CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.6　毒性試験の概要文

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 2
略号及び用語の定義 3
2.6.6.1　まとめ 4
2.6.6.2　単回投与毒性試験 9
2.6.6.3　反復投与毒性試験 10
2.6.6.4　遺伝毒性試験 24
2.6.6.5　がん原性試験 26
2.6.6.6　生殖発生毒性試験 29
2.6.6.7　局所刺激性試験 37
2.6.6.8　その他の毒性試験 38
2.6.6.9　考察及び結論 48
2.6.6.10　参考文献 54

表一覧

頁

表2.6.6: 1　主な毒性試験一覧 4
表2.6.6: 2　マウスの1ヵ月間毒性試験における MK-3102の TK パラメータ：試験5週 11
表2.6.6: 3　マウスの1ヵ月間毒性試験における MK-3102の TK パラメータ：試験5週 12
表2.6.6: 4　ラットの7日間毒性試験における MK-3102の TK パラメータ：試験7日 14
表2.6.6: 5　ラットの2週間毒性試験における MK-3102の TK パラメータ：試験2週 15
表2.6.6: 6　ラットの3ヵ月間毒性試験における MK-3102の TK パラメータ：試験13週 16
表2.6.6: 7　ラットの6ヵ月間毒性試験における MK-3102の TK パラメータ：試験13週 17
表2.6.6: 8　イヌの14日間毒性試験における MK-3102の TK パラメータ：試験1日 18
表2.6.6: 9　イヌの14日間毒性試験における MK-3102の TK パラメータ：試験14日 18
表2.6.6: 10　イヌの3ヵ月間毒性試験における MK-3102の TK パラメータ：試験1日 19
表2.6.6: 11　イヌの3ヵ月間毒性試験における MK-3102の TK パラメータ：試験13週 19
表2.6.6: 12　イヌの9ヵ月間毒性試験における MK-3102の TK パラメータ：試験1日 21
表2.6.6: 13　イヌの9ヵ月間毒性試験における MK-3102の TK パラメータ：試験13週 21
表2.6.6: 14　サルの経口投与忍容性試験における MK-3102の TK パラメータ 22
表2.6.6: 15　サルの3ヵ月間毒性試験における MK-3102の TK パラメータ：試験1日 23
表2.6.6: 16　サルの3ヵ月間毒性試験における MK-3102の TK パラメータ：試験13週 23
表2.6.6: 17　マウスのがん原性試験における血漿中 MK-3102濃度（μM）：試験5週 27
表2.6.6: 18　マウスのがん原性試験における血漿中 MK-3102濃度（μM）：試験27週 27
表2.6.6: 19　ラットのがん原性試験における血漿中 MK-3102濃度（μM）：試験27週 28
表2.6.6: 20　ラットの発生毒性試験における MK-3102の TK パラメータ：妊娠15日 32
表2.6.6: 21　非妊娠ウサギの MK-3102の TK パラメータ：単回投与 32
表2.6.6: 22　ウサギの発生毒性試験における MK-3102の TK パラメータ：妊娠15日 34
表2.6.6: 23　投与に関連した出生児平均体重の変化（対照群に対する%減少率；雌／雄） 35
表2.6.6: 24　幼若ラットにおける MK-3102の TK パラメータ：出生後54日 37
表2.6.6: 25　ZDF ラットにおける MK-3102の TK パラメータ：試験4日 40
表2.6.6: 26　ZDF ラットにおける MK-3102の TK パラメータ：試験13週 41
表2.6.6: 27　ラットの身体依存性試験における MK-3102の TK パラメータ：試験30日 42
表2.6.6: 28　rasH2野生型マウスの1ヵ月間毒性試験における MK-3102の TK パラメータ ：試験4週 47
表2.6.6: 29　rasH2野生型マウスの1ヵ月間毒性試験における MK-3102の TK パラメータ ：試験6日 47
表2.6.6: 30　ラットの14日間経口投与試験における MK-3102の TK パラメータ：試験14日 48
表2.6.6: 31　反復投与毒性試験における曝露量及びヒトの曝露量との比較 49

略号及び用語の定義

略号	定義	
AGP	Alpha-1-acid glycoprotein	α-1-酸性糖タンパク
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
A2M	Alpha-2-macroglobulin	α-2-マクログロブリン
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C_{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DPP-4	Dipeptidyl peptidase 4	ジペプチジルペプチダーゼ4
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FOB	Functional observational battery	機能観察総合評価
GLP	Good Laboratory Practices	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HE	Hematoxylin and eosin	ヘマトキシリン・エオジン
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IHC	Immunohistochemical	免疫組織化学
LLQ	Lower limit of quantitation	定量下限
MC	Methylcellulose	メチルセルロース
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PLD	Phospholipidosis	リン脂質症
rasH2 Tg	CBYB6F1-Tg(HRAS)2Jic	rasH2トランスジェニック
S-9	Liver microsomal enzyme activation system	肝臓の代謝活性化系
SD	Sprague-Dawley	
TEM	Transmission electron microscope	透過型電子顕微鏡
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
T_{max}	Time to the maximum concentration	最高濃度到達時間
ZDF	Zucker Diabetic Fatty	

2.6.6.1　まとめ

オマリグリプチン（以下、MK-3102）の毒性を、反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性、及び生殖発生毒性試験において検討した。主な毒性試験の一覧を [表2.6.6: 1] に示した。重要な試験はすべて、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の各種ガイドラインを踏まえ、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した。

表 2.6.6: 1　　主な毒性試験一覧

Study Type and Duration	Route of Administration	Species, Tissues
Repeat dose toxicity		
7 or 8 days	Oral	Rat, Monkey
14 days	Oral	Rat, Dog
1 month	Oral	Mouse
3 months	Oral	Mouse, Rat, Dog, Monkey
6 months	Oral	Rat
9 months	Oral	Dog
Genotoxicity		
Microbial mutagenesis assay Bacterial mutation test	In vitro	*Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*
Chromosomal aberration assay	In vitro	Chinese hamster ovary cells
Micronucleus induction assay	Oral	Rat
Carcinogenicity		
2 years	Oral	Mouse, Rat
Reproductive & developmental toxicity		
Fertility	Oral	Rat (Male and Female)
Embryo-fetal development	Oral	Rat, Rabbit
Pre- & postnatal development	Oral	Rat
Juvenile toxicity	Oral	Rat
Local tolerance	In vitro, Dermal	Isolated bovine cornea, Rabbit
Other toxicity studies		
Immunotoxicity	Topical	Mouse
Mechanistic	Oral	Mouse, Rat
Dependence	Oral, Intravenous	Rat
Other	Oral, Intravenous	Rat liver, Rat, Mouse

他に言及のない限り、重要な試験はすべて経口投与とし、薬物の投与頻度を1日1回とした。毒性試験に用いた MK-3102のバッチを [2.6.7.4 項] に示した。MK-3102は0.5%メチルセルロース水溶液（0.5% MC）中で安定であり、幅広い投与量レベルで毒性プロファイルを明らかにし得る全身曝露が期待できることから、経口投与試験では0.5% MC を MK-3102の媒体として用いた。すべての毒性試験の一覧を [2.6.7.1 項] に、またトキシコキネティクス（TK）の概要を [2.6.7.2 項] [2.6.7.3 項] にそれぞれ示した。ヒトにおける代謝物のプロファイリングを行ったところ、未変化体が唯一の血漿中循環物質であること（投与薬物に関連する総ての物質の曝露量に対し10%を超える主要代謝物はないこと）が示されたため、代謝物の毒性を非臨床的に別途検討する必要はなかった。

MK-3102の臨床推奨用量は週1回25 mg 投与で、この際のヒト（健康男性被験者）での曝露量は、血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$）が23 μM·hr、最高血漿中濃度（C_{max}）が0.57 μM であった [2.7.2.3.1.1 項]。さらに、最高濃度到達時間（T_{max}）は約1.5時間であった。臨床薬理試験より、MK-3102の薬物動態は人種（日本人／非日本人）、性別、年齢、糖尿病疾病状態あるいは肝障害の影響を受けないことが示された [2.7.2.1.1 項]。週1回投与による24時間間隔での曝露を比較した場合、投与した1日目の曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）が最も高く、経日的に徐々に曝露量が減少した。また、週1回投与時の投与1日目の曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）は約10 μM·hr であった。ヒトでの MK-3102 の予定用法は週1回であることから、反復投与毒性試験及びがん原性試験（1日1回投与）での安全域は、動物の曝露量（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$）とヒトの曝露量（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$）の比から算出した。動物の曝露量（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$）は、TK パラメータである $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ を7倍して算出した。

反復投与毒性試験に用いる主な動物種として、薬物動態学的及び薬理学的に検討した試験結果に基づいてラット及びイヌを選択した。なお、これらの動物種は1日1回投与の既承認薬であるシタグリプチンの非臨床試験においても用いられた。[2.6.2.2.1 項] に示した様に、MK-3102のジペプチジルペプチダーゼ4（DPP-4）阻害に関する in vitro 活性は、ヒト、イヌ及びカニクイザルで類似しているが、マウス及びラットではその活性がヒト（2%～3%血清）に比べ、それぞれ8倍及び38倍低下する。このように MK-3102の in vitro 活性はヒトに比べマウス及びラットでは低いが、毒性試験では標的分子を介した活性を評価するのに十分な用量を用いて実施した。例えば、マウスの2年間がん原性試験で用いた低用量1 mg/kg/日は、マウス経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）の最大有効用量0.3 mg/kg を十分に上回っている。また、ラットの2年間がん原性試験で用いた低用量1 mg/kg/日の最小血漿中薬物濃度（C_{min}）1.62 μM は、in vitro でのラット DPP-4の50%阻害濃度（IC_{50}） 0.13 μM を十分に上回っている。

MK-3102の単回投与毒性試験は実施していないが、マウス、ラット、イヌ、サル及びウサギを用いた反復投与毒性試験及び用量設定試験において、単回投与又は短期間投与後の急性毒性について評価した。これらの試験では、臨床推奨用量でのヒト全身曝露量と比較して高い（500倍を超える）全身曝露量でのみ、死亡が認められたため、毒性試験に用いた動物種において MK-3102の急性毒性は低いことが示された。

MK-3102のラット反復経口投与毒性の評価は、GLP に準拠した2週間（2、10、又は500 mg/kg/日）、3ヵ月間（2、10、又は100 mg/kg/日）、及び6ヵ月間（2、10、又は100 mg/kg/日）投与により検討した。その結果、毒性変化が、ラット2週間毒性試験の500 mg/kg/日の用量のみにみられた。生前検査では、活動性低下及びごく軽度から軽度な臨床検査値の変化がみられた。病理学的検査では、ラット2週間毒性試験の500 mg/kg/日群にリン脂質症（PLD）に一致した種々の組織に細胞の空胞化がみられた。同群では、他の病理学的な変化として、甲状腺濾胞細胞の肥大、副腎皮質の肥大、並びに肝、甲状腺及び副腎重量の増加がみられた。

ラット3ヵ月間毒性試験では、生前検査の変化として100 mg/kg/日群で流涎及びアルカリホスファターゼ（ALP）の軽度な増加がみられた。また、同群での病理学的検査では、肝重量の増加及び黄体数増加に伴う卵巣重量の増加がみられた。ラット6ヵ月間毒性試験においても、高用量に100 mg/kg/日を用いた。本用量でみられた変化は、流涎、血液パラメータ変化（赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、及び網赤血球数のごく軽度な減少）、尿パラメータ変化（尿 pH の低下）、及び臓器重量変化（肝重量の軽度な増加）であった。ラット6ヵ月間毒性試験でみられたこれらの変化は、程度がごく軽度であったこと及び肝酵素誘導に関連する変化であり、毒性学的に意義が低いと考えられたことから、無毒性量は100 mg/kg/日であった（25 mg を投与したヒトの $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ の1111倍）。

薬剤誘発性の PLD（ラットでは2週間毒性試験の500 mg/kg/日でのみみられた）は、主にリソゾーム由来の多層板構造物（lamella bodies）の存在を特徴とするリン脂質の蓄積である。また、PLD の発現は毒性メカニズムではなく生体の適応反応によると考えられる。PLD を誘発する他の化合物と同様に、MK-3102の構造は、非極性のトリフルオロフェニル群及び極性を持った第一級塩基性アミンを含むことから、陽イオン性両親媒性薬物（cationic amphiphilic drug、CAD）に分類される。なお、毒性試験で PLD を誘発する多くの薬剤が現在、安全に市販されているため、毒性試験でみられる動物での PLD とヒトへのリスクとの明確な関連性はない [資料4.3: 301] [資料4.3: 302] [資料4.3: 303]。他の変化として、100 mg/kg/日を投与したラット慢性毒性試験及び500 mg/kg/日を投与したラット2週間毒性試験において、肝重量の増加、甲状腺重量の増加、又は甲状腺の濾胞細胞肥大がみられた。ラットの毒性試験において高用量投与でみられたこれらの甲状腺及び肝臓の変化は、肝臓の酵素誘導に起因したものであり、その結果として代償的に甲状腺が影響を受けたものである。ラット7日間忍容性試験では、各種肝酵素の遺伝子発現を解析し、投薬群で複数の肝チトクロム P450（CYP）遺伝子の誘導が確認された。肝酵素誘導及び PLD がみられたラット投与量は、臨床用量をはるかに超える用量（25 mg を投与したヒトの $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ の1111倍以上）であり、臨床への外挿性は低いものと考えられた。

MK-3102のイヌ2週間毒性試験では、投与に関連した変化はみられなかった。本試験は早期探索的臨床試験を支持するために、用量を絞って（5 mg/kg/日の一用量）実施した。イヌの3及び9ヵ月間毒性試験は、2、10、又は75 mg/kg/日の用量で毒性を評価した。イヌ3ヵ月間毒性試験では、毒性変化はみられなかった。イヌ9ヵ月間毒性試験では、毒性の標的臓器として75 mg/kg/日群（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ は18130 μM·hr）において胃が特定された。この胃の病理組織学的な変化は、ごく軽度から軽度の腺上皮の変性、及びごく軽度から中等度の腺粘膜の慢性炎症であった。さらに、9ヵ月間毒性試験の75 mg/kg/日群では、体重増加量の減少及び病理組織学的変化を伴わない肝重量の増加がみられた。この肝重量の増加はラットと同様に肝酵素誘導に起因したものと考えられた。イヌ9ヵ月間毒性試験での無毒性量は10 mg/kg/日（25 mg を投与したヒトの $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ の139倍）であった。

非ヒト霊長類モデルでの皮膚毒性の可能性を検討するため、MK-3102のカニクイザルにおける反復投与毒性試験を実施した。皮膚病変は他の DPP-4阻害剤を用いた非臨床試験でみられており、カニクイザルが最も感受性の高い動物種として報告されているが、そのメカニズムは不明である。カニクイザルの用量設定忍容性試験では、MK-3102を用量漸増法（3及び30 mg/kg/日を各々3日間、その後300 mg/kg/日を2日間）により経鼻胃内投与した。300 mg/kg/日群でみられた一般状態変化（傾眠、活動性低下、脱力もしくは歩行失調）の重症度から、本用量は最大耐量を超えていた。本用量はヒトに25 mg を投与したときの曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）の400倍を超えていた。サル3ヵ月間毒性試験では、いずれの用量においても毒性変化はみられなかった。本試験での高用量（9 mg/kg/日）は、ヒトに25 mg を投与したときの曝露量（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$）の約48倍であった。特にカニクイザルにみられる皮膚病変は、いくつかの DPP-4阻害剤では、臨床曝露量に相当する曝露での標的分子を介さない潜在的な毒性であることが報告されているが、MK-3102を投与したカニクイザル又は他の動物種を用いた毒性試験でも皮膚病変はみられなかった。

遺伝毒性試験の標準的な組み合わせである細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット骨髄を用いた in vivo 小核試験、及びチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いた in vitro 染色体異常試験の結果、MK-3102に遺伝毒性は認められなかった。

マウスの2年間がん原性試験では、MK-3102を1、5、又は20 mg/kg/日の用量で経口投与し、発がん性を検討した。高用量は ICH S1C(R2)ガイドラインに従い、ヒトの曝露と比較して25倍以上の曝露が見込める投与量を設定した。なお、本試験における MK-3102の用量は、米国食品医薬品局（FDA）のがん原性アセスメント委員会（Carcinogenicity Assessment Committee）で承認を得ている。本試験では、死亡率、体重又は一般状態に投与に関連した変化はみられなかった。また、いずれの用量においても病理組織学的に腫瘍又は非腫瘍性病変はみられなかった。さらに、雌雄マウスの腫瘍発生率に統計学的に有意な増加傾向も認められなかった。高用量である20 mg/kg/日を投与した際の曝露量（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$）は、25 mg を投与したヒトの曝露量（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$）の約103倍であった。

