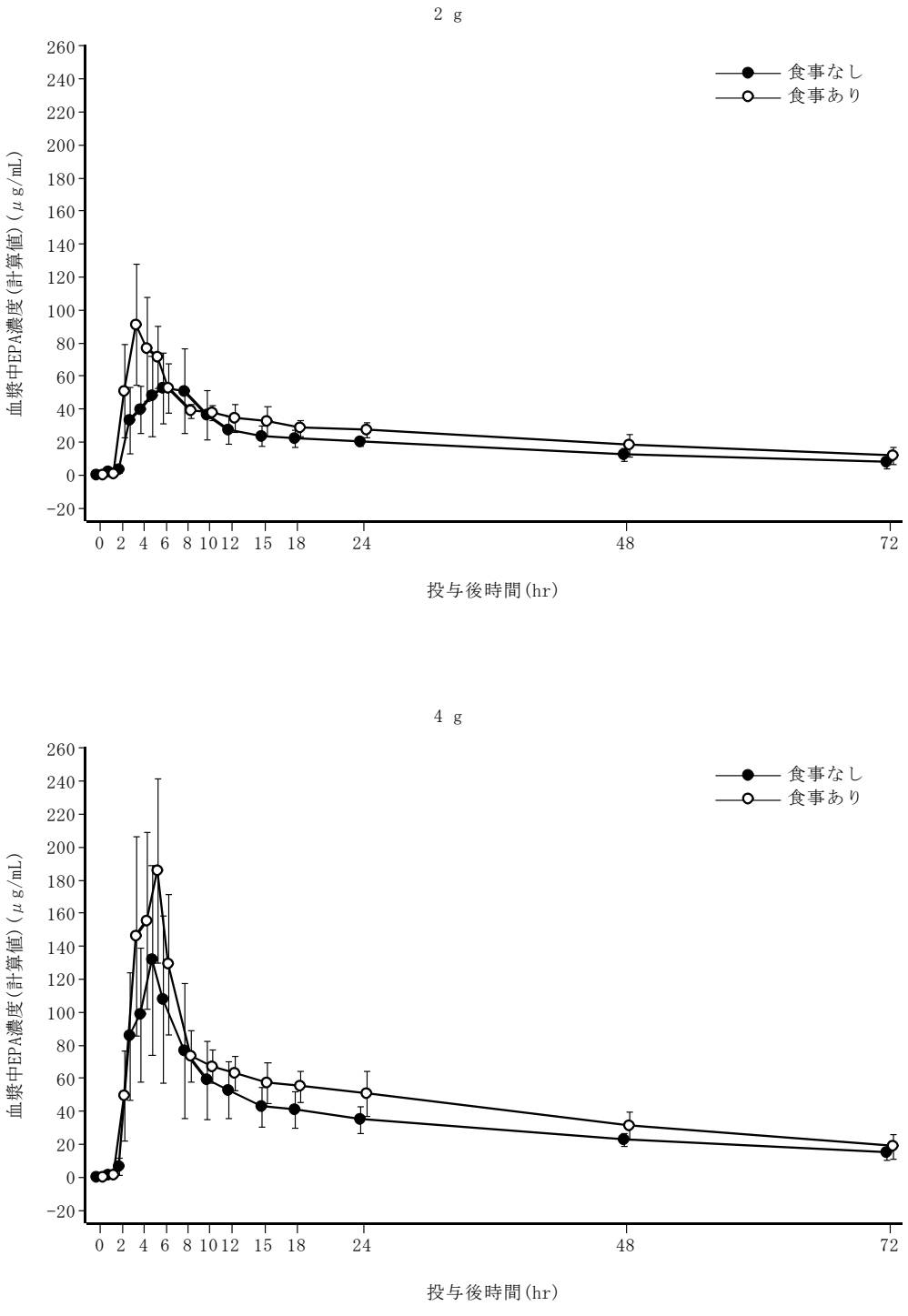


図 2.7.6.2-3 血漿中 EPA 濃度（計算値）の推移（単回投与）（続き）



Source：資料番号 5.3.1.2.2 図 11.4-1

2.7.6.2.2.2.1.1.2 反復投与

血漿中 EPA 濃度（計算値）の推移を図 2.7.6.2-4 に示した。

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

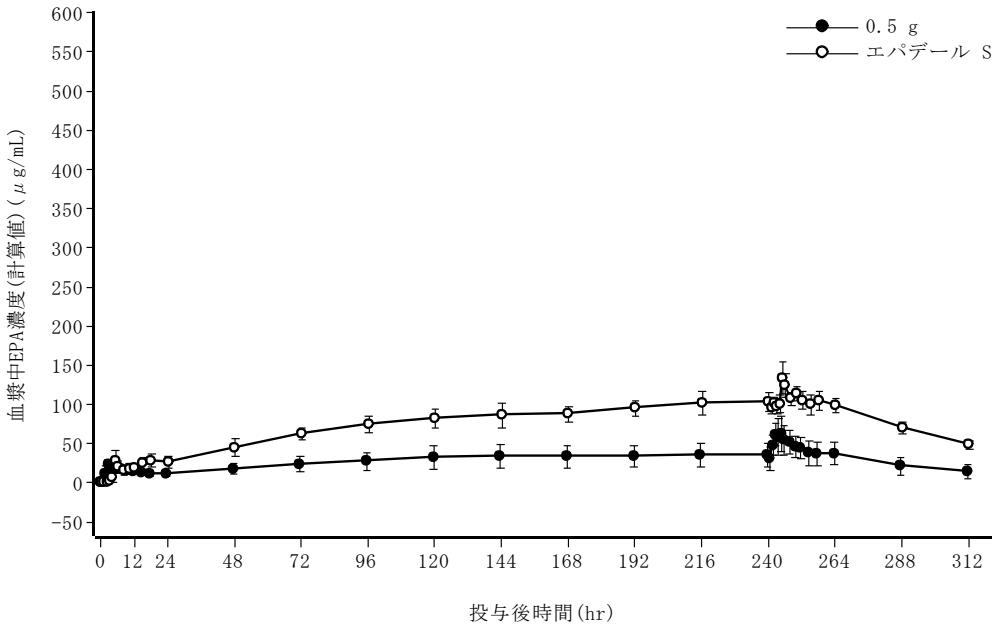
血漿中 EPA 濃度（計算値）のトラフ値の推移は、投与 6～8 日目以降上昇幅が小さくなり、投与 11 日目にはほぼ定常状態に達した。また、エパデール S 1.8 g 群の推移に比し、MND-2119 0.5 g 群および MND-2119 1 g 群では低値で推移し、MND-2119 2 g 群ではほぼ同等の値で推移し、MND-2119 4 g 群では高値で推移した。

血漿中 EPA 濃度（計算値）の個別推移は、被験者ごとの変動が大きく、とくに MND-2119 4 g 群のうち 2 例の被験者は最高値が 703.1 μg/mL および 728.8 μg/mL であり、他の被験者に比し高値で推移した。

図 2.7.6.2-4 血漿中 EPA 濃度（計算値）の推移（反復投与）

解析対象：薬物動態解析対象

血漿中EPA濃度(計算値)-時間グラフ
MEAN±S.D.表示



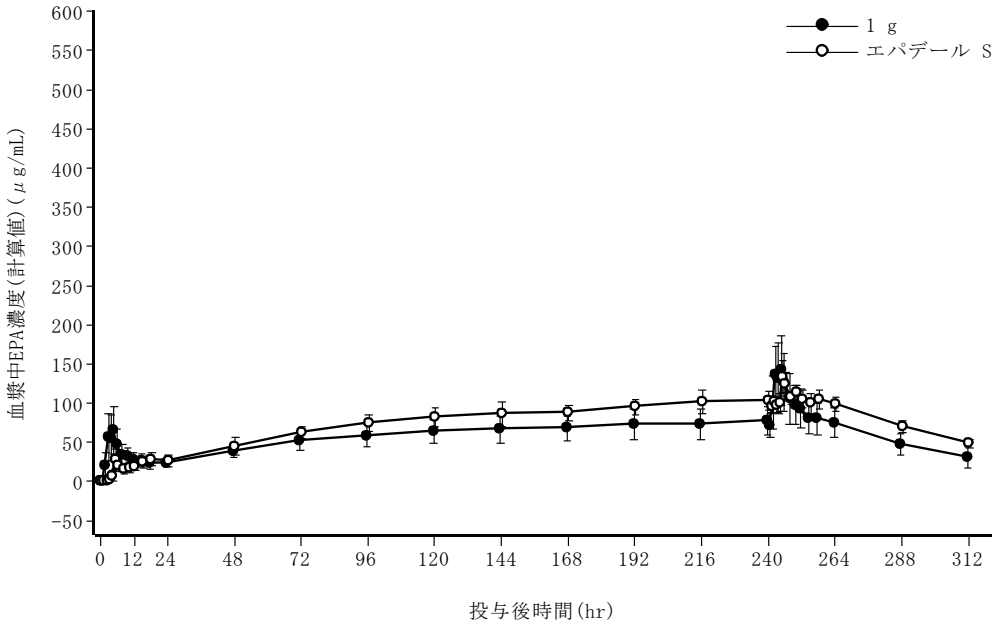
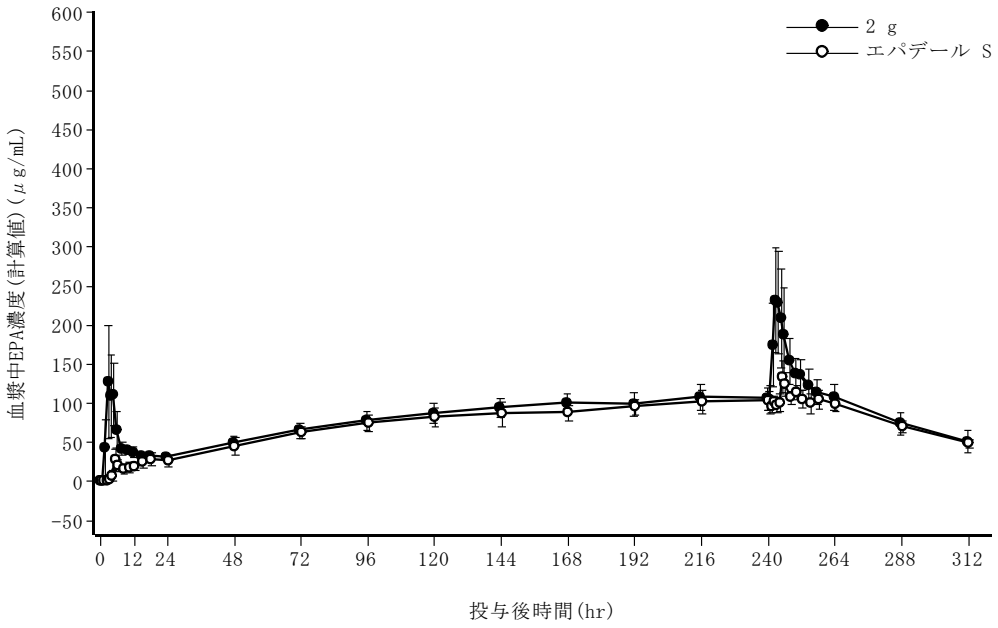
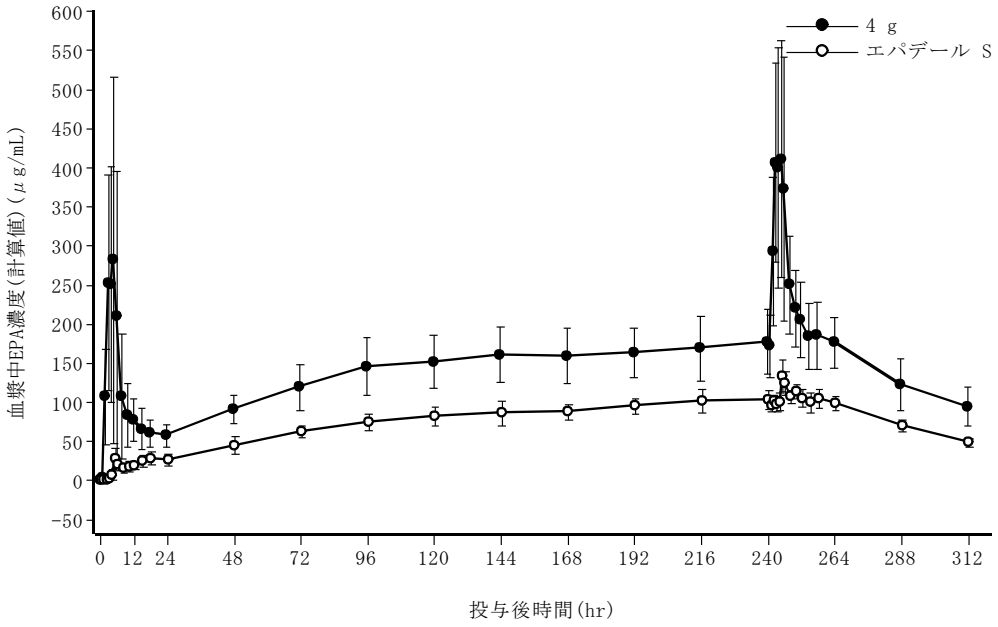


図 2.7.6.2-4 血漿中 EPA 濃度（計算値）の推移（反復投与）（続き）

血漿中EPA濃度(計算値)-時間グラフ
MEAN±S.D.表示





Source：資料番号 5.3.1.2.2 図 11.4-3

2.7.6.2.2.2.1.2 血漿中 EPA 濃度（計算値）の薬物動態パラメータの要約統計量

2.7.6.2.2.2.1.2.1 単回投与

血漿中 EPA 濃度（計算値）の薬物動態パラメータの要約統計量を用量ごと食事の有無ごとに表 2.7.6.2-4 に示した。

同一用量における食事の条件間の比較では、いずれの用量においても、C_{max}、C_{24hr}、AUC_{0-72hr} および $AUC_{0-\infty}$の平均値は、食事なしの条件に比し、食事ありの条件で高値を示し、T_{max} は、食事なしの条件に比し、食事ありの条件で早かった。また、MRT、VRT、$t_{1/2}$ は、食事の有無間に一定の傾向はみられなかった。

同一の食事の条件における用量間の比較では、いずれの食事の条件下においても、C_{max}、C_{24hr}、AUC_{0-72hr} および $AUC_{0-\infty}$の平均値は用量依存的に上昇または増加し、MRT、VRT、$t_{1/2}$ は用量依存的な変化はみられなかった。T_{max} は、いずれの食事の条件下においても、用量にかかわらずほぼ一定の値を示した。

表 2.7.6.2-4 血漿中 EPA 濃度（計算値）の薬物動態パラメータの要約統計量（単回投与）

解析対象：薬物動態解析対象

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

表 2.7.6.2-4 血漿中 EPA 濃度（計算値）の薬物動態パラメータの要約統計量（単回投与）（続き）

解析対象：薬物動態解析対象

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

Source：資料番号 5.3.1.2.2 表 11.4-3

2.7.6.2.2.2.1.2.2 反復投与

血漿中 EPA 濃度（計算値）の薬物動態パラメータの要約統計量を薬剤ごと用量ごとに表 2.7.6.2-5 に示した。

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

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

投与 1 日目の C_{max}、C_{24hr} および $AUC_{0\text{-}24hr}$、投与 11 日目の $C_{ss,max}$、$C_{ss,min}$、$C_{ss,ave}$ および $AUC_{0\text{-}24hr}$ は MND-2119 の用量依存的に上昇または増加した。

MND-2119 群の T_{max} はエパデール S 1.8 g 群に比し早く、用量依存的な変化は認められず、ばらつきも少なかった。また、$t_{1/2}$ は用量に応じてやや長くなったが、2 g 以上の群ではエパデール S 1.8 g 群と同様の値を示した。

表 2.7.6.2-5 血漿中 EPA 濃度（計算値）の薬物動態パラメータの要約統計量（反復投与）

解析対象：薬物動態解析対象

測定時点	項目	エパデール S						0.5 g					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
投与1日目	C_{max} (μg/mL)	8	34.01	9.59	19.6	35.00	49.8	8	26.71	7.24	17.0	29.50	36.2
	C_{24hr} (μg/mL)	8	26.55	7.43	17.9	25.10	37.8	8	11.81	3.54	6.0	12.30	16.9
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg・hr/mL)	8	462.49	129.56	301.8	431.95	638.4	8	331.31	75.45	192.8	335.93	461.8
	T_{max} (hr)	8	13.00	8.85	5.0	11.50	24.0	8	5.13	2.90	3.0	4.50	12.0
投与11日目	$C_{ss,max}$ (μg/mL)	8	139.56	16.84	116.8	140.90	163.0	7	66.61	19.20	41.7	59.80	93.2
	$C_{ss,min}$ (μg/mL)	8	91.80	9.54	78.0	89.20	109.5	7	30.59	14.69	8.7	28.60	48.3
	$C_{ss,ave}$ (μg/mL)	8	105.68	9.04	97.6	103.38	125.0	7	44.14	15.05	19.8	42.67	60.0
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg・hr/mL)	8	2536.38	216.87	2341.6	2481.10	3000.5	7	1059.38	361.31	475.2	1024.05	1441.1
	T_{max} (hr)	8	5.75	1.75	5.0	5.00	10.0	7	3.71	0.95	3.0	3.00	5.0
	$t_{1/2}$ (hr)	8	48.92	9.44	34.3	52.00	60.8	7	33.37	12.28	12.0	34.49	49.9

表 2.7.6.2-5 血漿中 EPA 濃度（計算値）の薬物動態パラメータの要約統計量（反復投与）（続き）

解析対象：薬物動態解析対象

測定時点	項目	エパデール S						1 g					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
投与1日目	C_{max} (μg/mL)	8	34.01	9.59	19.6	35.00	49.8	8	68.15	30.62	20.0	68.95	108.8
	C_{24hr} (μg/mL)	8	26.55	7.43	17.9	25.10	37.8	8	23.59	5.44	13.6	25.25	28.9
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg・hr/mL)	8	462.49	129.56	301.8	431.95	638.4	8	732.75	252.65	283.8	764.78	1098.8
	T_{max} (hr)	8	13.00	8.85	5.0	11.50	24.0	8	4.50	0.93	3.0	5.00	5.0
投与11日目	$C_{ss,max}$ (μg/mL)	8	139.56	16.84	116.8	140.90	163.0	8	153.66	42.33	80.7	163.25	204.2
	$C_{ss,min}$ (μg/mL)	8	91.80	9.54	78.0	89.20	109.5	8	70.93	15.07	49.7	75.45	88.2
	$C_{ss,ave}$ (μg/mL)	8	105.68	9.04	97.6	103.38	125.0	8	94.86	24.39	58.2	102.00	133.1
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg・hr/mL)	8	2536.38	216.87	2341.6	2481.10	3000.5	8	2276.64	585.38	1397.3	2447.95	3194.8
	T_{max} (hr)	8	5.75	1.75	5.0	5.00	10.0	8	4.25	1.16	3.0	4.50	6.0
	$t_{1/2}$ (hr)	8	48.92	9.44	34.3	52.00	60.8	8	36.30	7.94	26.3	37.00	45.2

表 2.7.6.2-5 血漿中 EPA 濃度（計算値）の薬物動態パラメータの要約統計量（反復投与）（続き）

解析対象：薬物動態解析対象

測定時点	項目	エパデール S						2 g					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
投与1日目	C_{max} (μg/mL)	8	34.01	9.59	19.6	35.00	49.8	8	146.24	61.54	71.7	149.95	236.5
	C_{24hr} (μg/mL)	8	26.55	7.43	17.9	25.10	37.8	8	30.56	4.33	21.2	32.35	34.5
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg・hr/mL)	8	462.49	129.56	301.8	431.95	638.4	8	1076.28	201.82	766.6	1082.35	1337.9
	T_{max} (hr)	8	13.00	8.85	5.0	11.50	24.0	8	3.88	0.99	3.0	3.50	5.0
投与11日目	$C_{ss,max}$ (μg/mL)	8	139.56	16.84	116.8	140.90	163.0	7	239.93	60.57	146.1	229.80	329.5
	$C_{ss,min}$ (μg/mL)	8	91.80	9.54	78.0	89.20	109.5	7	102.93	18.25	83.1	94.70	127.5
	$C_{ss,ave}$ (μg/mL)	8	105.68	9.04	97.6	103.38	125.0	7	142.08	26.21	107.8	138.78	181.7
	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg・hr/mL)	8	2536.38	216.87	2341.6	2481.10	3000.5	7	3409.86	629.05	2586.9	3330.70	4360.5
	T_{max} (hr)	8	5.75	1.75	5.0	5.00	10.0	7	3.57	0.79	3.0	3.00	5.0
	$t_{1/2}$ (hr)	8	48.92	9.44	34.3	52.00	60.8	7	44.87	9.12	33.0	43.90	63.1

表 2.7.6.2-5 血漿中 EPA 濃度（計算値）の薬物動態パラメータの要約統計量（反復投与）（続き）

解析対象：薬物動態解析対象

測定時点	項目	エパデール S						4 g					
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
投与1日目	C_{max} (μg/mL)	8	34.01	9.59	19.6	35.00	49.8	8	324.39	213.68	105.2	248.30	728.8
	C_{24hr} (μg/mL)	8	26.55	7.43	17.9	25.10	37.8	8	57.44	14.53	40.1	58.05	85.1
	AUC_{0-24hr} (μg・hr/mL)	8	462.49	129.56	301.8	431.95	638.4	8	2428.12	1238.90	1229.1	1946.88	4873.0
	T_{max} (hr)	8	13.00	8.85	5.0	11.50	24.0	8	4.00	1.07	3.0	4.00	5.0
投与11日目	$C_{ss,max}$ (μg/mL)	8	139.56	16.84	116.8	140.90	163.0	8	450.89	145.83	296.2	402.40	703.1
	$C_{ss,min}$ (μg/mL)	8	91.80	9.54	78.0	89.20	109.5	8	168.26	35.65	133.1	157.90	229.1
	$C_{ss,ave}$ (μg/mL)	8	105.68	9.04	97.6	103.38	125.0	8	237.79	64.68	178.5	218.09	358.1
	AUC_{0-24hr} (μg・hr/mL)	8	2536.38	216.87	2341.6	2481.10	3000.5	8	5707.02	1552.23	4283.3	5234.20	8595.4
	T_{max} (hr)	8	5.75	1.75	5.0	5.00	10.0	8	4.13	0.99	3.0	4.50	5.0
	$t_{1/2}$ (hr)	8	48.92	9.44	34.3	52.00	60.8	8	53.83	10.34	39.2	55.08	68.7

Source：資料番号 5.3.1.2.2 表 11.4-4 を改変

2.7.6.2.2.2.1.3 血漿中 EPA 濃度（計算値）の薬物動態パラメータの分散分析および食事の条件間の差の推定

単回投与時の血漿中 EPA 濃度（計算値）の薬物動態パラメータ（AUC_{0-72hr}、C_{max}）の分散分析表および食事の条件間の差の推定値を表 2.7.6.2-6 および表 2.7.6.2-7 に示した。

なお、解析の内容は以下のとおりとした。

応答変数：AUC_{0-72hr}、C_{max}

説明変数

- 固定効果：投与順、時期、食事の条件
- 変量効果：被験者

算出項目

- 用量ごとの薬物動態パラメータに対する分散分析表
- 用量ごと食事の条件ごとの薬物動態パラメータの点推定値（LSMean）および両側 95%信頼区間
- 用量ごとの食事の条件間の薬物動態パラメータの点推定値（LSMean）の差（食事なしー食事あり）および両側 95%信頼区間

同一用量における食事の条件間の比較では、$AUC_{0\text{-}72hr}$ および C_{max} の点推定値（LSMean）の差（食事なし－食事あり）はいずれも負の値を示し、両側 95%信頼区間は 0 を含まなかったことから、いずれの用量においても $AUC_{0\text{-}72hr}$、C_{max} は食事なしの条件に比し、食事ありの条件で上回ると考えられた。また、分散分析の結果は、いずれの用量においても食事の有無による薬物動態パラメータへの影響は、$AUC_{0\text{-}72hr}$、C_{max} に対して有意であった。

表 2.7.6.2-6 血漿中 EPA 濃度（計算値）の薬物動態パラメータの分散分析表および食事の条件間の差の推定値（$AUC_{0\text{-}72hr}$）

解析対象：薬物動態解析対象

薬物動態パラメータ($AUC_{0\text{-}72hr}$)に対する分散分析表(0.5 g)

	固定効果	分子の自由度	分母の自由度	F値	p値[a]
$AUC_{0\text{-}72hr}$ (μg・hr/mL)	投与順	1	6	0.94	0.369
	時期	1	6	0.04	0.840
	食事の条件	1	6	10.33	0.018

薬物動態パラメータ($AUC_{0\text{-}72hr}$)に対する分散分析表(1 g)

	固定効果	分子の自由度	分母の自由度	F値	p値[a]
$AUC_{0\text{-}72hr}$ (μg・hr/mL)	投与順	1	6	0.64	0.454
	時期	1	6	0.31	0.600
	食事の条件	1	6	29.46	0.002

薬物動態パラメータ($AUC_{0\text{-}72hr}$)に対する分散分析表(2 g)

	固定効果	分子の自由度	分母の自由度	F値	p値[a]
$AUC_{0\text{-}72hr}$ (μg・hr/mL)	投与順	1	6	0.27	0.622
	時期	1	6	10.37	0.018
	食事の条件	1	6	72.32	<0.001

薬物動態パラメータ($AUC_{0\text{-}72hr}$)に対する分散分析表(4 g)

	固定効果	分子の自由度	分母の自由度	F値	p値[a]
$AUC_{0\text{-}72hr}$ (μg・hr/mL)	投与順	1	6.29	0.56	0.483
	時期	1	5.82	0.11	0.754
	食事の条件	1	5.82	10.13	0.020

a：$AUC_{0\text{-}72hr}$ (μg・hr/mL) (未変換値) を応答変数、説明変数は、固定効果として投与順、時期、食事の条件、変量効果として被験者とした分散分析を行った

薬物動態パラメータ($AUC_{0\text{-}72hr}$)の点推定値およびその両側信頼区間

用量	食事の条件	点推定値 (LSMean)	両側95%信頼区間	
			下限値	上限値
0.5 g	なし	265.94	141.40	390.47
	あり	489.53	364.99	614.06
1 g	なし	564.99	385.30	744.68
	あり	1144.29	964.60	1323.98
2 g	なし	1299.94	1015.08	1584.81
	あり	1801.56	1516.70	2086.43
4 g	なし	2439.24	1921.72	2956.75
	あり	3289.60	2732.81	3846.39

薬物動態パラメータ($AUC_{0\text{-}72hr}$)の食事の条件間の差の点推定値およびその両側信頼区間

用量	点推定値 (LSMean)	両側95%信頼区間	
		下限値	上限値
0.5 g	-223.59	-393.81	-53.37
1 g	-579.30	-840.45	-318.15
2 g	-501.62	-645.95	-357.29
4 g	-850.36	-1509.09	-191.64

Source：資料番号 5.3.1.2.2 表 11.4-5

表 2.7.6.2-7 血漿中 EPA 濃度（計算値）の薬物動態パラメータの分散分析表および食事の条件間の差の推定値（C_{max}）

解析対象：薬物動態解析対象

薬物動態パラメータ(C_{max})に対する分散分析表(0.5 g)

	固定効果	分子の自由度	分母の自由度	F値	p値[a]
C_{max} (μg/mL)	投与順	1	6	4.62	0.075
	時期	1	6	3.97	0.093
	食事の条件	1	6	51.05	<0.001

薬物動態パラメータ(C_{max})に対する分散分析表(1 g)

	固定効果	分子の自由度	分母の自由度	F値	p値[a]
C_{max} (μg/mL)	投与順	1	6	0.02	0.895
	時期	1	6	0.39	0.554
	食事の条件	1	6	22.30	0.003

薬物動態パラメータ(C_{max})に対する分散分析表(2 g)

	固定効果	分子の自由度	分母の自由度	F値	p値[a]
C_{max} (μg/mL)	投与順	1	6	1.41	0.281
	時期	1	6	2.86	0.142
	食事の条件	1	6	6.95	0.039

薬物動態パラメータ(C_{max})に対する分散分析表(4 g)

	固定効果	分子の自由度	分母の自由度	F値	p値[a]
C_{max} (μg/mL)	投与順	1	6.03	0.65	0.451
	時期	1	5.06	2.45	0.177
	食事の条件	1	5.06	175.16	<0.001

a：C_{max} (μg/mL) (未変換値) を応答変数、説明変数は、固定効果として投与順、時期、食事の条件、変量効果として被験者とした分散分析を行った

薬物動態パラメータ(C_{max})の点推定値およびその両側信頼区間

用量	食事の条件	点推定値 (LSMean)	両側95%信頼区間	
			下限値	上限値
0.5 g	なし	13.89	10.44	17.34
	あり	21.72	18.27	25.17
1 g	なし	25.88	13.91	37.85
	あり	48.08	36.11	60.05
2 g	なし	66.32	45.25	87.38
	あり	94.45	73.39	115.51
4 g	なし	137.79	96.28	179.29
	あり	205.30	163.75	246.85

薬物動態パラメータ(C_{max})の食事の条件間の差の点推定値およびその両側信頼区間

用量	点推定値 (LSMean)	両側95%信頼区間	
		下限値	上限値
0.5 g	-7.84	-10.52	-5.15
1 g	-22.20	-33.70	-10.70
2 g	-28.14	-54.25	-2.02
4 g	-67.52	-80.58	-54.45

Source：資料番号 5.3.1.2.2 表 11.4-6

2.7.6.2.2.2.2 血漿中 DPA、DHA、AA 濃度および EPA/AA 比

2.7.6.2.2.2.2.1 血漿中 DPA、DHA および AA 濃度の推移

2.7.6.2.2.2.2.1.1 単回投与

血漿中 DPA、DHA および AA 濃度の推移を、それぞれ付図 2.7.6.2-1、付図 2.7.6.2-2 および付図 2.7.6.2-3 に示した。

血漿中 DPA 濃度の推移については、MND-2119 4 g 投与例において、治験薬投与後の血漿中 EPA 濃度の上昇に追随した濃度変化が認められた。2 g 以下の投与例での血漿中 DPA 濃度の推移、ならびにすべての投与例の血漿中 DHA および AA 濃度の推移については、用量および食事の有無にかかわらず治験薬投与後に多少の変動はあるものの、血漿中 EPA 濃度の推移との関連性について明確な傾向は認められなかった。

2.7.6.2.2.2.2.1.2 反復投与

血漿中 DPA、DHA および AA 濃度の推移を、それぞれ付図 2.7.6.2-4、付図 2.7.6.2-5 および付図 2.7.6.2-6 に示した。

血漿中 DPA 濃度の推移について、治験薬投与開始後緩やかな濃度の上昇が認められたが、血漿中 DHA および AA 濃度の推移については、用量にかかわらず治験薬投与開始後に多少の変動はあるものの、血漿中 EPA 濃度推移との関連性について明確な傾向は認められなかった。

2.7.6.2.2.2.2.2 血漿中 EPA/AA 比の推移

2.7.6.2.2.2.2.2.1 単回投与

血漿中 EPA/AA 比の推移を付図 2.7.6.2-7 に示した。

血漿中 EPA/AA 比は、食事の有無にかかわらず、治験薬投与後に血漿中 EPA 濃度の上昇に従い上昇し、時間経過に伴い血漿中 EPA 濃度と同様に低下した。また、血漿中 EPA/AA 比の上昇の程度は、用量に依存していた。

2.7.6.2.2.2.2.2.2 反復投与

血漿中 EPA/AA 比の推移を付図 2.7.6.2-8 に示した。

血漿中 EPA/AA 比は、治験薬投与開始後に血漿中 EPA 濃度の上昇に従い上昇し、最終投与後の時間経過に伴い血漿中 EPA 濃度と同様に低下した。また、血漿中 EPA/AA 比の上昇の程度は、用量に依存していた。

2.7.6.2.2.3 安全性

2.7.6.2.2.3.1 治験薬の曝露状況

単回投与の治験薬の曝露例数は、MND-2119 0.5 g、1 g、2 g および 4 g の各用量で、いずれも 8 例であった。中止例は、MND-2119 4 g 投与例の 1 例であり、第 I 期食事なしの条件下で 1 回投与した。他の被験者の投与回数は、いずれも 2 回（第 I 期と第 II 期の各食事の条件下で 1 回ずつ）であった。

反復投与の治験薬の曝露例数は、MND-2119 0.5 g、1 g、2 g、4 g の各群およびエパデール S 1.8 g 群で、いずれも 8 例であった。中止例は、MND-2119 0.5 g 群および MND-2119 2 g 群の各 1 例であり、投与回数（服薬期間）は、それぞれ 1 回（1 日）および 4 回（4 日）であった。他の被験者の投与回数（服薬期間）は、MND-2119 群およびエパデール S 1.8 g 群でそれぞれ 11 回（11 日）および 22 回（11 日）であった。

2.7.6.2.2.3.2 有害事象の簡潔な要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.2-8 および表 2.7.6.2-9 に示した。

単回投与の治験薬投与開始後からフォローアップ期の体調確認終了までに発現した有害事象の発現率は、MND-2119 0.5 g、1 g、2 g および 4 g の各用量で、それぞれ 25.0%（2/8 例）、37.5%（3/8 例）、50.0%（4/8 例）および 25.0%（2/8 例）であった。また、有害事象発現例における食事の有無の内訳は、MND-2119 0.5 g、1 g、2 g および 4 g の各用量で、食事なし/ありの順に、それぞれ 1 例/2 例、3 例/1 例、3 例/2 例および 2 例/1 例であった（各用量において 1 例は同一被験者）。副作用の発現率は、MND-2119 0.5 g、1 g、2 g および 4 g の各用量で、それぞれ 12.5%（1/8 例）、37.5%（3/8 例）、25.0%（2/8 例）および 0%（0/8 例）であった。また、副作用発現例における食事の有無の内訳は、MND-2119 0.5 g、1 g、2 g および 4 g の各用量で、食事なし/ありの順に、それぞれ 0 例/1 例、2 例/1 例、1 例/1 例および 0 例/0 例であった。死亡例は認められなかった。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。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。重度の有害事象は認められなかった。

反復投与の治験薬投与開始後から後観察期の体調確認終了までに発現した有害事象の発現率は、MND-2119 0.5 g、1 g、2 g および 4 g の各群で、それぞれ 37.5%（3/8 例）、50.0%（4/8 例）、62.5%（5/8 例）および 62.5%（5/8 例）であり、エパデール S 1.8 g 群では 50.0%（4/8 例）であった。副作用の発現率は、MND-2119 0.5 g、1 g、2 g および 4 g の各群で、それぞれ 25.0%（2/8 例）、50.0%（4/8 例）、62.5%（5/8 例）および 50.0%（4/8 例）であり、エパデール S 1.8 g 群では 50.0%（4/8 例）であった。死亡例および重篤な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 0.5 g 群および MND-2119 2 g 群で各 1 例に認められた。重度の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.2-8 有害事象の簡潔な要約（単回投与）

解析対象：安全性解析対象

治験薬投与開始後からフォローアップ期の体調確認終了まで

	0.5 g			1 g			2 g			4 g		
	全体 (8例)	食事なし (8例)	食事あり (8例)	全体 (8例)	食事なし (8例)	食事あり (8例)	全体 (8例)	食事なし (8例)	食事あり (8例)	全体 (8例)	食事なし (8例)	食事あり (7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 (%)
有害事象	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	3 (37.5)	3 (37.5)	1 (12.5)	4 (50.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (14.3)
副作用	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	3 (37.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)	0 (0.0)	0 (0.0)	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	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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	0 (0.0)	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 (12.5)	1 (12.5)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	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 12.2-1、表 12.2-3 および資料番号 5.3.7.2.2 より作成

表 2.7.6.2-9 有害事象の簡潔な要約（反復投与）

解析対象：安全性解析対象

治験薬投与開始後からフォローアップ期の体調確認終了まで

	エパデール S (8例)	0.5 g (8例)	1 g (8例)	2 g (8例)	4 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	4 (50.0)	3 (37.5)	4 (50.0)	5 (62.5)	5 (62.5)
副作用	4 (50.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	5 (62.5)	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	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (12.5)	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 より作成

2.7.6.2.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

単回投与時の有害事象および副作用の集計結果をそれぞれ表 2.7.6.2-10 および表 2.7.6.2-11 に、反復投与時の集計結果をそれぞれ表 2.7.6.2-12 および表 2.7.6.2-13 に示した。

単回投与において、いずれかの用量で 2 例以上に発現した有害事象（MND-2119 0.5 g、1 g、2 g および 4 g の各用量における発現例数）は、頭痛（0 例、1 例［食事なし］、2 例［食事なし 2 例/あり 1 例、うち 1 例は同一被験者］、0 例）および血管穿刺部位内出血（0 例、0 例、2 例［食事なし 1 例/あり 1 例］、0 例）であった。いずれかの用量で 2 例以上に発現した副作用（MND-2119 0.5 g、1 g、2 g および 4 g の各用量における発現例数）は、血管穿刺部位内出血（0 例、0 例、2 例［食事なし 1 例/あり 1 例］、0 例）であった。

反復投与において、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象（MND-2119 0.5 g、1 g、2 g、4 g およびエパデール S 1.8 g の各群における発現例数）は、下痢（0 例、1 例、2 例、0 例、1 例）および血管穿刺部位内出血（0 例、2 例、1 例、3 例、2 例）であった。これらはいずれも副作用であり、いずれかの群で 2 例以上に発現した副作用も同様であった。

表 2.7.6.2-10 有害事象の集計（単回投与）

解析対象：安全性解析対象

治験薬投与開始後からフォローアップ期の体調確認終了まで

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

用量	0.5 g								
食事の条件	全体			食事なし			食事あり		
安全性解析対象例数	8	例		8	例		8	例	
有害事象発現例数	2	例		1	例		2	例	
有害事象発現率(%)	25.0	%		12.5	%		25.0	%	
有害事象発現件数	4	件		1	件		3	件	
器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
精神障害	0			0			0		
不眠症	0			0			0		
神経系障害	1	(12.5)	1	0			1	(12.5)	1
頭痛	0			0			0		
体位性めまい	1	(12.5)	1	0			1	(12.5)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			0			0		
咳嗽	0			0			0		
胃腸障害	1	(12.5)	2	0			1	(12.5)	2
下腹部痛	1	(12.5)	1	0			1	(12.5)	1
下痢	1	(12.5)	1	0			1	(12.5)	1
口内炎	0			0			0		
軟便	0			0			0		
皮膚および皮下組織障害	0			0			0		
汗疹	0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	0			0			0		
背部痛	0			0			0		
腎および尿路障害	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	0		
尿管結石	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	0			0			0		
血管穿刺部位内出血	0			0			0		
血管穿刺部位疼痛	0			0			0		
血管穿刺部位出血	0			0			0		
血管穿刺部位そう痒感	0			0			0		
血管穿刺部位知覚低下	0			0			0		
臨床検査	0			0			0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			0			0		

表 2.7.6.2-10 有害事象の集計（単回投与）（続き）

解析対象：安全性解析対象

治験薬投与開始後からフォローアップ期の体調確認終了まで

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

用量	1 g								
食事の条件	全体			食事なし			食事あり		
安全性解析対象例数	8	例		8	例		8	例	
有害事象発現例数	3	例		3	例		1	例	
有害事象発現率(%)	37.5	%		37.5	%		12.5	%	
有害事象発現件数	8	件		6	件		2	件	
器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
精神障害	1	(12.5)	1	0			1	(12.5)	1
不眠症	1	(12.5)	1	0			1	(12.5)	1
神経系障害	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	0		
頭痛	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	0		
体位性めまい	0			0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	0		
咳嗽	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	0		
胃腸障害	2	(25.0)	3	2	(25.0)	3	0		
下腹部痛	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	0		
下痢	0			0			0		
口内炎	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	0		
軟便	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	0		
皮膚および皮下組織障害	0			0			0		
汗疹	0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	0			0			0		
背部痛	0			0			0		
腎および尿路障害	0			0			0		
尿管結石	0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(12.5)	1	0			1	(12.5)	1
血管穿刺部位内出血	0			0			0		
血管穿刺部位疼痛	0			0			0		
血管穿刺部位出血	1	(12.5)	1	0			1	(12.5)	1
血管穿刺部位そう痒感	0			0			0		
血管穿刺部位知覚低下	0			0			0		
臨床検査	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	0		

表 2.7.6.2-10 有害事象の集計（単回投与）（続き）

解析対象：安全性解析対象

治験薬投与開始後からフォローアップ期の体調確認終了まで

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

用量	2 g								
食事の条件	全体			食事なし			食事あり		
安全性解析対象例数	8	例		8	例		8	例	
有害事象発現例数	4	例		3	例		2	例	
有害事象発現率(%)	50.0	%		37.5	%		25.0	%	
有害事象発現件数	9	件		7	件		2	件	
器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
精神障害	0			0			0		
不眠症	0			0			0		
神経系障害	2	(25.0)	4	2	(25.0)	3	1	(12.5)	1
頭痛	2	(25.0)	3	2	(25.0)	2	1	(12.5)	1
体位性めまい	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			0			0		
咳嗽	0			0			0		
胃腸障害	0			0			0		
下腹部痛	0			0			0		
下痢	0			0			0		
口内炎	0			0			0		
軟便	0			0			0		
皮膚および皮下組織障害	0			0			0		
汗疹	0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	0		
背部痛	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	0		
腎および尿路障害	0			0			0		
尿管結石	0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(25.0)	4	1	(12.5)	3	1	(12.5)	1
血管穿刺部位内出血	2	(25.0)	2	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1
血管穿刺部位疼痛	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	0		
血管穿刺部位出血	0			0			0		
血管穿刺部位そう痒感	0			0			0		
血管穿刺部位知覚低下	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	0		
臨床検査	0			0			0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			0			0		

表 2.7.6.2-10 有害事象の集計（単回投与）（続き）

解析対象：安全性解析対象

治験薬投与開始後からフォローアップ期の体調確認終了まで

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

用量	4 g								
食事の条件	全体			食事なし			食事あり		
安全性解析対象例数	8	例		8	例		7	例	
有害事象発現例数	2	例		2	例		1	例	
有害事象発現率(%)	25.0	%		25.0	%		14.3	%	
有害事象発現件数	4	件		3	件		1	件	
器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
精神障害	0			0			0		
不眠症	0			0			0		
神経系障害	0			0			0		
頭痛	0			0			0		
体位性めまい	0			0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			0			0		
咳嗽	0			0			0		
胃腸障害	0			0			0		
下腹部痛	0			0			0		
下痢	0			0			0		
口内炎	0			0			0		
軟便	0			0			0		
皮膚および皮下組織障害	1	(12.5)	2	1	(12.5)	1	1	(14.3)	1
汗疹	1	(12.5)	2	1	(12.5)	1	1	(14.3)	1
筋骨格系および結合組織障害	0			0			0		
背部痛	0			0			0		
腎および尿路障害	0			0			0		
尿管結石	0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(25.0)	2	2	(25.0)	2	0		
血管穿刺部位内出血	0			0			0		
血管穿刺部位疼痛	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	0		
血管穿刺部位出血	0			0			0		
血管穿刺部位そう痒感	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	0		
血管穿刺部位知覚低下	0			0			0		
臨床検査	0			0			0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0			0			0		

Source：資料番号 5.3.1.2.2 表 12.2-1

表 2.7.6.2-11 副作用の集計（単回投与）

解析対象：安全性解析対象

治験薬投与開始後からフォローアップ期の体調確認終了まで

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

用量	0.5 g								
食事の条件	全体			食事なし			食事あり		
安全性解析対象例数	8	例		8	例		8	例	
副作用発現例数	1	例		0	例		1	例	
副作用発現率(%)	12.5	%		0.0	%		12.5	%	
副作用発現件数	2	件		0	件		2	件	
器官別大分類(SOC) / 基本語(PT)	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
神経系障害	0			0			0		
頭痛	0			0			0		
胃腸障害	1	(12.5)	2	0			1	(12.5)	2
下腹部痛	1	(12.5)	1	0			1	(12.5)	1
下痢	1	(12.5)	1	0			1	(12.5)	1
軟便	0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	0			0			0		
血管穿刺部位内出血	0			0			0		
血管穿刺部位出血	0			0			0		

表 2.7.6.2-11 副作用の集計（単回投与）（続き）

解析対象：安全性解析対象

治験薬投与開始後からフォローアップ期の体調確認終了まで

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

用量	1 g								
食事の条件	全体			食事なし			食事あり		
安全性解析対象例数	8	例		8	例		8	例	
副作用発現例数	3	例		2	例		1	例	
副作用発現率(%)	37.5	%		25.0	%		12.5	%	
副作用発現件数	4	件		3	件		1	件	
器官別大分類(SOC) / 基本語(PT)	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
神経系障害	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	0		
頭痛	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	0		
胃腸障害	1	(12.5)	2	1	(12.5)	2	0		
下腹部痛	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	0		
下痢	0			0			0		
軟便	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(12.5)	1	0			1	(12.5)	1
血管穿刺部位内出血	0			0			0		
血管穿刺部位出血	1	(12.5)	1	0			1	(12.5)	1

表 2.7.6.2-11 副作用の集計（単回投与）（続き）

解析対象：安全性解析対象

治験薬投与開始後からフォローアップ期の体調確認終了まで

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

用量	2 g								
食事の条件	全体			食事なし			食事あり		
安全性解析対象例数	8	例		8	例		8	例	
副作用発現例数	2	例		1	例		1	例	
副作用発現率(%)	25.0	%		12.5	%		12.5	%	
副作用発現件数	2	件		1	件		1	件	
器官別大分類(SOC) / 基本語(PT)	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
神経系障害	0			0			0		
頭痛	0			0			0		
胃腸障害	0			0			0		
下腹部痛	0			0			0		
下痢	0			0			0		
軟便	0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(25.0)	2	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1
血管穿刺部位内出血	2	(25.0)	2	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1
血管穿刺部位出血	0			0			0		

表 2.7.6.2-11 副作用の集計（単回投与）（続き）

解析対象：安全性解析対象

治験薬投与開始後からフォローアップ期の体調確認終了まで

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

用量	4 g								
食事の条件	全体			食事なし			食事あり		
安全性解析対象例数	8	例		8	例		7	例	
副作用発現例数	0	例		0	例		0	例	
副作用発現率(%)	0.0	%		0.0	%		0.0	%	
副作用発現件数	0	件		0	件		0	件	
器官別大分類(SOC) / 基本語(PT)	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
神経系障害	0			0			0		
頭痛	0			0			0		
胃腸障害	0			0			0		
下腹部痛	0			0			0		
下痢	0			0			0		
軟便	0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	0			0			0		
血管穿刺部位内出血	0			0			0		
血管穿刺部位出血	0			0			0		

Source：資料番号 5.3.1.2.2 表 12.2-3

表 2.7.6.2-12 有害事象の集計（反復投与）

解析対象：安全性解析対象

治験薬投与開始後から後観察期の体調確認終了まで

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

投与群	エパデールS			0.5 g			1 g		
安全性解析対象例数	8	例		8	例		8	例	
有害事象発現例数	4	例		3	例		4	例	
有害事象発現率(%)	50.0	%		37.5	%		50.0	%	
有害事象発現件数	6	件		4	件		6	件	
器官別大分類(SOC) / 基本語(PT)	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
代謝および栄養障害	0			0			0		
脱水	0			0			0		
神経系障害	0			0			0		
頭痛	0			0			0		
心臓障害	0			0			0		
動悸	0			0			0		
血管障害	0			0			0		
ほてり	0			0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			1	(12.5)	1	0		
鼻出血	0			1	(12.5)	1	0		
胃腸障害	2	(25.0)	3	0			1	(12.5)	2
下痢	1	(12.5)	1	0			1	(12.5)	1
軟便	1	(12.5)	1	0			1	(12.5)	1
便秘	0			0			0		
腹部膨満	1	(12.5)	1	0			0		
上腹部痛	0			0			0		
口唇炎	0			0			0		
肝胆道系障害	1	(12.5)	1	0			1	(12.5)	1
肝機能異常	1	(12.5)	1	0			1	(12.5)	1
皮膚および皮下組織障害	0			2	(25.0)	3	0		
冷汗	0			0			0		
異汗性湿疹	0			1	(12.5)	1	0		
湿疹	0			0			0		
発疹	0			1	(12.5)	1	0		
蕁麻疹	0			1	(12.5)	1	0		
筋骨格系および結合組織障害	0			0			0		
四肢痛	0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(25.0)	2	0			3	(37.5)	3
血管穿刺部位内出血	2	(25.0)	2	0			2	(25.0)	2
口渇	0			0			1	(12.5)	1

表 2.7.6.2-12 有害事象の集計（反復投与）（続き）

解析対象：安全性解析対象

治験薬投与開始後から後観察期の体調確認終了まで

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

投与群	エパデールS			2g			4g		
安全性解析対象例数	8	例		8	例		8	例	
有害事象発現例数	4	例		5	例		5	例	
有害事象発現率(%)	50.0	%		62.5	%		62.5	%	
有害事象発現件数	6	件		13	件		7	件	
器官別大分類(SOC) / 基本語(PT)	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
代謝および栄養障害	0			1	(12.5)	1	0		
脱水	0			1	(12.5)	1	0		
神経系障害	0			1	(12.5)	1	0		
頭痛	0			1	(12.5)	1	0		
心臓障害	0			1	(12.5)	1	0		
動悸	0			1	(12.5)	1	0		
血管障害	0			1	(12.5)	1	0		
ほてり	0			1	(12.5)	1	0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			0			1	(12.5)	1
鼻出血	0			0			1	(12.5)	1
胃腸障害	2	(25.0)	3	4	(50.0)	5	2	(25.0)	2
下痢	1	(12.5)	1	2	(25.0)	2	0		
軟便	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	0		
便秘	0			1	(12.5)	1	1	(12.5)	1
腹部膨満	1	(12.5)	1	0			0		
上腹部痛	0			1	(12.5)	1	0		
口唇炎	0			0			1	(12.5)	1
肝胆道系障害	1	(12.5)	1	0			0		
肝機能異常	1	(12.5)	1	0			0		
皮膚および皮下組織障害	0			1	(12.5)	1	1	(12.5)	1
冷汗	0			1	(12.5)	1	0		
異汗性湿疹	0			0			0		
湿疹	0			0			1	(12.5)	1
発疹	0			0			0		
蕁麻疹	0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	0			1	(12.5)	1	0		
四肢痛	0			1	(12.5)	1	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(25.0)	2	2	(25.0)	2	3	(37.5)	3
血管穿刺部位内出血	2	(25.0)	2	1	(12.5)	1	3	(37.5)	3
口渇	0			1	(12.5)	1	0		

Source：資料番号 5.3.1.2.2 表 12.2-2

表 2.7.6.2-13 副作用の集計（反復投与）

解析対象：安全性解析対象

治験薬投与開始後から後観察期の体調確認終了まで

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

投与群	エパデール S			0.5 g			1 g		
安全性解析対象例数	8	例		8	例		8	例	
副作用発現例数	4	例		2	例		4	例	
副作用発現率(%)	50.0	%		25.0	%		50.0	%	
副作用発現件数	6	件		2	件		6	件	
器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
神経系障害	0			0			0		
頭痛	0			0			0		
心臓障害	0			0			0		
動悸	0			0			0		
血管障害	0			0			0		
ほてり	0			0			0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			1	(12.5)	1	0		
鼻出血	0			1	(12.5)	1	0		
胃腸障害	2	(25.0)	3	0			1	(12.5)	2
下痢	1	(12.5)	1	0			1	(12.5)	1
軟便	1	(12.5)	1	0			1	(12.5)	1
腹部膨満	1	(12.5)	1	0			0		
上腹部痛	0			0			0		
便秘	0			0			0		
肝胆道系障害	1	(12.5)	1	0			1	(12.5)	1
肝機能異常	1	(12.5)	1	0			1	(12.5)	1
皮膚および皮下組織障害	0			1	(12.5)	1	0		
冷汗	0			0			0		
蕁麻疹	0			1	(12.5)	1	0		
筋骨格系および結合組織障害	0			0			0		
四肢痛	0			0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(25.0)	2	0			3	(37.5)	3
血管穿刺部位内出血	2	(25.0)	2	0			2	(25.0)	2
口渇	0			0			1	(12.5)	1

表 2.7.6.2-13 副作用の集計（反復投与）（続き）

解析対象：安全性解析対象

治験薬投与開始後から後観察期の体調確認終了まで

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

投与群	エパデール S			2 g			4 g		
安全性解析対象例数	8	例		8	例		8	例	
副作用発現例数	4	例		5	例		4	例	
副作用発現率(%)	50.0	%		62.5	%		50.0	%	
副作用発現件数	6	件		12	件		4	件	
器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
神経系障害	0			1	(12.5)	1	0		
頭痛	0			1	(12.5)	1	0		
心臓障害	0			1	(12.5)	1	0		
動悸	0			1	(12.5)	1	0		
血管障害	0			1	(12.5)	1	0		
ほてり	0			1	(12.5)	1	0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0			0			1	(12.5)	1
鼻出血	0			0			1	(12.5)	1
胃腸障害	2	(25.0)	3	4	(50.0)	5	0		
下痢	1	(12.5)	1	2	(25.0)	2	0		
軟便	1	(12.5)	1	1	(12.5)	1	0		
腹部膨満	1	(12.5)	1	0			0		
上腹部痛	0			1	(12.5)	1	0		
便秘	0			1	(12.5)	1	0		
肝胆道系障害	1	(12.5)	1	0			0		
肝機能異常	1	(12.5)	1	0			0		
皮膚および皮下組織障害	0			1	(12.5)	1	0		
冷汗	0			1	(12.5)	1	0		
蕁麻疹	0			0			0		
筋骨格系および結合組織障害	0			1	(12.5)	1	0		
四肢痛	0			1	(12.5)	1	0		
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(25.0)	2	2	(25.0)	2	3	(37.5)	3
血管穿刺部位内出血	2	(25.0)	2	1	(12.5)	1	3	(37.5)	3
口渇	0			1	(12.5)	1	0		

Source：資料番号 5.3.1.2.2 表 12.2-4

2.7.6.2.2.3.4 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、単回投与の MND-2119 0.5 g 投与例に 1 例認められ、第 II 期（食事なし）に発現した（表 2.7.6.2-14）。

表 2.7.6.2-14 重篤な有害事象発現例における全有害事象の一覧（単回投与）

解析対象：安全性解析対象

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

被験者番号	用量	投与順[a]	発現時期	有害事象		投与開始から有害事象発現までの日数[b] (日)	有害事象発現から有害事象消失までの日数[c] (日)	転帰	重症度	重篤な事象	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係
				器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)							
S102	0.5 g	B群	第Ⅰ期	神経系障害	体位性めまい	3	1	回復	軽度	いいえ	不変	否定できる
			第Ⅱ期	腎および尿路障害	尿管結石	2	7	回復	中等度	はい	該当しない（治験薬投与終了後の発現など）	否定できる

a：投与順の内訳は以下の通りである

A群：第Ⅰ期に空腹時投与、第Ⅱ期に食直後投与を受ける被験者

B群：第Ⅰ期に食直後投与、第Ⅱ期に空腹時投与を受ける被験者

b：投与開始から有害事象発現までの日数=(有害事象発現日) - (発現時期に該当する投与開始日) + 1

c：有害事象発現から有害事象消失までの日数=(有害事象消失日) - (有害事象発現日) + 1

Source：資料番号 5.3.7.3.1 を改変

以下に重篤な有害事象の詳細を記載した。

尿管結石

被験者番号		S102
性別		男性
年齢		25 歳
当該被験者で発現した有害事象（PT） （*：重篤な有害事象）		体位性めまい、尿管結石*
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症		なし
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤		なし
経過	第 II 期治験薬投与 2 日目（重篤な有害事象発現日）	8:10 30 分ほど前から右下腹部痛があるとの訴えあり。軽度の嘔気あり。起床後、普通便あり。症状は自制内であったため、医師の診察までベッド上で過ごさせた。
		8:18 バイタルサインは収縮期血圧 111 mmHg、拡張期血圧 59 mmHg、脈拍数 49/分、体温 36.1℃であった。
		8:30　治験責任医師診察 右下腹部に手を当てながら診察室まで歩いて移動。腹部は軟らかく、はっきりした圧痛、反跳痛はなく、背部叩打痛も認められなかった。
		8:50 右下腹部痛が増強し、ベッド上安静困難となったため、虫垂炎もしくは尿管結石を疑い、同院内科当直医に診察の依頼をし、治験中止を判断した。
		9:10　治験中止時検査のため採血実施 同院救急外来を受診し、ペンタゾシン 15 mg 筋注後、腹部超音波、造影 CT を実施したが明らかな虫垂炎の所見はなく、結石も検出できなかった。

		12 時ごろより腹痛は落ち着き始め徒歩にて移動可能となった。その後、経過観察のため同院消化器病棟へ入院した。
		12:38　治験中止時心電図検査実施 異常所見は認められなかった。
		12:42　治験中止時バイタルサイン測定実施 収縮期血圧 103 mmHg、拡張期血圧 58 mmHg、脈拍数 80/分、体温 36.8℃であった。
		セフメタゾール Na 静注用 1 g を投与した。
	第 II 期治験薬投与 3 日目	セフカペンピボキシル塩酸塩錠 100 mg、3 錠/日の投与を開始した（4 日間投与）。 体温上昇が認められたため（37.9℃［17:02］、37.2℃［19:54］）、クーリングを実施した。
	第 II 期治験薬投与 4 日目	朝、軟便があった。同日、放射線科医の読影にて右尿管結石を指摘され、有害事象名が確定した。 入院後は腹部症状なく経過し、退院となった。
	第 II 期治験薬投与 5 日目	軟便は普通便となり消失した。
	第 II 期治験薬投与 8 日目	退院後も腹痛は見られず、背部叩打痛もなかった。尿所見も異常なく回復が確認され経過観察終了となった。
治験責任医師の見解		治験薬投与後に起きた尿管結石の疝痛発作であり、治験薬の薬理作用から尿管結石の原因となる可能性は低いと思われること、治験薬を投与されたのが発現日の 15 日前および前日の 2 回で、それぞれ 0.5 g と投与量も少ないこと、被験者の食生活に影響を与え、結石の形成をうながすとは考えづらいことから治験薬との因果関係は否定できると判断した。

2.7.6.2.2.3.5　重要な有害事象

本治験の重要な有害事象とは、重篤な有害事象以外で、(1) 著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、(2) 治験薬の投与中止、(3) 重要な併用治療の追加に至ったすべての有害事象とし、医学専門家の助言を得た上で特定した。

重要な有害事象は 13 例認められ、治験薬の投与中止に至った有害事象 3 例およびその他の医学的に重要な有害事象 10 例であった。

2.7.6.2.2.3.5.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象発現例における全有害事象の一覧を表 2.7.6.2-15 および表 2.7.6.2-16 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、単回投与において MND-2119 4 g 投与例（食事なし）に 1 例、反復投与において MND-2119 0.5 g 群および MND-2119 2 g 群に各 1 例認められた。

単回投与の MND-2119 4 g 投与例の 1 例（被験者番号 S406）では、第 I 期の治験薬投与（食事なし）当日に血管穿刺部位疼痛が発現し、休薬期に中止となった。本事象は軽度であり、発現から 3 日目に回復した。治験薬との因果関係は否定された。

反復投与の MND-2119 0.5 g 群の 1 例（被験者番号 M106）では、治験薬投与 2 日目に蕁麻疹が発現し中止となった。本事象は中等度であり、発現から 46 日目に回復した。治験薬との因果関係は否定できないと判断された。MND-2119 2 g 群の 1 例（被験者番号 M301）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発現し中止となった。これらの事象はいずれも軽度であり、発現から 4 日目までにすべて回復した。治験薬との因果関係はいずれも否定できないと判断された。

表 2.7.6.2-15 治験薬の投与中止に至った有害事象発現例における全有害事象の一覧（単回投与）

解析対象：安全性解析対象

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

被験者番号	用量	投与順[a]	発現時期	有害事象		投与開始から有害事象発現までの日数[b] (日)	有害事象発現から有害事象消失までの日数[c] (日)	転帰	重症度	重篤な事象	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係
				器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)							
S406	4 g	A群	第Ⅰ期	一般・全身障害および投与部位の状態	血管穿刺部位疼痛	1	3	回復	軽度	いいえ	中止(再投与なし)	否定できる

a：投与順の内訳は以下の通りである

A群：第Ⅰ期に空腹時投与、第Ⅱ期に食直後投与を受ける被験者

B群：第Ⅰ期に食直後投与、第Ⅱ期に空腹時投与を受ける被験者

b：投与開始から有害事象発現までの日数=(有害事象発現日) - (発現時期に該当する投与開始日) + 1

c：有害事象発現から有害事象消失までの日数=(有害事象消失日) - (有害事象発現日) + 1

Source：資料番号 5.3.7.2.2 を改変

表 2.7.6.2-16 治験薬の投与中止に至った有害事象発現例における全有害事象一覧
（反復投与）

解析対象：安全性解析対象

用語辞書：MedDRA/J Ver.18.0

被験者番号	投与群	発現時期	有害事象		投与開始から有害事象発現までの日数[a] (日)	有害事象発現から有害事象消失までの日数[b] (日)	転帰	重症度	重篤な事象	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係
			器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)							
M106	0.5 g	治験薬投与期	皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	2	10	未回復	中等度	いいえ	中止(再投与なし)	否定できない
M301	2 g	治験薬投与期	神経系障害	頭痛	4	2	回復	軽度	いいえ	中止(再投与なし)	否定できない
			心臓障害	動悸	4	1	回復	軽度	いいえ	中止(再投与なし)	否定できない
			血管障害	ほてり	4	1	回復	軽度	いいえ	中止(再投与なし)	否定できない
			一般・全身障害および投与部位の状態	口渇	4	2	回復	軽度	いいえ	中止(再投与なし)	否定できない
			筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	4	3	回復	軽度	いいえ	中止(再投与なし)	否定できない
			胃腸障害	上腹部痛	4	1	回復	軽度	いいえ	中止(再投与なし)	否定できない
			胃腸障害	下痢	2	4	回復	軽度	いいえ	中止(再投与なし)	否定できない
			皮膚および皮下組織障害	冷汗	4	3	回復	軽度	いいえ	中止(再投与なし)	否定できない
			代謝および栄養障害	脱水	11	1	回復	中等度	いいえ	該当しない（治験薬投与終了後の発現など）	否定できる

a：投与開始から有害事象発現までの日数=(有害事象発現日) - (投与1日投与日) + 1

b：有害事象発現から有害事象消失までの日数=(有害事象消失日) - (有害事象発現日) + 1

Source：資料番号 5.3.7.2.2 を改変

2.7.6.2.2.3.5.2 その他の医学的に重要な有害事象

その他の医学的に重要な有害事象は、単回投与において MND-2119 2 g 投与例に 2 例（食事なし 1 例/あり 1 例）、反復投与において MND-2119 1 g 群に 2 例、MND-2119 2 g 群に 1 例、MND-2119 4 g 群に 3 例およびエパデール S 1.8 g 群に 2 例認められた。

いずれも血管穿刺部位内出血であり、軽度で、無処置にて回復しているものの、治験薬との因果関係は否定できないと判断されていることおよび発現頻度から、重要な有害事象に該当すると判断された。

2.7.6.2.2.3.6 臨床検査値

臨床検査値の変動に食事の有無や用量による一定の傾向やエパデール S との明確な差違は認められず、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

有害事象と判断された臨床検査の検査値異常は、単回投与の MND-2119 1 g 投与例の血中クレアチンホスホキナーゼ増加の 1 例（食事なし）であり、治験薬との因果関係は否定された。重症度は軽度であり、無処置にて回復した。また、反復投与で肝機能異常と判断された MND-2119 1 g 群およびエパデール S 1.8 g 群の各 1 例において、AST(GOT)、ALT(GPT)の顕著な増加が認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定できないと判断されたが、重症度

は軽度であり、無処置にて回復した。重篤な有害事象または重要な有害事象に該当する臨床検査の検査値異常は認められなかった。

以上、治験期間を通じて基準値範囲外の検査値が散見されたが、臨床的に重要なものはなかった。

2.7.6.2.2.3.7 バイタルサイン、身体所見および心電図

バイタルサイン、標準 12 誘導心電図および体重について臨床的に問題となる変動は認められなかった。治験薬投与後に QTcB 間隔の変化量が 30 msec を超えた反復投与の MND-2119 2 g 群の 1 例において心臓障害（MedDRA/J Ver. 18.0、SOC 分類）に関する有害事象「動悸」が認められたが、軽度であり、無処置にて回復した。

2.7.6.2.2.3.8 血小板凝集能検査

血小板凝集能検査（光透過法）の最大血小板凝集率の平均値および中央値に経時的変化はほとんどみられず、用量に伴う変化も認められなかった。また、反復投与における MND-2119 4 g 群で高い血漿中 EPA 濃度を示した 2 例（2.7.6.2.2.2.1.1.2 項参照）においても、血小板凝集能は抑制されることはなかった。血小板凝集能検査（VerifyNow）においても、ARU 値、PRU 値および阻害率の平均値および中央値に経時的変化はほとんどみられず、用量に伴う変化も認められなかった。なお、単回投与の MND-2119 4 g 投与例の 1 例で第 I 期（食事あり）の投与後 8 時間に PRU 値 6、阻害率 97%を示した検査値が観察されたが、血小板凝集能検査（光透過法）の最大血小板凝集率ならびに ARU 値は投与前の値からの著しい変動は認められておらず、出血傾向を疑わせる臨床症状も観察されなかったため、有害事象とは判断されなかった。

最大血小板凝集率、ARU 値、PRU 値および阻害率と、血漿中 EPA 濃度との間の相関、ならびに、最大血小板凝集率と、ARU 値、PRU 値および阻害率の変化量間の相関については、血小板凝集能検査の検査値の変化がほとんど認められなかったため、評価は困難であった。

2.7.6.2.2.4 結論

MND-2119 の薬物動態は、単回投与で C_{max} および $AUC_{0\text{-}72hr}$ は食事なし、食事ありのいずれの条件とも用量依存的に増大したが、いずれの用量においても、食事ありの条件の方が $AUC_{0\text{-}72hr}$、C_{max} は有意に高い値を示したことから、食事の影響が認められた。食直後の 1 日 1 回の反復投与では、投与 11 日目にはほぼ定常状態に達し、定常状態の $C_{ss,max}$ および $AUC_{0\text{-}24hr}$ は用量依存的に増大した。エパデール S 1.8 g を 1 日 2 回に分けて投与する群を対照とした時、$C_{ss,max}$、$C_{ss,ave}$ および $AUC_{0\text{-}24hr}$ は MND-2119 1 g 群でエパデール S 1.8 g 群とほぼ同程度となり、$C_{ss,max}$ の平均値は MND-2119 1 g 群で、$C_{ss,min}$、$C_{ss,ave}$ および $AUC_{0\text{-}24hr}$ の平均値は MND-2119 2 g 群でエパデール S 1.8 g 群を上回った。

安全性については、単回投与では、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、単回投与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。反復投与では、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、反復投与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 S 1.8 g 群と大きく異ならなかった。

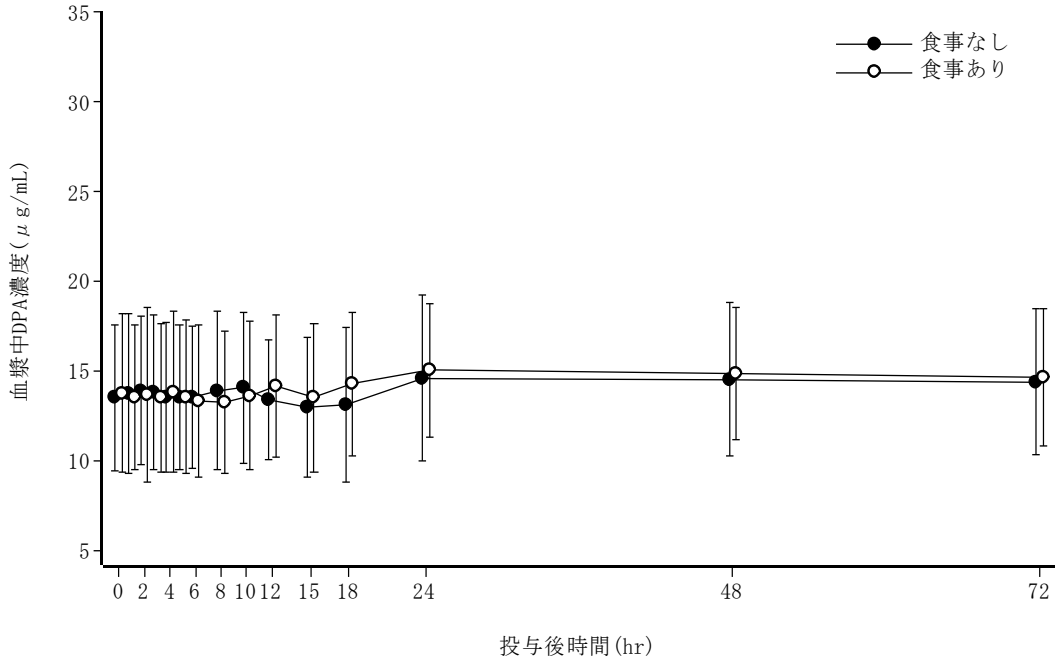
2.7.6.2.3 付録

付図 2.7.6.2-1 血漿中 DPA 濃度の推移（単回投与）

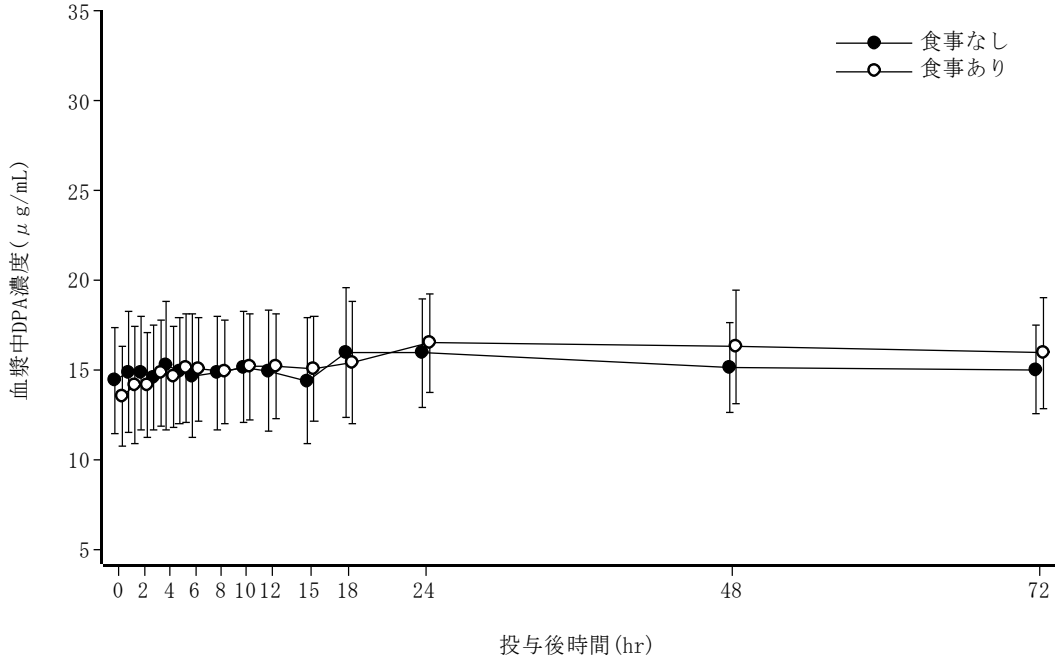
解析対象：薬物動態解析対象

血漿中DPA濃度-時間グラフ
MEAN±S.D.表示

0.5 g



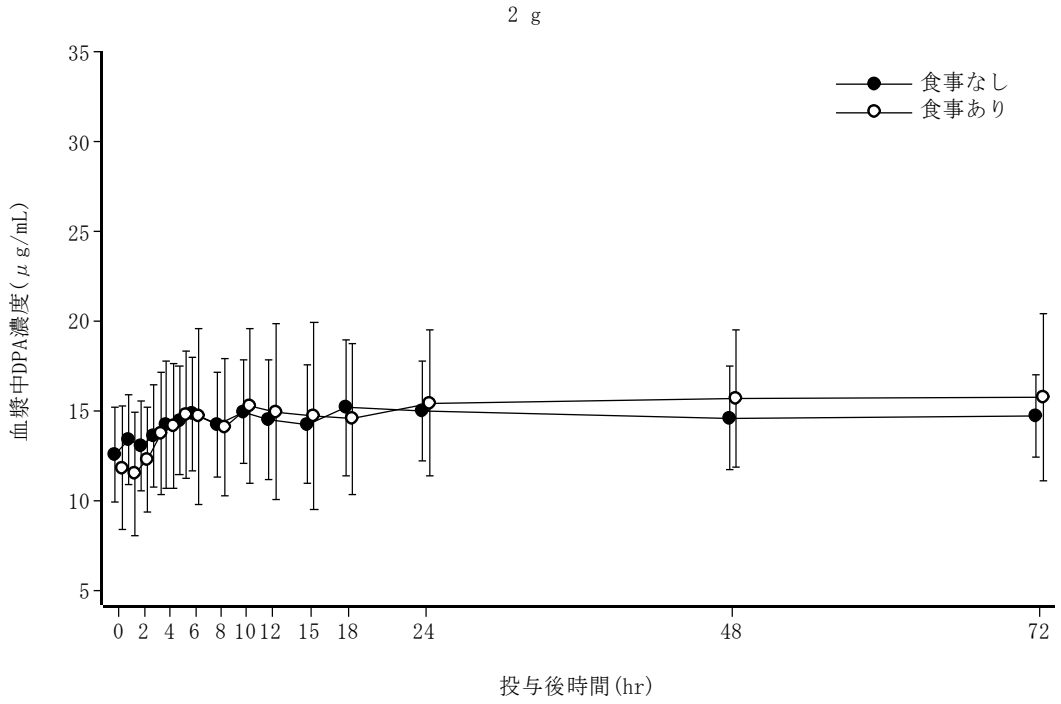
1 g

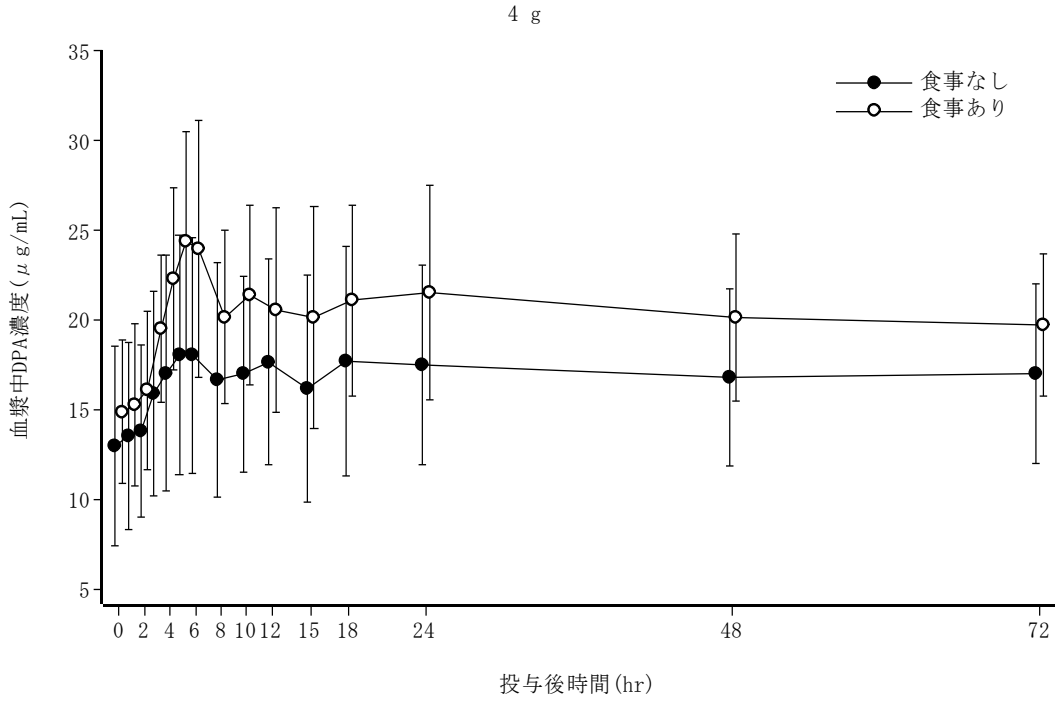


付図 2.7.6.2-1 血漿中 DPA 濃度の推移（単回投与）（続き）

解析対象：薬物動態解析対象

血漿中DPA濃度-時間グラフ
MEAN±S.D.表示





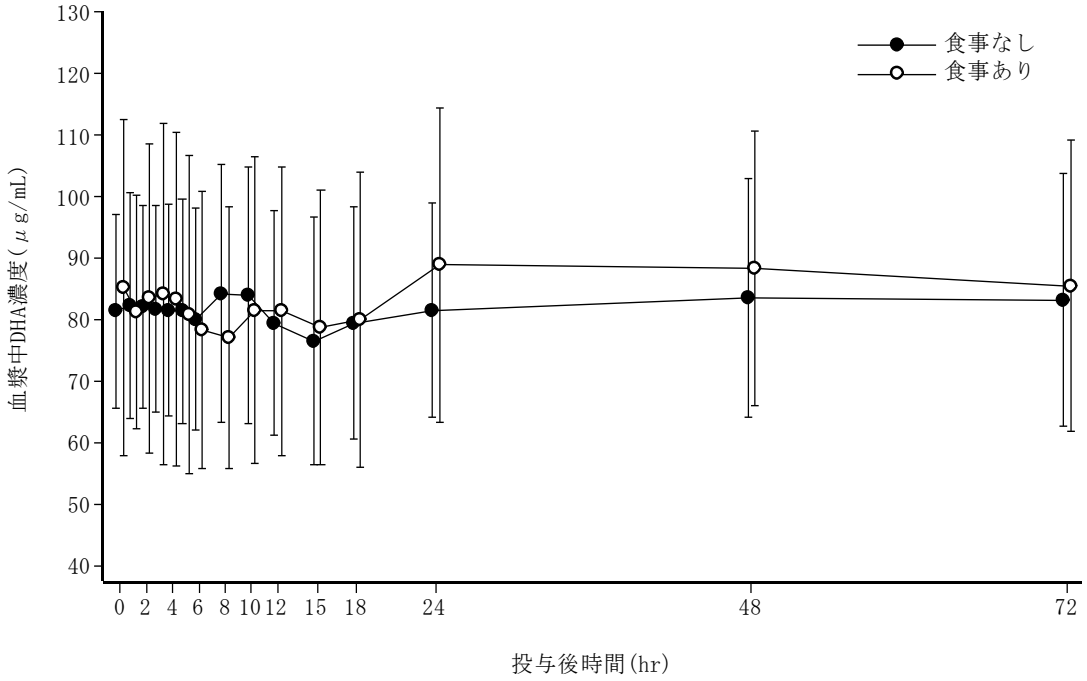
Source：資料番号 5.3.1.2.2 14.2.3.1(1)

付図 2.7.6.2-2　血漿中 DHA 濃度の推移（単回投与）

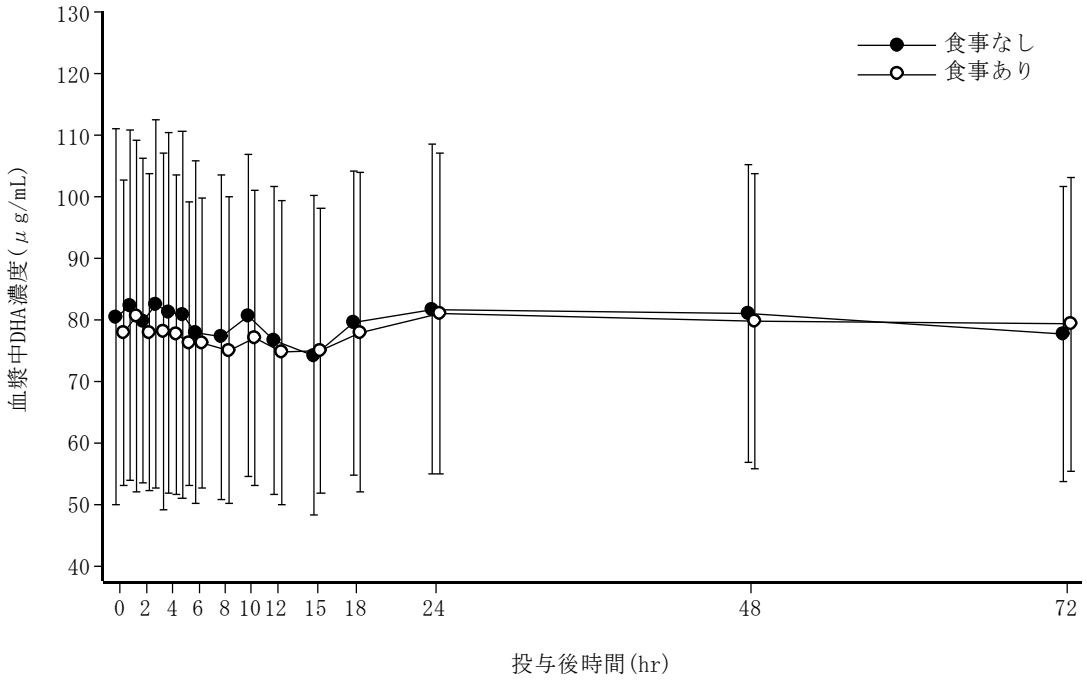
解析対象：薬物動態解析対象

血漿中DHA濃度-時間グラフ
MEAN±S.D.表示

0.5 g



1 g

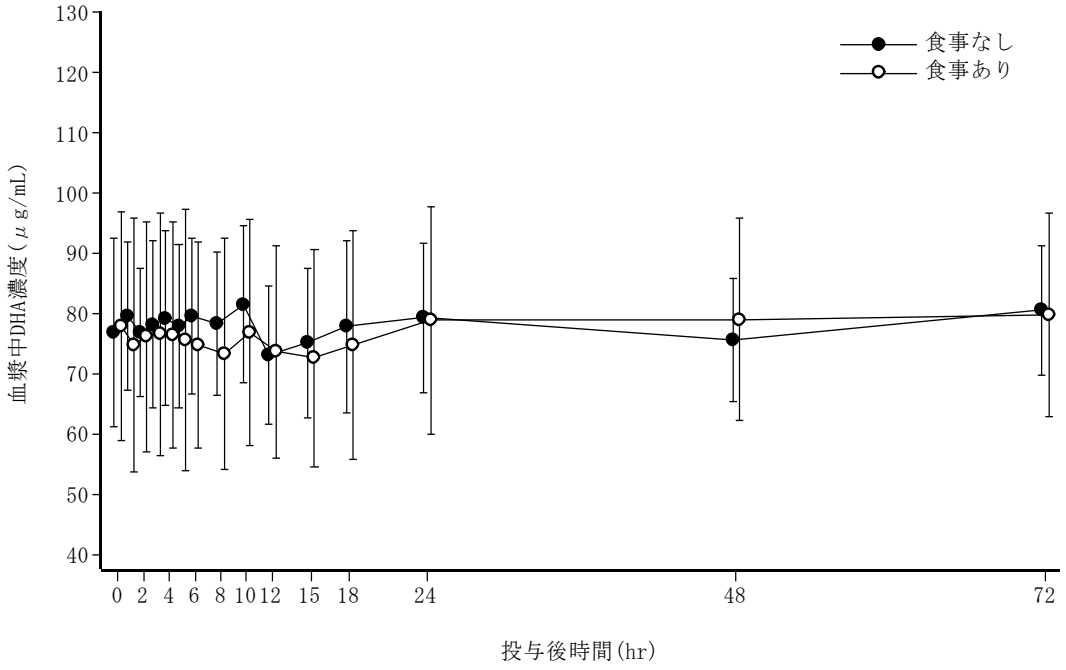


付図 2.7.6.2-2 血漿中 DHA 濃度の推移（単回投与）（続き）

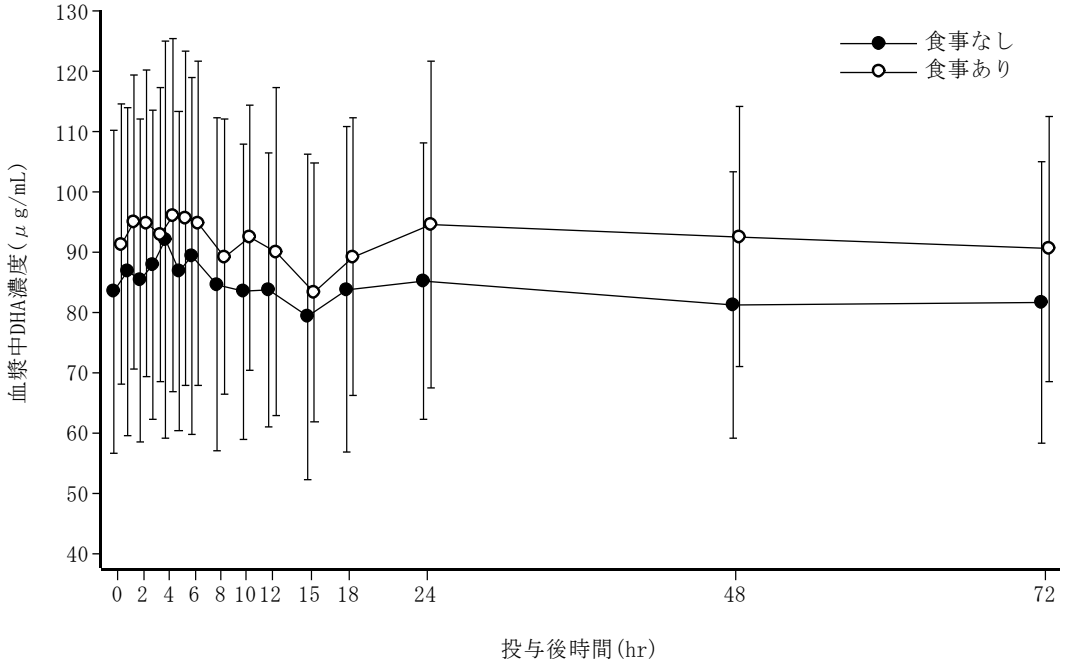
解析対象：薬物動態解析対象

血漿中DHA濃度-時間グラフ
MEAN±S.D.表示

2 g



4 g



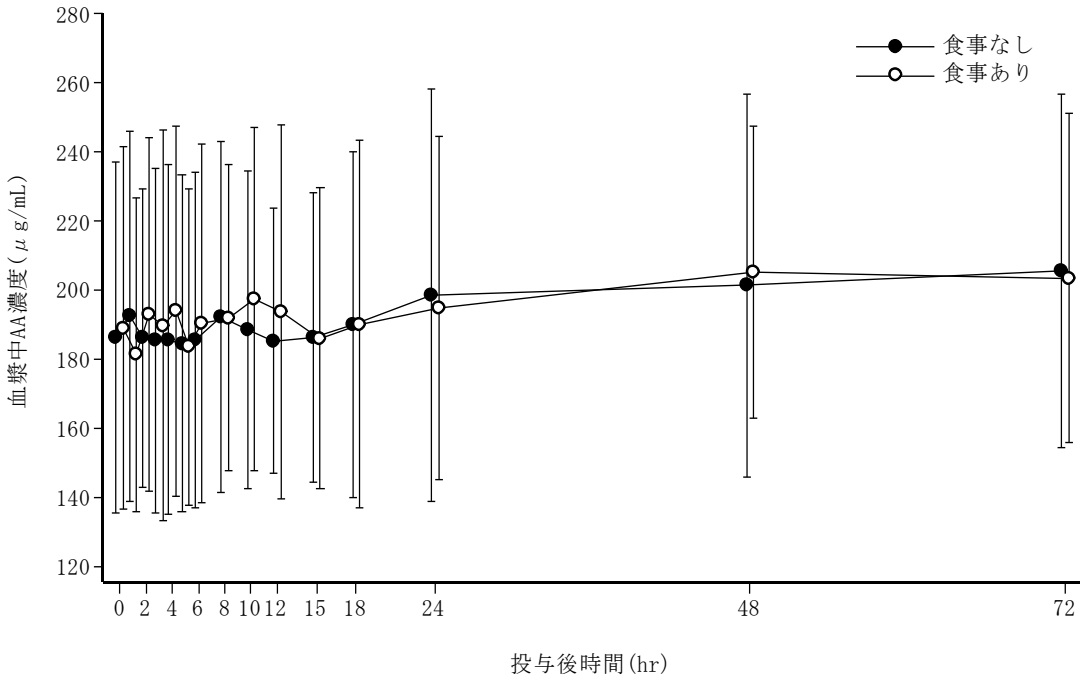
Source：資料番号 5.3.1.2.2 14.2.4.1(1)