ラットの2年間がん原性試験では、MK-3102を1、5、又は20 mg/kg/日の用量で経口投与し、発がん性を検討した。高用量は ICH S1C(R2)ガイドラインに従い、ヒトの曝露と比較して25倍以上の曝露が見込める投与量を設定した。なお、本試験における MK-3102の用量は、FDA のがん原性アセスメント委員会（Carcinogenicity Assessment Committee）で承認を得ている。本試験では、死亡率、体重又は一般状態に投与に関連した変化はみられなかった。また、いずれの用量においても病理組織学的に非腫瘍性病変はみられなかった。なお、本試験では投薬群の雄で甲状腺の傍濾胞細胞腺腫の発生率が同時対照群に比べ数値的に高い傾向を示した。しかしながら、この腫瘍の発生率は当該施設での対照群の背景データの範囲内であり、検定の多重性調整を行った後の増加傾向は統計学的に有意ではなかった。また、本試験の雌雄ラットではその他の腫瘍の発生率に統計学的に有意な増加傾向も認められなかった。高用量である20 mg/kg/日を投与した際の曝露量

（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$）は、25 mg を投与したヒトの曝露量（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$）の約325倍であった。

MK-3102を雌雄ラットに2、10、又は100 mg/kg/日の用量で、1日1回経口投与し、受胎能に及ぼす影響を検討した。いずれの投薬群においても投与に関連した生殖毒性はみられなかった。受胎能パラメータに関する無毒性量は100 mg/kg/日であった（25 mg を投与したヒトの $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ の1196倍）。一般毒性に関する無毒性量は、雌ラットで10 mg/kg/日（25 mg を投与したヒトの $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ の約182倍）、雄ラットで100 mg/kg/日であった。初期胚発生に関する無毒性量は100 mg/kg/日であった。

ラットの胚・胎児発生に関する試験では、MK-3102を2、10又は100 mg/kg/日の用量で妊娠ラットに経口投与した。本試験で用いた用量は、妊娠ラットを用いた用量設定試験において100 mg/kg/日群以上での体重変化（体重増加量の減少又は体重減少）及び摂餌量の減少に基づいて設定した。胎児への影響は、高用量である100 mg/kg/日群で胎児体重の減少、過剰肋骨を有する胎児数の軽度な増加、及び仙尾椎の骨化数の減少がみられた。また、同群では母動物毒性として一過性の体重減少及び摂餌量の減少がみられた。本試験での母動物毒性及び発生毒性の無毒性量は10 mg/kg/日で、この用量での妊娠ラットの $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ は、25 mg を投与したヒトの $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ の約85倍であった。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験では、MK-3102を2、10、又は50 mg/kg/日の用量で妊娠ウサギに経口投与した。本試験で用いた用量は、妊娠ウサギを用いた用量設定試験において100 mg/kg/日群での体重減少及び摂餌量の減少に基づいて設定した。いずれの投薬群においても発生毒性はみられなかった。本試験での無毒性量は50 mg/kg/日で、この用量での $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ は、25 mg を投与したヒトの $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ の450倍であった。また、母動物における無毒性量は2 mg/kg/日で、これは25 mg を投与したヒトの曝露量の約14倍であった。

ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、MK-3102の影響について、出生児（F_1世代）の発達、成長、行動、生殖行動及び受胎能により評価した。MK-3102を妊娠ラット（F_0世代）に2、10、又は100 mg/kg/日の用量で、妊娠6日～授乳20日に経口投与した。100 mg/kg/日群では、母動物体重増加量の減少及び摂餌量の減少がみられた。F_1世代では、10及び100 mg/kg/日群の出生後7～21日に進行性でない出生児の体重減少がみられたが、離乳期間において薬物投与による変化がみられなかったことから、この体重変化は一過性の変化であった。いずれの投薬群の F_1世代においても離乳後の発達、行動、生殖行動及び受胎能への影響はみられなかった。F_1世代の無毒性量は100 mg/kg/日で、この用量での妊娠ラットの $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ は、25 mg を投与したヒトの $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ の約645倍であった。また、母動物における無毒性量は10 mg/kg/日で、これは25 mg を投与したヒトの曝露量の約85倍であった。

MK-3102を2、10、又は50 mg/kg/日の用量で、幼若ラットに出生後28～55日まで1日1回経口投

与した。死亡率、一般状態、体重、摂餌量、臨床検査、発達指標、及び行動検査に投与に関連した変化は認められなかった。中間解剖では投与に関連した肝重量の増加が50 mg/kg/日群の雌ラットにみられた。しかしながら、この肝重量増加に関連する病理組織学的変化がみられなかったことから、毒性学的な意義は低いと考えられた。また、約4週間の休薬期間終了時（最終解剖）において、臓器重量（肝臓を含む）に投与に関連した変化が認められなかったことから、中間解剖でみられた雌の肝重量変化に完全な回復性が示された。これらの結果から、本試験の無影響量は10 mg/kg/日であった。しかしながら、10 mg/kg/日でみられた所見は、可逆性及び有害でない変化であったことから、無毒性量は50 mg/kg/日（25 mg を投与したヒトの $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ の587倍）であった。

原薬中のすべての不純物は、ICH Q3A(R2)ガイドラインで規定された安全性確認の必要な閾値である0.15%以下か、あるいは単一の不純物を用いて実施した遺伝毒性試験及びラット反復投与毒性試験から、原薬中の規格値での安全性が確認されている。

MK-3102の薬物動態学的プロファイル及び動物での組織分布試験の結果、薬剤が血液脳関門（blood-brain barrier）を通過し、中枢神経へ移行することが考えられたため、ラットを用いた2つの試験（身体依存性試験及び自己投与試験）を実施した。これらの結果から、MK-3102の乱用及び身体依存性の可能性を示唆する変化は認められなかった。

以上、MK-3102の毒性を、反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性、及び生殖発生毒性試験において検討した。さらに、MK-3102の乱用及び身体依存性についても検討した。これらの毒性プロファイルから、2型糖尿病患者に対する長期治療において、MK-3102（週1回25 mg）は安全に使用可能であると考えられた。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

MK-3102の単回投与毒性試験は実施していないが、マウス、ラット、サル、イヌ及びウサギを用いた反復投与毒性試験において、単回投与又は短期間投与後の急性毒性を評価した。

CD1マウスの3ヵ月間用量設定試験（TT #[redacted]-6036）において、1500 mg/kg/日投与では試験3日目から死亡がみられたが、750 mg/kg/日投与では死亡又は投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。また、1500 mg/kg/日投与では、試験3日目までに活動性低下、臥位、歩行失調／異常歩行、接触時冷感、閉眼／半眼及び緩徐呼吸がみられた。750 mg/kg/日の曝露量（AUC）は、ヒトに臨床推奨用量を投与したときの曝露量と比較して600倍超であった。

ラットの反復投与毒性試験で評価した最高用量は750 mg/kg/日であった。この用量は雌ラットの7日間経口投与忍容性試験（TT #[redacted]-2559）で用いられたが、試験期間を通して死亡はなく、投与に関連した一般状態変化として、活動性低下、眼及び鼻孔からの赤色分泌物、及び眼瞼下垂が試験2日目よりみられた。750 mg/kg/日の曝露量（AUC）は、ヒトに臨床推奨用量を投与したとき

の曝露量と比較して1500倍超であった。

カニクイザルの用量漸増試験（TT #[redacted]-6006）において、300 mg/kg/日を2回投与した後に死亡（一般状態変化に起因した途中殺）がみられた。同群では、傾眠、活動性低下、脱力ないしは歩行失調が、300 mg/kg/日を1回又は2回投与した後にみられた。300 mg/kg/日の曝露量（AUC）は、ヒトに臨床推奨用量を投与したときの曝露量と比較して約500倍であった。

イヌの反復投与毒性試験（TT #[redacted]-6015及び TT #[redacted]-1007）では、最高用量として75 mg/kg/日を投与したが、試験期間を通して投与に関連した死亡や一般状態に変化はみられなかった。この際の曝露量（AUC）は、ヒトに臨床推奨用量を投与したときの曝露量と比較して250倍超であった。

妊娠ウサギを用いた用量設定試験（TT #[redacted]-7015）において、500 mg/kg/日を投与した翌日より死亡（途中殺）がみられた。同群では投与3日目までに、横臥位、前後肢の痙攣様行動、無反応、活動性低下がみられ、受皿には糞尿がみられなかった。当該試験では TK プロファイルを検討していないが、この投与量（500 mg/kg/日）は、ヒトに臨床推奨用量を投与したときの体重換算（25 mg/60kg = 0.42 mg/kg）による投与量と比較すると1000倍超であった。なお、100 mg/kg/日では死亡又は一般状態に投与に関連した変化はみられなかった。

以上、これらの結果から、毒性試験に用いた動物種において、MK-3102の急性毒性は低く、投与に関連した死亡や一般状態変化は、臨床推奨用量と比較して非常に大量の曝露となる用量を投与した場合に限定されることが示された。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

マウス、ラット、イヌ及びサルを用いて MK-3102の反復投与毒性試験を実施した。重要な試験は、すべて GLP に準拠して実施した。MK-3102（base form）は、0.5% MC を媒体として調製した。これらの反復投与毒性試験では、生前検査項目（一般状態観察、体重及び摂餌量測定、眼科学的検査、血液検査、血清生化学検査、尿検査、及びイヌはさらに心電図）、並びに病理学的検査項目（剖検、臓器重量測定、及び病理組織学的検査）を実施した。また、血漿中 MK-3102濃度を測定するために、対照動物及び被験物質投与動物から採血を行った。

反復投与毒性試験の用量設定は、1）臨床試験（0.25～400 mg）で実施した投与量範囲、2）臨床推奨用量（25 mg）の曝露量、3）短期反復投与試験での忍容性及び毒性プロファイルに基づいた。ラット及びイヌの重要な試験に用いた高用量は、ICH M3(R2)ガイドラインに従い、ヒトの全身曝露の50倍以上の曝露量となる用量で設定した。また、反復投与毒性試験では回復群を設定していないが、ICH M3(R2)ガイドラインに従い、臨床曝露量に比較的近い曝露量（臨床曝露量の10倍以下）において重篤な毒性を示さなかったことによるものである。

2.6.6.3.1　マウスの1ヵ月間経口投与 TK 試験（TT #[redacted]-6037及び TT #[redacted]-1061）

参考資料 [資料4.2.3.2: TT[redacted]6037] [資料4.2.3.2: TT[redacted]1061]

TT #[redacted]-6037試験では、MK-3102を0、10、30、100、250、又は750 mg/kg/日の用量で、Crl:CD1(ICR)

マウス（各群雌雄各20匹）に1ヵ月間経口投与して TK を検討した [2.6.7.6 項]。対照群（雌雄各5匹）には媒体（0.5% MC）のみを投与した。

TT #[redacted]-1061試験では、MK-3102を1又は5 mg/kg/日の用量で、Crl:CD1(ICR)マウス（各群雌雄各20匹）に1ヵ月間経口投与して TK を検討した [2.6.7.6 項]。対照群（雌雄各5匹）には媒体（0.5% MC）のみを投与した。

試験5週における、MK-3102の TK パラメータを [表2.6.6: 2] [表2.6.6: 3] に示す。

表 2.6.6: 2　マウスの 1 ヵ月間毒性試験における MK-3102 の TK パラメータ：試験 5 週

Dose (mg/kg/day)[a]	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
10	Female	176 ± 7.34	24.5 ± 5.26	0.50 ± NC
	Male	188 ± 11.3	25.1 ± 0.329	0.50 ± NC
	All	182 ± 6.34	24.8 ± 2.36	0.50 ± NC
30	Female	443 ± 14.3	68.1 ± 2.45	1.0 ± NC
	Male	541 ± 30.9	67.9 ± 0.971	1.0 ± NC
	All	492 ± 22.3	68.0 ± 1.18	1.0 ± NC
100	Female	1550 ± 103	197 ± 14.7	0.50 ± NC
	Male	1660 ± 133	163 ± 4.05	2.0 ± NC
	All	1610 ± 78.9	175 ± 11.9	0.50 ± NC
250	Female	2950 ± 169	276 ± 9.96	0.50 ± NC
	Male	3230 ± 107	291 ± 13.1	0.50 ± NC
	All	3090 ± 100	284 ± 8.16	0.50 ± NC
750	Female	7230 ± 323	650 ± 129	0.50 ± NC
	Male	6700 ± 542	585 ± 90.9	0.50 ± NC
	All	6970 ± 334	618 ± 71.9	0.50 ± NC

Data are represented as the mean ± standard error
NC = Not Calculated
[a]: All MK-3102 plasma concentrations from control animals at 2 hours postdose were below the lower limit of quantitation.

[2.6.7.6 項] One-Month Oral Toxicokinetic Study in CD1 Mice. TT #[redacted]-6037

表 2.6.6: 3　　マウスの 1 ヵ月間毒性試験における MK-3102 の TK パラメータ：試験 5 週

Dose (mg/kg/day)[a]	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
1	Female	11.6 ± 1.61	2.32 ± 0.306	0.50 ± NC
	Male	17.5 ± 2.02	2.10 ± 0.161	1.0 ± NC
	All	14.6 ± 1.80	2.09 ± 0.172	0.50 ± NC
5	Female	60.8 ± 1.66	9.88 ± 0.856	0.50 ± NC
	Male	74.9 ± 2.90	9.57 ± 0.649	1.0 ± NC
	All	67.9 ± 2.50	9.65 ± 0.315	1.0 ± NC

Data are represented as the mean ± standard error
NC = Not Calculated
[a]: MK-3102 concentrations in plasma from all control group animals at 2 hours postdose were below the lower limit of quantitation (0.026 μM).

[2.6.7.6 項] One-Month Oral Toxicokinetic Study in Mice. TT #[redacted]-1061

試験5週において、MK-3102のいずれの用量においても全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）及び C_{max} に性差（2倍を超える）はなかった。AUC 及び C_{max} は、1～100 mg/kg/日の間でほぼ用量比例的に増加し、100～750 mg/kg/日の間で用量比例的な増加をわずかに下回った。

2.6.6.3.2　マウスの3ヵ月間経口投与用量設定毒性試験（TT #[redacted]-6036）

参考資料 [資料4.2.3.4.2: TT[redacted]6036]

2年間がん原性試験の用量設定のために、MK-3102を0、30、100、250、750、又は1500 mg/kg/日の用量で、Crl:CD1(ICR)マウス（各群雌雄各12匹）に3ヵ月間経口投与（容量は10 mL/kg）して、毒性及び TK を検討した [2.6.7.6 項]。対照群には媒体（0.5% MC）のみを投与した。毒性を死亡率、一般状態観察、体重測定、臨床検査及び病理学的検査により検討した。

投与に関連した死亡として、1500 mg/kg/日群の7例に一般状態変化に起因した早期安楽殺（雌4例、雄3例）、及び5例に死亡（雌3例、雄2例）がみられた。従って、これら過度の死亡により、同群を試験6日で終了した。投与に関連した一般状態変化として、1500 mg/kg/日群の雌雄に、活動性低下、臥位、歩行失調／異常歩行、接触時冷感、閉眼／半眼及び緩徐呼吸がみられた。

投与に関連した体重増加量の減少が、750 mg/kg/日群の雌（対照群に比べ16%減少）、及び100 mg/kg/日以上の群の雄（対照群に比べ26%～45%減少）にみられた。

投与に関連した血液及び血清生化学検査値の変化が、30 mg/kg/日以上の群の雌、及び100 mg/kg/日以上の群の雄にみられた。

血液検査値の変化として、750 mg/kg/日群の雌及び250 mg/kg/日以上の群の雄に血小板の減少（ごく軽度）、250 mg/kg/日以上の群の雌（軽度から中等度）及び100 mg/kg/日以上の群の雄（100 mg/kg/日群は軽度、250 mg/kg/日以上の群は中等度から高度）に白血球及びリンパ球数の減少、750 mg/kg/日群の雌及び100 mg/kg/日以上の群の雄に好中球、好酸球、単球及び好塩基球数の減少（軽度から中等度）がみられた。

血清生化学検査値の変化として、100 mg/kg/日以上の群の雄にグルコースの減少、並びに

750 mg/kg/日群の雌及び100 mg/kg/日以上の群の雄にトリグリセライドの減少（中等度）がみられた。さらに、30 mg/kg/日以上の群の雌に尿素窒素の増加（中等度：クレアチニンの増加を伴う場合もあり）、750 mg/kg/日群の雄にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び ALP の増加（ごく軽度）、並びに250 mg/kg/日以上の群の雄にリンの増加（ごく軽度）がみられた。

投与に関連した病理組織学的な変化が、750 mg/kg/日以上の群の雌雄にみられた。1500 mg/kg/日群では、胃粘膜の変性、下顎唾液腺の粘液細胞の肥大、及び種々の組織（副腎の球状帯、小腸の粘膜固有層、腎皮質の尿細管、肝細胞、肺の気管支上皮、気管上皮、脾臓の赤脾髄、胸腺、リンパ節、膵臓の腺房、骨髄、子宮及び子宮頸部の内膜、精のう、前立腺及び精巣上体の上皮）に光学顕微鏡下に PLD と一致した細胞の空胞化がみられた。CD1雌マウスに MK-3102を1500 mg/kg/日の用量で投与した別に実施した探索的5日間経口投与毒性試験（TT #[redacted]-2554）[2.6.7.17 項] で、肝臓の透過型電子顕微鏡検査（TEM）により空胞化が PLD の特徴を有していることが確認された。

さらに、その他の変化として、1500 mg/kg/日群で肉眼的に観察された膀胱の拡張、リンパ様細胞の減少（脾臓、胸腺、リンパ節又はパイエル板）、もしくは大腸に単細胞壊死がみられたが、一般状態の不良あるいはストレスに伴う二次的な変化と考えられた。750 mg/kg/日群では、投与に関連した病理組織学的な変化として、胃粘膜の変性（雌雄）、精巣の精細管変性（雄）、並びに胆嚢に限局性の上皮過形成及び細胞浸潤（雌の1例）がみられた。

以上、マウスに最大耐量を超える1500 mg/kg/日の MK-3102を投与した結果、死亡例がみられた。750 mg/kg/日投与では、病理組織学的な変化を含む毒性変化が、胃粘膜、精細管及び胆嚢にみられた。250 mg/kg/日投与では病理学的な変化はなく、生前検査において体重増加量の減少及び臨床検査値の変化がみられたが、これらと関連した病理組織学的な変化が認められなかったことから、毒性学的な意義は低いと考えられた。したがって、本試験の無毒性量は250 mg/kg/日であった。

2.6.6.3.3　ラットの7日間経口投与忍容性試験（TT #[redacted]-2559）

参考資料 [資料4.2.3.2: TT[redacted]2559]

反復投与毒性試験の用量設定のために、MK-3102（0.5% MC に懸濁）を0、10、100、又は750 mg/kg/日の用量で、Crl:CD(SD)ラット（各群雌5匹）に7日間経口投与して、毒性及び TK を検討した[2.6.7.6 項]。対照群には媒体（0.5% MC）のみを投与した。

全ての動物が試験終了まで生存した。投与に関連した一般状態変化として、750 mg/kg/日群で活動性低下、眼及び鼻孔からの赤色分泌物、及び眼瞼下垂が試験2日目よりみられた。また、同群では投与に関連した体重増加量の増加（対照群に比べ52%の増加）がみられた。投与に関連した血清生化学値の変化が、750 mg/kg/日群で血中尿素窒素及び ALP のごく軽度から軽度な増加、100 mg/kg/日群でグルコースのごく軽度の減少がみられた。

投与に関連した肝重量の67%増加（体重比%）が750 mg/kg/日群でみられた。解剖時、剖検所見は認められなかった。病理組織学的な変化として、750 mg/kg/日群で肝細胞の空胞化及び単細胞壊死、肺胞性組織球症がみられた。

本試験での無影響量は10 mg/kg/日であり、無毒性量は100 mg/kg/日であった。

試験7日における、MK-3102の TK パラメータを [表2.6.6: 4] に示す。

表 2.6.6: 4　　ラットの 7 日間毒性試験における MK-3102 の TK パラメータ：試験 7 日

	Females		
MK-3102 (mg/kg/day)	10	100	750
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	519 ± 100	4068 ± 893	15330 ± 3426
C_{max} (μM)	47.7 ± 6.9	355 ± 77	961 ± 316
T_{max} (hr)	1.4 ± 0.6	2.2 ± 1.1	2.6 ± 1.3
Data are represented as the mean ± standard deviation, n=5.			

[2.6.7.6 項] Exploratory 7-Day Oral Tolerability Study in Female Rats. TT #[redacted]-2559

2.6.6.3.4　機能観察総合評価を含むラットの14日間経口投与毒性試験（TT #[redacted]-1081）

評価資料 [資料4.2.3.2: TT[redacted]1081]

MK-3102を0、2、10、又は500 mg/kg/日の用量で、Crl:CD(SD)ラット（各群雌雄各10匹）に14日間経口投与して、毒性及び TK を検討した [2.6.7.7A 項]。対照群には媒体（0.5% MC）のみを投与した。また、本試験では、初回投与後の雄ラットを用いて機能観察総合評価を実施して、中枢神経系への影響を検討した（安全性薬理の項 [2.6.2.4.6 項] 参照）。

投与に関連した死亡は認められなかった。一般状態変化として、500 mg/kg/日群で半眼（分泌物を伴うこともあった）及び活動性低下が雌雄に、鼻周囲又は前肢の被毛に赤色着色が雌に、流涎、並びに眼及び鼻孔からの赤色又は褐色分泌物が複数例に時折にみられた。

投与に関連した血液検査値の変化として、500 mg/kg/日群の雌雄で好酸球の軽度な減少のみがみられた。血清生化学値の変化として、同群のみで血中尿素窒素及びクレアチニンの軽度な増加（雄）、ALP の軽度（2倍）な増加（雌）、カリウムの軽度な増加（雌雄）、クロールの軽度な減少（雌）、及び血清中アルブミンのごく軽度な減少（雌）がみられた。また、尿検査値の変化として、同群で尿の pH の軽度な低下（雌雄）及び尿タンパクのごく軽度な増加（雌）がみられた。

投与に関連した病理検査の変化は、中用量（10 mg/kg/日）群では認められなかった。500 mg/kg/日群では、肝臓、甲状腺、副腎、肺、脾臓、精のう、精巣上体に変化がみられた。500 mg/kg/日群の雌雄に肝細胞の空胞化がみられ、これに関連する肝重量の増加及び肝臓の大型化もみられた。同群の雄では甲状腺の濾胞細胞肥大がみられ、これに関連する甲状腺重量増加もみられたが、雌では甲状腺重量増加はみられたが、病理組織学的変化はみられなかった。また、同群の雌雄には副腎皮質肥大がみられ、これに関連する副腎重量の増加がみられた。剖検及び病理組織学的変化

を伴ったあるいは伴わない肝及び甲状腺重量の増加は、げっ歯類における適応反応としての甲状腺ホルモンのクリアランスを増加させる肝酵素の誘導を示唆するものである。

また、500 mg/kg/日群では、肺胞性組織球症、並びに肝胆管、精巣上体及び精のうの上皮に細胞の空胞化がみられた。肝臓（肝細胞及び胆管）、精のう及び精巣上体の細胞の空胞化、並びに肺胞性組織球症は、組織形態学的にリン脂質様物質の蓄積と一致した。さらに、同群では脾臓の辺縁帯の細胞数減少がみられた。

試験2週における、MK-3102の TK パラメータを [表2.6.6: 5] に示す。MK-3102の全身曝露量（$AUC_{0\ 24\ hr}$）及び C_{max} に性差（2倍を超える）はなかった。

表 2.6.6: 5　　ラットの 2 週間毒性試験における MK-3102 の TK パラメータ：試験 2 週

Dose (mg/kg/day)[a]	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
2	Female	110 ± 4.29	10.4 ± 0.377	0.50 ± NC
	Male	87.2 ± 6.52	8.49 ± 0.465	1.0 ± NC
	All	98.4 ± 4.86	9.20 ± 0.464	1.0 ± NC
10	Female	459 ± 45.7	43.4 ± 5.69	2.0 ± NC
	Male	407 ± 23.7	44.5 ± 2.58	0.50 ± NC
	All	433 ± 25.1	43.2 ± 1.40	0.50 ± NC
500	Female	11100 ± 402	509 ± 33.6	0.50 ± NC
	Male	8530 ± 247	425 ± 4.00	8.0 ± NC
	All	9730 ± 416	464 ± 23.6	8.0 ± NC

Data are represented as the mean ± standard error
NC = Not Calculated
[a]: Low levels of MK-3102 were measured in 5 of 8 control animals at 2 hours postdose.
All control plasma concentrations were less than 0.7% of the low dose mean C_{max} and did not impact the quality or integrity of the study.

[2.6.7.7A 項] Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Rats with Functional Observational Battery (FOB). TT #[redacted]-1081

以上、500 mg/kg/日群でみられた一般状態変化、臨床検査（血液、血清生化学、尿）値の変化、並びに病理学的所見に基づき、無影響量及び無毒性量は共に10 mg/kg/日であった。

2.6.6.3.5　ラットの3ヵ月間経口投与毒性試験（TT #[redacted]-6014）

評価資料 [資料4.2.3.2: TT[redacted]6014]

MK-3102を0、2、10、又は100 mg/kg/日の用量で1日1回、Crl:CD(SD)ラット（各群雌雄各10匹）に3ヵ月間経口投与して、毒性及び TK を検討した [2.6.7.7B 項]。対照群には媒体（0.5% MC）のみを投与した。

投与に関連した生前変化として、100 mg/kg/日群のみに流涎（雌雄）及び ALP の軽度の増加（雌）が試験13週にみられた。流涎は投与中もしくは直後から認められたが、概して投与1～3時間（C_{max} 周辺）には消失していたことから、これは薬物の不味によるものであり、毒性学的な意義は低い

ものと考えられた。

投与に関連した病理学的変化として、100 mg/kg/日群の雌のみに肝重量の増加、並びに卵巣重量の増加及びこれに関連する黄体数の増加がみられた。肝重量の増加については、この重量の変化が小さいこと、血清中トランスアミナーゼの増加がみられていないこと、加えて肝組織において病理組織学的変化がみられなかったことから、毒性学的な意義は低いと考えられた。この試験（3ヵ月間毒性試験）でみられた卵巣重量の増加及び黄体数の増加は、引き続き実施した6ヵ月間毒性試験 [2.6.7.7C 項] で同用量、かつ同程度の全身曝露量の動物では認められなかった。また、MK-3102を投与した受胎能試験 [2.6.7.12 項] では雌の受胎能に変化はなく、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験 [2.6.7.13A 項] [2.6.7.13B 項] [2.6.7.14 項] においても黄体数の増加はみられなかった。従って、3ヵ月間毒性試験でみられた卵巣及び黄体の変化は、6ヵ月間毒性試験でみられなかったこと、雌ラットの生殖毒性評価において生殖機能への影響がみられなかったことから、これらの変化は有害な変化ではないと考えられた。

試験13週における、MK-3102の TK パラメータを [表2.6.6: 6] に示す。

表 2.6.6: 6　　ラットの 3 ヵ月間毒性試験における MK-3102 の TK パラメータ：試験 13 週

Dose (mg/kg/day)[a]	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
2	Female	120 ± 5.33	10.6 ± 0.658	2.0 ± NC
	Male	124 ± 9.08	9.57 ± 1.42	1.0 ± NC
	All	122 ± 5.30	10.0 ± 0.630	2.0 ± NC
10	Female	597 ± 42.8	60.9 ± 6.42	2.0 ± NC
	Male	483 ± 32.4	42.7 ± 2.51	2.0 ± NC
	All	540 ± 29.1	51.8 ± 4.70	2.0 ± NC
100	Female	4430 ± 442	324 ± 34.2	2.0 ± NC
	Male	3430 ± 387	266 ± 18.8	2.0 ± NC
	All	3930 ± 294	295 ± 21.1	2.0 ± NC

Data are represented as the mean ± standard error
NC = Not Calculated
[a]: Mk-3102 concentrations in plasma from all control group animals at 2 hours postdose were below the lower limit of quantitation.

[2.6.7.7B 項] Three-Month Oral Toxicity Study in Rats. TT #[redacted] 6014

以上、これらの変化に基づき、無影響量は10 mg/kg/日であった。100 mg/kg/日群にみられた変化は、有害なものではないと考えられたことから、無毒性量は100 mg/kg/日であった。

2.6.6.3.6　ラットの6ヵ月間経口投与毒性試験（TT #[redacted]-1006）

評価資料 [資料4.2.3.2: TT[redacted]1006]

MK-3102を0、2、10、又は100 mg/kg/日の用量で1日1回、Crl:CD(SD)ラット（各群雌雄各15匹）に6ヵ月間経口投与（容量は5 mL/kg）して、毒性及び TK を検討した [2.6.7.7C 項]。対照群には

媒体（0.5% MC）のみを投与した。

投与に関連した死亡は認められなかった。一般状態変化として、100 mg/kg/日群の雌雄全例に流涎がみられた。この流涎は試験5週目よりその後の試験期間を通してみられた。なお、この流涎は投与中もしくは投与直後から認め、概して投与1～3時間（C_{max} 周辺）では消失していたことから、これは被験物質の不味によるものであり、毒性学的な意義は低いものと考えられた。体重、摂餌量及び眼科学的検査において、投与に関連した変化はみられなかった。

投与に関連した血液検査値の変化が、100 mg/kg/日群の雄のみに認められた。この変化は試験24週の赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び網赤血球数のごく軽度な減少であった。血清生化学検査において投与に関連した変化はいずれの用量でもみられなかった。また、尿検査値の変化として、100 mg/kg/群の雌雄のみに尿の pH のごく軽度な低下がみられた。

投与に関連した病理学的変化として、100 mg/kg/群の雌雄に肝重量の軽度増加のみがみられた。この変化は肝酵素誘導に関連する変化であり、毒性学的な意義は低いと考えられた。

試験13週における、MK-3102の TK パラメータを [表2.6.6: 7] に示す。MK-3102の全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）及び C_{max} に性差（2倍を超える）はなかった。

表 2.6.6: 7　　ラットの 6 ヵ月間毒性試験における MK-3102 の TK パラメータ：試験 13 週

Dose (mg/kg/day)[a]	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
2	Female	135 ± 3.90	10.3 ± 0.290	2.0 ± NC
	Male	109 ± 6.79	9.86 ± 0.745	2.0 ± NC
	All	122 ± 5.65	10.1 ± 0.378	2.0 ± NC
10	Female	525 ± 13.4	49.5 ± 2.44	1.0 ± NC
	Male	543 ± 22.9	50.6 ± 1.12	0.50 ± NC
	All	534 ± 15.1	45.4 ± 2.22	1.0 ± NC
100	Female	4160 ± 143	287 ± 15.2	1.0 ± NC
	Male	3130 ± 279	210 ± 26.5	0.50 ± NC
	All	3650 ± 227	247 ± 21.4	1.0 ± NC

Data are represented as the mean ± standard error
NC = Not Calculated
[a]: MK-3102 concentrations in plasma from all control group animals at 2 hours postdose were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.0256 μM).

[2.6.7.7C 項] Six-Month Oral Toxicity Study in Rats. TT #[redacted]-1006

以上、一般状態変化（投与後の流涎のみ）、血液及び尿検査値の変化、並びに臓器重量変化に基づき、無影響量は10 mg/kg/日であった。これらの変化は毒性学的に意義が低いと考えられたことから、無毒性量は100 mg/kg/日であった。

2.6.6.3.7　イヌの14日間経口投与毒性試験（TT #[redacted]-1080）

評価資料 [資料4.2.3.2: TT[redacted]1080]

MK-3102を5 mg/kg/日の用量で1日1回、ビーグル（雌雄各2匹）に14日間経口投与して、毒性及び TK を検討した [2.6.7.7D 項]。

本試験において、投与に関連する生前検査での変化や病理学的変化は認められなかった。

試験1及び14日における、MK-3102の TK パラメータを、それぞれ [表2.6.6: 8] [表2.6.6: 9] に示す。

表 2.6.6: 8　イヌの 14 日間毒性試験における MK-3102 の TK パラメータ：試験 1 日

Dose (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
5	Female	137 ± ID	10.1 ± ID	1.5 ± ID
	Male	120 ± ID	9.84 ± ID	1.5 ± ID
	All	128 ± 16.3	9.97 ± 0.425	1.5 ± 0.29
Data are represented as the mean ± standard error ID = Insufficient Data				

[2.6.7.7D 項] Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Dogs. TT #[redacted]-1080

表 2.6.6: 9　イヌの 14 日間毒性試験における MK-3102 の TK パラメータ：試験 14 日

Dose (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
5	Female	169 ± ID	16.8 ± ID	1.0 ± ID
	Male	239 ± ID	15.4 ± ID	4.5 ± ID
	All	204 ± 60.6	16.1 ± 2.20	2.8 ± 1.8
Data are represented as the mean ± standard error ID = Insufficient Data				

[2.6.7.7D 項] Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Dogs. TT #[redacted]-1080

以上、投与に関連した変化が認められなかったことから、無毒性量は5 mg/kg/日であった。

2.6.6.3.8　イヌの3ヵ月間経口投与毒性試験（TT #[redacted]-6015）

評価資料 [資料4.2.3.2: TT[redacted]6015]

MK-3102を0、2、10、又は75 mg/kg/日の用量で1日1回、ビーグル（各群雌雄各3匹）に3ヵ月間経口投与して、毒性及び TK を検討した [2.6.7.7E 項]。対照群には媒体（0.5% MC）のみを投与した。

投与に関連した死亡は認められなかった。また、いずれの投薬群においても一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図に投与に関連する変化は認められなかった。投与に関連した生前検査の変化として、75 mg/kg/日群の雌に赤血球パラメータ（赤血球、ヘモグロビン及びヘマトク

リット）のごく軽度な減少、同群の雄に血液尿素窒素のごく軽度な増加が試験12週のみにみられた。

投与に関連した病理学的変化は、75 mg/kg/日群の肝重量のごく軽度増加のみに限られた。この肝重量の増加は、この重量の変動が小さいこと、AST 又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）に変化がないこと、また肝組織においても病理組織学的変化がみられなかったことから、毒性学的な意義は低いと考えられた。

試験1日及び13週における、MK-3102の TK パラメータを、それぞれ [表2.6.6: 10] [表2.6.6: 11] に示す。

表 2.6.6: 10　イヌの 3 ヵ月間毒性試験における MK-3102 の TK パラメータ：試験 1 日

Dose (mg/kg/day)[a]	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
2	Female	52.6 ± 5.63	5.98 ± 0.542	0.83 ± 0.17
	Male	58.1 ± 5.16	7.00 ± 0.610	1.3 ± 0.33
	All	55.4 ± 3.62	6.49 ± 0.430	1.1 ± 0.20
10	Female	253 ± 12.5	40.1 ± 1.37	0.83 ± 0.17
	Male	244 ± 12.9	33.0 ± 5.39	1.3 ± 0.33
	All	249 ± 8.25	36.5 ± 2.94	1.1 ± 0.20
75	Female	1930 ± 66.4	200 ± 5.94	1.3 ± 0.33
	Male	1450 ± 68.0	189 ± 4.32	1.7 ± 0.33
	All	1690 ± 116	195 ± 4.07	1.5 ± 0.22

Data are represented as the mean ± standard error
[a]: MK-3102 concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation.