付図 2.7.6.2-3 血漿中 AA 濃度の推移（単回投与）

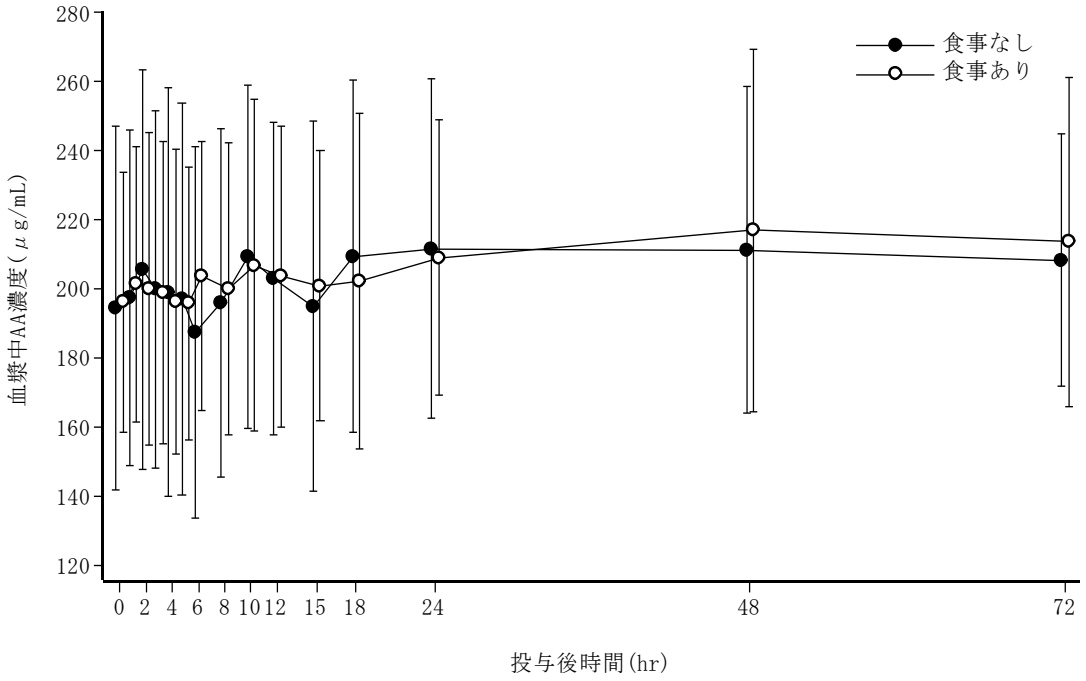
解析対象：薬物動態解析対象

血漿中AA濃度-時間グラフ
MEAN±S.D.表示

0.5 g



1 g

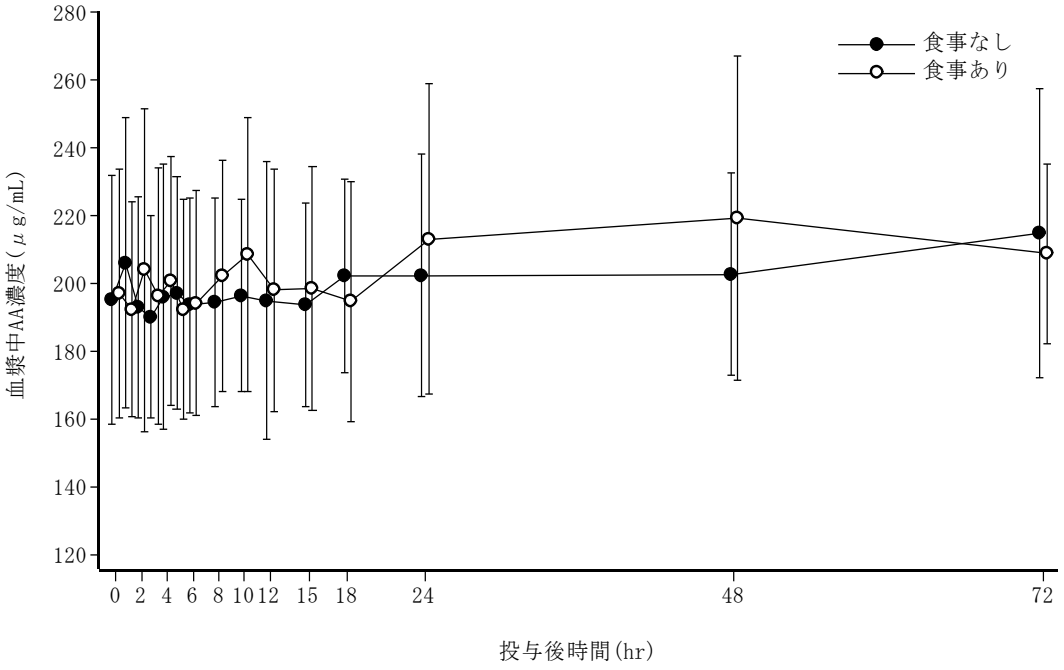


付図 2.7.6.2-3 血漿中 AA 濃度の推移（単回投与）（続き）

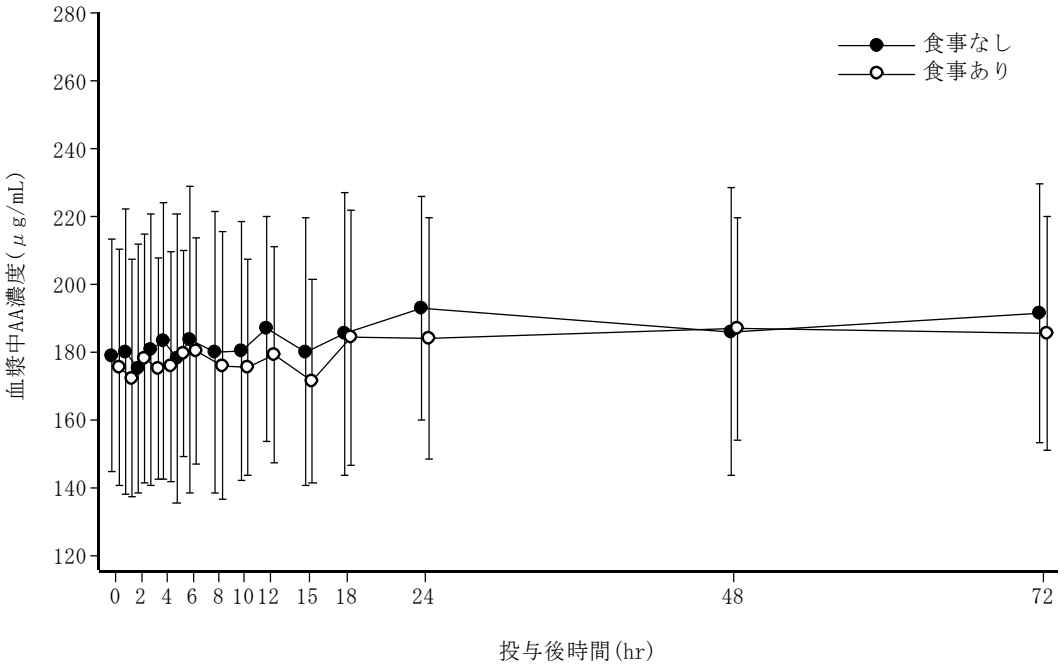
解析対象：薬物動態解析対象

血漿中AA濃度-時間グラフ
MEAN±S.D.表示

2 g



4 g

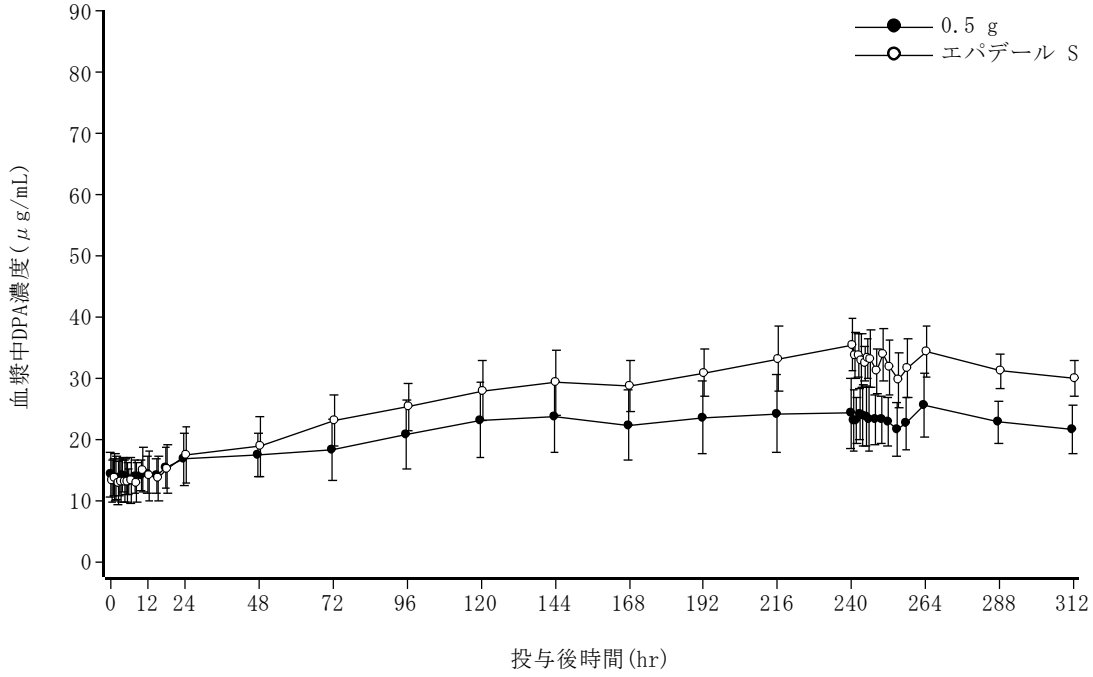


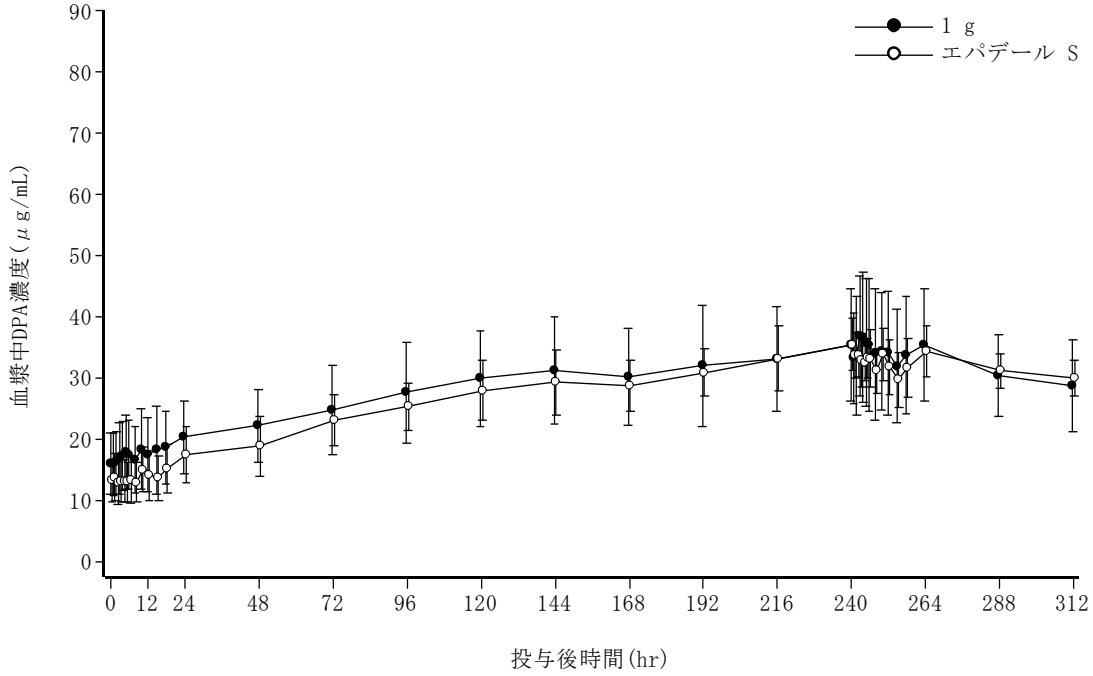
Source：資料番号 5.3.1.2.2 14.2.5.1(1)

付図 2.7.6.2-4　血漿中 DPA 濃度の推移（反復投与）

解析対象：薬物動態解析対象

血漿中DPA濃度-時間グラフ
MEAN±S.D.表示

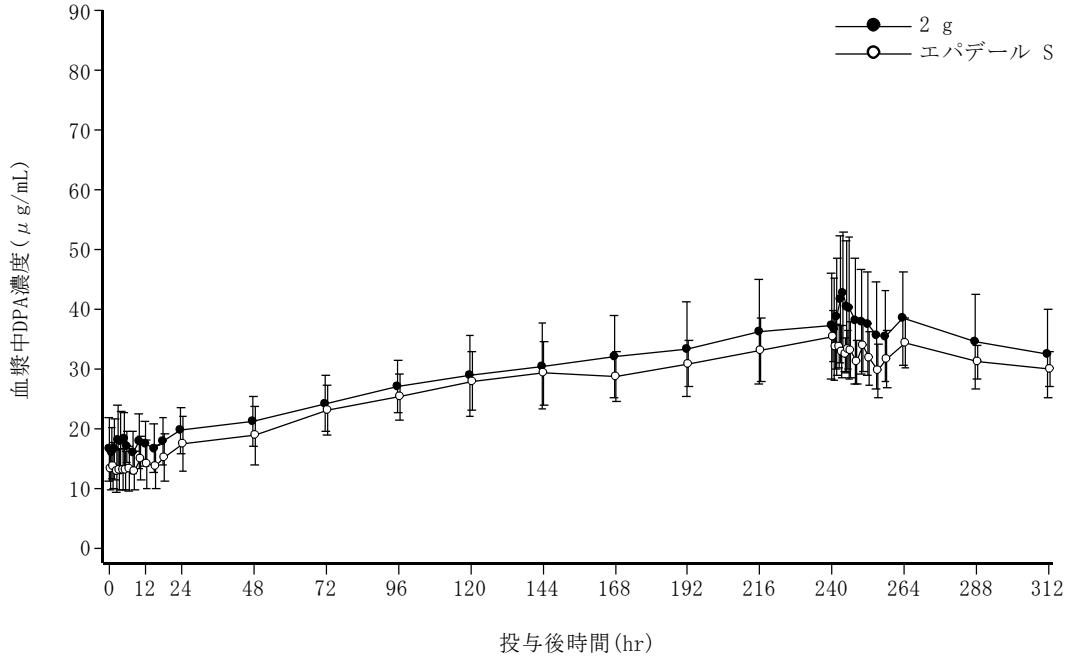


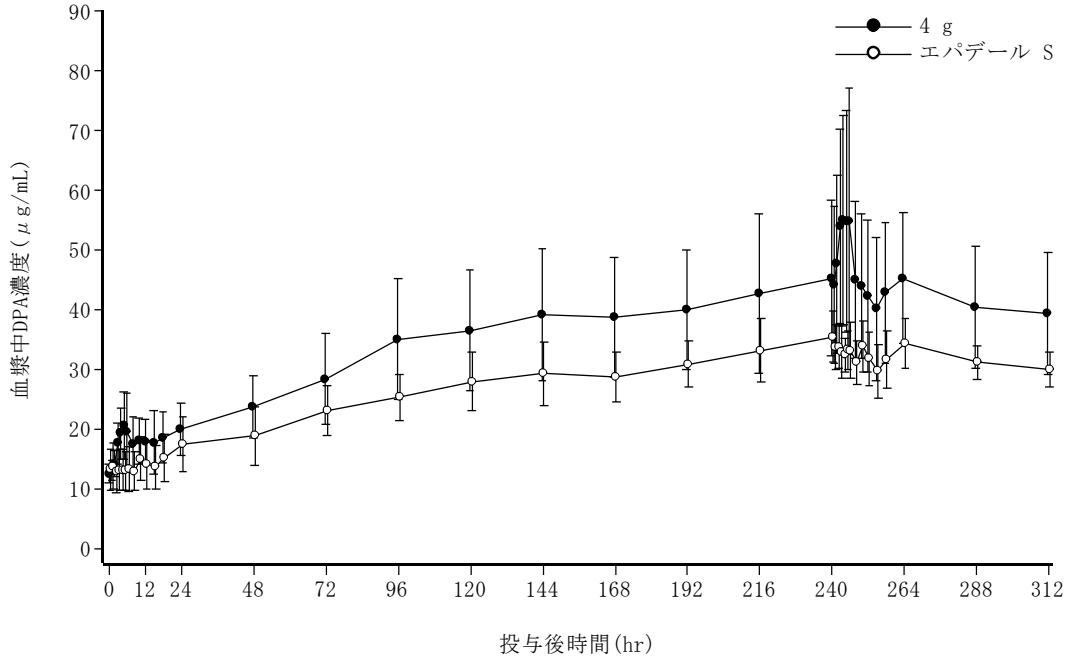


付図 2.7.6.2-4 血漿中 DPA 濃度の推移（反復投与）（続き）

解析対象：薬物動態解析対象

血漿中DPA濃度-時間グラフ
MEAN±S.D.表示



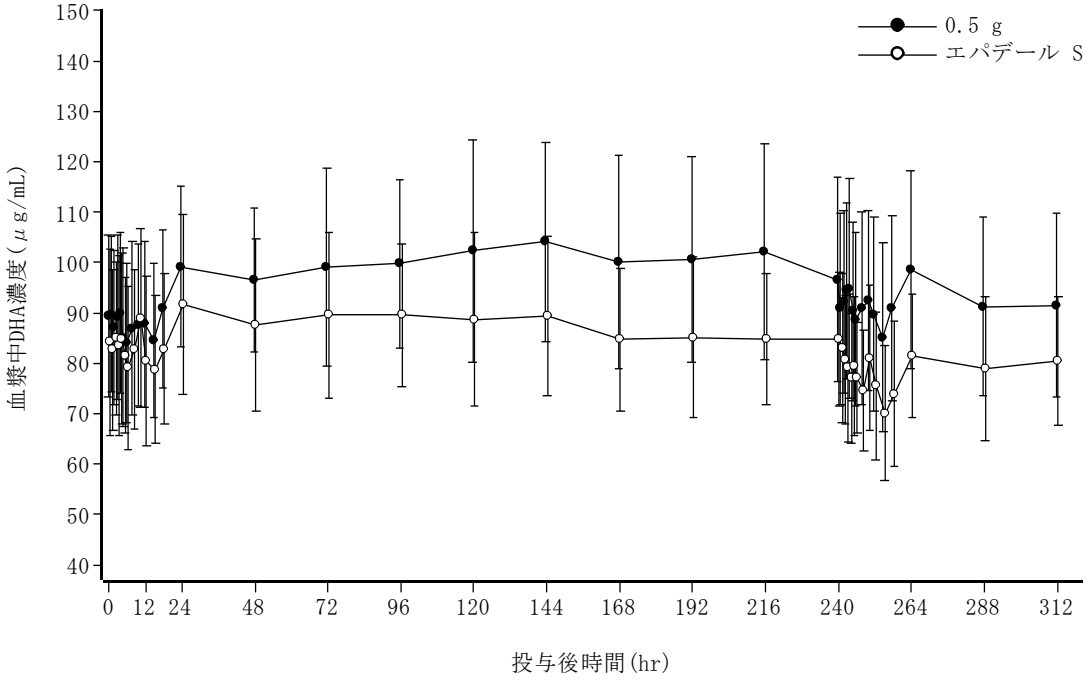


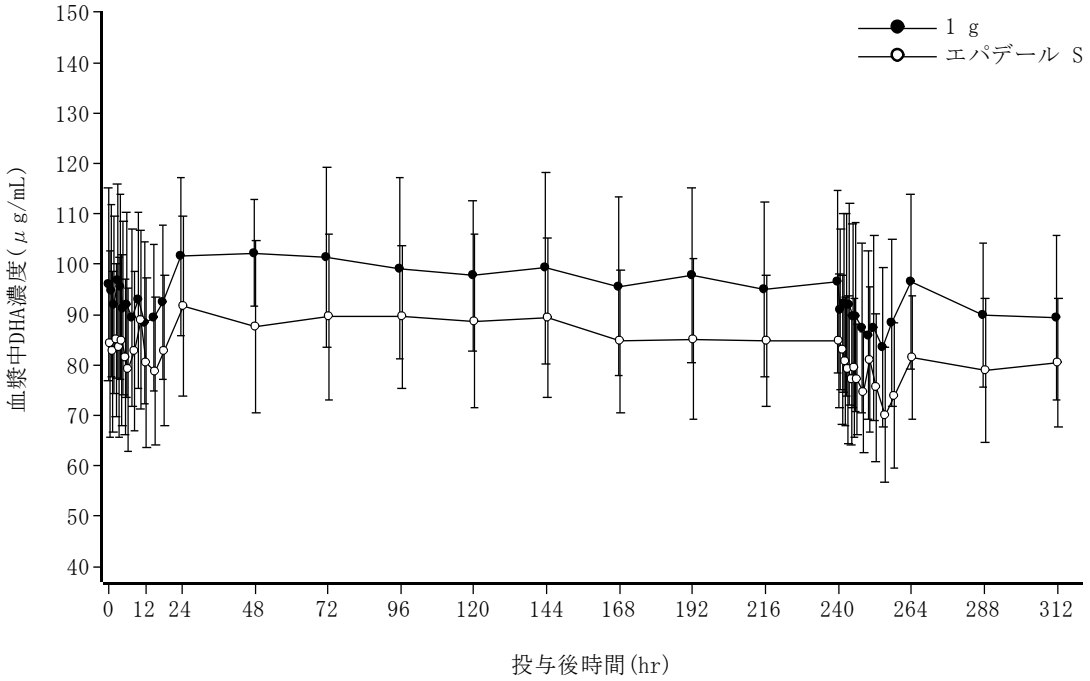
Source：資料番号 5.3.1.2.2 14.2.3.1(2)

付図 2.7.6.2-5 血漿中 DHA 濃度の推移（反復投与）

解析対象：薬物動態解析対象

血漿中DHA濃度-時間グラフ
MEAN±S.D.表示

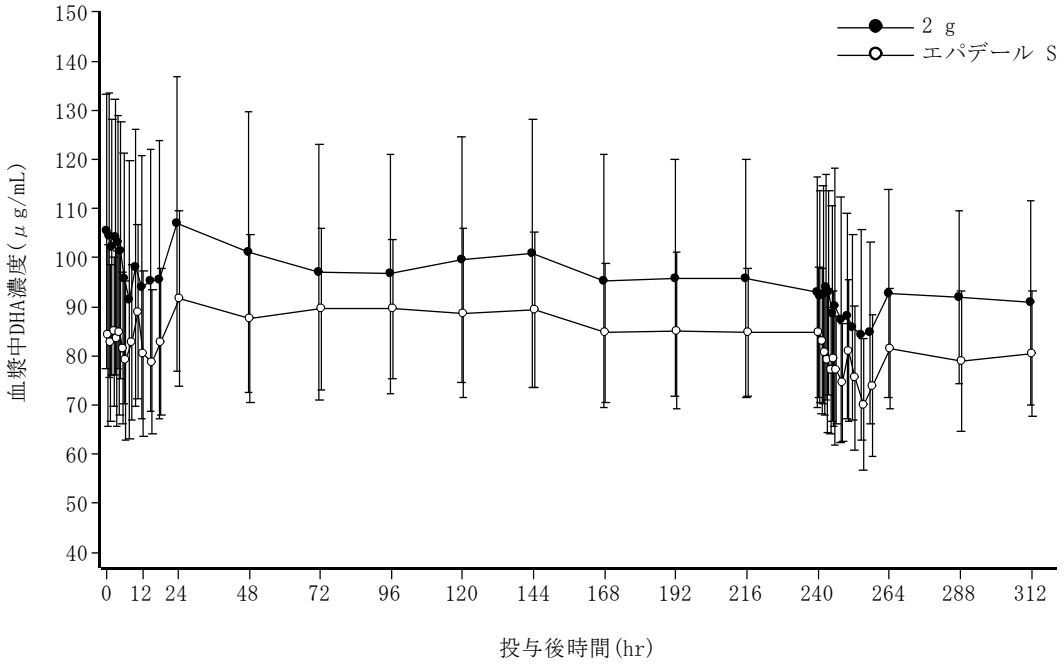


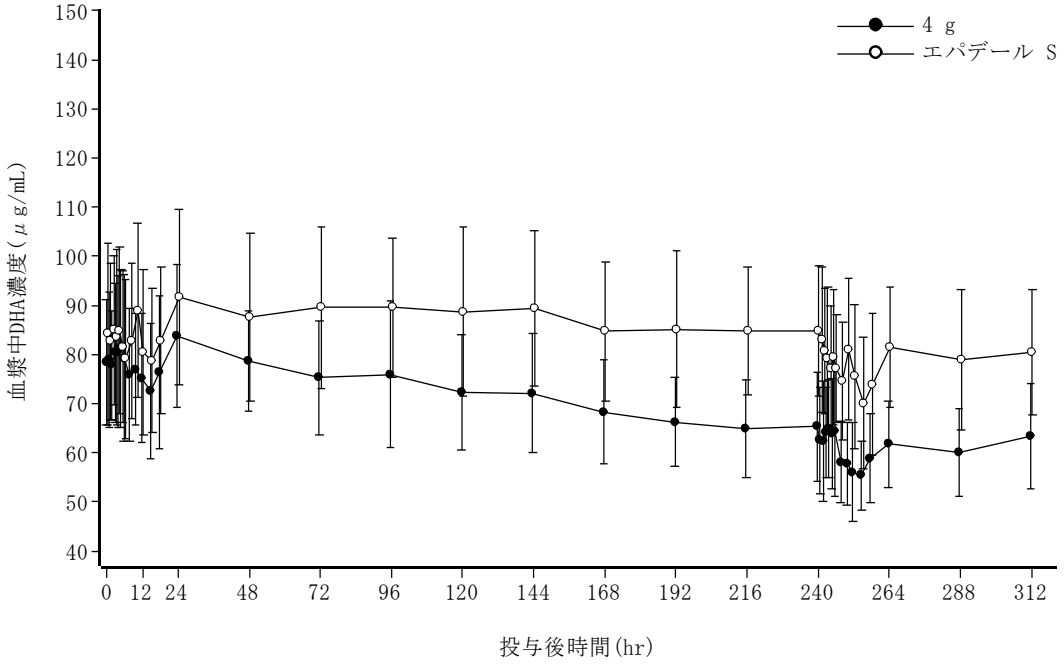


付図 2.7.6.2-5　血漿中 DHA 濃度の推移（反復投与）（続き）

解析対象：薬物動態解析対象

血漿中DHA濃度-時間グラフ
MEAN±S.D.表示



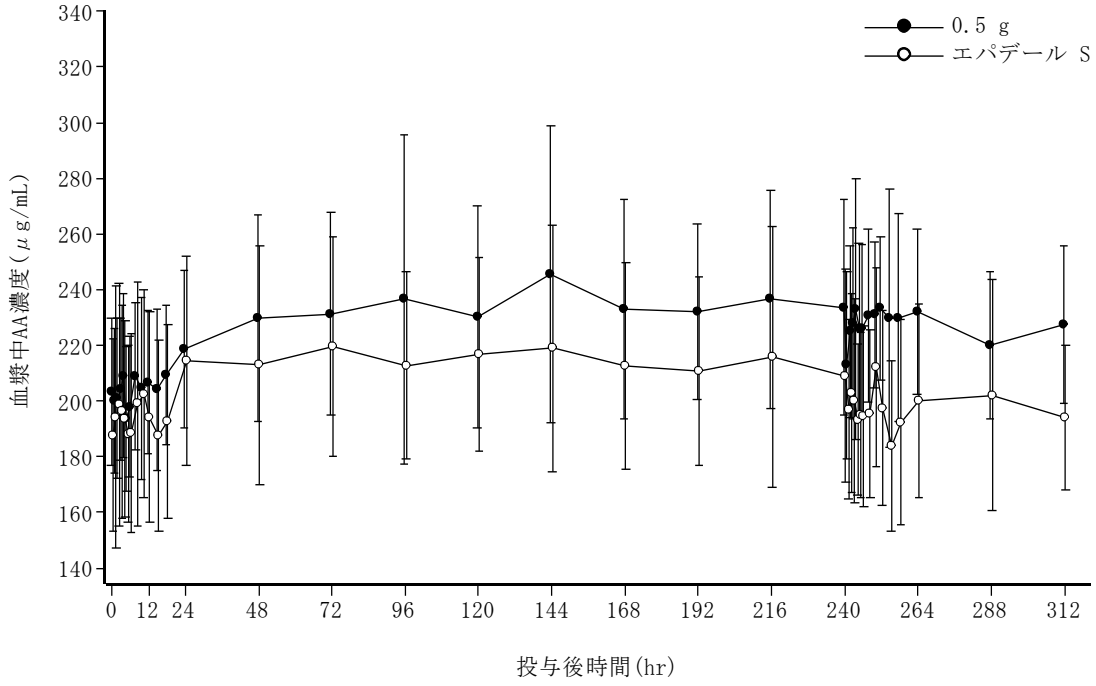


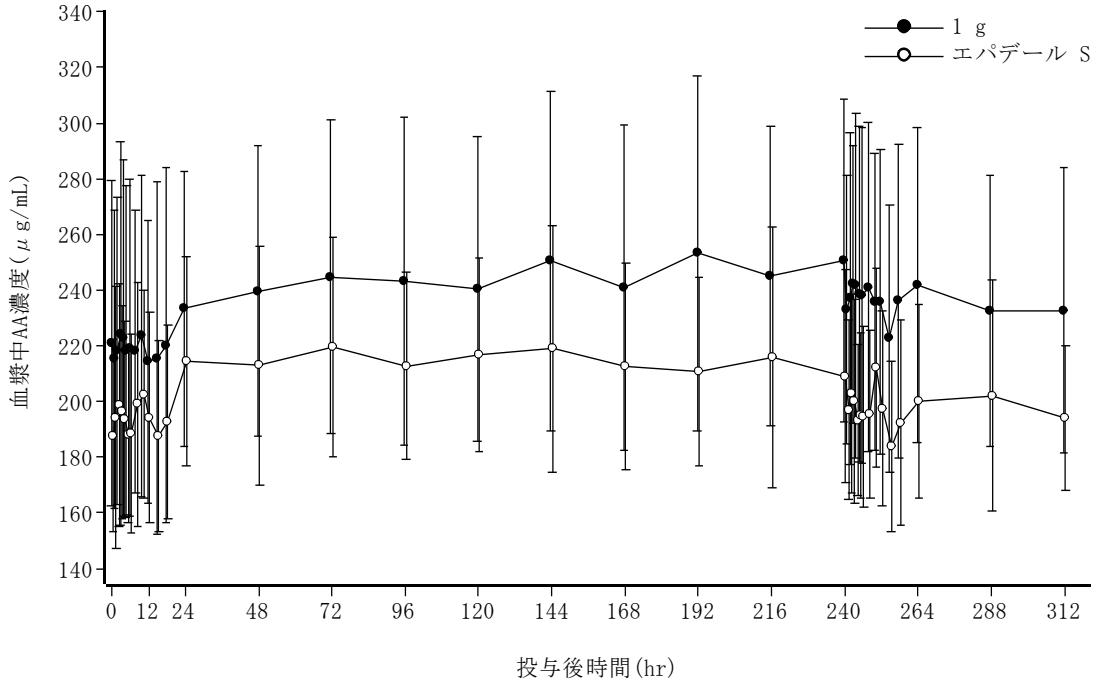
Source：資料番号 5.3.1.2.2 14.2.4.1(2)

付図 2.7.6.2-6　血漿中 AA 濃度の推移（反復投与）

解析対象：薬物動態解析対象

血漿中AA濃度-時間グラフ
MEAN±S.D.表示

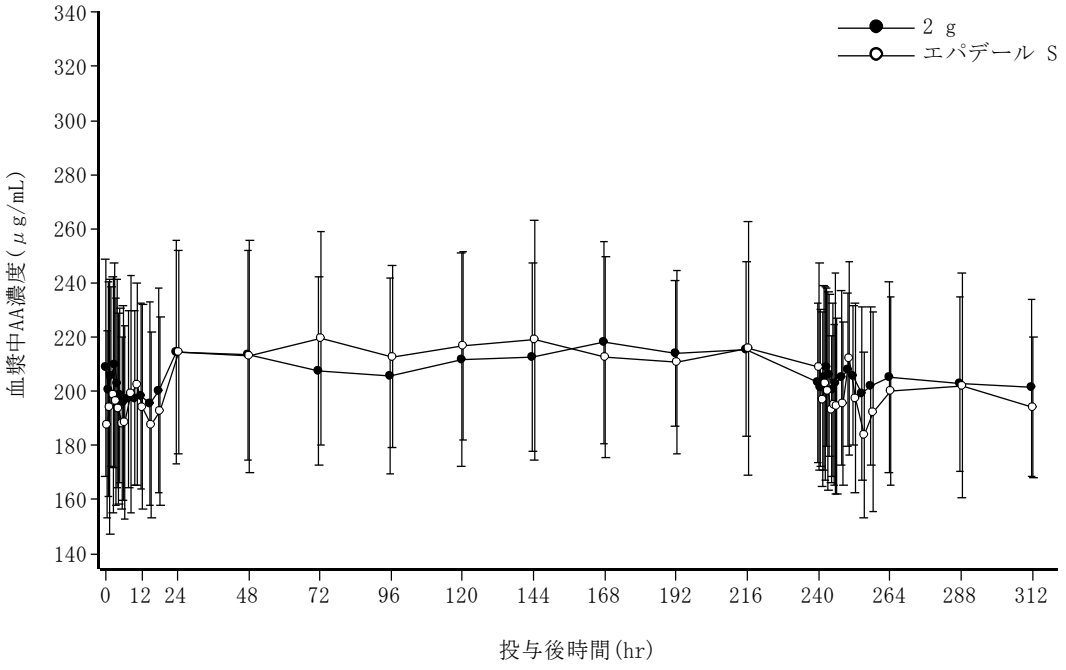


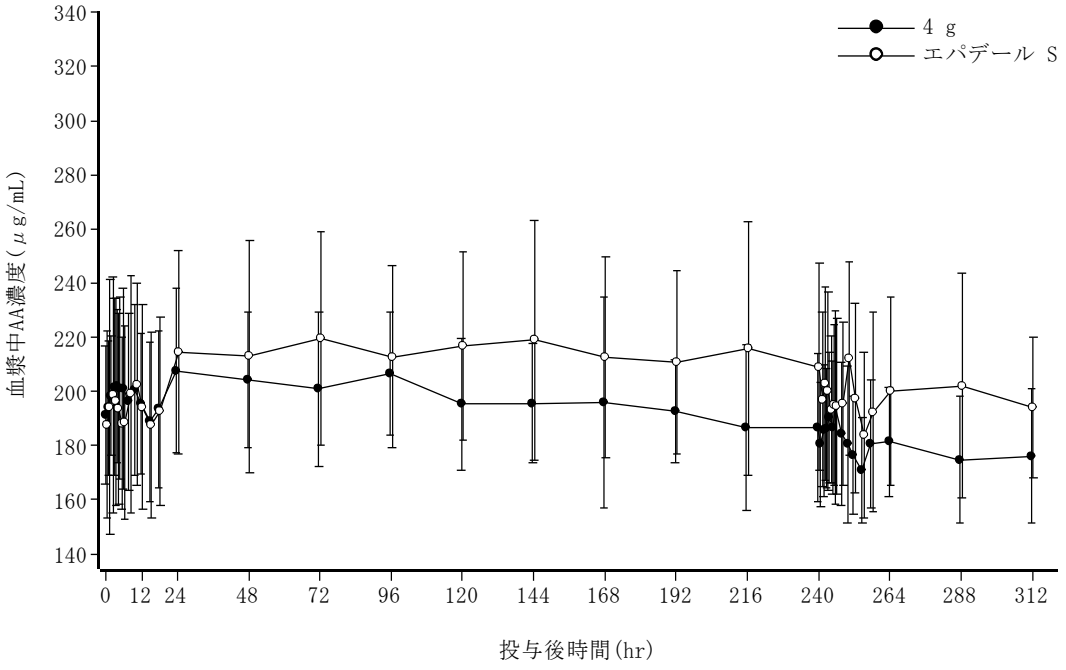


付図 2.7.6.2-6　血漿中 AA 濃度の推移（反復投与）（続き）

解析対象：薬物動態解析対象

血漿中AA濃度-時間グラフ
MEAN±S.D.表示





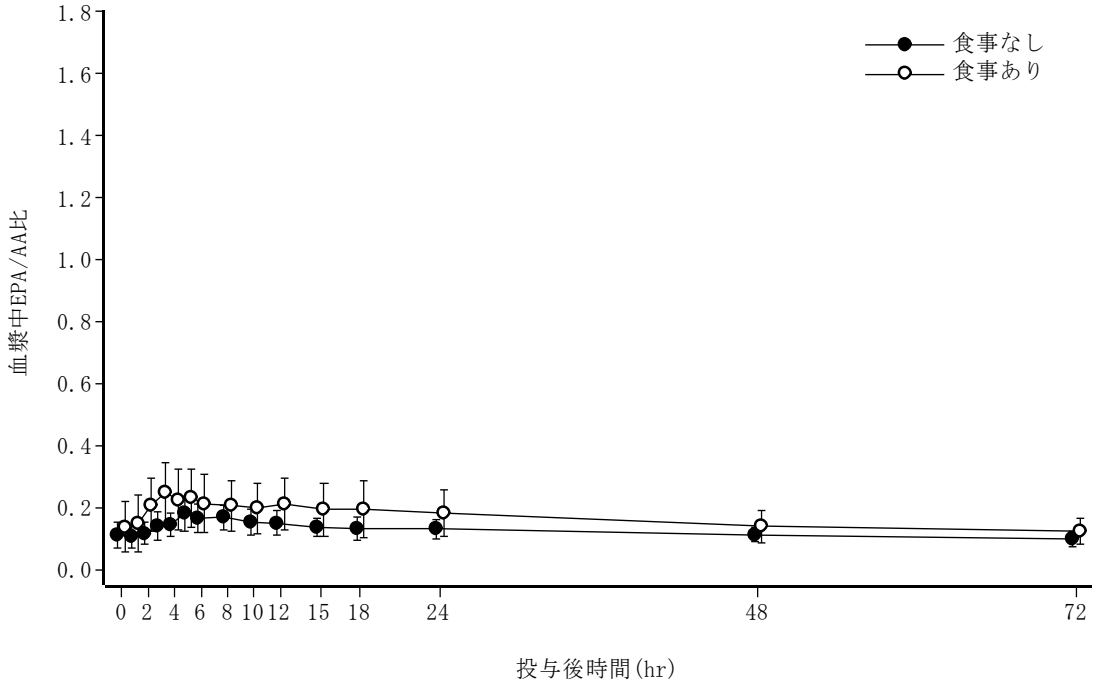
Source：資料番号 5.3.1.2.2 14.2.5.1(2)

付図 2.7.6.2-7　血漿中 EPA/AA 比の推移（単回投与）

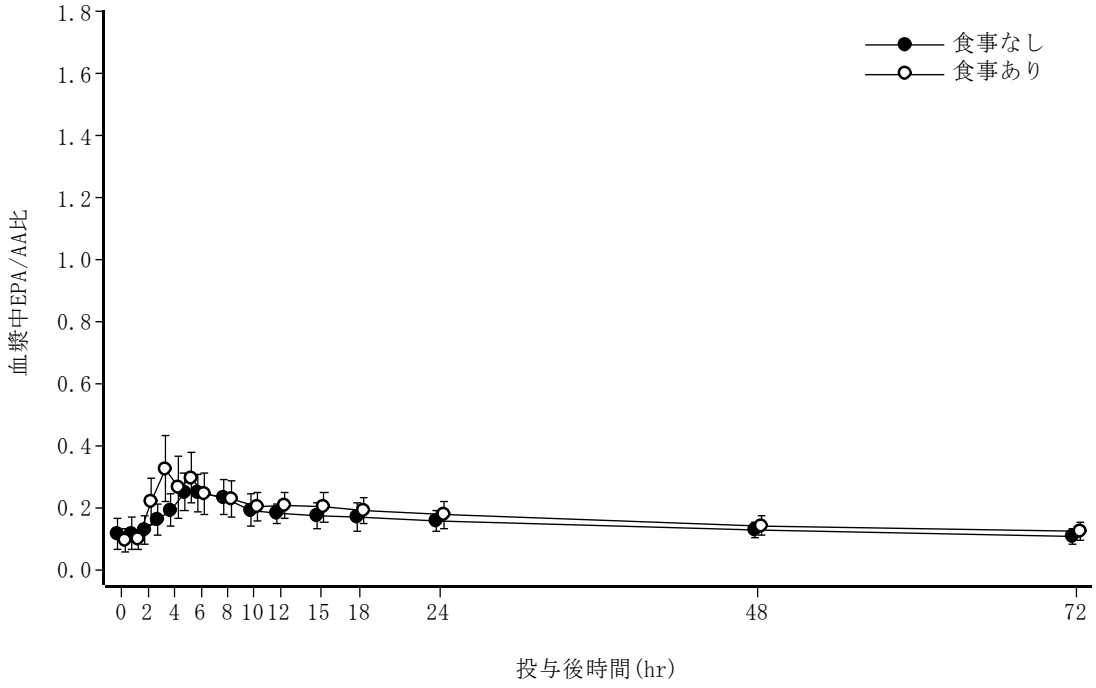
解析対象：薬物動態解析対象

血漿中EPA/AA比-時間グラフ
MEAN±S.D.表示

0.5 g



1 g

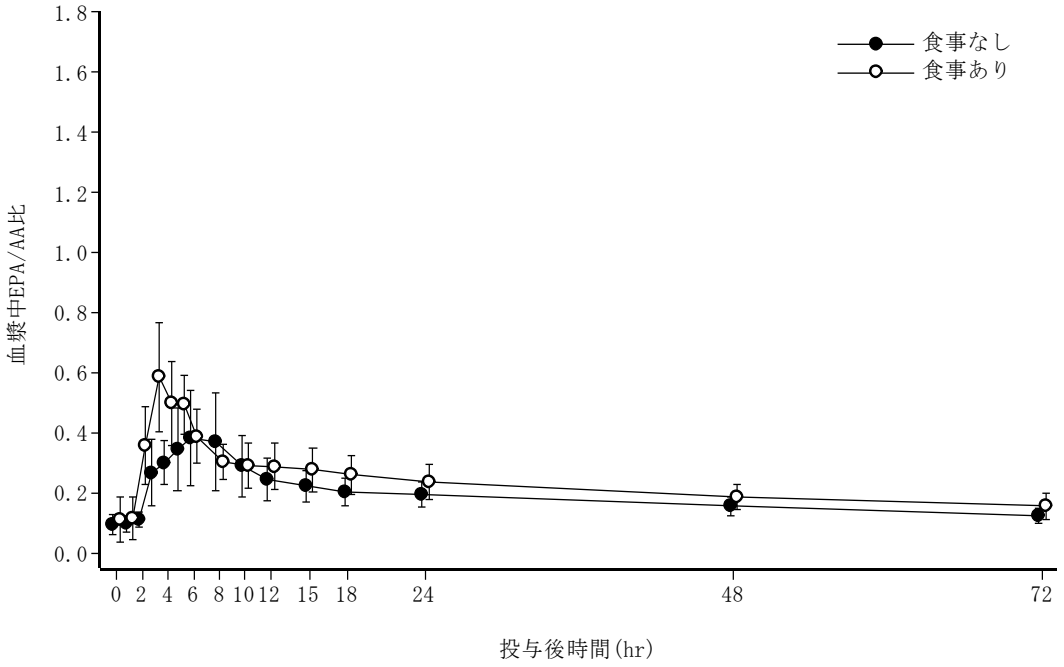


付図 2.7.6.2-7　血漿中 EPA/AA 比の推移（単回投与）（続き）

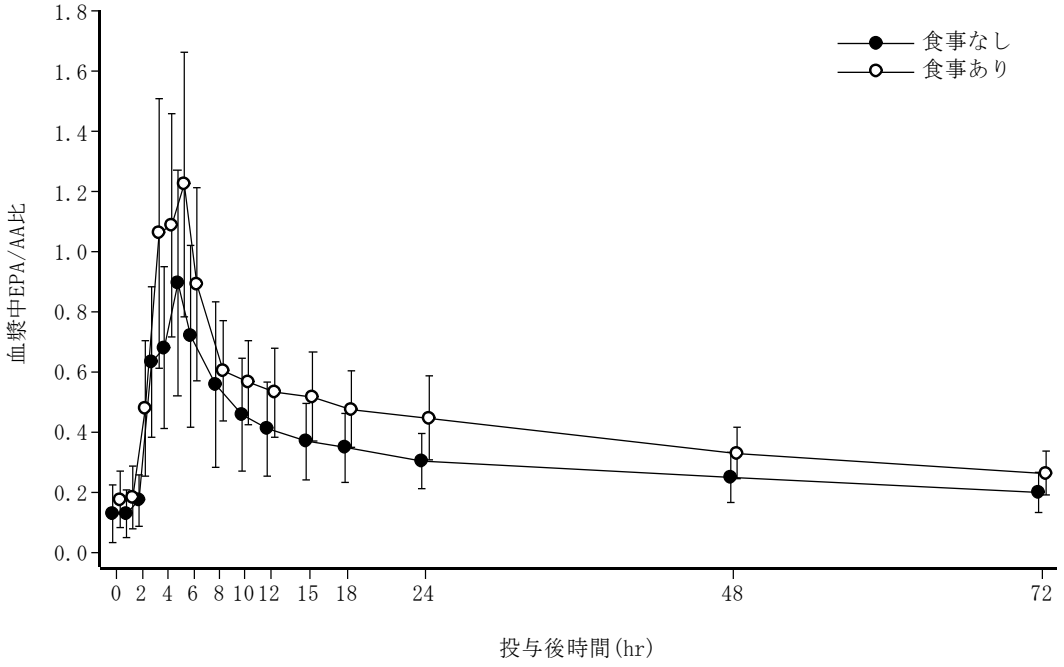
解析対象：薬物動態解析対象

血漿中EPA/AA比-時間グラフ
MEAN±S.D.表示

2 g



4 g

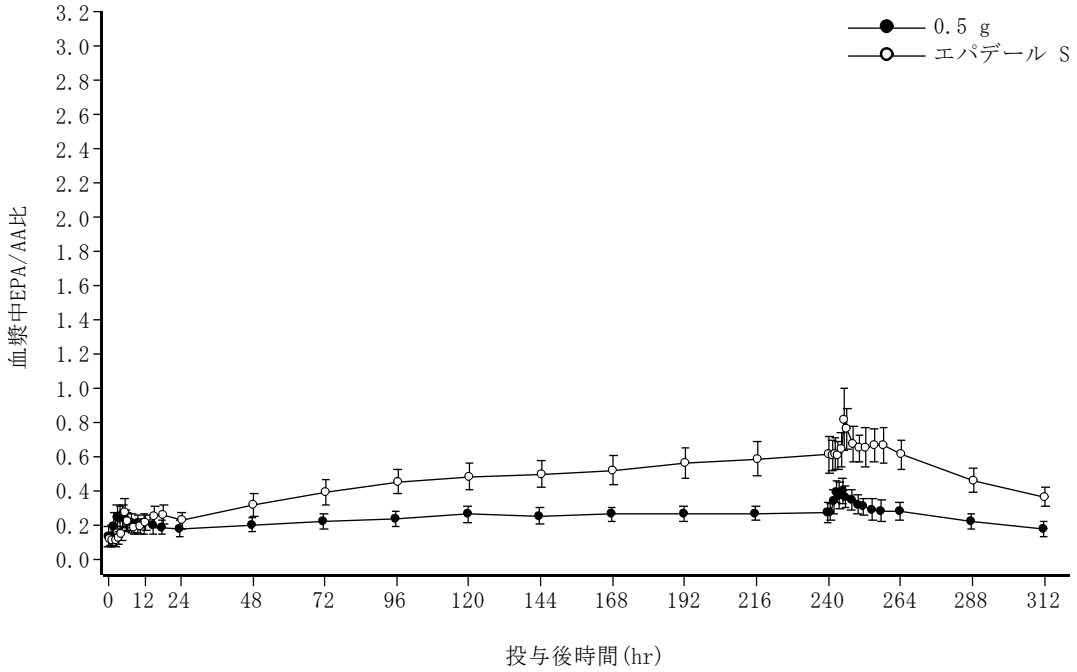


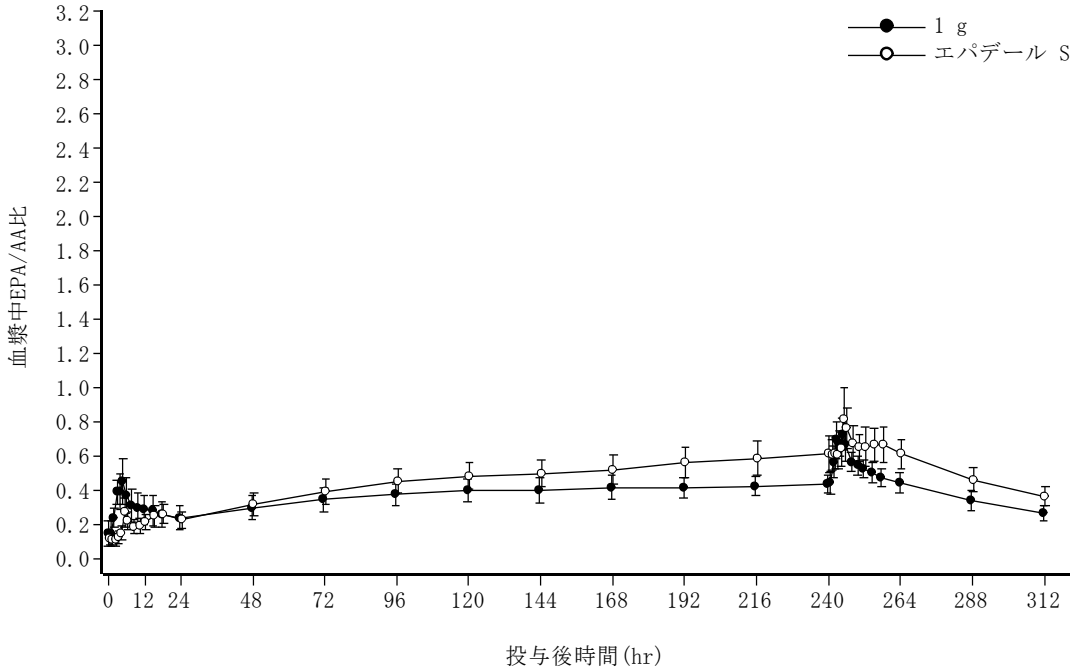
Source：資料番号 5.3.1.2.2 14.2.6.1(1)

付図 2.7.6.2-8　血漿中 EPA/AA 比の推移（反復投与）

解析対象：薬物動態解析対象

血漿中EPA/AA比-時間グラフ
MEAN±S.D.表示

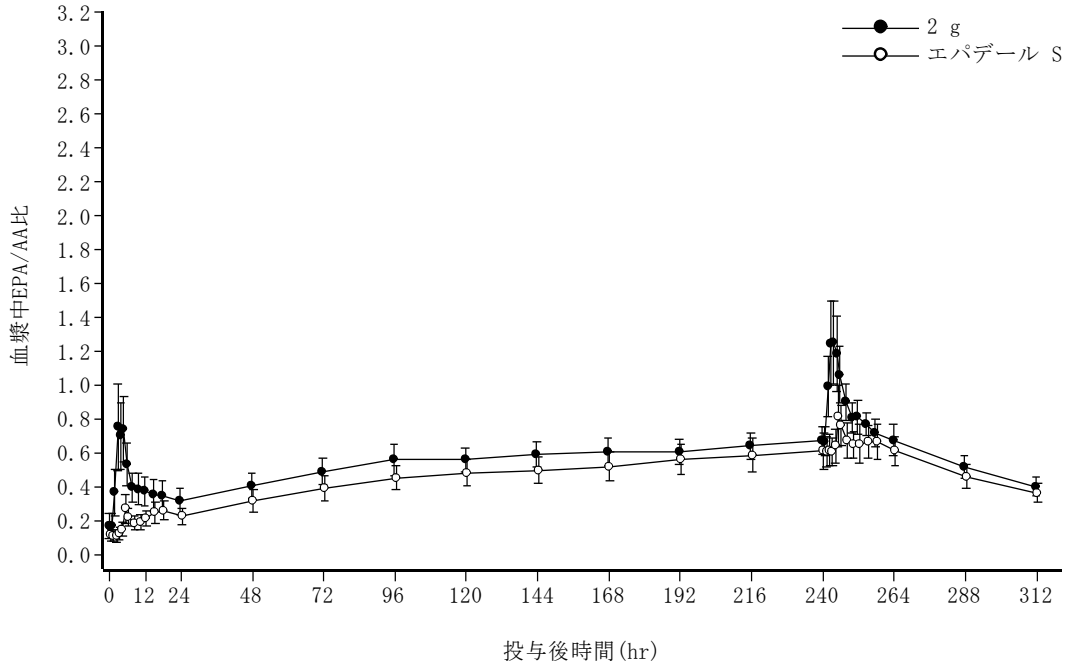


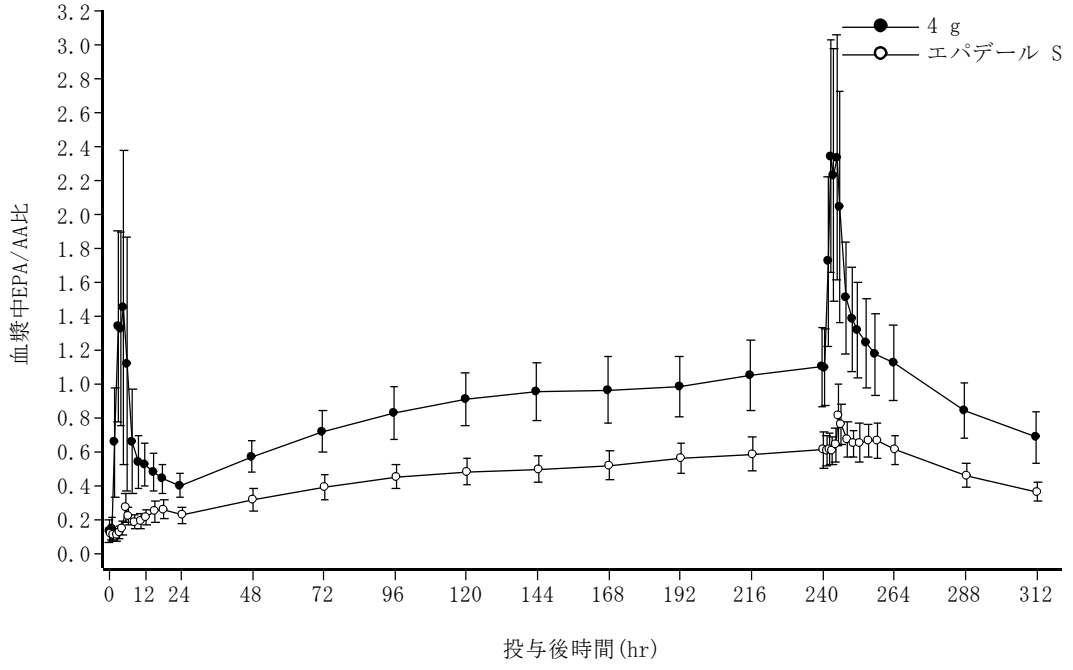


付図 2.7.6.2-8 血漿中 EPA/AA 比の推移（反復投与）（続き）

解析対象：薬物動態解析対象

血漿中EPA/AA比-時間グラフ
MEAN±S.D.表示





Source：資料番号 5.3.1.2.2 14.2.6.1(2)

2.7.6.3 前期第 II 相試験（試験番号 MND2119H21）（資料番号 5.3.5.1.1、評価資料）

2.7.6.3.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に、観察・検査および評価スケジュールを表 2.7.6.3-2 に示した。

表 2.7.6.3-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	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。
実施国・ 医療機関数	日本・10 医療機関
公表論文	なし
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の一次登録日）～ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の追跡調査終了日［有害事象の最終転帰確認日］）
開発の フェーズ	前期第 II 相
治験デザイン	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
被験者数 （計画時）	割付登録された被験者として 80 例（1 群 20 例） ［設定根拠］ 本治験は、高 TG 血症患者に MND-2119 を初めて投与することから、被験者の安全に配慮し慎重に進める必要がある。その上で、有効性および安全性を探索的に検討する試験であるため、評価可能な症例数として 1 群 20 例程度必要と考え、割付登録される被験者として 80 例（1 群 20 例）とした。 なお、1 群あたり 20 例の症例数を確保することで、血清 TG 変化率の共通の標準偏差を 30%と仮定すると、各投与群の血清 TG 変化率の平均値は両側 95%信頼区間幅として ± 14%で推定可能であった。
治験薬、 用法・用量	［治験薬］ MND-2119： 1 包中に日局イコサペント酸エチルとして 1 g を含有 プラセボ： イコサペント酸エチルを含有せず、オリブ油を含有 ［用法］ 1 日 1 回朝食直後に、12 週間経口投与 ［用量］ プラセボ、MND-2119 1 g、2 g または 4 g/日
組入れ基準	［選択基準］ Visit 1（Week −8：一次登録時）： (1) 脂質異常症またはそれに準ずる状態に対する治療として生活習慣の改善指導を受けており、その指導を治験期間を通じて継続遵守できると治験責任（分担）医師が判断した外来患者

項目	内容
	(2) 同意取得時に 20 歳以上 75 歳未満である患者 (3) 本治験への参加を文書により同意した患者 Visit 2（Week −4）: (1) Visit 1（Week -8）の血清 TG 値（空腹時）が 150 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満の被験者 Visit 3（Week −2）: (1) Visit 2（Week −4）の血清 TG 値（空腹時）が 150 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満の被験者 (2) Visit 1（Week −8）と Visit 2（Week −4）の血清 TG 値（空腹時）の差が、高い方の値の 40%以内の被験者 Visit 4（Week 0：割付登録時）: (1) Visit 3（Week −2）の血清 TG 値（空腹時）が 150 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満の被験者 (2) Visit 2（Week −4）と Visit 3（Week −2）の血清 TG 値（空腹時）の差が、高い方の値の 30%以内の被験者 (3) Visit 2（Week −4）と Visit 3（Week −2）の血清 LDL-C 値の差が、高い方の値の 25%以内の被験者 ［除外基準］ Visit 1（Week −8：一次登録時）: (1) 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 (2) 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 (3) 家族性 LPL 欠損症、アポリポ蛋白 C-II（アポ C-II）欠損症、家族性 III 型高脂血症の患者 (4) 甲状腺機能低下症、クッシング症候群、先端肥大症、ネフローゼ症候群、慢性腎不全、全身性エリテマトーデス、骨髄腫、NASH を合併している患者 (5) 薬剤（副腎皮質ホルモン、β 遮断薬、経口避妊薬、インターフェロン、レチノイド、利尿薬等）に起因する高脂血症の患者 (6) アルコール依存、乱用の既往歴または合併がある患者、あるいは高脂血症の主な原因がアルコールと推測される患者 (7) 大動脈瘤を合併している患者、あるいは 6 ヵ月以内に大動脈瘤切除術を受けた患者 (8) 血圧がコントロールできない高血圧患者 （Visit 1（Week −8）の座位測定時の収縮期血圧が 180 mmHg 以上または拡張期血圧が 110 mmHg 以上の患者） (9) 膵炎の既往歴または合併がある患者 (10) 1 型糖尿病またはインスリン治療を要する 2 型糖尿病を合併している患者 (11) 6 ヵ月以内に出血に関連する以下の所見が認められた患者 ・臨床上問題のある出血性の疾患（脳出血、血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等）の既往歴または合併 ・臨床上問題のある出血傾向（過多月経、頻回な鼻出血等）

項目	内容
	・重度の外傷の既往歴または合併 ・輸血を必要とするような手術を実施 (12) EPA 製剤を服用したことのある患者 (13) 高脂血症治療薬（PCSK9 阻害薬）を使用したことのある患者 (14) 4 週間以内に高脂血症治療薬（アトルバスタチンカルシウム水和物、ピタバスタチンカルシウム水和物、ロスバスタチンカルシウム、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬、フィブラート系薬、ニコチン酸誘導体、多価不飽和脂肪酸）を服用した患者 (15) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある患者 (16) 多価不飽和脂肪酸、大豆、ゼラチンまたはポリオキシエチレンヒマシ油に対する過敏症の既往歴がある患者 (17) 悪性腫瘍の既往歴または合併がある患者 (18) 肝臓、腎臓、血液、呼吸器、消化器、心血管系、精神神経系、代謝・電解質異常または過敏症等の、重篤な疾患を合併している患者 (19) 4 ヵ月以内に他の治験薬を投与された患者 (20) その他、治験責任（分担）医師が本治験対象として不適切と判断した患者 Visit 2（Week −4）、Visit 3（Week −2）: (1) Visit 2（Week −4）または Visit 3（Week −2）の座位測定時の収縮期血圧が 180 mmHg 以上または拡張期血圧が 110 mmHg 以上の被験者 (2) Visit 1（Week −8）または Visit 2（Week −4）の HbA1c が 8.0%以上の被験者 (3) Visit 1（Week −8）または Visit 2（Week −4）の ALT または AST が基準値上限の 3 倍を超える被験者 (4) Visit 1（Week −8）からプラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、糖尿病治療薬の用量を変更、または治療薬剤を変更した被験者 (5) その他、治験責任（分担）医師が本治験対象として不適切と判断した被験者 Visit 4（Week 0：割付登録時）: (1) Visit 4（Week 0）の座位測定時の収縮期血圧が 180 mmHg 以上または拡張期血圧が 110 mmHg 以上の被験者 (2) Visit 3（Week −2）の HbA1c が 8.0%以上の被験者 (3) Visit 3（Week −2）の ALT または AST が基準値上限の 3 倍を超える被験者 (4) Visit 1（Week −8）からプラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、糖尿病治療薬の用量を変更、または治療薬剤を変更した被験者 (5) その他、治験責任（分担）医師が本治験対象として不適切と判断した被験者
禁止する治療法および許容する治療法	［併用禁止薬］ 前観察期から後観察期まで併用を禁止する治療薬：本治験以外の治験薬 前観察期および投与期に併用を禁止する治療薬： 高脂血症治療薬（プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバ

項目	内容
	スタチンナトリウムは条件付きで併用を許容)、インスリン、 エストロゲン、副腎皮質ホルモン（全身投与用)、 レチノイド（外用剤を除く)、サイアザイド、β遮断薬（ISA－)、 インターフェロン ［条件付きで併用を許容する薬］ 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以下の薬剤の併用を許容した。 プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、 フルバスタチンナトリウム、糖尿病治療薬
治験参加期間	前観察期：8 週間、投与期：12 週間、後観察期：2 週間
評価基準	［有効性］ 主要エンドポイント： 投与 12 週後[*1]における投与前値[*2]からの血清 TG 変化率 副次エンドポイント： 投与 12 週後[*1]における投与前値[*2]からの血清 TC、LDL-C、HDL-C、non HDL-C 変化率 [*1]：Visit 10（Week 10）および Visit 11（Week 12）の測定値の平均値（中止例の場合は評価可能な最終 2 時点の測定値の平均値を用いた。最終 2 時点の間隔が 20 日間を超えている場合は、評価可能な最終時点の測定値を用いた。治験薬投与後に 1 時点の測定値しかない場合は、その時点の測定値を用いた。） [*2]：Visit 2（Week −4)、Visit 3（Week −2）および Visit 4（Week 0）の測定値の平均値 ［安全性］ 主要エンドポイント：投与開始日以降の有害事象 副次エンドポイント：投与開始日以降の副作用
統計手法	［有効性］ 有効性の解析に用いる解析対象集団は FAS および PPS とした。 FAS 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を含む集団とした。 (1) 治験薬を投与された被験者 (2) 治験薬投与後、血清 TG 変化率が算出可能な被験者 PPS は、FAS に含まれる被験者のうち、以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団とした。 (1) 選択基準を満たし、除外基準に該当しない被験者 (2) 投与期に、禁止する治療法および許容する治療法に抵触していない被験者 (3) 血清 TG 値について、Visit 10（Week 10）以降、2 時点の平均が得られる被験者 (4) Visit 10（Week 10）以降の 2 時点のいずれも来院前の飲酒および飲食規定に抵触していない被験者 (5) 治験薬投与日数が 63 日以上の被験者

項目	内容
	以下の有効性の解析を実施した。 主要エンドポイントの解析： 投与群ごとに、血清 TG 変化率の平均値およびその両側 95%信頼区間を算出した。 また、血清 TG 変化率に関してプラセボ群と MND-2119 各投与群の比較および MND-2119 の用量反応関係の検討を行った。 副次エンドポイントの解析： 投与群ごとに、血清 TC、LDL-C、HDL-C、non HDL-C 変化率の平均値およびその両側 95%信頼区間を算出した。 ［安全性］ 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を含む集団とした。 (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 以下の安全性の解析を実施した。 なお、有害事象の集計は MedDRA/J Ver.19.0 の基本語を用いて行った。 主要エンドポイントの解析： 投与群ごとに、投与開始日以降の有害事象の発現率を算出した。 副次エンドポイントの解析： 投与群ごとに、投与開始日以降の副作用の発現率を算出した。

表 2.7.6.3-2 観察・検査および評価スケジュール

項目		前観察期			投与期								後観察期[k]
Visit		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	中止時	12
Week		-8	-4	-2	0	1	2	4	6	8	10	12		14
登録		○			○									
治験薬処方					○	○	○	○	○	○	○			
治験薬の服用状況[a]						○	○	○	○	○	○	○	○	
被験者背景[b]		○												
併用治療		←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
合併症		○	○[j]	○[j]	○[j]									
有害事象					←	—	—	—	—	—	—	—	—	→
来院前の飲食状況[c]		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
体重		○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	
ウエスト周囲					○							○	○	
バイタルサイン（血圧[d]、脈拍数）		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
心電図		○			○				○			○	○	
臨床検査[e]	血液学	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	血液生化学	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	血液凝固検査	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	尿（定性）	○			○	○	○	○	○	○	○	○	○	
妊娠検査[f]		○			○							○	○	
血漿中脂肪酸[g,h]					○	○	○	○	○	○	○	○	○	
リポ蛋白[i]、hs-CRP、PTX3、アディポネクチン					○				○			○	○	

a：来院日の来院前に治験薬を服用していないことをあわせて確認
b：性別、生年月日、身長、2 ヵ月以内の高脂血症治療薬使用の有無、閉経の有無
c：来院 2 日前から来院時までの飲酒および来院の 12 時間以上前から来院時までの飲食がないことを確認
d：収縮期血圧、拡張期血圧（座位測定）
e：臨床検査の内容
【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
【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、TG、TC、LDL-C、HDL-C、non HDL-C、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
【血液凝固検査】PT（秒および%）、PT-INR、APTT、フィブリノゲン
【尿検査（定性）】糖、蛋白、潜血、ウロビリノーゲン
f：妊娠する可能性のある女性のみ実施、実施する場合尿中 hCG による方法を推奨
g：EPA、AA、EPA/AA
h：投与期および後観察期は血漿中脂肪酸の院内測定は行わない
i：apoAI、apoCIII、RLP-C
j：前観察期に判明した合併症を調査
k：治験薬投与終了後に治験を中止した場合、Visit 12 に定められた調査を実施
Source：資料番号 5.3.5.1.1 表 9.5-1 を改変

2.7.6.3.2 結果の要約

2.7.6.3.2.1 対象被験者

2.7.6.3.2.1.1 被験者の内訳

組み入れられた被験者の内訳を表 2.7.6.3-3 に示した。

一次登録例 298 例のうち、割付登録例は 85 例（プラセボ群：21 例、MND-2119 1 g 群：22 例、MND-2119 2 g 群：21 例、MND-2119 4 g 群：21 例）であり、割付登録例全例に治験薬が投与された。

前観察期中止例は 213 例であり、主な中止理由は「選択・除外基準」の抵触 174 例であった。

投与期中止例は 1 例（MND-2119 1 g 群）であり、中止理由は「有害事象」の発現であった。

後観察期中止例はなかった。

表 2.7.6.3-3 被験者の内訳

解析対象集団：一次登録例

	プラセボ群	MND-2119 1 g群	MND-2119 2 g群	MND-2119 4 g群	全体
	例数				
一次登録例					298
割付登録例	21	22	21	21	85
前観察期中止例					213
(1) 選択・除外基準					174
(2) 被験者都合					5
(3) 併用禁止療法					1
(4) 飲食規定					0
(5) その他					33
投与期完了例	21	21	21	21	84
投与期中止例	0	1	0	0	1
(1) 選択・除外基準	0	0	0	0	0
(2) 有害事象	0	1	0	0	1
(3) 被験者都合	0	0	0	0	0
(4) 妊娠	0	0	0	0	0
(5) その他	0	0	0	0	0
後観察期完了例	21	22	21	21	85
後観察期中止例	0	0	0	0	0
(1) 被験者都合	0	0	0	0	0
(2) その他	0	0	0	0	0

Source：資料番号 5.3.5.1.1 表 10.1-1

2.7.6.3.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱の区分別の集計を表 2.7.6.3-4 に示した。

もっとも多かった重要な逸脱の区分は、(5)「主要項目の検査・観察・評価項目を実施しなかった場合」の 5 例で、その内訳は、「許容範囲外の来院」3 例（プラセボ群、MND-2119 1 g 群、MND-2119 4 g 群：各 1 例）および「主要項目の観測不備」2 例（前観察期中止例、MND-2119 2 g 群：各 1 例）であった。

表 2.7.6.3-4 重要な逸脱の区分別の集計

解析対象集団：一次登録例

重要な逸脱の区分	重要な逸脱の定義	割付登録例								前観察期中止例		全体	
		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)		(213例)		(298例)	
		例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数
(1)	GCP違反または組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた場合	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(2)	治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった場合	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(3)	用量違反(投与規定違反)があった場合	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(4)	禁止されている併用療法を行った場合	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	2	2
(5)	主要項目の検査・観察・評価項目を実施しなかった場合	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	5	5
(6)	その他、重要な問題があった場合	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上記のいずれかに該当した被験者		1	1	2	2	1	1	1	1	2	2	7	7

Source：資料番号 5.3.5.1.1 表 10.2-1

2.7.6.3.2.1.3 解析したデータセット（解析対象集団）

割付登録された被験者 85 例全例が、FAS および安全性解析対象集団として採用され、解析対象から除外された被験者はなかった。

FAS 85 例のうち PPS 除外例は投与期中止例の 1 例（MND-2119 1 g 群）であり、除外理由は「Visit 10 以降の血清 TG 値の平均が得られない」および「治験薬投与日数が 63 日未満」であった。

2.7.6.3.2.1.4 人口統計学的および他の基準値の特性

FAS における人口統計学的変数および他の基準値の特性を表 2.7.6.3-5、表 2.7.6.3-6 および表 2.7.6.3-7 に示した。

FAS における男性の割合は 70.6%であり、年齢（平均値 ± 標準偏差）は 55.0 ± 10.2 歳であった。血清 TG のベースライン値（平均値 ± 標準偏差）は 259.0 ± 72.7 mg/dL であり、250 mg/dL 未満の被験者の割合が最も多い 54.1%で、250 mg/dL 以上 350 mg/dL 未満の被験者の割合が 36.5%であった。

PPS においても FAS と同様の結果であった。

表 2.7.6.3-5 背景因子（人口統計学的変数）の分布

解析対象集団：FAS

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)
性別						
例数(%)	男性	16 (76.2)	16 (72.7)	13 (61.9)	15 (71.4)	60 (70.6)
	女性	5 (23.8)	6 (27.3)	8 (38.1)	6 (28.6)	25 (29.4)
年齢(歳)						
例数		21	22	21	21	85
平均値		55.4	55.4	52.7	56.5	55.0
標準偏差		9.8	8.4	11.2	11.4	10.2
最大値		73	71	74	73	74
中央値		57.0	54.0	52.0	57.0	55.0
最小値		36	39	37	35	35
例数(%)	65歳未満	17 (81.0)	17 (77.3)	17 (81.0)	15 (71.4)	66 (77.6)
	65歳以上	4 (19.0)	5 (22.7)	4 (19.0)	6 (28.6)	19 (22.4)
身長(cm)						
例数		21	22	21	21	85
平均値		165.75	166.68	165.31	166.53	166.07
標準偏差		8.96	7.75	8.89	8.28	8.34
最大値		181.4	178.5	177.8	185.0	185.0
中央値		168.40	168.10	168.70	166.40	167.50
最小値		149.0	151.5	151.8	153.5	149.0
体重(kg)(Week 0)						
例数		21	22	21	21	85
平均値		75.65	77.60	74.61	72.89	75.22
標準偏差		17.24	14.35	12.03	12.94	14.13
最大値		107.6	123.0	105.0	104.0	123.0
中央値		78.80	76.25	74.00	71.40	75.10
最小値		46.5	50.6	54.3	47.0	46.5
例数(%)	60 kg未満	5 (23.8)	1 (4.5)	2 (9.5)	3 (14.3)	11 (12.9)
	60 kg以上70 kg未満	3 (14.3)	6 (27.3)	6 (28.6)	7 (33.3)	22 (25.9)
	70 kg以上80 kg未満	6 (28.6)	6 (27.3)	6 (28.6)	6 (28.6)	24 (28.2)
	80 kg以上	7 (33.3)	9 (40.9)	7 (33.3)	5 (23.8)	28 (32.9)
BMI(kg/m^2)(Week 0)						
例数		21	22	21	21	85
平均値		27.65	27.86	27.25	26.19	27.24
標準偏差		6.96	4.28	3.56	3.64	4.76
最大値		44.7	38.6	34.5	35.0	44.7
中央値		26.64	26.83	26.31	26.21	26.29
最小値		20.0	22.0	23.0	18.9	18.9
例数(%)	18.5 kg/m^2未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	18.5 kg/m^2以上 25 kg/m^2未満	9 (42.9)	5 (22.7)	6 (28.6)	9 (42.9)	29 (34.1)
	25 kg/m^2以上 35 kg/m^2未満	9 (42.9)	14 (63.6)	15 (71.4)	12 (57.1)	50 (58.8)
	35 kg/m^2以上	3 (14.3)	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.1)

Source：資料番号 5.3.5.1.1 表 11.2-1

表 2.7.6.3-6 背景因子（その他の因子）の分布

解析対象集団：FAS

項目	分類	プラセボ群	MND-2119 1 g群	MND-2119 2 g群	MND-2119 4 g群	全体
		(21例)	(22例)	(21例)	(21例)	(85例)
合併症の有無						
例数(%)	なし	4 (19.0)	1 (4.5)	4 (19.0)	2 (9.5)	11 (12.9)
	あり	17 (81.0)	21 (95.5)	17 (81.0)	19 (90.5)	74 (87.1)
メタボリックシンドローム合併の有無						
例数(%)	なし	10 (47.6)	5 (22.7)	8 (38.1)	9 (42.9)	32 (37.6)
	あり	11 (52.4)	17 (77.3)	13 (61.9)	12 (57.1)	53 (62.4)
糖尿病合併の有無						
例数(%)	なし	19 (90.5)	18 (81.8)	19 (90.5)	16 (76.2)	72 (84.7)
	あり	2 (9.5)	4 (18.2)	2 (9.5)	5 (23.8)	13 (15.3)
HMG-CoA還元酵素阻害薬併用の有無[a]						
例数(%)	なし	20 (95.2)	19 (86.4)	18 (85.7)	18 (85.7)	75 (88.2)
	あり	1 (4.8)	3 (13.6)	3 (14.3)	3 (14.3)	10 (11.8)
2ヵ月以内の高脂血症治療薬使用の有無						
例数(%)	なし	17 (81.0)	18 (81.8)	17 (81.0)	17 (81.0)	69 (81.2)
	あり	4 (19.0)	4 (18.2)	4 (19.0)	4 (19.0)	16 (18.8)
2ヵ月以内の高脂血症治療薬使用の内容[b]						
例数(%)	なし	17 (81.0)	18 (81.8)	17 (81.0)	17 (81.0)	69 (81.2)
	HMG-CoA還元酵素阻害薬	3 (14.3)	4 (18.2)	3 (14.3)	4 (19.0)	14 (16.5)
	フィブラート系薬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ニコチン酸誘導体	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	多価不飽和脂肪酸	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (1.2)
閉経の有無[c]						
例数(%)	なし	1 (20.0)	1 (16.7)	2 (25.0)	2 (33.3)	6 (24.0)
	あり	4 (80.0)	3 (50.0)	6 (75.0)	3 (50.0)	16 (64.0)
	該当せず	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (12.0)

a：Week -8で「プラバスタチンナトリウム」「シンバスタチン」「フルバスタチンナトリウム」のいずれかを併用している場合に「あり」

b：複数選択可

c：女性のみ

Source：資料番号 5.3.5.1.1 表 11.2-2

表 2.7.6.3-7 背景因子（ベースライン）の分布

解析対象集団：FAS

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)
血清TG (mg/dL)(投与前)[a]						
例数		21	22	21	21	85
平均値		258.5	248.8	256.3	273.0	259.0
標準偏差		61.3	56.1	76.8	94.5	72.7
最大値		400	345	468	486	486
中央値		252.0	231.5	242.7	238.0	242.7
最小値		181	162	163	154	154
例数(%)	250mg/dL未満	10 (47.6)	13 (59.1)	12 (57.1)	11 (52.4)	46 (54.1)
	250mg/dL以上 350mg/dL未満	9 (42.9)	9 (40.9)	6 (28.6)	7 (33.3)	31 (36.5)
	350mg/dL以上	2 (9.5)	0 (0.0)	3 (14.3)	3 (14.3)	8 (9.4)
血清TC (mg/dL)(投与前)[a]						
例数		21	22	21	21	85
平均値		229.0	233.0	233.2	238.2	233.3
標準偏差		29.6	38.5	33.5	36.4	34.2
最大値		302	299	297	314	314
中央値		218.7	237.5	232.3	242.3	232.3
最小値		189	154	179	176	154
血清LDL-C(直接法) (mg/dL)(投与前)[a]						
例数		21	22	21	21	85
平均値		140.1	147.0	146.8	149.1	145.8
標準偏差		29.4	34.3	26.7	34.6	31.1
最大値		198	205	204	222	222
中央値		131.0	150.7	145.7	151.7	145.7
最小値		97	84	111	95	84
血清LDL-C(間接法) (mg/dL)(投与前)[a]						
例数		21	22	21	20	84
平均値		126.6	135.3	138.4	141.5	135.4
標準偏差		31.3	34.8	26.9	34.5	32.0
最大値		186	195	207	212	212
中央値		117.1	132.7	139.3	141.3	135.3
最小値		88	70	99	81	70

表 2.7.6.3-7 背景因子（ベースライン）の分布（続き）

解析対象集団：FAS

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)
血清HDL-C (mg/dL)(投与前)[a]					
例数	21	22	21	21	85
平均値	50.9	47.9	44.5	46.1	47.3
標準偏差	13.4	10.2	8.2	12.5	11.3
最大値	79	73	59	83	83
中央値	48.3	44.3	43.0	44.0	44.3
最小値	34	38	33	28	28
血清non HDL-C (mg/dL)(投与前)[a]					
例数	21	22	21	21	85
平均値	178.1	185.1	188.7	192.0	186.0
標準偏差	29.0	34.0	30.9	33.7	31.8
最大値	228	242	254	266	266
中央値	170.3	188.7	183.3	190.0	187.3
最小値	136	116	139	129	116
EPA (μg/mL)(Week 0)					
例数	21	22	21	21	85
平均値	72.7	68.9	62.0	80.3	71.0
標準偏差	27.8	44.3	38.8	49.4	40.7
最大値	114	192	184	181	192
中央値	76.0	62.0	60.0	70.0	69.0
最小値	24	16	15	19	15
AA (μg/mL)(Week 0)					
例数	21	22	21	21	85
平均値	231.1	234.9	254.4	254.2	243.6
標準偏差	70.0	63.3	63.0	59.3	63.7
最大値	429	399	351	392	429
中央値	218.0	230.0	262.0	239.0	234.0
最小値	125	153	122	168	122
EPA/AA比 (Week 0)					
例数	21	22	21	21	85
平均値	0.332	0.313	0.244	0.323	0.303
標準偏差	0.140	0.206	0.136	0.207	0.176
最大値	0.65	0.76	0.59	0.87	0.87
中央値	0.380	0.260	0.230	0.290	0.270
最小値	0.11	0.06	0.09	0.09	0.06

表 2.7.6.3-7 背景因子（ベースライン）の分布（続き）

解析対象集団：FAS

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)
apoAI (mg/dL)(Week 0)					
例数	21	22	21	21	85
平均値	146.6	140.5	136.5	140.0	140.9
標準偏差	27.4	16.8	16.2	23.5	21.4
最大値	210	175	164	212	212
中央値	141.0	135.0	133.0	134.0	137.0
最小値	106	119	105	110	105
apoCIII (mg/dL)(Week 0)					
例数	21	22	21	21	85
平均値	17.06	16.04	15.65	16.71	16.36
標準偏差	3.72	3.66	5.02	6.04	4.65
最大値	25.0	24.8	24.5	31.6	31.6
中央値	16.90	15.65	14.40	14.30	15.50
最小値	10.8	7.5	6.5	8.2	6.5
RLP-C (mg/dL)(Week 0)					
例数	21	22	21	21	85
平均値	16.19	15.34	16.82	20.11	17.09
標準偏差	5.45	5.25	8.76	15.90	9.79
最大値	28.3	31.2	47.3	73.6	73.6
中央値	16.10	14.30	15.40	14.80	15.40
最小値	6.7	7.2	7.7	6.0	6.0
hs-CRP (mg/dL)(Week 0)					
例数	21	22	21	21	85
平均値	0.0870	0.1818	0.1569	0.1312	0.1397
標準偏差	0.0816	0.1822	0.1698	0.1374	0.1500
最大値	0.327	0.500	0.500	0.500	0.500
中央値	0.0530	0.1065	0.0850	0.0970	0.0840
最小値	0.008	0.020	0.021	0.017	0.008
PTX3 (ng/mL)(Week 0)					
例数	21	22	21	21	85
平均値	1.362	1.295	0.989	1.094	1.186
標準偏差	0.610	0.516	0.379	0.441	0.508
最大値	2.65	2.48	1.96	2.31	2.65
中央値	1.360	1.220	0.960	0.980	1.090
最小値	0.61	0.50	0.50	0.66	0.50