[2.6.7.7E 項] Three-Month Oral Toxicity Study in Dogs. TT #[redacted]-6015

表 2.6.6: 11　イヌの 3 ヵ月間毒性試験における MK-3102 の TK パラメータ：試験 13 週

Dose (mg/kg/day)[a]	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
2	Female	47.5 ± 4.11	7.12 ± 0.868	0.67 ± 0.17
	Male	60.8 ± 1.99	6.64 ± 0.113	1.5 ± 0.50
	All	54.1 ± 3.60	6.88 ± 0.406	1.1 ± 0.30
10	Female	294 ± 23.7	40.5 ± 2.63	1.0 ± 0.0
	Male	306 ± 25.0	33.9 ± 6.38	1.7 ± 0.33
	All	300 ± 15.6	37.2 ± 3.42	1.3 ± 0.21
75	Female	1700 ± 157	145 ± 5.32	1.0 ± 0.0
	Male	1960 ± 150	177 ± 11.1	1.2 ± 0.44
	All	1830 ± 114	161 ± 8.93	1.1 ± 0.20

Data are represented as the mean ± standard error
[a]: MK-3102 concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation.

[2.6.7.7E 項] Three-Month Oral Toxicity Study in Dogs. TT #[redacted]-6015

以上、これらの変化から、無影響量は10 mg/kg/日であった。75 mg/kg/日群でみられた変化は、毒性学的に意義が低いと考えられたことから、無毒性量は75 mg/kg/日であった。

2.6.6.3.9　イヌの9ヵ月間経口投与毒性試験（TT #[redacted]-1007）

評価資料 [資料4.2.3.2: TT[redacted]1007]

MK-3102を0、2、10、又は75 mg/kg/日の用量で1日1回、ビーグル（各群雌雄各4匹）に9ヵ月間経口投与（容量は5 mL/kg）して、毒性及びTKを検討した [2.6.7.7F 項]。対照群には媒体（0.5% MC）のみを投与した。

投与に関連した死亡は認められなかった。また、一般状態、摂餌量、臨床検査、眼科学的検査、及び心電図に投与に関連する変化は認められなかった。投与に関連した生前検査の変化として、75 mg/kg/日群の雄のみに体重増加量の減少（試験終了時1.0 kgの体重増加量に対して、対照群の雄では3.0 kgの増加であった）がみられた。

投与に関連した剖検所見は認められなかったが、臓器重量変化として、75 mg/kg/日のみに肝重量の増加がみられ［体重比では対照群に比べ37%の増加（統計学的に有意）、脳重量比では対照群に比べ24.5%の増加］、この増加は雄に比べ雌で明瞭であった。この肝重量の増加は、関連する肝組織の病理組織学的変化がみられなかったこと、投与に関連するASTまたはALTに変化がないことから、毒性学的な意義は低いと考えられた。

投与に関連した病理組織学的変化として、75 mg/kg/日群の雌2例及び雄4例の胃底部にごく軽度から軽度の腺上皮の変性、及びごく軽度から中等度の腺粘膜の慢性炎症がみられた。この胃底部粘膜にみられた慢性炎症は、主細胞及び壁細胞数の減少を伴った主に胃底部粘膜の深部への単核細胞の浸潤によって特徴付けられた。その結果、粘膜において相対的に線維性結合組織の増加がみられた。細胞浸潤は高頻度で粘膜固有層の表層部に広がっていた。腺上皮の変性は、胃底腺の深部の菲薄化した腺上皮によって特徴付けられ、濃染した好酸性細胞質及び核崩壊の残屑を認める細胞を時に伴っていた。表面の粘膜では顕著でなかった。粘液頸細胞領域は明瞭になり、粘膜の深部に拡大していることは再生像を示唆している。

試験1日及び13週における、MK-3102のTKパラメータを、それぞれ [表2.6.6: 12] [表2.6.6: 13] に示す。

表 2.6.6: 12　イヌの 9 ヵ月間毒性試験における MK-3102 の TK パラメータ：試験 1 日

Dose (mg/kg/day)[a]	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
2	Female	52.8 ± 7.92	4.29 ± 0.558	1.0 ± 0.0
	Male	54.1 ± 5.28	5.37 ± 0.385	1.0 ± 0.0
	All	53.5 ± 4.41	4.83 ± 0.374	1.0 ± 0.0
10	Female	307 ± 13.8	26.2 ± 2.59	1.6 ± 0.80
	Male	225 ± 16.5	23.5 ± 2.90	1.0 ± 0.0
	All	266 ± 18.4	24.8 ± 1.87	1.3 ± 0.39
75	Female	1650 ± 180	141 ± 17.1	1.5 ± 0.29
	Male	2070 ± 182	163 ± 20.9	1.8 ± 0.25
	All	1860 ± 143	152 ± 13.2	1.6 ± 0.18

Data are represented as the mean ± standard error
[a]: MK-3102 concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.025 μM).

[2.6.7.7F 項] Nine-Month Oral Toxicity Study in Dogs. TT #[redacted]-1007

表 2.6.6: 13　イヌの 9 ヵ月間毒性試験における MK-3102 の TK パラメータ：試験 13 週

Dose (mg/kg/day)[a]	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
2	Female	69.9 ± 9.76	5.55 ± 0.983	2.7 ± 0.67
	Male	108 ± 14.3	7.97 ± 1.22	1.3 ± 0.43
	All	91.5 ± 11.4	6.93 ± 0.896	1.9 ± 0.45
10	Female	373 ± 21.2	29.4 ± 2.91	1.0 ± 0.35
	Male	543 ± 70.0	41.3 ± 3.18	1.4 ± 0.38
	All	458 ± 46.7	35.3 ± 3.01	1.2 ± 0.25
75	Female	2360 ± 175	175 ± 13.5	1.0 ± 0.0
	Male	2820 ± 300	204 ± 18.5	2.5 ± 0.50
	All	2590 ± 183	190 ± 11.9	1.8 ± 0.37

Data are represented as the mean ± standard error
[a]: MK-3102 concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.026 μM).

[2.6.7.7F 項] Nine-Month Oral Toxicity Study in Dogs. TT #[redacted]-1007

MK-3102の全身曝露量に性差はなかった。試験1日及び13週の AUC 及び C_{max} は、全ての用量でほぼ用量比例的に増加した。また、試験1日と試験13週間での AUC 及び C_{max} は、試験13週でわずかに高値を示したが、いずれの用量でもほとんど違い（2倍を超える）はなかった。

以上、75 mg/kg/日群に認められた体重増加量の減少、肝重量の増加及び胃の病理組織学的な変化から、無影響量及び無毒性量は共に10 mg/kg/日であった。

2.6.6.3.10 サルの経口投与忍容性試験（TT #[redacted]-6006）

参考資料 [資料4.2.3.2: TT[redacted]6006]

3ヵ月間反復投与毒性試験の用量設定のために、MK-3102を1日1回、経鼻胃内投与によりサルに休薬期間を設けずに3用量を漸増投与して、毒性及び TK を検討した [2.6.7.6 項]。

MK-3102を3、又は30 mg/kg/日（各々3日間連続）の用量を投与し、さらに300 mg/kg/日（2日間連続）の用量をカニクイザル2匹（雌雄各1匹）に投与した。なお、媒体には0.5% MC を用いた。毒性を死亡率、一般状態観察、体重及び摂餌量測定、血清生化学検査、並びに病理学的検査（剖検で変化がみられた組織のみ）により検討した。また、血漿中の MK-3102濃度についても検討した。

投与に関連した生前検査の変化として、300 mg/kg/日の2回目投与後の雌に早期安楽殺例がみられ、300 mg/kg/日を投与した2例に一般状態変化（傾眠、活動性低下、脱力、及び歩行失調）、30 mg/kg/日を投与した2例及び300 mg/kg/日を投与し生存した雄1例に総タンパク、アルブミン、グロブリン、及びカルシウムのごく軽度な減少がみられた。

投与に関連した剖検所見は認められなかった。生前検査変化の結果から、300 mg/kg/日は最大耐量を超え、30 mg/kg/日の忍容性は良好であった。

MK-3102の TK パラメータを [表2.6.6: 14] に示す。

表 2.6.6: 14　サルの経口投与忍容性試験における MK-3102 の TK パラメータ

	Female # 09-0055		
MK-3102 (mg/kg/day)	3	30	300
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	52.5	813	6170[a]
C_{max} (μM)	4.44	53.9	331
T_{max} (hr)	1.0	1.0	1.0
	Male # 09-0058		
MK-3102 (mg/kg/day)	3	30	300
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	39.8	580	4350
C_{max} (μM)	4.37	54.1	232
T_{max} (hr)	0.5	1.0	4.0
[a]: Predose concentration used for the 24-hour concentration.			

[2.6.7.6 項] Exploratory Oral Rising-Dose Tolerability Study in Cynomolgus Monkeys. TT #[redacted]-6006

2.6.6.3.11　サルの3ヵ月間経口投与毒性試験（TT #[redacted]-6010）

評価資料 [資料4.2.3.2: TT[redacted]6010]

MK-3102を0、1、3、又は9 mg/kg/日の用量で1日1回、カニクイザル（各群雌雄各3匹）に3ヵ月間経鼻胃内投与して、毒性及び TK を検討した [2.6.7.7G 項]。対照群には媒体（0.5% MC）のみを投与した。

毒性は死亡率、一般状態観察、体重及び摂餌量測定、心電図、眼科学的検査、臨床検査並びに

病理学的検査により評価した。また、血漿中の MK-3102濃度を投薬群及び対照群で検討した。

生前検査及び病理学的検査に、投与に関連した変化は認められなかった。

試験1日及び13週における、MK-3102の TK パラメータを、それぞれ [表2.6.6: 15] [表2.6.6: 16] に示す。

表 2.6.6: 15　サルの 3 ヵ月間毒性試験における MK-3102 の TK パラメータ：試験 1 日

Dose (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
1	Female	7.59 ± 0.292	0.759 ± 0.0821	1.5 ± 0.50
	Male	7.15 ± 0.252	0.657 ± 0.0402	1.5 ± 0.50
	All	7.37 ± 0.198	0.708 ± 0.0468	1.5 ± 0.32
3	Female	18.9 ± 0.901	1.85 ± 0.314	2.0 ± 1.0
	Male	26.5 ± 1.00	1.94 ± 0.260	2.7 ± 0.67
	All	22.7 ± 1.82	1.89 ± 0.183	2.3 ± 0.56
9	Female	67.1 ± 11.8	7.15 ± 1.59	1.3 ± 0.33
	Male	88.1 ± 6.12	6.72 ± 1.25	2.0 ± 1.0
	All	77.6 ± 7.59	6.94 ± 0.911	1.7 ± 0.49
Data are represented as the mean ± standard error MK 3102 concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation of the bioanalytical method.				

[2.6.7.7G 項] Three-Month Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys. TT #[redacted]-6010

表 2.6.6: 16　サルの 3 ヵ月間毒性試験における MK-3102 の TK パラメータ：試験 13 週

Dose (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
1	Female	21.2 ± 1.55	1.61 ± 0.221	1.2 ± 0.44
	Male	17.8 ± 0.929	1.43 ± 0.206	1.5 ± 0.50
	All	19.5 ± 1.11	1.52 ± 0.141	1.3 ± 0.31
3	Female	54.3 ± 3.54	4.15 ± 0.272	1.5 ± 0.50
	Male	63.6 ± 2.31	4.03 ± 0.406	2.7 ± 0.67
	All	58.9 ± 2.81	4.09 ± 0.220	2.1 ± 0.45
9	Female	156 ± 12.2	12.6 ± 0.772	1.3 ± 0.33
	Male	161 ± 21.9	11.4 ± 2.29	2.0 ± 0.0
	All	158 ± 11.3	12.0 ± 1.11	1.7 ± 0.21
Data are represented as the mean ± standard error MK 3102 concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation of the bioanalytical method.				

[2.6.7.7G 項] Three-Month Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys. TT #[redacted]-6010

以上、これらの変化から、無影響量及び無毒性量は共に9 mg/kg/日であった。

2.6.6.4　遺伝毒性試験

標準的な組み合わせの in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰突然変異試験、染色体異常試験、及び小核試験）を実施した結果、MK-3102に遺伝毒性は認められなかった。

2.6.6.4.1　In vitro 試験

2.6.6.4.1.1　細菌を用いた復帰突然変異試験（TT #[redacted]-8039）

評価資料 [資料4.2.3.3.1: TT[redacted]8039]

ネズミチフス菌（TA1535、TA97a、TA98及び TA100）及び大腸菌（WP2 uvrA pKM101）を用いた復帰突然変異試験により、MK-3102の変異原性を検討した [2.6.7.8A 項]。本試験では、ヒスチジン要求性ネズミチフス菌試験株のヒスチジン非要求性への復帰、またトリプトファン要求性大腸菌試験株のトリプトファン非要求性へと復帰した変異株数を計測した。MK-3102をフェノバルビタール及びβ-ナフトフラボンで酵素誘導したラット肝臓の代謝活性化系（S-9）の存在下及び非存在下で試験を実施した。また各菌株共に S-9の存在下又は非存在下で各3枚のプレートを用いた。

MK-3102を100、300、1000、3000、又は5000 μg/プレート（ジメチルスルホキシド:DMSO に溶解）の用量で、S-9の存在下及び非存在下の条件で検討した。

その結果、MK-3102はいずれの菌株においても、陰性対照と比べ復帰突然変異コロニー数が2倍又はそれ以上に増加することはなかった。陽性対照の既知変異原物質では、S-9の存在/非存在及び菌株に依存して復帰変異株の増加がみられた。また、すべての濃度において、プレート上に析出物は認められず、背景の菌の生育の抑制や復帰変異コロニー数の減少もみられなかった。

以上、復帰突然変異試験の結果、MK-3102に変異原性は認めらなかった。

2.6.6.4.1.2　細菌を用いた復帰突然変異試験（TT #[redacted]-9022）

評価資料 [資料4.2.3.3.1: TT[redacted]9022]

本試験では、MK-3102の変異原性を検討し、上述の変異原性試験（GLP 試験）結果の再現性を確認した [2.6.7.8B 項]。

ネズミチフス菌（TA1535、TA1537、TA98及び TA100）及び大腸菌（WP2 uvrA）を用い、MK-3102を最大5000 μg/プレート（本アッセイ系での標準上限濃度）の用量で、S-9の存在下及び非存在下に復帰突然変異試験を実施した。

同時に陽性対照の変異原性物質を用いて細菌を培養した結果、これら陽性対照物質に対する試験株の反応により、試験系の感度と S-9の活性が確認された。

本復帰突然変異試験の結果でも、MK-3102に変異原性は認めらなかった。

2.6.6.4.1.3　チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験（TT #[redacted]-8661、TT #[redacted]-8663）

評価資料 [資料4.2.3.3.1: TT[redacted]8661]

CHO 細胞（WBL サブクローン）を用いて MK-3102の染色体異常誘発性を検討した [2.6.7.8C 項]。

MK-3102は、媒体（DMSO）に溶解し、培地を用いて100倍希釈した。試験は、β-ナフトフラボン及びフェノバルビタールで酵素誘導したラットの S-9の存在下及び非存在下で実施した。染色体異常試験の用量を設定するために用量設定試験を実施した。細胞毒性を細胞増殖又は単層細胞コンフルエントの抑制で評価した。用量設定及び染色体異常試験では、S-9の存在下及び非存在下で3時間、さらに継続して S-9非存在下で20時間処置する、2種の処置時間で実施した。同時に媒体対照として DMSO を用い、また陽性対照として S-9存在下ではシクロホスファミド、S-9の非存在下ではマイトマイシン C を用いた。処置開始後約20時間（正常な細胞周期の約1.5倍）に細胞を固定して染色体異常を解析した。

用量設定試験（TT #[redacted]-8661）で析出物の沈殿及び明らかな細胞増殖抑制がみられたため、染色体異常試験は細胞毒性及び培養液中に溶解可能な最大量に基づいて設定した。

染色体異常試験（TT #[redacted]-8663）で、染色体異常を評価する MK-3102の最高用量は、陰性対照に比べ細胞増殖抑制が50%を大きく超えない用量を選択した。評価した MK-3102の用量は、S-9存在下で3.00、4.00及び5.00 mM、並びに S-9非存在下で3.00、4.00及び5.50 mM（3時間処置）、又は0.50、1.00及び1.50 mM（20時間処置）であった。染色体異常を評価した最高用量での細胞増殖は、媒体対照のそれぞれ45%、44%及び54%であった。3時間後の S-9非存在下の5.50 mM の用量では、薬物の析出物がみられた。最高用量よりわずかに高い用量では、過度の細胞毒性がみられた（3時間後の S-9存在下及び20時間後の S-9非存在下）。

陽性対照の高用量では、媒体対照に比べ染色体異常に有意な増加がみられた。分裂中期細胞中の、核内倍加及び倍数体の軽度増加がみられたが、これは対照群をわずかに上回ったものであり、また試験施設での背景データの範囲内であった。この現象は自然発生的に生じることが知られており、細胞周期の変動により生じうる。本 CHO 細胞を用いた染色体異常試験において、構造的染色体異常の増加がみられなかったことから、MK-3102は陰性であった。

2.6.6.4.2　In vivo 試験

2.6.6.4.2.1　ラット小核試験（TT #[redacted]-8730）

評価資料 [資料4.2.3.3.2: TT[redacted]8730]

MK-3102を投与した雌雄ラットの反復投与毒性試験（TT #[redacted]-1081）[2.6.7.7A 項] から得た骨髄細胞を用いて多染性赤血球おける小核の誘発能を検討した [2.6.7.9 項]。

MK-3102を0、2、10、又は500 mg/kg/日の用量で、Crl:CD(SD)雌雄ラット（約8週齢）に経口投与した。また、対照群には媒体（0.5% MC）のみを投与した。毒性及び TK の結果は当該試験（TT #[redacted]-1081）の報告書に記載した [資料4.2.3.2: TT[redacted]1081]。

ラットは最終投与の翌日に安楽殺し、骨髄細胞を採材した。細胞をスライドに塗抹した後、アクリジンオレンジで染色した。別途マイトマイシン C を投与した雄ラットの骨髄標本のスライドを、コード化したスライドの中に含めた。一匹当たり2000個の多染性赤血球に対する小核を持った多染性赤血球数について、対照群では雌雄各10匹、陽性対照の低及び高用量群では雄各4匹、MK-3102では各群雌雄各5匹についてコード化したスライドを用いて計数した。また、赤血球1000個当たりの多染性赤血球及び成熟正染性赤血球数の頻度についても記録した。

2、10又は500 mg/kg/日を投与したラットの骨髄で検討した結果、小核誘発能は陰性であった。各 MK-3102投与群における小核を持った多染性赤血球の頻度は、媒体対照の背景データの範囲内（0.6～3.4）であった。また、骨髄中の多染性赤血球の割合にも影響はみられなかった。

2.6.6.5　がん原性試験

2.6.6.5.1　長期試験

2.6.6.5.1.1　マウスの2年間がん原性試験（TT #[redacted]-1002）

評価資料 [資料4.2.3.4.1: TT[redacted]1002]

MK-3102を1、5又は20 mg/kg/日の用量で1日1回、CRL:CD1(ICR)マウス（各群雌雄各50匹）に約2年間経口投与し、発がん性を検討した [2.6.7.10A 項]。2群（各群雌雄各50匹）からなる対照群には媒体（0.5% MC）のみを投与した。また、本試験の TK 群（各群雌雄各6匹）においても MK-3102を1、5又は20 mg/kg/日の用量を、又は対照群には媒体（0.5% MC）のみを投与した。

投与に関連した死亡、又は対照群と投薬群間で統計学的に有意な死亡率の差はみられなかった。また、一般状態又は体重に投与に関連した変化はみられなかった。剖検又は病理組織学的に投与に関連した腫瘍又は非腫瘍性病変はみられなかった。さらに、雌雄マウスの腫瘍発生率には、検定の多重性調整では統計学的に有意な増加傾向も認められなかった。

試験5及び27週における血漿中 MK-3102濃度を [表2.6.6: 17] [表2.6.6: 18] に示す。なお、MK-3102の曝露量に性差がなかったため、表中の曝露量は雌雄合算で示した。

表 2.6.6: 17　マウスのがん原性試験における血漿中 MK-3102 濃度（μM）: 試験 5 週

Dose (mg/kg/day)	Time (hr)	
	1	24
Vehicle	0.00 ± 0.00	NC
1	1.92 ± 0.207	0.0824 ± 0.0126
5	9.92 ± 0.882	0.384 ± 0.0741
20	32.7 ± 3.42	1.42 ± 0.446
Data are represented as the mean ± standard error NC = Not Calculated Omarigliptin concentrations from all control group animals at 1 hour postdose were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.026 μM) of the bioanalytical method.		

[2.6.7.10A 項] Two-Year-Oral Carcinogenicity Study in Mice. TT #[redacted]-1002

表 2.6.6: 18　マウスのがん原性試験における血漿中 MK-3102 濃度（μM）: 試験 27 週

Dose (mg/kg/day)	Time (hr)	
	1	24
Vehicle	0.00 ± 0.00	NC
1	1.94 ± 0.132	0.0972 ± 0.0229
5	10.2 ± 0.569	0.683 ± 0.236
20	39.1 ± 2.30	2.54 ± 0.510
Data are represented as the mean ± standard error NC = Not Calculated Omarigliptin concentrations from all control group animals at 1 hour postdose were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.026 μM) of the bioanalytical method.		

[2.6.7.10A 項] Two-Year-Oral Carcinogenicity Study in Mice. TT #[redacted]-1002

投与1及び24時間後の血漿中 MK-3102濃度は用量比例的に増加し、その濃度は試験5週と27週で同程度であった。また、これらの血漿中濃度は、先に実施した CD1マウス1ヵ月間経口投与 TK 試験（TT #[redacted]-6037及び TT #[redacted]-1061）[2.6.7.6 項] での値と同程度であった。すなわち、1、5、10、及び30 mg/kg/日の投与後1時間の血漿中濃度は、それぞれ1.95、9.65、22.5及び68.0 μM の濃度であった。同試験における $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、1及び5 mg/kg/日でそれぞれ14.6及び67.9 μM·hr であった。なお、20 mg/kg/日の推定 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は337 μM·hr と見積もられた（これは TT #[redacted]-6037試験の10及び30 mg/kg/日で得られた $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、それぞれ182及び492 μM·hr に基づいて推定した）。

2.6.6.5.1.2　ラットの2年間がん原性試験（TT #[redacted]-1166）

評価資料 [資料4.2.3.4.1: TT[redacted]1166]

MK-3102を1、5、又は20 mg/kg/日の用量で1日1回、Crl:CD(SD)ラット（各群雌雄各50匹）に約2年間経口投与して、発がん性及び TK を検討した [2.6.7.10B 項]。2群（各群雌雄各50匹）からなる対照群には媒体（0.5% MC）のみを投与した。また、本試験の TK 群（各群雌雄各4匹）においても MK-3102を1、5又は20 mg/kg/日の用量を、又は対照群（1群のみ）には媒体（0.5% MC）のみを投与した。投与容量は全て5 mL/kg とした。

投与に関連した死亡数の増加は雌雄共になく、一般状態又は体重にも投与に関連した変化はみ

られなかった。また、投与に関連した非腫瘍性病変はみられなかった。

検定の多重性調整前では、雄の甲状腺の傍濾胞細胞腺腫の発生率の統計学的に有意な増加傾向が20 mg/kg/日の用量までみられた（P＝0.027）。しかしながら、多重性調整を行った後の増加傾向は統計学的に有意ではなかった（P＝0.280、調整 P 値）。甲状腺の傍濾胞細胞腺腫の発生率は、同時対照群と比較して増加（対照群1：6%、対照群2：8%、1 mg/kg/日：16%、5 mg/kg/日：12%、20 mg/kg/日：18%）していたが、対照群の背景データの範囲内（0～24%）であった。また、本試験において、雌雄ラットとも、その他の腫瘍発生率に統計的に有意な増加又は減少傾向（P≤0.05）はみられなかった。

試験27週における血漿中 MK-3102濃度を [表2.6.6: 19] に示す。なお、MK-3102の曝露量に性差はなかったため、表中の曝露量は雌雄合算で示した。

表 2.6.6: 19　ラットのがん原性試験における血漿中 MK-3102 濃度（μM）：試験 27 週

Dose (mg/kg/day)	Time (hr)	
	2	24
1	5.36 ± 0.464	1.62 ± 0.198
5	26.8 ± 2.02	7.48 ± 0.770
20	116 ± 10.7	26.7 ± 2.83
Data are represented as the mean ± standard error Omarigliptin concentrations from all control group animals at 2 hours postdose were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.026 μM) of the bioanalytical method.		

[2.6.7.10B 項] Two-Year Oral Carcinogenicity Study in Rats with Six-Month Toxicokinetic Evaluation. TT #[redacted]-1166

これらの血漿中濃度は、ラット6ヵ月間毒性試験（TT #[redacted]-1006）の試験13週で測定した結果と同程度であった。すなわち、同試験での2時間後の血漿中濃度は、2及び10 mg/kg/日でそれぞれ10.1及び43.7 μM であった。ラット6ヵ月間毒性試験の結果を基に、1、5及び20 mg/kg/日の推定 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$（雌雄合算）は、それぞれ61、267及び1068 μM·hr と見積もられた（これは TT #[redacted]-1006試験の2、10及び100 mg/kg/日で得られた $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、それぞれ122、534及び3650 μM·hr に基づいて推定した）。

以上、雄では検定の多重性調整前に、甲状腺の傍濾胞細胞腺腫の発生率の統計学的に有意な増加傾向が20 mg/kg/日までみられた（P＝0.027）。しかしながら、多重性調整を行った後の増加傾向は統計学的に有意でなかった（P＝0.280、調整 P 値）。甲状腺の傍濾胞細胞腺腫の発生率は同時対照群と比較して増加したが、その発生率は対照群の背景データの範囲内（0～24%）であった。

2.6.6.5.2　短期から中期試験

MK-3102の短期又は中期がん原性試験は実施していない。

2.6.6.5.3　その他の試験

長期のがん原性試験ではヒトでの発がんリスクを示唆するような MK-3102投与による腫瘍性病変はみられなかったことから、その他の試験は実施しなかった。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.6.6.1.1　ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（TT #[redacted]-7400）

評価資料 [資料4.2.3.5.1: TT[redacted]7400]

MK-3102を雌雄ラットの交配前15日間、交配期間中、並びに雌には妊娠7日まで、雄には計画解剖前日まで（計約6週間）1日1回経口投与し、受胎能及び初期胚発生に及ぼす影響を検討した[2.6.7.12 項]。

MK-3102を0、2、10又は100 mg/kg/日（各群雌雄各20匹）の用量で、Crl:CD(SD)ラットに経口投与した（容量は5 mL/kg）。対照群には媒体（0.5% MC）のみを投与した。また無処置群（雌雄各20匹）を設け、それぞれ高用量群の雌雄動物と交配させた。

雌雄親動物の毒性評価として、死亡率、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定（雌のみ）、並びに胸部及び腹部の剖検を実施した。さらに雄では、精巣重量測定、精子数及び精子運動能を調べた。生殖行動及び受胎能を評価するため、15日間の投与後に雌と雄を1対1で交配を開始した（交配期間は最長16日間）。高用量群の雄は無処置群の雌と、高用量群の雌は無処置群の雄と交配させ、低及び中用量群並びに対照群はそれぞれ群内で兄妹交配とならないように交配させた。交尾を確認した雌は、すべて妊娠15～17日に安楽殺した後、胚／胎児の生死を観察し、黄体数を計数した。

試験期間を通していずれの投薬群においても、投与に関連した死亡及び一般状態の変化、並びに雌雄の剖検所見はみられなかった。

投与に関連した体重増加量の減少が、100 mg.kg/日群の雌で交配前（交配前1～15日の対照群と比較して37%減少）及び妊娠期間中（妊娠0～8日の対照群と比較して14%減少）にみられた。しかしながら、投与を実施していない妊娠8～15日の体重増加量は対照群と同等であった。また、10及び100 mg/kg/日群の雄で、一過性の体重増加量の減少が交配前にみられた（試験1～3週の対照群と比較して17%減少）が、それ以降（試験3～7週）の体重増加量は対照群と同等であった。投与に関連した摂餌量の減少が、100 mg/kg/日群の雌で交配前（交配前5及び12日の対照群と比較して、それぞれ15%及び10%減少）及び交配後（妊娠5日の対照群と比較して8%減少）にみられた。しかしながら、妊娠12日の摂餌量は対照群と同等であった。

生殖行動、受胎能、帝王切開時のパラメータ、精巣重量、精子数及び精子運動能に変化は認められなかった。

以上、受胎能に関する無影響量及び無毒性量は、雌雄ラットで共に100 mg/kg/日であった。一過性の体重増加量の減少から、一般毒性に関する無影響量は、雌ラットで10 mg/kg/日、雄で2 mg/kg/日であったが、無毒性量は、雌ラットで10 mg/kg/日、雄ラットで100 mg/kg/日であった。また、初期胚発生に関する無毒性量は、100 mg/kg/日であった。

2.6.6.6.2　胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1　ラットの発生毒性用量設定試験（TT #[redacted]-7005）

参考資料 [資料4.2.3.5.2: TT[redacted]7005]

ラット発生毒性試験の用量設定のために、MK-3102を Crl:CD(SD) 妊娠ラットに経口投与し、胚・胎児発生毒性を検討した [2.6.7.11 項]。妊娠動物（各群雌6匹）の妊娠6～20日に MK-3102を0、2、10、100又は500 mg/kg/日の用量で経口投与した。対照群には媒体（0.5%MC）のみを投与した。

母動物毒性の評価として、死亡率、一般状態観察、体重及び摂餌量測定を実施した。また、妊娠21日に生存した全ての母動物を安楽殺し、子宮内容物を観察した後、黄体数の計数及び胎盤の形態を検査した。発生毒性の評価として、胚／胎児の死亡率、胎児体重測定、性比、胎児の外形検査を実施した。

500 mg/kg/日群では、体重及び摂餌量の減少による過度の母動物毒性がみられたため、妊娠15日に同群の全例を安楽殺した。その他の動物は、試験期間を通して死亡はみられなかった。

母動物では、500 mg/kg/日の1例に一般状態の変化として、尿による被毛の汚れ及び流涎が2日以上みられた。母動物の体重減少が、500 mg/kg/日群で妊娠6～10日（対照群の20g 増加に対して15g 減少）にみられた。100 mg/kg/日群では妊娠6～10日に一過性の母動物体重増加量の減少（対照群に比べ60%減少）がみられたが、それ以降の体重増加は対照群と同等であった。摂餌量の減少が、500 mg/kg/日群で妊娠8及び14日（対照群と比較してそれぞれ40%及び38%減少）に、100 mg/kg/日群で妊娠8日（対照群と比較して14%減少）にみられた。100 mg/kg/日群では、妊娠6日から補正した妊娠21日（妊娠21日の母動物体重は全胎児体重を引いて補正）までの母動物体重増加量の減少（対照群と比較して13%の減少）がみられた。2及び10 mg/kg/日群では、投与に関連した一般状態、母動物体重増加量及び摂餌量に変化はみられなかった。

胎児では、100 mg/kg/日群で胎児体重の軽度な減少がみられた（対照群に比べ雌6%、雄8%の減少）。これ以外、投与に関連した胎児体重又は胚／胎児生存率に変化はみられなかった。また、胎児の外形及び胎盤の形態にも変化はみられなかった。

以上、これらの結果に基づいて、ラット発生毒性試験の用量を2、10及び100 mg/kg/日とした。

2.6.6.6.2.2　ラットの発生毒性試験（TT #[redacted]-7000）

評価資料 [資料4.2.3.5.2: TT[redacted]7000]

MK-3102を妊娠6～20日のラットに経口投与し、胚・胎児発生毒性を評価し、妊娠15日にMK-3102の TK プロファイルを検討した [2.6.7.13A 項]。

交尾を確認した日を妊娠0日とし、Crl:CD(SD) 妊娠ラット（各投薬群各雌28匹、対照群雌24匹）に MK-3102を0、2、10、又は100 mg/kg/日の用量で経口投与した（容量は5 mL/kg）。対照群には媒体（0.5%MC）のみを投与した。

母動物毒性の評価として、死亡率、一般状態観察、体重及び摂餌量測定、並びに剖検を実施した。妊娠15日の投薬群及び対照群の動物から非絶食下で採血し、血漿中の MK-3102濃度を測定した。なお、これらの動物は最終採血後に安楽殺した。また、妊娠21日に全例（各群20匹）を安楽殺し、子宮内容物を検査した後、黄体数の計数及び胎盤の形態検査を実施した。発生毒性の評価として、胚／胎児の死亡率、胎児体重測定、性比、外形、内臓、頭部及び骨格（アリザリンレッド染色及び micro-CT）検査を実施した。

いずれの投与群においても投与に関連した死亡は認められなかった。

母動物では、100 mg/kg/日群に妊娠6～8日（対照群の12.1g 増加に対して7.85g 減少）のみに一過性の母動物の体重減少がみられ、これに関連した一過性の摂餌量の減少が妊娠8日（対照群と比較して40%減少）にみられた。2及び10 mg/kg/日群では、投与に関連した母動物への影響はみられなかった。

胎児では、100 mg/kg/日群で胎児体重の減少（対照群と比較して11%減少）、並びにアリザリンレッド染色標本による過剰肋骨を有する胎児数の軽度増加（対照群の11例に対し20例）、及び仙尾椎の骨化数の減少（対照群に比較して、アリザリンレッド染色標本で6%減少、micro-CT で8%減少）がみられた。しかしながら、2及び10 mg/kg/日群では、投与に関連した胎児の発生毒性は認められなかった。

妊娠15日における、MK-3102の TK パラメータを [表2.6.6: 20] に示す。

表 2.6.6: 20　ラットの発生毒性試験における MK-3102 の TK パラメータ：妊娠 15 日

	Females		
MK-3102 (mg/kg/day)[a]	2	10	100
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	50.0 ±7.66	279 ±15.5	2120 ±203
C_{max} (μM)	4.01 ±0.999	22.9 ±2.21	155 ±21.8
T_{max} (hr)	1.0 ±NC	1.0 ±NC	2.0 ±NC

Data are represented as the mean ± standard error
[a]: MK-3102 concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation at 2 hours postdose.
NC = Not calculated.