表 2.7.6.3-7 背景因子（ベースライン）の分布（続き）

解析対象集団：FAS

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)
アディポネクチン (μg/mL)(Week 0)					
例数	21	22	21	21	85
平均値	6.00	6.34	5.87	7.28	6.37
標準偏差	2.38	3.38	1.57	4.36	3.10
最大値	12.3	18.2	9.4	24.8	24.8
中央値	5.30	6.00	5.80	6.60	5.80
最小値	2.4	3.3	3.2	3.4	2.4
ウエスト周囲 (cm)(Week 0)					
例数	21	22	21	21	85
平均値	93.50	94.41	94.12	91.40	93.37
標準偏差	15.59	9.53	9.92	7.53	10.90
最大値	133.0	124.1	113.5	104.5	133.0
中央値	91.50	91.65	91.00	90.40	91.00
最小値	70.3	81.0	78.0	79.0	70.3

a：Week -4、Week -2およびWeek 0の測定値の平均値

Source：資料番号 5.3.5.1.1 表 11.2-3

2.7.6.3.2.2 有効性

主要エンドポイントおよび副次エンドポイントの評価時期（投与前、終了時）については以下のように定義した。

投与前：Visit 2（Week−4）、Visit 3（Week −2）および Visit 4（Week 0）の測定値の平均値

終了時：Visit 10（Week 10）および Visit 11（Week 12）の測定値の平均値

（中止例の場合は評価可能な最終 2 時点の測定値の平均値を用いた。最終 2 時点の間隔が 20 日間を超えている場合は、評価可能な最終時点の測定値を用いた。治験薬投与後に 1 時点の測定値しかない場合は、その時点の測定値を用いた。）

その他のエンドポイントの評価時期（投与前、終了時）は以下のように定義した。

投与前：Visit 4（Week 0）

終了時：Visit 11（Week 12）または投与期中止時

2.7.6.3.2.2.1 主要エンドポイント

2.7.6.3.2.2.1.1 終了時における投与前値からの血清 TG 変化率

FAS において終了時における投与前値からの血清 TG 変化率について共分散分析を行い、群間比較を行った結果を表 2.7.6.3-8 に示した。また、PPS における血清 TG 変化率について共分散分析を行い、群間比較を行った結果を付表 2.7.6.3-1 に示した。

終了時の共分散分析に基づいた血清 TG 変化率の調整済み平均値［両側 95%信頼区間］は、プラセボ群、MND-2119 1 g 群、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群で、それぞれ−5.64%［−15.17%，3.90%］、−3.93%［−13.28%，5.41%］、−18.93%［−28.47%，−9.39%］および−27.96%［−37.54%，−18.38%］であった。MND-2119 4 g 群において、プラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、p=0.002）。

PPS においても FAS と同様の結果であった。

表 2.7.6.3-8　血清 TG 変化率（終了時）の共分散分析

解析対象集団：FAS

血清TG	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与前 (mg/dL)	プラセボ群	21	258.5	61.3	181	210.3	252.0	264.7	400
	MND-2119 1 g群	22	248.8	56.1	162	214.3	231.5	283.3	345
	MND-2119 2 g群	21	256.3	76.8	163	206.0	242.7	291.7	468
	MND-2119 4 g群	21	273.0	94.5	154	205.0	238.0	332.7	486
終了時 (mg/dL)	プラセボ群	21	237.4	66.1	126	202.0	239.5	260.5	364
	MND-2119 1 g群	22	242.1	85.9	124	177.5	236.5	268.0	453
	MND-2119 2 g群	21	204.8	71.1	109	157.0	181.0	251.5	357
	MND-2119 4 g群	21	185.7	59.9	74	153.5	176.5	205.5	321
変化率(%) (終了時)	プラセボ群	21	-5.59	27.02	-60.1	-24.89	-7.24	8.18	51.2
	MND-2119 1 g群	22	-3.10	22.25	-45.0	-17.25	-9.10	19.72	35.4
	MND-2119 2 g群	21	-18.70	20.56	-59.0	-34.54	-17.40	-2.25	11.1
	MND-2119 4 g群	21	-29.10	20.07	-63.7	-42.87	-29.77	-19.96	14.9

		共分散分析								
血清TG 変化率 (%) (終了時)	投与群	調整済み平均値[a]	標準誤差	両側95%信頼区間		群間差[b]	両側95%信頼区間		検定	
				下限	上限		下限	上限	t値	p値
	プラセボ群	-5.64	4.79	-15.17	3.90					
	MND-2119 1 g群	-3.93	4.69	-13.28	5.41	1.70	-11.65	15.05	0.25	p=0.800
	MND-2119 2 g群	-18.93	4.79	-28.47	-9.39	-13.29	-26.78	0.20	-1.96	p=0.053
	MND-2119 4 g群	-27.96	4.81	-37.54	-18.38	-22.33	-35.85	-8.80	-3.29	p=0.002

a：血清TG(投与前)で調整した平均値

b：MND-2119 各群 - プラセボ群

Source：資料番号 5.3.5.1.1 表 11.4-1

2.7.6.3.2.2.1.2　血清 TG 変化率の重回帰分析

FAS において終了時における投与前値からの血清 TG 変化率について重回帰分析を行った結果を表 2.7.6.3-9 に示した。また、PPS における血清 TG 変化率の重回帰分析結果を付表 2.7.6.3-2 に示した。

投与量に対する偏回帰係数の推定値［両側 95%信頼区間］は−6.28%［−9.51%，−3.05%］であり統計学的に有意な用量反応関係が認められた（重回帰分析、p<0.001）。

PPS においても FAS と同様の結果であった。

表 2.7.6.3-9 血清 TG 変化率（終了時）の重回帰分析

解析対象集団：FAS

目的変数	説明変数	重回帰分析				
		t値	p値	推定値	両側95%信頼区間	
					下限	上限
血清TG 変化率 (%) (終了時)	切片	2.05	p=0.043	18.66	0.56	36.76
	血清TG (投与前)	-2.53	p=0.013	-0.08	-0.15	-0.02
	投与量[a]	-3.86	p<0.001	-6.28	-9.51	-3.05

a：プラセボ群=0、MND-2119 1 g群=1、MND-2119 2 g群=2、MND-2119 4 g群=4

Source：資料番号 5.3.5.1.1 表 11.4-2

2.7.6.3.2.2.1.3 血清 TG 変化率の用量反応パターン

FAS において終了時における投与前値からの血清 TG 変化率について用量反応パターンの検討を行った結果を表 2.7.6.3-10 に示した。また、PPS における血清 TG 変化率の用量反応パターンの検討結果を付表 2.7.6.3-3 に示した。

投与群（プラセボ群、MND-2119 1 g 群、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群）に対し、(3, 1, −1, −3)、(5, 1, −3, −3)、(3, −1, −1, −1)、(3, 3, −1, −5) および (1, 1, −1, −1) の対比係数を用いて終了時の血清 TG 変化率における MND-2119 の用量反応パターンを検討したところ、(3, 3, −1, −5) のパターンがもっとも当てはまりが良かった（共分散分析、F 値 =16.70)。

PPS においても FAS と同様の結果であった。

表 2.7.6.3-10 血清 TG 変化率（終了時）の用量反応パターンの検討

解析対象集団：FAS

目的変数	対比係数	対比	
		F値	p値
血清TG 変化率 (%) (終了時)	3 1 -1 -3	14.57	p<0.001
	5 1 -3 -3	11.64	p=0.001
	3 -1 -1 -1	4.19	p=0.044
	3 3 -1 -5	16.70	p<0.001
	1 1 -1 -1	15.24	p<0.001

投与群を因子、血清TG(投与前)を共変量とした共分散分析

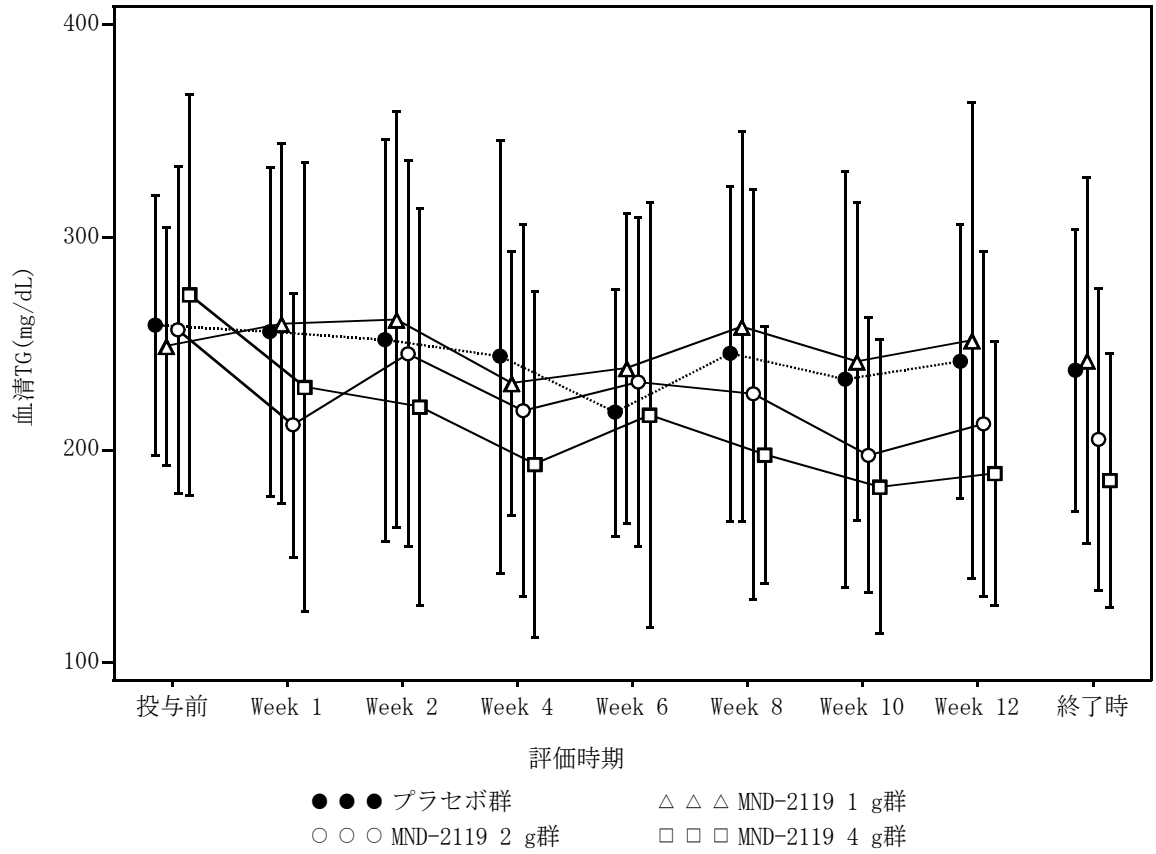
Source：資料番号 5.3.5.1.1 表 11.4-3

2.7.6.3.2.2.1.4 血清 TG の経時的推移

FAS における血清 TG の推移グラフを図 2.7.6.3-1 に、血清 TG および血清 TG 変化率の要約統計量を表 2.7.6.3-11 に示した。また、PPS における血清 TG の推移グラフを付図 2.7.6.3-1 に、血清 TG および血清 TG 変化率の要約統計量を付表 2.7.6.3-4 に示した。

図 2.7.6.3-1 血清 TG の推移グラフ

解析対象集団：FAS



(平均値±標準偏差)

評価時期	投与群	例数
投与前	プラセボ群	21
	MND-2119 1 g群	22
	MND-2119 2 g群	21
	MND-2119 4 g群	21

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.2.1.3.1.1

表 2.7.6.3-11 血清 TG および血清 TG 変化率の要約統計量

解析対象集団：FAS

血清TG	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
測定値 (mg/dL)	投与前	プラセボ群	21	258.5	61.3	181	210.3	252.0	264.7	400	230.6	286.4
		MND-2119 1 g群	22	248.8	56.1	162	214.3	231.5	283.3	345	223.9	273.7
		MND-2119 2 g群	21	256.3	76.8	163	206.0	242.7	291.7	468	221.3	291.3
		MND-2119 4 g群	21	273.0	94.5	154	205.0	238.0	332.7	486	230.0	316.0
	Week 1	プラセボ群	21	255.5	77.4	147	206.0	240.0	283.0	416	220.2	290.7
		MND-2119 1 g群	22	259.3	84.6	98	182.0	254.0	328.0	400	221.8	296.8
		MND-2119 2 g群	21	211.6	62.1	125	167.0	207.0	231.0	359	183.4	239.9
		MND-2119 4 g群	21	229.5	105.7	97	147.0	197.0	307.0	467	181.4	277.6
	Week 2	プラセボ群	21	251.6	94.6	127	185.0	228.0	268.0	526	208.5	294.7
		MND-2119 1 g群	22	261.3	97.7	119	191.0	243.5	330.0	510	218.0	304.6
		MND-2119 2 g群	21	245.1	90.8	98	196.0	228.0	307.0	446	203.8	286.5
		MND-2119 4 g群	21	220.2	93.3	100	164.0	185.0	252.0	432	177.7	262.7
	Week 4	プラセボ群	21	243.9	102.0	119	185.0	216.0	262.0	515	197.4	290.3
		MND-2119 1 g群	22	231.3	62.2	123	186.0	226.0	271.0	369	203.8	258.9
		MND-2119 2 g群	21	218.4	87.5	92	136.0	208.0	258.0	450	178.6	258.2
		MND-2119 4 g群	21	193.2	81.4	97	151.0	167.0	231.0	458	156.1	230.3
	Week 6	プラセボ群	21	217.6	58.0	140	179.0	205.0	242.0	343	191.2	244.0
		MND-2119 1 g群	21	238.4	72.9	121	197.0	221.0	280.0	425	205.2	271.6
		MND-2119 2 g群	21	231.8	77.5	113	175.0	215.0	269.0	392	196.5	267.0
		MND-2119 4 g群	21	216.3	100.0	102	157.0	194.0	254.0	493	170.8	261.8
	Week 8	プラセボ群	21	245.2	78.7	129	192.0	231.0	301.0	442	209.4	281.0
		MND-2119 1 g群	22	258.0	91.8	87	204.0	276.0	305.0	492	217.2	298.7
		MND-2119 2 g群	21	226.2	96.5	94	162.0	198.0	267.0	478	182.3	270.2
		MND-2119 4 g群	21	197.7	60.5	79	166.0	185.0	218.0	342	170.1	225.2
	Week 10	プラセボ群	21	233.1	97.7	107	174.0	208.0	261.0	502	188.7	277.6
		MND-2119 1 g群	21	241.6	74.9	141	184.0	226.0	287.0	425	207.5	275.7
		MND-2119 2 g群	21	197.3	64.8	120	150.0	173.0	234.0	329	167.9	226.8
		MND-2119 4 g群	21	182.5	69.2	80	137.0	169.0	198.0	349	151.0	214.0
	Week 12	プラセボ群	21	241.6	64.4	111	202.0	239.0	283.0	367	212.2	270.9
		MND-2119 1 g群	21	251.4	112.0	107	175.0	227.0	307.0	538	200.4	302.4
		MND-2119 2 g群	21	212.2	81.0	92	158.0	195.0	252.0	385	175.3	249.1
		MND-2119 4 g群	21	188.9	62.1	67	148.0	188.0	230.0	353	160.6	217.1
	終了時	プラセボ群	21	237.4	66.1	126	202.0	239.5	260.5	364	207.2	267.5
		MND-2119 1 g群	22	242.1	85.9	124	177.5	236.5	268.0	453	204.0	280.2
		MND-2119 2 g群	21	204.8	71.1	109	157.0	181.0	251.5	357	172.4	237.1
		MND-2119 4 g群	21	185.7	59.9	74	153.5	176.5	205.5	321	158.4	212.9

表 2.7.6.3-11 血清 TG および血清 TG 変化率の要約統計量（続き）

解析対象集団：FAS

血清TG	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
変化率(%)	Week 1	プラセボ群	21	1.08	32.80	-34.4	-22.03	-6.09	11.66	110.1	-13.85	16.01
		MND-2119 1 g群	22	4.80	30.33	-39.6	-6.57	-1.20	18.20	90.1	-8.65	18.25
		MND-2119 2 g群	21	-14.53	24.15	-52.8	-28.30	-19.06	-6.78	46.3	-25.52	-3.54
		MND-2119 4 g群	21	-17.02	21.24	-50.1	-32.34	-18.45	-8.58	40.4	-26.69	-7.35
	Week 2	プラセボ群	21	-2.20	27.38	-43.7	-14.14	-6.83	10.77	60.6	-14.66	10.26
		MND-2119 1 g群	22	4.90	31.19	-33.5	-21.15	1.07	20.99	80.6	-8.93	18.73
		MND-2119 2 g群	21	-2.98	27.23	-50.8	-15.73	-7.84	23.02	37.6	-15.38	9.41
		MND-2119 4 g群	21	-16.48	27.56	-68.9	-35.68	-18.41	-3.47	31.1	-29.02	-3.94
	Week 4	プラセボ群	21	-6.52	24.63	-41.4	-24.38	-9.92	6.58	45.2	-17.73	4.69
		MND-2119 1 g群	22	-5.14	24.28	-42.6	-28.11	-1.18	7.06	58.6	-15.90	5.63
		MND-2119 2 g群	21	-14.23	24.30	-61.7	-26.33	-12.15	-2.57	36.5	-25.29	-3.17
		MND-2119 4 g群	21	-28.72	16.98	-52.1	-41.77	-29.07	-24.37	9.9	-36.45	-20.99
	Week 6	プラセボ群	21	-13.50	21.51	-61.4	-31.69	-7.62	-0.55	23.2	-23.29	-3.71
		MND-2119 1 g群	21	-3.37	25.78	-34.8	-17.53	-9.68	6.08	84.2	-15.11	8.36
		MND-2119 2 g群	21	-8.45	21.41	-48.8	-20.16	-12.67	0.61	41.7	-18.20	1.29
		MND-2119 4 g群	21	-16.77	36.41	-64.4	-45.06	-20.61	-3.23	62.0	-33.35	-0.20
	Week 8	プラセボ群	21	-2.59	33.20	-41.5	-28.17	-11.99	14.65	72.2	-17.71	12.52
		MND-2119 1 g群	22	8.79	53.32	-59.4	-16.97	2.36	33.29	203.1	-14.85	32.43
		MND-2119 2 g群	21	-12.12	24.23	-60.7	-26.24	-10.19	-3.76	39.8	-23.15	-1.09
		MND-2119 4 g群	21	-25.01	17.58	-55.6	-32.63	-21.24	-13.13	10.6	-33.01	-17.01
	Week 10	プラセボ群	21	-7.98	38.76	-56.7	-25.76	-18.77	0.77	108.6	-25.62	9.66
		MND-2119 1 g群	21	-3.20	24.23	-37.4	-25.20	-2.59	20.00	37.8	-14.23	7.84
		MND-2119 2 g群	21	-21.35	19.26	-62.1	-33.65	-21.85	-10.45	19.9	-30.12	-12.58
		MND-2119 4 g群	21	-30.89	22.11	-59.3	-49.15	-31.71	-20.19	24.4	-40.95	-20.83
	Week 12	プラセボ群	21	-3.20	28.34	-64.8	-25.49	-6.09	18.23	41.7	-16.10	9.70
		MND-2119 1 g群	21	-1.66	31.57	-52.5	-26.75	-2.71	22.80	56.1	-16.03	12.71
		MND-2119 2 g群	21	-16.06	24.72	-57.1	-32.64	-21.41	3.29	23.0	-27.31	-4.81
		MND-2119 4 g群	21	-27.31	22.76	-68.1	-45.39	-26.12	-8.95	6.1	-37.67	-16.95
	終了時	プラセボ群	21	-5.59	27.02	-60.1	-24.89	-7.24	8.18	51.2	-17.89	6.71
		MND-2119 1 g群	22	-3.10	22.25	-45.0	-17.25	-9.10	19.72	35.4	-12.97	6.77
		MND-2119 2 g群	21	-18.70	20.56	-59.0	-34.54	-17.40	-2.25	11.1	-28.06	-9.35
		MND-2119 4 g群	21	-29.10	20.07	-63.7	-42.87	-29.77	-19.96	14.9	-38.24	-19.96

Source：資料番号 5.3.5.1.1 表 11.4-4

2.7.6.3.2.2.2 副次エンドポイント

2.7.6.3.2.2.2.1 終了時における投与前値からの血清 TC 変化率

FAS において終了時における投与前値からの血清 TC 変化率について共分散分析を行い、群間比較を行った結果を表 2.7.6.3-12 に示した。

共分散分析に基づいた血清 TC 変化率の調整済み平均値［両側 95%信頼区間］は、プラセボ群で 3.49%［−0.20%，7.19%］、MND-2119 1 g 群で 1.47%［−2.14%，5.07%］、MND-2119 2 g 群で−1.45%［−5.14%，2.24%］および MND-2119 4 g 群で−4.43%［−8.13%，−0.73%］であ

った。MND-2119 4 g 群において、プラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、p=0.004）。

表 2.7.6.3-12　血清 TC 変化率（終了時）の共分散分析

解析対象集団：FAS

血清TC	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与前 (mg/dL)	プラセボ群	21	229.0	29.6	189	207.7	218.7	241.3	302
	MND-2119 1 g群	22	233.0	38.5	154	207.7	237.5	265.3	299
	MND-2119 2 g群	21	233.2	33.5	179	208.7	232.3	251.3	297
	MND-2119 4 g群	21	238.2	36.4	176	217.7	242.3	254.7	314
終了時 (mg/dL)	プラセボ群	21	237.3	34.6	200	217.0	224.5	248.0	342
	MND-2119 1 g群	22	234.8	33.9	176	201.5	244.3	256.5	293
	MND-2119 2 g群	21	229.6	34.3	180	205.0	227.5	243.5	299
	MND-2119 4 g群	21	226.7	41.6	147	204.0	220.5	248.0	303
変化率(%) (終了時)	プラセボ群	21	3.72	7.40	-9.3	-1.16	5.23	9.44	16.3
	MND-2119 1 g群	22	1.49	8.61	-14.9	-3.89	1.16	8.63	16.6
	MND-2119 2 g群	21	-1.44	5.18	-17.8	-3.71	-0.82	1.29	7.6
	MND-2119 4 g群	21	-4.68	11.93	-20.8	-10.34	-6.28	-3.38	36.2

		共分散分析								
血清TC 変化率 (%) (終了時)	投与群	調整済み平均値[a]	標準誤差	両側95%信頼区間		群間差[b]	両側95%信頼区間		検定	
				下限	上限		下限	上限	t値	p値
	プラセボ群	3.49	1.86	-0.20	7.19					
	MND-2119 1 g群	1.47	1.81	-2.14	5.07	-2.02	-7.19	3.14	-0.78	p=0.437
	MND-2119 2 g群	-1.45	1.85	-5.14	2.24	-4.94	-10.16	0.28	-1.88	p=0.063
	MND-2119 4 g群	-4.43	1.86	-8.13	-0.73	-7.92	-13.16	-2.68	-3.01	p=0.004

a：血清TC(投与前)で調整した平均値

b：MND-2119 各群 - プラセボ群

Source：資料番号 5.3.5.1.1 表 11.4-5

2.7.6.3.2.2.2.2　終了時における投与前値からの血清 LDL-C（直接法）変化率

FAS において終了時における投与前値からの血清 LDL-C（直接法）変化率について共分散分析を行い、群間比較を行った結果を表 2.7.6.3-13 に示した。

共分散分析に基づいた血清 LDL-C 変化率の調整済み平均値［両側 95%信頼区間］は、プラセボ群で 2.86%［−2.50%，8.21%］、MND-2119 1 g 群で 0.57%［−4.64%，5.78%］、MND-2119 2 g 群で 0.16%［−5.17%，5.49%］および MND-2119 4 g 群で−1.58%［−6.92%，3.75%］であった。

表 2.7.6.3-13 血清 LDL-C（直接法）変化率（終了時）の共分散分析

解析対象集団：FAS

血清LDL-C (直接法)	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与前 (mg/dL)	プラセボ群	21	140.1	29.4	97	117.3	131.0	163.0	198
	MND-2119 1 g群	22	147.0	34.3	84	118.7	150.7	166.3	205
	MND-2119 2 g群	21	146.8	26.7	111	127.3	145.7	162.7	204
	MND-2119 4 g群	21	149.1	34.6	95	124.7	151.7	165.7	222
終了時 (mg/dL)	プラセボ群	21	144.5	31.6	96	125.5	138.5	163.0	223
	MND-2119 1 g群	22	146.5	32.0	82	125.5	152.0	168.5	214
	MND-2119 2 g群	21	146.7	27.0	106	125.5	148.0	160.5	215
	MND-2119 4 g群	21	145.3	37.1	63	122.0	146.0	165.0	213
変化率(%) (終了時)	プラセボ群	21	3.29	8.32	-9.3	-1.37	2.59	8.44	18.8
	MND-2119 1 g群	22	0.48	10.26	-17.6	-5.23	1.82	7.62	22.5
	MND-2119 2 g群	21	0.08	6.33	-11.1	-5.51	1.10	5.39	10.1
	MND-2119 4 g群	21	-1.84	20.14	-33.7	-14.20	-5.19	6.41	67.7

		共分散分析								
血清LDL-C (直接法) 変化率 (%) (終了時)	投与群	調整済み平均値[a]	標準誤差	両側95%信頼区間		群間差[b]	両側95%信頼区間		検定	
				下限	上限		下限	上限	t値	p値
	プラセボ群	2.86	2.69	-2.50	8.21					
	MND-2119 1 g群	0.57	2.62	-4.64	5.78	-2.28	-9.76	5.19	-0.61	p=0.545
	MND-2119 2 g群	0.16	2.68	-5.17	5.49	-2.69	-10.25	4.87	-0.71	p=0.481
	MND-2119 4 g群	-1.58	2.68	-6.92	3.75	-4.44	-12.02	3.14	-1.17	p=0.247

a：血清LDL-C(直接法)(投与前)で調整した平均値

b：MND-2119 各群 - プラセボ群

Source：資料番号 5.3.5.1.1 表 11.4-6

2.7.6.3.2.2.2.3 終了時における投与前値からの血清 HDL-C 変化率

FAS において終了時における投与前値からの血清 HDL-C 変化率について共分散分析を行い、群間比較を行った結果を表 2.7.6.3-14 に示した。

共分散分析に基づいた血清 HDL-C 変化率の調整済み平均値［両側 95%信頼区間］は、プラセボ群で 5.61%［1.83%，9.39%］、MND-2119 1 g 群で 2.18%［−1.47%，5.83%］、MND-2119 2 g 群で 1.97%［−1.80%，5.73%］および MND-2119 4 g 群で 0.72%［−3.02%，4.46%］であった。

表 2.7.6.3-14 血清 HDL-C 変化率（終了時）の共分散分析

解析対象集団：FAS

血清HDL-C	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与前 (mg/dL)	プラセボ群	21	50.9	13.4	34	40.3	48.3	55.7	79
	MND-2119 1 g群	22	47.9	10.2	38	39.7	44.3	54.7	73
	MND-2119 2 g群	21	44.5	8.2	33	37.3	43.0	52.3	59
	MND-2119 4 g群	21	46.1	12.5	28	38.7	44.0	50.7	83
終了時 (mg/dL)	プラセボ群	21	53.6	15.0	37	39.5	51.5	58.0	86
	MND-2119 1 g群	22	48.6	10.1	39	41.5	44.0	55.5	74
	MND-2119 2 g群	21	45.4	8.7	32	38.0	44.0	51.5	62
	MND-2119 4 g群	21	46.3	11.9	32	36.5	43.0	54.0	78
変化率(%) (終了時)	プラセボ群	21	5.21	7.47	-5.8	0.31	4.48	8.69	25.4
	MND-2119 1 g群	22	2.11	10.61	-21.4	-4.85	2.22	6.19	37.6
	MND-2119 2 g群	21	2.30	7.50	-10.2	-4.04	3.65	8.40	14.0
	MND-2119 4 g群	21	0.86	8.48	-12.0	-5.60	-1.32	5.41	17.0

		共分散分析								
血清HDL-C 変化率 (%) (終了時)	投与群	調整済み平均値[a]	標準誤差	両側95%信頼区間		群間差[b]	両側95%信頼区間		検定	
				下限	上限		下限	上限	t値	p値
	プラセボ群	5.61	1.90	1.83	9.39					
	MND-2119 1 g群	2.18	1.83	-1.47	5.83	-3.44	-8.68	1.81	-1.30	p=0.196
	MND-2119 2 g群	1.97	1.89	-1.80	5.73	-3.65	-9.03	1.74	-1.35	p=0.182
	MND-2119 4 g群	0.72	1.88	-3.02	4.46	-4.89	-10.23	0.45	-1.82	p=0.072

a：血清HDL-C(投与前)で調整した平均値

b：MND-2119 各群 - プラセボ群

Source：資料番号 5.3.5.1.1 表 11.4-7

2.7.6.3.2.2.2.4 終了時における投与前値からの血清 non HDL-C 変化率

FAS において終了時における投与前値からの血清 non HDL-C 変化率について共分散分析を行い、群間比較を行った結果を表 2.7.6.3-15 に示した。

共分散分析に基づいた血清 non HDL-C 変化率の調整済み平均値［両側 95%信頼区間］は、プラセボ群で 3.02%［−1.74%，7.78%］、MND-2119 1 g 群で 1.32%［−3.30%，5.93%］、MND-2119 2 g 群で-2.02%［−6.74%，2.71%］および MND-2119 4 g 群で−5.57%［−10.31%，−0.83%］であった。MND-2119 4 g 群において、プラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、p=0.013）。

表 2.7.6.3-15 血清 non HDL-C 変化率（終了時）の共分散分析

解析対象集団：FAS

血清non HDL-C	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与前 (mg/dL)	プラセボ群	21	178.1	29.0	136	157.3	170.3	202.7	228
	MND-2119 1 g群	22	185.1	34.0	116	159.0	188.7	212.0	242
	MND-2119 2 g群	21	188.7	30.9	139	170.7	183.3	203.7	254
	MND-2119 4 g群	21	192.0	33.7	129	170.7	190.0	208.7	266
終了時 (mg/dL)	プラセボ群	21	183.7	30.4	138	166.0	179.0	202.0	257
	MND-2119 1 g群	22	186.2	31.3	136	158.0	191.5	208.5	246
	MND-2119 2 g群	21	184.2	30.9	143	165.0	179.0	194.5	256
	MND-2119 4 g群	21	180.4	39.8	84	162.5	179.5	205.5	249
変化率(%) (終了時)	プラセボ群	21	3.56	9.75	-11.5	-1.38	3.70	10.72	22.8
	MND-2119 1 g群	22	1.38	9.61	-18.8	-6.13	1.47	9.27	17.2
	MND-2119 2 g群	21	-2.21	6.67	-20.2	-5.64	-1.71	2.09	9.1
	MND-2119 4 g群	21	-5.99	16.00	-35.3	-12.77	-8.19	-4.96	48.2

		共分散分析								
血清non HDL-C 変化率 (%) (終了時)	投与群	調整済み平均値[a]	標準誤差	両側95%信頼区間		群間差[b]	両側95%信頼区間		検定	
				下限	上限		下限	上限	t値	p値
	プラセボ群	3.02	2.39	-1.74	7.78					
	MND-2119 1 g群	1.32	2.32	-3.30	5.93	-1.70	-8.32	4.92	-0.51	p=0.610
	MND-2119 2 g群	-2.02	2.37	-6.74	2.71	-5.03	-11.76	1.69	-1.49	p=0.140
	MND-2119 4 g群	-5.57	2.38	-10.31	-0.83	-8.59	-15.34	-1.83	-2.53	p=0.013

a：血清non HDL-C(投与前)で調整した平均値

b：MND-2119 各群 - プラセボ群

Source：資料番号 5.3.5.1.1 表 11.4-8

2.7.6.3.2.2.3 その他のエンドポイント

2.7.6.3.2.2.3.1 apoAI、apoCIII、RLP-C、hs-CRP、PTX3、アディポネクチン

FAS における Visit 11（Week 12）または投与期中止時（終了時）の apoAI、apoCIII、RLP-C、hs-CRP、PTX3、アディポネクチンの測定値および変化率の要約統計量を表 2.7.6.3-16 に示した。

表 2.7.6.3-16 他のバイオマーカーの測定値および変化率の要約統計量

解析対象集団：FAS

項目	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
apoAI (mg/dL)	Week 0	プラセボ群	21	146.6	27.4	106	130.0	141.0	163.0	210	134.1	159.1
		MND-2119 1 g群	22	140.5	16.8	119	129.0	135.0	155.0	175	133.1	147.9
		MND-2119 2 g群	21	136.5	16.2	105	128.0	133.0	148.0	164	129.1	143.8
		MND-2119 4 g群	21	140.0	23.5	110	128.0	134.0	148.0	212	129.3	150.8
	終了時	プラセボ群	21	151.2	33.4	101	133.0	143.0	165.0	250	136.0	166.4
		MND-2119 1 g群	22	138.6	19.4	109	127.0	135.5	147.0	190	130.0	147.2
		MND-2119 2 g群	21	128.4	16.0	101	117.0	128.0	141.0	155	121.1	135.7
		MND-2119 4 g群	21	131.4	22.3	96	115.0	127.0	145.0	180	121.3	141.6
apoAI 変化率 (%)	終了時	プラセボ群	21	2.91	7.96	-12.4	-1.27	2.31	9.20	19.0	-0.72	6.53
		MND-2119 1 g群	22	-0.85	11.91	-30.1	-6.55	-1.52	7.56	22.7	-6.13	4.43
		MND-2119 2 g群	21	-5.48	9.97	-21.9	-12.93	-5.49	-0.68	18.1	-10.02	-0.94
		MND-2119 4 g群	21	-5.91	8.43	-25.0	-9.93	-6.25	-1.71	11.0	-9.75	-2.07
apoCIII (mg/dL)	Week 0	プラセボ群	21	17.06	3.72	10.8	14.90	16.90	19.50	25.0	15.36	18.75
		MND-2119 1 g群	22	16.04	3.66	7.5	14.00	15.65	18.00	24.8	14.42	17.66
		MND-2119 2 g群	21	15.65	5.02	6.5	12.50	14.40	19.00	24.5	13.37	17.94
		MND-2119 4 g群	21	16.71	6.04	8.2	12.80	14.30	18.90	31.6	13.96	19.46
	終了時	プラセボ群	21	16.70	4.38	9.3	14.10	15.80	19.20	25.2	14.71	18.69
		MND-2119 1 g群	22	16.86	5.79	9.7	12.10	15.70	20.60	31.8	14.30	19.43
		MND-2119 2 g群	21	14.33	4.19	6.7	10.80	14.40	16.70	24.0	12.42	16.24
		MND-2119 4 g群	21	13.93	4.27	7.3	11.00	13.30	16.40	23.2	11.99	15.88
apoCIII 変化率 (%)	終了時	プラセボ群	21	-0.04	25.28	-43.6	-17.16	-1.80	15.60	63.1	-11.55	11.46
		MND-2119 1 g群	22	6.97	31.23	-48.0	-15.00	3.53	36.57	78.7	-6.88	20.82
		MND-2119 2 g群	21	-5.18	23.00	-41.7	-21.63	-5.26	8.47	52.3	-15.65	5.29
		MND-2119 4 g群	21	-11.52	29.16	-54.6	-33.54	-17.91	12.60	65.9	-24.80	1.75
RLP-C (mg/dL)	Week 0	プラセボ群	21	16.19	5.45	6.7	13.00	16.10	18.90	28.3	13.71	18.67
		MND-2119 1 g群	22	15.34	5.25	7.2	12.40	14.30	17.30	31.2	13.01	17.67
		MND-2119 2 g群	21	16.82	8.76	7.7	12.10	15.40	17.40	47.3	12.84	20.81
		MND-2119 4 g群	21	20.11	15.90	6.0	11.70	14.80	21.30	73.6	12.87	27.35
	終了時	プラセボ群	21	15.52	3.77	6.9	12.80	16.80	17.70	23.0	13.81	17.24
		MND-2119 1 g群	22	15.05	6.97	6.1	9.30	14.40	18.10	33.6	11.96	18.14
		MND-2119 2 g群	21	13.66	6.46	4.4	10.00	12.40	17.10	30.1	10.72	16.60
		MND-2119 4 g群	21	11.25	4.32	3.7	9.20	11.20	12.50	24.6	9.28	13.21
RLP-C 変化率 (%)	終了時	プラセボ群	21	7.90	46.78	-75.6	-20.50	-5.12	27.78	150.7	-13.39	29.19
		MND-2119 1 g群	22	4.37	44.90	-72.9	-31.09	-3.97	32.69	94.2	-15.54	24.27
		MND-2119 2 g群	21	-12.80	35.01	-70.8	-40.23	-16.40	17.83	47.8	-28.74	3.13
		MND-2119 4 g群	21	-26.21	37.77	-84.8	-49.48	-38.33	-13.33	58.4	-43.40	-9.01
hs-CRP (mg/dL)	Week 0	プラセボ群	21	0.0870	0.0816	0.008	0.0300	0.0530	0.1170	0.327	0.0499	0.1242
		MND-2119 1 g群	22	0.1818	0.1822	0.020	0.0570	0.1065	0.2060	0.500	0.1010	0.2626
		MND-2119 2 g群	21	0.1569	0.1698	0.021	0.0450	0.0850	0.1400	0.500	0.0796	0.2341
		MND-2119 4 g群	21	0.1312	0.1374	0.017	0.0370	0.0970	0.1470	0.500	0.0687	0.1937
	終了時	プラセボ群	21	0.0807	0.0709	0.012	0.0370	0.0610	0.0910	0.299	0.0484	0.1129
		MND-2119 1 g群	22	0.1841	0.1682	0.019	0.0550	0.1245	0.2480	0.500	0.1095	0.2587
		MND-2119 2 g群	21	0.1268	0.1454	0.012	0.0400	0.0550	0.1350	0.500	0.0606	0.1929
		MND-2119 4 g群	21	0.1107	0.1192	0.010	0.0340	0.0530	0.1430	0.430	0.0564	0.1649
hs-CRP 変化率 (%)	終了時	プラセボ群	21	29.63	111.72	-73.6	-13.92	14.29	23.33	462.5	-21.23	80.48
		MND-2119 1 g群	22	104.92	337.52	-89.8	-35.29	-4.32	40.00	1483.3	-44.72	254.57
		MND-2119 2 g群	21	-11.02	39.54	-78.9	-29.17	-18.00	17.78	72.7	-29.02	6.98
		MND-2119 4 g群	21	24.19	124.10	-82.8	-65.38	-11.76	90.00	418.9	-32.30	80.67

表 2.7.6.3-16 他のバイオマーカーの測定値および変化率の要約統計量（続き）

解析対象集団：FAS

項目	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
PTX3 (ng/mL)	Week 0	プラセボ群	21	1.362	0.610	0.61	0.880	1.360	1.600	2.65	1.084	1.639
		MND-2119 1 g群	22	1.295	0.516	0.50	0.890	1.220	1.600	2.48	1.066	1.524
		MND-2119 2 g群	21	0.989	0.379	0.50	0.710	0.960	1.210	1.96	0.817	1.161
		MND-2119 4 g群	21	1.094	0.441	0.66	0.760	0.980	1.210	2.31	0.893	1.294
	終了時	プラセボ群	21	1.496	1.103	0.50	0.890	1.080	1.710	5.41	0.993	1.998
		MND-2119 1 g群	22	1.335	0.700	0.50	0.720	1.205	1.700	3.13	1.025	1.646
		MND-2119 2 g群	21	1.095	0.471	0.50	0.850	1.020	1.280	2.29	0.880	1.309
		MND-2119 4 g群	21	1.165	0.559	0.50	0.730	1.110	1.370	2.86	0.910	1.419
PTX3 変化率 (%)	終了時	プラセボ群	21	9.30	41.52	-73.2	-18.03	6.32	20.97	113.8	-9.60	28.20
		MND-2119 1 g群	22	2.64	34.20	-38.3	-21.59	-7.01	14.29	108.8	-12.53	17.80
		MND-2119 2 g群	21	14.00	39.21	-35.1	-7.53	0.00	31.63	112.0	-3.84	31.85
		MND-2119 4 g群	21	9.74	45.77	-34.2	-20.00	7.82	23.81	165.2	-11.09	30.58
アディポネクチン (μg/mL)	Week 0	プラセボ群	21	6.00	2.38	2.4	4.70	5.30	6.60	12.3	4.91	7.08
		MND-2119 1 g群	22	6.34	3.38	3.3	3.90	6.00	7.30	18.2	4.84	7.84
		MND-2119 2 g群	21	5.87	1.57	3.2	5.10	5.80	6.60	9.4	5.16	6.59
		MND-2119 4 g群	21	7.28	4.36	3.4	5.10	6.60	7.90	24.8	5.30	9.27
	終了時	プラセボ群	21	6.44	2.91	2.7	4.80	5.80	7.40	14.2	5.12	7.77
		MND-2119 1 g群	22	7.07	4.32	3.1	4.20	6.05	8.10	23.3	5.15	8.98
		MND-2119 2 g群	21	5.91	1.77	3.2	5.30	5.90	6.60	11.7	5.11	6.72
		MND-2119 4 g群	21	7.38	4.13	3.6	5.70	6.80	7.60	24.0	5.50	9.26
アディポネクチン変化率 (%)	終了時	プラセボ群	21	6.80	11.30	-10.6	-2.56	6.52	15.52	25.9	1.66	11.94
		MND-2119 1 g群	22	11.96	26.62	-26.2	-2.44	5.06	17.50	97.7	0.15	23.76
		MND-2119 2 g群	21	1.86	19.54	-28.6	-4.88	0.00	3.51	72.7	-7.03	10.76
		MND-2119 4 g群	21	3.05	10.79	-19.1	-3.80	2.86	8.82	25.5	-1.86	7.96

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.4.2.1.1 を改変

2.7.6.3.2.2.3.2 ウエスト周囲

FAS における Visit 11（Week 12）または投与期中止時（終了時）のウエスト周囲およびウエスト周囲変化量の要約統計量を表 2.7.6.3-17 に示した。

表 2.7.6.3-17　ウエスト周囲およびウエスト周囲変化量の要約統計量

解析対象集団：FAS

項目	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
ウエスト周囲 (cm)	Week 0	プラセボ群	21	93.50	15.59	70.3	81.50	91.50	100.00	133.0	86.40	100.59
		MND-2119 1 g群	22	94.41	9.53	81.0	88.60	91.65	99.60	124.1	90.19	98.63
		MND-2119 2 g群	21	94.12	9.92	78.0	87.00	91.00	102.00	113.5	89.60	98.63
		MND-2119 4 g群	21	91.40	7.53	79.0	86.00	90.40	96.50	104.5	87.98	94.83
	終了時	プラセボ群	21	93.46	13.12	76.0	83.80	93.00	96.80	126.0	87.48	99.43
		MND-2119 1 g群	22	93.98	10.17	75.5	86.60	92.25	101.20	121.2	89.47	98.49
		MND-2119 2 g群	21	94.57	9.65	79.8	88.00	92.00	99.50	116.4	90.17	98.96
		MND-2119 4 g群	21	90.45	8.74	78.7	83.00	90.00	97.50	106.0	86.47	94.42
ウエスト周囲変化量 (cm)	終了時	プラセボ群	21	-0.04	4.54	-10.0	-1.60	1.00	2.30	11.8	-2.10	2.03
		MND-2119 1 g群	22	-0.43	3.51	-8.2	-2.50	0.15	1.50	6.4	-1.98	1.13
		MND-2119 2 g群	21	0.45	3.15	-4.0	-2.20	1.00	2.00	6.0	-0.99	1.88
		MND-2119 4 g群	21	-0.96	4.71	-11.0	-3.00	-1.00	1.00	12.2	-3.10	1.19

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.4.3.1.1 を改変

2.7.6.3.2.2.3.3　血漿中脂肪酸

2.7.6.3.2.2.3.3.1　EPA、AA、EPA/AA 比

FAS における Visit 11（Week 12）または投与期中止時（終了時）の血漿中脂肪酸の測定値および変化量の要約統計量を表 2.7.6.3-18 に示した。また、投与前 EPA/AA 比（0.2 未満 0.2 以上、0.3 未満 0.3 以上、0.4 未満 0.4 以上）別の EPA/AA 比の要約統計量を付表 2.7.6.3-5、付表 2.7.6.3-6 および付表 2.7.6.3-7 に示した。

表 2.7.6.3-18 血漿中脂肪酸の測定値および変化量の要約統計量

解析対象集団：FAS

項目	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
EPA (μg/mL)	Week 0	プラセボ群	21	72.7	27.8	24	54.0	76.0	96.0	114	60.0	85.3
		MND-2119 1 g群	22	68.9	44.3	16	32.0	62.0	98.0	192	49.3	88.6
		MND-2119 2 g群	21	62.0	38.8	15	29.0	60.0	84.0	184	44.4	79.7
		MND-2119 4 g群	21	80.3	49.4	19	48.0	70.0	92.0	181	57.8	102.8
	終了時	プラセボ群	20	69.6	36.1	23	44.5	64.5	80.0	172	52.7	86.4
		MND-2119 1 g群	21	156.0	44.8	80	125.0	145.0	178.0	267	135.6	176.4
		MND-2119 2 g群	21	222.4	85.8	57	150.0	238.0	263.0	443	183.3	261.5
		MND-2119 4 g群	21	310.8	90.7	64	276.0	319.0	363.0	446	269.5	352.1
EPA変化量 (μg/mL)	終了時	プラセボ群	20	-5.3	37.4	-81	-34.0	-1.5	17.5	66	-22.8	12.2
		MND-2119 1 g群	21	84.6	34.2	30	62.0	79.0	108.0	136	69.0	100.2
		MND-2119 2 g群	21	160.3	61.3	28	128.0	167.0	201.0	259	132.4	188.2
		MND-2119 4 g群	21	230.5	63.6	44	200.0	246.0	280.0	320	201.5	259.4
AA (μg/mL)	Week 0	プラセボ群	21	231.1	70.0	125	199.0	218.0	252.0	429	199.3	263.0
		MND-2119 1 g群	22	234.9	63.3	153	173.0	230.0	260.0	399	206.8	262.9
		MND-2119 2 g群	21	254.4	63.0	122	212.0	262.0	312.0	351	225.8	283.1
		MND-2119 4 g群	21	254.2	59.3	168	209.0	239.0	296.0	392	227.3	281.2
	終了時	プラセボ群	20	260.7	73.0	151	212.5	240.0	318.5	437	226.5	294.9
		MND-2119 1 g群	21	239.5	73.3	140	173.0	241.0	284.0	384	206.1	272.9
		MND-2119 2 g群	21	225.6	55.0	140	183.0	228.0	256.0	351	200.6	250.7
		MND-2119 4 g群	21	197.4	61.2	109	152.0	186.0	227.0	390	169.5	225.2
AA変化量 (μg/mL)	終了時	プラセボ群	20	28.8	48.7	-114	9.0	27.5	45.0	122	6.0	51.6
		MND-2119 1 g群	21	7.8	38.2	-50	-9.0	11.0	20.0	108	-9.6	25.2
		MND-2119 2 g群	21	-28.8	37.5	-105	-47.0	-25.0	-2.0	28	-45.9	-11.8
		MND-2119 4 g群	21	-56.9	43.7	-165	-67.0	-57.0	-42.0	34	-76.7	-37.0
EPA/AA比	Week 0	プラセボ群	21	0.332	0.140	0.11	0.210	0.380	0.420	0.65	0.268	0.396
		MND-2119 1 g群	22	0.313	0.206	0.06	0.190	0.260	0.530	0.76	0.222	0.405
		MND-2119 2 g群	21	0.244	0.136	0.09	0.140	0.230	0.290	0.59	0.182	0.306
		MND-2119 4 g群	21	0.323	0.207	0.09	0.180	0.290	0.400	0.87	0.229	0.417
	終了時	プラセボ群	20	0.286	0.171	0.10	0.180	0.210	0.400	0.75	0.206	0.366
		MND-2119 1 g群	21	0.733	0.374	0.28	0.470	0.580	0.900	1.80	0.563	0.904
		MND-2119 2 g群	21	1.023	0.373	0.18	0.760	1.070	1.230	1.73	0.853	1.193
		MND-2119 4 g群	21	1.681	0.689	0.45	1.230	1.550	2.200	3.35	1.367	1.995

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.4.1.1.1 を改変

2.7.6.3.2.2.3.3.2 EPA/AA 比の達成率

FAS における EPA/AA 比 0.75 以上の達成率、EPA/AA 比 1.0 以上の達成率および EPA/AA 比 1.2 以上の達成率を表 2.7.6.3-19、表 2.7.6.3-20 および表 2.7.6.3-21 に示した。また、EPA/AA 比 0.75 以上の達成率、EPA/AA 比 1.0 以上の達成率および EPA/AA 比 1.2 以上の達成率を投与前 EPA/AA 比（0.2 未満 0.2 以上、0.3 未満 0.3 以上、0.4 未満 0.4 以上）別に集計した結果を付表 2.7.6.3-8、付表 2.7.6.3-9 および付表 2.7.6.3-10 に示した。

表 2.7.6.3-19 EPA/AA 比 0.75 以上の達成率

解析対象：FAS

項目	評価時期	投与群	EPA/AA比0.75以上達成							
			例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
						下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	Week 0	プラセボ群	21	0	0.0	0.0	16.1			
		MND-2119 1 g群	22	1	4.5	0.1	22.8			
		MND-2119 2 g群	21	0	0.0	0.0	16.1	4.8	-11.2	22.7
		MND-2119 4 g群	21	1	4.8	0.1	23.8			
	Week 12	プラセボ群	20	1	5.0	0.1	24.9			
		MND-2119 1 g群	20	8	40.0	19.1	63.9			
		MND-2119 2 g群	21	16	76.2	52.8	91.8	19.0	-3.2	40.7
		MND-2119 4 g群	21	20	95.2	76.2	99.9			
	終了時	プラセボ群	20	1	5.0	0.1	24.9			
		MND-2119 1 g群	21	8	38.1	18.1	61.6			
		MND-2119 2 g群	21	16	76.2	52.8	91.8	19.0	-3.2	40.7
		MND-2119 4 g群	21	20	95.2	76.2	99.9			

a：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群

b：Newcombe法により算出した

Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP211 を改変

表 2.7.6.3-20 EPA/AA 比 1.0 以上の達成率

解析対象：FAS

項目	評価時期	投与群	EPA/AA比1.0以上達成							
			例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
						下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	Week 0	プラセボ群	21	0	0.0	0.0	16.1			
		MND-2119 1 g群	22	0	0.0	0.0	15.4			
		MND-2119 2 g群	21	0	0.0	0.0	16.1	-	-	-
		MND-2119 4 g群	21	0	0.0	0.0	16.1			
	Week 12	プラセボ群	20	0	0.0	0.0	16.8			
		MND-2119 1 g群	20	4	20.0	5.7	43.7			
		MND-2119 2 g群	21	11	52.4	29.8	74.3	33.3	5.3	55.4
		MND-2119 4 g群	21	18	85.7	63.7	97.0			
	終了時	プラセボ群	20	0	0.0	0.0	16.8			
		MND-2119 1 g群	21	4	19.0	5.4	41.9			
		MND-2119 2 g群	21	11	52.4	29.8	74.3	33.3	5.3	55.4
		MND-2119 4 g群	21	18	85.7	63.7	97.0			

a：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群

b：Newcombe法により算出した

Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP213 を改変

表 2.7.6.3-21 EPA/AA 比 1.2 以上の達成率

解析対象：FAS

項目	評価時期	投与群	EPA/AA比1.2以上達成							
			例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
						下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	Week 0	プラセボ群	21	0	0.0	0.0	16.1			
		MND-2119 1 g群	22	0	0.0	0.0	15.4			
		MND-2119 2 g群	21	0	0.0	0.0	16.1	-	-	-
		MND-2119 4 g群	21	0	0.0	0.0	16.1			
	Week 12	プラセボ群	20	0	0.0	0.0	16.8			
		MND-2119 1 g群	20	2	10.0	1.2	31.7			
		MND-2119 2 g群	21	6	28.6	11.3	52.2	47.6	17.4	67.4
		MND-2119 4 g群	21	16	76.2	52.8	91.8			
	終了時	プラセボ群	20	0	0.0	0.0	16.8			
		MND-2119 1 g群	21	2	9.5	1.2	30.4			
		MND-2119 2 g群	21	6	28.6	11.3	52.2	47.6	17.4	67.4
		MND-2119 4 g群	21	16	76.2	52.8	91.8			

a：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群

b：Newcombe法により算出した

Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP215 を改変

2.7.6.3.2.3 安全性

2.7.6.3.2.3.1 治験薬の曝露状況

治験薬の服薬期間（平均値 ± 標準偏差）は、プラセボ群、MND-2119 1 g 群、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群で、それぞれ 83.7 ± 1.0 日、82.7 ± 6.1 日、83.6 ± 1.3 日および 84.5 ± 1.0 日であった。MND-2119 1 g 群の 1 例（投与日数 56 日）以外、81 日以上投与された。

2.7.6.3.2.3.2 有害事象の簡潔な要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.3-22 に示した。

有害事象の発現率は、プラセボ群、MND-2119 1 g 群、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群で、それぞれ 42.9%（9/21 例）、40.9%（9/22 例）、42.9%（9/21 例）および 47.6%（10/21 例）であった。

副作用の発現率は、MND-2119 2 g 群で 4.8%（1/21 例）および MND-2119 4 g 群で 9.5%（2/21 例）であり、その他の群において副作用は認められなかった。

死亡例および重篤な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 例認められた。重度の有害事象は認められなかった。出血関連の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.3-22 有害事象の簡潔な要約

解析対象集団：安全性解析対象集団

	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)
死亡に関する有害事象	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 表 12.2-1 を改変

2.7.6.3.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

有害事象および副作用の発現率をそれぞれ表 2.7.6.3-23 および表 2.7.6.3-24 に示した。

いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象（プラセボ群、MND-2119 1 g 群、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群における発現例数）は、鼻咽頭炎（4 例、3 例、2 例、5 例）、上気道感染（2 例、0 例、0 例、0 例）、頭痛（0 例、1 例、2 例、0 例）および腹部膨満（0 例、0 例、2 例、0 例）であった。

いずれの群においても 2 例以上発現した副作用はなかった。

表 2.7.6.3-23 有害事象の発現率

解析対象集団：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象							
	プラセボ群		MND-2119 1 g群		MND-2119 2 g群		MND-2119 4 g群	
	(21例)		(22例)		(21例)		(21例)	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
全体	9	(42.9)	9	(40.9)	9	(42.9)	10	(47.6)
感染症および寄生虫症	8	(38.1)	5	(22.7)	3	(14.3)	7	(33.3)
鼻咽頭炎	4	(19.0)	3	(13.6)	2	(9.5)	5	(23.8)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
インフルエンザ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)
咽頭炎	1	(4.8)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿道炎	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道感染	2	(9.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯肉炎	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
扁桃炎	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭扁桃炎	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
薬物過敏症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	1	(4.5)	1	(4.8)	1	(4.8)
２型糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
糖尿病	0	(0.0)	1	(4.5)	1	(4.8)	0	(0.0)
神経系障害	0	(0.0)	2	(9.1)	2	(9.5)	0	(0.0)
頭痛	0	(0.0)	1	(4.5)	2	(9.5)	0	(0.0)
感覚鈍麻	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)
眼瞼炎	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)
右脚ブロック	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
口腔咽頭痛	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.3-23 有害事象の発現率（続き）

解析対象集団：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) 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 (%)
胃腸障害	1	(4.8)	3	(13.6)	4	(19.0)	2	(9.5)
びらん性胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
腹部膨満	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(9.5)	0	(0.0)
慢性胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)
消化不良	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃炎	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
口内炎	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(4.8)	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(4.8)
湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚炎	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)
関節痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)
筋肉痛	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
背部痛	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	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.19.0

Source：資料番号 5.3.5.1.1 表 12.2-2

表 2.7.6.3-24 副作用の発現率

解析対象集団：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	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)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
２型糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(4.8)
びらん性胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
腹部膨満	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.19.0

Source：資料番号 5.3.5.1.1 表 12.2-3

2.7.6.3.2.3.4 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡例および重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.2.3.5 重要な有害事象

本治験の重要な有害事象とは、重篤な有害事象以外で、(1) 著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、(2) 治験薬の休薬または投与中止、(3) 重要な併用治療の追加に至ったすべての有害事象とし、医学専門家の助言を得た上で特定した。

重要な有害事象の集計結果を表 2.7.6.3-25 に示した。

重要な有害事象の発現率は、プラセボ群、MND-2119 1 g 群、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群で、それぞれ 0%（0/21 例）、4.5%（1/22 例）、4.8%（1/21 例）および 4.8%（1/21 例）であり、著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常 3 例（MND-2119 1 g 群、MND-2119 2 g 群、MND-2119 4 g 群：各 1 例）および治験薬の投与中止に至った有害事象 1 例（MND-2119 1 g 群）であった（重複を含む）。

表 2.7.6.3-25 重要な有害事象

解析対象集団：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象							
	プラセボ群		MND-2119 1 g群		MND-2119 2 g群		MND-2119 4 g群	
	(21例)		(22例)		(21例)		(21例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体	0	(0.0)	1	(4.5)	1	(4.8)	1	(4.8)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	1	(4.5)	1	(4.8)	1	(4.8)
２型糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
糖尿病	0	(0.0)	1	(4.5)	1	(4.8)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.19.0

Source：資料番号 5.3.5.1.1 表 12.3-1

2.7.6.3.2.3.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象発現例における全有害事象の一覧を表 2.7.6.3-26 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、MND-2119 1 g 群の糖尿病（1 例）であった。本事象の重症度は軽度であった。転帰は軽快であったが、治験薬との因果関係が否定されたため、追跡調査を実施しなかった。

表 2.7.6.3-26 治験薬の投与中止に至った有害事象発現例における全有害事象の一覧

解析対象集団：安全性解析対象集団

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.19.0

該当する症例で発現した全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 5.3.5.1.1 14.3.2.4.1 を改変

2.7.6.3.2.3.5.2 著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常

著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常は、MND-2119 1 g 群および MND-2119 2 g 群の糖尿病（各 1 例）、MND-2119 4 g 群の 2 型糖尿病（1 例）であった。重症度はいずれも軽度

であり、転帰は軽快または未回復であった。糖尿病はいずれも治験薬との因果関係が否定され、2 型糖尿病は治験薬との因果関係は否定できないと判断された。糖尿病 2 例のうち、MND-2119 1 g 群の事象は、治験薬の投与中止に至った有害事象であった（2.7.6.3.2.3.5.1 項参照）。治験薬との因果関係が否定できないと判断された 2 型糖尿病は、後観察期終了時から 12 週間以上の追跡調査を実施後、治験責任医師は、Glu/HbA1c の値が改善傾向にあり、状態が安定していると判断し、追跡調査を終了した。

2.7.6.3.2.3.6 出血関連有害事象

MND-2119 の有効成分であるイコサペント酸エチルは抗血小板作用を有すことより、出血関連有害事象について分析した。MedDRA SMQ 名称「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）」に該当する有害事象を出血関連有害事象として検討した。

出血関連有害事象は、認められなかった（表 2.7.6.3-22）。

2.7.6.3.2.3.7 臨床検査値

各臨床検査値の測定値（平均値および中央値）について、血糖、γ-GTP およびプロトロンビン時間（PT）（%）以外の検査項目は、いずれの群においても、全評価時期で基準値範囲内で推移した。血糖は、プラセボ群および MND-2119 2 g 群では、全評価時期で平均値および中央値が基準値範囲内であったものの、MND-2119 1 g 群および MND-2119 4 g 群では、投与前値を含むほとんどの評価時期で、平均値または中央値が基準値上限を超えていた。しかしながら、基準値上限を超えていた程度はわずかであり、投与期間を通して変化量は少ない値で推移した。γ-GTP は、MND-2119 4g 群で投与 2 週後の平均値が基準値上限を超えていたものの、同時点の中央値は基準値範囲内であり、その他の評価時期については、平均値および中央値ともにすべて基準値範囲内で推移した。PT（%）は、すべての群において、投与前値を含むほとんどの評価時期で平均値または中央値が基準値上限を超えていたが、その程度はわずかであり、投与期間を通して変化量は少ない値で推移した。

臨床検査値（定性値）の集計において、特記すべきものはなかった。

臨床検査値に関連する有害事象（器官別大分類で「臨床検査」に該当する有害事象のうち、臨床検査値に関連する有害事象）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 例認められた。重症度は軽度であり、回復した。治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.3.2.3.8 バイタルサイン、身体所見および心電図

2.7.6.3.2.3.8.1 バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）の投与前からの変化量（平均値および中央値）は、いずれの群においても投与期間を通して少ない値で推移した。

バイタルサインに関連する有害事象（器官別大分類で「心臓障害」、「血管障害」または「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当する有害事象のうち、バイタルサインに関連する有害事象）は、認められなかった。

2.7.6.3.2.3.8.2 標準 12 誘導心電図

治験薬投与後に一度でも心電図の異常所見が認められた被験者の割合は、MND-2119 1 g 群で 9.1%（2/22 例）および MND-2119 4 g 群で 4.8%（1/21 例）であり、その他の群では認められなかった。心電図に関連する有害事象（器官別大分類で「心臓障害」または「臨床検査」に該当する有害事象のうち、心電図に関連する有害事象）は、MND-2119 1 g 群で右脚ブロックが 1 例認められた。重症度は軽度であり、回復した。治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.3.2.3.8.3 体重

体重の投与前からの変化量（平均値および中央値）は、いずれの評価時期、投与群においても大きいものではなかった。

体重に関連する有害事象（器官別大分類で「臨床検査」に該当する有害事象のうち、体重に関連する有害事象）は、認められなかった。

2.7.6.3.2.4 結論

有効性の主要エンドポイントである終了時における投与前値からの血清 TG 変化率について、各群の調整済み平均値［両側 95%信頼区間］は、プラセボ群で−5.64%［−15.17%, 3.90%］、MND-2119 1 g 群で−3.93%［−13.28%，5.41%］、MND-2119 2 g 群で−18.93%［−28.47%，−9.39%］および MND-2119 4 g 群で−27.96%［−37.54%，−18.38%］であり、MND-2119 4 g 群において、プラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、p=0.002）。さらに、統計学的に有意な用量反応関係が認められた（重回帰分析、p<0.001）ことから、MND-2119 の 1 日 1 回投与における有効性が示唆された。

安全性について、重篤および重度の有害事象は認められず、有害事象および副作用の種類および発現率に、プラセボ群、MND2119 1 g 群、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群で大きな違いは認められず、特筆すべき問題点はなかった。

以上より、高 TG 血症患者における MND-2119 の有効性および安全性が示唆された。

2.7.6.3.3 付録

付表 2.7.6.3-1 血清 TG 変化率（終了時）の共分散分析

解析対象集団：PPS

血清TG	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与前 (mg/dL)	プラセボ群	21	258.5	61.3	181	210.3	252.0	264.7	400
	MND-2119 1 g群	21	252.0	55.3	162	214.3	233.3	283.3	345
	MND-2119 2 g群	21	256.3	76.8	163	206.0	242.7	291.7	468
	MND-2119 4 g群	21	273.0	94.5	154	205.0	238.0	332.7	486
終了時 (mg/dL)	プラセボ群	21	237.4	66.1	126	202.0	239.5	260.5	364
	MND-2119 1 g群	21	246.5	85.5	124	180.0	238.5	268.0	453
	MND-2119 2 g群	21	204.8	71.1	109	157.0	181.0	251.5	357
	MND-2119 4 g群	21	185.7	59.9	74	153.5	176.5	205.5	321
変化率(%) (終了時)	プラセボ群	21	-5.59	27.02	-60.1	-24.89	-7.24	8.18	51.2
	MND-2119 1 g群	21	-2.43	22.57	-45.0	-17.19	-6.87	19.72	35.4
	MND-2119 2 g群	21	-18.70	20.56	-59.0	-34.54	-17.40	-2.25	11.1
	MND-2119 4 g群	21	-29.10	20.07	-63.7	-42.87	-29.77	-19.96	14.9

		共分散分析								
血清TG 変化率 (%) (終了時)	投与群	調整済み平均値[a]	標準誤差	両側95%信頼区間		群間差[b]	両側95%信頼区間		検定	
				下限	上限		下限	上限	t値	p値
	プラセボ群	-5.72	4.80	-15.27	3.83					
	MND-2119 1 g群	-3.10	4.80	-12.66	6.47	2.62	-10.89	16.13	0.39	p=0.701
	MND-2119 2 g群	-19.02	4.80	-28.57	-9.46	-13.30	-26.80	0.21	-1.96	p=0.053
	MND-2119 4 g群	-27.99	4.82	-37.58	-18.41	-22.28	-35.82	-8.74	-3.28	p=0.002

a：血清TG(投与前)で調整した平均値

b：MND-2119 各群 - プラセボ群

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.2.1.1.1.2

付表 2.7.6.3-2 血清 TG 変化率（終了時）の重回帰分析

解析対象集団：PPS

目的変数	説明変数	重回帰分析				
		t値	p値	推定値	両側95%信頼区間	
					下限	上限
血清TG 変化率 (%) (終了時)	切片	2.12	p=0.037	19.58	1.20	37.95
	血清TG (投与前)	-2.58	p=0.012	-0.09	-0.15	-0.02
	投与量[a]	-3.88	p<0.001	-6.33	-9.58	-3.08

a：プラセボ群=0、MND-2119 1 g群=1、MND-2119 2 g群=2、MND-2119 4 g群=4

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.2.1.1.2.2

付表 2.7.6.3-3 血清 TG 変化率（終了時）の用量反応パターンの検討

解析対象集団：PPS

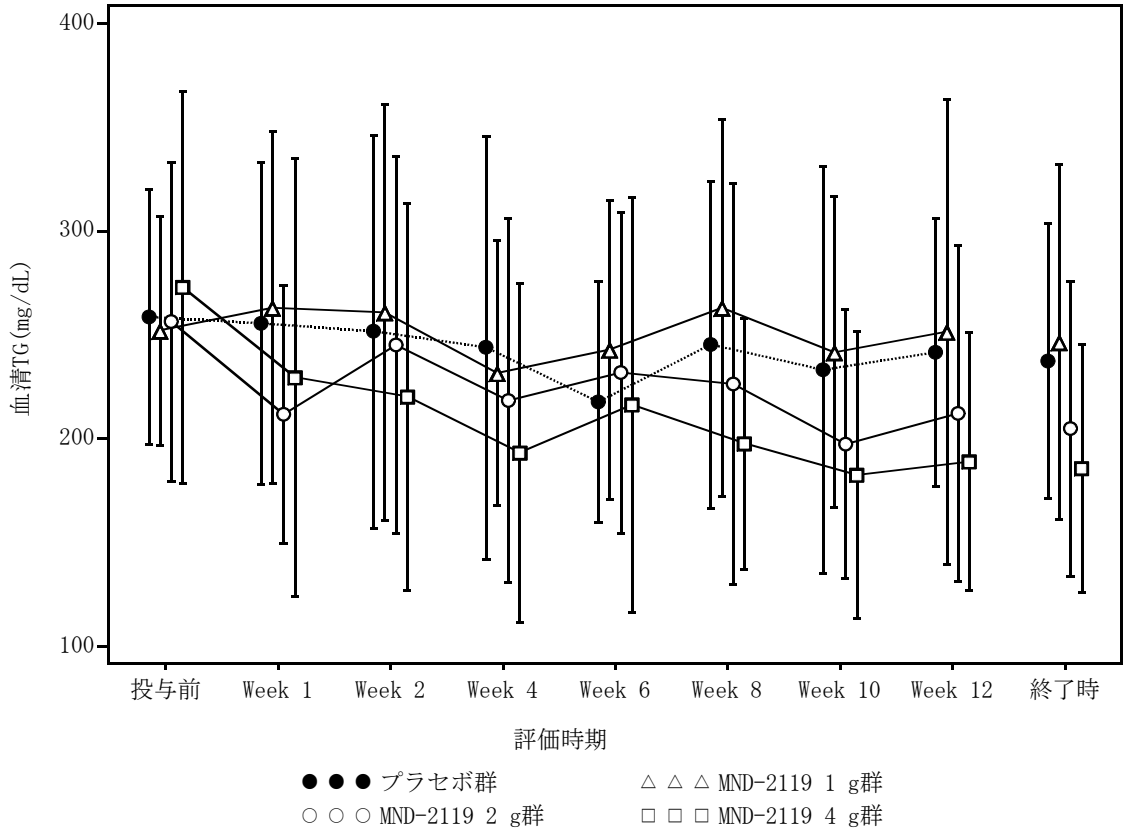
目的変数	対比係数	対比	
		F値	p値
血清TG 変化率 (%) (終了時)	3 1 -1 -3	14.80	p<0.001
	5 1 -3 -3	11.79	p<0.001
	3 -1 -1 -1	3.93	p=0.051
	3 3 -1 -5	17.20	p<0.001
	1 1 -1 -1	15.78	p<0.001

投与群を因子、血清TG(投与前)を共変量とした共分散分析

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.2.1.1.3.2

付図 2.7.6.3-1 血清 TG の推移グラフ

解析対象集団：PPS



(平均値±標準偏差)

評価時期	投与群	例数
投与前	プラセボ群	21
	MND-2119 1 g群	21
	MND-2119 2 g群	21
	MND-2119 4 g群	21

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.2.1.3.1.2

付表 2.7.6.3-4 血清 TG および血清 TG 変化率の要約統計量

解析対象集団：PPS

血清TG	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
測定値 (mg/dL)	投与前	プラセボ群	21	258.5	61.3	181	210.3	252.0	264.7	400	230.6	286.4
		MND-2119 1 g群	21	252.0	55.3	162	214.3	233.3	283.3	345	226.9	277.2
		MND-2119 2 g群	21	256.3	76.8	163	206.0	242.7	291.7	468	221.3	291.3
		MND-2119 4 g群	21	273.0	94.5	154	205.0	238.0	332.7	486	230.0	316.0
	Week 1	プラセボ群	21	255.5	77.4	147	206.0	240.0	283.0	416	220.2	290.7
		MND-2119 1 g群	21	263.1	84.8	98	210.0	272.0	328.0	400	224.5	301.7
		MND-2119 2 g群	21	211.6	62.1	125	167.0	207.0	231.0	359	183.4	239.9
		MND-2119 4 g群	21	229.5	105.7	97	147.0	197.0	307.0	467	181.4	277.6
	Week 2	プラセボ群	21	251.6	94.6	127	185.0	228.0	268.0	526	208.5	294.7
		MND-2119 1 g群	21	260.9	100.1	119	191.0	241.0	330.0	510	215.3	306.4
		MND-2119 2 g群	21	245.1	90.8	98	196.0	228.0	307.0	446	203.8	286.5
		MND-2119 4 g群	21	220.2	93.3	100	164.0	185.0	252.0	432	177.7	262.7
	Week 4	プラセボ群	21	243.9	102.0	119	185.0	216.0	262.0	515	197.4	290.3
		MND-2119 1 g群	21	231.5	63.7	123	186.0	225.0	271.0	369	202.5	260.5
		MND-2119 2 g群	21	218.4	87.5	92	136.0	208.0	258.0	450	178.6	258.2
		MND-2119 4 g群	21	193.2	81.4	97	151.0	167.0	231.0	458	156.1	230.3
	Week 6	プラセボ群	21	217.6	58.0	140	179.0	205.0	242.0	343	191.2	244.0
		MND-2119 1 g群	20	242.9	71.8	121	202.5	223.0	280.5	425	209.2	276.5
		MND-2119 2 g群	21	231.8	77.5	113	175.0	215.0	269.0	392	196.5	267.0
		MND-2119 4 g群	21	216.3	100.0	102	157.0	194.0	254.0	493	170.8	261.8
	Week 8	プラセボ群	21	245.2	78.7	129	192.0	231.0	301.0	442	209.4	281.0
		MND-2119 1 g群	21	263.1	90.8	87	207.0	279.0	305.0	492	221.8	304.4
		MND-2119 2 g群	21	226.2	96.5	94	162.0	198.0	267.0	478	182.3	270.2
		MND-2119 4 g群	21	197.7	60.5	79	166.0	185.0	218.0	342	170.1	225.2
	Week 10	プラセボ群	21	233.1	97.7	107	174.0	208.0	261.0	502	188.7	277.6
		MND-2119 1 g群	21	241.6	74.9	141	184.0	226.0	287.0	425	207.5	275.7
		MND-2119 2 g群	21	197.3	64.8	120	150.0	173.0	234.0	329	167.9	226.8
		MND-2119 4 g群	21	182.5	69.2	80	137.0	169.0	198.0	349	151.0	214.0
	Week 12	プラセボ群	21	241.6	64.4	111	202.0	239.0	283.0	367	212.2	270.9
		MND-2119 1 g群	21	251.4	112.0	107	175.0	227.0	307.0	538	200.4	302.4
		MND-2119 2 g群	21	212.2	81.0	92	158.0	195.0	252.0	385	175.3	249.1
		MND-2119 4 g群	21	188.9	62.1	67	148.0	188.0	230.0	353	160.6	217.1
	終了時	プラセボ群	21	237.4	66.1	126	202.0	239.5	260.5	364	207.2	267.5
		MND-2119 1 g群	21	246.5	85.5	124	180.0	238.5	268.0	453	207.6	285.4
		MND-2119 2 g群	21	204.8	71.1	109	157.0	181.0	251.5	357	172.4	237.1
		MND-2119 4 g群	21	185.7	59.9	74	153.5	176.5	205.5	321	158.4	212.9

付表 2.7.6.3-4 血清 TG および血清 TG 変化率の要約統計量（続き）

解析対象集団：PPS

血清TG	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
変化率(%)	Week 1	プラセボ群	21	1.08	32.80	-34.4	-22.03	-6.09	11.66	110.1	-13.85	16.01
		MND-2119 1 g群	21	5.05	31.06	-39.6	-6.57	-2.02	18.20	90.1	-9.09	19.19
		MND-2119 2 g群	21	-14.53	24.15	-52.8	-28.30	-19.06	-6.78	46.3	-25.52	-3.54
		MND-2119 4 g群	21	-17.02	21.24	-50.1	-32.34	-18.45	-8.58	40.4	-26.69	-7.35
	Week 2	プラセボ群	21	-2.20	27.38	-43.7	-14.14	-6.83	10.77	60.6	-14.66	10.26
		MND-2119 1 g群	21	2.76	30.25	-33.5	-21.15	-0.50	20.70	80.6	-11.02	16.53
		MND-2119 2 g群	21	-2.98	27.23	-50.8	-15.73	-7.84	23.02	37.6	-15.38	9.41
		MND-2119 4 g群	21	-16.48	27.56	-68.9	-35.68	-18.41	-3.47	31.1	-29.02	-3.94
	Week 4	プラセボ群	21	-6.52	24.63	-41.4	-24.38	-9.92	6.58	45.2	-17.73	4.69
		MND-2119 1 g群	21	-6.60	23.86	-42.6	-28.11	-2.24	5.60	58.6	-17.46	4.26
		MND-2119 2 g群	21	-14.23	24.30	-61.7	-26.33	-12.15	-2.57	36.5	-25.29	-3.17
		MND-2119 4 g群	21	-28.72	16.98	-52.1	-41.77	-29.07	-24.37	9.9	-36.45	-20.99
	Week 6	プラセボ群	21	-13.50	21.51	-61.4	-31.69	-7.62	-0.55	23.2	-23.29	-3.71
		MND-2119 1 g群	20	-2.66	26.24	-34.8	-20.14	-7.60	8.46	84.2	-14.95	9.62
		MND-2119 2 g群	21	-8.45	21.41	-48.8	-20.16	-12.67	0.61	41.7	-18.20	1.29
		MND-2119 4 g群	21	-16.77	36.41	-64.4	-45.06	-20.61	-3.23	62.0	-33.35	-0.20
	Week 8	プラセボ群	21	-2.59	33.20	-41.5	-28.17	-11.99	14.65	72.2	-17.71	12.52
		MND-2119 1 g群	21	10.02	54.32	-59.4	-16.02	8.03	33.29	203.1	-14.71	34.74
		MND-2119 2 g群	21	-12.12	24.23	-60.7	-26.24	-10.19	-3.76	39.8	-23.15	-1.09
		MND-2119 4 g群	21	-25.01	17.58	-55.6	-32.63	-21.24	-13.13	10.6	-33.01	-17.01
	Week 10	プラセボ群	21	-7.98	38.76	-56.7	-25.76	-18.77	0.77	108.6	-25.62	9.66
		MND-2119 1 g群	21	-3.20	24.23	-37.4	-25.20	-2.59	20.00	37.8	-14.23	7.84
		MND-2119 2 g群	21	-21.35	19.26	-62.1	-33.65	-21.85	-10.45	19.9	-30.12	-12.58
		MND-2119 4 g群	21	-30.89	22.11	-59.3	-49.15	-31.71	-20.19	24.4	-40.95	-20.83
	Week 12	プラセボ群	21	-3.20	28.34	-64.8	-25.49	-6.09	18.23	41.7	-16.10	9.70
		MND-2119 1 g群	21	-1.66	31.57	-52.5	-26.75	-2.71	22.80	56.1	-16.03	12.71
		MND-2119 2 g群	21	-16.06	24.72	-57.1	-32.64	-21.41	3.29	23.0	-27.31	-4.81
		MND-2119 4 g群	21	-27.31	22.76	-68.1	-45.39	-26.12	-8.95	6.1	-37.67	-16.95
	終了時	プラセボ群	21	-5.59	27.02	-60.1	-24.89	-7.24	8.18	51.2	-17.89	6.71
		MND-2119 1 g群	21	-2.43	22.57	-45.0	-17.19	-6.87	19.72	35.4	-12.70	7.85
		MND-2119 2 g群	21	-18.70	20.56	-59.0	-34.54	-17.40	-2.25	11.1	-28.06	-9.35
		MND-2119 4 g群	21	-29.10	20.07	-63.7	-42.87	-29.77	-19.96	14.9	-38.24	-19.96

Source：資料番号 5.3.5.1.1 14.2.1.2.1.2

付表 2.7.6.3-5 EPA/AA 比の要約統計量

（投与前 EPA/AA 比 0.2 未満 0.2 以上）

解析対象：FAS
部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	EPA/AA比(Week 0)	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
EPA/AA比	0.2未満	Week 0	プラセボ群	5	0.148	0.032	0.11	0.130	0.140	0.170	0.19	0.108	0.188
			MND-2119 1 g群	6	0.102	0.051	0.06	0.060	0.085	0.130	0.19	0.048	0.155
			MND-2119 2 g群	9	0.129	0.029	0.09	0.110	0.130	0.150	0.17	0.107	0.151
			MND-2119 4 g群	6	0.122	0.032	0.09	0.100	0.115	0.130	0.18	0.088	0.155
		Week 12	プラセボ群	4	0.135	0.041	0.10	0.100	0.130	0.170	0.18	0.069	0.201
			MND-2119 1 g群	5	0.442	0.139	0.28	0.320	0.460	0.570	0.58	0.270	0.614
			MND-2119 2 g群	9	0.814	0.306	0.18	0.680	0.810	0.990	1.23	0.580	1.049
			MND-2119 4 g群	6	1.013	0.370	0.45	0.860	0.985	1.280	1.52	0.625	1.402
		終了時	プラセボ群	4	0.135	0.041	0.10	0.100	0.130	0.170	0.18	0.069	0.201
			MND-2119 1 g群	5	0.442	0.139	0.28	0.320	0.460	0.570	0.58	0.270	0.614
			MND-2119 2 g群	9	0.814	0.306	0.18	0.680	0.810	0.990	1.23	0.580	1.049
			MND-2119 4 g群	6	1.013	0.370	0.45	0.860	0.985	1.280	1.52	0.625	1.402
EPA/AA比	0.2以上	Week 0	プラセボ群	16	0.389	0.105	0.21	0.355	0.395	0.430	0.65	0.333	0.445
			MND-2119 1 g群	16	0.393	0.185	0.20	0.240	0.300	0.550	0.76	0.294	0.491
			MND-2119 2 g群	12	0.330	0.119	0.22	0.255	0.285	0.395	0.59	0.254	0.406
			MND-2119 4 g群	15	0.403	0.191	0.21	0.280	0.330	0.510	0.87	0.297	0.509
		Week 12	プラセボ群	16	0.324	0.171	0.13	0.190	0.250	0.455	0.75	0.233	0.415
			MND-2119 1 g群	15	0.844	0.384	0.37	0.500	0.860	1.090	1.80	0.631	1.057
			MND-2119 2 g群	12	1.179	0.351	0.52	1.030	1.185	1.385	1.73	0.956	1.402
			MND-2119 4 g群	15	1.948	0.602	1.16	1.540	1.810	2.370	3.35	1.615	2.281
		終了時	プラセボ群	16	0.324	0.171	0.13	0.190	0.250	0.455	0.75	0.233	0.415
			MND-2119 1 g群	16	0.824	0.380	0.37	0.515	0.780	1.020	1.80	0.622	1.027
			MND-2119 2 g群	12	1.179	0.351	0.52	1.030	1.185	1.385	1.73	0.956	1.402
			MND-2119 4 g群	15	1.948	0.602	1.16	1.540	1.810	2.370	3.35	1.615	2.281

Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP231 を改変

付表 2.7.6.3-6 EPA/AA 比の要約統計量

（投与前 EPA/AA 比 0.3 未満 0.3 以上）

解析対象：FAS
部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	EPA/AA比(Week 0)	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
EPA/AA比	0.3未満	Week 0	プラセボ群	8	0.179	0.051	0.11	0.135	0.180	0.215	0.26	0.136	0.221
			MND-2119 1 g群	14	0.182	0.083	0.06	0.100	0.205	0.260	0.29	0.134	0.230
			MND-2119 2 g群	17	0.191	0.073	0.09	0.130	0.170	0.260	0.29	0.154	0.229
			MND-2119 4 g群	11	0.180	0.074	0.09	0.110	0.180	0.250	0.29	0.130	0.230
		Week 12	プラセボ群	7	0.206	0.133	0.10	0.100	0.180	0.210	0.49	0.083	0.329
			MND-2119 1 g群	12	0.552	0.254	0.28	0.415	0.485	0.575	1.19	0.390	0.713
			MND-2119 2 g群	17	0.980	0.340	0.18	0.760	0.990	1.190	1.61	0.805	1.155
			MND-2119 4 g群	11	1.332	0.542	0.45	0.900	1.280	1.590	2.46	0.968	1.696
		終了時	プラセボ群	7	0.206	0.133	0.10	0.100	0.180	0.210	0.49	0.083	0.329
			MND-2119 1 g群	13	0.550	0.243	0.28	0.460	0.500	0.570	1.19	0.403	0.697
			MND-2119 2 g群	17	0.980	0.340	0.18	0.760	0.990	1.190	1.61	0.805	1.155
			MND-2119 4 g群	11	1.332	0.542	0.45	0.900	1.280	1.590	2.46	0.968	1.696
EPA/AA比	0.3以上	Week 0	プラセボ群	13	0.426	0.077	0.34	0.380	0.420	0.430	0.65	0.380	0.473
			MND-2119 1 g群	8	0.543	0.143	0.31	0.460	0.550	0.625	0.76	0.423	0.662
			MND-2119 2 g群	4	0.468	0.111	0.32	0.395	0.480	0.540	0.59	0.290	0.645
			MND-2119 4 g群	10	0.480	0.192	0.30	0.330	0.415	0.550	0.87	0.343	0.617
		Week 12	プラセボ群	13	0.329	0.178	0.13	0.180	0.250	0.430	0.75	0.221	0.437
			MND-2119 1 g群	8	1.031	0.366	0.68	0.780	0.925	1.180	1.80	0.725	1.337
			MND-2119 2 g群	4	1.205	0.510	0.52	0.850	1.285	1.560	1.73	0.394	2.016
			MND-2119 4 g群	10	2.065	0.645	1.23	1.540	2.010	2.370	3.35	1.604	2.526
		終了時	プラセボ群	13	0.329	0.178	0.13	0.180	0.250	0.430	0.75	0.221	0.437
			MND-2119 1 g群	8	1.031	0.366	0.68	0.780	0.925	1.180	1.80	0.725	1.337
			MND-2119 2 g群	4	1.205	0.510	0.52	0.850	1.285	1.560	1.73	0.394	2.016
			MND-2119 4 g群	10	2.065	0.645	1.23	1.540	2.010	2.370	3.35	1.604	2.526

Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP231 を改変

付表 2.7.6.3-7 EPA/AA 比の要約統計量

（投与前 EPA/AA 比 0.4 未満 0.4 以上）

解析対象：FAS
部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	EPA/AA比(Week 0)	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
EPA/AA比	0.4未満	Week 0	プラセボ群	13	0.252	0.105	0.11	0.170	0.220	0.370	0.38	0.189	0.316
			MND-2119 1 g群	16	0.203	0.097	0.06	0.115	0.215	0.270	0.39	0.151	0.255
			MND-2119 2 g群	18	0.198	0.077	0.09	0.130	0.195	0.270	0.32	0.160	0.237
			MND-2119 4 g群	15	0.219	0.092	0.09	0.120	0.220	0.300	0.35	0.168	0.270
		Week 12	プラセボ群	12	0.239	0.142	0.10	0.170	0.180	0.290	0.52	0.149	0.329
			MND-2119 1 g群	14	0.583	0.249	0.28	0.460	0.515	0.680	1.19	0.439	0.727
			MND-2119 2 g群	18	0.954	0.347	0.18	0.680	0.980	1.190	1.61	0.782	1.127
			MND-2119 4 g群	15	1.529	0.718	0.45	1.070	1.500	1.810	3.35	1.131	1.926
		終了時	プラセボ群	12	0.239	0.142	0.10	0.170	0.180	0.290	0.52	0.149	0.329
			MND-2119 1 g群	15	0.579	0.241	0.28	0.460	0.530	0.680	1.19	0.446	0.713
			MND-2119 2 g群	18	0.954	0.347	0.18	0.680	0.980	1.190	1.61	0.782	1.127
			MND-2119 4 g群	15	1.529	0.718	0.45	1.070	1.500	1.810	3.35	1.131	1.926
EPA/AA比	0.4以上	Week 0	プラセボ群	8	0.461	0.079	0.41	0.420	0.430	0.465	0.65	0.395	0.528
			MND-2119 1 g群	6	0.607	0.090	0.53	0.540	0.570	0.670	0.76	0.512	0.701
			MND-2119 2 g群	3	0.517	0.064	0.47	0.470	0.490	0.590	0.59	0.357	0.676
			MND-2119 4 g群	6	0.583	0.185	0.40	0.430	0.530	0.740	0.87	0.390	0.777
		Week 12	プラセボ群	8	0.356	0.197	0.13	0.230	0.300	0.455	0.75	0.192	0.521
			MND-2119 1 g群	6	1.118	0.385	0.70	0.900	1.020	1.270	1.80	0.715	1.522
			MND-2119 2 g群	3	1.433	0.278	1.18	1.180	1.390	1.730	1.73	0.744	2.123
			MND-2119 4 g群	6	2.062	0.460	1.54	1.630	2.080	2.370	2.67	1.579	2.545
		終了時	プラセボ群	8	0.356	0.197	0.13	0.230	0.300	0.455	0.75	0.192	0.521
			MND-2119 1 g群	6	1.118	0.385	0.70	0.900	1.020	1.270	1.80	0.715	1.522
			MND-2119 2 g群	3	1.433	0.278	1.18	1.180	1.390	1.730	1.73	0.744	2.123
			MND-2119 4 g群	6	2.062	0.460	1.54	1.630	2.080	2.370	2.67	1.579	2.545

Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP231 を改変

付表 2.7.6.3-8 EPA/AA 比 0.75 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）

解析対象：FAS

部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比0.75以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.2未満	Week 0	プラセボ群	5	0	0.0	0.0	52.2			
			MND-2119 1 g群	6	0	0.0	0.0	45.9			
			MND-2119 2 g群	9	0	0.0	0.0	33.6	-	-	-
			MND-2119 4 g群	6	0	0.0	0.0	45.9			
		Week 12	プラセボ群	4	0	0.0	0.0	60.2			
			MND-2119 1 g群	5	0	0.0	0.0	52.2			
			MND-2119 2 g群	9	6	66.7	29.9	92.5	16.7	-28.4	50.8
			MND-2119 4 g群	6	5	83.3	35.9	99.6			
		終了時	プラセボ群	4	0	0.0	0.0	60.2			
			MND-2119 1 g群	5	0	0.0	0.0	52.2			
			MND-2119 2 g群	9	6	66.7	29.9	92.5	16.7	-28.4	50.8
			MND-2119 4 g群	6	5	83.3	35.9	99.6			
EPA/AA比	0.2以上	Week 0	プラセボ群	16	0	0.0	0.0	20.6			
			MND-2119 1 g群	16	1	6.3	0.2	30.2			
			MND-2119 2 g群	12	0	0.0	0.0	26.5	6.7	-18.2	29.8
			MND-2119 4 g群	15	1	6.7	0.2	31.9			
		Week 12	プラセボ群	16	1	6.3	0.2	30.2			
			MND-2119 1 g群	15	8	53.3	26.6	78.7			
			MND-2119 2 g群	12	10	83.3	51.6	97.9	16.7	-7.0	44.8
			MND-2119 4 g群	15	15	100.0	78.2	100.0			
		終了時	プラセボ群	16	1	6.3	0.2	30.2			
			MND-2119 1 g群	16	8	50.0	24.7	75.3			
			MND-2119 2 g群	12	10	83.3	51.6	97.9	16.7	-7.0	44.8
			MND-2119 4 g群	15	15	100.0	78.2	100.0			

付表 2.7.6.3-8 EPA/AA 比 0.75 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）（続き）

解析対象：FAS

部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比0.75以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.3未満	Week 0	プラセボ群	8	0	0.0	0.0	36.9			
			MND-2119 1 g群	14	0	0.0	0.0	23.2			
			MND-2119 2 g群	17	0	0.0	0.0	19.5	-	-	-
			MND-2119 4 g群	11	0	0.0	0.0	28.5			
		Week 12	プラセボ群	7	0	0.0	0.0	41.0			
			MND-2119 1 g群	12	2	16.7	2.1	48.4			
			MND-2119 2 g群	17	13	76.5	50.1	93.2	14.4	-17.4	39.3
			MND-2119 4 g群	11	10	90.9	58.7	99.8			
		終了時	プラセボ群	7	0	0.0	0.0	41.0			
			MND-2119 1 g群	13	2	15.4	1.9	45.4			
			MND-2119 2 g群	17	13	76.5	50.1	93.2	14.4	-17.4	39.3
			MND-2119 4 g群	11	10	90.9	58.7	99.8			
EPA/AA比	0.3以上	Week 0	プラセボ群	13	0	0.0	0.0	24.7			
			MND-2119 1 g群	8	1	12.5	0.3	52.7			
			MND-2119 2 g群	4	0	0.0	0.0	60.2	10.0	-39.7	40.4
			MND-2119 4 g群	10	1	10.0	0.3	44.5			
		Week 12	プラセボ群	13	1	7.7	0.2	36.0			
			MND-2119 1 g群	8	6	75.0	34.9	96.8			
			MND-2119 2 g群	4	3	75.0	19.4	99.4	25.0	-9.5	69.9
			MND-2119 4 g群	10	10	100.0	69.2	100.0			
		終了時	プラセボ群	13	1	7.7	0.2	36.0			
			MND-2119 1 g群	8	6	75.0	34.9	96.8			
			MND-2119 2 g群	4	3	75.0	19.4	99.4	25.0	-9.5	69.9
			MND-2119 4 g群	10	10	100.0	69.2	100.0			

付表 2.7.6.3-8 EPA/AA 比 0.75 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）（続き）

解析対象：FAS
部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比0.75以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.4未満	Week 0	プラセボ群	13	0	0.0	0.0	24.7			
			MND-2119 1 g群	16	0	0.0	0.0	20.6			
			MND-2119 2 g群	18	0	0.0	0.0	18.5	-	-	-
			MND-2119 4 g群	15	0	0.0	0.0	21.8			
		Week 12	プラセボ群	12	0	0.0	0.0	26.5			
			MND-2119 1 g群	14	3	21.4	4.7	50.8			
			MND-2119 2 g群	18	13	72.2	46.5	90.3	21.1	-6.6	44.8
			MND-2119 4 g群	15	14	93.3	68.1	99.8			
		終了時	プラセボ群	12	0	0.0	0.0	26.5			
			MND-2119 1 g群	15	3	20.0	4.3	48.1			
			MND-2119 2 g群	18	13	72.2	46.5	90.3	21.1	-6.6	44.8
			MND-2119 4 g群	15	14	93.3	68.1	99.8			
EPA/AA比	0.4以上	Week 0	プラセボ群	8	0	0.0	0.0	36.9			
			MND-2119 1 g群	6	1	16.7	0.4	64.1			
			MND-2119 2 g群	3	0	0.0	0.0	70.8	16.7	-41.1	56.4
			MND-2119 4 g群	6	1	16.7	0.4	64.1			
		Week 12	プラセボ群	8	1	12.5	0.3	52.7			
			MND-2119 1 g群	6	5	83.3	35.9	99.6			
			MND-2119 2 g群	3	3	100.0	29.2	100.0	-	-	-
			MND-2119 4 g群	6	6	100.0	54.1	100.0			
		終了時	プラセボ群	8	1	12.5	0.3	52.7			
			MND-2119 1 g群	6	5	83.3	35.9	99.6			
			MND-2119 2 g群	3	3	100.0	29.2	100.0	-	-	-
			MND-2119 4 g群	6	6	100.0	54.1	100.0			

a：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群
b：Newcombe法により算出した

Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP212 を改変

付表 2.7.6.3-9 EPA/AA 比 1.0 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）

解析対象：FAS

部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比1.0以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.2未満	Week 0	プラセボ群	5	0	0.0	0.0	52.2			
			MND-2119 1 g群	6	0	0.0	0.0	45.9			
			MND-2119 2 g群	9	0	0.0	0.0	33.6	-	-	-
			MND-2119 4 g群	6	0	0.0	0.0	45.9			
		Week 12	プラセボ群	4	0	0.0	0.0	60.2			
			MND-2119 1 g群	5	0	0.0	0.0	52.2			
			MND-2119 2 g群	9	2	22.2	2.8	60.0	27.8	-17.3	62.8
			MND-2119 4 g群	6	3	50.0	11.8	88.2			
		終了時	プラセボ群	4	0	0.0	0.0	60.2			
			MND-2119 1 g群	5	0	0.0	0.0	52.2			
			MND-2119 2 g群	9	2	22.2	2.8	60.0	27.8	-17.3	62.8
			MND-2119 4 g群	6	3	50.0	11.8	88.2			
EPA/AA比	0.2以上	Week 0	プラセボ群	16	0	0.0	0.0	20.6			
			MND-2119 1 g群	16	0	0.0	0.0	20.6			
			MND-2119 2 g群	12	0	0.0	0.0	26.5	-	-	-
			MND-2119 4 g群	15	0	0.0	0.0	21.8			
		Week 12	プラセボ群	16	0	0.0	0.0	20.6			
			MND-2119 1 g群	15	4	26.7	7.8	55.1			
			MND-2119 2 g群	12	9	75.0	42.8	94.5	25.0	-1.0	53.2
			MND-2119 4 g群	15	15	100.0	78.2	100.0			
		終了時	プラセボ群	16	0	0.0	0.0	20.6			
			MND-2119 1 g群	16	4	25.0	7.3	52.4			
			MND-2119 2 g群	12	9	75.0	42.8	94.5	25.0	-1.0	53.2
			MND-2119 4 g群	15	15	100.0	78.2	100.0			

付表 2.7.6.3-9 EPA/AA 比 1.0 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）（続き）

解析対象：FAS

部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比1.0以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.3未満	Week 0	プラセボ群	8	0	0.0	0.0	36.9			
			MND-2119 1 g群	14	0	0.0	0.0	23.2			
			MND-2119 2 g群	17	0	0.0	0.0	19.5	-	-	-
			MND-2119 4 g群	11	0	0.0	0.0	28.5			
		Week 12	プラセボ群	7	0	0.0	0.0	41.0			
			MND-2119 1 g群	12	1	8.3	0.2	38.5			
			MND-2119 2 g群	17	8	47.1	23.0	72.2	25.7	-11.0	52.9
			MND-2119 4 g群	11	8	72.7	39.0	94.0			
		終了時	プラセボ群	7	0	0.0	0.0	41.0			
			MND-2119 1 g群	13	1	7.7	0.2	36.0			
			MND-2119 2 g群	17	8	47.1	23.0	72.2	25.7	-11.0	52.9
			MND-2119 4 g群	11	8	72.7	39.0	94.0			
EPA/AA比	0.3以上	Week 0	プラセボ群	13	0	0.0	0.0	24.7			
			MND-2119 1 g群	8	0	0.0	0.0	36.9			
			MND-2119 2 g群	4	0	0.0	0.0	60.2	-	-	-
			MND-2119 4 g群	10	0	0.0	0.0	30.8			
		Week 12	プラセボ群	13	0	0.0	0.0	24.7			
			MND-2119 1 g群	8	3	37.5	8.5	75.5			
			MND-2119 2 g群	4	3	75.0	19.4	99.4	25.0	-9.5	69.9
			MND-2119 4 g群	10	10	100.0	69.2	100.0			
		終了時	プラセボ群	13	0	0.0	0.0	24.7			
			MND-2119 1 g群	8	3	37.5	8.5	75.5			
			MND-2119 2 g群	4	3	75.0	19.4	99.4	25.0	-9.5	69.9
			MND-2119 4 g群	10	10	100.0	69.2	100.0			

付表 2.7.6.3-9 EPA/AA 比 1.0 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）（続き）

解析対象：FAS
部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比1.0以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.4未満	Week 0	プラセボ群	13	0	0.0	0.0	24.7			
			MND-2119 1 g群	16	0	0.0	0.0	20.6			
			MND-2119 2 g群	18	0	0.0	0.0	18.5	-	-	-
			MND-2119 4 g群	15	0	0.0	0.0	21.8			
		Week 12	プラセボ群	12	0	0.0	0.0	26.5			
			MND-2119 1 g群	14	1	7.1	0.2	33.9			
			MND-2119 2 g群	18	8	44.4	21.5	69.2	35.6	2.2	59.3
			MND-2119 4 g群	15	12	80.0	51.9	95.7			
		終了時	プラセボ群	12	0	0.0	0.0	26.5			
			MND-2119 1 g群	15	1	6.7	0.2	31.9			
			MND-2119 2 g群	18	8	44.4	21.5	69.2	35.6	2.2	59.3
			MND-2119 4 g群	15	12	80.0	51.9	95.7			
EPA/AA比	0.4以上	Week 0	プラセボ群	8	0	0.0	0.0	36.9			
			MND-2119 1 g群	6	0	0.0	0.0	45.9			
			MND-2119 2 g群	3	0	0.0	0.0	70.8	-	-	-
			MND-2119 4 g群	6	0	0.0	0.0	45.9			
		Week 12	プラセボ群	8	0	0.0	0.0	36.9			
			MND-2119 1 g群	6	3	50.0	11.8	88.2			
			MND-2119 2 g群	3	3	100.0	29.2	100.0	-	-	-
			MND-2119 4 g群	6	6	100.0	54.1	100.0			
		終了時	プラセボ群	8	0	0.0	0.0	36.9			
			MND-2119 1 g群	6	3	50.0	11.8	88.2			
			MND-2119 2 g群	3	3	100.0	29.2	100.0	-	-	-
			MND-2119 4 g群	6	6	100.0	54.1	100.0			

a：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群
b：Newcombe法により算出した

Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP214 を改変

付表 2.7.6.3-10 EPA/AA 比 1.2 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）

解析対象：FAS

部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比1.2以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.2未満	Week 0	プラセボ群	5	0	0.0	0.0	52.2			
			MND-2119 1 g群	6	0	0.0	0.0	45.9			
			MND-2119 2 g群	9	0	0.0	0.0	33.6	-	-	-
			MND-2119 4 g群	6	0	0.0	0.0	45.9			
		Week 12	プラセボ群	4	0	0.0	0.0	60.2			
			MND-2119 1 g群	5	0	0.0	0.0	52.2			
			MND-2119 2 g群	9	1	11.1	0.3	48.2	22.2	-17.9	60.0
			MND-2119 4 g群	6	2	33.3	4.3	77.7			
		終了時	プラセボ群	4	0	0.0	0.0	60.2			
			MND-2119 1 g群	5	0	0.0	0.0	52.2			
			MND-2119 2 g群	9	1	11.1	0.3	48.2	22.2	-17.9	60.0
			MND-2119 4 g群	6	2	33.3	4.3	77.7			
EPA/AA比	0.2以上	Week 0	プラセボ群	16	0	0.0	0.0	20.6			
			MND-2119 1 g群	16	0	0.0	0.0	20.6			
			MND-2119 2 g群	12	0	0.0	0.0	26.5	-	-	-
			MND-2119 4 g群	15	0	0.0	0.0	21.8			
		Week 12	プラセボ群	16	0	0.0	0.0	20.6			
			MND-2119 1 g群	15	2	13.3	1.7	40.5			
			MND-2119 2 g群	12	5	41.7	15.2	72.3	51.7	16.6	74.7
			MND-2119 4 g群	15	14	93.3	68.1	99.8			
		終了時	プラセボ群	16	0	0.0	0.0	20.6			
			MND-2119 1 g群	16	2	12.5	1.6	38.3			
			MND-2119 2 g群	12	5	41.7	15.2	72.3	51.7	16.6	74.7
			MND-2119 4 g群	15	14	93.3	68.1	99.8			

付表 2.7.6.3-10 EPA/AA 比 1.2 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）（続き）

解析対象：FAS

部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比1.2以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.3未満	Week 0	プラセボ群	8	0	0.0	0.0	36.9			
			MND-2119 1 g群	14	0	0.0	0.0	23.2			
			MND-2119 2 g群	17	0	0.0	0.0	19.5	-	-	-
			MND-2119 4 g群	11	0	0.0	0.0	28.5			
		Week 12	プラセボ群	7	0	0.0	0.0	41.0			
			MND-2119 1 g群	12	0	0.0	0.0	26.5			
			MND-2119 2 g群	17	4	23.5	6.8	49.9	31.0	-4.6	58.9
			MND-2119 4 g群	11	6	54.5	23.4	83.3			
		終了時	プラセボ群	7	0	0.0	0.0	41.0			
			MND-2119 1 g群	13	0	0.0	0.0	24.7			
			MND-2119 2 g群	17	4	23.5	6.8	49.9	31.0	-4.6	58.9
			MND-2119 4 g群	11	6	54.5	23.4	83.3			
EPA/AA比	0.3以上	Week 0	プラセボ群	13	0	0.0	0.0	24.7			
			MND-2119 1 g群	8	0	0.0	0.0	36.9			
			MND-2119 2 g群	4	0	0.0	0.0	60.2	-	-	-
			MND-2119 4 g群	10	0	0.0	0.0	30.8			
		Week 12	プラセボ群	13	0	0.0	0.0	24.7			
			MND-2119 1 g群	8	2	25.0	3.2	65.1			
			MND-2119 2 g群	4	2	50.0	6.8	93.2	50.0	5.3	85.0
			MND-2119 4 g群	10	10	100.0	69.2	100.0			
		終了時	プラセボ群	13	0	0.0	0.0	24.7			
			MND-2119 1 g群	8	2	25.0	3.2	65.1			
			MND-2119 2 g群	4	2	50.0	6.8	93.2	50.0	5.3	85.0
			MND-2119 4 g群	10	10	100.0	69.2	100.0			

付表 2.7.6.3-10 EPA/AA 比 1.2 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）（続き）

解析対象：FAS
部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比1.2以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.4未満	Week 0	プラセボ群	13	0	0.0	0.0	24.7			
			MND-2119 1 g群	16	0	0.0	0.0	20.6			
			MND-2119 2 g群	18	0	0.0	0.0	18.5	-	-	-
			MND-2119 4 g群	15	0	0.0	0.0	21.8			
		Week 12	プラセボ群	12	0	0.0	0.0	26.5			
			MND-2119 1 g群	14	0	0.0	0.0	23.2			
			MND-2119 2 g群	18	4	22.2	6.4	47.6	44.4	10.5	66.9
			MND-2119 4 g群	15	10	66.7	38.4	88.2			
		終了時	プラセボ群	12	0	0.0	0.0	26.5			
			MND-2119 1 g群	15	0	0.0	0.0	21.8			
			MND-2119 2 g群	18	4	22.2	6.4	47.6	44.4	10.5	66.9
			MND-2119 4 g群	15	10	66.7	38.4	88.2			
EPA/AA比	0.4以上	Week 0	プラセボ群	8	0	0.0	0.0	36.9			
			MND-2119 1 g群	6	0	0.0	0.0	45.9			
			MND-2119 2 g群	3	0	0.0	0.0	70.8	-	-	-
			MND-2119 4 g群	6	0	0.0	0.0	45.9			
		Week 12	プラセボ群	8	0	0.0	0.0	36.9			
			MND-2119 1 g群	6	2	33.3	4.3	77.7			
			MND-2119 2 g群	3	2	66.7	9.4	99.2	33.3	-14.2	79.2
			MND-2119 4 g群	6	6	100.0	54.1	100.0			
		終了時	プラセボ群	8	0	0.0	0.0	36.9			
			MND-2119 1 g群	6	2	33.3	4.3	77.7			
			MND-2119 2 g群	3	2	66.7	9.4	99.2	33.3	-14.2	79.2
			MND-2119 4 g群	6	6	100.0	54.1	100.0			

a：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群
b：Newcombe法により算出した

Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP216 を改変

2.7.6.4 第 III 相試験（試験番号 MND2119H31）（資料番号 5.3.5.1.2、評価資料）

2.7.6.4.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に、観察・検査および評価スケジュールを表 2.7.6.4-2 に示した。

表 2.7.6.4-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	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。
実施国・医療機関数	日本・57 医療機関
公表論文	なし
治験期間	20■ 年■ 月■ 日（最初の被験者の一次登録日） 20■ 年■ 月■ 日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 III 相
治験デザイン	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（ダブルダミー法）
被験者数（計画時）	割付登録された被験者として 580 例（1 群 145 例） ［設定根拠］ MND2119H21 試験（以下、H21 試験）およびエパデールの用法追加（1 日 2 回）非劣性試験 [1)]の結果から、MND-2119 2 g/日、MND-2119 4 g/日およびエパデール 1.8 g/日での治験薬投与終了時における投与前値からの血清 TG 変化率の平均値は、それぞれ−18.70%、−29.10%および−12.62%であった。また、H21 試験の各群の治験薬投与終了時における投与前値からの血清 TG 変化率の標準偏差は 20.07%～27.02%であった。 以上の結果より、MND-2119 2 g 群とエパデール 1.8 g 群の血清 TG 変化率の差を 6%、MND-2119 4 g 群と MND-2119 2 g 群の血清 TG 変化率の差を 10%、各群共通の標準偏差を 25%と仮定した。この条件で非劣性限界値を 7%としてシミュレーションを行った結果、本治験において検証すべき以下の 2 つの仮説を同時に検証するための検出力を 90%確保するために必要な被験者数は 1 群 138 例と算出された。被験者の脱落を考慮し、145 例/群を目標被験者数と設定した。 【仮説 1】MND-2119 2 g 群のエパデール 1.8 g 群に対する非劣性 【仮説 2】MND-2119 4 g 群の MND-2119 2 g 群に対する優越性 なお、MND-2119 4 g/日とエパデール 2.7 g/日を比較するため、エパデール 2.7 g 群の目標被験者数を他の群と同数として設定した。
治験薬、用法・用量	［治験薬］ 被験薬： MND-2119：1 包中に日局イコサペント酸エチルとして 2 g を含有 MND-2119 プラセボ：イコサペント酸エチルを含有せず 対照薬： エパデールカプセル 300（以下、エパデール）： 1 カプセル中に日局イコサペント酸エチルとして 0.3 g を含有

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>
エパデールプラセボ：イコサペント酸エチルを含有せず

［用法・用量］
MND-2119：
MND-2119 2 g 群：1 回 2 g、朝食直後、12 週間経口投与
MND-2119 4 g 群：1 回 4 g、朝食直後、12 週間経口投与
エパデール：
エパデール 1.8 g 群：1 回 0.9 g、朝夕食直後、12 週間経口投与
エパデール 2.7 g 群：1 回 0.9 g、毎食直後、12 週間経口投与

<table>
<tr><th rowspan="2">投与群</th><th colspan="2" rowspan="2">治験薬 a</th><th colspan="4">1 日あたりの投与薬剤数</th></tr>
<tr><th>朝食直後</th><th>昼食直後</th><th>夕食直後</th><th>合計</th></tr>
<tr><td rowspan="4">MND-2119 2 g 群</td><td rowspan="2">MND-2119（包）</td><td>実薬</td><td>1</td><td>－</td><td>－</td><td rowspan="2">2</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>1</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td rowspan="2">エパデール（カプセル）</td><td>実薬</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td><td rowspan="2">9</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td></tr>
<tr><td rowspan="4">MND-2119 4 g 群</td><td rowspan="2">MND-2119（包）</td><td>実薬</td><td>2</td><td>－</td><td>－</td><td rowspan="2">2</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td rowspan="2">エパデール（カプセル）</td><td>実薬</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td><td rowspan="2">9</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td></tr>
<tr><td rowspan="4">エパデール 1.8 g 群</td><td rowspan="2">MND-2119（包）</td><td>実薬</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td><td rowspan="2">2</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>2</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td rowspan="2">エパデール（カプセル）</td><td>実薬</td><td>3</td><td>－</td><td>3</td><td rowspan="2">9</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>－</td><td>3</td><td>－</td></tr>
<tr><td rowspan="4">エパデール 2.7 g 群</td><td rowspan="2">MND-2119（包）</td><td>実薬</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td><td rowspan="2">2</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>2</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td rowspan="2">エパデール（カプセル）</td><td>実薬</td><td>3</td><td>3</td><td>3</td><td rowspan="2">9</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>－</td><td>－</td><td>－</td></tr>
</table>
a：包装単位　MND-2119 は 2 g/包、エパデールは 0.3 g/カプセル
</td></tr>
<tr><td>組入れ基準</td><td>
［選択基準］
Visit 1（Week −8：一次登録時）：
(1) 脂質異常症またはそれに準ずる状態に対する治療として生活習慣の改善指導を受けており、その指導を治験参加期間を通じて継続遵守できると治験責任（分担）医師が判断した外来患者
(2) 同意取得時に 20 歳以上 75 歳未満である患者
(3) 本治験への参加を文書により同意した患者

Visit 2（Week −4）：
(1) Visit 1（Week −8）の血清 TG 値（空腹時）が 150 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満の被験者

Visit 3（Week −2）：
(1) Visit 2（Week −4）の血清 TG 値（空腹時）が 150 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満の被験者
(2) Visit 1（Week −8）と Visit 2（Week −4）の血清 TG 値（空腹時）の差が、高い方の値の 40%以内の被験者
</td></tr>
</table>

項目	内容
	Visit 4（Week 0：割付登録時）： (1) Visit 3（Week −2）の血清 TG 値（空腹時）が 150 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満の被験者 (2) Visit 2（Week −4）と Visit 3（Week −2）の血清 TG 値（空腹時）の差が、高い方の値の 30%以内の被験者 (3) Visit 2（Week −4）と Visit 3（Week −2）の血清 LDL-C 値の差が、高い方の値の 25%以内の被験者 ［除外基準］ Visit 1（Week −8：一次登録時）： (1) 狭心症あるいは心筋梗塞と 6 ヵ月以内に診断された患者 (2) 家族性 LPL 欠損症、アポリポ蛋白 C-II（アポ C-II）欠損症、家族性 III 型高脂血症の患者 (3) 甲状腺機能低下症、クッシング症候群、先端肥大症、ネフローゼ症候群、慢性腎不全、全身性エリテマトーデス、骨髄腫、NASH を合併している患者 (4) 薬剤（副腎皮質ホルモン、β 遮断薬、経口避妊薬、インターフェロン、レチノイド、利尿薬等）に起因する高脂血症の患者 (5) アルコール依存、乱用の既往歴または合併がある患者、あるいは高脂血症の主な原因がアルコールと推測される患者 (6) 大動脈瘤を合併している患者、あるいは 6 ヵ月以内に大動脈瘤切除術を受けた患者 (7) 血圧がコントロールできない高血圧患者 （Visit 1（Week −8）の座位測定時の収縮期血圧が 180 mmHg 以上または拡張期血圧が 110 mmHg 以上の患者） (8) 膵炎の既往歴または合併がある患者 (9) 1 型糖尿病またはインスリン治療を要する 2 型糖尿病を合併している患者 (10) 6 ヵ月以内に出血に関連する以下の所見が認められた患者 ・臨床上問題のある出血性の疾患（脳出血、血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等）の既往歴または合併 ・臨床上問題のある出血傾向（過多月経、頻回な鼻出血等） ・重度の外傷の既往歴または合併 ・輸血を必要とするような手術を実施 (11) 抗凝固薬と血小板凝集を抑制する薬剤を併用している患者 (12) 2 剤併用抗血小板療法（DAPT）を受けている患者 (13) 直接経口抗凝固薬（DOAC）あるいはワルファリンを使用している患者 (14) MND-2119 を服用したことのある患者 (15) 高脂血症治療薬（PCSK9 阻害薬）を使用したことのある患者 (16) 4 週間以内に高脂血症治療薬（アトルバスタチンカルシウム水和物、ピタバスタチンカルシウム水和物、ロスバスタチンカルシウム、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬、フィブラート系薬、ニコチン酸誘導体、多価不飽和脂肪酸）を服用した患者 (17) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある患者、あるいは治験参加期間中に妊娠を希望する患者

項目	内容
	(18) 多価不飽和脂肪酸、オリブ油、MND-2119 の添加物（大豆、ゼラチン、ポリオキシエチレンヒマシ油）およびエパデールカプセル 300 の添加物（大豆、ゼラチン）に対する過敏症の既往歴がある患者 (19) 悪性腫瘍の既往歴または合併がある患者 (20) 肝臓、腎臓、血液、呼吸器、消化器、心血管系、精神神経系、代謝・電解質異常または過敏症等の、重篤な疾患を合併している患者 (21) 4 ヵ月以内に他の治験薬を投与された患者 (22) その他、治験責任（分担）医師が本治験対象として不適切と判断した患者 Visit 2（Week −4）、Visit 3（Week −2）： (1) Visit 2（Week −4）または Visit 3（Week −2）の座位測定時の収縮期血圧が 180 mmHg 以上または拡張期血圧が 110 mmHg 以上の被験者 (2) Visit 1（Week −8）または Visit 2（Week −4）の HbA1c が 8.0%以上の被験者 (3) Visit 1（Week −8）または Visit 2（Week −4）の ALT または AST が基準値上限の 3 倍を超える被験者 (4) Visit 1（Week −8）からプラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、β_1 遮断剤、β_1 選択的遮断剤、選択的 β_1-アンタゴニスト、糖尿病治療薬の用量を変更、または治療薬剤を変更した被験者 (5) その他、治験責任（分担）医師が本治験対象として不適切と判断した被験者 Visit 4（Week 0：割付登録時）： (1) Visit 4（Week 0）の座位測定時の収縮期血圧が 180 mmHg 以上または拡張期血圧が 110 mmHg 以上の被験者 (2) Visit 3（Week −2）の HbA1c が 8.0%以上の被験者 (3) Visit 3（Week −2）の ALT または AST が基準値上限の 3 倍を超える被験者 (4) Visit 1（Week −8）からプラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、β_1 遮断剤、β_1 選択的遮断剤、選択的 β_1-アンタゴニスト、糖尿病治療薬の用量を変更、または治療薬剤を変更した被験者 (5) その他、治験責任（分担）医師が本治験対象として不適切と判断した被験者
禁止する治療法および許容する治療法	［併用禁止薬］ 前観察期から後観察期まで併用を禁止する治療薬：本治験以外の治験薬 前観察期および投与期に併用を禁止する治療薬： 高脂血症治療薬（プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウムは条件付きで併用を許容）、インスリン、 エストロゲン、副腎皮質ホルモン（全身投与用）、 レチノイド（外用剤を除く）、サイアザイド、β 遮断薬（α,β-遮断剤、β-遮断剤、α_1-遮断性 β_1-選択的遮断剤、α_1,β-遮断剤）、 インターフェロン

項目	内容
	［条件付きで併用を許容する薬］ 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以下の薬剤の併用を許容した。 プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、 フルバスタチンナトリウム、β_1 遮断剤、β_1 選択的遮断剤、選択的 β_1-アンタゴニスト、糖尿病治療薬
治験参加期間	前観察期：8 週間、投与期：12 週間、後観察期：2 週間
評価基準	［有効性］ 主要エンドポイント： 投与 12 週後[*1] における投与前値[*2] からの血清 TG 変化率 副次エンドポイント： 投与 12 週後[*1] における投与前値[*2] からの血清 TC、LDL-C、HDL-C、non HDL-C 変化率 [*1]：Visit 8（Week 10）および Visit 9（Week 12）の測定値の平均値 （中止例の場合は評価可能な最終 2 時点の測定値の平均値を用いた。最終 2 時点の間隔が 20 日間を超えている場合は、評価可能な最終時点の測定値を用いた。治験薬投与後に 1 時点の測定値しかない場合は、その時点の測定値を用いた。） [*2]：Visit 2（Week −4）、Visit 3（Week −2）および Visit 4（Week 0）の測定値の平均値 その他のエンドポイント： Visit 9（Week 12）または投与期中止時における Visit 4（Week 0）からの apoAI、apoB、apoCIII、RLP-C、CRP、hs-CRP 変化率 ［安全性］ 主要エンドポイント：投与開始日以降の有害事象 副次エンドポイント：投与開始日以降の副作用
統計手法	［有効性］ 有効性の解析に用いる主要な解析対象集団は FAS とした。FAS により得られた結果と PPS により得られた結果を比較することにより、感度分析を行った。 FAS 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を含む集団とした。 (1) 治験薬を投与された被験者 (2) 治験薬投与後、血清 TG 変化率が算出可能な被験者 PPS は、FAS に含まれる被験者のうち、以下の項目をすべて満たす被験者を含む集団とした。 (1) 選択基準を満たし、除外基準に該当しない被験者 (2) 投与期に、禁止する治療法および許容する治療法に抵触していない被験者 (3) 血清 TG 値について、Visit 8（Week 10）以降、2 時点の平均が得られる被験者 (4) Visit 8（Week 10）以降の 2 時点のいずれも来院前の飲酒および飲食規定に抵触していない被験者 (5) 治験薬投与日数が 63 日以上の被験者

項目	内容
	以下の有効性の解析を実施した。 主要エンドポイントの解析： (1) MND-2119 2 g 群のエパデール 1.8 g 群に対する非劣性 MND-2119 2 g 群およびエパデール 1.8 g 群を対象に次の解析を行った。主要エンドポイントについて共分散分析を行い、投与群間の平均値の差の両側 95%信頼区間を求めた。共分散分析モデルは、投与群を説明変数、投与前値を共変量とした。 (2) MND-2119 4 g 群の MND-2119 2 g 群に対する優越性 MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群を対象に次の解析を行った。主要エンドポイントについて共分散分析を行い、MND-2119 4 g 群と MND-2119 2 g 群を比較した。共分散分析モデルは、(1) と同様とした。 閉検定手順を用いて、2 つの仮説の検証を行った。(1) の MND-2119 2 g 群のエパデール 1.8 g 群に対する非劣性が検証された場合に限り、(2) の MND-2119 4 g 群の MND-2119 2 g 群に対する優越性を検証した。 副次エンドポイントの解析： 副次エンドポイントについて、MND-2119 2 g 群とエパデール 1.8 g 群の比較、ならびに MND-2119 2 g 群と MND-2119 4 g 群の比較を行った。 ［安全性］ 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を含む集団とした。 (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 以下の安全性の解析を実施した。 なお、有害事象の集計は MedDRA/J Ver.21.1 の基本語を用いて行った。 主要エンドポイントの解析： 投与群ごとに、治験薬投与時から後観察期の調査終了までに発現した有害事象の発現率を算出した。 副次エンドポイントの解析： 投与群ごとに、治験薬投与時から後観察期の調査終了までに発現した副作用の発現率を算出した。

表 2.7.6.4-2 観察・検査および評価スケジュール

項目		前観察期			投与期							後観察期[i]
Visit		1	2	3	4	5	6	7	8	9	中止時	10
Week		−8	−4	−2	0	2	4	8	10	12		14
登録		○			○							
治験薬処方					○	○	○	○	○			
治験薬の服用状況[a]						○	○	○	○	○	○	
被験者背景[b]		○			○							
併用治療		←										→
合併症		○	○[h]	○[h]	○[h]							
有害事象					←							→
来院前の飲食状況[c]		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
体重		○			○	○	○	○	○	○	○	
バイタルサイン（血圧[d]、脈拍）		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
標準 12 誘導心電図		○			○					○	○	
臨床検査[e]	血液学	○			○	○	○	○	○	○	○	
	血液生化学	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	リポ蛋白				○					○	○	
	血漿中脂肪酸[g]				○	○	○	○	○	○	○	
	免疫血清学				○					○	○	
	尿（定性）	○			○	○	○	○	○	○	○	
妊娠検査[f]		○			○							

a：来院日の来院前に治験薬を服用していないことをあわせて確認

b：Visit 1（Week −8）：性別、生年月日、同意取得日、人種
Visit 4（Week 0）：身長、2 ヵ月以内の高脂血症治療薬使用の有無（一次登録前 2 ヵ月以内）、心筋梗塞の有無、狭心症の有無、血管再開通術の有無、脳梗塞の有無、ウエスト周囲

c：来院 2 日前から来院時までの飲酒および来院の 12 時間以上前から来院時までの飲食がないことを確認

d：収縮期血圧、拡張期血圧（座位測定）

e：臨床検査の内容
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
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、TG、TC、LDL-C（直接法）、LDL-C（間接法：Friedewald 推定式）、HDL-C、non HDL-C、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
リポ蛋白検査：apoAI、apoB、apoCIII、RLP-C
血漿中脂肪酸検査：EPA、AA 、EPA/AA
免疫血清学検査：CRP、hs-CRP
尿検査（定性）：糖、蛋白、潜血、ウロビリノーゲン

f：妊娠する可能性のある女性のみ実施。実施する場合、尿中 hCG による方法を推奨

g：投与期および後観察期は血漿中脂肪酸の院内測定は行わない

h：前観察期に判明した合併症を調査

i：治験薬投与終了後に治験を中止した場合、Visit 10 に定められた調査を実施

Source：資料番号 5.3.5.1.2 表 9.5-1 を改変

2.7.6.4.2 結果の要約

2.7.6.4.2.1 対象被験者

2.7.6.4.2.1.1 被験者の内訳

組み入れられた被験者の内訳を表 2.7.6.4-3 に示した。

一次登録例 1688 例のうち、割付登録例は 580 例（各群 145 例）であり、割付登録例全例に治験薬が投与された。

前観察期中止例は 1108 例であり、主な中止理由は「選択・除外基準」の抵触 973 例であった。

投与期中止例は 19 例（MND-2119 2 g 群：2 例、MND-2119 4 g 群：10 例、エパデール 1.8 g 群：2 例、エパデール 2.7 g 群：5 例）であった。主な中止理由は、「被験者都合」9 例（MND-2119 2 g 群：2 例、MND-2119 4 g 群：5 例、エパデール 1.8 g 群：1 例、エパデール 2.7 g 群：1 例）および「有害事象」7 例（MND-2119 4 g 群：3 例、エパデール 1.8 g 群：1 例、エパデール 2.7 g 群：3 例）であった。

後観察期中止例は 4 例（MND-2119 2 g 群：1 例、MND-2119 4 g 群：2 例、エパデール 1.8 g 群：1 例）であり、中止理由はいずれも「被験者都合」であった。

表 2.7.6.4-3 被験者の内訳

解析対象：一次登録例

	MND-2119 2 g群	MND-2119 4 g群	エパデール 1.8 g群	エパデール 2.7 g群	全体
	例数				
一次登録例					1688
割付登録例	145	145	145	145	580
前観察期中止例					1108
(1) 選択・除外基準					973
(2) 被験者都合					19
(3) 併用薬規定					5
(4) 飲食規定					0
(5) その他					111
投与期完了例	143	135	143	140	561
投与期中止例	2	10	2	5	19
(1) 選択・除外基準	0	0	0	0	0
(2) 有害事象	0	3	1	3	7
(3) 併用禁止薬	0	1	0	0	1
(4) 被験者都合	2	5	1	1	9
(5) 妊娠	0	0	0	0	0
(6) その他	0	1	0	1	2
後観察期完了例	144	143	144	145	576
後観察期中止例	1	2	1	0	4
(1) 被験者都合	1	2	1	0	4
(2) その他	0	0	0	0	0

Source：資料番号 5.3.5.1.2 表 10.1-1

2.7.6.4.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱の区分別の集計を表 2.7.6.4-4 に示した。

重要な逸脱は 63 例に認められ、そのうち 30 例が前観察期中止例、33 例（MND-2119 2 g 群：8 例、MND-2119 4 g 群：8 例、エパデール 1.8 g 群：7 例、エパデール 2.7 g 群：10 例）が割付登録例であった。

割付登録例で最も多かった重要な逸脱の区分は、(5)「主要項目の検査・観察・評価項目を実施しなかった場合」の 27 例で、その内訳は、「許容範囲外の来院」21 例（MND-2119 2 g 群：2 例、MND-2119 4 g 群：6 例、エパデール 1.8 g 群：3 例、エパデール 2.7 g 群：10 例）、「検体処理手順違反」3 例（MND-2119 2 g 群：2 例、エパデール 1.8 g 群：1 例）、「飲食規定違反」3 例（MND-2119 2 g 群、エパデール 1.8 g 群、エパデール 2.7 g 群：各 1 例）、「主要項目の未実施」1 例（MND-2119 4 g 群）であった。

表 2.7.6.4-4 重要な逸脱の区分別の集計

解析対象：一次登録例

重要な逸脱の区分	重要な逸脱の定義	割付登録例								前観察期中止例		全体	
		MND-2119 2 g群		MND-2119 4 g群		エパデール 1.8 g群		エパデール 2.7 g群					
		(145例)		(145例)		(145例)		(145例)		(1108例)		(1688例)	
		例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数
(1)	GCP違反または組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた場合	0	0	0	0	0	0	0	0	18	18	18	18
(2)	治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった場合	1	1	1	1	0	0	0	0	5	5	7	7
(3)	用量違反(投与規定違反)があった場合	1	1	0	0	2	2	0	0	0	0	3	3
(4)	禁止されている併用療法を行った場合	2	3	2	2	1	1	0	0	7	7	12	13
(5)	主要項目の検査・観察・評価項目を実施しなかった場合	5	5	7	7	5	5	10	12	5	5	32	34
(6)	その他、重要な問題があった場合	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上記のいずれかに該当した被験者		8	10	8	10	7	8	10	12	30	35	63	75

Source：資料番号 5.3.5.1.2 表 10.2-1

2.7.6.4.2.1.3 解析したデータセット（解析対象集団）

割付登録された 580 例全例が、FAS および安全性解析対象集団として採用され、解析対象から除外された被験者はなかった。

FAS 580 例のうち PPS 除外例は 23 例（MND-2119 2 g 群：4 例、MND-2119 4 g 群：11 例、エパデール 1.8 g 群：3 例、エパデール 2.7 g 群：5 例）であり、除外理由は「血清 TG 値につ

いて、投与 10 週後以降の 2 時点の平均が得られない」20 例（MND-2119 2 g 群：2 例、MND-2119 4 g 群：11 例、エパデール 1.8 g 群：2 例、エパデール 2.7 g 群：5 例）、「治験薬投与日数が 63 日未満」14 例（MND-2119 2 g 群：2 例、MND-2119 4 g 群：8 例、エパデール 1.8 g 群：2 例、エパデール 2.7 g 群：2 例）および「投与期に、併用禁止薬または条件付きで併用を許容する薬に抵触した」5 例（MND-2119 2 g 群：2 例、MND-2119 4 g 群：2 例、エパデール 1.8 g 群：1 例）であった。

2.7.6.4.2.1.4 人口統計学的および他の基準値の特性

FAS における人口統計学的変数および他の基準値の特性を表 2.7.6.4-5、表 2.7.6.4-6 および表 2.7.6.4-7 に示した。

FAS における男性の割合は 77.6%であり、年齢（平均値 ± 標準偏差）は 55.2 ± 9.8 歳であった。血清 TG のベースライン値（平均値 ± 標準偏差）は 253.3 ± 69.3 mg/dL であり、250 mg/dL 未満の被験者の割合が最も多い 56.9%で、250 mg/dL 以上 350 mg/dL 未満の被験者の割合が 31.9%であった。

PPS においても FAS と同様の結果であった。

表 2.7.6.4-5 背景因子（人口統計学的変数）の分布

解析対象：FAS

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)
性別						
例数(%)	男性	120 (82.8)	117 (80.7)	111 (76.6)	102 (70.3)	450 (77.6)
	女性	25 (17.2)	28 (19.3)	34 (23.4)	43 (29.7)	130 (22.4)
年齢(歳)						
例数		145	145	145	145	580
平均値		56.8	54.9	55.1	54.0	55.2
標準偏差		8.9	9.3	10.0	10.8	9.8
最大値		74	74	74	74	74
中央値		56.0	54.0	56.0	54.0	55.0
最小値		34	31	29	27	27
例数(%)	65歳未満	111 (76.6)	121 (83.4)	120 (82.8)	116 (80.0)	468 (80.7)
	65歳以上	34 (23.4)	24 (16.6)	25 (17.2)	29 (20.0)	112 (19.3)
人種						
例数(%)	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ASIAN	144 (99.3)	145 (100.0)	145 (100.0)	145 (100.0)	579 (99.8)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFICISLANDER	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	WHITE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	MULTIPLE	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
体重(kg)(Week 0)						
例数		145	145	145	145	580
平均値		75.36	76.49	74.85	75.32	75.51
標準偏差		13.10	13.43	12.26	15.59	13.63
最大値		114.9	122.3	104.0	128.4	128.4
中央値		73.30	76.60	73.10	73.00	73.90
最小値		51.0	43.7	47.3	39.6	39.6
例数(%)	60 kg未満	13 (9.0)	17 (11.7)	16 (11.0)	18 (12.4)	64 (11.0)
	60 kg以上70 kg未満	41 (28.3)	25 (17.2)	37 (25.5)	42 (29.0)	145 (25.0)
	70 kg以上80 kg未満	50 (34.5)	46 (31.7)	44 (30.3)	46 (31.7)	186 (32.1)
	80 kg以上	41 (28.3)	57 (39.3)	48 (33.1)	39 (26.9)	185 (31.9)

表 2.7.6.4-5 背景因子（人口統計学的変数）の分布（続き）

解析対象：FAS

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)
BMI(kg/m^2)(Week 0)						
例数		145	145	145	145	580
平均値		26.66	27.25	26.86	27.04	26.95
標準偏差		3.96	4.29	3.84	4.34	4.11
最大値		40.7	46.3	43.8	41.8	46.3
中央値		26.08	26.67	26.39	26.21	26.34
最小値		19.2	18.3	18.7	16.3	16.3
例数(%)	18.5 kg/m^{2}未満	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (0.3)
	18.5 kg/m^{2}以上 25 kg/m^{2}未満	55 (37.9)	36 (24.8)	49 (33.8)	52 (35.9)	192 (33.1)
	25 kg/m^{2}以上 35 kg/m^{2}未満	84 (57.9)	98 (67.6)	91 (62.8)	83 (57.2)	356 (61.4)
	35 kg/m^{2}以上	6 (4.1)	10 (6.9)	5 (3.4)	9 (6.2)	30 (5.2)
ウエスト周囲(cm)						
例数		145	145	145	145	580
平均値		92.36	92.90	93.13	93.10	92.87
標準偏差		9.58	10.52	9.38	11.14	10.16
最大値		122.0	126.0	127.5	131.5	131.5
中央値		92.00	92.50	93.40	91.50	92.15
最小値		63.3	71.0	68.3	59.1	59.1

Source：資料番号 5.3.5.1.2 表 11.2-1

表 2.7.6.4-6 背景因子（その他の因子）の分布

解析対象：FAS

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)
合併症の有無						
例数(%)	なし	13 (9.0)	8 (5.5)	15 (10.3)	9 (6.2)	45 (7.8)
	あり	132 (91.0)	137 (94.5)	130 (89.7)	136 (93.8)	535 (92.2)
メタボリックシンドローム合併の有無						
例数(%)	なし	49 (33.8)	59 (40.7)	56 (38.6)	54 (37.2)	218 (37.6)
	あり	96 (66.2)	86 (59.3)	89 (61.4)	91 (62.8)	362 (62.4)
糖尿病合併の有無						
例数(%)	なし	101 (69.7)	110 (75.9)	109 (75.2)	107 (73.8)	427 (73.6)
	あり	44 (30.3)	35 (24.1)	36 (24.8)	38 (26.2)	153 (26.4)
HMG-CoA還元酵素阻害薬併用の有無[a]						
例数(%)	なし	110 (75.9)	121 (83.4)	115 (79.3)	123 (84.8)	469 (80.9)
	あり	35 (24.1)	24 (16.6)	30 (20.7)	22 (15.2)	111 (19.1)
高脂血症治療薬使用の有無 (一次登録前2ヵ月以内)						
例数(%)	なし	104 (71.7)	117 (80.7)	110 (75.9)	119 (82.1)	450 (77.6)
	あり	41 (28.3)	28 (19.3)	35 (24.1)	26 (17.9)	130 (22.4)
高脂血症治療薬使用の内容 (一次登録前2ヵ月以内)[b]						
例数(%)	なし	104 (71.7)	117 (80.7)	110 (75.9)	119 (82.1)	450 (77.6)
	HMG-CoA還元酵素阻害薬	38 (26.2)	25 (17.2)	31 (21.4)	23 (15.9)	117 (20.2)
	フィブラート系薬	4 (2.8)	1 (0.7)	2 (1.4)	0 (0.0)	7 (1.2)
	ニコチン酸誘導体	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	多価不飽和脂肪酸	4 (2.8)	4 (2.8)	1 (0.7)	3 (2.1)	12 (2.1)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
心筋梗塞の有無						
例数(%)	なし	143 (98.6)	144 (99.3)	144 (99.3)	145 (100.0)	576 (99.3)
	あり	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.7)
狭心症の有無						
例数(%)	なし	142 (97.9)	145 (100.0)	145 (100.0)	144 (99.3)	576 (99.3)
	あり	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	4 (0.7)

表 2.7.6.4-6 背景因子（その他の因子）の分布（続き）

解析対象：FAS

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)
冠動脈疾患の有無[c]						
例数(%)	なし	141 (97.2)	144 (99.3)	144 (99.3)	144 (99.3)	573 (98.8)
	あり	4 (2.8)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	7 (1.2)
血管再開通術の有無						
例数(%)	なし	142 (97.9)	145 (100.0)	145 (100.0)	144 (99.3)	576 (99.3)
	あり	3 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	4 (0.7)
脳梗塞の有無						
例数(%)	なし	144 (99.3)	140 (96.6)	143 (98.6)	143 (98.6)	570 (98.3)
	あり	1 (0.7)	5 (3.4)	2 (1.4)	2 (1.4)	10 (1.7)
抗凝固薬使用の有無[d]						
例数(%)	なし	145 (100.0)	145 (100.0)	145 (100.0)	145 (100.0)	580 (100.0)
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板凝集を抑制する薬剤使用の有無[e]						
例数(%)	なし	137 (94.5)	140 (96.6)	140 (96.6)	141 (97.2)	558 (96.2)
	あり	8 (5.5)	5 (3.4)	5 (3.4)	4 (2.8)	22 (3.8)
併用注意薬使用の有無[f]						
例数(%)	なし	137 (94.5)	139 (95.9)	140 (96.6)	141 (97.2)	557 (96.0)
	あり	8 (5.5)	6 (4.1)	5 (3.4)	4 (2.8)	23 (4.0)

a：Week -8で「プラバスタチンナトリウム」「シンバスタチン」「フルバスタチンナトリウム」のいずれかを併用している場合に「あり」

b：複数選択可

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

d：前観察期において抗凝固薬を使用している場合に「あり」

e：前観察期において血小板凝集を抑制する薬剤を使用している場合に「あり」

f：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」

Source：資料番号 5.3.5.1.2 表 11.2-2

表 2.7.6.4-7 背景因子（ベースライン）の分布

解析対象：FAS

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)
血清TG (mg/dL)(投与前)[a]						
例数		145	145	145	145	580
平均値		257.3	252.5	252.3	251.1	253.3
標準偏差		71.7	72.4	68.1	65.2	69.3
最大値		529	569	477	433	569
中央値		242.0	233.7	236.3	240.7	238.5
最小値		148	137	146	147	137
例数(%)	250 mg/dL未満	82 (56.6)	83 (57.2)	83 (57.2)	82 (56.6)	330 (56.9)
	250 mg/dL以上 350 mg/dL未満	44 (30.3)	46 (31.7)	46 (31.7)	49 (33.8)	185 (31.9)
	350 mg/dL以上	19 (13.1)	16 (11.0)	16 (11.0)	14 (9.7)	65 (11.2)
血清TC (mg/dL)(投与前)[a]						
例数		145	145	145	145	580
平均値		238.9	239.5	240.2	240.3	239.7
標準偏差		37.4	33.9	38.2	35.3	36.1
最大値		396	335	358	321	396
中央値		237.3	234.3	239.3	239.0	237.3
最小値		154	161	145	146	145
血清LDL-C(直接法) (mg/dL)(投与前)[a]						
例数		145	145	145	145	580
平均値		148.8	150.0	150.6	150.6	150.0
標準偏差		34.7	32.3	34.2	30.9	33.0
最大値		287	242	260	231	287
中央値		145.7	146.7	151.3	151.0	148.7
最小値		72	89	62	76	62
血清LDL-C(間接法) (mg/dL)(投与前)[a]						
例数		145	145	145	145	580
平均値		140.6	140.5	141.7	142.4	141.3
標準偏差		36.0	33.2	35.7	32.7	34.4
最大値		265	239	264	213	265
中央値		138.9	136.9	139.9	142.9	139.7
最小値		49	65	51	72	49

表 2.7.6.4-7 背景因子（ベースライン）の分布（続き）

解析対象：FAS

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)
血清HDL-C (mg/dL)(投与前)[a]					
例数	145	145	145	145	580
平均値	46.8	48.5	48.0	47.7	47.8
標準偏差	9.7	8.7	9.6	10.4	9.6
最大値	77	76	76	89	89
中央値	46.0	47.0	46.7	45.7	46.5
最小値	28	32	29	28	28
血清non HDL-C (mg/dL)(投与前)[a]					
例数	145	145	145	145	580
平均値	192.1	191.0	192.1	192.6	191.9
標準偏差	36.0	31.9	37.1	32.7	34.4
最大値	326	277	315	278	326
中央値	188.7	187.7	191.3	189.7	188.7
最小値	107	114	91	107	91
EPA (μg/mL)(Week 0)					
例数	145	144	145	145	579
平均値	59.2	61.2	61.1	67.4	62.2
標準偏差	34.7	39.5	35.7	40.3	37.7
最大値	230	239	211	220	239
中央値	51.0	50.0	53.0	57.0	52.0
最小値	11	14	12	14	11
AA (μg/mL)(Week 0)					
例数	145	144	145	145	579
平均値	215.4	224.8	219.3	225.4	221.2
標準偏差	54.1	58.4	56.8	54.7	56.0
最大値	359	372	439	391	439
中央値	213.0	220.5	213.0	218.0	216.0
最小値	98	88	113	115	88
EPA/AA比 (Week 0)					
例数	145	144	145	145	579
平均値	0.284	0.277	0.286	0.305	0.288
標準偏差	0.169	0.168	0.166	0.177	0.170
最大値	0.99	1.06	1.03	1.06	1.06
中央値	0.230	0.220	0.250	0.270	0.240
最小値	0.08	0.07	0.07	0.06	0.06

表 2.7.6.4-7 背景因子（ベースライン）の分布（続き）

解析対象：FAS

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)
apoAI (mg/dL)(Week 0)					
例数	145	145	145	145	580
平均値	132.1	134.1	133.4	131.7	132.8
標準偏差	18.2	17.4	17.5	19.1	18.0
最大値	195	186	184	208	208
中央値	130.0	131.0	132.0	130.0	131.0
最小値	85	89	98	91	85
apoB (mg/dL)(Week 0)					
例数	145	145	145	145	580
平均値	112.0	111.1	112.0	112.2	111.8
標準偏差	17.8	16.5	18.4	16.2	17.2
最大値	162	160	172	148	172
中央値	112.0	111.0	111.0	113.0	112.0
最小値	55	70	64	70	55
apoB/apoAI比 (Week 0)					
例数	145	145	145	145	580
平均値	0.862	0.838	0.854	0.868	0.856
標準偏差	0.171	0.142	0.182	0.174	0.168
最大値	1.47	1.19	1.65	1.45	1.65
中央値	0.847	0.818	0.840	0.854	0.841
最小値	0.43	0.44	0.44	0.44	0.43
apoCIII (mg/dL)(Week 0)					
例数	145	145	145	145	580
平均値	17.24	17.92	17.44	17.12	17.43
標準偏差	4.70	5.27	4.55	4.26	4.71
最大値	36.6	34.5	34.9	33.3	36.6
中央値	16.60	17.40	16.70	16.80	16.80
最小値	6.6	8.9	7.0	8.9	6.6

表 2.7.6.4-7 背景因子（ベースライン）の分布（続き）

解析対象：FAS

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)
RLP-C (mg/dL)(Week 0)						
	例数	145	145	145	145	580
	平均値	15.79	15.07	15.37	14.80	15.26
	標準偏差	8.31	7.98	7.38	6.62	7.59
	最大値	63.8	63.3	50.7	47.2	63.8
	中央値	14.00	13.90	13.60	13.60	13.75
	最小値	3.9	4.6	4.6	4.5	3.9
CRP (mg/dL)(Week 0)						
	例数	145	145	145	145	580
	平均値	0.174	0.168	0.177	0.214	0.183
	標準偏差	0.313	0.578	0.280	0.463	0.425
	最大値	2.47	6.32	2.07	3.27	6.32
	中央値	0.060	0.060	0.070	0.070	0.070
	最小値	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
hs-CRP (mg/dL)(Week 0)						
	例数	145	145	145	145	580
	平均値	0.1215	0.0965	0.1267	0.1229	0.1169
	標準偏差	0.1357	0.1053	0.1292	0.1342	0.1269
	最大値	0.500	0.500	0.500	0.500	0.500
	中央値	0.0660	0.0550	0.0740	0.0690	0.0660
	最小値	0.004	0.007	0.005	0.007	0.004

a：Week -4、Week -2およびWeek 0の測定値の平均値

Source：資料番号 5.3.5.1.2 表 11.2-3

2.7.6.4.2.2 有効性

主要エンドポイントおよび副次エンドポイントの評価時期（投与前、終了時）については以下のように定義した。

投与前：Visit 2（Week−4）、Visit 3（Week −2）および Visit 4（Week 0）の測定値の平均値

終了時：Visit 8（Week 10）および Visit 9（Week 12）の測定値の平均値

（中止例の場合は評価可能な最終 2 時点の測定値の平均値を用いた。最終 2 時点の間隔が 20 日間を超えている場合は、評価可能な最終時点の測定値を用いた。治験薬投与後に 1 時点の測定値しかない場合は、その時点の測定値を用いた。）

その他のエンドポイントの評価時期（投与前、終了時）は以下のように定義した。

投与前：Visit 4（Week 0）

終了時：Visit 9（Week 12）または投与期中止時

2.7.6.4.2.2.1 主要エンドポイント

2.7.6.4.2.2.1.1 終了時における投与前値からの血清 TG 変化率（主要な解析）

終了時における投与前値からの血清 TG 変化率について共分散分析を行い、MND-2119 2 g 群のエパデール 1.8 g 群に対する非劣性、ならびに MND-2119 4 g 群の MND-2119 2 g 群に対する優越性の 2 つの仮説について、閉検定手順を用いてそれぞれ検証した。

2.7.6.4.2.2.1.1.1 MND-2119 2 g 群のエパデール 1.8 g 群に対する非劣性

FAS において終了時における投与前値からの血清 TG 変化率について共分散分析を行い、MND-2119 2 g 群のエパデール 1.8 g 群に対する非劣性の検証を行った結果を表 2.7.6.4-8 に示した。また、PPS における血清 TG 変化率について共分散分析を行い、群間比較を行った結果を付表 2.7.6.4-1 に示した。

終了時の共分散分析に基づいた血清 TG 変化率の調整済み平均値［両側 95%信頼区間］は、MND-2119 2 g 群およびエパデール 1.8 g 群で、それぞれ−9.91%［−13.68%，−6.14%］および−9.48%［−13.25%，−5.71%］であり、その群間差［両側 95%信頼区間］は−0.42%［−5.76%，4.91%］であった。投与群間の差の両側 95%信頼区間の上限値が治験実施計画書で規定した非劣性限界値（7%）を下回ったため、MND-2119 2 g 群のエパデール 1.8 g 群に対する非劣性が検証された。

PPS による解析結果は、FAS と同様であった。

表 2.7.6.4-8 血清 TG 変化率（終了時）の共分散分析（非劣性）

解析対象：FAS
投与群：MND-2119 2 g群、エパデール1.8 g群

血清TG	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与前 (mg/dL)	MND-2119 2 g群	145	257.3	71.7	148	208.3	242.0	291.0	529
	エパデール1.8 g群	145	252.3	68.1	146	204.3	236.3	286.7	477
終了時 (mg/dL)	MND-2119 2 g群	145	227.9	76.3	86	173.5	210.5	278.5	470
	エパデール1.8 g群	145	225.2	73.4	71	176.0	215.5	264.0	497
変化率(%) (終了時)	MND-2119 2 g群	145	-10.09	22.34	-64.7	-25.19	-9.20	0.84	39.0
	エパデール1.8 g群	145	-9.30	24.70	-55.4	-24.43	-12.19	-0.45	144.4

		共分散分析						
血清TG 変化率 (%) (終了時)	投与群	調整済み平均値[a]	標準誤差	両側95% 信頼区間		群間差[b]	両側95% 信頼区間	
				下限	上限		下限	上限
	MND-2119 2 g群	-9.91	1.91	-13.68	-6.14	-0.42	-5.76	4.91
	エパデール1.8 g群	-9.48	1.91	-13.25	-5.71			

a：血清TG(投与前)で調整した平均値
b：MND-2119 2 g群 - エパデール1.8 g群
非劣性限界値：7%
Source：資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-1

2.7.6.4.2.2.1.1.2 MND-2119 4 g 群の MND-2119 2 g 群に対する優越性

MND-2119 2 g 群のエパデール 1.8 g 群に対する非劣性が検証されたため、閉検定手順に従って優越性の検証を実施した。

FAS において終了時における投与前値からの血清 TG 変化率について共分散分析を行い、MND-2119 4 g 群の MND-2119 2 g 群に対する優越性の検証を行った結果を表 2.7.6.4-9 に示した。また、PPS における血清 TG 変化率について共分散分析を行い、群間比較を行った結果を付表 2.7.6.4-2 に示した。

終了時における血清 TG 変化率（平均値 ± 標準偏差）は、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群で、それぞれ−10.09 ± 22.34%および−15.51 ± 20.60%であった。共分散分析に基づいた血清 TG 変化率の調整済み平均値［両側 95%信頼区間］は、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群で、それぞれ−9.93%［−13.36%，−6.50%］および−15.67%［−19.10%，−12.24%］であり、その群間差［両側 95%信頼区間］は−5.74%［−10.59%，−0.89%］であったことから、MND-2119 4 g 群の MND-2119 2 g 群に対する優越性が検証された（共分散分析、p=0.021）。

PPS による解析結果は、FAS と同様であった。

表 2.7.6.4-9 血清 TG 変化率（終了時）の共分散分析（優越性）

解析対象：FAS
投与群：MND-2119 2 g群、MND-2119 4 g群

血清TG	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与前 (mg/dL)	MND-2119 2 g群	145	257.3	71.7	148	208.3	242.0	291.0	529
	MND-2119 4 g群	145	252.5	72.4	137	205.7	233.7	288.0	569
終了時 (mg/dL)	MND-2119 2 g群	145	227.9	76.3	86	173.5	210.5	278.5	470
	MND-2119 4 g群	145	209.9	68.6	92	161.5	196.5	235.5	428
変化率(%) (終了時)	MND-2119 2 g群	145	-10.09	22.34	-64.7	-25.19	-9.20	0.84	39.0
	MND-2119 4 g群	145	-15.51	20.60	-59.7	-30.85	-16.98	-2.95	46.4

		共分散分析								
血清TG 変化率 (%) (終了時)	投与群	調整済み平均値[a]	標準誤差	両側95% 信頼区間		群間差[b]	両側95% 信頼区間		検定	
				下限	上限		下限	上限	t値	p値
	MND-2119 2 g群	-9.93	1.74	-13.36	-6.50	-5.74	-10.59	-0.89	-2.33	p=0.021
	MND-2119 4 g群	-15.67	1.74	-19.10	-12.24					

a：血清TG(投与前)で調整した平均値
b：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群
Source：資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-2

2.7.6.4.2.2.1.1.2 血清 TG 変化率の重回帰分析

FAS において終了時における投与前値からの血清 TG 変化率について重回帰分析を行った結果を表 2.7.6.4-10 に示した。また、PPS における血清 TG 変化率の重回帰分析の結果を付表 2.7.6.4-3 に示した。

投与量に対する偏回帰係数の推定値［両側 95%信頼区間］は−2.87%［−5.30%，−0.44%］であった。

PPS による解析結果は、FAS と同様であった。

表 2.7.6.4-10　血清 TG 変化率（終了時）の重回帰分析

解析対象：FAS
投与群：MND-2119 2 g群、MND-2119 4 g群

目的変数	説明変数	重回帰分析				
		t値	p値	推定値	両側95%信頼区間	
					下限	上限
血清TG変化率(%)(終了時)	切片	2.17	p=0.031	12.88	1.17	24.59
	血清TG(投与前)	-3.90	p<0.001	-0.07	-0.10	-0.03
	投与量[a]	-2.33	p=0.021	-2.87	-5.30	-0.44

a：MND-2119 2 g群=2、MND-2119 4 g群=4

Source：資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-3

2.7.6.4.2.2.1.3　血清 TG の経時的推移

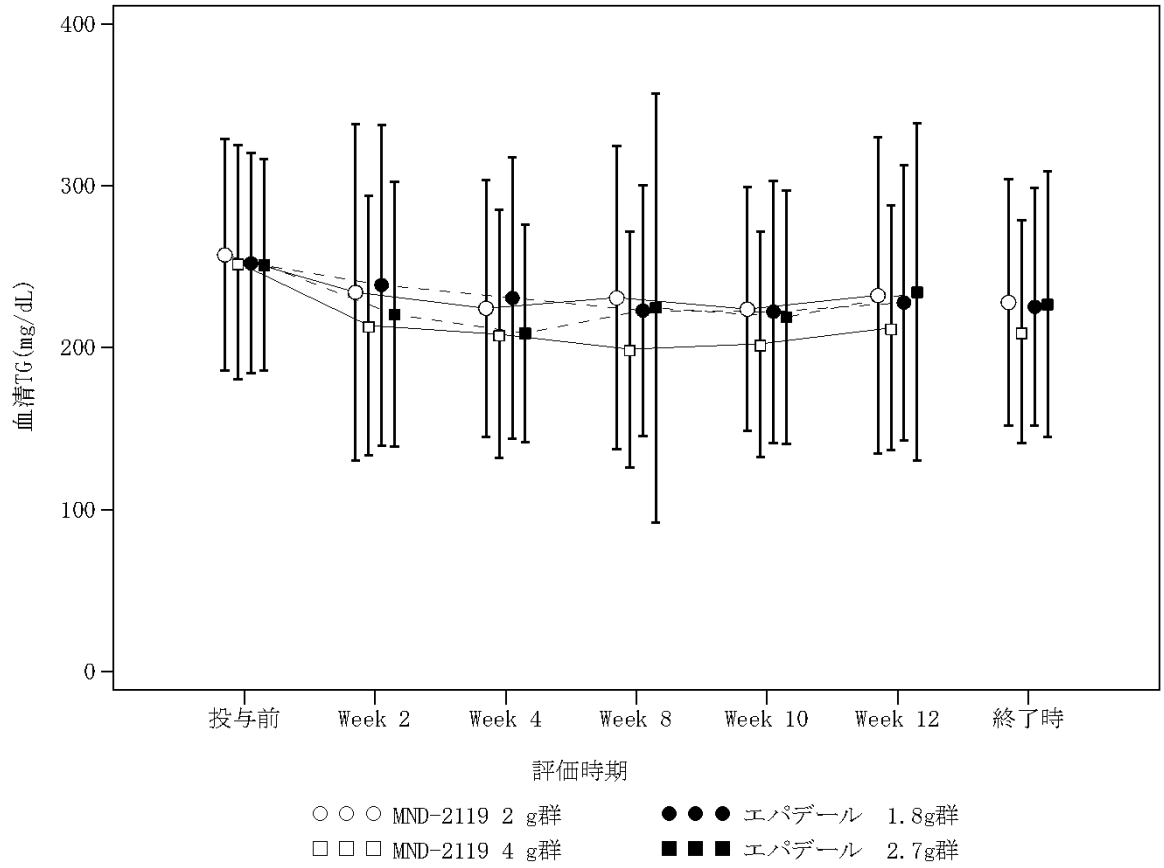
FAS における血清 TG の推移グラフを図 2.7.6.4-1 に、血清 TG および血清 TG 変化率の要約統計量を表 2.7.6.4-11 に示した。また、PPS における血清 TG の推移グラフを付図 2.7.6.4-1 に、血清 TG および血清 TG 変化率の要約統計量を付表 2.7.6.4-4 に示した。

いずれの群でも、服薬開始早期の投与 2 週後または投与 4 週後から血清 TG 値の低下がみられた。

PPS による解析結果は、FAS と同様であった。

図 2.7.6.4-1 血清 TG の推移グラフ

解析対象：FAS



(平均値±標準偏差)

評価時期	投与群	例数
投与前	MND-2119 2 g群	145
	MND-2119 4 g群	145
	エパデール1.8 g群	145
	エパデール2.7 g群	145

Source：資料番号 5.3.5.1.2 14.2.1.3.1.1

表 2.7.6.4-11 血清 TG および血清 TG 変化率の要約統計量

解析対象：FAS

血清TG	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
測定値 (mg/dL)	投与前	MND-2119 2 g群	145	257.3	71.7	148	208.3	242.0	291.0	529	245.5	269.1
		MND-2119 4 g群	145	252.5	72.4	137	205.7	233.7	288.0	569	240.7	264.4
		エパデール1.8 g群	145	252.3	68.1	146	204.3	236.3	286.7	477	241.1	263.4
		エパデール2.7 g群	145	251.1	65.2	147	201.0	240.7	288.7	433	240.4	261.8
	Week 2	MND-2119 2 g群	145	234.2	103.9	83	180.0	217.0	260.0	1075	217.2	251.3
		MND-2119 4 g群	144	213.7	80.3	79	156.5	197.0	257.0	605	200.4	226.9
		エパデール1.8 g群	145	238.6	98.9	102	179.0	213.0	269.0	848	222.4	254.8
		エパデール2.7 g群	145	220.6	81.8	65	157.0	211.0	265.0	563	207.2	234.1
	Week 4	MND-2119 2 g群	145	224.3	79.6	69	169.0	212.0	277.0	503	211.3	237.4
		MND-2119 4 g群	142	208.4	76.5	92	149.0	191.0	255.0	463	195.7	221.1
		エパデール1.8 g群	144	230.7	86.8	98	172.5	208.5	272.0	637	216.4	245.0
		エパデール2.7 g群	143	208.9	67.1	89	158.0	198.0	247.0	440	197.8	220.0
	Week 8	MND-2119 2 g群	143	230.8	93.6	79	169.0	203.0	279.0	750	215.3	246.3
		MND-2119 4 g群	139	199.1	73.0	93	151.0	188.0	240.0	541	186.9	211.3
		エパデール1.8 g群	143	222.9	77.4	85	168.0	212.0	263.0	453	210.1	235.7
		エパデール2.7 g群	140	224.5	132.5	107	163.5	200.5	247.5	1548	202.4	246.7
	Week 10	MND-2119 2 g群	143	223.8	75.3	85	163.0	217.0	267.0	429	211.3	236.2
		MND-2119 4 g群	137	202.3	69.6	87	153.0	188.0	239.0	425	190.5	214.0
		エパデール1.8 g群	143	222.1	80.9	65	164.0	210.0	263.0	534	208.8	235.5
		エパデール2.7 g群	143	218.8	78.4	88	163.0	208.0	258.0	533	205.8	231.7
	Week 12	MND-2119 2 g群	143	232.2	97.7	69	169.0	213.0	275.0	656	216.1	248.4
		MND-2119 4 g群	136	212.3	75.7	81	165.0	200.0	256.5	492	199.4	225.1
		エパデール1.8 g群	143	227.8	84.9	76	169.0	216.0	268.0	593	213.7	241.8
		エパデール2.7 g群	140	234.3	104.1	69	172.0	208.0	259.5	779	216.9	251.7
	終了時	MND-2119 2 g群	145	227.9	76.3	86	173.5	210.5	278.5	470	215.4	240.5
		MND-2119 4 g群	145	209.9	68.6	92	161.5	196.5	235.5	428	198.6	221.1
		エパデール1.8 g群	145	225.2	73.4	71	176.0	215.5	264.0	497	213.2	237.3
		エパデール2.7 g群	145	226.6	82.2	91	167.5	208.0	267.5	518	213.2	240.1

表 2.7.6.4-11 血清 TG および血清 TG 変化率の要約統計量（続き）

解析対象：FAS

血清TG	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
変化率(%)	Week 2	MND-2119 2 g群	145	-8.00	34.53	-65.3	-24.90	-12.33	5.84	314.5	-13.67	-2.33
		MND-2119 4 g群	144	-14.13	28.91	-60.2	-27.80	-17.34	-5.99	218.4	-18.89	-9.36
		エパデール1.8 g群	145	-3.52	40.71	-62.3	-21.13	-9.81	3.85	373.7	-10.21	3.16
		エパデール2.7 g群	145	-10.54	32.40	-74.1	-29.21	-12.86	0.46	192.7	-15.86	-5.22
	Week 4	MND-2119 2 g群	145	-11.71	24.72	-68.1	-24.54	-11.91	0.41	77.9	-15.77	-7.66
		MND-2119 4 g群	142	-16.89	22.02	-64.7	-30.85	-16.75	-5.87	53.7	-20.54	-13.23
		エパデール1.8 g群	144	-6.66	35.53	-55.6	-24.46	-12.08	4.87	255.9	-12.51	-0.80
		エパデール2.7 g群	143	-15.91	21.16	-64.5	-28.25	-16.98	-2.90	68.2	-19.41	-12.41
	Week 8	MND-2119 2 g群	143	-9.78	27.21	-68.5	-24.10	-13.25	1.90	106.2	-14.28	-5.28
		MND-2119 4 g群	139	-20.25	22.87	-58.7	-36.04	-23.01	-7.55	46.4	-24.09	-16.41
		エパデール1.8 g群	143	-10.47	26.80	-59.4	-28.69	-13.63	5.17	119.0	-14.90	-6.04
		エパデール2.7 g群	140	-9.53	47.66	-62.5	-27.88	-14.47	-2.51	482.0	-17.50	-1.57
	Week 10	MND-2119 2 g群	143	-11.32	25.12	-64.9	-29.41	-12.12	6.65	83.2	-15.48	-7.17
		MND-2119 4 g群	137	-18.27	23.09	-62.2	-32.58	-20.65	-5.78	82.1	-22.18	-14.37
		エパデール1.8 g群	143	-11.15	26.35	-60.0	-31.51	-13.17	-0.56	117.4	-15.51	-6.80
		エパデール2.7 g群	143	-12.50	22.33	-62.0	-25.91	-15.09	1.96	50.3	-16.19	-8.81
	Week 12	MND-2119 2 g群	143	-8.89	29.93	-70.3	-29.32	-10.87	5.71	90.3	-13.84	-3.94
		MND-2119 4 g群	136	-14.55	25.00	-63.2	-31.98	-16.98	-0.56	77.5	-18.79	-10.31
		エパデール1.8 g群	143	-8.09	31.66	-65.7	-25.94	-12.55	2.87	208.4	-13.32	-2.86
		エパデール2.7 g群	140	-5.46	46.33	-65.6	-26.56	-11.21	4.97	428.7	-13.21	2.28
	終了時	MND-2119 2 g群	145	-10.09	22.34	-64.7	-25.19	-9.20	0.84	39.0	-13.76	-6.42
		MND-2119 4 g群	145	-15.51	20.60	-59.7	-30.85	-16.98	-2.95	46.4	-18.89	-12.13
		エパデール1.8 g群	145	-9.30	24.70	-55.4	-24.43	-12.19	-0.45	144.4	-13.36	-5.25
		エパデール2.7 g群	145	-8.80	28.19	-57.7	-22.25	-13.48	0.64	208.8	-13.43	-4.18

Source：資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-4

2.7.6.4.2.2.1.4 血清 TG 変化率の Hodges-Lehmann 推定

2.7.6.4.2.2.1.4.1 MND-2119 2 g 群とエパデール 1.8 g 群の比較

FAS において、MND-2119 2 g 群とエパデール 1.8 g 群について、終了時における血清 TG 変化率の Hodges-Lehmann 推定を行った。

MND-2119 2 g 群およびエパデール 1.8 g 群の終了時における血清 TG 変化率（中央値）は、それぞれ−9.20%および−12.19%であり、差の Hodges-Lehmann 推定値［両側 95%信頼区間］は 0.87%［−4.11%、5.57%］であった。

2.7.6.4.2.2.1.4.2 MND-2119 2 g 群と MND-2119 4 g 群の比較

FAS において、MND-2119 2 g 群と MND-2119 4 g 群について、終了時における血清 TG 変化率の Hodges-Lehmann 推定を行った。

MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群の終了時における血清 TG 変化率（中央値）は、それぞれ−9.20%および−16.98%であり、差の Hodges-Lehmann 推定値［両側 95%信頼区間］は −6.16%［−11.27%、−1.18%］であった（Wilcoxon 2 標本検定、p=0.016）。

2.7.6.4.2.2.2 副次エンドポイント

2.7.6.4.2.2.2.1 終了時における投与前値からの血清 TC 変化率

2.7.6.4.2.2.2.1.1 MND-2119 2 g 群とエパデール 1.8 g 群の比較

FAS において終了時における投与前値からの血清 TC 変化率について共分散分析を行い、群間比較を行った結果を表 2.7.6.4-12 に示した。

共分散分析に基づいた血清 TC 変化率の調整済み平均値［両側 95%信頼区間］は、MND-2119 2 g 群およびエパデール 1.8 g 群で、それぞれ−4.35%［−5.44%，−3.27%］および−4.16%［−5.24%，−3.07%］であり、その群間差［両側 95%信頼区間］は−0.20%［−1.73%，1.34%］であった。

表 2.7.6.4-12 血清 TC 変化率（終了時）の共分散分析
（MND-2119 2 g 群およびエパデール 1.8 g 群）

解析対象：FAS
投与群：MND-2119 2 g群、エパデール1.8 g群

血清TC	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与前 (mg/dL)	MND-2119 2 g群	145	238.9	37.4	154	217.7	237.3	259.7	396
	エパデール1.8 g群	145	240.2	38.2	145	212.7	239.3	263.3	358
終了時 (mg/dL)	MND-2119 2 g群	145	227.7	33.5	154	208.0	225.5	245.5	343
	エパデール1.8 g群	145	229.4	35.7	144	209.0	229.0	252.5	338
変化率(%) (終了時)	MND-2119 2 g群	145	-4.32	6.93	-20.4	-8.39	-4.76	-0.54	32.1
	エパデール1.8 g群	145	-4.19	6.91	-19.3	-8.01	-4.56	-0.70	26.2

共分散分析								
血清TC 変化率 (%) (終了時)	投与群	調整済み平均値[a]	標準誤差	両側95% 信頼区間		群間差[b]	両側95% 信頼区間	
				下限	上限		下限	上限
	MND-2119 2 g群	-4.35	0.55	-5.44	-3.27	-0.20	-1.73	1.34
	エパデール1.8 g群	-4.16	0.55	-5.24	-3.07			

a：血清TC(投与前)で調整した平均値
b：MND-2119 2 g群 - エパデール1.8 g群
Source：資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-5

2.7.6.4.2.2.2.1.2 MND-2119 2 g 群と MND-2119 4 g 群の比較

FAS において終了時における投与前値からの血清 TC 変化率について共分散分析を行い、群間比較を行った結果を表 2.7.6.4-13 に示した。

共分散分析に基づいた血清 TC 変化率の調整済み平均値［両側 95%信頼区間］は、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群で、それぞれ−4.34%［−5.50%，−3.17%］および−7.21%［−8.37%，−6.04%］であり、その群間差［両側 95%信頼区間］は−2.87%［−4.51%，−1.23%］であった。

表 2.7.6.4-13 血清 TC 変化率（終了時）の共分散分析
（MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群）

解析対象：FAS
投与群：MND-2119 2 g群、MND-2119 4 g群

血清TC	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与前 (mg/dL)	MND-2119 2 g群	145	238.9	37.4	154	217.7	237.3	259.7	396
	MND-2119 4 g群	145	239.5	33.9	161	222.7	234.3	257.0	335
終了時 (mg/dL)	MND-2119 2 g群	145	227.7	33.5	154	208.0	225.5	245.5	343
	MND-2119 4 g群	145	221.8	33.9	160	197.5	216.5	240.5	348
変化率(%) (終了時)	MND-2119 2 g群	145	-4.32	6.93	-20.4	-8.39	-4.76	-0.54	32.1
	MND-2119 4 g群	145	-7.22	7.70	-29.2	-12.19	-7.66	-2.52	21.7

		共分散分析						
血清TC 変化率 (%) (終了時)	投与群	調整済み平均値[a]	標準誤差	両側95% 信頼区間		群間差[b]	両側95% 信頼区間	
				下限	上限		下限	上限
	MND-2119 2 g群	-4.34	0.59	-5.50	-3.17	-2.87	-4.51	-1.23
	MND-2119 4 g群	-7.21	0.59	-8.37	-6.04			

a：血清TC(投与前)で調整した平均値
b：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群
Source：資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-6

2.7.6.4.2.2.2.2 終了時における投与前値からの血清 LDL-C（直接法）変化率

2.7.6.4.2.2.2.2.1 MND-2119 2 g 群とエパデール 1.8 g 群の比較

FAS において終了時における投与前値からの血清 LDL-C（直接法）変化率について共分散分析を行い、群間比較を行った結果を表 2.7.6.4-14 に示した。

共分散分析に基づいた血清 LDL-C（直接法）変化率の調整済み平均値［両側 95%信頼区間］は、MND-2119 2 g 群およびエパデール 1.8 g 群で、それぞれ−3.31%［−5.00%，−1.62%］および−3.28%［−4.96%，−1.59%］であり、その群間差［両側 95%信頼区間］は−0.03%［−2.42%，2.35%］であった。

表 2.7.6.4-14 血清 LDL-C（直接法）変化率（終了時）の共分散分析
（MND-2119 2 g 群およびエパデール 1.8 g 群）

解析対象：FAS
投与群：MND-2119 2 g群、エパデール1.8 g群

血清LDL-C(直接法)	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与前 (mg/dL)	MND-2119 2 g群	145	148.8	34.7	72	130.3	145.7	166.7	287
	エパデール1.8 g群	145	150.6	34.2	62	127.7	151.3	166.7	260
終了時 (mg/dL)	MND-2119 2 g群	145	142.7	30.6	66	122.0	143.5	160.0	242
	エパデール1.8 g群	145	144.5	31.5	58	125.5	141.0	162.0	237
変化率(%) (終了時)	MND-2119 2 g群	145	-3.22	11.11	-26.1	-9.82	-4.02	3.36	51.4
	エパデール1.8 g群	145	-3.37	10.57	-36.1	-10.29	-4.59	1.80	48.2

	共分散分析							
血清LDL-C(直接法) 変化率 (%) (終了時)	投与群	調整済み平均値[a]	標準誤差	両側95% 信頼区間		群間差[b]	両側95% 信頼区間	
				下限	上限		下限	上限
	MND-2119 2 g群	-3.31	0.86	-5.00	-1.62	-0.03	-2.42	2.35
	エパデール1.8 g群	-3.28	0.86	-4.96	-1.59			

a：血清LDL-C(直接法)(投与前)で調整した平均値
b：MND-2119 2 g群 - エパデール1.8 g群
Source：資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-7

2.7.6.4.2.2.2.2.2 MND-2119 2 g 群と MND-2119 4 g 群の比較

FAS において終了時における投与前値からの血清 LDL-C（直接法）変化率について共分散分析を行い、群間比較を行った結果を表 2.7.6.4-15 に示した。

共分散分析に基づいた血清 LDL-C（直接法）変化率の調整済み平均値［両側 95%信頼区間］は、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群で、それぞれ−3.28%［−5.04%，−1.52%］および−6.17%［−7.93%，−4.41%］であり、その群間差［両側 95%信頼区間］は−2.89%［−5.38%，−0.41%］であった。

表 2.7.6.4-15 血清 LDL-C（直接法）変化率（終了時）の共分散分析
（MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群）

解析対象：FAS
投与群：MND-2119 2 g群、MND-2119 4 g群

血清LDL-C(直接法)	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与前 (mg/dL)	MND-2119 2 g群	145	148.8	34.7	72	130.3	145.7	166.7	287
	MND-2119 4 g群	145	150.0	32.3	89	131.3	146.7	168.0	242
終了時 (mg/dL)	MND-2119 2 g群	145	142.7	30.6	66	122.0	143.5	160.0	242
	MND-2119 4 g群	145	139.9	31.0	78	120.0	138.0	158.5	234
変化率(%) (終了時)	MND-2119 2 g群	145	-3.22	11.11	-26.1	-9.82	-4.02	3.36	51.4
	MND-2119 4 g群	145	-6.23	11.25	-36.1	-13.28	-6.57	-0.44	29.6

	共分散分析							
血清LDL-C(直接法) 変化率 (%) (終了時)	投与群	調整済み平均値[a]	標準誤差	両側95% 信頼区間		群間差[b]	両側95% 信頼区間	
				下限	上限		下限	上限
	MND-2119 2 g群	-3.28	0.89	-5.04	-1.52	-2.89	-5.38	-0.41
	MND-2119 4 g群	-6.17	0.89	-7.93	-4.41			

a：血清LDL-C(直接法)(投与前)で調整した平均値
b：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群
Source：資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-8

2.7.6.4.2.2.3 終了時における投与前値からの血清 HDL-C 変化率

2.7.6.4.2.2.3.1 MND-2119 2 g 群とエパデール 1.8 g 群の比較

FAS において終了時における投与前値からの血清 HDL-C 変化率について共分散分析を行い、群間比較を行った結果を表 2.7.6.4-16 に示した。

共分散分析に基づいた血清 HDL-C 変化率の調整済み平均値［両側 95%信頼区間］は、MND-2119 2 g 群およびエパデール 1.8 g 群で、それぞれ−2.59%［−3.96%，−1.22%］および−3.66%［−5.03%，−2.28%］であり、その群間差［両側 95%信頼区間］は 1.06%［−0.88%，3.01%］であった。

表 2.7.6.4-16 血清 HDL-C 変化率（終了時）の共分散分析
（MND-2119 2 g 群およびエパデール 1.8 g 群）

解析対象：FAS
投与群：MND-2119 2 g群、エパデール1.8 g群

血清HDL-C	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与前 (mg/dL)	MND-2119 2 g群	145	46.8	9.7	28	39.7	46.0	52.0	77
	エパデール1.8 g群	145	48.0	9.6	29	41.3	46.7	53.7	76
終了時 (mg/dL)	MND-2119 2 g群	145	45.5	9.7	25	39.0	44.5	52.0	74
	エパデール1.8 g群	145	46.3	10.3	28	39.0	45.5	51.0	88
変化率(%) (終了時)	MND-2119 2 g群	145	-2.56	8.37	-22.0	-8.12	-3.06	2.07	23.8
	エパデール1.8 g群	145	-3.69	8.41	-24.1	-9.24	-4.85	0.57	27.1

		共分散分析						
血清HDL-C 変化率 (%) (終了時)	投与群	調整済み平均値[a]	標準誤差	両側95% 信頼区間		群間差[b]	両側95% 信頼区間	
				下限	上限		下限	上限
	MND-2119 2 g群	-2.59	0.70	-3.96	-1.22	1.06	-0.88	3.01
	エパデール1.8 g群	-3.66	0.70	-5.03	-2.28			

a：血清HDL-C(投与前)で調整した平均値
b：MND-2119 2 g群 - エパデール1.8 g群
Source：資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-11