[2.6.7.13A 項] Oral Developmental Toxicity Study in Rats with Prenatal Evaluation. TT #[redacted]-7000

以上、これらの結果から、母動物毒性及び発生毒性の無影響量及び無毒性量は共に10 mg/kg/日であった。

2.6.6.6.2.3　非妊娠ウサギのトキシコキネティクス試験（TT #[redacted]-7287）

参考資料 [資料4.2.3.5.2: TT[redacted]7287]

非妊娠ウサギ（Dutch Belted）に MK-3102を単回経口投与し、TK プロファイルを検討した [2.6.7.11 項]。非妊娠ウサギ（各群雌3匹）に MK-3102を2、10、50、又は150 mg/kg の用量を単回経口投与した。

全ての動物が試験終了時まで生存した。

非妊娠ウサギにおける、MK-3102の TK パラメータを [表2.6.6: 21] に示す。

表 2.6.6: 21　非妊娠ウサギの MK-3102 の TK パラメータ：単回投与

MK-3102 (mg/kg)	2	10	50	150
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	27. 5 ±2.08	132 ± 10.9	1020 ± 65.7	1990 ± 56.2
C_{max} (μM)	2.01 ± 0.295	11.0 ± 2.71	65.1 ± 3.98	119 ± 9.72
T_{max} (hr)	1.3 ± 0.33	2.0 ± 0.0	1.7 ± 0.33	4.0 ± 1.2

Data are represented as the mean ± standard error

[2.6.7.11 項] Exploratory Oral Single-Dose Toxicokinetic Study in Non-pregnant Rabbits. TT #[redacted]-7287

2.6.6.6.2.4　妊娠ウサギの発生毒性用量設定試験（TT #[redacted]-7015）

参考資料 [資料4.2.3.5.2: TT[redacted]7015]

ウサギ発生毒性試験の用量設定のために、MK-3102を妊娠ウサギ（Dutch Belted）に経口投与し、胚・胎児の発生毒性を検討した [2.6.7.11 項]。妊娠動物（各群雌6匹）の妊娠7～20日に MK-3102を0、2、10、100、又は500 mg/kg/日の用量で経口投与した。対照群には媒体（0.5%MC）のみを投与した。

母動物毒性の評価として、死亡率、一般状態観察、体重及び摂餌量測定を実施した。また、妊娠28日に全例を安楽殺し、子宮内容物を観察した後、黄体数の計数及び胎盤の形態を検査した。

発生毒性の評価として、胚／胎児の死亡率、胎児体重測定、及び外形検査を実施した。

500 mg/kg/日群の2例に、一般状態変化として横臥位、前後肢の痙攣様行動、無反応がみられ、受皿には糞尿がみられなかったため、妊娠8日に安楽殺した。さらに、他の3例でも同様の一般状態変化がみられたため、同群の残り4例についても妊娠8及び9日の投与後に安楽殺した。しかしながら、その他の投薬群では、投与に関連した一般状態変化は認められなかった。

2、10及び100 mg/kg/日群に投与に関連した体重変化がみられた。100 mg/kg/日群では、妊娠7～9日に体重減少（対照群の8g 増加に対して37.7g 減少）、妊娠9～17日に体重増加量の減少（対照群と比較して71%減少）、さらに妊娠7日から妊娠28日を通した体重増加量の減少（対照群の42.8g 増加に対して27.6g 減少：妊娠28日の体重は胎児体重で補正）がみられた。2及び10 mg/kg/日群では、妊娠7～9日に軽度な体重減少（それぞれ13.2g 及び1.0g 減少）がみられたものの、それ以外の期間での体重増加量及び補正した体重増加量は対照群と同等であった。投与に関連した摂餌量の減少が、100 mg/kg/日群で妊娠8及び13日（対照群と比較して、それぞれ70%及び51%減少）に、2及び10 mg/kg/日群で妊娠8日（対照群と比較して、それぞれ33%及び28%減少）にみられた。

投薬群において発生毒性は認められなかった。

以上、100及び500 mg/kg/日群でみられた変化に基づいて、ウサギ発生毒性試験の用量を2、10及び50 mg/kg/日とした。

2.6.6.6.2.5　ウサギの発生毒性試験（TT #[redacted]-7010）

評価資料 [資料4.2.3.5.2: TT[redacted]7010]

MK-3102を妊娠7～20日のウサギに経口投与して、胚・胎児発生毒性を評価した。また、妊娠15日に MK-3102の TK プロファイルも検討した [2.6.7.13B 項]。

交尾を確認した日を妊娠0日とし、Dutch Belted 妊娠ウサギ（各群雌26匹）に、MK-3102を0、2、10、又は50 mg/kg/日の用量で、妊娠7～15日（TK 用動物）又は妊娠7～20日（帝王切開用動物）に経口投与した（容量は5 mL/kg）。対照群には媒体（0.5% MC）のみを投与した。

母動物毒性の評価として、死亡率、一般状態観察、体重及び摂餌量測定、並びに剖検を実施した。妊娠15日の投薬群及び対照群の動物から非絶食下で採血し、血漿中の MK-3102濃度を測定した。なお、これらの動物は最終採血後に安楽殺した。また、妊娠28日に生存した全例を安楽殺し、子宮内容物を検査した後、黄体数の計数及び胎盤の形態検査を実施した。発生毒性の評価として、胚／胎児の死亡率、胎児体重測定、性比、外形、内臓、頭部及び骨格（アリザリンレッド染色及び micro-CT）検査を実施した。

試験期間を通して、いずれの投薬群においても投与に関連した死亡は認められなかった。

母動物では、10及び50 mg/kg/日群で妊娠7～9日（対照群の15g 増加に対して、それぞれ8.5g 及び14.6g 減少）に一過性の母動物の体重減少がみられたが、これ以降（妊娠9～21日及び妊娠21～28日）の体重増加量は対照群と同等であった。投与に関連した摂餌量の減少が、妊娠8日に10及び50 mg/kg/日群で、また妊娠13日に50 mg/kg/日群でみられた。一般状態変化が50 mg/kg/日の1例において、妊娠20日の投与後3時間以内で、刺激反応性の臥位のみがみられた。2 mg/kg/日群では、投与に関連した母動物体重及び摂餌量に変化はみられなかった。

すべての投薬群において発生毒性は認められなかった。

妊娠15日における、MK-3102の TK パラメータを [表2.6.6: 22] に示す。

表 2.6.6: 22　ウサギの発生毒性試験における MK-3102 の TK パラメータ：妊娠 15 日

	Females		
MK-3102 (mg/kg/day)[a]	2	10	50
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	45.7 ± 0.522	247 ± 10.3	1480 ± 51.2
C_{max} (μM)	3.71 ± 0.0335	18.3 ± 2.03	106 ± 6.88
T_{max} (hr)	1.0	0.50	2.0
Data are represented as the mean ± standard error [a]: No drug levels detected above lower limit of quantitation of the bioanalytical method in control plasma samples.			

[2.6.7.13B 項] Oral Developmental Toxicity Study in Rabbits. TT #[redacted]-7010

以上、これらの結果から、無影響量及び無毒性量は、母動物毒性に関して共に2 mg/kg/日、発生毒性に関して共に50 mg/kg/日であった。

別に実施した妊娠ウサギを用いた TK 試験（TT #[redacted]-7140）[2.6.5.5 項] において、妊娠20日に50 mg/kg/日を投与したところ、MK-3102の胎盤通過は、投与後2時間で約55%、投与後24時間で約57%であった。これはウサギ胎児が MK-3102に曝露されたことを示している。

2.6.6.6.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

2.6.6.6.3.1　ラット出生前及び出生後の発生毒性試験（TT #[redacted]-7100）

評価資料 [資料4.2.3.5.3: TT[redacted]7100]

MK-3102を妊娠6日～授乳20日の雌ラット（F_0世代）に経口投与し、F_1世代の発達、成長、行動、生殖行動及び受胎能を評価した [2.6.7.14 項]。

交尾を確認した日を妊娠0日とし、Crl:CD(SD) 妊娠ラット（各群雌20匹）に MK-3102を0、2、10、又は100 mg/kg/日の用量で経口投与した（容量は5 mL/kg）。対照群には媒体（0.5% MC）のみを投与した。またF_1交配期間中に、交配の機会を最大限にすることのみを目的として、無処置雌6匹を別群として設けた。

母動物毒性の評価として、死亡率、一般状態観察、体重及び摂餌量測定、並びに胸部及び腹部の剖検を実施した。また、すべての母動物は自然分娩させた。F_1世代の離乳前の発達を、外形、死亡率、体重測定及び一般状態観察により評価した。離乳後のF_1世代の発達を、死亡率、一般状態観察、体重測定、発達指標（膣開口及び包皮分離）、眼科学的検査、行動検査（受動的回避、聴覚性驚愕反応、オープンフィールド試験）、生殖行動及び受胎能により評価した。

いずれの投薬群のF_0及びF_1世代においても、投与に関連した死亡は認められなかった。

F_0世代では、投与に関連した一般状態及び剖検に変化は認められなかった。100 mg/kg/日群では、妊娠6～21日に母動物の体重増加量の減少（対照群と比較して17%減少）がみられたが、これは主に妊娠6～10日でみられた母動物の体重増加量の減少（対照群と比較して63%減少）によるものであった。さらに、同群では、妊娠8、14及び20日に摂餌量の減少（対照群と比較して、それぞれ24%、13%及び15%減少）がみられた。2及び10 mg/kg/日群では、投与に関連した母動物体重及び摂餌量に変化はみられなかった。

F_1世代では、[表2.6.6: 23] に示した様に、10及び100 mg/kg/日群の出生後7～21日（離乳前）に投与に関連した一過性の出生児体重の減少がみられた。

表 2.6.6: 23　投与に関連した出生児平均体重の変化（対照群に対する%減少率；雌／雄）

MK-3102 (mg/kg/day)	2	10	100
PND 0	-/-	-/-	-/-
PND 7	-/-	9.5/6.7	13/9.8
PND 14	-/-	9.8/8.1	11/9.3
PND 21	-/-	8.9/7.7	7.5/6.1
- = No test article-related change.			

[2.6.7.14 項] Pre- and Postnatal Development Toxicity Study in Rats. TT #[redacted]-7100

F_1世代では、いずれの投薬群においても、投与に関連した離乳後の毒性は認められなかった。また、いずれの投薬群のF_1動物においても、投与に関連した眼科学的な変化はみられなかった。

本試験では、妊娠6日～授乳20日の雌ラットにMK-3102を2、10、又は100 mg/kg/日の用量で経口投与した。F_0世代では、母動物毒性として、100 mg/kg/日群において妊娠期間中に母動物の体重増加量及び摂餌量の減少がみられた。F_1世代では、10及び100 mg/kg/日群の出生後7～21日のみに進行性でない出生児体重の減少がみられた。F_1世代にみられたこれらの減少は一過性であり、その他に投与に関連した変化がみられなかったことから、有害な変化ではないと考えられた。また、F_1世代においても離乳後の発達、行動、生殖行動及び受胎能に変化はみられなかった。

以上の結果から、無影響量はF_0世代で10 mg/kg/日、F_1世代で2 mg/kg/日であった。また、母動物（F_0世代）の無毒性量は10 mg/kg/日で、F_1世代における発生毒性の無毒性量は100 mg/kg/日であ

った。

別に実施した妊娠ラットを用いた TK 試験（TT #[redacted]-7130）[2.6.5.5 項] において、10及び100 mg/kg/日の投与2及び24時間後の MK-3102の胎児／母体の血漿中濃度比は、いずれも52～67%の範囲であった。また、2及び10 mg/kg/日の投与2時間後の MK-3102の乳汁／母体血漿中濃度比は、それぞれ76%及び81%であった [2.6.5.16 項]。これはラット胎児及び出生児が MK-3102に曝露されたことを示している。

2.6.6.6.4　幼若動物を用いた試験

MK-3102は成人2型糖尿病の治療薬として開発しており、本申請の承認による小児への投与は意図していない。なお、[redacted]では[redacted]以降に、[redacted]において[redacted]対象とした[redacted]を評価する臨床試験を計画している（20[redacted]年頃）。[redacted]の一部として、[redacted]を対象とした臨床試験を担保するための非臨床安全性に関する幼若ラット毒性試験が終了した。

2.6.6.6.4.1　幼若ラットの経口投与毒性及び TK 試験（TT #[redacted]-7340）

参考資料 [資料4.2.3.5.4: TT[redacted]7340]

MK-3102を幼若ラットに出生後28～55日まで1日1回経口投与し、発達、成長、行動及び TK を検討した[2.6.7.15 項]。Crl:CD(SD)ラット（各群雌雄各30匹）に MK-3102を0、2、10、又は50 mg/kg/日の用量で経口投与した（容量は5 mL/kg）。対照群には媒体（0.5% MC）のみを投与した。

死亡率、一般状態、体重、摂餌量、発達指標（膣開口及び包皮分離）、行動検査（受動的回避、聴覚性驚愕反応及び自発運動量）、臨床検査、及び病理学的検査により毒性を評価した。出生後56日目の投与終了後に各群雌雄各10匹を剖検（中間解剖）し、さらに約4週間の休薬を経て出生後89又は90日目に各群雌雄各10匹を剖検（最終解剖）した。また、残りの各群雌雄各10匹については、出生後90日目に安楽殺し検査せずに処分した。中間解剖に供したラットのみ病理組織学的検査を実施した。血漿中 MK-3102濃度を測定するために、出生後54日目にラットより採血した。

すべての動物は試験終了時まで生存し、投与に関連した一般状態の変化はなく、体重、摂餌量、臨床検査、発達指標、又は行動検査への影響も認められなかった。

中間解剖では、投与に関連した剖検又は病理組織学的所見はみられず、また最終解剖においても剖検所見はみられなかった。中間解剖時、50 mg/kg/日群の雌ラットに肝重量の増加（対照群に比べ脳重量比で16%増加）がみられた。しかしながら、最終解剖時においては、投与に関連した臓器重量（肝臓を含む）に変化が認められなかったことから、中間解剖でみられた雌の肝重量変化は完全な回復性が示された。

出生後54日における血漿中 MK-3102の TK パラメータを [表2.6.6: 24] に示す。

表 2.6.6: 24　幼若ラットにおける MK-3102 の TK パラメータ：出生後 54 日

Dose (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
2	Female	94.0 ± 6.67	9.30 ± 0.750	1.0 ± NC
	Male	96.1 ± 2.73	9.17 ± 0.709	1.0 ± NC
	All	95.1 ± 3.54	9.23 ± 0.487	1.0 ± NC
10	Female	423 ± 19.4	44.1 ± 2.40	1.0 ± NC
	Male	353 ± 25.7	33.7 ± 2.58	1.0 ± NC
	All	388 ± 17.3	38.9 ± 2.41	1.0 ± NC
50	Female	2130 ± 115	169 ± 5.59	1.0 ± NC
	Male	1740 ± 81.1	172 ± 6.38	2.0 ± NC
	All	1930 ± 81.1	168 ± 7.32	2.0 ± NC

Data are represented as the mean ± standard error
NC = Not Calculated
Dosing started on Postnatal Day 28.
Omarigliptin concentrations in plasma from all control group animals at 2 hours post-dose were below the lower limit of quantitation (LLQ=0.0259 μM) of the bioanalytical method.

[2.6.7.15 項] Oral Toxicity and Toxicokinetic Study in Juvenile Rats. TT #[redacted]-7340

以上、MK-3102を0、2、10、又は50 mg/kg/日の用量で、幼若ラットに出生後28～55日まで1日1回経口投与した。死亡率、一般状態、体重、摂餌量、臨床検査、発達指標、及び行動検査に投与に関連した変化は認められなかった。中間解剖では投与に関連した肝重量の増加が50 mg/kg/日群の雌ラットにみられた。しかしながら、この肝重量増加に関連する病理組織学的変化がみられなかったことから、毒性学的に意義が低いと考えられた。また、約4週間の休薬期間終了時において、投与に関連した臓器重量（肝臓を含む）の変化が認められなかったことから、中間解剖でみられた雌の肝重量変化は完全な回復性が示された。これらの結果から、本試験の無影響量は10 mg/kg/日であった。しかしながら50 mg/kg/日でみられた所見は、可逆性で有害でない変化であったことから、無毒性量は50 mg/kg/日であった。

2.6.6.7　局所刺激性試験

MK-3102の局所刺激性については反復経口投与毒性試験の中で評価し、また労働安全性を担保する試験として以下の試験も実施した。

2.6.6.7.1　ウシ角膜を用いた混濁及び透過性試験（[redacted]-20409.09、MRL TT #[redacted]-7850）

参考資料 [資料4.2.3.6: TT[redacted]7850]

MK-3102の眼刺激性を Draize 代替法で検討した [2.6.7.16 項]。MK-3102の20%溶液0.75 ml をウシ角膜5標本に滴下し、角膜混濁度の測定及びフルオレセインナトリウムの透過度を調べた。

その結果、MK-3102は本アッセイ系において非刺激性物質に分類された。

2.6.6.7.2　ウサギの皮膚刺激性試験（[redacted]-20409.03、MRL TT #[redacted]-7851）

参考資料 [資料4.2.3.6: TT[redacted]7851]

MK-3102をウサギの皮膚無傷部位1ヵ所に0.5g 塗布し、皮膚刺激性及び腐食性を調べた[2.6.7.16 項]。塗布部位をガーゼパッチで閉塞し、胴体を半閉塞包帯で被覆した。4時間接触させた後、包帯と MK-3102を取り除き、パッチ除去から60分後、24、48及び72時間後に皮膚を観察した。

その結果、いずれの観察時においても紅斑及び浮腫は認められなかった。

2.6.6.8　その他の毒性試験

2.6.6.8.1　抗原性試験

標準的な反復投与毒性試験で、MK-3102の抗原性を示唆する変化はみられなかった。したがって、抗原性試験は実施しなかった。

2.6.6.8.2　免疫原性試験

標準的な反復投与毒性試験で、MK-3102の免疫毒性を示唆する変化はみられなかった。したがって、ICH S8ガイドラインに従い免疫毒性試験は実施しなかった。なお、MK-3102の労働安全性を担保する試験として、マウスの局所リンパ節試験を実施した。

DPP-4（CD26）は、ジペプチジルペプチダーゼ活性を有する細胞表面糖タンパク質であり、白血球サブセットに発現している。また、CD26は T 細胞活性化及び白血球動員に関与していることが示されている。DPP-4阻害が免疫機能に及ぼす影響を評価するために、シタグリプチンや関連する構造アナログを用いた複数の in vitro 及び in vivo 試験がすでに実施されている。複数の in vitro 試験［混合リンパ球反応、抗原特異的 T 細胞応答、ホルボールミリステートアセテート（PMA）及びインターロイキン2（IL-2）によるポリクロナール活性化］で評価したところ、シタグリプチンには免疫に対する作用が認められなかった。別の試験 [資料4.3: 304] では、マウスにデスフルオロシタグリプチン（des-fluoro-sitagliptin）を投与しても、T 細胞依存性免疫応答に測定可能な影響は認められず、DPP-4（-/-）マウスは T 細胞依存性抗体応答に障害がないことも示された。シタグリプチンを投与又は投与していない糖尿病患者から分離したリンパ球を用いた試験では、in vitro での T 細胞活性化に対するシタグリプチンの影響は認められなかった [資料4.3: 305]。

以上のことは、MK-3102が免疫毒性を有さないことを示す重要な根拠となる。

2.6.6.8.2.1　マウスの局所リンパ節試験（LLNA）（[redacted]-20409.26、MRL TT #[redacted]-7801）

参考資料 [資料4.2.3.7.2: TT[redacted]7801]

本試験では、MK-3102の5%、10%、及び25%溶液、陽性対照（25% v/v ヘキシルシンナムアルデヒド）、又は媒体対照（ジメチルスルホキシド）を、雌の CBA/J マウス5匹の両耳介背部に1日1

回、3日間連日塗布した [2.6.7.17 項]。耳介の厚みの測定値、及び各動物の所見から、MK-3102投与による過剰な局所皮膚刺激は認められなかった。

また、安楽殺時に、耳介リンパ節を摘出し、リンパ節細胞の単細胞懸濁液を作製し、フローサイトメトリーによる5-ブロモ-2’-デオキシウリジン（BrdU）の取り込みを測定した。増殖性リンパ節細胞（BrdU 陽性）の数を計測し、局所リンパ節の増殖反応の指標とした。媒体対照群と比較して MK-3102投与に関連する刺激指数の増加がみられなかったことから、MK-3102は皮膚感作物質ではないと考えられた。

2.6.6.8.3　毒性発現の機序に関する試験

ラット2週間毒性試験の500 mg/kg/日（TT #[redacted]-1081）[2.6.7.7A 項]、及びマウス用量設定試験の1500 mg/kg/日（TT #[redacted]-6035、TT #[redacted]-6036）[2.6.7.17 項] [2.6.7.6 項] において、種々の組織に細胞の空胞化がみられた。光学顕微鏡検査では、この空胞化の特徴は、PLD に一致していた。TEM を用いてこの空胞化をさらに詳細に観察するために、CD1マウスを用いたメカニズム試験を下記の通り実施した。

2.6.6.8.3.1　マウスの5日間経口投与毒性試験（TT #[redacted]-2554）

参考資料 [資料4.2.3.7.3: TT[redacted]2554]

MK-3102を1500 mg/kg/日の用量で1日1回、5日間 CD1雌マウスに経口投与して、MK-3102による組織の空胞化を詳細に観察した [2.6.7.17 項]。病理組織学的に観察した結果、腎臓、肝臓、脾臓、膵臓、副腎、リンパ節、及び肺に、細胞質内の微細な空胞を特徴とする空胞化を認め、これは PLD に一致していた。腎臓にはごく軽度の尿細管変性がみられた。これらの空胞化は、CD1マウスの3ヵ月間用量設定試験（TT #[redacted]-6036）[2.6.7.6 項] の1500 mg/kg/日群で認められた変化と類似していた。病理組織学的評価に加え、TEM 観察を行うために肝組織を採取した。光学顕微鏡下にみられた肝細胞の空胞化に対応して、被験物質に関連した細胞質内の多層板構造物（リソソーム由来のリン脂質の蓄積）の集積が主として肝細胞に認められた。肝細胞よりも顕著ではなかったが､同様な多層板構造の集積がまれに類洞細胞及び胆管上皮にもみられた｡これらの変化は、PLD の特徴と一致していた。肝臓の超微細構造に他の明らかな変化はみられなかった。

2.6.6.8.3.2　Zucker ラットの探索的4日間経口投与忍容性試験（TT #[redacted]-2576）

参考資料 [資料4.2.3.7.3: TT[redacted]2576]

MK-3102を Zucker Diabetic Fatty（ZDF）雄ラットに、1日1回4日間経口投与して、忍容性、薬物動態学的及び薬力学的プロファイルを検討した。MK-3102を0、2、10、又は50 mg/kg/日の用量で、ZDF-Leprfa/Crl 10週齢ラット（各群雄10匹）に経口投与した（容量は5 mL/kg）。対照群には媒体（0.5%MC）のみを投与した。忍容性を死亡率、一般状態、体重、及び臨床検査（血清生化学）により評価した。また、血漿中 MK-3102濃度、総 GLP-1及び活性型 GLP-1、並びに DPP-4酵素活性の分析についても実施した。

MK-3102はいずれの用量においても忍容性は良好であった。生前検査の変化として、2、10及び50 mg/kg/日群において、ごく軽度から軽度なトリグリセリドの減少のみがみられた。

すべての投薬群で試験4日目の投与2及び24時間後に、血漿中 DPP-4活性が同時対照群に比べ有意に阻害（97%超）された。加えて、すべての投薬群において、血漿中の活性型 GLP-1値が試験4日目の投与2及び24時間後に、同時対照群に比べ約6～9倍増加したが、いずれの用量でも総 GLP-1値には顕著な変化はみられなかった。これらの変化は、MK-3102の薬理作用に基づくものと考えられた。さらに、用量反応性がみられなかったことから、薬理学的な標的に対する結合が本投与量範囲内（2～50 mg/kg/日）で飽和していることが示された。

試験4日における血漿中 MK-3102の TK パラメータを [表2.6.6: 25] に示す。

表 2.6.6: 25　ZDF ラットにおける MK-3102 の TK パラメータ：試験 4 日

Dose (mg/kg/day)	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
2	104 ± 10.7	8.21 ± 0.593	1.8 ± 0.64
10	488 ± 36.5	39.7 ± 2.59	1.6 ± 0.25
50	1970 ± 206	158 ± 9.07	1.8 ± 0.58
Data are represented as the mean ± standard error			

[2.6.7.17 項] Exploratory Four-Day Oral Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study in Zucker Diabetic Fatty (ZDF) Male Rats. TT #[redacted]-2576

2.6.6.8.3.3　Zucker ラットの3ヵ月間経口投与毒性試験（TT #[redacted]-0001）

参考資料 [資料4.2.3.7.3: TT[redacted]0001]

MK-3102を雄 ZDF ラットに、1日1回約3ヵ月間経口投与して、膵臓の安全性を検討した。雄 ZDF-Leprfa/Crl ラットを各群26匹からなる4群に振り分け、1群には MK-3102の10 mg/kg/日を投与し、また対照群を2群（グループ1及びグループ2）設け共に媒体（0.5% MC）を投与した（容量は5 mL/kg）。さらに、無処置（ベースライン）群を設け試験6日に安楽殺した。

死亡率、一般状態観察、体重及び摂餌量測定、並びに臨床検査及び探索的な α-2-マクログロブリン（A2M）と α-1-酸性糖タンパク（AGP）の分析を試験4及び12週に、さらに探索的なグルカゴン分析も実施した。病理検査では、膵臓重量を測定し、膵頭から膵尾を含む膵臓全域のヘマトキシリン・エオジン染色切片（HE 染色切片）を病理組織学的に検査し、HE 染色切片に隣接した膵頭、膵体及び膵尾の3部位の組織切片に免疫組織化学（IHC）染色を施した。IHC 染色切片は、コンピュータアルゴリズムを用いた組織形態計測法にて定量的に評価した。2つの IHC 手法、すなわちグルカゴン（α 細胞マーカー）及びインスリン（β 細胞マーカー）の2重染色を用いた α 細胞及び β 細胞領域並びに膵島領域の計測と、サイトケラチン20（膵管／膵細導管中の上皮細胞マ

ーカー）及び Ki67（細胞増殖マーカー）の2重染色によるサイトケラチン陽性細胞における細胞分裂増加量の評価を行った。これらの定量的評価の統計学的解析を実施した。なお、膵臓組織の IHC 解析、及び組織形態計測値の統計学的解析は、探索的に実施した。血漿中 MK-3102濃度を投薬群及び対照群で測定した。

投与に関連した死亡はみられなかった。また、MK-3102の10 mg/kg/日群では、一般状態又は体重及び摂餌量に投与に関連した変化はみられなかった。

投与に関連した臨床検査値の変化として、10 mg/kg/日群では対照群（グループ1）に比べごく軽度なグルコースの減少のみが、試験4週（22%減）及び12週（16%減）にみられたが、この変化は MK-3102の予想された薬理学的な影響であった。血液学的検査及び特殊生化学検査（AGP、A2M、インスリン及びグルカゴン）又は尿検査に投与に関連した変化はみられなかった。

膵臓重量、剖検又は病理組織学的な検査において、投与に関連した変化はみられなかった。試験終了時まで生存した全てのラットについて、膵臓の IHC 染色切片を用いた定量的な評価を行った。コンピュータ形態計測法により、細胞分裂指数、α 細胞量、β 細胞量、及び平均膵島領域を評価した。ZDF ラットの膵臓には、細胞分裂指数、α 細胞量、β 細胞量及び平均膵島領域に、MK-3102投与による統計学的に有意な影響はみられなかった。

試験13週における血漿中 MK-3102の TK パラメータを [表2.6.6: 26] に示す。

表 2.6.6: 26　ZDF ラットにおける MK-3102 の TK パラメータ：試験 13 週

Dose (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
10	Male	270 ± 17.5	27.3 ± 1.23	2.0 ± NC
Data are represented as the mean ± standard error NC = Not Calculated Omarigliptin concentrations in plasma from Control 1 and Control 2 animals at 2 hours post-dose were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.0259 μM) of the bioanalytical method.				

[2.6.7.17 項] Three-Month Oral Study in Male Zucker Diabetic Fatty (ZDF) Rats. TT #[redacted]-0001

試験13週の10 mg.kg/日において、MK-3102の吸収は速やかで、投与0.5時間後には C_{max} の96%に達し、投与2時間後が T_{max} であった。また、排泄も速やかで24時間後の血漿中レベルは C_{max} の8%を下回った。

これらの結果から、膵臓には MK-3102投与に関連した影響はみられなかった。なお、10 mg/kg/日群において、グルコースのごく軽度の減少が唯一認められた変化であった。しかしながらこの臨床検査値の変化は有害でなく、薬理作用による予想された変化であったことから、無毒性量は

10 mg/kg/日であった。

2.6.6.8.4　依存性試験

2.6.6.8.4.1　ラットの機能観察総合評価による身体依存性試験（TT #[redacted]-9016）

評価資料 [資料4.2.3.7.4: TT[redacted]9016]

MK-3102を長期間反復投与し、投与中止したときの身体依存性について検討した [2.6.7.17 項]。MK-3102を0、2、10、又は100 mg/kg/日の用量で1日1回、Crl:CD(SD)ラット（各群雄10匹）に30日間経口投与（容量は5 mL/kg）した（フェーズ1）。対照群には媒体（0.5%MC）のみを投与した。また、同用量（0、2、10、又は100 mg/kg/日）の MK-3102を同期間、別のラット（各群雄6匹）に経口投与して TK を検討した。試験31日目より被験物質及び媒体投与を中止し、全てのラット（TK に用いた動物以外）には、連続7日間、水道水を経口投与した（フェーズ2）。

全ての動物について一般状態、死亡率、損傷、及び摂餌・摂水の状況を、1日2回以上観察を行った。投与期間中の一般状態観察は、投与前、機能観察総合評価（FOB）後、及び投与約6時間後に実施した。また、休薬期間中の一般状態観察は、FOB 後に実施した。フェーズ1では FOB を、投与前（投与3日前）、投与1、8、15、22、及び30日目の投与約2時間後に行った。フェーズ2では FOB を、投与31、32、33、34、35、36、37、及び39日目に実施した。試験期間中、1日1回体重を測定した。MK-3102の血漿中濃度を測定するために、規定したタイムポイントに従い投与30日目に TK 動物から採血した。採血後、TK 動物を安楽死させ、処分した。試験終了時、全ての動物を安楽死させて、その他の評価は行わずに処分した。

試験30日（反復投与後）における、MK-3102の全身曝露量（$AUC_{0\text{-}24hr}$）及び C_{max} を [表2.6.6: 27] に示す。

表 2.6.6: 27　ラットの身体依存性試験における MK-3102 の TK パラメータ：試験 30 日

Dose (mg/kg/day)	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
2	95.8 ±7.05	11.3 ±1.08	1.0 ±NC
10	578 ±34.5	61.1 ±0.961	1.0 ±NC
100	3442 ±320	339 ±44.9	2.0 ±NC
Data are represented as the mean ± standard error NC = Not calculated.			