2.7.6.4.2.2.2.3.2 MND-2119 2 g 群と MND-2119 4 g 群の比較

FAS において終了時における投与前値からの血清 HDL-C 変化率について共分散分析を行い、群間比較を行った結果を表 2.7.6.4-17 に示した。

共分散分析に基づいた血清 HDL-C 変化率の調整済み平均値［両側 95%信頼区間］は、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群で、それぞれ−2.61%［−4.01%，−1.22%］および−6.06%［−7.45%，−4.67%］であり、その群間差［両側 95%信頼区間］は−3.44%［−5.42%，−1.47%］であった。

表 2.7.6.4-17 血清 HDL-C 変化率（終了時）の共分散分析
（MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群）

解析対象：FAS
投与群：MND-2119 2 g群、MND-2119 4 g群

血清HDL-C	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与前 (mg/dL)	MND-2119 2 g群	145	46.8	9.7	28	39.7	46.0	52.0	77
	MND-2119 4 g群	145	48.5	8.7	32	42.3	47.0	53.3	76
終了時 (mg/dL)	MND-2119 2 g群	145	45.5	9.7	25	39.0	44.5	52.0	74
	MND-2119 4 g群	145	45.5	9.2	31	39.0	44.0	51.5	74
変化率(%) (終了時)	MND-2119 2 g群	145	-2.56	8.37	-22.0	-8.12	-3.06	2.07	23.8
	MND-2119 4 g群	145	-6.11	8.65	-20.7	-12.17	-7.32	-1.75	29.6

共分散分析								
血清HDL-C 変化率 (%) (終了時)	投与群	調整済み平均値[a]	標準誤差	両側95% 信頼区間		群間差[b]	両側95% 信頼区間	
				下限	上限		下限	上限
	MND-2119 2 g群	-2.61	0.71	-4.01	-1.22	-3.44	-5.42	-1.47
	MND-2119 4 g群	-6.06	0.71	-7.45	-4.67			

a：血清HDL-C(投与前)で調整した平均値
b：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群
Source：資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-12

2.7.6.4.2.2.2.4 終了時における投与前値からの血清 non HDL-C 変化率

2.7.6.4.2.2.2.4.1 MND-2119 2 g 群とエパデール 1.8 g 群の比較

FAS において終了時における投与前値からの血清 non HDL-C 変化率について共分散分析を行い、群間比較を行った結果を表 2.7.6.4-18 に示した。

共分散分析に基づいた血清 non HDL-C 変化率の調整済み平均値［両側 95%信頼区間］は、MND-2119 2 g 群およびエパデール 1.8 g 群で、それぞれ−4.69%［−6.04%，−3.35%］および−4.25%［−5.60%，−2.90%］であり、その群間差［両側 95%信頼区間］は−0.45%［−2.35%，1.46%］であった。

表 2.7.6.4-18 血清 non HDL-C 変化率（終了時）の共分散分析
（MND-2119 2 g 群およびエパデール 1.8 g 群）

解析対象：FAS
投与群：MND-2119 2 g群、エパデール1.8 g群

血清non HDL-C	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与前 (mg/dL)	MND-2119 2 g群	145	192.1	36.0	107	170.0	188.7	211.3	326
	エパデール1.8 g群	145	192.1	37.1	91	166.7	191.3	212.3	315
終了時 (mg/dL)	MND-2119 2 g群	145	182.2	32.7	91	163.5	181.0	200.0	293
	エパデール1.8 g群	145	183.1	34.6	90	160.0	180.0	202.5	308
変化率(%) (終了時)	MND-2119 2 g群	145	-4.69	8.75	-21.0	-10.10	-5.11	0.27	53.2
	エパデール1.8 g群	145	-4.25	8.32	-23.0	-9.57	-4.52	0.07	34.3

	共分散分析							
血清non HDL-C 変化率 (%) (終了時)	投与群	調整済み平均値[a]	標準誤差	両側95% 信頼区間		群間差[b]	両側95% 信頼区間	
				下限	上限		下限	上限
	MND-2119 2 g群	-4.69	0.68	-6.04	-3.35	-0.45	-2.35	1.46
	エパデール1.8 g群	-4.25	0.68	-5.60	-2.90			

a： 血清non HDL-C(投与前)で調整した平均値
b：MND-2119 2 g群 - エパデール1.8 g群
Source：資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-13

2.7.6.4.2.2.2.4.2 MND-2119 2 g 群と MND-2119 4 g 群の比較

FAS において終了時における投与前値からの血清 non HDL-C 変化率について共分散分析を行い、群間比較を行った結果を表 2.7.6.4-19 に示した。

共分散分析に基づいた血清 non HDL-C 変化率の調整済み平均値［両側 95%信頼区間］は、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群で、それぞれ−4.66%［−6.09%，−3.22%］および−7.42%［−8.86%，−5.99%］であり、その群間差［両側 95%信頼区間］は−2.76%［−4.79%，−0.74%］であった。なお、MND-2119 4 g 群において MND-2119 2 g 群との間に統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、p=0.008）。

表 2.7.6.4-19 血清 non HDL-C 変化率（終了時）の共分散分析
（MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群）

解析対象：FAS
投与群：MND-2119 2 g群、MND-2119 4 g群

血清non HDL-C	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与前 (mg/dL)	MND-2119 2 g群	145	192.1	36.0	107	170.0	188.7	211.3	326
	MND-2119 4 g群	145	191.0	31.9	114	171.3	187.7	208.7	277
終了時 (mg/dL)	MND-2119 2 g群	145	182.2	32.7	91	163.5	181.0	200.0	293
	MND-2119 4 g群	145	176.2	31.1	119	156.5	174.0	192.0	289
変化率(%) (終了時)	MND-2119 2 g群	145	-4.69	8.75	-21.0	-10.10	-5.11	0.27	53.2
	MND-2119 4 g群	145	-7.39	9.31	-31.5	-13.48	-8.30	-2.02	32.6

		共分散分析								
血清non HDL-C 変化率 (%) (終了時)	投与群	調整済み平均値[a]	標準誤差	両側95% 信頼区間		群間差[b]	両側95% 信頼区間		検定	
				下限	上限		下限	上限	t値	p値
	MND-2119 2 g群	-4.66	0.73	-6.09	-3.22	-2.76	-4.79	-0.74	-2.68	p=0.008
	MND-2119 4 g群	-7.42	0.73	-8.86	-5.99					

a： 血清non HDL-C(投与前)で調整した平均値
b：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群
Source：資料番号 5.3.5.1.2 表 11.4-14

2.7.6.4.2.2.3 その他のエンドポイント

2.7.6.4.2.2.3.1 終了時における Visit 4（Week 0）からの apoAI、apoB、apoB/apoAI 比、apoCIII、RLP-C、CRP、hs-CRP 変化率

FAS における終了時の apoAI、apoB、apoB/apoAI 比、apoCIII、RLP-C、CRP、hs-CRP の測定値および変化率の要約統計量を表 2.7.6.4-20 に示した。

apoAI、apoB、apoB/apoAI 比、apoCIII、RLP-C、CRP、hs-CRP 変化率について、MND-2119 2 g 群とエパデール 1.8 g 群の比較、MND-2119 2 g 群と MND-2119 4 g 群の比較を行った。

apoAI の変化率において、MND-2119 2 g 群と MND-2119 4 g 群の間に有意差が認められたものの（2 標本 t 検定、p=0.028）、その他は認められなかった。

表 2.7.6.4-20 apoAI、apoB、apoB/apoAI 比、apoCIII、RLP-C、CRP、hs-CRP の測定値および変化率の要約統計量

解析対象：FAS

項目	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間		MND-2119 2 g群との比較 (2標本t検定)	MND-2119 4 g群との比較 (2標本t検定)
											下限	上限		
apoAI (mg/dL)	Week 0	MND-2119 2 g群	145	132.1	18.2	85	119.0	130.0	145.0	195	129.1	135.1		
		MND-2119 4 g群	145	134.1	17.4	89	122.0	131.0	145.0	186	131.2	136.9		
		エパデール1.8 g群	145	133.4	17.5	98	121.0	132.0	143.0	184	130.5	136.3		
		エパデール2.7 g群	145	131.7	19.1	91	119.0	130.0	140.0	208	128.6	134.8		
	終了時	MND-2119 2 g群	145	131.7	18.4	82	120.0	130.0	141.0	186	128.7	134.8		
		MND-2119 4 g群	140	130.3	16.7	100	117.5	127.5	140.5	186	127.5	133.1		
		エパデール1.8 g群	145	132.6	18.5	97	120.0	133.0	141.0	196	129.6	135.6		
		エパデール2.7 g群	143	130.3	18.3	92	118.0	128.0	141.0	194	127.3	133.4		
apoAI 変化率 (%)	終了時	MND-2119 2 g群	145	0.16	9.57	-27.2	-5.15	-1.50	4.55	31.6	-1.41	1.73		
		MND-2119 4 g群	140	-2.28	9.05	-22.5	-8.13	-2.80	1.70	41.6	-3.79	-0.77	p=0.028	
		エパデール1.8 g群	145	-0.39	8.08	-22.0	-5.74	-0.83	3.90	36.0	-1.72	0.93	p=0.593	
		エパデール2.7 g群	143	-0.51	8.87	-32.4	-5.65	-0.83	3.45	34.3	-1.97	0.96		p=0.097
apoB (mg/dL)	Week 0	MND-2119 2 g群	145	112.0	17.8	55	102.0	112.0	122.0	162	109.1	115.0		
		MND-2119 4 g群	145	111.1	16.5	70	100.0	111.0	121.0	160	108.4	113.8		
		エパデール1.8 g群	145	112.0	18.4	64	100.0	111.0	122.0	172	108.9	115.0		
		エパデール2.7 g群	145	112.2	16.2	70	103.0	113.0	122.0	148	109.5	114.8		
	終了時	MND-2119 2 g群	145	107.6	16.4	41	98.0	107.0	118.0	160	104.9	110.3		
		MND-2119 4 g群	140	106.0	15.6	73	94.5	105.0	115.0	153	103.4	108.6		
		エパデール1.8 g群	145	108.8	18.1	58	97.0	108.0	120.0	179	105.8	111.8		
		エパデール2.7 g群	143	108.1	15.9	72	95.0	108.0	118.0	148	105.4	110.7		
apoB 変化率 (%)	終了時	MND-2119 2 g群	145	-3.41	10.13	-33.5	-9.09	-4.17	2.68	31.1	-5.07	-1.74		
		MND-2119 4 g群	140	-3.78	10.43	-26.2	-10.04	-5.26	2.48	42.1	-5.52	-2.04	p=0.759	
		エパデール1.8 g群	145	-2.50	9.04	-33.6	-8.67	-2.99	3.23	29.5	-3.98	-1.01	p=0.420	
		エパデール2.7 g群	143	-3.23	9.64	-25.9	-8.66	-3.60	1.72	32.0	-4.82	-1.63		p=0.644
apoB /apoAI比	Week 0	MND-2119 2 g群	145	0.862	0.171	0.43	0.763	0.847	0.960	1.47	0.834	0.890		
		MND-2119 4 g群	145	0.838	0.142	0.44	0.743	0.818	0.945	1.19	0.815	0.862		
		エパデール1.8 g群	145	0.854	0.182	0.44	0.739	0.840	0.945	1.65	0.824	0.884		
		エパデール2.7 g群	145	0.868	0.174	0.44	0.750	0.854	0.971	1.45	0.840	0.897		
	終了時	MND-2119 2 g群	145	0.833	0.171	0.30	0.729	0.813	0.935	1.50	0.805	0.861		
		MND-2119 4 g群	140	0.824	0.145	0.47	0.720	0.822	0.924	1.23	0.800	0.849		
		エパデール1.8 g群	145	0.835	0.178	0.34	0.739	0.824	0.935	1.67	0.806	0.865		
		エパデール2.7 g群	143	0.844	0.164	0.43	0.731	0.845	0.956	1.27	0.817	0.871		
apoB /apoAI比 変化率 (%)	終了時	MND-2119 2 g群	145	-2.96	11.67	-41.2	-9.21	-3.17	4.62	42.6	-4.87	-1.04		
		MND-2119 4 g群	140	-1.12	10.80	-29.6	-8.07	-1.97	3.68	31.7	-2.92	0.69	p=0.169	
		エパデール1.8 g群	145	-1.65	10.63	-32.4	-8.88	-0.60	4.23	45.5	-3.40	0.09	p=0.321	
		エパデール2.7 g群	143	-2.22	11.55	-28.3	-9.10	-2.52	2.61	82.6	-4.13	-0.31		p=0.406
apoCIII (mg/dL)	Week 0	MND-2119 2 g群	145	17.24	4.70	6.6	14.10	16.60	18.80	36.6	16.47	18.01		
		MND-2119 4 g群	145	17.92	5.27	8.9	14.70	17.40	20.60	34.5	17.06	18.78		
		エパデール1.8 g群	145	17.44	4.55	7.0	15.20	16.70	18.40	34.9	16.69	18.19		
		エパデール2.7 g群	145	17.12	4.26	8.9	14.30	16.80	18.30	33.3	16.42	17.82		
	終了時	MND-2119 2 g群	145	16.58	5.08	7.2	13.70	16.00	18.30	42.4	15.75	17.42		
		MND-2119 4 g群	140	16.54	4.79	7.8	13.60	16.00	17.80	34.6	15.74	17.34		
		エパデール1.8 g群	145	16.75	4.67	7.6	14.00	16.20	18.20	34.1	15.99	17.52		
		エパデール2.7 g群	143	16.39	4.56	8.4	13.60	15.50	17.90	31.7	15.63	17.14		
apoCIII 変化率 (%)	終了時	MND-2119 2 g群	145	-0.86	33.42	-47.5	-19.05	-4.11	7.09	290.9	-6.34	4.63		
		MND-2119 4 g群	140	-5.48	23.10	-43.6	-19.27	-7.35	4.70	134.8	-9.34	-1.62	p=0.177	
		エパデール1.8 g群	145	-2.01	21.83	-50.0	-16.55	-2.23	8.93	95.1	-5.59	1.57	p=0.728	
		エパデール2.7 g群	143	-2.34	22.07	-66.9	-14.45	-5.86	7.46	84.1	-5.99	1.31		p=0.244

表 2.7.6.4-20 apoAI、apoB、apoB/apoAI 比、apoCIII、RLP-C、CRP、hs-CRP の測定値および変化率の要約統計量（続き）

解析対象：FAS

項目	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間		MND-2119 2 g群との比較 (2標本t検定)	MND-2119 4 g群との比較 (2標本t検定)
											下限	上限		
RLP-C (mg/dL)	Week 0	MND-2119 2 g群	145	15.79	8.31	3.9	10.40	14.00	18.30	63.8	14.42	17.15		
		MND-2119 4 g群	145	15.07	7.98	4.6	9.80	13.90	17.90	63.3	13.76	16.38		
		エパデール1.8 g群	145	15.37	7.38	4.6	10.70	13.60	18.60	50.7	14.16	16.58		
		エパデール2.7 g群	145	14.80	6.62	4.5	10.40	13.60	17.70	47.2	13.72	15.89		
	終了時	MND-2119 2 g群	145	12.23	6.48	2.5	8.10	10.70	15.00	43.8	11.16	13.29		
		MND-2119 4 g群	140	10.51	4.57	3.2	7.40	9.60	11.95	30.3	9.75	11.28		
		エパデール1.8 g群	145	12.29	7.58	3.0	8.10	10.70	14.40	74.7	11.04	13.53		
		エパデール2.7 g群	143	11.90	6.97	3.0	7.50	10.10	15.00	54.7	10.75	13.06		
RLP-C 変化率 (%)	終了時	MND-2119 2 g群	145	-15.37	43.70	-84.6	-40.00	-25.00	3.00	292.3	-22.54	-8.19		
		MND-2119 4 g群	140	-21.20	38.11	-81.0	-44.16	-29.79	-6.65	140.2	-27.57	-14.83	p=0.231	
		エパデール1.8 g群	145	-12.09	48.72	-73.9	-41.83	-21.53	0.00	239.5	-20.08	-4.09	p=0.547	
		エパデール2.7 g群	143	-12.71	72.03	-81.9	-39.10	-23.53	-1.40	742.4	-24.62	-0.80		p=0.218
CRP (mg/dL)	Week 0	MND-2119 2 g群	145	0.174	0.313	0.01	0.030	0.060	0.170	2.47	0.123	0.226		
		MND-2119 4 g群	145	0.168	0.578	0.01	0.030	0.060	0.140	6.32	0.073	0.262		
		エパデール1.8 g群	145	0.177	0.280	0.01	0.040	0.070	0.200	2.07	0.131	0.223		
		エパデール2.7 g群	145	0.214	0.463	0.01	0.030	0.070	0.200	3.27	0.138	0.290		
	終了時	MND-2119 2 g群	145	0.183	0.284	0.01	0.050	0.090	0.180	2.32	0.137	0.230		
		MND-2119 4 g群	140	0.138	0.172	0.01	0.040	0.070	0.190	1.15	0.109	0.167		
		エパデール1.8 g群	145	0.302	0.722	0.01	0.060	0.120	0.250	6.96	0.183	0.420		
		エパデール2.7 g群	143	0.248	0.688	0.01	0.050	0.100	0.210	7.03	0.134	0.361		
CRP 変化率 (%)	終了時	MND-2119 2 g群	145	93.29	262.55	-98.0	-14.29	25.00	80.00	2050.0	50.19	136.38		
		MND-2119 4 g群	140	96.67	268.33	-98.3	0.00	33.33	100.00	2100.0	51.83	141.51	p=0.914	
		エパデール1.8 g群	145	225.56	793.61	-94.1	-20.00	50.00	122.22	5466.7	95.29	355.83	p=0.058	
		エパデール2.7 g群	143	244.67	1350.88	-98.2	-16.67	33.33	100.00	11616.7	21.36	467.98		p=0.204
hs-CRP (mg/dL)	Week 0	MND-2119 2 g群	145	0.1215	0.1357	0.004	0.0340	0.0660	0.1520	0.500	0.0992	0.1438		
		MND-2119 4 g群	145	0.0965	0.1053	0.007	0.0300	0.0550	0.1200	0.500	0.0792	0.1138		
		エパデール1.8 g群	145	0.1267	0.1292	0.005	0.0370	0.0740	0.1750	0.500	0.1055	0.1479		
		エパデール2.7 g群	145	0.1229	0.1342	0.007	0.0340	0.0690	0.1760	0.500	0.1009	0.1449		
	終了時	MND-2119 2 g群	145	0.1284	0.1412	0.004	0.0360	0.0720	0.1510	0.500	0.1052	0.1515		
		MND-2119 4 g群	140	0.1068	0.1168	0.004	0.0300	0.0550	0.1525	0.500	0.0872	0.1263		
		エパデール1.8 g群	145	0.1518	0.1459	0.004	0.0440	0.0980	0.2040	0.500	0.1279	0.1758		
		エパデール2.7 g群	143	0.1278	0.1281	0.006	0.0390	0.0830	0.1760	0.500	0.1066	0.1490		
hs-CRP 変化率 (%)	終了時	MND-2119 2 g群	145	51.58	169.33	-93.0	-24.80	3.57	42.73	987.0	23.79	79.38		
		MND-2119 4 g群	140	56.17	203.04	-96.2	-25.67	9.40	60.49	1770.0	22.25	90.10	p=0.836	
		エパデール1.8 g群	145	85.56	266.58	-95.3	-25.00	18.75	93.06	1685.7	41.80	129.31	p=0.196	
		エパデール2.7 g群	143	72.47	251.54	-91.0	-25.00	12.94	65.00	1823.1	30.89	114.06		p=0.550

Source：資料番号 5.3.5.1.2 表 14.2.7.1.1 を改変

2.7.6.4.2.2.3.2 血漿中脂肪酸

2.7.6.4.2.2.3.2.1 EPA、AA、EPA/AA 比

FAS における終了時の血漿中脂肪酸の測定値および変化量の要約統計量を表 2.7.6.4-21 に示した。また、投与前 EPA/AA 比（0.2 未満 0.2 以上、0.3 未満 0.3 以上、0.4 未満 0.4 以上）別の EPA/AA 比の要約統計量を付表 2.7.6.4-5、付表 2.7.6.4-6 および付表 2.7.6.4-7 に示した。

血漿中脂肪酸（EPA、AA、EPA/AA 比）について、終了時における血漿中 EPA 濃度の変化量、血漿中 AA 濃度の変化量および血漿中 EPA/AA 比の変化率は、MND-2119 2 g 群とエパデール 1.8 g 群の間に大きな違いはなかった。MND-2119 4 g 群は MND-2119 2 g 群に比し、変化量または変化率が数値的に増加（EPA、EPA/AA 比）または減少（AA）していた。エパデー

ル 2.7 g 群も同様にエパデール 1.8 g 群に比し、変化量または変化率が数値的に増加（EPA、EPA/AA 比）または減少（AA）していた。

表 2.7.6.4-21 血漿中脂肪酸の測定値および変化量の要約統計量

解析対象：FAS

項目	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
EPA (μg/mL)	Week 0	MND-2119 2 g群	145	59.2	34.7	11	37.0	51.0	71.0	230	53.5	64.9
		MND-2119 4 g群	144	61.2	39.5	14	33.5	50.0	74.0	239	54.6	67.7
		エパデール1.8 g群	145	61.1	35.7	12	37.0	53.0	74.0	211	55.2	67.0
		エパデール2.7 g群	145	67.4	40.3	14	39.0	57.0	87.0	220	60.8	74.0
	終了時	MND-2119 2 g群	145	181.5	57.4	33	144.0	178.0	212.0	394	172.1	190.9
		MND-2119 4 g群	145	261.2	83.6	44	210.0	256.0	312.0	529	247.5	274.9
		エパデール1.8 g群	145	179.9	56.6	78	142.0	172.0	211.0	396	170.6	189.2
		エパデール2.7 g群	145	225.8	86.2	52	167.0	215.0	280.0	516	211.6	239.9
EPA変化量 (μg/mL)	終了時	MND-2119 2 g群	145	122.2	62.9	-145	92.0	122.0	153.0	340	111.9	132.6
		MND-2119 4 g群	144	200.1	81.7	-11	151.0	201.0	255.5	491	186.6	213.6
		エパデール1.8 g群	145	118.8	52.4	-11	84.0	115.0	144.0	341	110.2	127.4
		エパデール2.7 g群	145	158.4	85.4	-49	99.0	150.0	204.0	453	144.4	172.4
AA (μg/mL)	Week 0	MND-2119 2 g群	145	215.4	54.1	98	177.0	213.0	249.0	359	206.5	224.2
		MND-2119 4 g群	144	224.8	58.4	88	179.5	220.5	262.5	372	215.2	234.5
		エパデール1.8 g群	145	219.3	56.8	113	179.0	213.0	258.0	439	210.0	228.6
		エパデール2.7 g群	145	225.4	54.7	115	189.0	218.0	256.0	391	216.4	234.3
	終了時	MND-2119 2 g群	145	180.7	42.6	97	149.0	182.0	207.0	314	173.7	187.7
		MND-2119 4 g群	145	161.5	38.6	67	137.0	154.0	186.0	287	155.2	167.9
		エパデール1.8 g群	145	181.3	48.3	98	145.0	179.0	206.0	340	173.3	189.2
		エパデール2.7 g群	145	178.5	51.7	87	144.0	173.0	198.0	439	170.0	187.0
AA変化量 (μg/mL)	終了時	MND-2119 2 g群	145	-34.7	39.1	-159	-59.0	-34.0	-15.0	90	-41.1	-28.3
		MND-2119 4 g群	144	-62.9	41.1	-174	-87.0	-65.0	-35.0	67	-69.7	-56.2
		エパデール1.8 g群	145	-38.1	37.9	-159	-61.0	-34.0	-8.0	41	-44.3	-31.8
		エパデール2.7 g群	145	-46.9	42.1	-184	-66.0	-47.0	-25.0	119	-53.8	-40.0
EPA/AA比	Week 0	MND-2119 2 g群	145	0.284	0.169	0.08	0.160	0.230	0.350	0.99	0.256	0.312
		MND-2119 4 g群	144	0.277	0.168	0.07	0.160	0.220	0.330	1.06	0.250	0.305
		エパデール1.8 g群	145	0.286	0.166	0.07	0.180	0.250	0.330	1.03	0.259	0.313
		エパデール2.7 g群	145	0.305	0.177	0.06	0.160	0.270	0.400	1.06	0.276	0.334
	終了時	MND-2119 2 g群	145	1.045	0.371	0.20	0.790	0.990	1.260	1.99	0.984	1.106
		MND-2119 4 g群	145	1.697	0.674	0.30	1.270	1.610	2.020	4.80	1.586	1.807
		エパデール1.8 g群	145	1.038	0.357	0.37	0.790	1.010	1.210	2.65	0.979	1.097
		エパデール2.7 g群	145	1.363	0.646	0.19	0.920	1.260	1.630	4.50	1.257	1.469
EPA/AA比変化率 (%)	終了時	MND-2119 2 g群	145	364.81	269.46	-58.6	185.71	320.00	456.00	1655.6	320.58	409.04
		MND-2119 4 g群	144	685.37	467.57	20.9	357.02	602.17	869.39	2622.2	608.35	762.39
		エパデール1.8 g群	145	343.58	231.14	4.9	188.89	282.35	444.44	1500.0	305.64	381.53
		エパデール2.7 g群	145	471.59	362.71	-52.9	223.08	365.22	675.86	1716.7	412.05	531.12

Source：資料番号 5.3.5.1.2 表 14.4.1.1.1 を改変

2.7.6.4.2.2.3.2.2 EPA/AA 比の達成率

FAS における EPA/AA 比 0.75 以上の達成率、EPA/AA 比 1.0 以上の達成率および EPA/AA 比 1.2 以上の達成率を表 2.7.6.4-22、表 2.7.6.4-23 および表 2.7.6.4-24 に示した。また、EPA/AA 比 0.75 以上の達成率、EPA/AA 比 1.0 以上の達成率および EPA/AA 比 1.2 以上の達成

率を投与前 EPA/AA 比（0.2 未満 0.2 以上、0.3 未満 0.3 以上、0.4 未満 0.4 以上）別に集計した結果を付表 2.7.6.4-8、付表 2.7.6.4-9 および付表 2.7.6.4-10 に示した。

表 2.7.6.4-22 EPA/AA 比 0.75 以上の達成率

解析対象：FAS

項目	評価時期	投与群	EPA/AA比0.75以上達成							
			例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
						下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	Week 0	MND-2119 2 g群	145	5	3.4	1.1	7.9	-2.8	-7.2	0.9
		MND-2119 4 g群	144	1	0.7	0.0	3.8			
		エパデール1.8 g群	145	5	3.4	1.1	7.9			
		エパデール2.7 g群	145	4	2.8	0.8	6.9			
	Week 12	MND-2119 2 g群	143	113	79.0	71.4	85.4	15.8	8.1	23.7
		MND-2119 4 g群	136	129	94.9	89.7	97.9			
		エパデール1.8 g群	143	115	80.4	73.0	86.6			
		エパデール2.7 g群	140	121	86.4	79.6	91.6			
	終了時	MND-2119 2 g群	145	114	78.6	71.0	85.0	16.6	9.0	24.3
		MND-2119 4 g群	145	138	95.2	90.3	98.0			
		エパデール1.8 g群	145	116	80.0	72.6	86.2			
		エパデール2.7 g群	145	124	85.5	78.7	90.8			

a：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群

b：Newcombe法により算出した

Source：5.3.5.3.1 表 CP311 を改変

表 2.7.6.4-23 EPA/AA 比 1.0 以上の達成率

解析対象：FAS

項目	評価時期	投与群	EPA/AA比1.0以上達成							
			例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
						下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	Week 0	MND-2119 2 g群	145	0	0.0	0.0	2.5	0.7	-1.9	3.8
		MND-2119 4 g群	144	1	0.7	0.0	3.8			
		エパデール1.8 g群	145	1	0.7	0.0	3.8			
		エパデール2.7 g群	145	1	0.7	0.0	3.8			
	Week 12	MND-2119 2 g群	143	72	50.3	41.9	58.8	36.4	25.9	45.8
		MND-2119 4 g群	136	118	86.8	79.9	92.0			
		エパデール1.8 g群	143	76	53.1	44.6	61.5			
		エパデール2.7 g群	140	97	69.3	60.9	76.8			
	終了時	MND-2119 2 g群	145	72	49.7	41.3	58.1	36.6	26.2	45.8
		MND-2119 4 g群	145	125	86.2	79.5	91.4			
		エパデール1.8 g群	145	77	53.1	44.6	61.4			
		エパデール2.7 g群	145	99	68.3	60.0	75.7			

a：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群

b：Newcombe法により算出した

Source：5.3.5.3.1 表 CP313 を改変

表 2.7.6.4-24 EPA/AA 比 1.2 以上の達成率

解析対象：FAS

項目	評価時期	投与群	EPA/AA比1.2以上達成							
			例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
						下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	Week 0	MND-2119 2 g群	145	0	0.0	0.0	2.5	-	-	-
		MND-2119 4 g群	144	0	0.0	0.0	2.5			
		エパデール1.8 g群	145	0	0.0	0.0	2.5			
		エパデール2.7 g群	145	0	0.0	0.0	2.5			
	Week 12	MND-2119 2 g群	143	43	30.1	22.7	38.3	51.5	40.7	60.5
		MND-2119 4 g群	136	111	81.6	74.1	87.7			
		エパデール1.8 g群	143	38	26.6	19.5	34.6			
		エパデール2.7 g群	140	76	54.3	45.7	62.7			
	終了時	MND-2119 2 g群	145	43	29.7	22.4	37.8	51.7	41.1	60.5
		MND-2119 4 g群	145	118	81.4	74.1	87.4			
		エパデール1.8 g群	145	38	26.2	19.3	34.2			
		エパデール2.7 g群	145	77	53.1	44.6	61.4			

a：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群

b：Newcombe法により算出した

Source：5.3.5.3.1 表 CP315 を改変

2.7.6.4.2.3 安全性

2.7.6.4.2.3.1 治験薬の曝露状況

安全性解析対象集団における治験薬の服薬期間（平均値 ± 標準偏差）は、MND-2119 2 g 群、MND-2119 4 g 群、エパデール 1.8 g 群およびエパデール 2.7 g 群で、それぞれ 83.3 ± 5.5 日、81.3 ± 11.5 日、83.2 ± 6.9 日および 83.2 ± 6.5 日であった。また、最も多かった服薬期間は 71～84 日であり、71～84 日服薬した被験者の割合は、それぞれ 76.6%（111/145 例）、74.5%（108/145 例）、77.2%（112/145 例）および 75.2%（109/145 例）であった。

2.7.6.4.2.3.2 有害事象の簡潔な要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.4-25 に示した。

有害事象の発現率は、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群、エパデール 1.8 g 群およびエパデール 2.7 g 群（以下、同順）で、それぞれ 37.9%（55/145 例）および 33.8%（49/145 例）、42.8%（62/145 例）および 43.4%（63/145 例）であった。

副作用の発現率は、それぞれ 9.0%（13/145 例）および 10.3%（15/145 例）、7.6%（11/145 例）および 9.0%（13/145 例）であった。

死亡例は認められなかった。

死亡を除く重篤な有害事象の発現率は、それぞれ 0.0%（0/145 例）および 1.4%（2/145 例）、0.7%（1/145 例）および 0.7%（1/145 例）であった。

投与中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ 0.0%（0/145 例）および 2.1%（3/145 例）、0.7%（1/145 例）および 2.1%（3/145 例）であった。

重度の有害事象の発現率は、それぞれ 0.0%（0/145 例）および 1.4%（2/145 例）、0.0%（0/145 例）および 0.7%（1/145 例）であった。

出血関連有害事象の発現率は、それぞれ 4.1%（6/145 例）および 2.8%（4/145 例）、1.4%（2/145 例）および 3.4%（5/145 例）であった。

表 2.7.6.4-25 有害事象の簡潔な要約

解析対象：安全性解析対象集団

	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 表 12.2-1 を改変

2.7.6.4.2.3.3 比較的よくみられる有害事象

いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象および副作用の集計結果を、それぞれ表 2.7.6.4-26 および表 2.7.6.4-27 に示した。すべての有害事象および副作用の集計結果を、それぞれ付表 2.7.6.4-11 および付表 2.7.6.4-12 に示した。

いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象は上咽頭炎のみであり、その発現率は、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群、エパデール 1.8 g 群およびエパデール 2.7 g 群で、それぞれ 15.2%（22/145 例）および 6.2%（9/145 例）、14.5%（21/145 例）および 8.3%（12/145 例）であった。

いずれの群においても 5%以上に発現した副作用はなかった。

表 2.7.6.4-26 いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象の集計

解析対象：安全性解析対象集団

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.21.1

Source：資料番号 5.3.5.1.2 表 12.2-2

表 2.7.6.4-27 いずれかの群で 2%以上に発現した副作用の集計

解析対象：安全性解析対象集団

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.21.1

Source：資料番号 5.3.5.1.2 表 14.3.1.5.1(2)

2.7.6.4.2.3.4 死亡、その他の重篤な有害事象

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、MND-2119 4 g 群に 2 例（穿孔性虫垂炎および憩室穿孔、各 1 例）、エパデール 1.8 g 群に 1 例（結腸癌）、エパデール 2.7 g 群に 1 例（腎癌）認められ、MND-2119 2 g 群には認められなかった（表 2.7.6.4-28）。このうち副作用と判断された事象は、憩室穿孔のみであった。憩室穿孔は治験薬の投与 13 日目に発現し、投与中止に至ったものの、プロトンポンプ阻害剤投与等の処置により、発現から 37 日目に回復した。

表 2.7.6.4-28 重篤な有害事象発現例における全有害事象の一覧

解析対象：安全性解析対象集団

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
MND-2119 4 g群	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
				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
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.21.1

該当する被験者で発現した全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 5.3.5.1.2 表 12.3-1 を改変

以下に、重篤な有害事象の詳細を記載した。

（1） MND-2119 4 g 群

1） 穿孔性虫垂炎

被験者番号		2192
性別		女性
年齢		59 歳
当該被験者で発現した有害事象（PT） （*：重篤な有害事象）		穿孔性虫垂炎*
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症		なし
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤		プラバスタチン Na 錠 10 mg「サワイ」、酸化マグネシウム錠 330 mg「ヨシダ」、モーラステープ L 40 mg
経過	投与期開始 83 日目（重篤な有害事象発現日）	夜から嘔吐、下痢、腹痛が見られた。
	投与期開始 84 日目	上記症状を訴え規定外にて治験実施医療機関に来院。虫垂炎が疑われたため、ムコスタ錠 100 mg を 300 mg/日とクラビット錠 500 mg を 500 mg/日処方。院内にて点滴にてソルデム 3A 輸液 200 mL・セフトリアキソン Na 静注用 1 g「サワイ」を 2 g 投与した後帰宅した。
	投与期開始 87 日目（最終投与日）	症状が改善しないため、再度来院。検査のため他院を紹介した。他院にて、入院および腹腔鏡下切除術が実施された。
	最終投与 1 日後	他院より急性穿孔性虫垂炎（医師記載名）により入院および手術のため治験薬を休薬した旨の報告と術後の服用について問い合わせがあり、術後出血への影響等被験者の安全性を考慮し、治験薬の中止を判断した。
	最終投与 12 日後	他院を退院。
	最終投与 33 日後	治験の中止時検査実施。診察にて重篤な有害事象発現以前と変わらない日常生活を送れるまで回復したことを確認した。
治験責任医師の見解		急性穿孔性虫垂炎（医師記載名）と治験薬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考える。

2） 憩室穿孔

被験者番号	2248
性別	女性
年齢	74 歳
当該被験者で発現した有害事象（PT） （*：重篤な有害事象）	憩室穿孔*
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症	糖尿病、脂肪肝、慢性胃炎、逆流性食道炎
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	パリエット錠 10 mg、メバロチン錠 5

経過	投与期開始 13 日目 （最終投与日） （重篤な有害事象発現日）	朝食直後の治験薬服薬 10 分後に嘔吐し、食欲不振により昼食、夕食を摂取せず。また、それに伴い昼食後、夕食後の治験薬も服用せず。
	最終投与 1 日後	投与 2 週目（Visit 5）の規定検査を実施した。消化の良い食べ物を少しずつ食べるよう、また治験薬は無理のない範囲で服薬するよう、被験者に指導した以外、特に治療はしなかった。
	最終投与 3 日後	被験者が規定外来院した。前回来院以降、嘔吐はないものの食欲不振が続いており、みぞおちあたりが痛む状況であったとのこと。症状の訴えより、治験実施医療機関にて臨床検査、胸腹部レントゲン検査、腹部エコー検査を実施した。胸腹部レントゲン検査は異常なしであり、腹部エコーは腎のう胞の所見であった。臨床検査結果で白血球数が 12700/μL、CRP が 7.0 mg/dL であり炎症所見が見られたため、合併症である逆流性食道炎の増悪を疑い、最終投与 5 日後、胃内視鏡検査実施予定とした。補液を治験実施医療機関にて投与し、ガスモチン、マルファ配合内服液、六君子湯を処方した。 治験薬は投与期開始 13 日目の朝食以降未服薬とのこと。腹部症状が強いため、治験薬は回復するまで休薬するよう指示した。
	最終投与 5 日後	治験実施医療機関にて胃内視鏡検査、臨床検査を実施した。臨床検査では白血球が 10900/μL、CRP は 7.0 mg/dL であった。胃内視鏡検査にて、十二指腸までカメラを挿入し観察しているが、穿孔の所見は見られなかった。逆流性食道炎のグレードは M であり、胃ポリープはあるものの、臨床検査所見が示すような炎症反応は見られなかった。被験者は依然として食欲不振、みぞおちの痛みなどの体調不良が継続しており、治験中止したいとの申し出があった。被験者は一旦他院にてコンピュータ断層撮影（CT）施行のため帰宅した。 他院における CT の検査結果は「十二指腸に近接する肝門部に腸管外と思われる気体を複数認める。十二指腸周囲の脂肪織混濁や右前腎被膜の肥厚ないし近傍の液体貯留を伴っている。画像上は十二指腸穿孔を疑う。」との所見であった。治験実施医療機関で行った胃内視鏡検査にて、穿孔の所見は見られなかったことから、より下部の大腸憩室炎または大腸憩室の穿孔を疑うが、十二指腸穿孔も完全に否定できないため、他院に入院にて加療、精査が必要と判断した。 被験者には再度来院してもらい、入院加療が必要な旨説明し、治験実施医療機関からの紹介で即日他院入院となった。治験の中止時検査をその際に依頼したところ、疲労を理由に拒否されたため未実施となった。 他院に入院後、保存的治療（点滴、プロトンポンプインヒビター投与）が施行された。
	最終投与 15 日後	CT にて改善が認められたため、食事を開始した。
	最終投与 22 日後	他院を退院。他院の担当医師により、内視鏡検査は今後施行予定だが、画像診断からは十二指腸潰瘍穿孔を疑うとされた。 症状は落ち着いているがまだ通常の半分しか食事が摂れず、食後の喉の詰まり感があるとのことであった。 他院でオメプラゾールを処方されているが、本人の希望により治験実施医療機関にてパリエットを処方し、症状によりオメプラゾールと併用しながら治療していくこととした。

	最終投与 23 日後	他院の担当医師の所見を踏まえ、有害事象名（医師記載名）は、「穿孔性十二指腸潰瘍」または「大腸憩室炎」または「大腸憩室穿孔の疑い」とした。
	最終投与 36 日後	他院の診察を受けた後に治験実施医療機関を受診し、症状は消失したことを聴取した。他院の担当医師からは、他院での治療・観察は本日をもって終了とし、内視鏡検査等を含めた今後のフォローは治験実施医療機関にて受けるように指示があったとのことであった。臨床検査（外注）を実施し、病変部位の確認のため胃内視鏡検査を約 1 ヵ月後に、大腸内視鏡検査を約 2 ヵ月後に施行予定とした。
	最終投与 37 日後	臨床検査結果、CRP は 0.06 mg/dL まで低下しており、治験参加前の状態まで回復したことを確認した。
	最終投与 68 日後	治験実施医療機関にて胃内視鏡検査を施行したところ、十二指腸下行脚まで異常はなかった。胃ポリープを認めたため病理検査を実施したところ、異常所見は認められなかった。
	最終投与 90 日後	治験実施医療機関にて大腸内視鏡検査を施行した。大腸憩室が認められた。その他に異常はなかった。
治験責任医師の見解		上部内視鏡検査結果から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結果より大腸憩室が認められたことにより、有害事象名（医師記載名）は「大腸憩室穿孔」と判断した。 大腸憩室穿孔は、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考える。
治験依頼者（医学専門家）の見解		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により、大腸憩室穿孔と判断された。 治験薬成分が便と一緒に憩室へ入り込み、炎症や穿孔を起こした可能性は完全には否定できないと考える。

（2） エパデール 1.8 g 群

1） 結腸癌

被験者番号		1323
性別		男性
年齢		64 歳
当該被験者で発現した有害事象（PT） （*：重篤な有害事象）		結腸癌*、腸憩室
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症		大腸ポリープ（良性）
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤		メバロチン錠、アイミクス配合錠 HD、ザイロリック錠 100、ジゴキシン KY 錠 0.25、ビラノア錠 20 mg、モビプレップ配合内用剤、マグコロール P、キシロカインゼリー2%
経過	投与期開始 42 日目（重篤な有害事象発現日）	他院 A で健康診断実施。
	投与期開始 63 日目	健康診断の結果を確認。便潜血陽性。

	投与期開始 68 日目	健康診断の結果を受けて他院 A を受診。一週間後に大腸内視鏡検査実施予定となった。
	投与期開始 75 日目	他院 A にて大腸内視鏡検査を実施。上行結腸に 1 箇所ポリープあり切除。生検の結果、切除したポリープは上行結腸癌であり、病理診断は「tub2（中分化管状腺癌）、リンパ管侵襲：ly0、血管侵襲：v0」であった。分割切除のため断端の評価は難しく、最終投与 68 日後にフォローアップの大腸内視鏡検査を予定。
	投与期開始 84 日目（最終投与日）	治験薬最終投与。
	最終投与 1 日後	投与期 12 週目（Visit 9）の規定検査を実施。投与期終了。同日午後に他院 A を受診し、生検の結果がん細胞を認めたが、がん細胞は全て切除したため転移の可能性はなく治療も必要ないと担当医師から説明があった。
	最終投与 8 日後	他院 A の担当医師の所見を踏まえ、有害事象名（医師記載名）は、「上行結腸癌」とした。健康診断の便潜血は、上行結腸癌と関連があるものと判断した。
	最終投与 19 日後	後観察期 2 週目（Visit 10）の規定検査を実施。後観察期終了。被験者より以下を聴取した。 最終投与 68 日後よりも早い時期に再検査を実施してほしいという家族からの強い希望により、他院 A からの紹介状を持って最終投与 5 日後に他院 B を受診したが、検査の予約が取れず診察のみで終了。他院 C を紹介されたため、最終投与 21 日後に消化器内科を受診し、後日、造影剤入りの CT と大腸内視鏡検査を実施予定。
	最終投与 41 日後	他院 C にて腹部造影 CT を実施。
	最終投与 48 日後	他院 C にて大腸内視鏡検査を実施し生検施行。
	最終投与 56 日後	他院 C の消化器内科を受診。腹部造影 CT および大腸内視鏡検査の結果、転移や癌の残存は認めなかったと担当医師から説明があった。
治験責任医師の見解		癌の発生メカニズム的に治験薬投与開始後に発生したものとは考えられないため、本事象との因果関係はなしと判断する。

（3） エパデール 2.7 g 群

1） 腎癌

被験者番号		2445
性別		男性
年齢		44 歳
当該被験者で発現した有害事象（PT） （*：重篤な有害事象）		腎癌*
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症		腎結石、糖尿病、痛風、高血圧症、肝機能障害
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤		フェブリク錠、デベルザ、テネリア、メトグルコ
経過	投与期開始 12 日目（重篤な有害事象発現日）	人間ドックで左腎に腫瘍の疑いがあると指摘。

	投与期開始 52 日目	他院 A にて腹部エコーおよび造影 CT 検査を実施。
	投与期開始 64 日目	他院 A を受診。腹部エコーおよび造影 CT 検査の結果、左腎の腫瘍は悪性の可能性があると担当医師から説明があった。
	投与期開始 68 日目	投与期 10 週目（Visit 8）の規定検査を実施。腫瘍については、診断が確定するまで治験は継続で問題ないと治験責任医師が判断した。
	投与期開始 71 日目（最終投与日）	カンファレンスの結果、他院 A の担当医師から左腎の腫瘍は悪性の可能性が高く、全摘すべきと勧められ、治験責任医師が治験薬の投与中止を判断した。
	最終投与 7 日後	他院 A で被験者と担当医師で再考した結果、被験者の希望もあり、腫瘍の大きさから部分切除でも問題ないと判断され、他院 B にて治療を継続することとなった。
	最終投与 16 日後	他院 B を受診。採血、レントゲンの結果から、約 2 ヵ月後に左腎腫瘍の部分切除予定となった。
	最終投与 23 日後	後観察期 2 週目（Visit 10）の規定検査を実施。後観察期終了。
	最終投与 32 日後	他院 B にて造影 CT 検査実施。
	最終投与 35 日後	他院 B を受診。造影 CT 検査の結果、左腎の周りのリンパ節にも炎症があると担当医師から説明があった。リンパ節について精密検査のため、血液検査を行った。血液検査の結果、リンパ節の炎症は悪性の可能性は低いと判断された。 部分切除手術は 2 ヵ月後に、入院は手術前日から 1 週間程度を予定。
	最終投与 91 日後	腎腫瘍部分切除手術のため他院 B に入院。
	最終投与 92 日後	左 RAPN（ロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術）を施行。
	最終投与 95 日後	著変なく他院 B を退院。
	最終投与 112 日後	他院 B を受診。病理組織検査の結果、切除部位組織は悪性であるが腎周囲組織浸潤はなく、今後は定期的に CT 検査を行うと担当医師より説明があった。
治験責任医師の見解		治験薬投与から有害事象発現までの期間が短く、投与前から発現していたと考えられるため、有害事象との因果関係は関連なしと判断した。 被験者から聴取した最終投与 112 日後の状況より総合的に判断し、本事象の転帰は回復とした。

2.7.6.4.2.3.5 重要な有害事象

2.7.6.4.2.3.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.4-29 に示した。

投与中止に至った有害事象は、MND-2119 4 g 群に 3 例（鼻出血、穿孔性虫垂炎および憩室穿孔、各 1 例）、エパデール 1.8 g 群に 1 例（発疹および口腔粘膜剥脱）、エパデール 2.7 g 群に 3 例（外傷性難聴、糖尿病および腎癌、各 1 例）認められ、MND-2119 2 g 群には認められなかった。このうち、副作用と判断された事象は、MND-2119 4 g 群の鼻出血および憩室穿

孔、エパデール 1.8 g 群の発疹および口腔粘膜剥脱であり、重篤な有害事象である MND-2119 4 g 群の憩室穿孔以外、無処置で回復した。

表 2.7.6.4-29 治験薬の投与中止に至った有害事象発現例における全有害事象の一覧

解析対象：安全性解析対象集団

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
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
MND-2119 4 g群	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
				咳嗽(咳嗽)	12	19	否定できない	軽度	非重篤	不変	なし	回復
				アレルギー性鼻炎(アレルギー性鼻炎)	27	14	否定できる	中等度	非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	あり	回復
				慢性副鼻腔炎(慢性副鼻腔炎)	27	14	否定できる	中等度	非重篤	該当せず(治験薬投与終了後の発現)	あり	回復
エパデール 2.7 g群	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
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.21.1

該当する被験者で発現した全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 5.3.5.1.2 表 12.3-2 を改変

2.7.6.4.2.3.6 出血関連有害事象

MND-2119 の有効成分であるイコサペント酸エチルは抗血小板作用を有すことより、出血関連有害事象について分析した。MedDRA SMQ 名称「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）」に該当する有害事象を出血関連有害事象として検討した。出血関連有害事象の一覧を表 2.7.6.4-30 に示した。

出血関連有害事象の発現率は、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群、エパデール 1.8 g 群およびエパデール 2.7 g 群で、それぞれ 4.1%（6/145 例）および 2.8%（4/145 例）、1.4%（2/145 例）および 3.4%（5/145 例）であった。いずれかの群で 2 例以上認められた事象（MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群、エパデール 1.8 g 群およびエパデール 2.7 g 群における発現例数）は、鼻出血（2 例および 2 例、0 例および 0 例）、血尿（0 例および 0 例、0 例および 2 例）、挫傷（3 例および 1 例、1 例および 2 例）あった。重症度は、MND-2119 2 g 群の挫傷（1 例）が中等度、その他はいずれも軽度であった。出血関連有害事象のうち、副作用と判断された事象は、MND-2119 2 g 群の鼻出血および歯肉出血（各 1 例）、MND-2119 4 g 群の鼻出血（1 例）、エパデール 2.7 g 群の出血性素因および血尿（各 1 例）であった。これらはいずれも無処置で回復した。また、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使用例はいなかった。

表 2.7.6.4-30 出血関連有害事象の一覧

解析対象：安全性解析対象集団

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
MND-2119 2 g群	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
MND-2119 2 g群	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
MND-2119 2 g群	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
MND-2119 2 g群	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
MND-2119 2 g群	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
MND-2119 4 g群	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
MND-2119 4 g群	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
MND-2119 4 g群	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
エパデール 1.8 g群	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
エパデール 2.7 g群	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
エパデール 2.7 g群	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
エパデール 2.7 g群	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
エパデール 2.7 g群	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.21.1

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 5.3.5.1.2 表 12.3-3 を改変

2.7.6.4.2.3.7 臨床検査値

各臨床検査値の測定値（平均値および中央値）について、血糖以外の検査項目は、いずれの群においても、全評価時期で基準値範囲内で推移した。血糖は、すべての群で投与前値の平均値が基準値上限を超えており、全評価時期の平均値が基準値範囲外であったが、中央値は全評価時期で基準値範囲内であった。

臨床検査値（定性値）の集計において、特記すべきものはなかった。

臨床検査値に関連する有害事象（器官別大分類で「臨床検査」に該当する有害事象のうち、臨床検査値に関連する有害事象）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各 1 例、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各 1 例、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各 1 例認められ、エパデール 1.8 g 群では認められなかった。重症度はいずれも軽度であった。転帰は、エパデール 2.7 g 群の前立腺特異性抗原増加が未回復であったが、その他はすべて回復した。臨床検査値に関連する有害事象のうち、副作用と判断された事象は、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であった。

2.7.6.4.2.3.8 バイタルサイン、身体所見および心電図

2.7.6.4.2.3.8.1 バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍）の投与前からの変化量（平均値および中央値）は、いずれの群においても投与期間を通して少ない値で推移した。

バイタルサインに関連する有害事象（器官別大分類で「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」に該当する有害事象のうち、バイタルサインに関連する有害事象）は、MND-2119 2 g 群で動悸および高血圧が各 1 例、MND-2119 4 g 群で動悸および頻脈が各 1 例認められ、エパデール群では認められなかった。重症度はいずれも軽度であった。転帰は、MND-2119 2 g 群の動悸が未回復であったが、その他はすべて回復した。バイタルサインに関連する有害事象のうち、副作用と判断された事象はなかった。

2.7.6.4.2.3.8.2 標準 12 誘導心電図

投与 12 週後（終了時）に標準 12 誘導心電図の異常所見が認められた被験者の割合は、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群、エパデール 1.8 g 群およびエパデール 2.7 g 群で、それぞれ 2.1%（3/145 例）および 1.4%（2/140 例）、2.8%（4/145 例）および 0.7%（1/143 例）であった。なお、エパデール 2.7 g 群の 1 例において、中止時に心電図異常所見が認められたが、「終了時」のデータ採用条件（投与終了日 ＋9 日以降のデータは採用しない）を満たさなかったため、前述の集計には含まれていない。また、本心電図異常は、有害事象とは判断されなかった。

心電図に関連する有害事象（器官別大分類で「心臓障害」および「臨床検査」に該当する有害事象のうち、心電図に関連する有害事象）は、MND-2119 2 g 群で心室性期外収縮が 1 例、MND-2119 4 g 群で左脚ブロックおよび右脚ブロックが各 1 例、エパデール 1.8 g 群で第一度房室ブロックが 1 例認められ、エパデール 2.7 g 群には、認められなかった。重症度はいずれも軽度であり、回復した。MND-2119 2 g 群の心室性期外収縮以外の事象は、副作用と判断された。

2.7.6.4.2.3.8.3 体重

体重の投与前からの変化量（平均値および中央値）は、いずれの評価時期、投与群においても大きいものではなかった。

体重に関連する有害事象（器官別大分類で「臨床検査」に該当する有害事象のうち、体重に関連する有害事象）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 例認められたが、MND-2119 4 g 群では認められなかった。重症度はいずれも軽度であった。転帰は、MND-2119 2 g 群の体重減少およびエパデール 2.7 g 群の体重増加は未回復であり、エパデール 1.8 g 群の体重減少は回復した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.4.2.4 結論

有効性については、エパデール 1.8 g 群の血清 TG 変化率に対する MND-2119 2 g 群の非劣性が検証され、MND-2119 4 g 群の MND-2119 2 g 群に対する優越性が検証された。

安全性については、MND-2119 2 g 群とエパデール 1.8 g 群の間および MND-2119 4 g 群とエパデール 2.7 g 群の間にそれぞれ大きな違いは認められず、有害事象、副作用、臨床検査、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図、体重において、いずれの群でも特筆すべき問題点は認められなかったことから、MND-2119 の安全性に問題はないと考えられた。

2.7.6.4.3 付録

付表 2.7.6.4-1 血清 TG 変化率（終了時）の共分散分析（非劣性）

解析対象：PPS

投与群：MND-2119 2 g群、エパデール1.8 g群

血清TG	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与前 (mg/dL)	MND-2119 2 g群	141	258.3	72.3	148	208.3	242.3	292.7	529
	エパデール1.8 g群	142	253.0	68.6	146	203.7	237.7	287.0	477
終了時 (mg/dL)	MND-2119 2 g群	141	228.9	76.6	86	177.5	211.5	278.5	470
	エパデール1.8 g群	142	224.8	74.1	71	174.0	214.3	265.5	497
変化率(%) (終了時)	MND-2119 2 g群	141	-10.00	22.49	-64.7	-25.19	-8.98	0.84	39.0
	エパデール1.8 g群	142	-9.79	24.72	-55.4	-24.58	-12.79	-0.85	144.4

共分散分析								
血清TG 変化率 (%) (終了時)	投与群	調整済み平均値[a]	標準誤差	両側95% 信頼区間		群間差[b]	両側95% 信頼区間	
				下限	上限		下限	上限
	MND-2119 2 g群	-9.81	1.95	-13.64	-5.97	0.18	-5.24	5.60
	エパデール1.8 g群	-9.98	1.94	-13.81	-6.16			

a：血清TG(投与前)で調整した平均値

b：MND-2119 2 g群 - エパデール1.8 g群

非劣性限界値：7%

Source：資料番号 5.3.5.1.2 14.2.1.1.1.2(1)

付表 2.7.6.4-2 血清 TG 変化率（終了時）の共分散分析（優越性）

解析対象：PPS

投与群：MND-2119 2 g群、MND-2119 4 g群

血清TG	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
投与前 (mg/dL)	MND-2119 2 g群	141	258.3	72.3	148	208.3	242.3	292.7	529
	MND-2119 4 g群	134	251.3	70.6	155	206.7	231.5	282.3	569
終了時 (mg/dL)	MND-2119 2 g群	141	228.9	76.6	86	177.5	211.5	278.5	470
	MND-2119 4 g群	134	206.2	64.7	99	161.5	195.8	230.0	428
変化率(%) (終了時)	MND-2119 2 g群	141	-10.00	22.49	-64.7	-25.19	-8.98	0.84	39.0
	MND-2119 4 g群	134	-16.51	19.62	-59.7	-30.85	-17.33	-5.16	37.8

共分散分析										
血清TG 変化率 (%) (終了時)	投与群	調整済み平均値[a]	標準誤差	両側95% 信頼区間		群間差[b]	両側95% 信頼区間		検定	
				下限	上限		下限	上限	t値	p値
	MND-2119 2 g群	-9.75	1.73	-13.17	-6.34	-7.02	-11.91	-2.12	-2.82	p=0.005
	MND-2119 4 g群	-16.77	1.78	-20.27	-13.27					

a：血清TG(投与前)で調整した平均値

b：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群

Source：資料番号 5.3.5.1.2 14.2.1.1.1.2(2)

付表 2.7.6.4-3 血清 TG 変化率（終了時）の重回帰分析

解析対象：PPS
投与群：MND-2119 2 g群、MND-2119 4 g群

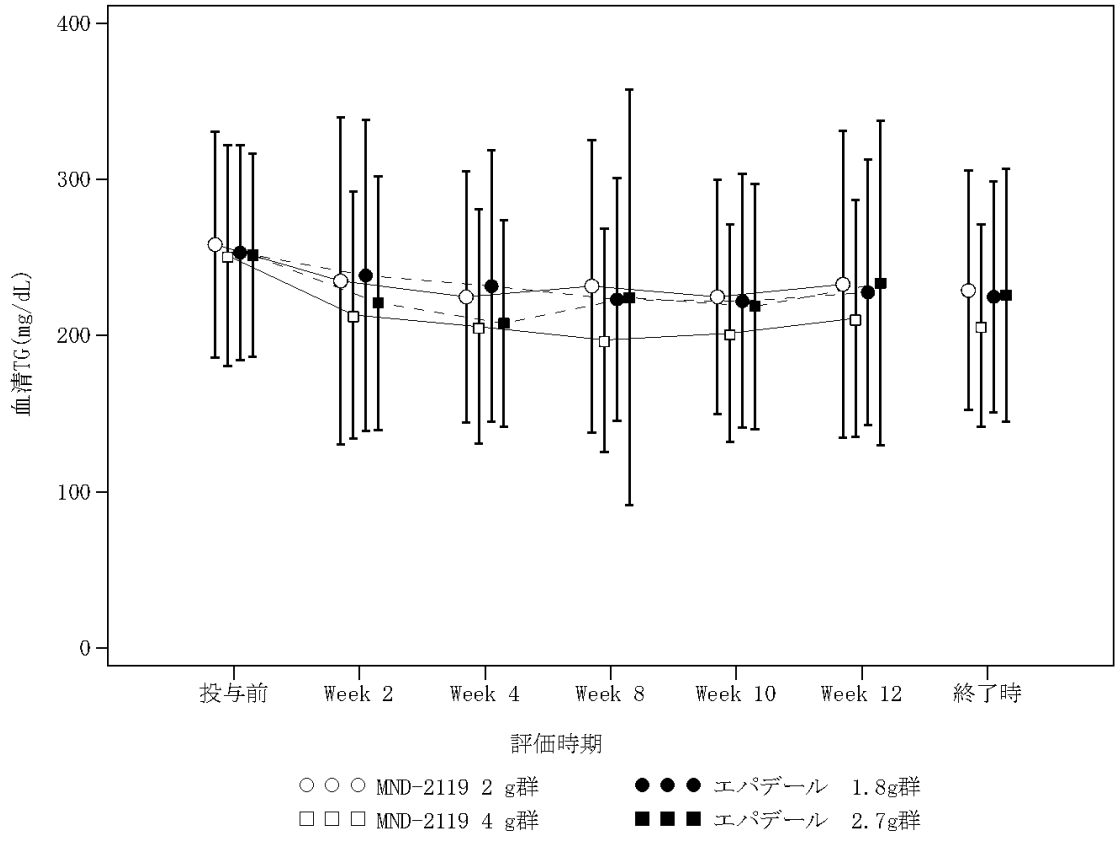
目的変数	説明変数	重回帰分析				
		t値	p値	推定値	両側95%信頼区間	
					下限	上限
血清TG 変化率 (%) (終了時)	切片	2.52	p=0.012	15.23	3.33	27.13
	血清TG (投与前)	-4.05	p<0.001	-0.07	-0.10	-0.04
	投与量[a]	-2.82	p=0.005	-3.51	-5.95	-1.06

a：MND-2119 2 g群=2、MND-2119 4 g群=4

Source：資料番号 5.3.5.1.2 14.2.1.1.2.2

付図 2.7.6.4-1 血清 TG の推移グラフ

解析対象：PPS



(平均値±標準偏差)

評価時期	投与群	例数
投与前	MND-2119 2 g群	141
	MND-2119 4 g群	134
	エパデール1.8 g群	142
	エパデール2.7 g群	140

Source：資料番号 5.3.5.1.2 14.2.1.3.1.2

付表 2.7.6.4-4 血清 TG および血清 TG 変化率の要約統計量

解析対象：PPS

血清TG	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
測定値 (mg/dL)	投与前	MND-2119 2 g群	141	258.3	72.3	148	208.3	242.3	292.7	529	246.3	270.4
		MND-2119 4 g群	134	251.3	70.6	155	206.7	231.5	282.3	569	239.2	263.3
		エパデール1.8 g群	142	253.0	68.6	146	203.7	237.7	287.0	477	241.7	264.4
		エパデール2.7 g群	140	251.5	64.9	147	201.5	242.5	289.0	433	240.6	262.3
	Week 2	MND-2119 2 g群	141	235.0	104.7	83	184.0	217.0	260.0	1075	217.5	252.4
		MND-2119 4 g群	134	213.1	79.2	79	157.0	197.0	255.0	605	199.6	226.7
		エパデール1.8 g群	142	238.5	99.6	102	177.0	212.5	269.0	848	222.0	255.1
		エパデール2.7 g群	140	220.9	81.3	65	158.5	212.0	265.5	563	207.3	234.5
	Week 4	MND-2119 2 g群	141	224.7	80.4	69	169.0	212.0	278.0	503	211.3	238.1
		MND-2119 4 g群	134	205.7	75.0	92	149.0	191.0	242.0	463	192.9	218.5
		エパデール1.8 g群	142	231.6	87.0	98	176.0	209.5	273.0	637	217.2	246.1
		エパデール2.7 g群	139	207.9	66.0	89	158.0	197.0	239.0	440	196.8	219.0
	Week 8	MND-2119 2 g群	140	231.7	93.6	79	169.5	203.0	279.0	750	216.0	247.3
		MND-2119 4 g群	134	197.1	71.6	93	149.0	186.0	239.0	541	184.9	209.4
		エパデール1.8 g群	141	223.2	77.6	85	169.0	212.0	260.0	453	210.3	236.1
		エパデール2.7 g群	138	224.4	133.0	107	164.0	200.5	247.0	1548	202.0	246.7
	Week 10	MND-2119 2 g群	141	224.9	75.2	85	164.0	221.0	267.0	429	212.4	237.4
		MND-2119 4 g群	134	201.5	69.7	87	150.0	188.0	239.0	425	189.6	213.4
		エパデール1.8 g群	142	222.0	81.2	65	164.0	209.5	263.0	534	208.5	235.5
		エパデール2.7 g群	140	218.8	78.5	88	164.0	207.0	254.0	533	205.6	231.9
	Week 12	MND-2119 2 g群	141	232.8	98.3	69	169.0	214.0	275.0	656	216.5	249.2
		MND-2119 4 g群	134	211.0	75.5	81	165.0	199.0	255.0	492	198.1	223.9
		エパデール1.8 g群	142	227.6	85.2	76	169.0	216.0	268.0	593	213.5	241.7
		エパデール2.7 g群	139	233.5	104.0	69	172.0	207.0	259.0	779	216.1	251.0
	終了時	MND-2119 2 g群	141	228.9	76.6	86	177.5	211.5	278.5	470	216.1	241.6
		MND-2119 4 g群	134	206.2	64.7	99	161.5	195.8	230.0	428	195.2	217.3
		エパデール1.8 g群	142	224.8	74.1	71	174.0	214.3	265.5	497	212.5	237.1
		エパデール2.7 g群	140	225.9	80.8	91	167.8	208.3	266.5	518	212.4	239.4

付表 2.7.6.4-4 血清 TG および血清 TG 変化率の要約統計量（続き）

解析対象：PPS

血清TG	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
変化率(%)	Week 2	MND-2119 2 g群	141	-8.03	34.77	-65.3	-24.90	-12.33	5.32	314.5	-13.82	-2.24
		MND-2119 4 g群	134	-14.17	29.08	-60.2	-27.49	-17.56	-6.20	218.4	-19.14	-9.20
		エパデール1.8 g群	142	-3.84	40.95	-62.3	-21.27	-10.05	3.76	373.7	-10.64	2.95
		エパデール2.7 g群	140	-10.41	32.77	-74.1	-28.06	-13.13	1.47	192.7	-15.89	-4.93
	Week 4	MND-2119 2 g群	141	-11.99	24.65	-68.1	-25.19	-11.45	0.41	77.9	-16.09	-7.88
		MND-2119 4 g群	134	-17.48	21.94	-64.7	-31.92	-17.20	-6.19	53.7	-21.23	-13.73
		エパデール1.8 g群	142	-6.39	35.71	-55.6	-23.90	-11.93	4.90	255.9	-12.31	-0.46
		エパデール2.7 g群	139	-16.33	20.96	-64.5	-28.37	-18.15	-3.69	68.2	-19.85	-12.82
	Week 8	MND-2119 2 g群	140	-9.59	27.19	-68.5	-23.90	-13.16	1.39	106.2	-14.13	-5.04
		MND-2119 4 g群	134	-20.66	22.25	-58.7	-35.97	-22.89	-8.09	42.7	-24.46	-16.86
		エパデール1.8 g群	141	-10.51	26.81	-59.4	-28.64	-13.63	4.83	119.0	-14.97	-6.04
		エパデール2.7 g群	138	-9.45	48.00	-62.5	-27.89	-14.30	-2.48	482.0	-17.53	-1.37
	Week 10	MND-2119 2 g群	141	-11.08	25.20	-64.9	-29.04	-12.01	6.65	83.2	-15.27	-6.88
		MND-2119 4 g群	134	-18.50	23.06	-62.2	-34.03	-20.88	-5.78	82.1	-22.44	-14.56
		エパデール1.8 g群	142	-11.32	26.37	-60.0	-31.51	-13.31	-0.94	117.4	-15.69	-6.94
		エパデール2.7 g群	140	-12.45	22.33	-62.0	-25.60	-14.94	1.82	50.3	-16.18	-8.72
	Week 12	MND-2119 2 g群	141	-8.91	30.14	-70.3	-29.32	-11.49	5.71	90.3	-13.93	-3.90
		MND-2119 4 g群	134	-14.53	25.11	-63.2	-31.74	-16.98	-0.77	77.5	-18.82	-10.24
		エパデール1.8 g群	142	-8.27	31.69	-65.7	-25.94	-12.59	2.78	208.4	-13.53	-3.01
		エパデール2.7 g群	139	-5.86	46.25	-65.6	-26.64	-11.30	4.77	428.7	-13.62	1.90
	終了時	MND-2119 2 g群	141	-10.00	22.49	-64.7	-25.19	-8.98	0.84	39.0	-13.74	-6.25
		MND-2119 4 g群	134	-16.51	19.62	-59.7	-30.85	-17.33	-5.16	37.8	-19.87	-13.16
		エパデール1.8 g群	142	-9.79	24.72	-55.4	-24.58	-12.79	-0.85	144.4	-13.90	-5.69
		エパデール2.7 g群	140	-9.14	28.07	-57.7	-22.14	-13.51	-0.15	208.8	-13.83	-4.45

Source：資料番号 5.3.5.1.2 14.2.1.2.1.2

付表 2.7.6.4-5 EPA/AA 比の要約統計量

（投与前 EPA/AA 比 0.2 未満 0.2 以上）

解析対象：FAS

部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	EPA/AA比(Week 0)	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
EPA/AA比	0.2未満	Week 0	MND-2119 2 g群	52	0.145	0.030	0.08	0.120	0.150	0.170	0.19	0.137	0.153
			MND-2119 4 g群	57	0.142	0.034	0.07	0.120	0.140	0.170	0.19	0.133	0.151
			エパデール1.8 g群	43	0.140	0.039	0.07	0.110	0.150	0.170	0.19	0.128	0.152
			エパデール2.7 g群	51	0.142	0.030	0.06	0.120	0.140	0.170	0.19	0.133	0.150
		Week 12	MND-2119 2 g群	51	0.935	0.330	0.48	0.710	0.870	1.070	1.96	0.842	1.028
			MND-2119 4 g群	54	1.469	0.535	0.30	1.130	1.385	1.840	2.74	1.322	1.615
			エパデール1.8 g群	42	0.878	0.254	0.40	0.710	0.870	1.080	1.36	0.799	0.958
			エパデール2.7 g群	49	1.212	0.463	0.31	0.920	1.100	1.610	2.21	1.079	1.345
		終了時	MND-2119 2 g群	52	0.925	0.334	0.43	0.700	0.870	1.065	1.96	0.832	1.018
			MND-2119 4 g群	57	1.461	0.527	0.30	1.130	1.350	1.800	2.74	1.321	1.600
			エパデール1.8 g群	43	0.873	0.254	0.40	0.670	0.850	1.080	1.36	0.795	0.951
			エパデール2.7 g群	51	1.190	0.469	0.31	0.840	1.090	1.610	2.21	1.058	1.322
EPA/AA比	0.2以上	Week 0	MND-2119 2 g群	93	0.362	0.165	0.20	0.240	0.300	0.410	0.99	0.327	0.396
			MND-2119 4 g群	87	0.366	0.162	0.20	0.240	0.310	0.460	1.06	0.331	0.400
			エパデール1.8 g群	102	0.348	0.160	0.20	0.240	0.300	0.390	1.03	0.316	0.379
			エパデール2.7 g群	94	0.394	0.160	0.20	0.280	0.350	0.470	1.06	0.361	0.427
		Week 12	MND-2119 2 g群	92	1.115	0.377	0.20	0.850	1.090	1.350	1.99	1.037	1.193
			MND-2119 4 g群	81	1.845	0.711	0.41	1.440	1.780	2.120	4.80	1.687	2.002
			エパデール1.8 g群	101	1.108	0.374	0.37	0.860	1.070	1.240	2.65	1.034	1.182
			エパデール2.7 g群	91	1.452	0.685	0.19	0.990	1.390	1.820	4.50	1.310	1.595
		終了時	MND-2119 2 g群	93	1.113	0.376	0.20	0.850	1.080	1.340	1.99	1.035	1.190
			MND-2119 4 g群	87	1.844	0.718	0.41	1.430	1.730	2.130	4.80	1.691	1.997
			エパデール1.8 g群	102	1.108	0.372	0.37	0.860	1.075	1.240	2.65	1.035	1.181
			エパデール2.7 g群	94	1.457	0.709	0.19	0.990	1.385	1.820	4.50	1.312	1.602

Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP331 を改変

付表 2.7.6.4-6 EPA/AA 比の要約統計量

（投与前 EPA/AA 比 0.3 未満 0.3 以上）

解析対象：FAS

部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	EPA/AA比(Week 0)	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
EPA/AA比	0.3未満	Week 0	MND-2119 2 g群	92	0.186	0.055	0.08	0.145	0.180	0.230	0.29	0.174	0.197
			MND-2119 4 g群	98	0.184	0.059	0.07	0.140	0.185	0.230	0.29	0.173	0.196
			エパデール1.8 g群	93	0.195	0.061	0.07	0.150	0.210	0.240	0.29	0.183	0.208
			エパデール2.7 g群	82	0.184	0.062	0.06	0.130	0.170	0.240	0.29	0.170	0.198
		Week 12	MND-2119 2 g群	91	1.009	0.318	0.48	0.790	0.980	1.200	1.96	0.943	1.076
			MND-2119 4 g群	94	1.618	0.540	0.30	1.230	1.570	1.990	2.81	1.507	1.728
			エパデール1.8 g群	92	0.943	0.342	0.37	0.725	0.920	1.135	2.65	0.873	1.014
			エパデール2.7 g群	79	1.220	0.516	0.31	0.840	1.090	1.570	2.76	1.104	1.335
		終了時	MND-2119 2 g群	92	1.003	0.322	0.43	0.785	0.975	1.180	1.96	0.936	1.070
			MND-2119 4 g群	98	1.606	0.535	0.30	1.230	1.560	1.980	2.81	1.499	1.714
			エパデール1.8 g群	93	0.940	0.341	0.37	0.720	0.920	1.130	2.65	0.870	1.011
			エパデール2.7 g群	82	1.196	0.523	0.31	0.840	1.080	1.490	2.76	1.081	1.311
EPA/AA比	0.3以上	Week 0	MND-2119 2 g群	53	0.454	0.166	0.30	0.340	0.400	0.520	0.99	0.408	0.500
			MND-2119 4 g群	46	0.475	0.154	0.30	0.330	0.450	0.590	1.06	0.429	0.521
			エパデール1.8 g群	52	0.449	0.169	0.30	0.330	0.385	0.485	1.03	0.402	0.496
			エパデール2.7 g群	63	0.463	0.153	0.30	0.350	0.440	0.540	1.06	0.425	0.502
		Week 12	MND-2119 2 g群	52	1.123	0.441	0.20	0.800	1.045	1.460	1.99	1.001	1.246
			MND-2119 4 g群	41	1.870	0.884	0.52	1.420	1.780	2.120	4.80	1.591	2.149
			エパデール1.8 g群	51	1.215	0.321	0.79	1.000	1.130	1.370	2.14	1.125	1.306
			エパデール2.7 g群	61	1.560	0.701	0.19	1.190	1.510	1.830	4.50	1.381	1.740
		終了時	MND-2119 2 g群	53	1.119	0.438	0.20	0.810	1.010	1.390	1.99	0.998	1.239
			MND-2119 4 g群	46	1.874	0.881	0.52	1.380	1.735	2.250	4.80	1.612	2.136
			エパデール1.8 g群	52	1.213	0.318	0.79	1.005	1.125	1.365	2.14	1.124	1.302
			エパデール2.7 g群	63	1.581	0.725	0.19	1.170	1.510	1.840	4.50	1.398	1.764

Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP331 を改変

付表 2.7.6.4-7 EPA/AA 比の要約統計量

（投与前 EPA/AA 比 0.4 未満 0.4 以上）

解析対象：FAS

部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	EPA/AA比(Week 0)	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
EPA/AA比	0.4未満	Week 0	MND-2119 2 g群	117	0.218	0.079	0.08	0.150	0.210	0.280	0.38	0.203	0.232
			MND-2119 4 g群	115	0.206	0.077	0.07	0.140	0.200	0.270	0.38	0.192	0.220
			エパデール1.8 g群	120	0.227	0.081	0.07	0.170	0.230	0.290	0.39	0.212	0.241
			エパデール2.7 g群	108	0.221	0.087	0.06	0.150	0.210	0.290	0.39	0.205	0.238
		Week 12	MND-2119 2 g群	115	1.006	0.339	0.20	0.770	0.970	1.240	1.99	0.943	1.068
			MND-2119 4 g群	111	1.651	0.560	0.30	1.270	1.580	2.010	3.56	1.546	1.757
			エパデール1.8 g群	119	0.979	0.325	0.37	0.750	0.960	1.160	2.65	0.921	1.038
			エパデール2.7 g群	105	1.310	0.573	0.19	0.920	1.190	1.620	3.13	1.199	1.421
		終了時	MND-2119 2 g群	117	1.000	0.341	0.20	0.770	0.960	1.210	1.99	0.937	1.062
			MND-2119 4 g群	115	1.641	0.556	0.30	1.260	1.560	2.010	3.56	1.538	1.743
			エパデール1.8 g群	120	0.977	0.325	0.37	0.750	0.955	1.160	2.65	0.918	1.035
			エパデール2.7 g群	108	1.289	0.579	0.19	0.880	1.180	1.615	3.13	1.179	1.400
EPA/AA比	0.4以上	Week 0	MND-2119 2 g群	28	0.561	0.165	0.40	0.430	0.515	0.680	0.99	0.497	0.625
			MND-2119 4 g群	29	0.559	0.135	0.40	0.460	0.520	0.620	1.06	0.507	0.610
			エパデール1.8 g群	25	0.571	0.173	0.40	0.450	0.490	0.690	1.03	0.500	0.643
			エパデール2.7 g群	37	0.550	0.143	0.40	0.450	0.510	0.590	1.06	0.502	0.598
		Week 12	MND-2119 2 g群	28	1.236	0.436	0.41	0.925	1.145	1.570	1.96	1.067	1.405
			MND-2119 4 g群	24	1.892	1.032	0.52	1.360	1.800	2.100	4.80	1.456	2.328
			エパデール1.8 g群	24	1.343	0.370	0.81	1.035	1.265	1.600	2.14	1.187	1.499
			エパデール2.7 g群	35	1.543	0.742	0.24	1.100	1.460	1.830	4.50	1.288	1.798
		終了時	MND-2119 2 g群	28	1.236	0.436	0.41	0.925	1.145	1.570	1.96	1.067	1.405
			MND-2119 4 g群	29	1.895	1.004	0.52	1.360	1.780	2.100	4.80	1.513	2.277
			エパデール1.8 g群	25	1.332	0.366	0.81	1.060	1.210	1.580	2.14	1.181	1.484
			エパデール2.7 g群	37	1.578	0.780	0.24	1.100	1.460	1.830	4.50	1.318	1.838

Source：資料番号 5.3.5.3.1 CP331 を改変

付表 2.7.6.4-8 EPA/AA 比 0.75 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）

解析対象：FAS

部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比0.75以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.2未満	Week 0	MND-2119 2 g群	52	0	0.0	0.0	6.8	-	-	-
			MND-2119 4 g群	57	0	0.0	0.0	6.3			
			エパデール1.8 g群	43	0	0.0	0.0	8.2			
			エパデール2.7 g群	51	0	0.0	0.0	7.0			
		Week 12	MND-2119 2 g群	51	36	70.6	56.2	82.5	23.9	9.5	37.9
			MND-2119 4 g群	54	51	94.4	84.6	98.8			
			エパデール1.8 g群	42	28	66.7	50.5	80.4			
			エパデール2.7 g群	49	42	85.7	72.8	94.1			
		終了時	MND-2119 2 g群	52	36	69.2	54.9	81.3	25.5	11.3	39.4
			MND-2119 4 g群	57	54	94.7	85.4	98.9			
			エパデール1.8 g群	43	28	65.1	49.1	79.0			
			エパデール2.7 g群	51	43	84.3	71.4	93.0			
EPA/AA比	0.2以上	Week 0	MND-2119 2 g群	93	5	5.4	1.8	12.1	-4.2	-10.9	1.7
			MND-2119 4 g群	87	1	1.1	0.0	6.2			
			エパデール1.8 g群	102	5	4.9	1.6	11.1			
			エパデール2.7 g群	94	4	4.3	1.2	10.5			
		Week 12	MND-2119 2 g群	92	77	83.7	74.5	90.6	11.4	2.0	20.7
			MND-2119 4 g群	81	77	95.1	87.8	98.6			
			エパデール1.8 g群	101	87	86.1	77.8	92.2			
			エパデール2.7 g群	91	79	86.8	78.1	93.0			
		終了時	MND-2119 2 g群	93	78	83.9	74.8	90.7	11.5	2.5	20.8
			MND-2119 4 g群	87	83	95.4	88.6	98.7			
			エパデール1.8 g群	102	88	86.3	78.0	92.3			
			エパデール2.7 g群	94	81	86.2	77.5	92.4			

付表 2.7.6.4-8 EPA/AA 比 0.75 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）（続き）

解析対象：FAS

部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比0.75以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.3未満	Week 0	MND-2119 2 g群	92	0	0.0	0.0	3.9	-	-	-
			MND-2119 4 g群	98	0	0.0	0.0	3.7			
			エパデール1.8 g群	93	0	0.0	0.0	3.9			
			エパデール2.7 g群	82	0	0.0	0.0	4.4			
		Week 12	MND-2119 2 g群	91	72	79.1	69.3	86.9	16.6	7.2	26.4
			MND-2119 4 g群	94	90	95.7	89.5	98.8			
			エパデール1.8 g群	92	64	69.6	59.1	78.7			
			エパデール2.7 g群	79	66	83.5	73.5	90.9			
		終了時	MND-2119 2 g群	92	72	78.3	68.4	86.2	17.7	8.3	27.4
			MND-2119 4 g群	98	94	95.9	89.9	98.9			
			エパデール1.8 g群	93	64	68.8	58.4	78.0			
			エパデール2.7 g群	82	67	81.7	71.6	89.4			
EPA/AA比	0.3以上	Week 0	MND-2119 2 g群	53	5	9.4	3.1	20.7	-7.3	-18.2	3.3
			MND-2119 4 g群	46	1	2.2	0.1	11.5			
			エパデール1.8 g群	52	5	9.6	3.2	21.0			
			エパデール2.7 g群	63	4	6.3	1.8	15.5			
		Week 12	MND-2119 2 g群	52	41	78.8	65.3	88.9	13.8	-1.2	27.6
			MND-2119 4 g群	41	38	92.7	80.1	98.5			
			エパデール1.8 g群	51	51	100.0	93.0	100.0			
			エパデール2.7 g群	61	55	90.2	79.8	96.3			
		終了時	MND-2119 2 g群	53	42	79.2	65.9	89.2	14.2	0.2	27.6
			MND-2119 4 g群	46	43	93.5	82.1	98.6			
			エパデール1.8 g群	52	52	100.0	93.2	100.0			
			エパデール2.7 g群	63	57	90.5	80.4	96.4			

付表 2.7.6.4-8 EPA/AA 比 0.75 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）（続き）

解析対象：FAS
部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比0.75以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.4未満	Week 0	MND-2119 2 g群	117	0	0.0	0.0	3.1	-	-	-
			MND-2119 4 g群	115	0	0.0	0.0	3.2			
			エパデール1.8 g群	120	0	0.0	0.0	3.0			
			エパデール2.7 g群	108	0	0.0	0.0	3.4			
		Week 12	MND-2119 2 g群	115	88	76.5	67.7	83.9	19.0	10.2	27.9
			MND-2119 4 g群	111	106	95.5	89.8	98.5			
			エパデール1.8 g群	119	91	76.5	67.8	83.8			
			エパデール2.7 g群	105	89	84.8	76.4	91.0			
		終了時	MND-2119 2 g群	117	89	76.1	67.3	83.5	19.6	10.9	28.4
			MND-2119 4 g群	115	110	95.7	90.1	98.6			
			エパデール1.8 g群	120	91	75.8	67.2	83.2			
			エパデール2.7 g群	108	90	83.3	74.9	89.8			
EPA/AA比	0.4以上	Week 0	MND-2119 2 g群	28	5	17.9	6.1	36.9	-14.4	-32.4	2.6
			MND-2119 4 g群	29	1	3.4	0.1	17.8			
			エパデール1.8 g群	25	5	20.0	6.8	40.7			
			エパデール2.7 g群	37	4	10.8	3.0	25.4			
		Week 12	MND-2119 2 g群	28	25	89.3	71.8	97.7	2.4	-16.5	19.9
			MND-2119 4 g群	24	22	91.7	73.0	99.0			
			エパデール1.8 g群	24	24	100.0	85.8	100.0			
			エパデール2.7 g群	35	32	91.4	76.9	98.2			
		終了時	MND-2119 2 g群	28	25	89.3	71.8	97.7	3.8	-12.8	21.0
			MND-2119 4 g群	29	27	93.1	77.2	99.2			
			エパデール1.8 g群	25	25	100.0	86.3	100.0			
			エパデール2.7 g群	37	34	91.9	78.1	98.3			

a：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群
b：Newcombe法により算出した

Source：5.3.5.3.1 CP312 を改変

付表 2.7.6.4-9 EPA/AA 比 1.0 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）

解析対象：FAS

部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比1.0以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.2未満	Week 0	MND-2119 2 g群	52	0	0.0	0.0	6.8	-	-	-
			MND-2119 4 g群	57	0	0.0	0.0	6.3			
			エパデール1.8 g群	43	0	0.0	0.0	8.2			
			エパデール2.7 g群	51	0	0.0	0.0	7.0			
		Week 12	MND-2119 2 g群	51	17	33.3	20.8	47.9	44.4	25.8	59.0
			MND-2119 4 g群	54	42	77.8	64.4	88.0			
			エパデール1.8 g群	42	14	33.3	19.6	49.5			
			エパデール2.7 g群	49	30	61.2	46.2	74.8			
		終了時	MND-2119 2 g群	52	17	32.7	20.3	47.1	44.5	26.1	58.8
			MND-2119 4 g群	57	44	77.2	64.2	87.3			
			エパデール1.8 g群	43	14	32.6	19.1	48.5			
			エパデール2.7 g群	51	30	58.8	44.2	72.4			
EPA/AA比	0.2以上	Week 0	MND-2119 2 g群	93	0	0.0	0.0	3.9	1.1	-2.9	6.2
			MND-2119 4 g群	87	1	1.1	0.0	6.2			
			エパデール1.8 g群	102	1	1.0	0.0	5.3			
			エパデール2.7 g群	94	1	1.1	0.0	5.8			
		Week 12	MND-2119 2 g群	92	55	59.8	49.0	69.9	32.8	20.6	43.8
			MND-2119 4 g群	81	75	92.6	84.6	97.2			
			エパデール1.8 g群	101	62	61.4	51.2	70.9			
			エパデール2.7 g群	91	67	73.6	63.3	82.3			
		終了時	MND-2119 2 g群	93	55	59.1	48.5	69.2	32.8	20.7	43.8
			MND-2119 4 g群	87	80	92.0	84.1	96.7			
			エパデール1.8 g群	102	63	61.8	51.6	71.2			
			エパデール2.7 g群	94	69	73.4	63.3	82.0			

付表 2.7.6.4-9 EPA/AA 比 1.0 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）（続き）

解析対象：FAS

部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比1.0以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.3未満	Week 0	MND-2119 2 g群	92	0	0.0	0.0	3.9	-	-	-
			MND-2119 4 g群	98	0	0.0	0.0	3.7			
			エパデール1.8 g群	93	0	0.0	0.0	3.9			
			エパデール2.7 g群	82	0	0.0	0.0	4.4			
		Week 12	MND-2119 2 g群	91	44	48.4	37.7	59.1	37.8	24.7	49.3
			MND-2119 4 g群	94	81	86.2	77.5	92.4			
			エパデール1.8 g群	92	36	39.1	29.1	49.9			
			エパデール2.7 g群	79	47	59.5	47.9	70.4			
		終了時	MND-2119 2 g群	92	44	47.8	37.3	58.5	37.9	24.8	49.3
			MND-2119 4 g群	98	84	85.7	77.2	92.0			
			エパデール1.8 g群	93	36	38.7	28.8	49.4			
			エパデール2.7 g群	82	47	57.3	45.9	68.2			
EPA/AA比	0.3以上	Week 0	MND-2119 2 g群	53	0	0.0	0.0	6.7	2.2	-4.8	11.3
			MND-2119 4 g群	46	1	2.2	0.1	11.5			
			エパデール1.8 g群	52	1	1.9	0.0	10.3			
			エパデール2.7 g群	63	1	1.6	0.0	8.5			
		Week 12	MND-2119 2 g群	52	28	53.8	39.5	67.8	34.0	15.5	49.0
			MND-2119 4 g群	41	36	87.8	73.8	95.9			
			エパデール1.8 g群	51	40	78.4	64.7	88.7			
			エパデール2.7 g群	61	50	82.0	70.0	90.6			
		終了時	MND-2119 2 g群	53	28	52.8	38.6	66.7	34.1	16.2	49.0
			MND-2119 4 g群	46	40	87.0	73.7	95.1			
			エパデール1.8 g群	52	41	78.8	65.3	88.9			
			エパデール2.7 g群	63	52	82.5	70.9	90.9			

付表 2.7.6.4-9 EPA/AA 比 1.0 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）（続き）

解析対象：FAS
部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比1.0以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.4未満	Week 0	MND-2119 2 g群	117	0	0.0	0.0	3.1	-	-	-
			MND-2119 4 g群	115	0	0.0	0.0	3.2			
			エパデール1.8 g群	120	0	0.0	0.0	3.0			
			エパデール2.7 g群	108	0	0.0	0.0	3.4			
		Week 12	MND-2119 2 g群	115	55	47.8	38.4	57.3	39.6	27.8	49.8
			MND-2119 4 g群	111	97	87.4	79.7	92.9			
			エパデール1.8 g群	119	56	47.1	37.8	56.4			
			エパデール2.7 g群	105	69	65.7	55.8	74.7			
		終了時	MND-2119 2 g群	117	55	47.0	37.7	56.5	39.9	28.3	50.1
			MND-2119 4 g群	115	100	87.0	79.4	92.5			
			エパデール1.8 g群	120	56	46.7	37.5	56.0			
			エパデール2.7 g群	108	69	63.9	54.1	72.9			
EPA/AA比	0.4以上	Week 0	MND-2119 2 g群	28	0	0.0	0.0	12.3	3.4	-8.9	17.2
			MND-2119 4 g群	29	1	3.4	0.1	17.8			
			エパデール1.8 g群	25	1	4.0	0.1	20.4			
			エパデール2.7 g群	37	1	2.7	0.1	14.2			
		Week 12	MND-2119 2 g群	28	17	60.7	40.6	78.5	22.6	-2.2	43.5
			MND-2119 4 g群	24	20	83.3	62.6	95.3			
			エパデール1.8 g群	24	20	83.3	62.6	95.3			
			エパデール2.7 g群	35	28	80.0	63.1	91.6			
		終了時	MND-2119 2 g群	28	17	60.7	40.6	78.5	22.0	-1.3	42.7
			MND-2119 4 g群	29	24	82.8	64.2	94.2			
			エパデール1.8 g群	25	21	84.0	63.9	95.5			
			エパデール2.7 g群	37	30	81.1	64.8	92.0			

a：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群
b：Newcombe法により算出した

Source：5.3.5.3.1 CP314 を改変

付表 2.7.6.4-10 EPA/AA 比 1.2 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）

解析対象：FAS

部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比1.2以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.2未満	Week 0	MND-2119 2 g群	52	0	0.0	0.0	6.8	-	-	-
			MND-2119 4 g群	57	0	0.0	0.0	6.3			
			エパデール1.8 g群	43	0	0.0	0.0	8.2			
			エパデール2.7 g群	51	0	0.0	0.0	7.0			
		Week 12	MND-2119 2 g群	51	10	19.6	9.8	33.1	47.1	28.6	61.1
			MND-2119 4 g群	54	36	66.7	52.5	78.9			
			エパデール1.8 g群	42	5	11.9	4.0	25.6			
			エパデール2.7 g群	49	19	38.8	25.2	53.8			
		終了時	MND-2119 2 g群	52	10	19.2	9.6	32.5	47.4	29.3	61.2
			MND-2119 4 g群	57	38	66.7	52.9	78.6			
			エパデール1.8 g群	43	5	11.6	3.9	25.1			
			エパデール2.7 g群	51	19	37.3	24.1	51.9			
EPA/AA比	0.2以上	Week 0	MND-2119 2 g群	93	0	0.0	0.0	3.9	-	-	-
			MND-2119 4 g群	87	0	0.0	0.0	4.2			
			エパデール1.8 g群	102	0	0.0	0.0	3.6			
			エパデール2.7 g群	94	0	0.0	0.0	3.8			
		Week 12	MND-2119 2 g群	92	33	35.9	26.1	46.5	55.5	42.5	65.6
			MND-2119 4 g群	81	74	91.4	83.0	96.5			
			エパデール1.8 g群	101	33	32.7	23.7	42.7			
			エパデール2.7 g群	91	57	62.6	51.9	72.6			
		終了時	MND-2119 2 g群	93	33	35.5	25.8	46.1	55.3	42.5	65.3
			MND-2119 4 g群	87	79	90.8	82.7	95.9			
			エパデール1.8 g群	102	33	32.4	23.4	42.3			
			エパデール2.7 g群	94	58	61.7	51.1	71.5			

付表 2.7.6.4-10 EPA/AA 比 1.2 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）（続き）

解析対象：FAS

部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比1.2以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.3未満	Week 0	MND-2119 2 g群	92	0	0.0	0.0	3.9	-	-	-
			MND-2119 4 g群	98	0	0.0	0.0	3.7			
			エパデール1.8 g群	93	0	0.0	0.0	3.9			
			エパデール2.7 g群	82	0	0.0	0.0	4.4			
		Week 12	MND-2119 2 g群	91	23	25.3	16.7	35.5	54.5	41.1	64.9
			MND-2119 4 g群	94	75	79.8	70.2	87.4			
			エパデール1.8 g群	92	17	18.5	11.1	27.9			
			エパデール2.7 g群	79	31	39.2	28.4	50.9			
		終了時	MND-2119 2 g群	92	23	25.0	16.6	35.1	54.6	41.3	64.9
			MND-2119 4 g群	98	78	79.6	70.3	87.1			
			エパデール1.8 g群	93	17	18.3	11.0	27.6			
			エパデール2.7 g群	82	31	37.8	27.3	49.2			
EPA/AA比	0.3以上	Week 0	MND-2119 2 g群	53	0	0.0	0.0	6.7	-	-	-
			MND-2119 4 g群	46	0	0.0	0.0	7.7			
			エパデール1.8 g群	52	0	0.0	0.0	6.8			
			エパデール2.7 g群	63	0	0.0	0.0	5.7			
		Week 12	MND-2119 2 g群	52	20	38.5	25.3	53.0	46.9	27.5	61.2
			MND-2119 4 g群	41	35	85.4	70.8	94.4			
			エパデール1.8 g群	51	21	41.2	27.6	55.8			
			エパデール2.7 g群	61	45	73.8	60.9	84.2			
		終了時	MND-2119 2 g群	53	20	37.7	24.8	52.1	47.0	28.3	61.1
			MND-2119 4 g群	46	39	84.8	71.1	93.7			
			エパデール1.8 g群	52	21	40.4	27.0	54.9			
			エパデール2.7 g群	63	46	73.0	60.3	83.4			

付表 2.7.6.4-10 EPA/AA 比 1.2 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）（続き）

解析対象：FAS
部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比1.2以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.4未満	Week 0	MND-2119 2 g群	117	0	0.0	0.0	3.1	-	-	-
			MND-2119 4 g群	115	0	0.0	0.0	3.2			
			エパデール1.8 g群	120	0	0.0	0.0	3.0			
			エパデール2.7 g群	108	0	0.0	0.0	3.4			
		Week 12	MND-2119 2 g群	115	31	27.0	19.1	36.0	55.0	43.0	64.5
			MND-2119 4 g群	111	91	82.0	73.6	88.6			
			エパデール1.8 g群	119	24	20.2	13.4	28.5			
			エパデール2.7 g群	105	52	49.5	39.6	59.5			
		終了時	MND-2119 2 g群	117	31	26.5	18.8	35.5	55.2	43.4	64.6
			MND-2119 4 g群	115	94	81.7	73.5	88.3			
			エパデール1.8 g群	120	24	20.0	13.3	28.3			
			エパデール2.7 g群	108	52	48.1	38.4	58.0			
EPA/AA比	0.4以上	Week 0	MND-2119 2 g群	28	0	0.0	0.0	12.3	-	-	-
			MND-2119 4 g群	29	0	0.0	0.0	11.9			
			エパデール1.8 g群	25	0	0.0	0.0	13.7			
			エパデール2.7 g群	37	0	0.0	0.0	9.5			
		Week 12	MND-2119 2 g群	28	12	42.9	24.5	62.8	36.3	9.6	56.3
			MND-2119 4 g群	24	19	79.2	57.8	92.9			
			エパデール1.8 g群	24	14	58.3	36.6	77.9			
			エパデール2.7 g群	35	24	68.6	50.7	83.1			
		終了時	MND-2119 2 g群	28	12	42.9	24.5	62.8	36.5	11.2	56.1
			MND-2119 4 g群	29	23	79.3	60.3	92.0			
			エパデール1.8 g群	25	14	56.0	34.9	75.6			
			エパデール2.7 g群	37	25	67.6	50.2	82.0			

a：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群
b：Newcombe法により算出した

Source：5.3.5.3.1 CP316 を改変

付表 2.7.6.4-11 有害事象の集計

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) 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)
感染症および寄生虫症	29	(20.0)	16	(11.0)	31	(21.4)	27	(18.6)
上咽頭炎	22	(15.2)	9	(6.2)	21	(14.5)	12	(8.3)
上気道感染	1	(0.7)	1	(0.7)	4	(2.8)	1	(0.7)
気管支炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
帯状疱疹	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
インフルエンザ	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)
穿孔性虫垂炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
麦粒腫	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
咬傷感染	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸炎	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
口腔ヘルペス	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
毛包炎	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス性胃腸炎	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯冠周囲炎	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
扁桃炎	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
前庭神経炎	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス性腸炎	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)
咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	4	(2.8)
歯周炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
急性副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
慢性副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
眼帯状疱疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
外耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
中耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
皮膚カンジダ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
白癬感染	0	(0.0)	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)
腎癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
皮膚乳頭腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
結腸癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
出血性素因	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
免疫系障害	1	(0.7)	2	(1.4)	2	(1.4)	2	(1.4)
季節性アレルギー	1	(0.7)	2	(1.4)	2	(1.4)	2	(1.4)

付表 2.7.6.4-11 有害事象の集計（続き）

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) 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(%)
代謝および栄養障害	1	(0.7)	4	(2.8)	3	(2.1)	4	(2.8)
痛風	1	(0.7)	2	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
糖尿病	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
高尿酸血症	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)
脱水	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
２型糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
痛風性関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
神経系障害	0	(0.0)	2	(1.4)	5	(3.4)	4	(2.8)
頭痛	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(2.1)	2	(1.4)
体位性めまい	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)
感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
下肢静止不能症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
頚動脈狭窄	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
脳梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
眼障害	0	(0.0)	2	(1.4)	1	(0.7)	2	(1.4)
糖尿病網膜症	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
ドライアイ	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼精疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
眼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
眼瞼炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
耳および迷路障害	3	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳痛	2	(1.4)	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)
心臓障害	2	(1.4)	4	(2.8)	1	(0.7)	0	(0.0)
動悸	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
左脚ブロック	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
右脚ブロック	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
頻脈	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
心室性期外収縮	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
第一度房室ブロック	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
血管障害	2	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
高血圧	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(4.1)	5	(3.4)	4	(2.8)	7	(4.8)
鼻出血	2	(1.4)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
喘息	2	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
咳嗽	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.4)
しゃっくり	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
アレルギー性鼻炎	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)	4	(2.8)
口腔咽頭痛	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
口腔咽頭不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

付表 2.7.6.4-11 有害事象の集計（続き）

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) 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(%)
胃腸障害	11	(7.6)	14	(9.7)	15	(10.3)	16	(11.0)
下痢	1	(0.7)	4	(2.8)	1	(0.7)	4	(2.8)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	3	(2.1)	1	(0.7)	0	(0.0)
腹部不快感	1	(0.7)	2	(1.4)	1	(0.7)	2	(1.4)
便秘	1	(0.7)	2	(1.4)	2	(1.4)	0	(0.0)
齲歯	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	3	(2.1)
悪心	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.4)
軟便	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)
上腹部痛	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹部膨満	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)	1	(0.7)	1	(0.7)
腸炎	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
歯痛	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
歯肉出血	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)
消化管運動障害	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
痔核	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
腸憩室	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
おくび	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)
口腔障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
肝胆道系障害	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(2.1)	3	(2.1)
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)
胆嚢ポリープ	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)
皮膚および皮下組織障害	4	(2.8)	8	(5.5)	3	(2.1)	2	(1.4)
湿疹	0	(0.0)	3	(2.1)	1	(0.7)	1	(0.7)
そう痒症	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.4)	0	(0.0)
皮膚嚢腫	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
汗疹	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
接触皮膚炎	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪破損	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮脂欠乏症	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

付表 2.7.6.4-11 有害事象の集計（続き）

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) 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(%)
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)
背部痛	1	(0.7)	4	(2.8)	0	(0.0)	5	(3.4)
関節痛	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)
足底筋膜炎	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)
関節炎	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋肉痛	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)
変形性脊椎症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
軟骨痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
関節リウマチ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
椎間板突出	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
腎および尿路障害	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)	2	(1.4)
腎機能障害	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)
尿管結石症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)
不正子宮出血	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
陰部そう痒症	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
月経過多	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
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)
胸痛	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)
疲労	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)
浮腫	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸部不快感	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
異常感	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
疼痛	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
臨床検査	4	(2.8)	2	(1.4)	1	(0.7)	3	(2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重減少	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
アミラーゼ増加	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中尿酸増加	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
前立腺特異性抗原増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
体重増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

付表 2.7.6.4-11 有害事象の集計（続き）

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) 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(%)
傷害、中毒および処置合併症	4	(2.8)	1	(0.7)	1	(0.7)	9	(6.2)
挫傷	3	(2.1)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.4)
口唇損傷	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋断裂	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
歯牙破折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
外傷性難聴	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
上顆炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
皮膚擦過傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.1

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

付表 2.7.6.4-12 副作用の集計

解析対象：安全性解析対象集団

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(%)
全体	13	(9.0)	15	(10.3)	11	(7.6)	13	(9.0)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
膀胱炎	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)
出血性素因	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)
季節性アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)
痛風	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
２型糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
高尿酸血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
耳および迷路障害	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)
心臓障害	0	(0.0)	2	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)
左脚ブロック	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
右脚ブロック	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
第一度房室ブロック	0	(0.0)	0	(0.0)	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)
鼻出血	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
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)
肝胆道系障害	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)

付表 2.7.6.4-12 副作用の集計（続き）

解析対象：安全性解析対象集団

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(%)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.7)	2	(1.4)	2	(1.4)	0	(0.0)
湿疹	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)
腎および尿路障害	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
腎機能障害	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
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)
異常感	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
アミラーゼ増加	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.1

Source：資料番号 5.3.5.1.2 表 12.2-3

2.7.6.5 第 III 相長期投与試験（試験番号 MND2119H41）（資料番号 5.3.5.2.2、評価資料）

2.7.6.5.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.5-1 に、観察・検査および評価スケジュールを表 2.7.6.5-2 に示した。

表 2.7.6.5-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	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。
実施国・医療機関数	日本・20 医療機関
公表論文	なし
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の一次登録日） 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の完了日）
開発のフェーズ	第 III 相
治験デザイン	多施設共同、ランダム化、非盲検試験
被験者数（計画時）	割付登録された被験者として 120 例（1 群 60 例） ［設定根拠］ 「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成 7 年 5 月 24 日薬審第 592 号）において、安全性データベースの一部として採用するために最低 1 年間経過観察を必要とする被験者数を 100 例としていることから、本治験においても 1 年間投与する目標被験者数を 100 例（1 群 50 例）とした。 1 年間投与時の中止率については、高 TG 血症を対象とした MND-2119 の長期投与試験は実施していないことから、n-3 系多価不飽和脂肪酸製剤を長期投与した臨床試験 [2)] において対照薬として設定された EPA-E 1.8 g 群の中止率が 12.6%（21/167 例）であったことを参考に、本治験における中止率を保守的に 20%と仮定し、目標被験者数を、割付登録された被験者として 120 例（1 群 60 例）と設定した。
治験薬、用法・用量	［治験薬］ MND-2119：1 包中に日局イコサペント酸エチルとして 2 g を含有 ［用法］ 1 日 1 回朝食直後に、52 週間経口投与 ［用量］ MND-2119 2 g または 4 g/日
組入れ基準	［選択基準］ Visit 1（Week −4：一次登録時）： (1) 脂質異常症またはそれに準ずる状態に対する治療として生活習慣の改善指導を受けており、その指導を治験参加期間を通じて継続遵守できると治験責任（分担）医師が判断した外来患者

項目	内容
	(2) 同意取得時に 20 歳以上 75 歳未満である患者 (3) 本治験への参加を文書により同意した患者 Visit 2（Week −2）: (1) Visit 1（Week −4）の血清 TG 値（空腹時）が 150 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満の被験者 Visit 3（Week 0：割付登録時）: (1) Visit 2（Week −2）の血清 TG 値（空腹時）が 150 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満の被験者 ［除外基準］ Visit 1（Week −4：一次登録時）: (1) 狭心症あるいは心筋梗塞と 6 ヵ月以内に診断された患者 (2) 家族性 LPL 欠損症、アポリポ蛋白 C-II（アポ C-II）欠損症、家族性 III 型高脂血症の患者 (3) 甲状腺機能低下症、クッシング症候群、先端肥大症、ネフローゼ症候群、慢性腎不全、全身性エリテマトーデス、骨髄腫、NASH を合併している患者 (4) 薬剤（副腎皮質ホルモン、β 遮断薬、経口避妊薬、インターフェロン、レチノイド、利尿薬等）に起因する高脂血症の患者 (5) 純アルコール量で 1 日 60 g を超える程度の飲酒を常習とする患者、アルコール依存・乱用の既往歴または合併がある患者、あるいは高脂血症の主な原因がアルコールと推測される患者 (6) 習慣的に朝食を摂取しない患者 (7) 大動脈瘤を合併している患者、あるいは 6 ヵ月以内に大動脈瘤切除術を受けた患者 (8) 血圧がコントロールできない高血圧患者 （Visit 1（Week −4）の座位測定時の収縮期血圧が 180 mmHg 以上または拡張期血圧が 110 mmHg 以上の患者） (9) 膵炎の既往歴または合併がある患者 (10) 1 型糖尿病またはインスリン治療を要する 2 型糖尿病を合併している患者 (11) 6 ヵ月以内に出血に関連する以下の所見が認められた患者 ・臨床上問題のある出血性の疾患（脳出血、血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、硝子体出血等）の既往歴または合併 ・臨床上問題のある出血傾向（過多月経、頻回な鼻出血等） ・重度の外傷の既往歴または合併 ・輸血を必要とするような手術を実施 (12) 抗凝固薬と血小板凝集を抑制する薬剤を併用している患者 (13) 2 剤併用抗血小板療法（DAPT）を受けている患者 (14) 直接経口抗凝固薬（DOAC）あるいはワルファリンを使用している患者 (15) MND-2119 を服用したことのある患者 (16) 高脂血症治療薬（PCSK9 阻害薬）を使用したことのある患者 (17) 4 週間以内に高脂血症治療薬（小腸コレステロールトランスポーター

項目	内容
	阻害薬、フィブラート系薬、ニコチン酸誘導体、多価不飽和脂肪酸）を服用した患者 (18) 妊婦、授乳婦、妊娠している可能性のある患者、あるいは治験参加期間中に妊娠を希望する患者 (19) 多価不飽和脂肪酸および MND-2119 の添加物（大豆、ゼラチン、ポリオキシエチレンヒマシ油）に対する過敏症の既往歴がある患者 (20) 悪性腫瘍の既往歴または合併がある患者 (21) 肝臓、腎臓、血液、呼吸器、消化器、心血管系、精神神経系、代謝・電解質異常または過敏症等の、重篤な疾患を合併している患者 (22) 4 ヵ月以内に他の治験薬を投与された患者 (23) その他、治験責任（分担）医師が本治験対象として不適切と判断した患者 Visit 2（Week −2）: (1) Visit 2（Week −2）の座位測定時の収縮期血圧が 180 mmHg 以上または拡張期血圧が 110 mmHg 以上の被験者 (2) Visit 1（Week −4）の HbA1c が 8.0%以上の被験者 (3) Visit 1（Week −4）の ALT または AST が基準値上限の 3 倍を超える被験者 (4) Visit 1（Week −4）から HMG-CoA 還元酵素阻害剤、β 遮断薬または糖尿病治療薬の用量を変更ないし治療薬剤を変更した被験者 (5) その他、治験責任（分担）医師が本治験対象として不適切と判断した被験者 Visit 3（Week 0：割付登録時）: (1) Visit 3（Week 0）の座位測定時の収縮期血圧が 180 mmHg 以上または拡張期血圧が 110 mmHg 以上の被験者 (2) Visit 2（Week −2）の HbA1c が 8.0%以上の被験者 (3) Visit 2（Week −2）の ALT または AST が基準値上限の 3 倍を超える被験者 (4) Visit 1（Week −4）から HMG-CoA 還元酵素阻害剤、β 遮断薬または糖尿病治療薬の用量を変更ないし治療薬剤を変更した被験者 (5) その他、治験責任（分担）医師が本治験対象として不適切と判断した被験者
禁止する治療法および許容する治療法	［併用禁止薬］ 前観察期から後観察期まで併用を禁止する治療薬：本治験以外の治験薬 前観察期および投与期に併用を禁止する治療薬： 高脂血症治療薬（HMG-CoA 還元酵素阻害薬は条件付きで併用を許容）、インスリン、エストロゲン、副腎皮質ホルモン（全身投与用）、レチノイド（外用剤を除く）、サイアザイド、インターフェロン ［条件付きで併用を許容する薬］ 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以下の薬剤の併用を許容した。 HMG-CoA 還元酵素阻害薬、β 遮断薬、糖尿病治療薬
治験参加期間	前観察期：4 週間、投与期：52 週間、後観察期：2 週間

項目	内容
評価基準	［有効性］ 副次エンドポイント： 血清 TG、TC、LDL-C、HDL-C、non HDL-C の推移および投与前値[*1] からの変化率の推移 [*1]：Visit 1（Week −4）、Visit 2（Week −2）および Visit 3（Week 0）の測定値の平均値 その他のエンドポイント： (1) apoAI、apoB、apoB/apoAI 比、apoCIII、RLP-C の推移および Visit 3（Week 0）からの変化の推移 (2) CRP、hs-CRP、TNFα、PTX3、Lp-PLA_2、酸化 LDL（MDA-LDL）、$HDL_{2,3}$-C の推移および Visit 3（Week 0）からの変化の推移 ［安全性］ 主要エンドポイント： 治験薬投与時から後観察期の調査終了までに発現した有害事象 副次エンドポイント： 治験薬投与時から後観察期の調査終了までに発現した副作用
統計手法	［有効性］ FAS 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を含む集団とした。 (1) 治験薬を投与された被験者 (2) 治験薬投与後、血清 TG 変化率が算出可能な被験者 以下の有効性の解析を実施した。 副次エンドポイントの解析： 各エンドポイントについて、投与群ごと評価時期ごとに要約統計量および平均値の両側 95%信頼区間を算出した。 ［安全性］ 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を含む集団とした。 (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 以下の安全性の解析を実施した。 なお、有害事象の集計は MedDRA/J Ver.23.1 の基本語を用いて行った。 主要エンドポイントの解析： 投与群ごとに、治験薬投与時から後観察期の調査終了までに発現した有害事象の発現率を算出した。 副次エンドポイントの解析： 投与群ごとに、治験薬投与時から後観察期の調査終了までに発現した副作用の発現率を算出した。

表 2.7.6.5-2 観察・検査および評価スケジュール

項目		前観察期			投与期					
Visit		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Week		-4	-2	0	4	8	12	16	20	24
登録		○		○						
治験薬処方				○	○	○	○	○	○	○
治験薬の服用状況[a]					○	○	○	○	○	○
被験者背景[b]		○		○						
併用治療		←	—	—	—	—	—	—	—	—
合併症		○	○[g]	○[g]						
有害事象				←	—	—	—	—	—	—
生活習慣の改善指導		○	○	○	○	○	○	○	○	○
来院前の飲食状況[c]		○	○	○	○	○	○	○	○	○
体重		○	○	○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン（血圧[d]、脈拍）		○	○	○	○	○	○	○	○	○
標準 12 誘導心電図		○		○			○			○
臨床検査[e]	血液学	○		○	○	○	○	○	○	○
	血液生化学	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	リポ蛋白			○	○		○			○
	血漿中脂肪酸			○	○	○	○			○
	免疫血清学			○	○		○			○
	尿（定性）	○		○	○	○	○	○	○	○
	その他			○	○		○			
妊娠検査[f]		○		○						

表 2.7.6.5-2 観察・検査および評価スケジュール（続き）

項目		投与期								後観察期[h]
Visit		10	11	12	13	14	15	16	中止時	17
Week		28	32	36	40	44	48	52		54
登録										
治験薬処方		○	○	○	○	○	○			
治験薬の服用状況[a]		○	○	○	○	○	○	○	○	
被験者背景[b]										
併用治療		→	→	→	→	→	→	→	→	→
合併症										
有害事象		→	→	→	→	→	→	→	→	→
生活習慣の改善指導		○	○	○	○	○	○	○	○	
来院前の飲食状況[c]		○	○	○	○	○	○	○	○	
体重		○	○	○	○	○	○	○	○	
バイタルサイン（血圧[d]、脈拍）		○	○	○	○	○	○	○	○	
標準 12 誘導心電図				○				○	○	
臨床検査[e]	血液学	○	○	○	○	○	○	○	○	
	血液生化学	○	○	○	○	○	○	○	○	
	リポ蛋白			○				○	○	
	血漿中脂肪酸			○				○	○	
	免疫血清学			○				○	○	
	尿（定性）	○	○	○	○	○	○	○	○	
	その他							○	○	
妊娠検査[f]										

a：来院日の来院前に治験薬を服用していないことをあわせて確認

b：Visit 1（Week −4）：性別、生年月日、同意取得日、人種
Visit 3（Week 0）：身長、心筋梗塞の有無、狭心症の有無、血管再開通術の有無、脳梗塞の有無、ウエスト周囲、喫煙の有無、飲酒習慣、運動習慣の有無、食習慣、飲酒日の 1 日当りの飲酒量

c：来院 2 日前から来院時までの飲酒、来院の 12 時間以上前から来院時までの飲食がないこと（水またはお茶は可とする）および来院前日に暴飲暴食および極端な食事内容の変更がないことを確認

d：収縮期血圧、拡張期血圧（座位測定）

e：臨床検査の内容
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
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、TG、TC、LDL-C（直接法）、LDL-C（間接法：Friedewald 推定式）、HDL-C、non HDL-C、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
リポ蛋白検査：apoAI、apoB、apoCIII、RLP-C
血漿中脂肪酸検査：EPA、AA 、EPA/AA 比、18-HEPE、17,18-EpETE、Resolvin E1（18-HEPE、17,18-EpETE、Resolvin E1：Visit 3（Week 0）、Visit 4（Week 4）、Visit 6（Week 12）、Visit 16（Week 52）または投与期中止時に実施）
免疫血清学検査：CRP、hs-CRP
尿検査（定性）：糖、蛋白、潜血、ウロビリノーゲン
その他： TNFα、PTX3、Lp-PLA$_2$、酸化 LDL（MDA-LDL）、HDL$_{2,3}$-C

f：妊娠する可能性のある女性のみ実施。実施する場合、尿中 hCG による方法を推奨

g：前観察期に判明した合併症を調査

h：治験薬投与終了後に治験を中止した場合、Visit 17 に定められた調査を実施

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 9.5-1 を改変

2.7.6.5.2 結果の要約

2.7.6.5.2.1 対象被験者

2.7.6.5.2.1.1 被験者の内訳

組み入れられた被験者の内訳を表 2.7.6.5-3 に示した。

一次登録例 194 例のうち、割付登録例は 122 例（各群 61 例）であり、割付登録例全例に治験薬が投与された。治験薬投与例 122 例のうち、111 例（MND-2119 2 g 群 55 例、MND-2119 4 g 群 56 例）が投与を完了した。

前観察期中止例は 72 例であり、主な中止理由は「選択・除外基準」の抵触 50 例であった。

投与期中止例は 11 例（MND-2119 2 g 群：6 例、MND-2119 4 g 群：5 例）であり、中止理由は、MND-2119 2 g 群では「被験者都合」4 例および「有害事象」2 例、MND-2119 4 g 群では「併用禁止薬」2 例、「有害事象」1 例、「生活習慣の改善指導」1 例および「被験者都合」1 例であった。

後観察期中止例は 3 例（MND-2119 2 g 群 2 例、MND-2119 4 g 群 1 例）であり、中止理由は「被験者都合」3 例であった。

表 2.7.6.5-3 被験者の内訳

解析対象：一次登録例

	MND-2119 2 g群	MND-2119 4 g群	全体
	例数		
一次登録例			194
割付登録例	61	61	122
前観察期中止例			72
(1) 選択・除外基準			50
(2) 被験者都合			2
(3) 併用薬規定			0
(4) 生活習慣の改善指導			0
(5) 飲食規定			0
(6) その他			20
投与期完了例	55	56	111
投与期中止例	6	5	11
(1) 選択・除外基準	0	0	0
(2) 有害事象	2	1	3
(3) 併用禁止薬	0	2	2
(4) 生活習慣の改善指導	0	1	1
(5) 被験者都合	4	1	5
(6) 妊娠	0	0	0
(7) その他	0	0	0
後観察期完了例	59	60	119
後観察期中止例	2	1	3
(1) 被験者都合	2	1	3
(2) その他	0	0	0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 10.1-1

2.7.6.5.2.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱の区分別の集計を表 2.7.6.5-4 に示した。

重要な逸脱は 8 例 11 件で、そのうち 1 例 2 件が前観察期中止例、7 例 9 件（MND-2119 2 g 群：2 例 2 件、MND-2119 4 g 群：5 例 7 件）が割付登録例であった。

割付登録例で最も多かった重要な逸脱の区分は、(3)「用法や用量違反（投与規定違反）があった場合」の 3 例 3 件（MND-2119 2 g 群：1 例 1 件、MND-2119 4 g 群：2 例 2 件）であり、いずれも逸脱内容は過量投与であった。いずれの被験者もタイムリーにくすりの服用日誌を記載することを失念し、治験の投与期中に過量投与が発覚したものの、治験責任医師により被験者の安全性については問題ないことが確認され、治験継続可能と判断された。なお、いずれの被験者も過量投与に伴う有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.5-4　重要な逸脱の区分別の集計

解析対象：一次登録例

重要な逸脱の区分	重要な逸脱の定義	割付登録例				前観察期中止例		全体	
		MND-2119 2 g群		MND-2119 4 g群					
		(61例)		(61例)		(72例)		(194例)	
		例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数
(1)	GCP 違反または組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた場合	0	0	0	0	0	0	0	0
(2)	治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった場合	0	0	2	2	1	1	3	3
(3)	用法や用量違反(投与規定違反)があった場合	1	1	2	2	0	0	3	3
(4)	禁止されている併用治療を行った場合	0	0	2	2	1	1	3	3
(5)	主要項目の検査・観察・評価を実施しなかった場合	1	1	1	1	0	0	2	2
(6)	その他、重要な問題があった場合	0	0	0	0	0	0	0	0
上記のいずれかに該当した被験者		2	2	5	7	1	2	8	11

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 10.2-1

2.7.6.5.2.1.3　解析したデータセット（解析対象集団）

割付登録例 122 例のうち FAS は 121 例（MND-2119 2 g 群 60 例、MND-2119 4 g 群 61 例）であった。FAS 除外例は治験薬投与後 37 日目に中止した 1 例（MND-2119 2 g 群）であり、除外理由は、被験者都合による中止により、治験薬投与後の血清 TG データが得られなかったことに基づく「治験薬投与後、血清 TG 変化率が算出不可能」であった。

割付登録例全例が、安全性解析対象集団として採用され、安全性解析対象から除外された被験者はなかった。

2.7.6.5.2.1.4　人口統計学的および他の基準値の特性

FAS における人口統計学的変数および他の基準値の特性を表 2.7.6.5-5、表 2.7.6.5-6、表 2.7.6.5-7 および表 2.7.6.5-8 に、併用注意薬の使用状況の集計を表 2.7.6.5-9 に示した。

FAS における男性の割合は 86.0%であり、年齢（平均値 ± 標準偏差）は 57.1 ± 9.9 歳であった。血清 TG のベースライン値（平均値 ± 標準偏差）は 280.8 ± 71.3 mg/dL であり、250 mg/dL 以上 350 mg/dL 未満の被験者の割合が最も多い 44.6%で、250 mg/dL 未満の被験者の割合が 39.7%、350 mg/dL 以上の被験者の割合が 15.7%であった。

前相までの治験において評価例数の少なかった心筋梗塞「あり」の割合は、5.8%（7 例）、狭心症「あり」の割合は 8.3%（10 例）、冠動脈疾患「あり」の割合は 12.4%（15 例）、血管再開通術「あり」の割合は 9.9%（12 例）、脳梗塞「あり」の割合は 5.8%（7 例）であった。

また、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無は「あり」が 26.4%（32 例）であり、血小板凝集を抑制する薬剤使用の有無は「あり」が 24.8%（30 例）であった。

表 2.7.6.5-5 背景因子（人口統計学的変数）の分布

解析対象：FAS

項目	分類	MND-2119 2 g群 (60例)	MND-2119 4 g群 (61例)	全体 (121例)
性別				
例数(%)	男性	53 (88.3)	51 (83.6)	104 (86.0)
	女性	7 (11.7)	10 (16.4)	17 (14.0)
年齢(歳)				
例数		60	61	121
平均値		57.7	56.5	57.1
標準偏差		9.6	10.1	9.9
最大値		74	73	74
中央値		58.0	57.0	58.0
最小値		33	39	33
例数(%)	65歳未満	41 (68.3)	46 (75.4)	87 (71.9)
	65歳以上	19 (31.7)	15 (24.6)	34 (28.1)
人種				
例数(%)	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ASIAN	60 (100.0)	61 (100.0)	121 (100.0)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	WHITE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	MULTIPLE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重(kg)(Week 0)				
例数		60	61	121
平均値		76.27	75.70	75.98
標準偏差		12.05	12.48	12.22
最大値		118.0	123.8	123.8
中央値		75.85	74.20	75.00
最小値		53.2	50.5	50.5
例数(%)	60 kg未満	4 (6.7)	6 (9.8)	10 (8.3)
	60 kg以上70 kg未満	14 (23.3)	12 (19.7)	26 (21.5)
	70 kg以上80 kg未満	23 (38.3)	25 (41.0)	48 (39.7)
	80 kg以上	19 (31.7)	18 (29.5)	37 (30.6)

表 2.7.6.5-5 背景因子（人口統計学的変数）の分布（続き）

解析対象：FAS

項目	分類	MND-2119 2 g群 (60例)	MND-2119 4 g群 (61例)	全体 (121例)
BMI(kg/m^2)(Week 0)				
例数		60	61	121
平均値		26.72	26.75	26.73
標準偏差		3.86	3.26	3.56
最大値		41.6	37.3	41.6
中央値		25.50	26.57	25.98
最小値		20.1	20.1	20.1
例数(%)	18.5 kg/m^{2}未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	18.5 kg/m^{2}以上 25 kg/m^{2}未満	24 (40.0)	19 (31.1)	43 (35.5)
	25 kg/m^{2}以上 35 kg/m^{2}未満	34 (56.7)	40 (65.6)	74 (61.2)
	35 kg/m^{2}以上	2 (3.3)	2 (3.3)	4 (3.3)
ウエスト周囲(cm)				
例数		60	61	121
平均値		93.84	93.22	93.52
標準偏差		8.35	8.85	8.58
最大値		117.5	115.5	117.5
中央値		92.50	92.00	92.00
最小値		77.0	76.0	76.0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-1

表 2.7.6.5-6 背景因子（その他の因子）の分布

解析対象：FAS

項目	分類	内訳	MND-2119 2 g群 (60例)	MND-2119 4 g群 (61例)	全体 (121例)
合併症の有無					
例数(%)	なし		0 (0.0)	6 (9.8)	6 (5.0)
	あり		60 (100.0)	55 (90.2)	115 (95.0)
メタボリックシンドローム合併の有無					
例数(%)	なし		9 (15.0)	20 (32.8)	29 (24.0)
	あり		51 (85.0)	41 (67.2)	92 (76.0)
糖尿病合併の有無[a]					
例数(%)	なし		36 (60.0)	41 (67.2)	77 (63.6)
	あり		24 (40.0)	20 (32.8)	44 (36.4)
HMG-CoA還元酵素阻害薬併用の有無[b]					
例数(%)	なし		44 (73.3)	45 (73.8)	89 (73.6)
	あり		16 (26.7)	16 (26.2)	32 (26.4)
		ストロングスタチン[c]	11 (18.3)	13 (21.3)	24 (19.8)
		スタンダードスタチン[d]	5 (8.3)	3 (4.9)	8 (6.6)
HMG-CoA還元酵素阻害薬(ストロングスタチン)併用の有無[e]					
例数(%)	なし		49 (81.7)	48 (78.7)	97 (80.2)
	あり		11 (18.3)	13 (21.3)	24 (19.8)
心筋梗塞の有無					
例数(%)	なし		57 (95.0)	57 (93.4)	114 (94.2)
	あり		3 (5.0)	4 (6.6)	7 (5.8)
狭心症の有無					
例数(%)	なし		58 (96.7)	53 (86.9)	111 (91.7)
	あり		2 (3.3)	8 (13.1)	10 (8.3)

表 2.7.6.5-6 背景因子（その他の因子）の分布（続き）

解析対象：FAS

項目	分類	内訳	MND-2119 2 g群 (60例)	MND-2119 4 g群 (61例)	全体 (121例)
冠動脈疾患の有無[f]					
例数(%)		なし	55 (91.7)	51 (83.6)	106 (87.6)
		あり	5 (8.3)	10 (16.4)	15 (12.4)
血管再開通術の有無					
例数(%)		なし	56 (93.3)	53 (86.9)	109 (90.1)
		あり	4 (6.7)	8 (13.1)	12 (9.9)
脳梗塞の有無					
例数(%)		なし	57 (95.0)	57 (93.4)	114 (94.2)
		あり	3 (5.0)	4 (6.6)	7 (5.8)
喫煙の有無					
例数(%)		なし	47 (78.3)	45 (73.8)	92 (76.0)
		あり	13 (21.7)	16 (26.2)	29 (24.0)
飲酒習慣					
例数(%)		ほとんど飲まない(飲めない)	26 (43.3)	18 (29.5)	44 (36.4)
		時々	23 (38.3)	34 (55.7)	57 (47.1)
		毎日	11 (18.3)	9 (14.8)	20 (16.5)
運動習慣の有無					
例数(%)		なし	30 (50.0)	36 (59.0)	66 (54.5)
		あり	30 (50.0)	25 (41.0)	55 (45.5)
食習慣[g]					
例数(%)		なし	53 (88.3)	53 (86.9)	106 (87.6)
		あり	7 (11.7)	8 (13.1)	15 (12.4)

a：耐糖能障害を含む

b：Week -4でHMG-CoA還元酵素阻害薬を使用している場合に「あり」

c：「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」

d：「プラバスタチンナトリウム」、「シンバスタチン」、「フルバスタチンナトリウム」

e：Week -4で「アトルバスタチンカルシウム水和物」「ピタバスタチンカルシウム水和物」「ロスバスタチンカルシウム」のいずれかを使用している場合に「あり」

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

g：就寝前の2時間以内に夕食をとることが週に3回以上ある場合に「あり」

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-2

表 2.7.6.5-7 背景因子（ベースライン）の分布

解析対象：FAS

項目	分類	MND-2119 2 g群 (60例)	MND-2119 4 g群 (61例)	全体 (121例)
血清TG (mg/dL)(投与前)[a]				
例数		60	61	121
平均値		280.6	281.1	280.8
標準偏差		71.4	71.8	71.3
最大値		501	485	501
中央値		264.8	276.3	270.3
最小値		168	169	168
例数(%)	250 mg/dL未満	24 (40.0)	24 (39.3)	48 (39.7)
	250 mg/dL以上 350 mg/dL未満	27 (45.0)	27 (44.3)	54 (44.6)
	350 mg/dL以上	9 (15.0)	10 (16.4)	19 (15.7)
血清TC (mg/dL)(投与前)[a]				
例数		60	61	121
平均値		223.9	230.2	227.1
標準偏差		37.1	38.5	37.8
最大値		319	312	319
中央値		224.8	229.3	228.3
最小値		158	143	143
血清LDL-C(直接法) (mg/dL)(投与前)[a]				
例数		60	61	121
平均値		136.4	141.8	139.1
標準偏差		35.7	32.4	34.1
最大値		216	208	216
中央値		131.7	149.7	138.0
最小値		72	75	72
血清LDL-C(間接法) (mg/dL)(投与前)[a]				
例数		60	61	121
平均値		122.3	129.0	125.7
標準偏差		36.2	33.2	34.7
最大値		207	202	207
中央値		121.1	126.7	124.7
最小値		42	64	42

表 2.7.6.5-7 背景因子（ベースライン）の分布（続き）

解析対象：FAS

項目	分類	MND-2119 2 g群 (60例)	MND-2119 4 g群 (61例)	全体 (121例)
血清HDL-C (mg/dL)(投与前)[a]				
	例数	60	61	121
	平均値	45.4	45.8	45.6
	標準偏差	9.4	8.4	8.9
	最大値	70	62	70
	中央値	44.5	45.3	45.3
	最小値	30	32	30
血清non HDL-C (mg/dL)(投与前)[a]				
	例数	60	61	121
	平均値	178.4	184.5	181.5
	標準偏差	34.2	35.5	34.8
	最大値	257	263	263
	中央値	180.5	184.3	182.7
	最小値	111	108	108
EPA (μg/mL)(Week 0)				
	例数	60	61	121
	平均値	66.4	68.0	67.2
	標準偏差	53.8	40.3	47.3
	最大値	327	219	327
	中央値	51.0	58.0	57.0
	最小値	10	10	10
AA (μg/mL)(Week 0)				
	例数	60	61	121
	平均値	240.4	237.5	238.9
	標準偏差	61.4	56.3	58.6
	最大値	386	389	389
	中央値	242.5	232.0	235.0
	最小値	116	137	116
EPA/AA比 (Week 0)				
	例数	60	61	121
	平均値	0.273	0.289	0.281
	標準偏差	0.165	0.164	0.164
	最大値	0.86	0.98	0.98
	中央値	0.240	0.260	0.250
	最小値	0.08	0.04	0.04

表 2.7.6.5-7 背景因子（ベースライン）の分布（続き）

解析対象：FAS

項目	分類	MND-2119 2 g群 (60例)	MND-2119 4 g群 (61例)	全体 (121例)
18-HEPE (pg/mL)(Week 0)				
	例数	45	49	94
	平均値	143.62	133.83	138.52
	標準偏差	94.53	42.68	72.06
	最大値	471.8	233.4	471.8
	中央値	114.95	124.99	122.48
	最小値	53.9	65.7	53.9
17,18-EpETE (pg/mL)(Week 0)				
	例数	54	55	109
	平均値	20.95	18.31	19.62
	標準偏差	25.72	10.89	19.64
	最大値	179.2	68.5	179.2
	中央値	14.08	15.62	14.40
	最小値	5.3	6.0	5.3
apoAI (mg/dL)(Week 0)				
	例数	60	61	121
	平均値	133.8	135.2	134.5
	標準偏差	17.0	16.6	16.8
	最大値	182	170	182
	中央値	134.0	137.0	136.0
	最小値	101	103	101
apoB (mg/dL)(Week 0)				
	例数	60	61	121
	平均値	108.5	110.8	109.6
	標準偏差	18.4	17.7	18.0
	最大値	148	151	151
	中央値	109.0	111.0	110.0
	最小値	78	73	73
apoB/apoAI比 (Week 0)				
	例数	60	61	121
	平均値	0.821	0.828	0.825
	標準偏差	0.162	0.149	0.155
	最大値	1.40	1.13	1.40
	中央値	0.846	0.828	0.833
	最小値	0.48	0.49	0.48

表 2.7.6.5-7 背景因子（ベースライン）の分布（続き）

解析対象：FAS

項目	分類	MND-2119 2 g群 (60例)	MND-2119 4 g群 (61例)	全体 (121例)
apoCIII (mg/dL)(Week 0)				
	例数	60	61	121
	平均値	18.42	18.66	18.54
	標準偏差	4.88	5.26	5.05
	最大値	32.9	40.0	40.0
	中央値	17.05	17.60	17.40
	最小値	9.6	7.5	7.5
RLP-C (mg/dL)(Week 0)				
	例数	60	61	121
	平均値	15.29	16.23	15.76
	標準偏差	6.19	7.42	6.82
	最大値	34.8	44.8	44.8
	中央値	14.10	16.30	14.90
	最小値	5.8	4.1	4.1
CRP (mg/dL)(Week 0)				
	例数	60	61	121
	平均値	0.146	0.142	0.144
	標準偏差	0.158	0.136	0.147
	最大値	0.74	0.79	0.79
	中央値	0.075	0.100	0.090
	最小値	0.02	0.02	0.02
hs-CRP (mg/dL)(Week 0)				
	例数	60	61	121
	平均値	0.1130	0.1121	0.1126
	標準偏差	0.1231	0.1072	0.1149
	最大値	0.500	0.500	0.500
	中央値	0.0650	0.0760	0.0680
	最小値	0.008	0.007	0.007
TNFα (pg/mL)(Week 0)				
	例数	60	61	121
	平均値	8.282	7.412	7.843
	標準偏差	6.031	3.023	4.759
	最大値	49.70	17.90	49.70
	中央値	7.390	6.550	7.040
	最小値	2.72	2.48	2.48

表 2.7.6.5-7 背景因子（ベースライン）の分布（続き）

解析対象：FAS

項目 分類	MND-2119 2 g群 (60例)	MND-2119 4 g群 (61例)	全体 (121例)
PTX3 (ng/mL)(Week 0)			
例数	60	61	121
平均値	1.400	1.230	1.314
標準偏差	0.622	0.514	0.574
最大値	3.49	3.20	3.49
中央値	1.250	1.180	1.210
最小値	0.50	0.50	0.50
$Lp\text{-}PLA_2$ (ng/mL)(Week 0)			
例数	59	60	119
平均値	206.0	222.7	214.4
標準偏差	70.3	86.2	78.8
最大値	379	450	450
中央値	197.0	219.0	206.0
最小値	78	84	78
酸化LDL(MDA-LDL) (U/L)(Week 0)			
例数	60	61	121
平均値	201.0	205.4	203.2
標準偏差	50.2	52.3	51.1
最大値	318	312	318
中央値	205.5	200.0	201.0
最小値	122	114	114
$HDL_2\text{-}C$ (mg/dL)(Week 0)			
例数	60	61	121
平均値	24.51	25.24	24.88
標準偏差	6.97	6.68	6.81
最大値	44.0	37.2	44.0
中央値	24.15	24.30	24.30
最小値	12.5	13.5	12.5
$HDL_3\text{-}C$ (mg/dL)(Week 0)			
例数	60	61	121
平均値	21.68	21.59	21.63
標準偏差	3.61	3.72	3.65
最大値	28.7	32.4	32.4
中央値	21.60	21.40	21.60
最小値	12.7	13.1	12.7

a：Week -4、Week -2およびWeek 0の測定値の平均値

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-3

表 2.7.6.5-8 背景因子（ベースライン）の分布

解析対象：FASかつResolvin E1測定同意取得例

項目	分類	MND-2119 2 g群 (57例)	MND-2119 4 g群 (60例)	全体 (117例)
Resolvin E1 (pg/mL)(Week 0)				
例数		40	42	82
平均値		12.05	12.35	12.20
標準偏差		4.37	7.07	5.87
最大値		22.8	31.6	31.6
中央値		10.70	9.66	10.22
最小値		6.7	6.1	6.1

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-4

表 2.7.6.5-9 併用注意薬の使用状況の集計

解析対象：FAS

項目	分類	MND-2119 2 g群 (60例)	MND-2119 4 g群 (61例)	全体 (121例)
抗凝固薬使用の有無[a]				
例数(%)	なし	60 (100.0)	58 (95.1)	118 (97.5)
	あり	0 (0.0)	3 (4.9)	3 (2.5)
血小板凝集を抑制する薬剤使用の有無[b]				
例数(%)	なし	48 (80.0)	43 (70.5)	91 (75.2)
	あり	12 (20.0)	18 (29.5)	30 (24.8)
併用注意薬使用の有無[c]				
例数(%)	なし	48 (80.0)	42 (68.9)	90 (74.4)
	あり	12 (20.0)	19 (31.1)	31 (25.6)

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

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.2-5

2.7.6.5.2.2 有効性

副次エンドポイントの評価時期（投与前、終了時）については以下のように定義した。

投与前：Visit 1（Week −4）、Visit 2（Week −2）および Visit 3（Week 0）の測定値の平均値

終了時：Visit 16（Week 52）または投与期中止時

その他のエンドポイントの評価時期（投与前、終了時）は以下のように定義した。

投与前：Visit 3（Week 0）

終了時：Visit 16（Week 52）または投与期中止時

2.7.6.5.2.2.1 副次エンドポイント

2.7.6.5.2.2.1.1 血清 TG

2.7.6.5.2.2.1.1.1 血清 TG の経時的推移

各評価時期の血清 TG の推移グラフを図 2.7.6.5-1 に、血清 TG および血清 TG 変化率の要約統計量を表 2.7.6.5-10 に示した。

投与前、投与 4 週後、投与 12 週後、投与 24 週後および投与 52 週後の血清 TG（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ MND-2119 2 g 群では 280.6 ± 71.4 mg/dL、260.9 ± 97.7 mg/dL、240.7 ± 99.3 mg/dL、245.8 ± 90.9 mg/dL および 228.9 ± 95.8 mg/dL、MND-2119 4 g 群では 281.1 ± 71.8 mg/dL、256.9 ± 98.4 mg/dL、229.3 ± 75.4 mg/dL、231.2 ± 123.7 mg/dL および 215.8 ± 72.1 mg/dL であった。

終了時の血清 TG（平均値 ± 標準偏差）は、MND-2119 2 g 群では 226.2 ± 92.6 mg/dL、MND-2119 4 g 群では 225.7 ± 81.2 mg/dL であった。

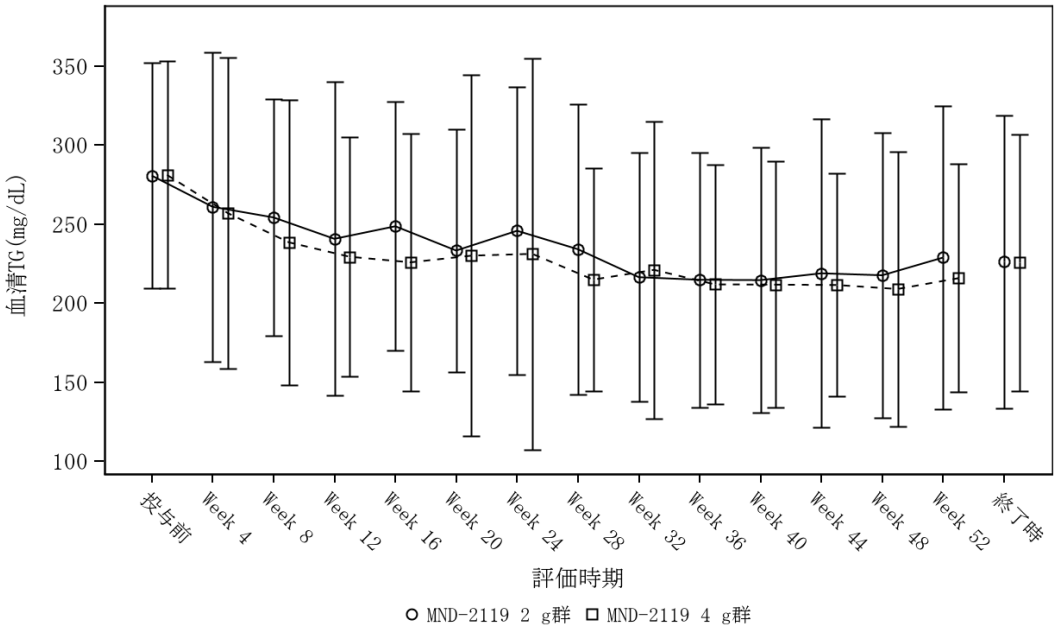
投与 4 週後、投与 12 週後、投与 24 週後および投与後 52 週後の血清 TG 変化率（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ MND-2119 2 g 群では−6.10 ± 26.86%、−14.48 ± 24.61%、−12.39 ± 23.81%および−16.71 ± 36.27%、MND-2119 4 g 群では−8.37 ± 25.53%、−17.53 ± 22.68%、−17.37 ± 32.78%および−21.01 ± 25.10%であった。

終了時の血清 TG 変化率（平均値 ± 標準偏差）は、MND-2119 2 g 群では−17.54 ± 34.90%、MND-2119 4 g 群では−17.30 ± 29.01%であった。

いずれの群においても、血清 TG は投与 4 週後から低下が認められ、投与 52 週後まで効果を持続した。

図 2.7.6.5-1　血清 TG の推移グラフ

解析対象：FAS



(平均値±標準偏差)

評価時期	投与群	例数
投与前	MND-2119 2 g群	60
	MND-2119 4 g群	61

Source：資料番号 5.3.5.2.2 図 11.4-1

表 2.7.6.5-10 血清 TG および血清 TG 変化率の要約統計量

解析対象：FAS

血清TG	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
測定値 (mg/dL)	投与前	MND-2119 2 g群	60	280.6	71.4	168	234.5	264.8	316.2	501	262.2	299.1
		MND-2119 4 g群	61	281.1	71.8	169	230.0	276.3	333.7	485	262.7	299.5
	Week 4	MND-2119 2 g群	60	260.9	97.7	128	204.5	253.0	297.0	743	235.7	286.1
		MND-2119 4 g群	60	256.9	98.4	101	202.0	234.0	308.5	605	231.5	282.3
	Week 8	MND-2119 2 g群	57	254.2	74.8	128	199.0	254.0	300.0	473	234.4	274.0
		MND-2119 4 g群	59	238.5	90.2	109	179.0	211.0	296.0	533	215.0	262.0
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	240.7	99.3	91	174.0	230.0	278.0	604	214.3	267.0
		MND-2119 4 g群	59	229.3	75.4	69	170.0	238.0	281.0	456	209.7	249.0
	Week 16	MND-2119 2 g群	57	248.6	78.7	101	203.0	240.0	288.0	428	227.7	269.5
		MND-2119 4 g群	58	225.8	81.6	89	172.0	218.5	262.0	550	204.4	247.3
	Week 20	MND-2119 2 g群	57	233.3	76.6	73	183.0	220.0	281.0	462	212.9	253.6
		MND-2119 4 g群	57	230.0	114.0	97	167.0	208.0	271.0	874	199.8	260.3
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	245.8	90.9	75	173.0	246.0	291.0	572	221.7	269.9
		MND-2119 4 g群	58	231.2	123.7	74	154.0	219.0	272.0	964	198.7	263.7
	Week 28	MND-2119 2 g群	56	234.1	91.8	75	171.0	213.0	289.0	467	209.5	258.7
		MND-2119 4 g群	58	214.9	70.4	92	165.0	201.5	258.0	401	196.4	233.4
	Week 32	MND-2119 2 g群	56	216.4	78.6	47	166.5	213.0	259.0	501	195.4	237.5
		MND-2119 4 g群	58	221.1	94.0	96	150.0	212.0	276.0	505	196.3	245.8
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	214.8	80.5	59	155.0	204.0	268.0	462	193.0	236.6
		MND-2119 4 g群	55	211.9	75.9	110	158.0	201.0	240.0	426	191.4	232.4
	Week 40	MND-2119 2 g群	56	214.6	84.0	69	161.0	197.0	254.0	486	192.1	237.1
		MND-2119 4 g群	55	211.7	77.8	106	166.0	196.0	236.0	475	190.7	232.8
	Week 44	MND-2119 2 g群	56	218.9	97.5	71	160.5	209.0	244.5	590	192.8	245.0
		MND-2119 4 g群	56	211.5	70.6	80	170.5	205.0	252.0	433	192.6	230.4
	Week 48	MND-2119 2 g群	54	217.6	90.0	65	159.0	203.5	267.0	526	193.1	242.2
		MND-2119 4 g群	56	208.9	86.9	71	147.5	197.0	250.5	585	185.7	232.2
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	228.9	95.8	65	155.0	209.0	295.0	476	202.7	255.0
		MND-2119 4 g群	54	215.8	72.1	63	168.0	211.0	254.0	454	196.1	235.5
	終了時	MND-2119 2 g群	60	226.2	92.6	65	159.0	209.0	266.0	476	202.3	250.1
		MND-2119 4 g群	61	225.7	81.2	63	168.0	217.0	266.0	505	205.0	246.5

表 2.7.6.5-10 血清 TG および血清 TG 変化率の要約統計量（続き）

解析対象：FAS

血清TG	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
変化率(%)	Week 4	MND-2119 2 g群	60	-6.10	26.86	-46.2	-20.74	-11.82	3.38	66.2	-13.04	0.84
		MND-2119 4 g群	60	-8.37	25.53	-51.9	-25.25	-10.82	4.19	82.8	-14.96	-1.77
	Week 8	MND-2119 2 g群	57	-7.90	25.36	-46.3	-29.93	-14.80	8.35	67.1	-14.63	-1.17
		MND-2119 4 g群	59	-14.37	28.08	-53.4	-32.06	-18.83	-0.85	112.4	-21.69	-7.05
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	-14.48	24.61	-60.7	-29.92	-19.29	0.10	67.4	-21.02	-7.95
		MND-2119 4 g群	59	-17.53	22.68	-73.1	-33.60	-15.39	-0.70	39.8	-23.44	-11.62
	Week 16	MND-2119 2 g群	57	-9.69	27.86	-55.9	-31.89	-14.10	3.22	65.2	-17.08	-2.29
		MND-2119 4 g群	58	-18.57	24.49	-65.3	-35.68	-20.08	-2.78	49.1	-25.01	-12.13
	Week 20	MND-2119 2 g群	57	-15.50	25.48	-68.4	-32.89	-14.10	-3.37	67.4	-22.26	-8.73
		MND-2119 4 g群	57	-17.27	39.09	-59.1	-35.55	-25.54	-4.14	234.0	-27.64	-6.90
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	-12.39	23.81	-67.6	-28.35	-11.58	8.49	37.8	-18.71	-6.08
		MND-2119 4 g群	58	-17.37	32.78	-78.7	-35.56	-17.84	-1.21	143.4	-25.99	-8.76
	Week 28	MND-2119 2 g群	56	-16.47	26.81	-70.0	-34.90	-21.30	1.15	69.4	-23.65	-9.29
		MND-2119 4 g群	58	-21.58	24.77	-67.4	-39.33	-18.69	-10.61	60.6	-28.10	-15.07
	Week 32	MND-2119 2 g群	56	-22.02	24.32	-76.1	-37.45	-21.10	-4.24	32.2	-28.54	-15.51
		MND-2119 4 g群	58	-20.93	28.30	-70.7	-40.83	-21.97	-5.50	93.0	-28.37	-13.48
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	-23.64	22.98	-74.5	-35.33	-25.40	-8.72	41.7	-29.85	-17.42
		MND-2119 4 g群	55	-23.40	20.96	-63.3	-40.14	-23.02	-6.98	25.3	-29.07	-17.74
	Week 40	MND-2119 2 g群	56	-22.96	26.19	-70.2	-39.92	-26.92	-9.88	53.6	-29.97	-15.94
		MND-2119 4 g群	55	-22.69	22.12	-61.2	-38.59	-27.53	-3.76	25.6	-28.67	-16.71
	Week 44	MND-2119 2 g群	56	-20.71	35.87	-71.0	-37.04	-30.31	-14.60	125.8	-30.31	-11.10
		MND-2119 4 g群	56	-23.52	19.86	-63.5	-37.80	-25.42	-9.44	22.9	-28.84	-18.20
	Week 48	MND-2119 2 g群	54	-22.43	26.12	-72.4	-39.11	-25.08	-11.11	48.5	-29.56	-15.30
		MND-2119 4 g群	56	-24.31	24.01	-77.7	-44.84	-23.14	-8.02	41.9	-30.74	-17.88
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	-16.71	36.27	-72.8	-39.15	-24.78	-1.96	108.6	-26.61	-6.81
		MND-2119 4 g群	54	-21.01	25.10	-73.4	-40.17	-21.93	-5.14	59.2	-27.86	-14.16
	終了時	MND-2119 2 g群	60	-17.54	34.90	-72.8	-38.63	-24.94	-3.53	108.6	-26.55	-8.52
		MND-2119 4 g群	61	-17.30	29.01	-73.4	-40.00	-20.24	0.98	93.0	-24.73	-9.87

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-1

2.7.6.5.2.2.1.1.2 血清 TG 変化率の共分散分析

血清 TG（投与前）および HMG-CoA 還元酵素阻害薬（アトルバスタチンカルシウム水和物、ピタバスタチンカルシウム水和物、ロスバスタチンカルシウム［以下、ストロングスタチン］）併用の有無にて調整した血清 TG 変化率について共分散分析を行い、群間比較を行った結果を表 2.7.6.5-11 に示した。

MND-2119 4g 群の MND-2119 2g 群に対する血清 TG 変化率の調整済み平均値の群間差［両側 95%信頼区間］は、投与 12 週後で−2.86%［−11.44%, 5.72%］、投与 24 週後で−5.07%［−15.69%, 5.55%］、投与 52 週後で−4.17%［−15.64%, 7.29%］であった。

終了時の MND-2119 4g 群の MND-2119 2g 群に対する血清 TG 変化率の調整済み平均値の群間差［両側 95%信頼区間］は 0.59%［−10.55%, 11.73%］であった。

表 2.7.6.5-11　血清 TG 変化率の共分散分析

解析対象：FAS

目的変数	評価時期	投与群	例数	平均値	調整済み平均値[a]								
						標準誤差	両側95%信頼区間		群間差[b]	両側95%信頼区間		検定	
							下限	上限		下限	上限	t値	p値
血清TG変化率(%)	Week 12	MND-2119 2 g群	57	-14.48	-18.04	3.52	-25.02	-11.07	-2.86	-11.44	5.72	-0.66	p=0.510
		MND-2119 4 g群	59	-17.53	-20.90	3.44	-27.73	-14.08					
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	-12.39	-10.18	4.34	-18.78	-1.59	-5.07	-15.69	5.55	-0.95	p=0.346
		MND-2119 4 g群	58	-17.37	-15.26	4.26	-23.70	-6.81					
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	-16.71	-19.71	4.60	-28.83	-10.58	-4.17	-15.64	7.29	-0.72	p=0.472
		MND-2119 4 g群	54	-21.01	-23.88	4.54	-32.89	-14.87					
	終了時	MND-2119 2 g群	60	-17.54	-20.76	4.59	-29.85	-11.68	0.59	-10.55	11.73	0.10	p=0.917
		MND-2119 4 g群	61	-17.30	-20.17	4.46	-29.00	-11.35					

a：血清TG(投与前)、HMG-CoA還元酵素阻害薬(ストロングスタチン)併用の有無*で調整した平均値
b：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群
*：Week -4で「アトルバスタチンカルシウム水和物」「ピタバスタチンカルシウム水和物」「ロスバスタチンカルシウム」のいずれかを使用している場合に「あり」

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-2

2.7.6.5.2.2.1.2　血清 TC

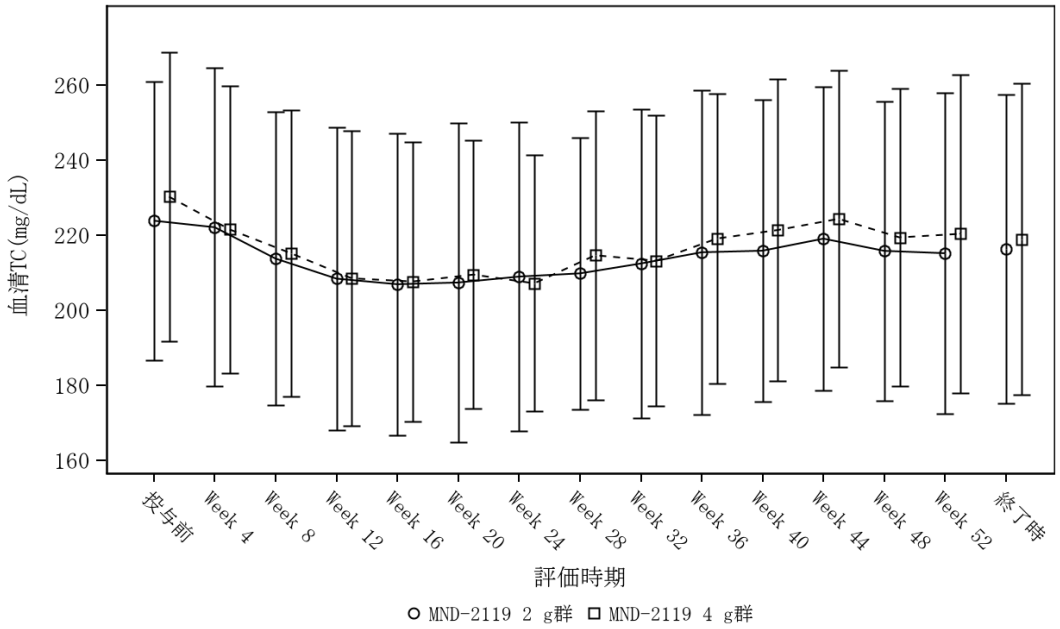
2.7.6.5.2.2.1.2.1　血清 TC の経時的推移

各評価時期の血清 TC の推移グラフを図 2.7.6.5-2 に、血清 TC および血清 TC 変化率の要約統計量を表 2.7.6.5-12 に示した。

投与前、投与 12 週後、投与 24 週後および投与 52 週後の血清 TC（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ MND-2119 2 g 群では 223.9 ± 37.1 mg/dL、208.4 ± 40.3 mg/dL、209.0 ± 41.1 mg/dL および 215.2 ± 42.7 mg/dL、MND-2119 4 g 群では 230.2 ± 38.5 mg/dL、208.5 ± 39.2 mg/dL、207.2 ± 34.1 mg/dL および 220.4 ± 42.3 mg/dL であった。いずれの群においても、血清 TC は、投与前より低値を示した。

図 2.7.6.5-2　血清 TC の推移グラフ

解析対象：FAS



(平均値±標準偏差)

評価時期	投与群	例数
投与前	MND-2119 2 g群	60
	MND-2119 4 g群	61

Source：資料番号 5.3.5.2.2 図 11.4-3

表 2.7.6.5-12 血清 TC および血清 TC 変化率の要約統計量

解析対象：FAS

血清TC	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
測定値 (mg/dL)	投与前	MND-2119 2 g群	60	223.9	37.1	158	195.2	224.8	247.5	319	214.3	233.4
		MND-2119 4 g群	61	230.2	38.5	143	208.7	229.3	253.3	312	220.4	240.1
	Week 4	MND-2119 2 g群	60	222.1	42.4	144	185.5	225.5	244.0	311	211.2	233.1
		MND-2119 4 g群	60	221.5	38.2	133	198.5	220.5	247.0	309	211.6	231.4
	Week 8	MND-2119 2 g群	57	213.8	39.0	143	181.0	216.0	242.0	306	203.4	224.1
		MND-2119 4 g群	59	215.2	38.1	137	192.0	215.0	238.0	300	205.3	225.1
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	208.4	40.3	140	178.0	207.0	244.0	294	197.7	219.1
		MND-2119 4 g群	59	208.5	39.2	138	182.0	208.0	238.0	292	198.3	218.7
	Week 16	MND-2119 2 g群	57	206.9	40.2	136	170.0	211.0	237.0	302	196.3	217.6
		MND-2119 4 g群	58	207.7	37.2	126	184.0	205.0	235.0	279	197.9	217.5
	Week 20	MND-2119 2 g群	57	207.4	42.4	135	169.0	204.0	239.0	292	196.1	218.7
		MND-2119 4 g群	57	209.5	35.8	125	187.0	207.0	239.0	274	200.0	219.0
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	209.0	41.1	138	176.0	209.0	234.0	320	198.1	219.9
		MND-2119 4 g群	58	207.2	34.1	133	187.0	211.5	227.0	282	198.2	216.2
	Week 28	MND-2119 2 g群	56	209.8	36.1	147	175.5	210.0	236.5	293	200.2	219.5
		MND-2119 4 g群	58	214.7	38.5	132	192.0	209.5	240.0	307	204.5	224.8
	Week 32	MND-2119 2 g群	56	212.5	41.1	133	179.5	209.5	244.0	314	201.5	223.5
		MND-2119 4 g群	58	213.2	38.6	122	191.0	211.5	236.0	317	203.1	223.4
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	215.5	43.2	150	179.0	214.0	245.0	334	203.8	227.1
		MND-2119 4 g群	55	219.1	38.6	122	200.0	217.0	244.0	314	208.7	229.5
	Week 40	MND-2119 2 g群	56	215.9	40.1	131	186.5	216.0	242.5	292	205.1	226.6
		MND-2119 4 g群	55	221.4	40.3	119	201.0	215.0	255.0	292	210.5	232.3
	Week 44	MND-2119 2 g群	56	219.1	40.4	143	183.5	223.5	252.0	308	208.3	229.9
		MND-2119 4 g群	56	224.4	39.4	125	198.5	223.5	252.5	289	213.8	234.9
	Week 48	MND-2119 2 g群	54	215.8	39.8	135	183.0	219.5	245.0	296	205.0	226.7
		MND-2119 4 g群	56	219.4	39.5	132	197.0	216.5	242.5	301	208.8	230.0
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	215.2	42.7	140	182.0	214.0	244.0	312	203.5	226.9
		MND-2119 4 g群	54	220.4	42.3	128	198.0	219.0	243.0	308	208.8	231.9
	終了時	MND-2119 2 g群	60	216.3	41.1	140	183.5	214.0	243.5	312	205.7	226.9
		MND-2119 4 g群	61	219.0	41.4	128	198.0	218.0	238.0	308	208.4	229.6

表 2.7.6.5-12 血清 TC および血清 TC 変化率の要約統計量（続き）

解析対象：FAS

血清TC	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
変化率(%)	Week 4	MND-2119 2 g群	60	-0.94	8.24	-19.7	-6.61	0.01	4.94	18.0	-3.06	1.19
		MND-2119 4 g群	60	-3.34	9.30	-31.1	-7.59	-3.33	1.48	13.6	-5.74	-0.93
	Week 8	MND-2119 2 g群	57	-4.78	6.67	-16.0	-9.87	-5.81	-0.95	14.7	-6.55	-3.01
		MND-2119 4 g群	59	-6.49	9.53	-34.8	-11.18	-5.66	-1.21	17.6	-8.97	-4.00
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	-6.85	7.74	-19.2	-13.50	-7.84	-0.94	9.8	-8.91	-4.80
		MND-2119 4 g群	59	-9.58	8.78	-37.4	-17.01	-9.09	-2.57	9.1	-11.87	-7.29
	Week 16	MND-2119 2 g群	57	-7.67	7.11	-23.7	-13.17	-8.24	-1.83	7.9	-9.56	-5.78
		MND-2119 4 g群	58	-10.43	8.15	-36.2	-15.64	-8.82	-4.86	7.0	-12.57	-8.28
	Week 20	MND-2119 2 g群	57	-7.53	8.61	-25.8	-14.38	-8.65	-3.88	14.7	-9.82	-5.25
		MND-2119 4 g群	57	-9.54	10.14	-33.4	-14.83	-9.32	-4.53	30.7	-12.23	-6.85
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	-6.74	7.55	-24.6	-12.39	-6.08	-3.31	12.2	-8.75	-4.74
		MND-2119 4 g群	58	-10.50	7.43	-32.1	-14.68	-10.39	-5.62	4.2	-12.46	-8.55
	Week 28	MND-2119 2 g群	56	-5.72	5.28	-17.4	-8.77	-6.03	-1.79	8.8	-7.14	-4.31
		MND-2119 4 g群	58	-7.49	7.84	-29.2	-12.05	-7.90	-3.14	9.9	-9.55	-5.43
	Week 32	MND-2119 2 g群	56	-4.66	8.53	-21.8	-10.58	-5.26	1.39	21.6	-6.94	-2.38
		MND-2119 4 g群	58	-7.89	10.54	-34.9	-13.05	-9.01	-0.36	12.4	-10.66	-5.12
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	-3.27	6.89	-22.0	-6.91	-3.47	-0.51	12.0	-5.13	-1.41
		MND-2119 4 g群	55	-6.11	8.17	-21.8	-11.35	-5.74	-0.16	11.3	-8.32	-3.90
	Week 40	MND-2119 2 g群	56	-3.06	8.13	-27.5	-7.46	-2.17	3.44	9.9	-5.24	-0.89
		MND-2119 4 g群	55	-4.81	8.39	-30.0	-10.00	-3.98	0.92	12.4	-7.08	-2.54
	Week 44	MND-2119 2 g群	56	-1.53	9.06	-20.9	-6.36	-0.49	3.74	21.4	-3.95	0.90
		MND-2119 4 g群	56	-3.41	8.99	-26.5	-9.30	-1.56	2.74	13.4	-5.82	-1.00
	Week 48	MND-2119 2 g群	54	-3.17	8.85	-25.3	-8.29	-2.58	2.37	25.6	-5.59	-0.76
		MND-2119 4 g群	56	-5.61	8.11	-23.7	-11.84	-5.52	-0.33	11.2	-7.78	-3.44
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	-3.04	9.87	-25.3	-9.24	-3.07	3.24	32.4	-5.73	-0.34
		MND-2119 4 g群	54	-5.05	10.08	-28.8	-10.86	-5.29	4.48	14.8	-7.80	-2.30
	終了時	MND-2119 2 g群	60	-3.36	9.78	-25.3	-10.19	-3.55	3.11	32.4	-5.88	-0.83
		MND-2119 4 g群	61	-4.75	9.90	-28.8	-10.47	-5.21	2.92	14.8	-7.29	-2.22

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-3

2.7.6.5.2.2.1.2.2 血清 TC 変化率の共分散分析

血清 TC（投与前）および HMG-CoA 還元酵素阻害薬（ストロングスタチン）併用の有無にて調整した血清 TC 変化率について共分散分析を行い、群間比較を行った結果を表 2.7.6.5-13 に示した。

MND-2119 4 g 群 の MND-2119 2 g 群に対する血清 TC 変化率の調整済み平均値の群間差［両側 95%信頼区間］は、投与 12 週後で−2.62%［−5.68%, 0.44%］、投与 24 週後で−3.50%［−6.25%, −0.76%］、投与 52 週後で−1.61%［−5.35, 2.12%］であった。これらのうち、投与 24 週後において、MND-2119 2 g 群と MND-2119 4 g 群の間に統計学的に有意な差が認められた（共分散分析、p=0.013）。

表 2.7.6.5-13 血清 TC 変化率の共分散分析

解析対象：FAS

目的変数	評価時期	投与群	例数	平均値	調整済み平均値[a]								
						標準誤差	両側95%信頼区間		群間差[b]	両側95%信頼区間		検定	
							下限	上限		下限	上限	t値	p値
血清TC変化率(%)	Week 12	MND-2119 2 g群	57	-6.85	-7.89	1.28	-10.42	-5.37	-2.62	-5.68	0.44	-1.70	p=0.093
		MND-2119 4 g群	59	-9.58	-10.51	1.22	-12.93	-8.09					
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	-6.74	-8.15	1.14	-10.41	-5.89	-3.50	-6.25	-0.76	-2.53	p=0.013
		MND-2119 4 g群	58	-10.50	-11.65	1.09	-13.82	-9.48					
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	-3.04	-5.38	1.52	-8.39	-2.36	-1.61	-5.33	2.12	-0.86	p=0.394
		MND-2119 4 g群	54	-5.05	-6.98	1.46	-9.87	-4.09					
	終了時	MND-2119 2 g群	60	-3.36	-5.87	1.44	-8.72	-3.02	-0.91	-4.35	2.52	-0.53	p=0.599
		MND-2119 4 g群	61	-4.75	-6.79	1.37	-9.50	-4.07					

a：血清TC(投与前)、HMG-CoA還元酵素阻害薬(ストロングスタチン)併用の有無*で調整した平均値

b：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群

*：Week -4で「アトルバスタチンカルシウム水和物」「ピタバスタチンカルシウム水和物」「ロスバスタチンカルシウム」のいずれかを使用している場合に「あり」

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-4

2.7.6.5.2.2.1.3 血清 LDL-C（直接法）

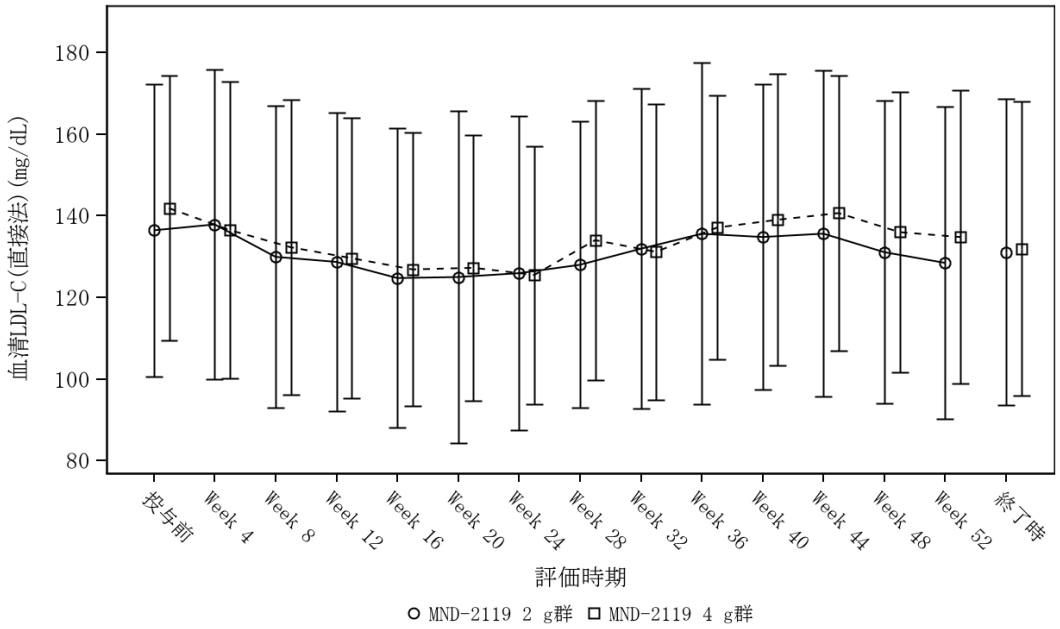
2.7.6.5.2.2.1.3.1 血清 LDL-C（直接法）の経時的推移

各評価時期の血清 LDL-C（直接法）の推移グラフを図 2.7.6.5-3 に、血清 LDL-C（直接法）および血清 LDL-C 変化率の要約統計量を表 2.7.6.5-14 に示した。

投与前、投与 12 週後、投与 24 週後および投与 52 週後の血清 LDL-C（直接法）（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ MND-2119 2 g 群では 136.4 ± 35.7 mg/dL、128.6 ± 36.6 mg/dL、125.9 ± 38.4 mg/dL および 128.4 ± 38.2 mg/dL、MND-2119 4 g 群では 141.8 ± 32.4 mg/dL、129.6 ± 34.4 mg/dL、125.5 ± 31.6 mg/dL および 134.7 ± 35.9 mg/dL であった。いずれの群においても、血清 LDL-C 値（直接法）は、投与前より低値を示した。

図 2.7.6.5-3 血清 LDL-C（直接法）の推移グラフ

解析対象：FAS



(平均値±標準偏差)

評価時期	投与群	例数
投与前	MND-2119 2 g群	60
	MND-2119 4 g群	61

Source：資料番号 5.3.5.2.2 図 11.4-5

表 2.7.6.5-14 血清 LDL-C（直接法）および血清 LDL-C（直接法）変化率の要約統計量

解析対象：FAS

血清LDL-C(直接法)	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
測定値(mg/dL)	投与前	MND-2119 2 g群	60	136.4	35.7	72	108.7	131.7	162.3	216	127.2	145.6
		MND-2119 4 g群	61	141.8	32.4	75	119.7	149.7	166.7	208	133.5	150.1
	Week 4	MND-2119 2 g群	60	137.8	38.0	68	108.5	131.5	162.5	213	128.0	147.6
		MND-2119 4 g群	60	136.4	36.3	70	113.5	137.5	165.5	199	127.1	145.8
	Week 8	MND-2119 2 g群	57	129.9	36.9	66	100.0	129.0	154.0	222	120.1	139.7
		MND-2119 4 g群	59	132.2	36.1	56	107.0	133.0	158.0	217	122.8	141.6
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	128.6	36.6	58	95.0	129.0	156.0	203	118.9	138.4
		MND-2119 4 g群	59	129.6	34.4	68	108.0	130.0	159.0	205	120.6	138.5
	Week 16	MND-2119 2 g群	57	124.7	36.7	58	97.0	121.0	154.0	210	115.0	134.4
		MND-2119 4 g群	58	126.8	33.5	63	100.0	125.0	151.0	203	118.0	135.6
	Week 20	MND-2119 2 g群	57	124.9	40.7	49	95.0	122.0	155.0	210	114.2	135.7
		MND-2119 4 g群	57	127.2	32.5	58	103.0	126.0	154.0	188	118.6	135.8
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	125.9	38.4	55	91.0	128.0	155.0	229	115.7	136.1
		MND-2119 4 g群	58	125.5	31.6	46	105.0	128.0	152.0	191	117.2	133.8
	Week 28	MND-2119 2 g群	56	127.9	35.1	62	99.0	127.5	150.0	197	118.6	137.3
		MND-2119 4 g群	58	134.0	34.3	67	111.0	136.5	161.0	217	125.0	143.0
	Week 32	MND-2119 2 g群	56	131.9	39.2	65	102.5	132.0	157.5	228	121.4	142.4
		MND-2119 4 g群	58	131.1	36.3	62	109.0	133.5	149.0	221	121.6	140.7
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	135.5	41.8	73	102.0	135.0	169.0	247	124.2	146.9
		MND-2119 4 g群	55	137.1	32.3	65	121.0	139.0	159.0	200	128.3	145.8
	Week 40	MND-2119 2 g群	56	134.8	37.3	68	108.5	134.5	161.5	211	124.8	144.7
		MND-2119 4 g群	55	139.0	35.7	59	123.0	137.0	163.0	207	129.3	148.6
	Week 44	MND-2119 2 g群	56	135.6	40.0	68	102.0	135.5	167.0	225	124.9	146.3
		MND-2119 4 g群	56	140.6	33.7	60	119.0	144.0	162.5	208	131.6	149.6
	Week 48	MND-2119 2 g群	54	131.0	37.0	64	99.0	129.5	164.0	201	120.9	141.1
		MND-2119 4 g群	56	135.9	34.3	65	113.5	137.0	153.5	215	126.8	145.1
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	128.4	38.2	63	99.0	130.5	154.0	213	118.0	138.8
		MND-2119 4 g群	54	134.7	35.9	61	110.0	132.0	159.0	213	124.9	144.5
	終了時	MND-2119 2 g群	60	131.1	37.5	63	102.5	135.5	155.5	213	121.4	140.7
		MND-2119 4 g群	61	131.9	35.9	61	109.0	126.0	154.0	213	122.7	141.1

表 2.7.6.5-14 血清 LDL-C（直接法）および血清 LDL-C（直接法）変化率の要約統計量（続き）

解析対象：FAS

血清 LDL-C(直接法)	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
変化率(%)	Week 4	MND-2119 2 g群	60	1.24	11.31	-29.7	-6.72	3.08	9.01	24.4	-1.69	4.16
		MND-2119 4 g群	60	-3.08	16.58	-49.9	-9.90	-0.72	7.72	33.7	-7.37	1.20
	Week 8	MND-2119 2 g群	57	-4.99	10.75	-27.8	-10.45	-6.34	0.00	37.5	-7.84	-2.14
		MND-2119 4 g群	59	-6.74	15.64	-50.1	-16.00	-5.95	3.95	20.5	-10.81	-2.66
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	-5.15	12.36	-28.6	-13.56	-4.52	2.35	23.3	-8.43	-1.88
		MND-2119 4 g群	59	-8.98	12.26	-46.5	-16.09	-8.10	0.95	13.2	-12.18	-5.79
	Week 16	MND-2119 2 g群	57	-8.31	11.65	-40.0	-16.51	-9.29	-2.33	24.5	-11.40	-5.22
		MND-2119 4 g群	58	-11.50	12.05	-44.0	-19.44	-8.76	-2.98	10.8	-14.67	-8.33
	Week 20	MND-2119 2 g群	57	-8.54	15.35	-49.3	-18.07	-10.96	1.32	24.3	-12.61	-4.46
		MND-2119 4 g群	57	-11.18	14.43	-46.5	-20.24	-10.17	-4.57	29.5	-15.01	-7.36
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	-7.72	11.24	-27.8	-16.04	-7.95	-2.70	18.6	-10.70	-4.74
		MND-2119 4 g群	58	-12.18	12.99	-66.7	-19.13	-11.34	-4.05	12.6	-15.59	-8.76
	Week 28	MND-2119 2 g群	56	-4.97	9.66	-28.6	-11.22	-5.13	-0.18	18.1	-7.55	-2.38
		MND-2119 4 g群	58	-6.64	12.00	-40.7	-13.53	-4.91	2.93	14.4	-9.79	-3.48
	Week 32	MND-2119 2 g群	56	-2.25	12.84	-22.8	-10.57	-2.94	4.24	29.5	-5.69	1.19
		MND-2119 4 g群	58	-8.40	16.08	-55.2	-18.18	-8.62	2.13	24.9	-12.63	-4.17
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	0.40	11.74	-30.7	-5.05	1.32	7.30	36.7	-2.78	3.57
		MND-2119 4 g群	55	-4.98	12.79	-37.8	-13.35	-3.61	0.43	35.5	-8.44	-1.52
	Week 40	MND-2119 2 g群	56	0.43	13.66	-38.9	-8.11	2.23	8.34	33.1	-3.23	4.09
		MND-2119 4 g群	55	-3.71	14.34	-39.3	-13.67	-1.89	6.24	41.6	-7.59	0.17
	Week 44	MND-2119 2 g群	56	0.62	13.88	-29.0	-5.75	0.80	9.14	32.4	-3.09	4.34
		MND-2119 4 g群	56	-2.12	14.39	-34.5	-9.93	-5.18	4.62	37.2	-5.97	1.73
	Week 48	MND-2119 2 g群	54	-2.42	14.65	-42.5	-11.36	-1.97	4.78	36.2	-6.42	1.58
		MND-2119 4 g群	56	-5.51	13.59	-31.3	-13.58	-6.51	2.94	34.6	-9.15	-1.87
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	-3.94	15.28	-40.7	-11.84	-3.35	4.84	63.0	-8.11	0.23
		MND-2119 4 g群	54	-6.16	15.21	-34.2	-15.95	-6.38	4.37	32.0	-10.32	-2.01
	終了時	MND-2119 2 g群	60	-3.68	15.25	-40.7	-11.60	-3.80	5.04	63.0	-7.62	0.26
		MND-2119 4 g群	61	-6.84	14.58	-34.2	-15.95	-7.63	1.79	32.0	-10.57	-3.10

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-5

2.7.6.5.2.2.1.3.2 血清 LDL-C（直接法）変化率の共分散分析

血清 LDL-C（直接法）（投与前）および HMG-CoA 還元酵素阻害薬（ストロングスタチン）併用の有無にて調整した血清 LDL-C（直接法）変化率について共分散分析を行い、群間比較を行った結果を表 2.7.6.5-15 に示した。

MND-2119 4 g 群 の MND-2119 2 g 群に対する血清 LDL-C（直接法）変化率の調整済み平均値の群間差［両側 95%信頼区間］は、投与 12 週後で−3.65%［−8.23%, 0.93%］、投与 24 週後で−4.09%［−8.51%, 0.34%］、投与 52 週後で−1.34%［−7.08%, 4.39%］であった。

表 2.7.6.5-15 血清 LDL-C（直接法）変化率の共分散分析

解析対象：FAS

目的変数	評価時期	投与群	例数	平均値	調整済み平均値[a]							
						標準誤差	両側95%信頼区間		群間差[b]	両側95%信頼区間		検定	
							下限	上限		下限	上限	t値	p値
血清LDL-C(直接法)変化率(%)	Week 12	MND-2119 2 g群	57	-5.15	-5.99	1.92	-9.79	-2.19	-3.65	-8.23	0.93	-1.58	p=0.117
		MND-2119 4 g群	59	-8.98	-9.64	1.84	-13.28	-6.00					
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	-7.72	-10.33	1.85	-14.00	-6.66	-4.09	-8.51	0.34	-1.83	p=0.070
		MND-2119 4 g群	58	-12.18	-14.42	1.77	-17.92	-10.91					
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	-3.94	-7.52	2.36	-12.19	-2.84	-1.34	-7.08	4.39	-0.46	p=0.643
		MND-2119 4 g群	54	-6.16	-8.86	2.24	-13.30	-4.42					
	終了時	MND-2119 2 g群	60	-3.68	-7.20	2.21	-11.57	-2.83	-2.48	-7.73	2.77	-0.94	p=0.351
		MND-2119 4 g群	61	-6.84	-9.69	2.10	-13.84	-5.53					

a： 血清LDL-C(直接法)(投与前)、HMG-CoA還元酵素阻害薬(ストロングスタチン)
併用の有無*で調整した平均値
b：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群
*：Week -4で「アトルバスタチンカルシウム水和物」「ピタバスタチンカルシウム水和物」「ロスバスタチンカルシウム」のいずれかを使用している場合に「あり」

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-6

2.7.6.5.2.2.1.4 血清 HDL-C

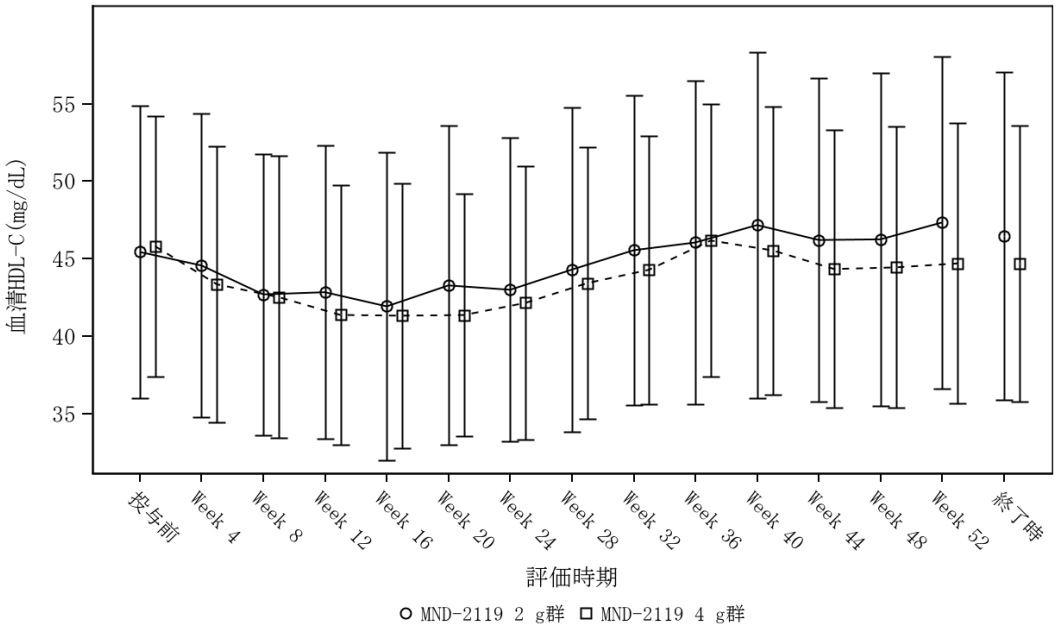
2.7.6.5.2.2.1.4.1 血清 HDL-C の経時的推移

各評価時期の血清 HDL-C の推移グラフを図 2.7.6.5-4 に、血清 HDL-C および血清 HDL-C 変化率の要約統計量を表 2.7.6.5-16 に示した。

投与前、投与 12 週後、投与 24 週後および投与 52 週後の血清 HDL-C（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ MND-2119 2 g 群では 45.4 ± 9.4 mg/dL、42.8 ± 9.5 mg/dL、43.0 ± 9.8 mg/dL および 47.3 ± 10.7 mg/dL、MND-2119 4 g 群では 45.8 ± 8.4 mg/dL、41.4 ± 8.4 mg/dL、42.1 ± 8.8 mg/dL および 44.7 ± 9.1 mg/dL であった。MND-2119 2 g 群の血清 HDL-C は、投与 12 週後および投与 24 週後に投与前より低値を示し、投与 52 週後に投与前より高値を示した。MND-2119 4 g 群の血清 HDL-C は、いずれの時点も投与前より低値を示した。

図 2.7.6.5-4　血清 HDL-C の推移グラフ

解析対象：FAS



(平均値±標準偏差)

評価時期	投与群	例数
投与前	MND-2119 2 g群	60
	MND-2119 4 g群	61

Source：資料番号 5.3.5.2.2 図 11.4-9

表 2.7.6.5-16 血清 HDL-C および血清 HDL-C 変化率の要約統計量

解析対象：FAS

血清 HDL-C	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
測定値 (mg/dL)	投与前	MND-2119 2 g群	60	45.4	9.4	30	38.5	44.5	51.3	70	43.0	47.9
		MND-2119 4 g群	61	45.8	8.4	32	37.3	45.3	53.3	62	43.6	47.9
	Week 4	MND-2119 2 g群	60	44.6	9.8	27	37.5	44.0	49.5	70	42.0	47.1
		MND-2119 4 g群	60	43.3	8.9	28	36.0	43.0	50.0	62	41.0	45.6
	Week 8	MND-2119 2 g群	57	42.7	9.1	25	36.0	42.0	47.0	64	40.3	45.1
		MND-2119 4 g群	59	42.5	9.1	26	36.0	42.0	50.0	60	40.1	44.9
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	42.8	9.5	27	36.0	42.0	48.0	73	40.3	45.3
		MND-2119 4 g群	59	41.4	8.4	28	34.0	42.0	46.0	57	39.2	43.5
	Week 16	MND-2119 2 g群	57	41.9	10.0	25	34.0	41.0	47.0	73	39.3	44.6
		MND-2119 4 g群	58	41.3	8.6	26	33.0	42.0	48.0	58	39.1	43.6
	Week 20	MND-2119 2 g群	57	43.3	10.3	25	36.0	43.0	48.0	74	40.5	46.0
		MND-2119 4 g群	57	41.4	7.9	28	35.0	42.0	47.0	59	39.3	43.4
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	43.0	9.8	25	37.0	42.0	49.0	79	40.4	45.6
		MND-2119 4 g群	58	42.1	8.8	28	36.0	41.0	49.0	69	39.8	44.5
	Week 28	MND-2119 2 g群	56	44.3	10.5	27	37.0	42.5	49.0	70	41.5	47.1
		MND-2119 4 g群	58	43.4	8.8	27	36.0	43.5	50.0	62	41.1	45.7
	Week 32	MND-2119 2 g群	56	45.5	10.0	27	39.0	43.0	52.5	75	42.9	48.2
		MND-2119 4 g群	58	44.3	8.7	28	37.0	45.5	51.0	62	42.0	46.6
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	46.0	10.4	29	38.0	46.0	52.0	74	43.2	48.9
		MND-2119 4 g群	55	46.2	8.8	28	39.0	46.0	53.0	64	43.8	48.5
	Week 40	MND-2119 2 g群	56	47.2	11.2	29	40.0	44.5	54.0	81	44.2	50.2
		MND-2119 4 g群	55	45.5	9.3	28	38.0	46.0	53.0	67	43.0	48.0
	Week 44	MND-2119 2 g群	56	46.2	10.5	27	38.5	45.5	52.0	76	43.4	49.0
		MND-2119 4 g群	56	44.3	9.0	28	37.0	43.0	52.0	66	41.9	46.7
	Week 48	MND-2119 2 g群	54	46.2	10.7	29	39.0	44.0	53.0	80	43.3	49.2
		MND-2119 4 g群	56	44.4	9.1	28	36.0	44.0	52.0	60	42.0	46.9
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	47.3	10.7	27	40.0	46.5	54.0	86	44.4	50.3
		MND-2119 4 g群	54	44.7	9.1	30	37.0	45.0	52.0	63	42.2	47.2
	終了時	MND-2119 2 g群	60	46.5	10.6	27	39.0	45.0	53.5	86	43.7	49.2
		MND-2119 4 g群	61	44.7	8.9	30	37.0	45.0	51.0	63	42.4	47.0

表 2.7.6.5-16 血清 HDL-C および血清 HDL-C 変化率の要約統計量（続き）

解析対象：FAS

血清 HDL-C	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
変化率(%)	Week 4	MND-2119 2 g群	60	-1.84	8.34	-22.2	-7.04	-1.03	4.31	14.2	-3.99	0.31
		MND-2119 4 g群	60	-5.37	8.57	-23.1	-11.91	-4.75	0.27	22.4	-7.59	-3.16
	Week 8	MND-2119 2 g群	57	-6.04	8.08	-25.0	-10.91	-6.25	-1.00	12.2	-8.19	-3.90
		MND-2119 4 g群	59	-7.43	10.45	-35.5	-14.55	-7.00	1.05	15.2	-10.15	-4.70
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	-5.61	8.56	-28.3	-11.03	-5.26	-0.89	16.3	-7.89	-3.34
		MND-2119 4 g群	59	-9.85	8.67	-25.5	-15.68	-9.09	-4.00	12.8	-12.10	-7.59
	Week 16	MND-2119 2 g群	57	-8.37	9.16	-27.9	-14.29	-10.00	-2.82	23.8	-10.80	-5.94
		MND-2119 4 g群	58	-10.38	9.04	-36.5	-17.31	-9.09	-3.77	6.1	-12.76	-8.00
	Week 20	MND-2119 2 g群	57	-5.21	11.94	-22.3	-14.56	-6.25	0.86	42.9	-8.38	-2.04
		MND-2119 4 g群	57	-9.98	9.87	-38.2	-15.09	-11.22	-4.65	17.3	-12.60	-7.36
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	-5.71	10.04	-24.1	-11.03	-6.80	-2.21	28.6	-8.37	-3.04
		MND-2119 4 g群	58	-8.54	9.43	-32.1	-14.29	-8.94	-5.10	17.0	-11.02	-6.06
	Week 28	MND-2119 2 g群	56	-2.69	12.07	-16.9	-9.74	-4.72	1.60	64.3	-5.92	0.54
		MND-2119 4 g群	58	-5.65	10.22	-32.1	-12.73	-4.95	0.91	14.7	-8.34	-2.97
	Week 32	MND-2119 2 g群	56	0.57	13.27	-22.8	-7.69	0.08	6.88	57.1	-2.99	4.12
		MND-2119 4 g群	58	-3.76	9.71	-27.7	-10.91	-4.20	4.00	23.5	-6.31	-1.21
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	1.93	12.31	-19.6	-5.88	0.86	7.59	61.9	-1.40	5.25
		MND-2119 4 g群	55	0.43	9.40	-27.7	-5.45	1.05	7.69	22.7	-2.11	2.97
	Week 40	MND-2119 2 g群	56	3.85	13.64	-16.9	-6.07	1.48	12.40	52.4	0.19	7.50
		MND-2119 4 g群	55	-0.52	10.40	-38.7	-8.26	-0.94	5.77	25.5	-3.34	2.29
	Week 44	MND-2119 2 g群	56	1.81	12.91	-22.3	-8.44	0.66	10.64	47.6	-1.65	5.27
		MND-2119 4 g群	56	-3.30	9.81	-25.5	-10.45	-4.44	3.66	19.1	-5.93	-0.68
	Week 48	MND-2119 2 g群	54	1.54	12.97	-21.4	-7.04	0.27	9.57	38.1	-2.00	5.08
		MND-2119 4 g群	56	-3.11	10.32	-34.3	-10.69	-3.14	3.25	21.3	-5.88	-0.35
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	3.70	14.36	-21.4	-5.13	-0.79	11.00	42.9	-0.21	7.62
		MND-2119 4 g群	54	-2.12	10.44	-25.5	-8.00	-2.08	2.38	34.0	-4.97	0.72
	終了時	MND-2119 2 g群	60	2.70	14.02	-21.4	-5.51	-1.19	9.82	42.9	-0.92	6.32
		MND-2119 4 g群	61	-2.26	10.20	-25.5	-8.00	-2.13	2.38	34.0	-4.87	0.35

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-9

2.7.6.5.2.2.1.4.2 血清 HDL-C 変化率の共分散分析

血清 HDL-C（投与前）および HMG-CoA 還元酵素阻害薬（ストロングスタチン）併用の有無にて調整した血清 HDL-C 変化率について共分散分析を行い、群間比較を行った結果を表 2.7.6.5-17 に示した。

MND-2119 4 g 群 の MND-2119 2 g 群に対する血清 HDL-C 変化率の調整済み平均値の群間差［両側 95%信頼区間］は、投与 12 週後で−4.19%［−7.38%, −1.01%］、投与 24 週後で−2.79%［−6.41%, 0.83%］、投与 52 週後で−5.87%［−10.66%, −1.09%］であった。これらのうち、投与 12 週後（共分散分析、p=0.010）および投与 52 週後（共分散分析、p=0.017）において、MND-2119 2 g 群と MND-2119 4 g 群の間に統計学的に有意な差が認められた。

表 2.7.6.5-17 血清 HDL-C 変化率の共分散分析

解析対象：FAS

目的変数	評価時期	投与群	例数	平均値	調整済み平均値[a]								
						標準誤差	両側95%信頼区間		群間差[b]	両側95%信頼区間		検定	
							下限	上限		下限	上限	t値	p値
血清HDL-C変化率(%)	Week 12	MND-2119 2 g群	57	-5.61	-5.54	1.31	-8.14	-2.94	-4.19	-7.38	-1.01	-2.61	p=0.010
		MND-2119 4 g群	59	-9.85	-9.74	1.29	-12.29	-7.18					
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	-5.71	-6.07	1.49	-9.01	-3.12	-2.79	-6.41	0.83	-1.53	p=0.130
		MND-2119 4 g群	58	-8.54	-8.86	1.47	-11.76	-5.95					
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	3.70	3.96	1.94	0.12	7.80	-5.87	-10.66	-1.09	-2.43	p=0.017
		MND-2119 4 g群	54	-2.12	-1.91	1.91	-5.70	1.87					
	終了時	MND-2119 2 g群	60	2.70	3.04	1.82	-0.56	6.65	-4.92	-9.33	-0.52	-2.21	p=0.029
		MND-2119 4 g群	61	-2.26	-1.88	1.78	-5.40	1.64					

a： 血清HDL-C(投与前)、HMG-CoA還元酵素阻害薬(ストロングスタチン)
併用の有無*で調整した平均値
b：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群
*：Week -4で「アトルバスタチンカルシウム水和物」「ピタバスタチンカルシウム水和物」
「ロスバスタチンカルシウム」のいずれかを使用している場合に「あり」

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-10

2.7.6.5.2.2.1.5 血清 non HDL-C

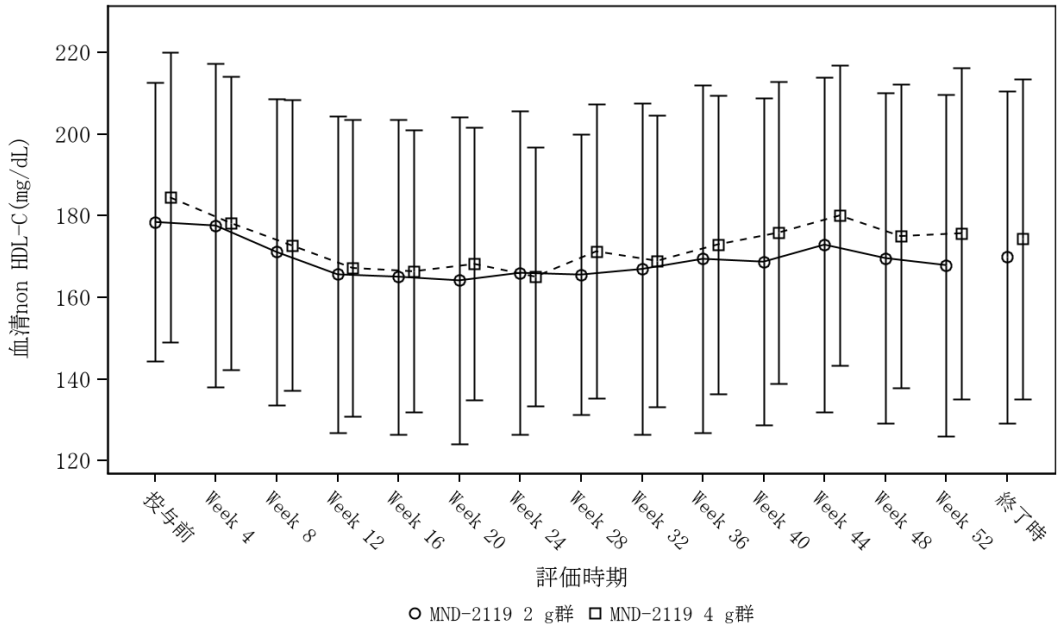
2.7.6.5.2.2.1.5.1 血清 non HDL-C の経時的推移

各評価時期の血清 non HDL-C の推移グラフを図 2.7.6.5-5 に、血清 non HDL-C および血清 non HDL-C 変化率の要約統計量を表 2.7.6.5-18 に示した。

投与前、投与 12 週後、投与 24 週後および投与 52 週後の血清 non HDL-C（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ MND-2119 2 g 群では 178.4 ± 34.2 mg/dL、165.6 ± 38.8 mg/dL、166.0 ± 39.7 mg/dL および 167.9 ± 41.8 mg/dL、MND-2119 4 g 群では 184.5 ± 35.5 mg/dL、167.2 ± 36.3 mg/dL、165.1 ± 31.8 mg/dL および 175.7 ± 40.6 mg/dL であった。いずれの群においても、血清 non HDL-C は、投与前より低値を示した。

図 2.7.6.5-5　血清 non HDL-C の推移グラフ

解析対象：FAS



(平均値±標準偏差)

評価時期	投与群	例数
投与前	MND-2119 2 g群	60
	MND-2119 4 g群	61

Source：資料番号 5.3.5.2.2 図 11.4-11

表 2.7.6.5-18　血清 non HDL-C および血清 non HDL-C 変化率の要約統計量

解析対象：FAS

血清 non HDL-C	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
測定値 (mg/dL)	投与前	MND-2119 2 g群	60	178.4	34.2	111	153.8	180.5	200.0	257	169.6	187.3
		MND-2119 4 g群	61	184.5	35.5	108	164.3	184.3	204.7	263	175.4	193.5
	Week 4	MND-2119 2 g群	60	177.6	39.6	100	144.0	185.5	200.5	262	167.3	187.8
		MND-2119 4 g群	60	178.2	36.0	102	156.5	175.5	202.5	261	168.9	187.5
	Week 8	MND-2119 2 g群	57	171.1	37.5	94	144.0	169.0	199.0	257	161.1	181.0
		MND-2119 4 g群	59	172.7	35.6	104	155.0	173.0	193.0	253	163.4	182.0
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	165.6	38.8	97	138.0	162.0	196.0	238	155.3	175.9
		MND-2119 4 g群	59	167.2	36.3	97	146.0	164.0	194.0	249	157.7	176.6
	Week 16	MND-2119 2 g群	57	165.0	38.6	97	132.0	165.0	193.0	261	154.8	175.3
		MND-2119 4 g群	58	166.4	34.5	87	144.0	165.5	188.0	238	157.3	175.4
	Week 20	MND-2119 2 g群	57	164.1	40.0	96	134.0	167.0	196.0	241	153.5	174.7
		MND-2119 4 g群	57	168.2	33.4	89	143.0	169.0	196.0	230	159.3	177.0
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	166.0	39.7	91	139.0	167.0	193.0	268	155.5	176.5
		MND-2119 4 g群	58	165.1	31.8	89	147.0	165.0	182.0	241	156.7	173.4
	Week 28	MND-2119 2 g群	56	165.6	34.4	107	136.5	168.5	194.0	231	156.3	174.8
		MND-2119 4 g群	58	171.2	36.0	91	152.0	165.5	194.0	263	161.8	180.7
	Week 32	MND-2119 2 g群	56	166.9	40.6	84	136.0	164.5	195.5	264	156.1	177.8
		MND-2119 4 g群	58	168.9	35.7	87	151.0	169.5	187.0	263	159.5	178.3
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	169.4	42.6	82	142.0	165.0	201.0	287	157.9	180.9
		MND-2119 4 g群	55	172.9	36.5	90	155.0	172.0	189.0	264	163.1	182.8
	Week 40	MND-2119 2 g群	56	168.7	40.0	89	139.5	173.5	195.5	250	158.0	179.4
		MND-2119 4 g群	55	175.9	37.0	81	157.0	174.0	206.0	249	165.9	185.9
	Week 44	MND-2119 2 g群	56	172.9	41.0	95	140.0	179.0	205.0	269	161.9	183.9
		MND-2119 4 g群	56	180.0	36.8	86	158.5	181.5	204.5	241	170.2	189.9
	Week 48	MND-2119 2 g群	54	169.6	40.4	84	137.0	175.0	202.0	250	158.6	180.6
		MND-2119 4 g群	56	175.0	37.1	88	153.0	175.0	199.5	257	165.0	184.9
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	167.9	41.8	88	133.0	175.0	197.0	263	156.4	179.3
		MND-2119 4 g群	54	175.7	40.6	74	149.0	174.0	199.0	254	164.6	186.8
	終了時	MND-2119 2 g群	60	169.9	40.6	88	136.5	175.5	197.5	263	159.4	180.3
		MND-2119 4 g群	61	174.3	39.2	74	149.0	173.0	196.0	254	164.3	184.3

表 2.7.6.5-18 血清 non HDL-C および血清 non HDL-C 変化率の要約統計量（続き）

解析対象：FAS

血清 non HDL-C	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
変化率 (%)	Week 4	MND-2119 2 g群	60	-0.75	9.97	-25.4	-7.14	0.67	5.36	25.4	-3.32	1.83
		MND-2119 4 g群	60	-2.85	10.91	-35.0	-9.34	-2.36	3.85	16.9	-5.67	-0.03
	Week 8	MND-2119 2 g群	57	-4.56	8.09	-17.3	-10.72	-4.90	-0.45	16.9	-6.71	-2.42
		MND-2119 4 g群	59	-6.28	10.65	-39.5	-11.79	-5.53	-0.62	18.4	-9.05	-3.50
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	-7.29	9.56	-28.2	-14.40	-9.12	1.59	12.7	-9.82	-4.75
		MND-2119 4 g群	59	-9.47	10.10	-42.1	-17.20	-8.32	-1.69	10.3	-12.10	-6.84
	Week 16	MND-2119 2 g群	57	-7.69	8.62	-25.5	-13.29	-9.27	-0.58	11.8	-9.98	-5.40
		MND-2119 4 g群	58	-10.37	9.74	-40.1	-16.64	-9.34	-3.23	8.9	-12.93	-7.81
	Week 20	MND-2119 2 g群	57	-8.30	10.28	-34.1	-15.55	-9.26	-4.31	15.0	-11.03	-5.58
		MND-2119 4 g群	57	-9.17	13.09	-34.2	-15.25	-9.04	-3.10	55.7	-12.65	-5.70
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	-7.12	9.85	-39.5	-13.14	-6.09	-2.84	13.8	-9.74	-4.51
		MND-2119 4 g群	58	-10.91	9.13	-34.6	-16.53	-10.68	-4.37	8.4	-13.31	-8.51
	Week 28	MND-2119 2 g群	56	-6.61	6.83	-26.8	-10.63	-6.45	-2.14	8.6	-8.43	-4.78
		MND-2119 4 g群	58	-7.87	9.45	-33.2	-12.82	-8.00	-2.01	9.8	-10.35	-5.38
	Week 32	MND-2119 2 g群	56	-6.17	11.06	-35.5	-13.30	-4.85	0.82	20.2	-9.13	-3.21
		MND-2119 4 g群	58	-8.71	13.22	-41.2	-16.05	-7.71	0.89	25.2	-12.18	-5.23
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	-4.80	10.15	-45.5	-9.37	-5.09	0.42	13.7	-7.54	-2.05
		MND-2119 4 g群	55	-7.72	10.16	-29.5	-15.03	-6.81	-0.57	14.2	-10.47	-4.98
	Week 40	MND-2119 2 g群	56	-5.07	11.18	-35.5	-8.69	-3.76	3.48	10.7	-8.06	-2.07
		MND-2119 4 g群	55	-5.86	9.87	-36.6	-11.13	-4.52	0.24	12.4	-8.53	-3.20
	Week 44	MND-2119 2 g群	56	-2.66	11.85	-34.1	-6.40	-2.55	4.37	25.6	-5.84	0.51
		MND-2119 4 g群	56	-3.46	10.70	-32.6	-11.54	-1.04	3.95	17.8	-6.33	-0.60
	Week 48	MND-2119 2 g群	54	-4.65	11.85	-38.5	-7.89	-3.72	3.68	24.8	-7.88	-1.42
		MND-2119 4 g群	56	-6.28	10.09	-31.1	-12.52	-6.47	0.02	13.8	-8.98	-3.58
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	-5.08	12.51	-35.6	-12.72	-5.82	2.45	31.3	-8.50	-1.67
		MND-2119 4 g群	54	-5.90	12.74	-39.7	-13.44	-6.44	4.80	15.4	-9.38	-2.42
	終了時	MND-2119 2 g群	60	-5.18	12.25	-35.6	-12.97	-6.26	2.49	31.3	-8.35	-2.02
		MND-2119 4 g群	61	-5.37	12.86	-39.7	-11.36	-5.68	4.41	25.2	-8.66	-2.08

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-11

2.7.6.5.2.2.1.5.2 血清 non HDL-C 変化率の共分散分析

血清 non HDL-C（投与前）および HMG-CoA 還元酵素阻害薬（ストロングスタチン）併用の有無にて調整した血清 non HDL-C 変化率について共分散分析を行い、群間比較を行った結果を表 2.7.6.5-19 に示した。

MND-2119 4 g 群 の MND-2119 2 g 群に対する血清 non HDL-C 変化率の調整済み平均値の群間差［両側 95%信頼区間］は、投与 12 週後で−2.08%［−5.72%, 1.55%］、投与 24 週後で−3.47%［−6.96%, 0.03%］、投与 52 週後で−0.65%［−5.37%, 4.08%］であった。

表 2.7.6.5-19 血清 non HDL-C 変化率の共分散分析

解析対象：FAS

目的変数	評価時期	投与群	例数	平均値	調整済み平均値[a]								
						標準誤差	両側95%信頼区間		群間差[b]	両側95%信頼区間		検定	
							下限	上限		下限	上限	t値	p値
血清non HDL-C変化率(%)	Week 12	MND-2119 2 g群	57	-7.29	-8.57	1.53	-11.61	-5.53	-2.08	-5.72	1.55	-1.14	p=0.258
		MND-2119 4 g群	59	-9.47	-10.66	1.46	-13.55	-7.76					
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	-7.12	-8.94	1.47	-11.86	-6.01	-3.47	-6.96	0.03	-1.97	p=0.052
		MND-2119 4 g群	58	-10.91	-12.40	1.40	-15.18	-9.63					
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	-5.08	-7.78	1.96	-11.67	-3.89	-0.65	-5.37	4.08	-0.27	p=0.786
		MND-2119 4 g群	54	-5.90	-8.43	1.85	-12.09	-4.77					
	終了時	MND-2119 2 g群	60	-5.18	-8.46	1.86	-12.16	-4.77	0.31	-4.08	4.70	0.14	p=0.889
		MND-2119 4 g群	61	-5.37	-8.15	1.76	-11.64	-4.66					

a： 血清non HDL-C(投与前)、HMG-CoA還元酵素阻害薬(ストロングスタチン)
併用の有無*で調整した平均値
b：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群
*：Week -4で「アトルバスタチンカルシウム水和物」「ピタバスタチンカルシウム水和物」
「ロスバスタチンカルシウム」のいずれかを使用している場合に「あり」

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-12

2.7.6.5.2.2.2 その他のエンドポイント

2.7.6.5.2.2.2.1 apoAI、apoB、apoB/apoAI 比、apoCIII、RLP-C、CRP、hs-CRP 変化率

apoAI、apoB、apoB/apoAI 比、apoCIII、RLP-C、CRP、hs-CRP の測定値および変化率の要約統計量を表 2.7.6.5-20 に示した。

apoAI の変化率（投与 4 週後、投与 24 週後、投与 52 週後および終了時）において、MND-2119 2 g 群と MND-2119 4 g 群に有意差が認められた（2 標本 t 検定、p=0.012、p=0.029、p=0.006 および p=0.031）。その他は認められなかった。

表 2.7.6.5-20 apoAI、apoB、apoB/apoAI 比、apoCIII、RLP-C、CRP、hs-CRP の測定値および変化率の要約統計量

解析対象：FAS

項目	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間		MND-2119 2 g群との比較 (2標本t検定)	MND-2119 2 g群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)
											下限	上限		
apoAI (mg/dL)	Week 0	MND-2119 2 g群	60	133.8	17.0	101	122.5	134.0	146.5	182	129.4	138.2		
		MND-2119 4 g群	61	135.2	16.6	103	124.0	137.0	147.0	170	131.0	139.5		
	Week 4	MND-2119 2 g群	60	133.5	20.0	91	121.0	131.0	147.5	177	128.4	138.7		
		MND-2119 4 g群	60	129.7	18.5	96	115.0	129.5	144.0	170	124.9	134.5		
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	126.8	16.9	85	115.0	126.0	140.0	164	122.3	131.3		
		MND-2119 4 g群	59	124.7	19.8	93	107.0	122.0	140.0	186	119.5	129.8		
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	125.5	18.3	83	116.0	123.0	138.0	176	120.7	130.4		
		MND-2119 4 g群	58	122.6	16.6	96	111.0	122.0	131.0	169	118.2	127.0		
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	131.2	18.2	95	118.0	130.0	147.0	167	126.3	136.1		
		MND-2119 4 g群	54	130.9	17.3	95	119.0	133.0	143.0	161	126.2	135.7		
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	135.1	19.9	91	122.0	136.5	146.0	197	129.7	140.5		
		MND-2119 4 g群	54	129.1	18.4	96	113.0	130.0	142.0	167	124.1	134.1		
	終了時	MND-2119 2 g群	60	133.1	20.0	91	118.5	134.5	144.0	197	127.9	138.3		
		MND-2119 4 g群	61	130.1	18.7	96	117.0	131.0	142.0	169	125.3	134.9		
apoAI 変化率 (%)	Week 4	MND-2119 2 g群	60	-0.23	7.31	-20.2	-4.36	-0.39	3.77	16.4	-2.12	1.65		
		MND-2119 4 g群	60	-3.87	8.23	-24.1	-8.67	-4.61	0.32	16.9	-6.00	-1.74	p=0.012	p=0.004
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	-4.92	6.46	-17.2	-8.89	-5.74	-0.75	12.9	-6.63	-3.20		
		MND-2119 4 g群	59	-7.83	9.34	-29.0	-14.47	-8.70	-2.94	20.5	-10.27	-5.40	p=0.054	p=0.027
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	-6.32	8.14	-22.0	-12.28	-5.56	-0.70	14.8	-8.48	-4.16		
		MND-2119 4 g群	58	-9.39	6.70	-28.9	-14.09	-9.53	-5.17	4.2	-11.15	-7.63	p=0.029	p=0.046
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	-1.61	8.01	-16.7	-8.03	-2.04	3.27	19.1	-3.78	0.56		
		MND-2119 4 g群	54	-2.73	8.11	-25.9	-8.70	-1.80	2.22	22.0	-4.94	-0.52	p=0.471	p=0.623
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	0.52	9.00	-20.2	-4.92	0.00	4.88	22.7	-1.93	2.98		
		MND-2119 4 g群	54	-4.01	7.87	-22.0	-8.93	-3.61	0.81	19.0	-6.16	-1.86	p=0.006	p=0.009
	終了時	MND-2119 2 g群	60	-0.39	9.22	-20.2	-5.26	-1.12	4.45	22.7	-2.77	2.00		
		MND-2119 4 g群	61	-3.75	7.66	-22.0	-8.64	-3.11	0.81	19.0	-5.71	-1.78	p=0.031	p=0.039
apoB (mg/dL)	Week 0	MND-2119 2 g群	60	108.5	18.4	78	92.5	109.0	121.5	148	103.7	113.2		
		MND-2119 4 g群	61	110.8	17.7	73	99.0	111.0	123.0	151	106.3	115.4		
	Week 4	MND-2119 2 g群	60	107.7	19.4	71	92.0	109.5	122.0	151	102.7	112.7		
		MND-2119 4 g群	60	108.9	17.7	68	96.5	110.5	122.5	145	104.3	113.5		
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	102.9	19.3	64	92.0	102.0	116.0	148	97.8	108.1		
		MND-2119 4 g群	59	104.6	17.4	70	93.0	103.0	116.0	140	100.1	109.1		
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	104.4	21.3	58	89.0	105.0	119.0	155	98.8	110.0		
		MND-2119 4 g群	58	104.6	17.5	63	96.0	104.5	117.0	143	100.0	109.2		
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	105.4	22.1	56	88.0	106.0	119.0	158	99.5	111.4		
		MND-2119 4 g群	54	108.1	20.0	61	99.0	106.5	118.0	149	102.6	113.5		
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	105.0	21.5	59	88.0	107.5	122.0	144	99.1	110.9		
		MND-2119 4 g群	54	109.8	21.2	57	96.0	109.5	124.0	147	104.0	115.6		
	終了時	MND-2119 2 g群	60	105.9	20.8	59	91.5	109.0	122.0	144	100.5	111.3		
		MND-2119 4 g群	61	108.8	20.4	57	96.0	109.0	122.0	147	103.5	114.0		
apoB 変化率 (%)	Week 4	MND-2119 2 g群	60	-0.61	7.97	-18.4	-5.41	0.00	3.80	22.2	-2.67	1.45		
		MND-2119 4 g群	60	-1.10	11.33	-24.8	-7.39	-1.46	4.06	36.0	-4.03	1.82	p=0.781	p=0.479
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	-4.51	8.22	-20.4	-10.42	-5.11	0.00	21.1	-6.69	-2.32		
		MND-2119 4 g群	59	-5.50	9.15	-34.9	-11.02	-5.00	0.96	16.3	-7.88	-3.12	p=0.540	p=0.812
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	-3.57	8.31	-26.6	-10.00	-2.78	1.60	18.3	-5.77	-1.36		
		MND-2119 4 g群	58	-6.01	9.27	-33.9	-10.81	-5.92	-0.77	16.3	-8.45	-3.58	p=0.139	p=0.159
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	-1.98	10.58	-29.1	-7.53	-2.65	3.73	30.0	-4.84	0.88		
		MND-2119 4 g群	54	-3.54	11.57	-26.2	-9.73	-4.45	3.51	37.2	-6.70	-0.38	p=0.463	p=0.283
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	-2.09	9.77	-30.6	-9.09	-1.67	5.17	17.8	-4.75	0.58		
		MND-2119 4 g群	54	-1.57	12.13	-25.0	-10.77	-2.46	5.88	31.4	-4.88	1.75	p=0.807	p=0.961
	終了時	MND-2119 2 g群	60	-2.48	9.82	-30.6	-9.28	-1.96	5.09	17.8	-5.02	0.05		
		MND-2119 4 g群	61	-1.73	11.63	-25.0	-8.85	-2.44	4.31	31.4	-4.71	1.25	p=0.701	p=0.897

表 2.7.6.5-20 apoAI、apoB、apoB/apoAI 比、apoCIII、RLP-C、CRP、hs-CRP の測定値および変化率の要約統計量（続き）

解析対象：FAS

項目	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間		MND-2119 2 g群との比較 (2標本t検定)	MND-2119 2 g群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)
											下限	上限		
apoB/apoAI比	Week 0	MND-2119 2 g群	60	0.821	0.162	0.48	0.701	0.846	0.909	1.40	0.779	0.863		
		MND-2119 4 g群	61	0.828	0.149	0.49	0.731	0.828	0.935	1.13	0.790	0.867		
	Week 4	MND-2119 2 g群	60	0.821	0.179	0.52	0.686	0.847	0.917	1.39	0.775	0.867		
		MND-2119 4 g群	60	0.854	0.169	0.46	0.752	0.863	0.981	1.23	0.811	0.898		
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	0.826	0.193	0.48	0.694	0.792	0.950	1.59	0.775	0.877		
		MND-2119 4 g群	59	0.855	0.170	0.50	0.709	0.851	0.971	1.18	0.810	0.899		
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	0.850	0.217	0.45	0.684	0.866	1.030	1.60	0.792	0.907		
		MND-2119 4 g群	58	0.866	0.175	0.52	0.740	0.861	0.985	1.24	0.820	0.912		
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	0.820	0.207	0.40	0.658	0.831	0.966	1.36	0.764	0.876		
		MND-2119 4 g群	54	0.836	0.172	0.49	0.719	0.840	0.919	1.23	0.789	0.883		
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	0.793	0.198	0.46	0.635	0.785	0.935	1.32	0.739	0.847		
		MND-2119 4 g群	54	0.865	0.192	0.46	0.757	0.872	1.009	1.20	0.812	0.917		
	終了時	MND-2119 2 g群	60	0.814	0.204	0.46	0.653	0.794	0.958	1.32	0.761	0.867		
		MND-2119 4 g群	61	0.851	0.188	0.46	0.710	0.840	1.000	1.20	0.803	0.899		
apoB/apoAI比変化率(%)	Week 4	MND-2119 2 g群	60	-0.10	8.41	-14.5	-4.11	-1.70	2.05	38.7	-2.27	2.08		
		MND-2119 4 g群	60	3.63	14.94	-20.3	-5.48	1.24	12.36	42.3	-0.23	7.48	p=0.095	p=0.223
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	0.79	10.03	-17.8	-6.87	0.43	7.47	25.0	-1.87	3.45		
		MND-2119 4 g群	59	3.22	11.72	-27.9	-4.61	4.73	10.33	31.9	0.17	6.27	p=0.233	p=0.172
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	3.64	11.96	-26.6	-5.13	4.44	13.31	30.2	0.47	6.81		
		MND-2119 4 g群	58	4.47	14.54	-28.8	-5.85	3.72	12.74	49.8	0.64	8.29	p=0.740	p=0.951
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	0.21	12.82	-35.6	-7.88	-0.12	12.37	24.3	-3.25	3.68		
		MND-2119 4 g群	54	-0.24	14.34	-20.8	-8.76	-2.99	8.30	47.6	-4.15	3.68	p=0.863	p=0.383
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	-1.81	13.29	-33.8	-10.94	-1.94	8.07	34.2	-5.43	1.82		
		MND-2119 4 g群	54	3.16	15.12	-29.1	-5.55	2.50	9.62	50.4	-0.96	7.29	p=0.072	p=0.096
	終了時	MND-2119 2 g群	60	-1.32	13.18	-33.8	-9.26	-1.86	7.50	34.2	-4.72	2.09		
		MND-2119 4 g群	61	2.67	14.48	-29.1	-5.55	1.77	8.49	50.4	-1.04	6.38	p=0.116	p=0.138
apoCIII (mg/dL)	Week 0	MND-2119 2 g群	60	18.42	4.88	9.6	15.70	17.05	20.25	32.9	17.16	19.68		
		MND-2119 4 g群	61	18.66	5.26	7.5	15.60	17.60	21.40	40.0	17.32	20.01		
	Week 4	MND-2119 2 g群	60	18.05	5.57	10.0	14.05	17.10	18.95	37.5	16.61	19.49		
		MND-2119 4 g群	60	17.83	5.59	6.1	14.15	17.30	20.35	38.1	16.38	19.27		
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	16.53	4.06	9.7	13.60	16.90	18.20	29.2	15.46	17.61		
		MND-2119 4 g群	59	16.38	4.51	8.8	13.40	16.10	18.20	32.7	15.20	17.55		
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	16.79	4.94	8.4	14.00	16.40	18.00	38.3	15.48	18.10		
		MND-2119 4 g群	58	16.19	4.12	9.1	13.20	16.15	17.80	30.1	15.10	17.27		
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	15.88	4.18	8.3	13.50	15.80	17.10	32.7	14.75	17.01		
		MND-2119 4 g群	54	16.04	4.39	7.5	13.30	16.05	17.70	34.0	14.84	17.23		
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	15.81	4.66	7.0	13.00	15.55	17.40	33.2	14.54	17.08		
		MND-2119 4 g群	54	14.99	3.82	7.5	13.10	14.65	16.80	26.2	13.95	16.04		
	終了時	MND-2119 2 g群	60	15.56	4.62	7.0	12.95	15.10	17.35	33.2	14.37	16.75		
		MND-2119 4 g群	61	15.31	3.83	7.5	13.20	15.20	17.40	26.2	14.33	16.30		
apoCIII変化率(%)	Week 4	MND-2119 2 g群	60	-0.77	21.08	-48.7	-14.39	-2.29	10.46	79.2	-6.21	4.68		
		MND-2119 4 g群	60	-2.46	24.09	-48.5	-15.78	-7.42	8.54	72.4	-8.69	3.76	p=0.683	p=0.352
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	-8.80	17.64	-43.4	-20.62	-8.33	0.00	65.9	-13.48	-4.12		
		MND-2119 4 g群	59	-9.75	21.11	-55.3	-25.49	-9.14	0.48	49.3	-15.25	-4.25	p=0.795	p=0.701
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	-8.45	21.19	-44.4	-20.55	-8.23	0.83	99.4	-14.07	-2.83		
		MND-2119 4 g群	58	-10.36	21.83	-56.3	-28.57	-13.68	4.55	69.3	-16.10	-4.61	p=0.635	p=0.540
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	-13.45	17.87	-53.8	-23.08	-12.23	-3.39	34.1	-18.28	-8.61		
		MND-2119 4 g群	54	-11.15	21.27	-55.8	-26.03	-11.47	-2.42	53.8	-16.95	-5.34	p=0.542	p=0.844
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	-13.95	24.09	-55.4	-25.29	-17.49	-5.66	81.1	-20.52	-7.37		
		MND-2119 4 g群	54	-16.56	19.16	-54.1	-30.07	-18.06	-3.75	42.7	-21.79	-11.33	p=0.534	p=0.752
	終了時	MND-2119 2 g群	60	-13.45	24.36	-55.4	-25.90	-17.49	-5.61	81.1	-19.74	-7.15		
		MND-2119 4 g群	61	-15.01	20.62	-55.8	-29.91	-16.03	-3.64	42.7	-20.29	-9.73	p=0.703	p=0.977

表 2.7.6.5-20 apoAI、apoB、apoB/apoAI 比、apoCIII、RLP-C、CRP、hs-CRP の測定値および変化率の要約統計量（続き）

解析対象：FAS

項目	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間		MND-2119 2 g群との比較 (2標本t検定)	MND-2119 2 g群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)
											下限	上限		
RLP-C (mg/dL)	Week 0	MND-2119 2 g群	60	15.29	6.19	5.8	11.20	14.10	17.90	34.8	13.69	16.89		
		MND-2119 4 g群	61	16.23	7.42	4.1	11.40	16.30	19.60	44.8	14.33	18.13		
	Week 4	MND-2119 2 g群	60	14.32	6.63	4.3	9.85	12.85	16.65	41.9	12.61	16.04		
		MND-2119 4 g群	60	14.02	6.60	2.9	9.45	12.95	16.50	32.3	12.31	15.72		
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	12.66	6.84	3.5	8.40	12.00	14.30	43.4	10.84	14.47		
		MND-2119 4 g群	59	12.02	5.63	3.0	7.70	11.40	14.70	30.3	10.55	13.48		
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	11.58	5.21	3.3	8.00	11.00	14.80	24.8	10.20	12.96		
		MND-2119 4 g群	58	10.79	6.45	2.2	6.70	9.85	13.30	44.1	9.09	12.49		
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	10.15	4.26	2.3	6.90	9.90	12.70	21.2	9.00	11.31		
		MND-2119 4 g群	54	10.07	4.99	3.0	6.80	9.65	11.60	26.4	8.71	11.43		
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	10.71	5.08	2.0	7.10	9.85	14.10	26.0	9.32	12.10		
		MND-2119 4 g群	54	10.41	4.39	2.0	7.40	10.20	13.10	25.7	9.21	11.61		
	終了時	MND-2119 2 g群	60	10.69	4.90	2.0	7.20	9.85	13.90	26.0	9.42	11.95		
		MND-2119 4 g群	61	11.00	4.71	2.0	7.70	10.60	13.50	25.7	9.79	12.21		
RLP-C 変化率 (%)	Week 4	MND-2119 2 g群	60	-0.08	43.59	-67.7	-25.11	-16.55	17.22	122.4	-11.34	11.18		
		MND-2119 4 g群	60	-4.82	42.29	-65.2	-37.98	-11.52	13.79	131.3	-15.75	6.10	p=0.546	p=0.560
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	-14.10	35.05	-75.1	-37.74	-16.28	2.52	118.6	-23.39	-4.80		
		MND-2119 4 g群	59	-18.79	34.17	-79.3	-41.94	-24.29	-0.72	61.7	-27.70	-9.88	p=0.467	p=0.372
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	-19.71	34.35	-76.8	-41.38	-23.42	0.65	106.9	-28.83	-10.60		
		MND-2119 4 g群	58	-28.31	35.39	-87.2	-51.61	-31.23	-14.63	96.9	-37.62	-19.00	p=0.189	p=0.080
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	-29.47	29.63	-84.1	-46.52	-36.21	-14.29	85.5	-37.48	-21.46		
		MND-2119 4 g群	54	-31.42	31.22	-69.9	-55.80	-36.57	-19.00	81.1	-39.94	-22.90	p=0.739	p=0.424
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	-24.14	42.28	-83.1	-50.16	-33.23	-9.02	134.2	-35.68	-12.60		
		MND-2119 4 g群	54	-28.57	31.30	-79.9	-51.32	-32.15	-14.81	65.4	-37.11	-20.03	p=0.537	p=0.949
	終了時	MND-2119 2 g群	60	-23.77	40.99	-83.1	-48.13	-33.23	-8.39	134.2	-34.36	-13.18		
		MND-2119 4 g群	61	-24.82	35.07	-79.9	-50.53	-30.80	-13.10	68.8	-33.80	-15.84	p=0.880	p=0.850
CRP (mg/dL)	Week 0	MND-2119 2 g群	60	0.146	0.158	0.02	0.050	0.075	0.190	0.74	0.105	0.187		
		MND-2119 4 g群	61	0.142	0.136	0.02	0.060	0.100	0.190	0.79	0.107	0.177		
	Week 4	MND-2119 2 g群	60	0.158	0.167	0.01	0.050	0.095	0.210	1.03	0.115	0.201		
		MND-2119 4 g群	60	0.198	0.297	0.02	0.050	0.100	0.210	1.74	0.121	0.275		
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	0.129	0.155	0.02	0.050	0.080	0.150	1.07	0.088	0.170		
		MND-2119 4 g群	59	0.172	0.266	0.02	0.040	0.090	0.190	1.50	0.103	0.241		
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	0.129	0.179	0.01	0.040	0.080	0.140	1.16	0.082	0.177		
		MND-2119 4 g群	58	0.156	0.218	0.02	0.050	0.090	0.170	1.46	0.099	0.214		
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	0.181	0.237	0.02	0.040	0.080	0.240	1.03	0.117	0.245		
		MND-2119 4 g群	54	0.193	0.296	0.02	0.050	0.100	0.230	2.02	0.112	0.274		
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	0.133	0.141	0.02	0.040	0.080	0.170	0.68	0.095	0.172		
		MND-2119 4 g群	54	0.289	0.560	0.01	0.040	0.080	0.220	3.17	0.136	0.441		
	終了時	MND-2119 2 g群	60	0.143	0.148	0.02	0.045	0.090	0.175	0.68	0.105	0.181		
		MND-2119 4 g群	61	0.265	0.530	0.01	0.040	0.080	0.210	3.17	0.130	0.401		
CRP 変化率 (%)	Week 4	MND-2119 2 g群	60	27.27	70.15	-77.0	-19.09	20.00	58.33	350.0	9.15	45.39		
		MND-2119 4 g群	60	48.35	173.36	-73.2	-22.50	4.55	37.31	1000.0	3.57	93.14	p=0.384	p=0.460
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	21.77	101.15	-89.2	-20.00	0.00	33.33	550.0	-5.06	48.61		
		MND-2119 4 g群	59	31.42	201.79	-90.2	-27.27	0.00	25.00	1475.0	-21.17	84.01	p=0.747	p=0.498
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	25.35	145.32	-95.9	-40.00	0.00	37.50	954.5	-13.21	63.91		
		MND-2119 4 g群	58	16.55	74.11	-88.9	-28.57	1.92	50.00	366.7	-2.93	36.04	p=0.683	p=0.388
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	62.50	220.48	-94.6	-33.33	0.00	47.62	1187.5	2.89	122.10		
		MND-2119 4 g群	54	34.64	111.55	-95.1	-25.00	11.81	50.00	666.7	4.19	65.08	p=0.408	p=0.319
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	45.52	186.87	-91.7	-33.33	0.00	54.17	960.0	-5.48	96.53		
		MND-2119 4 g群	54	222.69	1069.55	-87.8	-34.48	-12.58	30.77	6900.0	-69.24	514.62	p=0.233	p=0.584
	終了時	MND-2119 2 g群	60	43.54	179.53	-91.7	-33.33	0.00	52.08	960.0	-2.84	89.92		
		MND-2119 4 g群	61	194.21	1008.42	-87.8	-40.00	-12.66	16.67	6900.0	-64.06	452.48	p=0.257	p=0.385

表 2.7.6.5-20 apoAI、apoB、apoB/apoAI 比、apoCIII、RLP-C、CRP、hs-CRP の測定値および変化率の要約統計量（続き）

解析対象：FAS

項目	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間		MND-2119 2 g群との比較 (2標本t検定)	MND-2119 2 g群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)
											下限	上限		
hs-CRP (mg/dL)	Week 0	MND-2119 2 g群	60	0.1130	0.1231	0.008	0.0320	0.0650	0.1530	0.500	0.0812	0.1448		
		MND-2119 4 g群	61	0.1121	0.1072	0.007	0.0380	0.0760	0.1490	0.500	0.0846	0.1395		
	Week 4	MND-2119 2 g群	60	0.1192	0.1139	0.007	0.0370	0.0745	0.1670	0.500	0.0898	0.1486		
		MND-2119 4 g群	60	0.1261	0.1321	0.013	0.0365	0.0785	0.1575	0.500	0.0920	0.1603		
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	0.0906	0.0911	0.004	0.0350	0.0610	0.1200	0.500	0.0664	0.1148		
		MND-2119 4 g群	59	0.1061	0.1199	0.013	0.0280	0.0660	0.1420	0.500	0.0748	0.1373		
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	0.0935	0.1016	0.007	0.0280	0.0620	0.1170	0.500	0.0666	0.1205		
		MND-2119 4 g群	58	0.1108	0.1130	0.011	0.0340	0.0765	0.1430	0.500	0.0811	0.1405		
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	0.1328	0.1524	0.008	0.0350	0.0580	0.1980	0.500	0.0916	0.1740		
		MND-2119 4 g群	54	0.1297	0.1249	0.009	0.0340	0.0820	0.1860	0.500	0.0956	0.1638		
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	0.1039	0.1094	0.006	0.0280	0.0665	0.1350	0.500	0.0740	0.1338		
		MND-2119 4 g群	54	0.1463	0.1679	0.007	0.0280	0.0670	0.1790	0.500	0.1005	0.1922		
	終了時	MND-2119 2 g群	60	0.1107	0.1128	0.006	0.0365	0.0730	0.1370	0.500	0.0815	0.1398		
		MND-2119 4 g群	61	0.1375	0.1606	0.007	0.0320	0.0660	0.1730	0.500	0.0964	0.1787		
hs-CRP 変化率 (%)	Week 4	MND-2119 2 g群	60	29.11	76.27	-74.2	-19.49	9.34	58.25	346.4	9.41	48.81		
		MND-2119 4 g群	60	40.90	144.55	-74.3	-23.09	9.81	48.55	773.9	3.56	78.24	p=0.577	p=0.690
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	16.56	104.78	-87.8	-28.97	-1.56	31.25	642.9	-11.24	44.36		
		MND-2119 4 g群	59	26.14	225.87	-93.4	-31.67	-8.57	15.50	1660.9	-32.72	85.00	p=0.771	p=0.478
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	23.38	105.09	-94.8	-36.65	-5.26	43.33	495.2	-4.50	51.27		
		MND-2119 4 g群	58	22.21	96.32	-86.0	-32.91	7.24	47.54	558.8	-3.12	47.53	p=0.950	p=0.638
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	54.77	163.94	-94.6	-29.09	4.35	66.67	657.6	10.45	99.09		
		MND-2119 4 g群	54	45.31	161.99	-95.2	-27.50	17.07	77.14	1093.3	1.10	89.53	p=0.763	p=0.585
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	53.33	194.83	-90.8	-40.00	5.07	75.00	1033.3	0.15	106.51		
		MND-2119 4 g群	54	90.79	456.18	-88.8	-35.29	-10.78	48.06	3233.3	-33.73	215.30	p=0.580	p=0.694
	終了時	MND-2119 2 g群	60	50.91	187.61	-90.8	-37.97	0.65	70.50	1033.3	2.44	99.37		
		MND-2119 4 g群	61	77.43	430.46	-88.8	-38.80	-11.48	31.43	3233.3	-32.82	187.67	p=0.662	p=0.514

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.2.7.1.1 を改変

2.7.6.5.2.2.2.2 TNFα、PTX3、Lp-PLA$_2$、酸化 LDL（MDA-LDL）、HDL$_{2,3}$-C 変化率

TNFα、PTX3、Lp-PLA$_2$、酸化 LDL（MDA-LDL）、HDL$_{2,3}$-C（HDL$_2$-C および HDL$_3$-C）の測定値および変化率の要約統計量を表 2.7.6.5-21 に示した。

Lp-PLA$_2$ の変化率（投与 12 週後）および HDL$_2$-C の変化率（投与 52 週後）において、MND-2119 2 g 群と MND-2119 4 g 群に有意差が認められた（2 標本 t 検定、p=0.005 および p=0.029）。その他は認められなかった。

表 2.7.6.5-21 TNFα、PTX3、Lp-PLA_2、酸化 LDL（MDA-LDL）、$HDL_{2,3}$-C の測定値および変化率の要約統計量

解析対象：FAS

項目	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間		MND-2119 2 g群との比較(2標本t検定)	MND-2119 2 g群との比較(Wilcoxon 2標本検定)
											下限	上限		
TNFα (pg/mL)	Week 0	MND-2119 2 g群	60	8.282	6.031	2.72	6.050	7.390	8.900	49.70	6.724	9.840		
		MND-2119 4 g群	61	7.412	3.023	2.48	5.690	6.550	8.740	17.90	6.638	8.187		
	Week 4	MND-2119 2 g群	60	9.211	15.015	3.37	5.605	6.930	8.395	122.00	5.332	13.090		
		MND-2119 4 g群	60	7.360	3.034	2.39	5.775	6.650	8.090	21.40	6.576	8.144		
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	7.431	5.348	3.23	5.440	6.330	7.710	42.80	6.012	8.850		
		MND-2119 4 g群	59	6.875	2.627	3.90	5.020	6.570	7.990	17.20	6.191	7.560		
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	6.027	1.750	2.24	4.750	5.685	7.200	9.86	5.550	6.505		
		MND-2119 4 g群	54	6.219	2.439	2.24	4.970	5.620	7.260	14.70	5.554	6.885		
	終了時	MND-2119 2 g群	60	6.736	4.925	2.24	4.755	5.805	7.390	41.30	5.464	8.008		
		MND-2119 4 g群	61	6.350	2.435	2.24	5.100	5.760	7.520	14.70	5.726	6.973		
TNFα 変化率 (%)	Week 4	MND-2119 2 g群	60	3.87	36.15	-50.0	-17.04	-2.17	13.28	145.5	-5.46	13.21		
		MND-2119 4 g群	60	6.39	38.02	-62.0	-18.26	0.44	19.83	169.4	-3.43	16.22	p=0.711	p=0.585
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	-4.18	35.68	-52.1	-26.85	-6.95	4.24	182.4	-13.64	5.29		
		MND-2119 4 g群	59	1.07	40.74	-52.8	-27.17	-11.56	21.71	160.6	-9.55	11.68	p=0.463	p=0.945
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	-9.96	36.03	-76.5	-32.89	-14.37	6.84	82.1	-19.79	-0.12		
		MND-2119 4 g群	54	-6.54	40.31	-77.3	-28.73	-13.66	8.62	90.7	-17.55	4.46	p=0.644	p=0.694
	終了時	MND-2119 2 g群	60	-11.02	34.77	-76.5	-32.97	-15.96	5.17	82.1	-20.00	-2.03		
		MND-2119 4 g群	61	-6.18	38.45	-77.3	-28.11	-12.46	8.62	90.7	-16.02	3.67	p=0.469	p=0.449
PTX3 (ng/mL)	Week 0	MND-2119 2 g群	60	1.400	0.622	0.50	0.940	1.250	1.700	3.49	1.240	1.561		
		MND-2119 4 g群	61	1.230	0.514	0.50	0.920	1.180	1.400	3.20	1.098	1.361		
	Week 4	MND-2119 2 g群	60	1.450	0.689	0.50	1.000	1.315	1.700	3.75	1.272	1.628		
		MND-2119 4 g群	60	1.292	0.738	0.51	0.835	1.125	1.365	3.72	1.101	1.483		
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	1.381	0.621	0.50	0.940	1.240	1.830	3.02	1.217	1.546		
		MND-2119 4 g群	59	1.216	0.553	0.50	0.850	1.150	1.460	3.18	1.072	1.360		
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	1.346	0.528	0.52	1.020	1.280	1.510	3.12	1.202	1.490		
		MND-2119 4 g群	54	1.179	0.541	0.50	0.830	1.120	1.350	3.66	1.031	1.326		
	終了時	MND-2119 2 g群	60	1.341	0.529	0.50	1.020	1.265	1.550	3.12	1.204	1.478		
		MND-2119 4 g群	61	1.225	0.580	0.50	0.880	1.130	1.420	3.66	1.076	1.374		
PTX3 変化率 (%)	Week 4	MND-2119 2 g群	60	8.98	43.66	-46.8	-15.46	0.00	16.10	196.1	-2.30	20.26		
		MND-2119 4 g群	60	7.56	47.46	-60.2	-13.66	-4.23	15.85	235.1	-4.70	19.82	p=0.865	p=0.520
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	2.44	28.52	-41.3	-17.93	-1.91	17.24	85.3	-5.13	10.00		
		MND-2119 4 g群	59	1.79	27.44	-47.4	-16.67	-2.02	15.87	107.2	-5.36	8.94	p=0.901	p=0.877
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	3.01	41.09	-62.3	-19.07	-4.07	11.97	177.6	-8.20	14.23		
		MND-2119 4 g群	54	2.66	32.15	-33.0	-18.18	-1.56	14.08	114.3	-6.11	11.43	p=0.961	p=0.892
	終了時	MND-2119 2 g群	60	3.53	39.51	-62.3	-18.42	-2.72	17.52	177.6	-6.67	13.74		
		MND-2119 4 g群	61	2.67	31.58	-47.4	-18.08	0.00	14.38	114.3	-5.41	10.76	p=0.895	p=0.971
Lp-PLA_2 (ng/mL)	Week 0	MND-2119 2 g群	59	206.0	70.3	78	163.0	197.0	258.0	379	187.7	224.3		
		MND-2119 4 g群	60	222.7	86.2	84	148.0	219.0	295.5	450	200.4	245.0		
	Week 4	MND-2119 2 g群	59	173.9	59.9	79	121.0	164.0	226.0	301	158.3	189.5		
		MND-2119 4 g群	59	183.8	69.8	73	119.0	179.0	236.0	366	165.6	202.0		
	Week 12	MND-2119 2 g群	56	151.9	52.5	65	117.5	142.0	198.5	274	137.8	165.9		
		MND-2119 4 g群	58	154.0	57.2	58	95.7	155.5	190.0	273	139.0	169.1		
	Week 52	MND-2119 2 g群	53	140.8	50.8	63	103.0	128.0	181.0	253	126.8	154.8		
		MND-2119 4 g群	53	148.3	59.0	57	89.3	152.0	188.0	259	132.0	164.5		
	終了時	MND-2119 2 g群	59	142.6	52.1	63	106.0	127.0	184.0	259	129.1	156.2		
		MND-2119 4 g群	60	150.1	57.3	57	91.4	153.5	195.5	259	135.3	164.9		
Lp-PLA_2 変化率 (%)	Week 4	MND-2119 2 g群	59	-14.80	10.95	-36.4	-22.02	-14.63	-6.69	9.1	-17.65	-11.94		
		MND-2119 4 g群	59	-17.43	10.22	-46.9	-23.36	-17.76	-9.09	2.9	-20.10	-14.77	p=0.179	p=0.196
	Week 12	MND-2119 2 g群	56	-25.94	8.88	-47.3	-31.52	-25.85	-19.80	-5.9	-28.32	-23.56		
		MND-2119 4 g群	58	-30.61	8.51	-46.7	-36.29	-31.63	-24.24	-12.2	-32.85	-28.37	p=0.005	p=0.008
	Week 52	MND-2119 2 g群	53	-31.12	8.19	-49.3	-35.85	-31.23	-26.41	-13.7	-33.38	-28.86		
		MND-2119 4 g群	53	-32.93	9.91	-51.3	-40.78	-33.18	-27.58	-7.2	-35.66	-30.19	p=0.309	p=0.245
	終了時	MND-2119 2 g群	59	-30.59	8.72	-49.3	-36.00	-30.95	-23.95	-13.4	-32.87	-28.32		
		MND-2119 4 g群	60	-31.90	10.95	-51.3	-40.62	-32.69	-26.31	2.9	-34.73	-29.07	p=0.475	p=0.306

表 2.7.6.5-21 TNFα、PTX3、Lp-PLA2、酸化 LDL（MDA-LDL）、HDL2,3-C の測定値および変化率の要約統計量（続き）

解析対象：FAS

項目	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間		MND-2119 2 g群との比較(2標本t検定)	MND-2119 2 g群との比較(Wilcoxon 2標本検定)
											下限	上限		
酸化LDL(MDA-LDL)(U/L)	Week 0	MND-2119 2 g群	60	201.0	50.2	122	149.5	205.5	231.0	318	188.0	213.9		
		MND-2119 4 g群	61	205.4	52.3	114	171.0	200.0	245.0	312	192.0	218.8		
	Week 4	MND-2119 2 g群	60	185.8	49.8	97	149.5	178.0	219.5	333	172.9	198.6		
		MND-2119 4 g群	60	183.4	51.9	93	143.0	180.0	224.5	309	170.0	196.8		
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	166.7	45.8	74	138.0	161.0	183.0	284	154.5	178.8		
		MND-2119 4 g群	59	163.8	37.0	66	138.0	158.0	186.0	249	154.1	173.4		
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	140.4	55.1	58	103.0	130.5	155.0	306	125.4	155.5		
		MND-2119 4 g群	54	145.3	43.2	58	117.0	134.5	175.0	261	133.5	157.1		
	終了時	MND-2119 2 g群	60	144.7	55.2	58	106.0	134.5	158.5	306	130.4	158.9		
		MND-2119 4 g群	61	147.0	45.0	58	117.0	139.0	175.0	261	135.4	158.5		
酸化LDL(MDA-LDL)変化率(%)	Week 4	MND-2119 2 g群	60	-6.29	18.55	-35.9	-18.15	-8.41	3.63	60.1	-11.08	-1.49		
		MND-2119 4 g群	60	-9.81	20.33	-51.7	-23.65	-11.84	-2.70	50.0	-15.06	-4.56	p=0.323	p=0.205
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	-15.38	17.15	-48.1	-28.79	-16.51	-3.83	17.8	-19.93	-10.83		
		MND-2119 4 g群	59	-18.73	15.83	-49.3	-34.03	-17.86	-6.85	13.2	-22.86	-14.60	p=0.277	p=0.372
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	-28.42	21.34	-66.0	-43.33	-32.67	-10.71	21.2	-34.24	-22.59		
		MND-2119 4 g群	54	-27.32	17.01	-59.7	-40.45	-30.03	-16.03	16.3	-31.96	-22.68	p=0.769	p=0.580
	終了時	MND-2119 2 g群	60	-27.54	20.91	-66.0	-42.55	-30.69	-11.52	21.2	-32.94	-22.14		
		MND-2119 4 g群	61	-26.76	19.75	-77.9	-40.45	-29.50	-13.79	34.1	-31.81	-21.70	p=0.832	p=0.728
HDL_2-C (mg/dL)	Week 0	MND-2119 2 g群	60	24.51	6.97	12.5	19.55	24.15	28.15	44.0	22.71	26.31		
		MND-2119 4 g群	61	25.24	6.68	13.5	19.70	24.30	30.90	37.2	23.53	26.95		
	Week 4	MND-2119 2 g群	60	23.69	6.96	10.7	18.20	22.20	29.25	40.4	21.89	25.49		
		MND-2119 4 g群	60	23.70	6.57	13.7	18.35	21.55	28.70	40.4	22.00	25.40		
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	22.62	7.23	11.8	17.20	20.80	26.50	47.4	20.70	24.53		
		MND-2119 4 g群	59	22.22	6.18	13.0	17.10	21.70	26.60	37.4	20.61	23.83		
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	25.69	9.10	9.2	19.90	24.30	30.90	53.6	23.21	28.18		
		MND-2119 4 g群	54	23.80	7.09	10.0	18.10	24.10	29.30	37.4	21.87	25.74		
	終了時	MND-2119 2 g群	60	25.07	8.87	9.2	19.25	23.25	30.25	53.6	22.78	27.36		
		MND-2119 4 g群	61	23.97	6.97	10.0	18.60	24.00	29.30	37.4	22.18	25.76		
HDL_2-C 変化率(%)	Week 4	MND-2119 2 g群	60	-2.41	16.03	-33.5	-12.32	-4.47	8.62	26.5	-6.55	1.73		
		MND-2119 4 g群	60	-4.91	13.62	-34.3	-14.43	-7.07	4.01	28.8	-8.42	-1.39	p=0.360	p=0.282
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	-6.59	16.15	-36.4	-19.14	-7.38	0.81	41.3	-10.88	-2.31		
		MND-2119 4 g群	59	-11.00	15.44	-37.2	-22.22	-12.94	-1.59	30.4	-15.02	-6.98	p=0.136	p=0.112
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	5.08	27.15	-40.6	-13.39	-0.51	15.02	83.5	-2.33	12.50		
		MND-2119 4 g群	54	-4.82	18.44	-43.5	-12.30	-4.23	6.67	44.4	-9.86	0.21	p=0.029	p=0.150
	終了時	MND-2119 2 g群	60	3.15	26.65	-40.6	-13.94	-2.15	14.05	83.5	-3.73	10.04		
		MND-2119 4 g群	61	-4.25	17.76	-43.5	-11.59	-3.88	6.67	44.4	-8.80	0.30	p=0.074	p=0.410
HDL_3-C (mg/dL)	Week 0	MND-2119 2 g群	60	21.68	3.61	12.7	19.30	21.60	24.55	28.7	20.75	22.61		
		MND-2119 4 g群	61	21.59	3.72	13.1	18.90	21.40	23.70	32.4	20.64	22.54		
	Week 4	MND-2119 2 g群	60	21.53	3.56	15.4	18.75	21.15	23.65	30.2	20.61	22.45		
		MND-2119 4 g群	60	20.82	3.51	12.4	17.65	21.10	22.95	28.9	19.92	21.73		
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	21.03	3.45	14.0	18.20	21.00	23.70	28.2	20.11	21.94		
		MND-2119 4 g群	59	20.68	3.58	13.4	17.90	20.80	23.10	29.2	19.75	21.62		
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	21.85	4.00	14.2	18.80	22.05	24.70	32.8	20.76	22.95		
		MND-2119 4 g群	54	21.04	3.90	13.2	18.60	20.85	23.70	31.5	19.98	22.10		
	終了時	MND-2119 2 g群	60	21.65	3.87	14.2	19.05	21.80	24.30	32.8	20.65	22.65		
		MND-2119 4 g群	61	20.90	3.80	13.2	18.60	20.80	23.40	31.5	19.93	21.88		
HDL_3-C 変化率(%)	Week 4	MND-2119 2 g群	60	0.11	12.57	-15.0	-9.09	-2.57	6.52	60.6	-3.14	3.35		
		MND-2119 4 g群	60	-2.73	13.02	-28.6	-10.82	-3.03	3.07	53.4	-6.09	0.63	p=0.227	p=0.233
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	-2.02	12.98	-32.0	-9.22	-2.19	1.75	57.5	-5.47	1.42		
		MND-2119 4 g群	59	-3.70	13.22	-27.2	-11.89	-5.11	2.43	41.2	-7.15	-0.26	p=0.492	p=0.356
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	1.06	14.82	-28.2	-9.50	-0.74	7.55	48.0	-2.98	5.11		
		MND-2119 4 g群	54	-2.03	15.44	-27.1	-11.91	-4.24	3.88	51.9	-6.25	2.18	p=0.291	p=0.158
	終了時	MND-2119 2 g群	60	0.69	14.35	-28.2	-9.39	-1.19	7.45	48.0	-3.01	4.40		
		MND-2119 4 g群	61	-2.30	15.17	-27.1	-11.91	-4.25	3.85	51.9	-6.19	1.58	p=0.267	p=0.147

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.2.8.1.1 を改変

2.7.6.5.2.2.2.3 血漿中脂肪酸

2.7.6.5.2.2.2.3.1 EPA、AA、EPA/AA 比

血漿中脂肪酸の要約統計量を表 2.7.6.5-22 に示した。また、投与前 EPA/AA 比（0.2 未満 0.2 以上、0.3 未満 0.3 以上、0.4 未満 0.4 以上）別の EPA/AA 比の要約統計量を付表 2.7.6.5-1、付表 2.7.6.5-2 および付表 2.7.6.5-3 に示した。

投与前、投与 4 週後、投与 12 週後および投与 52 週後の血漿中 EPA 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、MND-2119 2 g 群でそれぞれ 65.9 ± 53.5 μg/mL、201.2 ± 65.1 μg/mL、188.5 ± 53.9 μg/mL および 200.5 ± 54.7 μg/mL、MND-2119 4 g 群で 68.0 ± 40.3 μg/mL、312.7 ± 90.5 μg/mL、304.8 ± 101.7 μg/mL および 308.6 ± 98.6 μg/mL であった。血漿中 EPA 濃度は、いずれの投与量においても投与 4 週後以降はほぼ一定の値を示し、投与量の増加に応じて増加した。

投与前、投与 4 週後、投与 12 週後および投与 52 週後の血漿中 AA 濃度（平均値 ± 標準偏差）は MND-2119 2 g 群でそれぞれ 243.0 ± 64.0 μg/mL、212.3 ± 56.1 μg/mL、197.9 ± 46.4 μg/mL および 194.7 ± 51.9 μg/mL、MND-2119 4 g 群で 237.5 ± 56.3 μg/mL、195.3 ± 41.0 μg/mL、178.4 ± 43.3 μg/mL および 164.4 ± 39.1 μg/mL であった。

投与前、投与 4 週後、投与 12 週後および投与 52 週後の EPA/AA 比（平均値 ± 標準偏差）は MND-2119 2 g 群で 0.270 ± 0.165、0.998 ± 0.389、0.992 ± 0.324 および 1.073 ± 0.318、MND-2119 4 g 群で 0.289 ± 0.164、1.634 ± 0.469、1.763 ± 0.615 および 1.941 ± 0.607 であった。血漿中 EPA/AA 比は、いずれの投与量においても投与 4 週後以降はほぼ一定の値を示し、投与量の増加に応じて増加した。

表 2.7.6.5-22 血漿中脂肪酸の要約統計量

解析対象：安全性解析対象集団

項目	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
EPA (μg/mL)	Week 0	MND-2119 2 g群	61	65.9	53.5	10	39.0	50.0	78.0	327	52.2	79.6
		MND-2119 4 g群	61	68.0	40.3	10	40.0	58.0	89.0	219	57.6	78.3
	Week 4	MND-2119 2 g群	60	201.2	65.1	79	159.0	190.0	240.5	407	184.4	218.0
		MND-2119 4 g群	60	312.7	90.5	34	263.5	297.5	368.0	534	289.4	336.1
	Week 8	MND-2119 2 g群	57	204.9	54.6	111	169.0	192.0	243.0	332	190.4	219.4
		MND-2119 4 g群	59	299.6	82.3	29	250.0	299.0	342.0	538	278.2	321.1
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	188.5	53.9	70	159.0	184.0	222.0	343	174.2	202.8
		MND-2119 4 g群	59	304.8	101.7	84	221.0	298.0	375.0	574	278.3	331.3
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	197.1	58.3	67	157.0	188.0	232.0	344	181.6	212.6
		MND-2119 4 g群	58	293.6	93.2	39	234.0	276.5	332.0	547	269.1	318.1
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	198.8	58.0	62	161.0	192.0	237.0	404	183.1	214.5
		MND-2119 4 g群	54	308.5	87.7	127	245.0	304.5	349.0	551	284.6	332.5
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	200.5	54.7	86	165.0	202.0	227.0	347	185.6	215.4
		MND-2119 4 g群	54	308.6	98.6	28	248.0	323.5	364.0	633	281.7	335.5
	終了時	MND-2119 2 g群	60	199.3	52.9	86	167.0	199.0	226.5	347	185.7	213.0
		MND-2119 4 g群	61	307.9	101.7	28	248.0	323.0	364.0	633	281.9	334.0
EPA 変化量 (μg/mL)	Week 4	MND-2119 2 g群	60	134.8	76.6	-122	92.0	128.5	183.5	364	115.0	154.6
		MND-2119 4 g群	60	244.3	81.3	24	197.0	225.5	284.0	450	223.3	265.3
	Week 8	MND-2119 2 g群	57	138.2	66.6	-103	106.0	128.0	170.0	289	120.5	155.8
		MND-2119 4 g群	59	230.7	70.4	19	188.0	230.0	276.0	464	212.4	249.1
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	126.3	61.3	-121	99.0	126.0	148.0	296	110.0	142.5
		MND-2119 4 g群	59	235.9	89.9	74	178.0	229.0	291.0	516	212.5	259.4
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	130.1	68.1	-105	89.0	121.0	175.0	272	112.0	148.1
		MND-2119 4 g群	58	224.3	83.7	29	169.0	208.0	263.0	429	202.3	246.4
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	131.4	75.8	-183	108.0	132.0	167.0	324	110.9	151.9
		MND-2119 4 g群	54	238.1	77.8	101	194.0	223.5	283.0	424	216.8	259.3
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	132.5	64.2	-81	92.0	135.5	173.0	304	115.0	150.1
		MND-2119 4 g群	54	239.3	91.5	18	184.0	233.5	282.0	580	214.3	264.3
	終了時	MND-2119 2 g群	60	132.9	62.4	-81	95.5	133.0	177.5	304	116.8	149.0
		MND-2119 4 g群	61	240.0	94.9	18	190.0	231.0	282.0	580	215.6	264.3
EPA 変化率 (%)	Week 4	MND-2119 2 g群	60	317.10	242.79	-37.3	137.05	252.34	417.78	1110.0	254.38	379.82
		MND-2119 4 g群	60	489.12	345.72	67.1	251.11	389.53	575.71	2053.8	399.81	578.42
	Week 8	MND-2119 2 g群	57	327.35	240.87	-31.5	172.97	261.22	433.33	1060.0	263.44	391.26
		MND-2119 4 g群	59	462.93	342.28	72.6	259.68	361.40	603.85	2092.3	373.73	552.13
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	299.91	224.56	-37.0	146.15	252.27	395.83	1020.0	240.32	359.49
		MND-2119 4 g群	59	470.62	326.18	74.6	235.80	374.29	661.36	1550.0	385.62	555.63
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	305.09	233.16	-35.8	143.06	252.05	377.78	1010.0	243.22	366.95
		MND-2119 4 g群	58	451.49	356.35	47.9	252.46	346.32	580.00	2169.2	357.79	545.19
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	312.21	239.51	-56.0	130.56	273.33	405.00	1160.0	247.46	376.96
		MND-2119 4 g群	54	486.75	371.58	71.1	263.10	368.04	620.59	2176.9	385.33	588.17
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	313.19	279.70	-27.6	152.87	249.31	400.00	1730.0	236.85	389.53
		MND-2119 4 g群	54	476.63	395.85	52.8	262.50	338.27	658.82	2646.2	368.59	584.68
	終了時	MND-2119 2 g群	60	323.24	284.89	-27.6	150.25	249.31	413.13	1730.0	249.64	396.84
		MND-2119 4 g群	61	482.07	385.36	52.8	262.50	362.30	665.45	2646.2	383.38	580.77

表 2.7.6.5-22 血漿中脂肪酸の要約統計量（続き）

解析対象：安全性解析対象集団

項目	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
AA (μg/mL)	Week 0	MND-2119 2 g群	61	243.0	64.0	116	209.0	244.0	278.0	396	226.6	259.4
		MND-2119 4 g群	61	237.5	56.3	137	198.0	232.0	259.0	389	223.1	251.9
	Week 4	MND-2119 2 g群	60	212.3	56.1	94	164.5	218.0	247.0	349	197.8	226.8
		MND-2119 4 g群	60	195.3	41.0	116	168.0	190.0	219.0	296	184.7	205.9
	Week 8	MND-2119 2 g群	57	206.5	52.1	103	172.0	202.0	240.0	370	192.7	220.3
		MND-2119 4 g群	59	188.2	42.8	111	165.0	186.0	208.0	333	177.1	199.4
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	197.9	46.4	109	168.0	201.0	226.0	294	185.6	210.2
		MND-2119 4 g群	59	178.4	43.3	107	143.0	176.0	200.0	349	167.1	189.7
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	192.7	51.1	94	161.0	193.0	221.0	367	179.1	206.2
		MND-2119 4 g群	58	160.9	36.2	83	143.0	159.5	173.0	263	151.4	170.5
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	198.3	48.3	116	164.0	199.0	226.0	318	185.2	211.3
		MND-2119 4 g群	54	171.6	45.3	101	142.0	168.0	192.0	357	159.3	184.0
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	194.7	51.9	95	158.0	196.0	229.0	346	180.5	208.8
		MND-2119 4 g群	54	164.4	39.1	95	142.0	158.0	177.0	271	153.7	175.1
	終了時	MND-2119 2 g群	60	190.3	52.1	94	154.5	192.0	225.5	346	176.9	203.8
		MND-2119 4 g群	61	168.6	39.9	95	145.0	161.0	198.0	271	158.4	178.8
AA 変化量 (μg/mL)	Week 4	MND-2119 2 g群	60	-28.1	40.8	-118	-55.0	-32.5	1.5	72	-38.6	-17.6
		MND-2119 4 g群	60	-42.9	43.8	-179	-68.5	-37.0	-7.0	38	-54.2	-31.6
	Week 8	MND-2119 2 g群	57	-37.7	38.8	-153	-57.0	-37.0	-18.0	44	-48.0	-27.4
		MND-2119 4 g群	59	-50.8	38.9	-198	-70.0	-49.0	-26.0	31	-60.9	-40.7
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	-43.7	43.4	-185	-72.0	-40.0	-16.0	32	-55.2	-32.2
		MND-2119 4 g群	59	-60.6	36.4	-184	-80.0	-63.0	-37.0	14	-70.1	-51.2
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	-52.4	34.5	-141	-72.0	-46.0	-31.0	32	-61.5	-43.3
		MND-2119 4 g群	58	-77.9	42.1	-232	-98.0	-75.0	-52.0	24	-89.0	-66.9
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	-47.1	40.7	-146	-66.0	-46.0	-22.0	40	-58.2	-36.1
		MND-2119 4 g群	54	-66.1	44.7	-204	-92.0	-67.5	-44.0	55	-78.3	-54.0
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	-52.0	35.9	-146	-77.0	-46.0	-29.0	24	-61.8	-42.2
		MND-2119 4 g群	54	-71.7	40.5	-223	-89.0	-69.0	-38.0	7	-82.8	-60.7
	終了時	MND-2119 2 g群	60	-50.1	35.7	-146	-74.5	-46.0	-29.0	24	-59.3	-40.8
		MND-2119 4 g群	61	-68.9	39.8	-223	-88.0	-67.0	-37.0	7	-79.1	-58.7
AA 変化率 (%)	Week 4	MND-2119 2 g群	60	-10.60	16.01	-37.0	-20.62	-15.06	0.57	28.2	-14.73	-6.46
		MND-2119 4 g群	60	-16.22	15.01	-47.5	-25.47	-15.55	-3.41	19.3	-20.10	-12.34
	Week 8	MND-2119 2 g群	57	-14.33	13.98	-45.1	-22.80	-16.28	-7.33	21.1	-18.03	-10.62
		MND-2119 4 g群	59	-20.08	12.20	-50.9	-28.19	-19.82	-13.27	13.6	-23.26	-16.90
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	-16.66	14.96	-47.9	-28.03	-18.82	-7.30	16.2	-20.63	-12.69
		MND-2119 4 g群	59	-24.51	11.43	-47.3	-34.01	-24.56	-16.32	4.2	-27.49	-21.53
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	-21.04	11.64	-45.4	-27.56	-22.39	-15.34	12.5	-24.13	-17.95
		MND-2119 4 g群	58	-31.32	12.47	-59.6	-39.09	-31.59	-24.73	17.1	-34.60	-28.04
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	-18.10	13.78	-43.1	-26.00	-18.94	-11.07	18.1	-21.82	-14.37
		MND-2119 4 g群	54	-26.52	15.64	-53.5	-37.40	-28.73	-19.25	23.6	-30.79	-22.25
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	-20.51	12.99	-43.7	-31.27	-20.84	-13.11	11.9	-24.05	-16.96
		MND-2119 4 g群	54	-29.22	12.53	-57.3	-38.14	-30.64	-20.00	5.0	-32.64	-25.79
	終了時	MND-2119 2 g群	60	-20.08	13.33	-43.7	-30.14	-20.84	-13.40	16.2	-23.52	-16.64
		MND-2119 4 g群	61	-27.92	12.68	-57.3	-36.02	-29.46	-17.74	5.0	-31.17	-24.67

表 2.7.6.5-22 血漿中脂肪酸の要約統計量（続き）

解析対象：安全性解析対象集団

項目	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
EPA/AA 比	Week 0	MND-2119 2 g群	61	0.270	0.165	0.08	0.150	0.240	0.340	0.86	0.228	0.312
		MND-2119 4 g群	61	0.289	0.164	0.04	0.170	0.260	0.380	0.98	0.247	0.331
	Week 4	MND-2119 2 g群	60	0.998	0.389	0.40	0.720	0.935	1.205	2.52	0.898	1.098
		MND-2119 4 g群	60	1.634	0.469	0.19	1.375	1.650	1.900	3.02	1.513	1.755
	Week 8	MND-2119 2 g群	57	1.023	0.279	0.53	0.840	0.980	1.150	1.73	0.949	1.097
		MND-2119 4 g群	59	1.634	0.445	0.16	1.350	1.680	1.870	2.53	1.518	1.750
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	0.992	0.324	0.35	0.810	0.910	1.140	1.75	0.907	1.078
		MND-2119 4 g群	59	1.763	0.615	0.44	1.370	1.640	2.060	3.45	1.603	1.924
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	1.059	0.314	0.44	0.820	1.030	1.270	1.86	0.976	1.143
		MND-2119 4 g群	58	1.873	0.570	0.27	1.420	1.995	2.230	3.03	1.723	2.023
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	1.037	0.315	0.44	0.850	0.990	1.130	1.89	0.951	1.122
		MND-2119 4 g群	54	1.862	0.565	0.79	1.500	1.825	2.190	3.78	1.708	2.016
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	1.073	0.318	0.40	0.890	1.000	1.300	1.93	0.986	1.159
		MND-2119 4 g群	54	1.941	0.607	0.14	1.570	2.090	2.290	3.07	1.776	2.107
	終了時	MND-2119 2 g群	60	1.101	0.361	0.40	0.895	1.005	1.300	2.52	1.008	1.194
		MND-2119 4 g群	61	1.893	0.629	0.14	1.520	1.960	2.270	3.07	1.732	2.054
EPA/AA比変化量	Week 4	MND-2119 2 g群	60	0.725	0.399	-0.18	0.495	0.665	0.865	2.13	0.622	0.828
		MND-2119 4 g群	60	1.343	0.410	0.15	1.125	1.330	1.550	2.77	1.237	1.449
	Week 8	MND-2119 2 g群	57	0.755	0.315	-0.19	0.600	0.750	0.910	1.58	0.671	0.838
		MND-2119 4 g群	59	1.342	0.395	0.12	1.090	1.360	1.570	2.31	1.239	1.445
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	0.736	0.318	0.18	0.530	0.700	0.880	1.54	0.652	0.820
		MND-2119 4 g群	59	1.472	0.559	0.40	1.080	1.340	1.820	3.28	1.326	1.617
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	0.790	0.340	-0.17	0.600	0.760	1.020	1.46	0.700	0.880
		MND-2119 4 g群	58	1.580	0.535	0.23	1.150	1.685	1.920	2.83	1.439	1.721
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	0.767	0.343	-0.36	0.610	0.770	0.960	1.59	0.674	0.859
		MND-2119 4 g群	54	1.564	0.517	0.62	1.230	1.510	1.920	3.10	1.422	1.705
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	0.802	0.341	-0.03	0.590	0.780	0.950	1.51	0.709	0.895
		MND-2119 4 g群	54	1.645	0.583	0.10	1.170	1.665	2.070	2.87	1.486	1.805
	終了時	MND-2119 2 g群	60	0.828	0.371	-0.03	0.595	0.805	0.995	2.13	0.732	0.924
		MND-2119 4 g群	61	1.604	0.599	0.10	1.160	1.630	2.050	2.87	1.451	1.757
EPA/AA比変化率(%)	Week 4	MND-2119 2 g群	60	368.25	260.60	-21.2	163.79	305.77	547.15	1208.3	300.93	435.57
		MND-2119 4 g群	60	593.82	332.05	144.6	353.26	495.52	811.36	1570.0	508.04	679.60
	Week 8	MND-2119 2 g群	57	401.83	271.18	-22.4	210.53	326.47	526.32	1112.5	329.88	473.79
		MND-2119 4 g群	59	600.75	355.82	125.0	360.00	469.44	757.14	1700.0	508.02	693.48
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	381.40	249.58	21.2	197.06	326.47	523.08	1150.0	315.18	447.63
		MND-2119 4 g群	59	657.55	409.03	136.8	379.07	493.33	872.73	1929.4	550.96	764.15
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	415.43	282.85	-19.8	195.00	340.63	529.63	1300.0	340.38	490.48
		MND-2119 4 g群	58	701.93	425.27	102.0	395.35	576.21	958.82	2100.0	590.11	813.74
	Week 36	MND-2119 2 g群	55	406.70	280.16	-42.4	172.22	394.74	530.00	1200.0	330.96	482.44
		MND-2119 4 g群	54	700.77	424.19	152.0	400.00	580.03	969.23	1875.0	584.99	816.55
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	419.47	301.99	-3.5	193.10	339.58	564.29	1525.0	337.04	501.89
		MND-2119 4 g群	54	722.84	473.04	126.5	400.00	551.47	940.91	2330.0	593.73	851.96
	終了時	MND-2119 2 g群	60	427.17	305.04	-3.5	192.50	339.58	601.19	1525.0	348.37	505.97
		MND-2119 4 g群	61	714.17	458.41	120.0	400.00	570.00	931.82	2330.0	596.76	831.57

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.8.1.1

2.7.6.5.2.2.3.2 EPA/AA 比の達成率

FAS における EPA/AA 比 0.75 以上の達成率、EPA/AA 比 1.0 以上の達成率および EPA/AA 比 1.2 以上の達成率を表 2.7.6.5-23、表 2.7.6.5-24 および表 2.7.6.5-25 に示した。また、EPA/AA 比 0.75 以上の達成率、EPA/AA 比 1.0 以上の達成率および EPA/AA 比 1.2 以上の達成率を投与前 EPA/AA 比（0.2 未満 0.2 以上、0.3 未満 0.3 以上、0.4 未満 0.4 以上）別に集計した結果を付表 2.7.6.5-4、付表 2.7.6.5-5 および付表 2.7.6.5-6 に示した。

表 2.7.6.5-23 EPA/AA 比 0.75 以上の達成率

解析対象：FAS

項目	評価時期	投与群	EPA/AA比0.75以上達成							
			例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
						下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	Week 0	MND-2119 2 g群	60	2	3.3	0.4	11.5	-1.7	-9.8	5.8
		MND-2119 4 g群	61	1	1.6	0.0	8.8			
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	49	86.0	74.2	93.7	10.6	0.1	22.2
		MND-2119 4 g群	59	57	96.6	88.3	99.6			
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	49	86.0	74.2	93.7	10.6	-0.1	22.1
		MND-2119 4 g群	58	56	96.6	88.1	99.6			
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	49	90.7	79.7	96.9	5.6	-4.7	16.5
		MND-2119 4 g群	54	52	96.3	87.3	99.5			
	終了時	MND-2119 2 g群	60	55	91.7	81.6	97.2	3.4	-6.4	13.7
		MND-2119 4 g群	61	58	95.1	86.3	99.0			

a：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群

b：Newcombe法により算出した

Source：5.3.5.3.2 CP411 を改変

表 2.7.6.5-24 EPA/AA 比 1.0 以上の達成率

解析対象：FAS

項目	評価時期	投与群	EPA/AA比1.0以上達成							
			例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
						下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	Week 0	MND-2119 2 g群	60	0	0.0	0.0	6.0	-	-	-
		MND-2119 4 g群	61	0	0.0	0.0	5.9			
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	23	40.4	27.6	54.2	49.5	32.9	62.4
		MND-2119 4 g群	59	53	89.8	79.2	96.2			
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	33	57.9	44.1	70.9	35.2	19.9	48.8
		MND-2119 4 g群	58	54	93.1	83.3	98.1			
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	28	51.9	37.8	65.7	42.6	26.7	56.1
		MND-2119 4 g群	54	51	94.4	84.6	98.8			
	終了時	MND-2119 2 g群	60	32	53.3	40.0	66.3	38.5	23.1	51.7
		MND-2119 4 g群	61	56	91.8	81.9	97.3			

a：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群

b：Newcombe法により算出した

Source：5.3.5.3.2 CP413 を改変

表 2.7.6.5-25 EPA/AA 比 1.2 以上の達成率

解析対象：FAS

項目	評価時期	投与群	EPA/AA比1.2以上達成							
			例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
						下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	Week 0	MND-2119 2 g群	60	0	0.0	0.0	6.0	-	-	-
		MND-2119 4 g群	61	0	0.0	0.0	5.9			
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	13	22.8	12.7	35.8	63.6	47.1	74.7
		MND-2119 4 g群	59	51	86.4	75.0	94.0			
	Week 24	MND-2119 2 g群	57	17	29.8	18.4	43.4	61.6	45.3	72.9
		MND-2119 4 g群	58	53	91.4	81.0	97.1			
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	15	27.8	16.5	41.6	63.0	46.1	74.4
		MND-2119 4 g群	54	49	90.7	79.7	96.9			
	終了時	MND-2119 2 g群	60	19	31.7	20.3	45.0	56.9	40.6	68.7
		MND-2119 4 g群	61	54	88.5	77.8	95.3			

a：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群

b：Newcombe法により算出した

Source：5.3.5.3.2 CP415 を改変

2.7.6.5.2.2.2.4 EPA 代謝物

EPA 代謝物である 18-HEPE および 17,18-EpETE の測定値および変化量の要約統計量を表 2.7.6.5-26 に、Resolvin E1 の測定値および変化量の要約統計量を表 2.7.6.5-27 に示した。

投与前、投与 4 週後、投与 12 週後および投与 52 週後の血漿中 18-HEPE 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ MND-2119 2 g 群で 143.62 ± 94.53 pg/mL、223.02 ± 87.92 pg/mL、187.96 ± 93.26 pg/mL および 273.68 ± 133.31 pg/mL、MND-2119 4 g 群で 133.83 ± 42.68 pg/mL、343.45 ± 193.15 pg/mL、319.91 ± 183.12 pg/mL および 432.76 ± 216.33 pg/mL であった。両群とも投与 4 週後より増加が認められ、投与 52 週後まで増加が持続した。

投与前、投与 4 週後、投与 12 週後および投与 52 週後の血漿中 17,18-EpETE 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ MND-2119 2 g 群で 20.80 ± 25.51 pg/mL、54.06 ± 31.00 pg/mL、64.53 ± 34.66 pg/mL および 81.64 ± 51.74 pg/mL、MND-2119 4 g 群で 18.31 ± 10.89 pg/mL、85.54 ± 41.88 pg/mL、112.80 ± 77.01 pg/mL および 123.97 ± 72.30 pg/mL であった。両群とも投与 4 週後より増加が認められ、投与 52 週後まで増加が持続した。

投与前、投与 4 週後、投与 12 週後および投与 52 週後の血漿中 Resolvin E1 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ MND-2119 2 g 群で 12.01 ± 4.32 pg/mL、11.02 ± 4.74 pg/mL、10.72 ± 4.10 pg/mL および 20.94 ± 11.49 pg/mL、MND-2119 4 g 群で 12.35 ± 7.07 pg/mL、10.77 ± 4.44 pg/mL、11.35 ± 3.37 pg/mL および 20.45 ± 9.23 pg/mL であった。

表 2.7.6.5-26 EPA 代謝物の測定値および変化量の要約統計量

解析対象：安全性解析対象集団

項目	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
18-HEPE (pg/mL)	Week 0	MND-2119 2 g群	45	143.62	94.53	53.9	73.82	114.95	164.58	471.8	115.21	172.02
		MND-2119 4 g群	49	133.83	42.68	65.7	104.43	124.99	164.17	233.4	121.57	146.09
	Week 4	MND-2119 2 g群	60	223.02	87.92	74.0	156.02	215.43	273.38	599.1	200.31	245.73
		MND-2119 4 g群	60	343.45	193.15	69.9	234.72	315.16	384.74	1293.7	293.56	393.35
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	187.96	93.26	68.5	124.16	177.37	227.90	576.9	163.21	212.70
		MND-2119 4 g群	58	319.91	183.12	106.8	215.09	286.32	356.54	1362.7	271.76	368.06
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	273.68	133.31	124.4	174.07	241.29	327.09	866.7	237.30	310.07
		MND-2119 4 g群	54	432.76	216.33	59.6	302.09	415.89	493.37	1498.8	373.72	491.81
	終了時	MND-2119 2 g群	60	266.20	129.27	119.7	171.58	229.85	314.16	866.7	232.80	299.59
		MND-2119 4 g群	61	430.06	216.21	59.6	298.33	412.08	493.37	1498.8	374.69	485.44
18-HEPE 変化量 (pg/mL)	Week 4	MND-2119 2 g群	45	98.83	130.50	-334.5	47.29	101.75	138.60	538.4	59.62	138.04
		MND-2119 4 g群	49	216.71	140.88	80.0	129.58	181.33	247.03	956.3	176.24	257.17
	Week 12	MND-2119 2 g群	43	62.14	105.30	-252.8	14.37	68.71	113.79	431.2	29.73	94.54
		MND-2119 4 g群	48	199.33	170.74	3.2	117.63	160.17	238.91	1156.5	149.75	248.90
	Week 52	MND-2119 2 g群	41	152.45	166.64	-311.7	81.40	146.17	214.44	788.4	99.85	205.05
		MND-2119 4 g群	45	333.92	200.86	118.5	223.51	307.65	381.46	1341.7	273.58	394.27
	終了時	MND-2119 2 g群	45	147.55	160.05	-311.7	81.40	133.33	214.27	788.4	99.47	195.64
		MND-2119 4 g群	49	335.21	204.62	105.0	221.99	307.65	381.49	1341.7	276.43	393.98
17,18-EpETE (pg/mL)	Week 0	MND-2119 2 g群	55	20.80	25.51	5.3	9.49	13.92	24.41	179.2	13.90	27.69
		MND-2119 4 g群	55	18.31	10.89	6.0	10.95	15.62	23.93	68.5	15.37	21.25
	Week 4	MND-2119 2 g群	60	54.06	31.00	9.7	30.08	47.82	70.04	160.5	46.05	62.06
		MND-2119 4 g群	59	85.54	41.88	19.9	55.76	78.26	108.55	196.9	74.62	96.45
	Week 12	MND-2119 2 g群	57	64.53	34.66	13.1	40.75	58.72	76.42	189.9	55.34	73.73
		MND-2119 4 g群	59	112.80	77.01	17.3	64.11	90.91	143.11	513.1	92.73	132.87
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	81.64	51.74	23.3	48.44	71.42	91.66	256.6	67.52	95.77
		MND-2119 4 g群	54	123.97	72.30	18.0	76.18	114.33	156.95	426.5	104.23	143.70
	終了時	MND-2119 2 g群	60	81.23	50.23	23.3	47.65	70.58	92.53	256.6	68.26	94.21
		MND-2119 4 g群	61	127.31	73.65	17.9	76.81	116.85	163.76	426.5	108.45	146.17
17,18-EpETE 変化量 (pg/mL)	Week 4	MND-2119 2 g群	54	35.07	35.82	-91.7	16.51	31.48	53.01	121.3	25.30	44.85
		MND-2119 4 g群	55	67.92	39.00	13.4	42.40	60.88	90.22	174.0	57.38	78.46
	Week 12	MND-2119 2 g群	51	47.16	37.46	-80.3	26.66	43.41	59.24	182.7	36.62	57.69
		MND-2119 4 g群	54	96.19	75.57	16.1	44.82	76.42	120.07	485.9	75.56	116.82
	Week 52	MND-2119 2 g群	48	62.58	55.84	-91.2	37.94	50.71	77.48	235.1	46.36	78.79
		MND-2119 4 g群	49	109.07	67.59	18.8	64.26	94.39	136.70	405.3	89.65	128.48
	終了時	MND-2119 2 g群	54	62.58	53.43	-91.2	36.47	50.71	81.61	235.1	48.00	77.16
		MND-2119 4 g群	55	113.83	68.48	18.8	71.18	97.14	138.29	405.3	95.32	132.34

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.8.1.2

表 2.7.6.5-27 Resolvin E1 の測定値および変化量の要約統計量

解析対象：安全性解析対象集団かつResolvin E1測定同意取得例

項目	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
											下限	上限
Resolvin E1 (pg/mL)	Week 0	MND-2119 2 g群	41	12.01	4.32	6.7	8.66	10.69	14.09	22.8	10.65	13.38
		MND-2119 4 g群	42	12.35	7.07	6.1	7.64	9.66	12.80	31.6	10.15	14.56
	Week 4	MND-2119 2 g群	40	11.02	4.74	6.0	7.28	10.34	13.25	30.1	9.51	12.54
		MND-2119 4 g群	41	10.77	4.44	6.5	7.79	10.00	11.78	32.1	9.37	12.17
	Week 12	MND-2119 2 g群	44	10.72	4.10	6.2	7.64	9.65	12.28	23.5	9.47	11.97
		MND-2119 4 g群	41	11.35	3.37	6.6	8.78	11.18	13.56	19.5	10.29	12.42
	Week 52	MND-2119 2 g群	54	20.94	11.49	6.1	13.93	17.07	25.47	57.9	17.80	24.08
		MND-2119 4 g群	52	20.45	9.23	7.2	13.73	19.72	24.42	57.3	17.88	23.02
	終了時	MND-2119 2 g群	57	20.76	11.22	6.1	13.97	17.13	24.74	57.9	17.79	23.74
		MND-2119 4 g群	57	20.05	8.98	7.2	13.40	19.38	24.32	57.3	17.67	22.43
Resolvin E1 変化量 (pg/mL)	Week 4	MND-2119 2 g群	33	-0.84	4.47	-11.8	-3.16	-1.67	2.25	11.5	-2.43	0.74
		MND-2119 4 g群	34	-1.96	6.10	-18.7	-5.01	-0.08	2.50	5.5	-4.08	0.17
	Week 12	MND-2119 2 g群	30	-1.91	6.47	-13.1	-6.69	-1.26	2.17	11.2	-4.33	0.50
		MND-2119 4 g群	31	-2.38	8.51	-18.4	-8.44	-0.80	5.38	10.4	-5.50	0.74
	Week 52	MND-2119 2 g群	37	7.74	10.26	-5.5	2.49	4.20	8.50	44.0	4.32	11.17
		MND-2119 4 g群	38	9.06	11.20	-19.4	2.83	8.70	15.53	49.9	5.38	12.74
	終了時	MND-2119 2 g群	40	7.43	10.05	-5.5	2.42	3.96	8.85	44.0	4.22	10.65
		MND-2119 4 g群	42	8.50	11.10	-19.4	2.79	8.13	14.39	49.9	5.04	11.95

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.8.1.3

2.7.6.5.2.3 安全性

2.7.6.5.2.3.1 治験薬の曝露量

安全性解析対象集団における治験薬の服薬期間（平均値 ± 標準偏差）は、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群で、それぞれ 340.1 ± 81.0 日および 346.0 ± 71.3 日であった。また、服薬期間のカテゴリー別（1～85 日、86～169 日、170～253 日、254～337 日、338 日以上）の集計において、最も多かった服薬期間は 338 日以上であり、338 日以上服薬した被験者の割合は、それぞれ 90.2%（55/61 例）および 91.8%（56/61 例）であった。

2.7.6.5.2.3.2 有害事象の簡潔な要約

投与期の有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.5-28 に示した。

有害事象の発現率は、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群で、それぞれ 70.5%（43/61 例）および 62.3%（38/61 例）であり、副作用の発現率は、それぞれ 9.8%（6/61 例）および 8.2%（5/61 例）であった。

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群で、それぞれ 1.6%（1/61 例）および 6.6%（4/61 例）であった。

投与中止に至った有害事象の発現率は、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群で、それぞれ 3.3%（2/61 例）および 1.6%（1/61 例）であった。

重度の有害事象は認められなかった。

出血関連有害事象の発現率は、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群で、それぞれ 4.9%（3/61 例）および 1.6%（1/61 例）であった。

表 2.7.6.5-28　有害事象の簡潔な要約

解析対象：安全性解析対象集団

	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 表 12.2-1 を改変

2.7.6.5.2.3.3　比較的よくみられる有害事象および副作用

いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象および副作用の集計結果を、それぞれ表 2.7.6.5-29 および表 2.7.6.5-30 に示した。すべての有害事象および副作用の集計結果を、それぞれ付表 2.7.6.5-7 および付表 2.7.6.5-8 に示した。

最もよく認められた有害事象は、MND-2119 2 g 群では背部痛、MND-2119 4 g 群では関節痛であり、これらの有害事象の発現率は、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群で、背部痛はそれぞれ 8.2%（5/61 例）および 3.3%（2/61 例）、関節痛はそれぞれ 3.3%（2/61 例）および 6.6%（4/61 例）であった。その他の有害事象については、両群ともに、発現例は 3 例以下と少なかった。背部痛および関節痛は、いずれも治験薬との因果関係は否定され、いずれかの群で 2%以上に発現した副作用は、軟便および下痢のみであった。これらの副作用の発現率は、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群で、軟便はそれぞれ 1.6%（1/61 例）および 3.3%（2/61 例）、下痢はそれぞれ 3.3%（2/61 例）および 1.6%（1/61 例）であった。

表 2.7.6.5-29 いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象の集計

解析対象：安全性解析対象集団

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 (%)
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 表 12.2 2

表 2.7.6.5-30 いずれかの群で 2%以上に発現した副作用の集計

解析対象：安全性解析対象集団

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 (%)
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 表 12.2 3

2.7.6.5.2.3.4 死亡、その他の重篤な有害事象

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（前立腺癌）、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、各 1 例）に認められた（表 2.7.6.5-31）。MND-2119 4 g 群の心房細動は軽度、その他はいずれも中等度で、いずれも治験薬の投与中止には至らず*、薬物治療または外科的治療を行ったのち、転帰は、MND-2119 2 g 群の前立腺癌は未回復、その他はいずれも回復または軽快であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

*：MND-2119 4 g 群の憩室炎については、本事象に対する処置としては治験薬の投与中止には至らなかったものの、同時期に発現した別事象（肝酵素上昇、2.7.6.5.2.3.5.1 項参照）に対する処置として、治験薬の投与中止に至った。

表 2.7.6.5-31 重篤な有害事象発現例における全有害事象の一覧
（投与期および後観察期）

解析対象：安全性解析対象集団

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	腹部膨満(腹部膨満感)	148	43	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	回復
				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
				上室性期外収縮(上室性期外収縮)	246	141	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	未回復
				白内障(白内障)	295	92	関連なし	軽度	非重篤	不変	なし	未回復
				排尿困難(排尿障害)	343	36	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	回復
				心室性期外収縮(心室性期外収縮)	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
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
				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
MND-2119 4 g群	1097	男性	61	水腎症(左水腎症)	137	79	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	回復
				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

表 2.7.6.5-31 重篤な有害事象発現例における全有害事象の一覧
（投与期および後観察期）（続き）

解析対象：安全性解析対象集団

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	1102	男性	66	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
MND-2119 4 g 群	1167	男性	63	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

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1

該当する被験者で発現した全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 5.3.5.2.2 表 12.3-1

以下に、重篤な有害事象の詳細を記載した。

（1） MND-2119 2 g 群

1） 前立腺癌：被験者番号 1151 の叙述

被験者番号		1151
性別		男性
年齢		70 歳
当該被験者で発現した有害事象（PT） （*：重篤な有害事象）		前立腺癌*、腹部膨満、上室性期外収縮、心室性期外収縮、排尿困難、白内障
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症		2 型糖尿病、2 型糖尿病性腎症 2 期、高血圧症、高尿酸血症、腰痛症、高トリグリセリド血症、AST 高値、ALT 高値
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤		ミカムロ配合錠 AP、フェブキソスタット、メトホルミン塩酸塩、トレラグリプチンコハク酸塩
経過	投与期開始 228 日目（重篤な有害事象発現日）	頻尿あり。
	投与期開始 246 日目	Visit 12 来院時、投与期開始 228 日目から頻尿があると被験者より訴えあり。有害事象「頻尿」と判断。次回 PSA 測定予定となった。
	投与期開始 281 日目	Visit 13 来院。頻尿の精査のため PSA を測定。
	投与期開始 309 日目	Visit 14 来院。PSA：281 ng/ml であったことから精査目的のため他院泌尿器科を紹介。 検査のため、治験薬の休薬も可能であることを泌尿器科に情報提供した。
	投与期開始 316 日目	他院泌尿器科を受診。PSA：231.445 ng/ml。 生検のため投与期開始 343 日～344 日目に他院に入院予定となった。
	投与期開始 330 日目	生検前の検査のため他院泌尿器科を受診。投与期開始 343 日目実施の生検のため、治験薬と併用薬剤を以下の通り休薬するよう指示あり。 ・治験薬：投与期開始 333 日目～ ・メトホルミン塩酸塩：投与期開始 341 日目～
	投与期開始 337 日目	Visit 15 来院。生検前に服用する薬剤が処方されたことを聴取。 投与期開始 342 日目：センノシド A・B 12mg 2 錠 投与期開始 343 日目：シタフロキサシン水和物 50mg 2 錠
	投与期開始 343 日目	他院入院。前立腺の精査（生検）を実施。 生検時には以下の薬剤を使用。 ・キシロカイン注シリンジ 1%（リドカイン塩酸塩）：2 mL ・マーカイン注脊麻用 0.5%高比重（ブピバカイン塩酸

		塩水和物）：1.2 mL
	投与期開始 344 日目	他院退院時、生検による排尿障害のため薬剤が処方された。 投与開始 344 日目～371 日目：シロドシンロ腔内崩壊錠 4mg 2 錠
	投与期開始 346 日目	電話にて、休薬指示を受けたメトホルミン塩酸塩は投与期開始 344 日目より服用を再開したことを聴取。 被験者より、検査のみの実施と他院より説明を受けたことを聴取し、今回は検査目的のための入院であり、投与期開始 343 日目時点で重篤な有害事象に該当しないと判断。
	投与期開始 358 日目	被験者より、投与期開始 350 日目より治験薬の服用を再開したことを電話にて聴取。
	投与期開始 365 日目	他院泌尿器科を受診。検査結果より前立腺癌と診断。
	投与期開始 366 日目	被験者より、前立腺癌と診断されビカルタミドロ腔崩壊錠 80mg による治療を投与期開始 365 日目より開始したことを電話にて聴取。 投与期開始 246 日目に「頻尿」と判断した有害事象名を、「前立腺癌」へ変更。悪性腫瘍は重篤であり重篤な有害事象と判断した。
	投与期開始 371 日目	治験薬投与終了
	最終投与 7 日後	他院泌尿器科を受診。注射剤ゴセレリン酢酸塩 10.8mg による治療を開始。被験者の希望により、シロドシンロ腔内崩壊錠の服用を再開した。
	最終投与 15 日後	Visit 17 来院。最終投与 22 日後に他院にて転移の有無について精査予定であることを聴取。
	最終投与 17 日後	他院泌尿器科より診療情報提供書を受領。 病理組織診報告書より Gleason score:9 であることを確認。
	最終投与 22 日後	他院泌尿器科を受診。転移の有無について精査を実施。
	最終投与 35 日後	他院泌尿器科を受診。被験者は検査の結果について説明を受けた。
	最終投与 49 日後	他院泌尿器科より診療情報提供書を受領。 胸・下腹部 CT、骨シンチ検査実施の結果、骨盤内リンパ節転移あり、遠隔転移なしであることを確認。今後も現行の治療を継続予定。 ・現行治療 ピカルタミドロ腔崩壊錠 80mg（投与期開始 365 日目～） 注射剤：ゴセレリン酢酸塩 10.8mg（最終投与 7 日後～）
	最終投与 91 日後	他院泌尿器科を受診。治療の変更はなく、現行の治療を継続。

	最終投与 99 日後	後観察終了後 12 週の追跡来院。追跡終了。
治験責任医師の見解		悪性腫瘍は重篤であり、重篤な有害事象と判断した。 また治験薬との因果関係について、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した。 後観察終了後 12 週の来院時点で当該事象の転帰は変わりなく未回復であると判断した。 未回復であるものの、治験薬との因果関係はなく、また状態が安定していることから追跡は終了とする。

（2） MND-2119 4 g 群

1） 心房細動：被験者番号 1013 の叙述

被験者番号		1013
性別		男性
年齢		72 歳
当該被験者で発現した有害事象（PT） （*：重篤な有害事象）		心房細動*、末梢性浮腫、嘔吐、背部痛、浮動性めまい
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症		高血圧症、陳旧性心筋梗塞
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤		バイアスピリン錠 100mg、タケプロン OD 錠 15、アーチスト錠 10mg、ザクラス配合錠 HD、リクシアナ OD 錠 60mg、ダイアート 30mg
経過	投与期開始 126 日目（重篤な有害事象発現日）	Visit 7 実施。ECG にて心房細動の所見を確認。本人の自覚症状は無し。脳梗塞発症リスクを考慮し、抗凝固療法としてリクシアナ OD 錠 60mg の投与を開始。将来的に重症化する可能性もあるため、根治術も治療方法の選択肢として提案。
	投与期開始 133 日目	カテーテルアブレーション説明のため、規定外に来院。ECG を実施し心房細動を確認したが投与期開始 126 日目同様自覚症状は無し。被験者はカテーテルアブレーションの治療を希望し、投与期開始 193 日目にアブレーション実施のため、前日に当院へ入院予定となった。
	投与期開始 167 日目	Visit 9 実施。ECG および入院のため、感染症採血を実施。ECG は心房細動、感染症陰性を確認。予定通り投与期開始 192 日目に入院、投与期開始 193 日目に心房細動に対してアブレーションを実施する運びとした。
	投与期開始 192 日目	心房細動に対するアブレーション実施のため、当院へ入院したことを確認し、同日を以って重篤な有害事象と判断した。
	投与期開始 193 日目	カテーテルアブレーション（肺静脈隔離、上大静脈隔

		離）を施行。合併症なく手技終了。
	投与期開始 194 日目	術後の経過問題なく、退院。引き続き外来にて経過観察。
	投与期開始 266 日目	Visit 12 実施。ECG を実施。期外収縮を認めるも心房細動の所見はなく、転帰を回復と判断した。
治験責任医師の見解		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。 術後の経過は変わらず安定しており、投与期開始 266 日目の心電図結果より本事象の転帰を回復と判断。

2） 尿管結石症：被験者番号 1097 の叙述

被験者番号		1097
性別		男性
年齢		61 歳
当該被験者で発現した有害事象（PT） （*：重篤な有害事象）		尿管結石症*、水腎症
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症		高尿酸血症、両腎結石
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤		フェブリク錠 20mg
経過	投与開始 18 日前	Visit 1 時の臨床検査結果を確認。 尿潜血 3+、尿酸 8.6 mg/dL。出血性疾患の合併、自覚症状はなく、同臨床検査結果から腎機能に問題なし。経過観察となった。
	投与期開始 1 日目	Visit 3 実施。 Visit 1 時尿潜血 3+の精査のため、尿沈渣、尿細胞診検査を実施。投与期開始 11 日目に膀胱の超音波検査実施予定。
	投与期開始 7 日目	Visit 2、3 時の臨床検査結果を確認。尿酸値：Visit 2（8.7 mg/dL）、Visit 3（8.9 mg/dL）。 Visit 1 より尿酸高値が継続しているため、治験薬投与開始時点で高尿酸血症であったと考えられ、合併症に「高尿酸血症」を追加。
	投与期開始 11 日目	膀胱超音波検査実施。左腎盂・尿管拡張の所見あり。尿細胞診クラス 2。 精査のため、投与期開始 25 日目に腹部骨盤部造影 CT 検査実施予定。
	投与期開始 25 日目	Visit 4 実施。 腹部骨盤部造影 CT 検査実施。 合併症「高尿酸血症」に対して、フェブリク錠 10mg を 10 mg/日で服用開始。

	投与期開始 39 日目	腹部骨盤部造影 CT 検査結果より、「両腎結石」「左尿管結石」を確認。 結石の状態より、これらは治験薬の投与開始前からあったと考えられ、合併症と判断した。また、Visit 1 の尿潜血 3+はこれらに関連すると考えられた。 フォローのため 3 ヵ月後に腹部骨盤部造影 CT 検査を実施予定。
	投与期開始 88 日目	Visit 6 実施。 添付文書に従い、フェブリク投与量を増量。フェブリク錠 20mg を 20 mg/日で服用開始。
	投与期開始 137 日目 （重篤な有害事象発現日）	腹部骨盤部造影 CT 検査実施。 左腎結石(8 mm 大)が排泄の過程で尿管へ下降し左尿管結石発現、また、左水腎症が確認された。この左尿管結石は合併症「左尿管結石」とは別事象であり、合併症「両腎結石」に起因した事象であった。有害事象として「水腎症」「左尿管結石」を追加。 3 週間後に再度、腹部骨盤部単純 CT 検査実施予定。左尿管結石の位置変化が確認されなかった場合は、結石破砕術のため、他院紹介を検討。 結石の自然排泄を促す目的でタムスロシン塩酸塩 OD 錠 0.2mg を 0.2 mg/日で服用開始。
	投与期開始 158 日目	腹部骨盤部単純 CT 検査実施。 左尿管結石に変化なく、結石破砕目的で他院へ紹介。 タムスロシン塩酸塩 OD 錠 0.2mg は投与期開始 157 日目で服用終了。
	投与期開始 182 日目	投与期開始 175 日目に他院泌尿器科を受診したことを被験者より聴取。 診療情報提供書の返信を受領し、以下の情報を入手。 「左尿管結石に対して ESWL もしくは経尿道的尿管破石術を施行する方針となった。投与期開始 203 日目の再診時に具体的な手術日を決定する予定。 治験薬であるイコサペント酸エチルの休薬は術前 1 週間前からを予定。」
	投与期開始 203 日目	他院泌尿器科再受診。
	投与期開始 214 日目	被験者より、予定通り他院へ入院した旨の電話連絡あり。本連絡をもって当事象を重篤な有害事象と判断した。
	投与期開始 215 日目	被験者より、退院した旨の電話連絡あり。 また被験者が他院主治医より以下の情報を入手したとのこと。 「左尿管結石は破砕した。投与期開始 249 日目に経過観察のために再検査する。 治験薬は予定通り投与期開始 216 日目より服用再開可能。 入退院に伴い使用した薬剤は、疼痛予防としてジクロフェナクナトリウム坐剤 50mg を投与期開始 214 日目に

		使用したのみである。」 これまでの事前に入手していた情報と、被験者を介して上記経過を聴取した結果を総合的に判断した結果、投与期開始 215 日目を以て、当該有害事象の転帰は「回復」したと考えて差し支えないと判断した。 投与期開始 216 日目より治験薬投与を再開するよう被験者に指示。
	投与期開始 217 日目	投与期開始 216 日目より治験薬投与を再開した旨を被験者より電話にて聴取。
	投与期開始 248 日目	被験者より、他院へ再受診した旨の電話連絡あり。 また被験者が他院主治医より以下の情報を入手したとのこと。 「レントゲン撮影にて左尿管部に結石が残存していることを確認した。 結石自体のサイズは小さくなっているが、有害事象として発出した左尿管結石と同じ部位に残存しており、有害事象の一連の事象と判断する。」 また、結石の排出を促す目的でウロカルン錠の服用を他院主治医より指示されたとのこと。 投与期開始 280 日目に経過観察のために再検査を実施予定。
	投与期開始 282 日目	被験者より、他院へ再受診した旨の電話連絡あり。 被験者が他院主治医より以下の情報を入手したとのこと。 「レントゲン撮影にて左尿管部に結石が残存していることを確認した。」 また、ウロカルン錠を継続して服用するよう他院主治医から指示されたとのこと。 投与期開始 310 日目に再検査を実施予定。
	投与期開始 310 日目	被験者より、他院へ再受診した旨の電話連絡あり。 被験者が他院主治医より以下の情報を入手したとのこと。 「単純 CT 検査にて、結石の残存および結石の位置が 2cm ほど下降していることを確認した。 被験者本人の疼痛自覚がないため、他院主治医の判断でウロカルン錠の服用を中止し、経過観察とする。」 ウロカルン錠は投与期開始 310 日目で投与終了したとのこと。 投与期開始 366 日目に再検査を実施予定。
	投与期開始 366 日目	被験者より、他院へ再受診した旨の電話連絡あり。 被験者が他院主治医より以下の情報を入手したとのこと。 「単純 CT 検査にて、結石が残存していることを確認した。所見に変わりなし。 被験者本人の疼痛自覚はなく、2、3 ヵ月間をあけて経

		過観察とする。」 処方薬はなしとのこと。 最終投与 91 日後に再検査を実施予定。
	投与期開始 367 日目	治験薬投与終了
	最終投与 91 日後	被験者より、他院へ再受診した旨の電話連絡あり。 被験者が他院主治医より以下の情報を入手したとのこと。 「単純 CT 検査にて、結石の大きさや位置に変わりなし。自然排石の見込みなく、手術を勧める。手術の予定が 3 ヵ月先になってしまうため、他院紹介とする。」 処方薬はなしとのこと。 最終投与 96 日後に紹介先の医院を受診する予定。
	最終投与 96 日後	被験者より、紹介された医院へ受診した旨の電話連絡あり。 最終投与 110 日後に入院し、最終投与 111 日後に左尿管結石に対し手術を実施する予定になったとのこと。
治験責任医師の見解		本事象は合併症「両腎結石」の自然排泄の過程に伴い発現したものである。治験薬の薬理作用機序、治験手順からも治験薬と本事象との因果関係はなしと判断する。 投与期開始 248 日目に他院主治医より入手した情報により、本事象の一連の事象と考えられる尿管結石の残存が確認されたため、転帰は軽快。 最終投与 99 日後において、疼痛などの被験者の自覚症状はなく、所見は悪化していないことから、転帰に変更はないと考える。手術の実施については治療方針の選択肢の 1 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。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く、長期に渡って状態に変化は認めていないこと、また、治験薬との因果関係も否定されていることから、治験としての追跡を終了とする。

3） 頚動脈血栓症：被験者番号 1102 の叙述

被験者番号	1102
性別	男性
年齢	66 歳
当該被験者で発現した有害事象（PT） （*：重篤な有害事象）	頚動脈血栓症*、失神寸前の状態、胃食道逆流性疾患
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症	高脂血症、高血圧、内痔核、内頚動脈血栓症、胃炎、逆流性食道炎、多発性大腸ポリープ、肝機能障害、高尿酸血症

重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤		アムロジピン錠 10mg、オルメサルタン口腔内崩壊錠 40mg、アルマイラー錠 50、シロスタゾール OD 錠 100mg、ラベプラゾールナトリウム錠 10mg、ヒルドイドソフト軟膏
経過	投与開始 3 年前	他院にて内頚動脈血栓症の診断。 他院にて右頚動脈内膜剥離術を実施。
	投与期開始 209 日目 （重篤な有害事象発現日）	半年に 1 回の定期通院のため他院受診。エコー検査を実施し、当日は検査のみにて、検査結果は後日報告となった。
	投与期開始 216 日目	検査結果確認のため他院に受診し、他院の担当医師と被験者が協議した結果、投与期開始 209 日目の検査結果およびこれまでの経過と経緯をふまえ、左頚動脈内膜剥離術の実施を決定。施術日については、後日相談となった。
	投与期開始 230 日目	他院受診し、投与期開始 248 日目入院、投与期開始 252 日目頚動脈内膜剥離術の実施予定となった。
	投与期開始 248 日目	頚動脈内膜剥離術のため他院へ入院した旨を被験者より電話にて聴取。同日をもって重篤な有害事象と判断した。
	投与期開始 252 日目	左内頚動脈の頚動脈内膜剥離術を実施。
	投与期開始 262 日目	退院した旨を被験者より電話にて聴取。健康状態に問題はなく、治験継続可能との医師見解を確認した。
治験責任医師の見解		当該被験者は、投与開始 3 年前に右頚動脈内膜剥離術を行い、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症例である。 今回、入院手術に至った背景としても、投与期開始 209 日目の定期検査の検査結果と、これまでの経過と経緯を踏まえて、被験者と他院担当医が協議の上、入院手術を決めたものであって、状態が明らかに進行したものではないと考えている。 故に、内頚動脈の所見そのものは、前述の通り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、治験薬との因果関係はないものと判断する。 投与期開始 252 日目に頚動脈内膜剥離術を実施し、経過に問題なく投与期開始 262 日目に退院したことを被験者から聴取したことより転帰日は退院日同日とし、転帰を回復とした。また、治験薬の休薬は行っておらず、当該有害事象に対して治験継続には問題ないと判断した。

4） 憩室炎：被験者番号 1167 の叙述

被験者番号		1167
性別		男性
年齢		63 歳
当該被験者で発現した有害事象（PT） （*：重篤な有害事象）		憩室炎*、本態性高血圧症、腸間膜静脈血栓症、肝酵素上昇、睡眠時無呼吸症候群、皮脂欠乏症
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症		2 型糖尿病、高尿酸血症、本態性高血圧症、白内障（両眼）、陳旧性脳梗塞、脂肪肝、糖尿病性腎症 2 期
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤		イルアミクス配合錠 HD「三和」、フェブリク錠
経過	投与期開始 260 日目（重篤な有害事象発現日）	腹部の張り等の自覚あり。
	投与期開始 274 日目	通常診療にて来院。 投与期開始 271 日目より 38.0℃ の発熱があり、その後も 38.0℃ 前後となっていた。CRP>20、WBC l1300 と上昇しており、右下腹部の圧痛を認めた。 画像診断等精査のため他院を紹介し、入院となった。
	投与期開始 278 日目	被験者より現在入院中であると電話連絡あり。 腹痛はすぐに治まったが、大腸ポリープ穿孔により発熱していたと言われたとのこと。 治験薬は休薬するよう指示。（治験薬最終投与日）
	最終投与 14 日後	電話にて、最終投与 10 日後に退院したことを確認した。
	最終投与 21 日後	被験者が来院。 持参した他院からの報告書より、以下を確認した。 上行結腸憩室炎および造影 CT 検査にて上腸間膜静脈血栓が認められた。 上腸間膜静脈血栓はおそらく上行結腸憩室炎による炎症の波及と思われる。 入院時より MEPM とヘパリンを開始し、投与期開始 277 日目よりワーファリン内服に切り替えた。 現在はワーファリン 3 mg/日で内服を継続している。 また、入院時に薬剤性の肝・胆道系酵素上昇があったとの報告があったため、治験は本日を以て中止と判断し、同日中に中止時検査を実施した。
	最終投与 35 日後	Visit 17 実施。 最終投与 26 日後に他院にて CT を実施し、上腸間膜静脈血栓は消失したと言われたことを被験者より聴取した。 また、ワーファリンは最終投与 25 日後で内服を終了したことを確認した。 上行結腸憩室炎については、最終投与 52 日後に大腸内視鏡検査にて確認予定とのこと。

	最終投与 39 日後	他院よりレターの返信を受領。 入院中にメロペネム、ヘパリンナトリウム、ワーファリン、レボフロキサシンを使用していたことを確認した。
	最終投与 67 日後	追跡来院。 最終投与 52 日後に他院にて大腸内視鏡検査を実施したことを被験者より聴取した。上行結腸憩室炎については特に指摘はなく、消失したと判断した。
治験責任医師の見解		他院からの報告書を確認した結果、報告書内では、大腸ポリープや憩室穿孔に関する所見は確認できなかったことから、経過欄に記載した「大腸ポリープ穿孔」は、被験者からの誤情報（勘違い）であったと判断し、事象名を「上行結腸憩室炎」にした。 「憩室」そのものについては、憩室が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、憩室は治験開始前から存在していたと考えられる。 また、治験薬と当該有害事象との因果関係については、憩室は治験開始前から存在していたものと考えられること、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。 入院中に薬剤性の肝・胆道系酵素上昇があったとの報告により、治験は中止と判断した。 「上腸間膜静脈血栓」については、薬剤治療による経過観察中であったが、他院での CT 検査より消失を確認した旨、被験者より聴取し回復と判断した。 なお、「上腸間膜静脈血栓」は、「上行結腸憩室炎」から続発的に発生したものであり、早期に適切な治療を施したことで重篤な状態までには至っていないこと、加えて、今回の入院の原因は「上行結腸憩室炎」であったことからも、「上腸間膜静脈血栓」については、「重篤な有害事象」に該当するとは判断していない。 最終投与 52 日後に他院にて大腸内視鏡検査を実施したが、「上行結腸憩室炎」に関する所見の指摘はなく、憩室炎は消失したとの他院医師の見解を被験者より聴取したため、本事象の転帰としては、「回復」に至ったものと判断した。

2.7.6.5.2.3.5 重要な有害事象

2.7.6.5.2.3.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象発現例における全有害事象の一覧を表 2.7.6.5-32 に示した。

投与中止に至った有害事象は、MND-2119 2 g 群に 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、各 1 例）、MND-2119 4 g 群に 1 例（肝酵素上昇）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 31 日目に発現し、非重篤で中等度の事象であった。治験薬の投与中止後、治験薬以外の処置は要さず、回復した。本事象は、併用薬（プラバスタチンナトリウム）の副作用もしくは肉体労働のどちらかの可能性が考えられることにより、治験薬との因果関係は否定された。

MND-2119 2 g 群の胃腸障害は、治験薬投与 59 日目に発現し、非重篤で軽度の事象であった。治験薬の投与中止後、ボノプラザンフマル酸塩錠の投与により回復した。本事象は副作用であった。

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、同時期に発現した重篤な有害事象（憩室炎、2.7.6.5.2.3.4 項参照）の精査のために入院した他院にて、治験薬投与 274 日目に実施した臨床検査において認められ、非重篤で軽度の事象であった。治験薬以外の処置は要さず、回復した。本事象は副作用であった。

表 2.7.6.5-32 投与中止に至った有害事象発現例における全有害事象の一覧

解析対象：安全性解析対象集団

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
MND-2119 2 g群	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
				節足動物刺傷(虫さされ)	82	6	関連なし	軽度	非重篤	不変	あり	回復
MND-2119 4 g群	1167	男性	63	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

用語辞書：MedDRA/J Ver.23.1

該当する被験者で発現した全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 5.3.5.2.2 表 12.3-2

2.7.6.5.2.3.5.2 出血関連有害事象

MND-2119 の有効成分であるイコサペント酸エチルは抗血小板作用を有し、出血傾向をきたすおそれがあるため、出血関連有害事象の発現状況について検討を行った。

MedDRA SMQ 名称「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）」に該当する有害事象を出血関連有害事象として検討した。

出血関連有害事象の一覧を表 2.7.6.5-33 に示した。

出血関連有害事象の発現率は、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群でそれぞれ 4.9%（3/61 例）および 1.6%（1/61 例）であった。いずれも非重篤で軽度の事象であり、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。偶発的（挫傷）、不注意（挫傷）あるいは既往あり（痔出血）のため、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、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使用例はいなかった。

表 2.7.6.5-33 出血関連有害事象の一覧

解析対象：安全性解析対象集団

投与群	被験者番号	併用注意薬		年齢(歳)/性別	PT(基本語)(医師記載名)	発現までの日数[c](日)	持続期間[d](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[e]	転帰
		抗凝固薬使用の有無[a]	血小板凝集を抑制する薬剤使用の有無[b]									
MND-2119 2 g 群	1018	なし	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
MND-2119 2 g 群	1142	なし	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
MND-2119 2 g 群	1176	なし	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	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を使用している場合に「あり」

b：投与期および後観察期において血小板凝集を抑制する薬剤を使用している場合に「あり」

c：有害事象発現日 - 投与開始日 + 1

d：有害事象回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1

e：併用薬剤・併用治療法を指す

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 12.3-3

2.7.6.5.2.3.6 臨床検査値

各臨床検査値の測定値（平均値および中央値）において、血糖以外の検査項目は、両群ともに、いずれの項目においても、全評価時期で基準値範囲内で推移した。血糖は両群ともに平均値が全評価時期で、中央値が一部の評価時期で基準値上限を超えていたものの、治験薬投与開始時の平均値が基準値上限を超えており、治験薬の投与に伴う変動はほとんど認められなかった。

臨床検査値（定性値）の集計において、特記すべきものはなかった。

臨床検査値に関連する有害事象（器官別大分類で「臨床検査」に該当する有害事象のうち、臨床検査値に関連する有害事象）は、MND-2119 2 g 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加（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（各 1 例）が認められた。このうち、MND-2119 2 g 群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例および MND-2119 4 g 群の肝酵素上昇 1 例は中止に至った有害事象であり、詳細は 2.7.6.5.2.3.5.1 項に記載した。その他の臨床検査値に関連する有害事象は、いずれも非重篤で軽度の事象であり、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復で、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.5.2.3.7 バイタルサイン、身体所見および心電図

2.7.6.5.2.3.7.1 バイタルサイン

収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍の投与前からの変化量（平均値および中央値）は、それぞれ-8.0～1.4 mmHg、-4.3～0.7 mmHg および-2.0～2.0 回/分であり、いずれの評価時期、投与群においても大きいものではなかった。

バイタルサインに関連する有害事象（器官別大分類で「心臓障害」、「血管障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」および「臨床検査」に該当する有害事象のうち、バイタルサインに関連する有害事象）は、MND-2119 2 g 群では認められず、MND-2119 4 g 群で心房細動（2 例）、本態性高血圧症および心室性頻脈（各 1 例）が認められた。心房細動の 1 例は重篤な有害事象であり、詳細は 2.7.6.5.2.3.4 項に記載した。心房細動の他の 1 例および本態性高血圧症は、非重篤で軽度の事象であり、治験薬の投与中止に至らず、転帰は、心房細動は未回復、本態性高血圧症は軽快であった。心室性頻脈は併用禁止薬使用（合併症［高血圧］の治療目的によるサイアザイドの使用）による治験薬投与中止後の発現であった。非重篤で中等度の事象であり、転帰は未回復であった。バイタルサインに関連する有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.5.2.3.7.2 標準 12 誘導心電図

治験薬投与後、終了時までに一度でも心電図の異常所見が認められた被験者は、MND-2119 2 g 群で 2 例、MND-2119 4 g 群で 5 例に認められた。このうち、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、MND-2119 2 g 群の 1 例および MND-2119 4 g 群の

2 例であり、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であった。

心電図に関連する有害事象（器官別大分類で「心臓障害」および「臨床検査」に該当する有害事象のうち、心電図に関連する有害事象）は、MND-2119 2 g 群で上室性期外収縮および心室性期外収縮（同一被験者で発現）、MND-2119 4 g 群で心房細動（2 例）、上室性期外収縮および心室性頻脈（各 1 例）が認められた。MND-2119 4 g 群の心房細動および心室性頻脈はバイタルサインに関連する有害事象であり、詳細は 2.7.6.5.2.3.7.1 項に記載した。その他の事象は、いずれも非重篤で治験薬の投与中止に至らず、重症度は、軽度であった。転帰は、MND-2119 2 g 群の上室性期外収縮および心室性期外収縮は未回復、MND-2119 4 g 群の上室性期外収縮は回復であり、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.5.2.3.7.3 体重

体重の投与前からの変化量（平均値および中央値）は、いずれの評価時期、投与群においても±1 kg 未満であり、ほとんど体重の変動はなかった。

体重に関連する有害事象（器官別大分類で「臨床検査」に該当する有害事象のうち、体重に関連する有害事象）は、MND-2119 4 g 群で体重増加（1 例）が認められた。本体重増加は、非重篤で軽度の事象であり、転帰は未回復で、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.5.2.4 結論

本治験では、高 TG 血症患者を対象に MND-2119 2 g/日および MND-2119 4 g/日の長期投与による有効性および安全性を検討した。

有効性の検討の結果、いずれの群においても、血清 TG は投与 4 週後から低下が認められ、投与 52 週後まで効果を持続した。

安全性の検討の結果、52 週間の投与において、MND-2119 2 g 群および MND-2119 4 g 群の有害事象、副作用、臨床検査、バイタルサイン、心電図、体重に、特筆すべき問題は認められなかった。

2.7.6.5.3 付録

付表 2.7.6.5-1 EPA/AA 比の要約統計量
（投与前 EPA/AA 比 0.2 未満 0.2 以上）

解析対象：FAS
部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	EPA/AA比(Week 0)	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
EPA/AA比	0.2未満	Week 0	MND-2119 2 g群	23	0.136	0.034	0.08	0.110	0.130	0.160	0.19	0.121	0.150
			MND-2119 4 g群	17	0.128	0.042	0.04	0.100	0.130	0.160	0.19	0.106	0.149
		Week 12	MND-2119 2 g群	23	0.849	0.288	0.35	0.650	0.860	0.940	1.67	0.724	0.973
			MND-2119 4 g群	17	1.535	0.724	0.44	1.200	1.370	1.910	3.45	1.163	1.908
		Week 24	MND-2119 2 g群	22	0.949	0.229	0.49	0.760	0.945	1.120	1.43	0.848	1.051
			MND-2119 4 g群	16	1.571	0.651	0.27	1.170	1.655	2.170	2.52	1.224	1.918
		Week 52	MND-2119 2 g群	21	0.957	0.263	0.40	0.840	0.940	1.060	1.66	0.838	1.077
			MND-2119 4 g群	14	1.788	0.832	0.14	1.250	1.705	2.540	2.82	1.307	2.268
		終了時	MND-2119 2 g群	23	0.971	0.263	0.40	0.840	0.940	1.070	1.66	0.857	1.084
			MND-2119 4 g群	17	1.686	0.793	0.14	1.250	1.570	2.430	2.82	1.279	2.094
EPA/AA比	0.2以上	Week 0	MND-2119 2 g群	37	0.358	0.156	0.21	0.260	0.300	0.400	0.86	0.306	0.410
			MND-2119 4 g群	44	0.352	0.150	0.20	0.230	0.320	0.425	0.98	0.306	0.397
		Week 12	MND-2119 2 g群	34	1.090	0.314	0.59	0.850	1.020	1.270	1.75	0.980	1.199
			MND-2119 4 g群	42	1.855	0.549	0.90	1.460	1.760	2.140	3.17	1.684	2.026
		Week 24	MND-2119 2 g群	35	1.129	0.343	0.44	0.820	1.080	1.400	1.86	1.011	1.246
			MND-2119 4 g群	42	1.989	0.498	0.80	1.530	2.095	2.290	3.03	1.833	2.144
		Week 52	MND-2119 2 g群	33	1.146	0.332	0.56	0.900	1.030	1.400	1.93	1.028	1.264
			MND-2119 4 g群	40	1.995	0.509	0.87	1.660	2.100	2.245	3.07	1.832	2.158
		終了時	MND-2119 2 g群	37	1.182	0.392	0.56	0.900	1.040	1.400	2.52	1.051	1.313
			MND-2119 4 g群	44	1.973	0.543	0.44	1.660	2.100	2.260	3.07	1.808	2.138

Source：資料番号 5.3.5.3.2 CP431 を改変

付表 2.7.6.5-2 EPA/AA 比の要約統計量

（投与前 EPA/AA 比 0.3 未満 0.3 以上）

解析対象：FAS
部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	EPA/AA比(Week 0)	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
EPA/AA比	0.3未満	Week 0	MND-2119 2 g群	41	0.187	0.066	0.08	0.130	0.190	0.240	0.29	0.166	0.208
			MND-2119 4 g群	35	0.181	0.063	0.04	0.130	0.200	0.230	0.28	0.159	0.203
		Week 12	MND-2119 2 g群	41	0.949	0.330	0.35	0.780	0.890	1.080	1.75	0.845	1.053
			MND-2119 4 g群	33	1.602	0.624	0.44	1.270	1.440	1.930	3.45	1.381	1.823
		Week 24	MND-2119 2 g群	40	1.033	0.315	0.44	0.810	1.015	1.205	1.75	0.932	1.133
			MND-2119 4 g群	32	1.729	0.628	0.27	1.330	1.770	2.175	3.03	1.503	1.955
		Week 52	MND-2119 2 g群	38	1.041	0.320	0.40	0.860	0.955	1.170	1.79	0.935	1.146
			MND-2119 4 g群	29	1.814	0.680	0.14	1.300	1.710	2.290	3.07	1.555	2.073
		終了時	MND-2119 2 g群	41	1.039	0.314	0.40	0.860	0.940	1.170	1.79	0.939	1.138
			MND-2119 4 g群	35	1.751	0.697	0.14	1.280	1.710	2.290	3.07	1.512	1.991
EPA/AA比	0.3以上	Week 0	MND-2119 2 g群	19	0.458	0.162	0.30	0.360	0.400	0.490	0.86	0.381	0.536
			MND-2119 4 g群	26	0.435	0.144	0.30	0.340	0.405	0.480	0.98	0.376	0.493
		Week 12	MND-2119 2 g群	16	1.104	0.287	0.75	0.860	1.085	1.270	1.72	0.951	1.258
			MND-2119 4 g群	26	1.968	0.550	0.90	1.620	1.855	2.260	3.17	1.745	2.190
		Week 24	MND-2119 2 g群	17	1.122	0.314	0.69	0.820	1.080	1.280	1.86	0.960	1.283
			MND-2119 4 g群	26	2.051	0.440	0.80	1.800	2.140	2.290	2.91	1.873	2.229
		Week 52	MND-2119 2 g群	16	1.149	0.311	0.77	0.920	1.030	1.360	1.93	0.983	1.314
			MND-2119 4 g群	25	2.089	0.482	0.87	1.890	2.120	2.250	3.00	1.890	2.288
		終了時	MND-2119 2 g群	19	1.236	0.423	0.77	0.930	1.080	1.400	2.52	1.032	1.440
			MND-2119 4 g群	26	2.084	0.473	0.87	1.890	2.115	2.250	3.00	1.893	2.275

Source：資料番号 5.3.5.3.2 CP431 を改変

付表 2.7.6.5-3 EPA/AA 比の要約統計量

（投与前 EPA/AA 比 0.4 未満 0.4 以上）

解析対象：FAS
部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	EPA/AA比(Week 0)	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
												下限	上限
EPA/AA比	0.4未満	Week 0	MND-2119 2 g群	50	0.216	0.088	0.08	0.140	0.210	0.280	0.39	0.191	0.241
			MND-2119 4 g群	47	0.221	0.089	0.04	0.160	0.220	0.300	0.38	0.195	0.247
		Week 12	MND-2119 2 g群	49	0.982	0.325	0.35	0.810	0.910	1.120	1.75	0.888	1.075
			MND-2119 4 g群	45	1.670	0.587	0.44	1.290	1.620	2.000	3.45	1.493	1.846
		Week 24	MND-2119 2 g群	48	1.055	0.309	0.44	0.820	1.030	1.275	1.75	0.966	1.145
			MND-2119 4 g群	44	1.792	0.596	0.27	1.370	1.795	2.225	3.03	1.611	1.973
		Week 52	MND-2119 2 g群	45	1.058	0.308	0.40	0.890	0.990	1.260	1.79	0.965	1.150
			MND-2119 4 g群	41	1.886	0.619	0.14	1.430	2.090	2.270	3.07	1.690	2.081
		終了時	MND-2119 2 g群	50	1.089	0.364	0.40	0.890	0.995	1.300	2.52	0.985	1.192
			MND-2119 4 g群	47	1.830	0.646	0.14	1.300	1.910	2.270	3.07	1.640	2.020
EPA/AA比	0.4以上	Week 0	MND-2119 2 g群	10	0.555	0.172	0.40	0.440	0.480	0.640	0.86	0.432	0.678
			MND-2119 4 g群	14	0.517	0.153	0.40	0.430	0.475	0.560	0.98	0.429	0.606
		Week 12	MND-2119 2 g群	8	1.059	0.326	0.75	0.820	0.955	1.225	1.72	0.786	1.332
			MND-2119 4 g群	14	2.064	0.629	1.40	1.560	1.885	2.480	3.17	1.701	2.427
		Week 24	MND-2119 2 g群	9	1.080	0.363	0.69	0.780	1.030	1.180	1.86	0.801	1.359
			MND-2119 4 g群	14	2.129	0.397	1.26	1.980	2.155	2.290	2.91	1.900	2.359
		Week 52	MND-2119 2 g群	9	1.148	0.375	0.77	0.910	1.030	1.320	1.93	0.859	1.436
			MND-2119 4 g群	13	2.116	0.555	1.16	1.780	2.090	2.560	3.00	1.781	2.452
		終了時	MND-2119 2 g群	10	1.163	0.357	0.77	0.910	1.030	1.320	1.93	0.908	1.418
			MND-2119 4 g群	14	2.105	0.535	1.16	1.780	2.025	2.560	3.00	1.796	2.414

Source：資料番号 5.3.5.3.2 CP431 を改変

付表 2.7.6.5-4 EPA/AA 比 0.75 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）

解析対象：FAS

部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比0.75以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.2未満	Week 0	MND-2119 2 g群	23	0	0.0	0.0	14.8	-	-	-
			MND-2119 4 g群	17	0	0.0	0.0	19.5			
		Week 12	MND-2119 2 g群	23	16	69.6	47.1	86.8	18.7	-8.3	40.8
			MND-2119 4 g群	17	15	88.2	63.6	98.5			
		Week 24	MND-2119 2 g群	22	17	77.3	54.6	92.2	10.2	-16.5	32.8
			MND-2119 4 g群	16	14	87.5	61.7	98.4			
		Week 52	MND-2119 2 g群	21	17	81.0	58.1	94.6	4.8	-23.3	28.1
			MND-2119 4 g群	14	12	85.7	57.2	98.2			
		終了時	MND-2119 2 g群	23	19	82.6	61.2	95.0	5.6	-19.2	27.1
			MND-2119 4 g群	17	15	88.2	63.6	98.5			
	0.2以上	Week 0	MND-2119 2 g群	37	2	5.4	0.7	18.2	-3.1	-15.6	7.2
			MND-2119 4 g群	44	1	2.3	0.1	12.0			
		Week 12	MND-2119 2 g群	34	33	97.1	84.7	99.9	2.9	-5.8	14.9
			MND-2119 4 g群	42	42	100.0	91.6	100.0			
		Week 24	MND-2119 2 g群	35	32	91.4	76.9	98.2	8.6	-1.5	22.4
			MND-2119 4 g群	42	42	100.0	91.6	100.0			
		Week 52	MND-2119 2 g群	33	32	97.0	84.2	99.9	3.0	-6.1	15.3
			MND-2119 4 g群	40	40	100.0	91.2	100.0			
		終了時	MND-2119 2 g群	37	36	97.3	85.8	99.9	0.4	-9.4	11.7
			MND-2119 4 g群	44	43	97.7	88.0	99.9			

付表 2.7.6.5-4 EPA/AA 比 0.75 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）（続き）

解析対象：FAS

部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比0.75以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.3未満	Week 0	MND-2119 2 g群	41	0	0.0	0.0	8.6	-	-	-
			MND-2119 4 g群	35	0	0.0	0.0	10.0			
		Week 12	MND-2119 2 g群	41	33	80.5	65.1	91.2	13.5	-3.0	28.6
			MND-2119 4 g群	33	31	93.9	79.8	99.3			
		Week 24	MND-2119 2 g群	40	33	82.5	67.2	92.7	11.3	-5.2	26.4
			MND-2119 4 g群	32	30	93.8	79.2	99.2			
		Week 52	MND-2119 2 g群	38	33	86.8	71.9	95.6	6.3	-10.5	21.3
			MND-2119 4 g群	29	27	93.1	77.2	99.2			
		終了時	MND-2119 2 g群	41	36	87.8	73.8	95.9	3.6	-11.8	18.1
			MND-2119 4 g群	35	32	91.4	76.9	98.2			
	0.3以上	Week 0	MND-2119 2 g群	19	2	10.5	1.3	33.1	-6.7	-27.8	10.2
			MND-2119 4 g群	26	1	3.8	0.1	19.6			
		Week 12	MND-2119 2 g群	16	16	100.0	79.4	100.0	-	-	-
			MND-2119 4 g群	26	26	100.0	86.8	100.0			
		Week 24	MND-2119 2 g群	17	16	94.1	71.3	99.9	5.9	-7.9	27.0
			MND-2119 4 g群	26	26	100.0	86.8	100.0			
		Week 52	MND-2119 2 g群	16	16	100.0	79.4	100.0	-	-	-
			MND-2119 4 g群	25	25	100.0	86.3	100.0			
		終了時	MND-2119 2 g群	19	19	100.0	82.4	100.0	-	-	-
			MND-2119 4 g群	26	26	100.0	86.8	100.0			

付表 2.7.6.5-4 EPA/AA 比 0.75 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）（続き）

解析対象：FAS
部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比0.75以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.4未満	Week 0	MND-2119 2 g群	50	0	0.0	0.0	7.1	-	-	-
			MND-2119 4 g群	47	0	0.0	0.0	7.5			
		Week 12	MND-2119 2 g群	49	41	83.7	70.3	92.7	11.9	-1.1	25.0
			MND-2119 4 g群	45	43	95.6	84.9	99.5			
		Week 24	MND-2119 2 g群	48	41	85.4	72.2	93.9	10.0	-2.8	23.0
			MND-2119 4 g群	44	42	95.5	84.5	99.4			
		Week 52	MND-2119 2 g群	45	40	88.9	75.9	96.3	6.2	-6.7	19.1
			MND-2119 4 g群	41	39	95.1	83.5	99.4			
		終了時	MND-2119 2 g群	50	45	90.0	78.2	96.7	3.6	-8.6	15.7
			MND-2119 4 g群	47	44	93.6	82.5	98.7			
	0.4以上	Week 0	MND-2119 2 g群	10	2	20.0	2.5	55.6	-12.9	-44.4	15.4
			MND-2119 4 g群	14	1	7.1	0.2	33.9			
		Week 12	MND-2119 2 g群	8	8	100.0	63.1	100.0	-	-	-
			MND-2119 4 g群	14	14	100.0	76.8	100.0			
		Week 24	MND-2119 2 g群	9	8	88.9	51.8	99.7	11.1	-12.3	43.5
			MND-2119 4 g群	14	14	100.0	76.8	100.0			
		Week 52	MND-2119 2 g群	9	9	100.0	66.4	100.0	-	-	-
			MND-2119 4 g群	13	13	100.0	75.3	100.0			
		終了時	MND-2119 2 g群	10	10	100.0	69.2	100.0	-	-	-
			MND-2119 4 g群	14	14	100.0	76.8	100.0			

a：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群
b：Newcombe法により算出した

Source：5.3.5.3.2 CP412 を改変

付表 2.7.6.5-5 EPA/AA 比 1.0 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）

解析対象：FAS

部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比1.0以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.2未満	Week 0	MND-2119 2 g群	23	0	0.0	0.0	14.8	-	-	-
			MND-2119 4 g群	17	0	0.0	0.0	19.5			
		Week 12	MND-2119 2 g群	23	5	21.7	7.5	43.7	54.7	23.6	73.2
			MND-2119 4 g群	17	13	76.5	50.1	93.2			
		Week 24	MND-2119 2 g群	22	11	50.0	28.2	71.8	31.3	0.3	54.0
			MND-2119 4 g群	16	13	81.3	54.4	96.0			
		Week 52	MND-2119 2 g群	21	8	38.1	18.1	61.6	47.6	14.4	67.8
			MND-2119 4 g群	14	12	85.7	57.2	98.2			
		終了時	MND-2119 2 g群	23	9	39.1	19.7	61.5	43.2	12.4	63.7
			MND-2119 4 g群	17	14	82.4	56.6	96.2			
	0.2以上	Week 0	MND-2119 2 g群	37	0	0.0	0.0	9.5	-	-	-
			MND-2119 4 g群	44	0	0.0	0.0	8.0			
		Week 12	MND-2119 2 g群	34	18	52.9	35.1	70.2	42.3	23.2	58.9
			MND-2119 4 g群	42	40	95.2	83.8	99.4			
		Week 24	MND-2119 2 g群	35	22	62.9	44.9	78.5	34.8	17.6	51.4
			MND-2119 4 g群	42	41	97.6	87.4	99.9			
		Week 52	MND-2119 2 g群	33	20	60.6	42.1	77.1	36.9	18.9	53.9
			MND-2119 4 g群	40	39	97.5	86.8	99.9			
		終了時	MND-2119 2 g群	37	23	62.2	44.8	77.5	33.3	15.9	49.7
			MND-2119 4 g群	44	42	95.5	84.5	99.4			

付表 2.7.6.5-5 EPA/AA 比 1.0 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）（続き）

解析対象：FAS

部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比1.0以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.3未満	Week 0	MND-2119 2 g群	41	0	0.0	0.0	8.6	-	-	-
			MND-2119 4 g群	35	0	0.0	0.0	10.0			
		Week 12	MND-2119 2 g群	41	13	31.7	18.1	48.1	53.1	31.2	68.0
			MND-2119 4 g群	33	28	84.8	68.1	94.9			
		Week 24	MND-2119 2 g群	40	22	55.0	38.5	70.7	35.6	15.0	52.0
			MND-2119 4 g群	32	29	90.6	75.0	98.0			
		Week 52	MND-2119 2 g群	38	17	44.7	28.6	61.7	48.4	26.7	63.8
			MND-2119 4 g群	29	27	93.1	77.2	99.2			
		終了時	MND-2119 2 g群	41	18	43.9	28.5	60.3	44.7	23.7	60.3
			MND-2119 4 g群	35	31	88.6	73.3	96.8			
	0.3以上	Week 0	MND-2119 2 g群	19	0	0.0	0.0	17.6	-	-	-
			MND-2119 4 g群	26	0	0.0	0.0	13.2			
		Week 12	MND-2119 2 g群	16	10	62.5	35.4	84.8	33.7	9.4	57.7
			MND-2119 4 g群	26	25	96.2	80.4	99.9			
		Week 24	MND-2119 2 g群	17	11	64.7	38.3	85.8	31.4	8.0	55.1
			MND-2119 4 g群	26	25	96.2	80.4	99.9			
		Week 52	MND-2119 2 g群	16	11	68.8	41.3	89.0	27.3	4.2	51.8
			MND-2119 4 g群	25	24	96.0	79.6	99.9			
		終了時	MND-2119 2 g群	19	14	73.7	48.8	90.9	22.5	1.6	45.2
			MND-2119 4 g群	26	25	96.2	80.4	99.9			

付表 2.7.6.5-5 EPA/AA 比 1.0 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）（続き）

解析対象：FAS
部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比1.0以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.4未満	Week 0	MND-2119 2 g群	50	0	0.0	0.0	7.1	-	-	-
			MND-2119 4 g群	47	0	0.0	0.0	7.5			
		Week 12	MND-2119 2 g群	49	19	38.8	25.2	53.8	47.9	28.9	62.1
			MND-2119 4 g群	45	39	86.7	73.2	94.9			
		Week 24	MND-2119 2 g群	48	28	58.3	43.2	72.4	32.6	15.0	47.7
			MND-2119 4 g群	44	40	90.9	78.3	97.5			
		Week 52	MND-2119 2 g群	45	22	48.9	33.7	64.2	43.8	25.2	58.5
			MND-2119 4 g群	41	38	92.7	80.1	98.5			
		終了時	MND-2119 2 g群	50	25	50.0	35.5	64.5	39.4	21.4	54.0
			MND-2119 4 g群	47	42	89.4	76.9	96.5			
	0.4以上	Week 0	MND-2119 2 g群	10	0	0.0	0.0	30.8	-	-	-
			MND-2119 4 g群	14	0	0.0	0.0	23.2			
		Week 12	MND-2119 2 g群	8	4	50.0	15.7	84.3	50.0	14.3	78.5
			MND-2119 4 g群	14	14	100.0	76.8	100.0			
		Week 24	MND-2119 2 g群	9	5	55.6	21.2	86.3	44.4	11.0	73.3
			MND-2119 4 g群	14	14	100.0	76.8	100.0			
		Week 52	MND-2119 2 g群	9	6	66.7	29.9	92.5	33.3	2.1	64.6
			MND-2119 4 g群	13	13	100.0	75.3	100.0			
		終了時	MND-2119 2 g群	10	7	70.0	34.8	93.3	30.0	1.1	60.3
			MND-2119 4 g群	14	14	100.0	76.8	100.0			

a：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群
b：Newcombe法により算出した

Source：5.3.5.3.2 CP414 を改変

付表 2.7.6.5-6 EPA/AA 比 1.2 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）

解析対象：FAS

部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/ AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比1.2以上達成							
				例数	達成例数	達成率 (%)	達成率の両側95% 信頼区間		達成率の群間差[a] および 両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/ AA比	0.2 未満	Week 0	MND-2119 2 g群	23	0	0.0	0.0	14.8	-	-	-
			MND-2119 4 g群	17	0	0.0	0.0	19.5			
		Week 12	MND-2119 2 g群	23	2	8.7	1.1	28.0	67.8	37.9	83.1
			MND-2119 4 g群	17	13	76.5	50.1	93.2			
		Week 24	MND-2119 2 g群	22	3	13.6	2.9	34.9	61.4	29.9	78.6
			MND-2119 4 g群	16	12	75.0	47.6	92.7			
		Week 52	MND-2119 2 g群	21	3	14.3	3.0	36.3	71.4	38.7	85.3
			MND-2119 4 g群	14	12	85.7	57.2	98.2			
		終了時	MND-2119 2 g群	23	4	17.4	5.0	38.8	65.0	34.4	80.4
			MND-2119 4 g群	17	14	82.4	56.6	96.2			
	0.2 以上	Week 0	MND-2119 2 g群	37	0	0.0	0.0	9.5	-	-	-
			MND-2119 4 g群	44	0	0.0	0.0	8.0			
		Week 12	MND-2119 2 g群	34	11	32.4	17.4	50.5	58.1	37.2	72.5
			MND-2119 4 g群	42	38	90.5	77.4	97.3			
		Week 24	MND-2119 2 g群	35	14	40.0	23.9	57.9	57.6	38.4	72.2
			MND-2119 4 g群	42	41	97.6	87.4	99.9			
		Week 52	MND-2119 2 g群	33	12	36.4	20.4	54.9	56.1	35.1	71.1
			MND-2119 4 g群	40	37	92.5	79.6	98.4			
		終了時	MND-2119 2 g群	37	15	40.5	24.8	57.9	50.4	30.3	65.6
			MND-2119 4 g群	44	40	90.9	78.3	97.5			

付表 2.7.6.5-6 EPA/AA 比 1.2 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）（続き）

解析対象：FAS

部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比1.2以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.3未満	Week 0	MND-2119 2 g群	41	0	0.0	0.0	8.6	-	-	-
			MND-2119 4 g群	35	0	0.0	0.0	10.0			
		Week 12	MND-2119 2 g群	41	7	17.1	7.2	32.1	61.7	39.9	75.3
			MND-2119 4 g群	33	26	78.8	61.1	91.0			
		Week 24	MND-2119 2 g群	40	10	25.0	12.7	41.2	62.5	40.7	75.7
			MND-2119 4 g群	32	28	87.5	71.0	96.5			
		Week 52	MND-2119 2 g群	38	9	23.7	11.4	40.2	66.0	43.6	78.6
			MND-2119 4 g群	29	26	89.7	72.6	97.8			
		終了時	MND-2119 2 g群	41	10	24.4	12.4	40.3	61.3	40.1	74.6
			MND-2119 4 g群	35	30	85.7	69.7	95.2			
	0.3以上	Week 0	MND-2119 2 g群	19	0	0.0	0.0	17.6	-	-	-
			MND-2119 4 g群	26	0	0.0	0.0	13.2			
		Week 12	MND-2119 2 g群	16	6	37.5	15.2	64.6	58.7	30.4	77.9
			MND-2119 4 g群	26	25	96.2	80.4	99.9			
		Week 24	MND-2119 2 g群	17	7	41.2	18.4	67.1	55.0	27.6	74.8
			MND-2119 4 g群	26	25	96.2	80.4	99.9			
		Week 52	MND-2119 2 g群	16	6	37.5	15.2	64.6	54.5	25.2	74.4
			MND-2119 4 g群	25	23	92.0	74.0	99.0			
		終了時	MND-2119 2 g群	19	9	47.4	24.4	71.1	44.9	18.3	65.7
			MND-2119 4 g群	26	24	92.3	74.9	99.1			

付表 2.7.6.5-6 EPA/AA 比 1.2 以上の達成率（投与前 EPA/AA 比）（続き）

解析対象：FAS
部分集団：EPA/AA比(Week 0)

項目	Week 0 の EPA/AA比	評価時期	投与群	EPA/AA比1.2以上達成							
				例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間[b]		
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
EPA/AA比	0.4未満	Week 0	MND-2119 2 g群	50	0	0.0	0.0	7.1	-	-	-
			MND-2119 4 g群	47	0	0.0	0.0	7.5			
		Week 12	MND-2119 2 g群	49	11	22.4	11.8	36.6	59.8	40.7	72.5
			MND-2119 4 g群	45	37	82.2	67.9	92.0			
		Week 24	MND-2119 2 g群	48	15	31.3	18.7	46.3	57.4	38.5	70.4
			MND-2119 4 g群	44	39	88.6	75.4	96.2			
		Week 52	MND-2119 2 g群	45	12	26.7	14.6	41.9	63.6	44.3	75.8
			MND-2119 4 g群	41	37	90.2	76.9	97.3			
		終了時	MND-2119 2 g群	50	15	30.0	17.9	44.6	57.2	38.7	70.1
			MND-2119 4 g群	47	41	87.2	74.3	95.2			
	0.4以上	Week 0	MND-2119 2 g群	10	0	0.0	0.0	30.8	-	-	-
			MND-2119 4 g群	14	0	0.0	0.0	23.2			
		Week 12	MND-2119 2 g群	8	2	25.0	3.2	65.1	75.0	34.7	92.9
			MND-2119 4 g群	14	14	100.0	76.8	100.0			
		Week 24	MND-2119 2 g群	9	2	22.2	2.8	60.0	77.8	38.8	93.7
			MND-2119 4 g群	14	14	100.0	76.8	100.0			
		Week 52	MND-2119 2 g群	9	3	33.3	7.5	70.1	59.0	18.6	81.2
			MND-2119 4 g群	13	12	92.3	64.0	99.8			
		終了時	MND-2119 2 g群	10	4	40.0	12.2	73.8	52.9	15.2	76.8
			MND-2119 4 g群	14	13	92.9	66.1	99.8			

a：MND-2119 4 g群 - MND-2119 2 g群
b：Newcombe法により算出した

Source：5.3.5.3.2 CP416 を改変

付表 2.7.6.5-7 有害事象の集計

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) 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)
感染症および寄生虫症	12	(19.7)	14	(23.0)
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)
憩室炎	0	(0.0)	2	(3.3)
上咽頭炎	3	(4.9)	1	(1.6)
毛包炎	1	(1.6)	1	(1.6)
麦粒腫	1	(1.6)	1	(1.6)
口腔ヘルペス	1	(1.6)	1	(1.6)
気管支炎	0	(0.0)	1	(1.6)
足部白癬	0	(0.0)	1	(1.6)
蜂巣炎	1	(1.6)	0	(0.0)
膀胱炎	1	(1.6)	0	(0.0)
ウイルス性胃腸炎	1	(1.6)	0	(0.0)
扁桃炎	1	(1.6)	0	(0.0)
ヘリコバクター感染	1	(1.6)	0	(0.0)
ヘルペス眼感染	1	(1.6)	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）	1	(1.6)	2	(3.3)
シュワン細胞腫	0	(0.0)	1	(1.6)
皮膚乳頭腫	0	(0.0)	1	(1.6)
前立腺癌	1	(1.6)	0	(0.0)
免疫系障害	1	(1.6)	0	(0.0)
季節性アレルギー	1	(1.6)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	2	(3.3)	2	(3.3)
２型糖尿病	1	(1.6)	1	(1.6)
痛風	0	(0.0)	1	(1.6)
高尿酸血症	1	(1.6)	0	(0.0)
精神障害	0	(0.0)	1	(1.6)
不安	0	(0.0)	1	(1.6)
神経系障害	4	(6.6)	6	(9.8)
浮動性めまい	1	(1.6)	2	(3.3)
頭痛	1	(1.6)	1	(1.6)
頚動脈血栓症	0	(0.0)	1	(1.6)
片頭痛	0	(0.0)	1	(1.6)
失神寸前の状態	0	(0.0)	1	(1.6)
振戦	0	(0.0)	1	(1.6)
感覚鈍麻	2	(3.3)	0	(0.0)

付表 2.7.6.5-7 有害事象の集計（続き）

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) 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(%)
眼障害	3	(4.9)	3	(4.9)
黒内障	0	(0.0)	1	(1.6)
ドライアイ	0	(0.0)	1	(1.6)
角膜炎	0	(0.0)	1	(1.6)
眼精疲労	1	(1.6)	0	(0.0)
白内障	1	(1.6)	0	(0.0)
アレルギー性結膜炎	1	(1.6)	0	(0.0)
耳および迷路障害	1	(1.6)	0	(0.0)
回転性めまい	1	(1.6)	0	(0.0)
心臓障害	1	(1.6)	3	(4.9)
心房細動	0	(0.0)	2	(3.3)
上室性期外収縮	1	(1.6)	1	(1.6)
心室性頻脈	0	(0.0)	1	(1.6)
心室性期外収縮	1	(1.6)	0	(0.0)
血管障害	1	(1.6)	2	(3.3)
本態性高血圧症	0	(0.0)	1	(1.6)
ほてり	0	(0.0)	1	(1.6)
動脈硬化症	1	(1.6)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(8.2)	2	(3.3)
上気道の炎症	3	(4.9)	1	(1.6)
睡眠時無呼吸症候群	0	(0.0)	1	(1.6)
喘息	1	(1.6)	0	(0.0)
胸膜炎	1	(1.6)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	1	(1.6)	0	(0.0)

付表 2.7.6.5-7 有害事象の集計（続き）

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) 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(%)
胃腸障害	20	(32.8)	15	(24.6)
齲歯	1	(1.6)	3	(4.9)
下痢	3	(4.9)	2	(3.3)
慢性胃炎	1	(1.6)	2	(3.3)
軟便	1	(1.6)	2	(3.3)
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)
腹部不快感	1	(1.6)	1	(1.6)
胃腸障害	1	(1.6)	1	(1.6)
歯肉痛	0	(0.0)	1	(1.6)
痔核	0	(0.0)	1	(1.6)
裂孔ヘルニア	0	(0.0)	1	(1.6)
腸間膜静脈血栓症	0	(0.0)	1	(1.6)
歯痛	0	(0.0)	1	(1.6)
嘔吐	0	(0.0)	1	(1.6)
便秘	3	(4.9)	0	(0.0)
腹部膨満	2	(3.3)	0	(0.0)
口内炎	2	(3.3)	0	(0.0)
痔出血	2	(3.3)	0	(0.0)
下腹部痛	1	(1.6)	0	(0.0)
虚血性大腸炎	1	(1.6)	0	(0.0)
食道ポリープ	1	(1.6)	0	(0.0)
肝胆道系障害	2	(3.3)	3	(4.9)
脂肪肝	2	(3.3)	2	(3.3)
胆石症	0	(0.0)	1	(1.6)
肝機能異常	0	(0.0)	1	(1.6)
胆嚢ポリープ	0	(0.0)	1	(1.6)
皮膚および皮下組織障害	9	(14.8)	9	(14.8)
接触皮膚炎	2	(3.3)	2	(3.3)
湿疹	2	(3.3)	2	(3.3)
皮膚嚢腫	1	(1.6)	1	(1.6)
皮脂欠乏症	1	(1.6)	1	(1.6)
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	1	(1.6)
皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0)	1	(1.6)
脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	1	(1.6)
脱毛症	1	(1.6)	0	(0.0)
血管浮腫	1	(1.6)	0	(0.0)
皮膚乾燥	1	(1.6)	0	(0.0)
過角化	1	(1.6)	0	(0.0)

付表 2.7.6.5-7 有害事象の集計（続き）

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) 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(%)
筋骨格系および結合組織障害	20	(32.8)	11	(18.0)
関節痛	2	(3.3)	4	(6.6)
椎間板突出	2	(3.3)	3	(4.9)
背部痛	5	(8.2)	2	(3.3)
関節周囲炎	3	(4.9)	1	(1.6)
関節炎	1	(1.6)	1	(1.6)
四肢痛	0	(0.0)	1	(1.6)
筋骨格硬直	0	(0.0)	1	(1.6)
腰部脊柱管狭窄症	2	(3.3)	0	(0.0)
頚部痛	2	(3.3)	0	(0.0)
弾発指	2	(3.3)	0	(0.0)
筋痙縮	1	(1.6)	0	(0.0)
筋肉痛	1	(1.6)	0	(0.0)
骨膜炎	1	(1.6)	0	(0.0)
腎および尿路障害	2	(3.3)	2	(3.3)
尿管結石症	0	(0.0)	2	(3.3)
腎結石症	1	(1.6)	1	(1.6)
水腎症	0	(0.0)	1	(1.6)
排尿困難	1	(1.6)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(6.6)	3	(4.9)
倦怠感	0	(0.0)	1	(1.6)
末梢性浮腫	0	(0.0)	1	(1.6)
発熱	0	(0.0)	1	(1.6)
胸部不快感	1	(1.6)	0	(0.0)
胸痛	1	(1.6)	0	(0.0)
疼痛	1	(1.6)	0	(0.0)
ワクチン接種部位疼痛	1	(1.6)	0	(0.0)
臨床検査	2	(3.3)	3	(4.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(3.3)	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)
体重増加	0	(0.0)	1	(1.6)
肝酵素上昇	0	(0.0)	1	(1.6)

付表 2.7.6.5-7 有害事象の集計（続き）

解析対象：安全性解析対象集団

SOC(器官別大分類) 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(%)
傷害、中毒および処置合併症	5	(8.2)	7	(11.5)
靭帯捻挫	0	(0.0)	2	(3.3)
節足動物刺傷	1	(1.6)	1	(1.6)
挫傷	1	(1.6)	1	(1.6)
動物咬傷	0	(0.0)	1	(1.6)
腱損傷	0	(0.0)	1	(1.6)
手首関節骨折	0	(0.0)	1	(1.6)
熱中症	0	(0.0)	1	(1.6)
上腕骨骨折	1	(1.6)	0	(0.0)
筋断裂	1	(1.6)	0	(0.0)
剥離骨折	1	(1.6)	0	(0.0)
製品の問題	1	(1.6)	0	(0.0)
医療機器不具合	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

付表 2.7.6.5-8 副作用の集計

解析対象：安全性解析対象集団

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(%)
全体	6	(9.8)	5	(8.2)
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)
腹部不快感	1	(1.6)	1	(1.6)
胃腸障害	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)
臨床検査	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

Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.4.1(2)を改変