[2.6.7.17 項] Physical Dependence Liability of Omarigliptin in Sprague-Dawley Rats: Withdrawal in Rats Treated Chronically with Doses of Omarigliptin for 30 Days. TT #[redacted]-9016

投与後48時間までに、2、10及び100 mg/kg/日での血漿中 MK-3102濃度は、それぞれ C_{max} の曝露量の約98%、約97%、及び約97%まで減少した。

本試験では、雄ラットに100 mg/kg/日までの用量を投与しても、投与後2時間まで、行動学的及び生理的に意義のある急性変化は認められなかった。投与期間（1日1回、30日間）中、耐性又は感作性はみられず、投薬を中止した際の退薬症候も認められなかった。したがって、MK-3102を

100 mg/kg/日までラットに投与しても身体依存性はないと考えられた。

2.6.6.8.4.2　ラットの静脈内自己投与試験（TT #[redacted]-9003）

評価資料 [資料4.2.3.7.4: TT[redacted]9003]

本試験では、試験前にコカインの自己投与を確立した SD ラットを用いて、MK-3102の相対的な強化効果を検討した [2.6.7.17 項]。強化因子としてコカインを確立した後、ラットに生理食塩液（陰性対照）、コカイン（陽性対照）0.1、0.18、0.32、0.56、又は1.0 mg/kg/注入、MK-3102媒体（0 mg/kg/注入）又は MK-3102の0.1、0.3、1.0、及び3.0 mg/kg/注入を、外科的に埋め込んだ静脈カテーテルを用いて急速静脈内投与した。生理食塩液又はコカインへの曝露を試験セッションとし、MK-3102媒体又は MK-3102への曝露を置換セッションとした。試験期間中、乱用傾向に対する行動指標を、MK-3102及び対照物質に対する標準的なオペラントパネルの自己投与レバー押し反応で評価し、訓練セッションの間に置換セッションを入れた。

本試験では、試験を行った MK-3102の最高用量まで、自己投与を開始することも持続することもなかった。試験を行った広範な投与量におけるコカインの摂取量は安定していた。生理食塩液では､一般的な非強化刺激により示される典型的な反応である消去バーストパターンが示された。

MK-3102を自由に注入させた後に血漿中濃度を測定したところ、MK-3102濃度が測定可能なレベルに達していた。3.0 mg/kg/注入では、最終自己投与後の平均血漿中濃度は90 μM であり、120分セッション終了時は75 μM であった。これらの曝露量は、ヒトの用量である週1回25 mg での C_{max}（0.57 μM）の132～158倍であった。

2.6.6.8.5　代謝物の毒性試験

ラット血漿中の主要成分は MK-3102であり（総放射能量の99%を超える）、3種類の酸化誘導体（M1、M2、及び M3）が微量検出された。イヌ血漿中でも、MK-3102が血漿中の主要な放射性成分であり（87%を超える）、少量のスルホンアミド加水分解性生物（M4）が検出された。ヒトの代謝プロファイリングから、血漿中のほぼすべての循環 MK-3102種は未変化体であることが示された。ヒト血漿中には主要な代謝物（投与薬物に関連する総ての物質の曝露量に対し10%超の循環血中物質）は認められなかった。ヒトでは、MK-3102は主に未変化体の腎排泄により消失し、代謝による消失は少なかった。尿中で検出されたヒト代謝物はいずれも毒性試験に用いた動物種において検出された。したがって、MK-3102は ICH M3(R2)ガイドラインに従い、個々の代謝物に関する毒性試験は実施しなかった（代謝物の詳細に関しては [2.6.4 項] 参照)。

2.6.6.8.6　不純物の毒性試験

デスメシルオマリグリプチン（des-mesyl omarigliptin、MK-2191）を除いて、原薬 [3.2.S.4.1 項] 及び製剤 [3.2.P.5.1 項]中のすべての不純物は、ICH Q3A(R2)及び Q3B(R2）ガイドラインで規定された安全性確認の必要な閾値以下であった。

デスメシルオマリグリプチンは、原薬中に最大0.3%の濃度で存在している不純物であり、下記

に示す通り、単一の不純物を用いて実施した遺伝毒性試験及びラット3ヵ月間反復投与毒性試験により安全性が確認されていると考えられる。さらに、デスメシルオマリグリプチンは、DPP-4阻害作用を有し、ヒト DPP-4に対する IC_{50}は MK-3102と同程度である。原薬中に存在する濃度が低いことから、MK-3102全体の有効性に対するデスメシルオマリグリプチンの影響はごくわずかである。

デスメシルオマリグリプチンの遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験（TT #[redacted]-8029及び TT #[redacted]-8038）（評価資料 [資料4.2.3.7.6: TT[redacted]8029]）を実施した。その結果、肝臓の代謝活性化系（S-9）の存在下及び非存在下のいずれにおいても、最大6000 μg/プレートまで変異原性は認められなかった。また、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いた染色体異常試験（TT #[redacted]-8635及び TT #[redacted]-8638）（評価資料 [資料4.2.3.7.6: TT[redacted]8635]）も実施した。本試験ではβ-ナフトフラボン及びフェノバルビタールで酵素誘導したラット肝臓の代謝活性化系（S-9）の存在下及び非存在下に実施した。その結果、デスメシルオマリグリプチンは S-9の存在下及び非存在下（3及び20時間処理とも）のいずれにおいても、最大5000 μM まで CHO 細胞に染色体異常を誘発しなかった。

ラットの3ヵ月間経口投与毒性試験を実施して、デスメシルオマリグリプチンの毒性及び TK プロファイルを検討した（TT #[redacted]-9023）（評価資料 [資料4.2.3.7.6: TT[redacted]9023]）。デスメシルオマリグリプチンを0、20、60又は200 mg/kg/日の用量で、Crl:CD(SD)ラット（各群雌雄各10匹）に、1日1回13週（91日）間経口投与した（容量は5 mL/kg）。対照群には媒体（0.5% MC）のみを投与した。

すべての動物は試験期間を通して生存した。投与に関連した一般状態、眼科学的検査、体重、摂餌量、血液又は尿検査においても変化はみられなかった。投与に関連した有害でない血清生化学検査値の変化として、試験4週ないしは試験終了時に60又は200 mg/kg/日群の雄雌に、用量依存的な電解質の変化（雄でナトリウムの増加、雌雄でカリウムとクロールの減少）がみられた。

投与に関連した剖検所見として、200 mg/kg/日群の雌雄に肺の多巣性白色斑のみがみられ、これは病理組織学的に肺胞組織球症と関連していた。また、臓器重量の増加が、200 mg/kg/日群の雄及び／又は雌に、腎臓、副腎、精巣上体、肺、及び脾臓にみられた。投与に関連した病理組織学的な変化として、200 mg/kg/日群では、尿細管再生、心筋炎、骨格筋変性、副腎、肺、精巣上体、精のう及び子宮の空胞化、並びに脾臓にマクロファージの色素沈着がみられた。また、60 mg/kg/日群では、ごく軽度から軽度な心筋炎（雌）、精巣上体にごく軽度から軽度な上皮の空胞化（雄）、及び脾臓にごく軽度から軽度なマクロファージの色素沈着がみられた。なお、20 mg/kg/日群では、脾臓にごく軽度から軽度なマクロファージの色素沈着のみがみられたが、この変化は毒性学的に有害ではないと考えられた。

TK パラメータに明らかな性差は認められなかった。試験91日目（雌雄合算）の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は、20、60及び200 mg/kg/日でそれぞれ88037、275373及び942425 ng·hr/mL であり、C_{max} はそれぞれ8745、28700及び71700 ng/mL であった。60 mg/kg/日群の雌に心筋炎がみられたことから、本試験での無毒性量は20 mg/kg/日であった。

原薬の規格値は0.3%であり、下式で算出すると、デスメシルオマリグリプチンのヒト1日摂取量は0.001 mg/kg/日である。

(25 mg) x 0.3% = (0.075 mg)/(60 kg) = 0.001 mg/kg/日

したがって、デスメシルオマリグリプチンのヒト1日摂取量は、ラットの無毒性量である20 mg/kg/日の1/20000である。同様に、体表面積アロメトリー法（mg/m^2）に基づいて標準化すると、ヒト1日摂取量は、ラット無毒性量の1/3226である。

以上、遺伝毒性試験及びラット3ヵ月間反復投与毒性試験の結果から、ICH Q3A(R2) ガイドラインに従い、不純物規格値が0.3%のデスメシルオマリグリプチンの安全性が確認された。

さらに、すべての不純物について、突然変異誘発能について評価しており、その結果については原薬の項 [3.2.S.3.2 項] に記載した。

2.6.6.8.7　その他の試験

2.6.6.8.7.1　ADME Taqcard v3.0 を用いたラット肝遺伝子発現試験（TT #[redacted]-9718）

参考資料 [資料4.2.3.7.7: TT[redacted]9718]

雌ラットの7日間忍容性試験（TT #[redacted]-2559）で採取し、保存した凍結肝組織を用いて、酵素誘導によって750 mg/kg/日でみられた肝重量の増加が引き起こされた可能性について検討した（TT #[redacted]-9718）[2.6.7.17 項]。RNA を逆転写し、さまざまな肝酵素の遺伝子発現レベルを Taqman PCR で解析した。10及び100 mg/kg/日では遺伝子発現の誘導がみられなかったが、750 mg/kg/日では種々の肝チトクロム P450（CYP）遺伝子、異物代謝、及びトランスポーター遺伝子、並びにグルタチオン代謝遺伝子発現の明らかな誘導がみられた。

2.6.6.8.7.2　溶血性試験（TT #[redacted]-7800）

参考資料 [資料4.2.3.7.7: TT[redacted]7800]

MK-3102静脈内投与液を用いた in vitro 溶血性試験を、Sprague-Dawley ラットの血液を用いて検討した [2.6.7.17 項]。本試験では自己投与（乱用）試験（TT #[redacted]-9003）のために開発した MK-3102 静脈内投与液を用いた。

0.1 M クエン酸溶液に溶解させた MK-3102原液（40 mg/mL）を調製した。この MK-3102原液（40 mg/mL）は、使用時に0.9% 生理食塩液でさらに希釈し、10 mg/mL とした。MK-3102投与液

は、SD ラットの血液で試験したいずれの濃度（1～0.002 mg/mL）でも溶血性を示さなかった。以上、MK-3102静脈内投与液は、本試験で検討した濃度では、溶血性は認められなかった。

2.6.6.8.7.3　rasH2野生型マウスの1ヵ月間経口投与用量設定試験（TT #[redacted]-6035）

参考資料 [資料4.2.3.4.2.: TT[redacted]6035]

本用量設定試験において、MK-3102を1日1回、rasH2野生型マウスに約1ヵ月間経口投与して、毒性及び TK プロファイルを検討した [2.6.7.17 項]。しかしながら、MK-3102のがん原性には、CD1マウスを用いた2年間がん原性試験を実施したため、これ以外には rasH2マウスを用いた試験を実施しなかった。

MK-3102を0、30、100、250、750又は1500 mg/kg/日の用量で、Jic:CB6F1-nonTgrasH2@Jcl マウス（各群雌雄各30匹）に投与した。対照群（雌雄各15匹）には媒体（0.5%MC）を投与した。

投与に関連した死亡として、1500 mg/kg/日群の6例に一般状態変化に起因した早期安楽殺（雌2例、雄4例）及び雌1例に死亡がみられた。従って、これら過度の死亡及び一般状態変化により、同群の雄は試験5日で終了した。

投与に関連した一般状態変化として、1500 mg/kg/日群に活動性低下、臥位、円背位、接触時冷感、緩徐呼吸／呼吸困難がみられた。また、同群では体重減少又は体重増加量の減少もみられた。

投与に関連した血液学的及び血清生化学的検査値の変化が、250 mg/kg/日以上の群の雌雄にみられた。血液検査値の変化として、1500 mg/kg/日群の雌に赤血球及びヘモグロビンのごく軽度の減少、及び網状赤血球の中等度の減少、平均赤血球容積のごく軽度の増加、並びに平均赤血球ヘモグロビン濃度のごく軽度の低下、250 mg/kg/日以上の群の雌雄に白血球、好中球、又はリンパ球の軽度から中等度の減少がみられた。また、血清生化学的検査値の変化として、1500 mg/kg/日群の雌にグルコース及びカリウムの中等度の増加、750 mg/kg/日以上の群の雌及び250 mg/kg/日以上の群の雄に ALP のごく軽度の増加がみられた。

投与に関連した病理組織学的変化が、750 mg/kg/日以上の群の雌及び250 mg/kg/日以上の群の雄にみられた。すなわち、1500 mg/kg/日群の雌雄に顎下唾液腺のごく軽度から軽度の粘液細胞肥大、胃粘膜のごく軽度から軽度の変性、及び種々の組織（副腎、小腸、腎臓、肝臓、総胆管、肺及び気管、脾臓、精のう、リンパ節組織球、膵臓、又は骨髄）におけるごく軽度から中等度の空胞化、1500 mg/kg/日群の雌（最終剖検動物）に卵巣の黄体数のごく軽度から高度な減少、750 mg/kg/日以上の群の雌（最終剖検動物）で認められた胆嚢の混合細胞浸潤を伴うごく軽度から軽度の限局性粘膜過形成、及び250及び750 mg/kg/日群の雄にごく軽度から軽度の精細管変性がみられた。

試験4週又は試験6日の TK パラメータを、それぞれ [表2.6.6: 28] [表2.6.6: 29] に示す。

表 2.6.6: 28　rasH2 野生型マウスの 1 ヵ月間毒性試験における MK-3102 の TK パラメータ：試験 4 週

Dose (mg/kg/day)[a]	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
30	Female	439 ± 15.0	72.3 ± 3.93	0.50 ± NC
	Male	479 ± 12.4	74.3 ± 3.29	0.50 ± NC
	All	459 ± 11.1	73.3 ± 2.33	0.50 ± NC
100	Female	1200 ± 25.1	183 ± 10.8	1.0 ± NC
	Male	1640 ± 39.7	202 ± 13.5	0.50 ± NC
	All	1420 ± 69.1	189 ± 8.99	0.50 ± NC
250	Female	2990 ± 204	309 ± 23.9	0.50 ± NC
	Male	3480 ± 101	280 ± 11.6	1.0 ± NC
	All	3230 ± 129	291 ± 16.7	0.50 ± NC
750	Female	5740 ± 163	472 ± 46.0	2.0 ± NC
	Male	6120 ± 898	519 ± 36.6	2.0 ± NC
	All	5930 ± 414	496 ± 28.3	2.0 ± NC
1500	Female	9500 ± 348	615 ± 6.40	1.0 ± NC

Data are represented as the mean ± standard error
NC = Not Calculated
[a]: MK-3102 concentrations in plasma from control animals at 2 hours postdose were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.026 μM).

[2.6.7.17 項] One-Month Oral Range-Finding and Toxicokinetic Study in rasH2 Wild-Type Mice (Hybrid). TT #[redacted]-6035

表 2.6.6: 29　rasH2 野生型マウスの 1 ヵ月間毒性試験における MK-3102 の TK パラメータ：試験 6 日

Dose (mg/kg/day)	Sex	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	C_{max} (μM)	T_{max} (hr)
1500	Male	16,600 ± 891	1120 ± ID	1.0 ± NC

Data are represented as the mean ± standard error
NC = Not Calculated
ID = Insufficient Data

[2.6.7.17 項] One-Month Oral Range-Finding and Toxicokinetic Study in rasH2 Wild-Type Mice (Hybrid). TT #[redacted]-6035

以上、1500 mg/kg/日の用量は MK-3102の最大耐量を超えていた。最小影響量である250 mg/kg/日の MK-3102の投与に関連した変化は、雌雄では白血球、好中球、及びリンパ球の軽度から中等度の減少、雄では ALP のごく軽度の増加及びごく軽度から軽度の精細管変性に限られていた。

以上の結果から、無影響量及び無毒性量は共に100 mg/kg/日であった。

2.6.6.8.7.4　ラットの14日間経口投与安全性リード化合物最適化試験（TT #[redacted]-3505）

参考資料 [資料4.2.3.7.7: TT[redacted]3505]

MK-3102を1日1回、雄ラットに14日間経口投与して、毒性及び TK プロファイルを検討した[2.6.7.17 項]。本試験での毒性スクリーニングには探索的遺伝子発現プロファイルを用いた。

MK-3102を100 mg/kg/日の用量でラット（雄8匹）に投与し、対照群（雄4匹）には媒体のみを投与した。剖検では、肝臓、心臓、腎臓、及び骨格筋を採取した。

試験期間を通して、いずれの動物も生存した。

試験14日における、MK-3102の TK パラメータを [表2.6.6: 30] に示す。

表 2.6.6: 30　ラットの 14 日間経口投与試験における MK-3102 の TK パラメータ：試験 14 日

	Males
MK-3102 (mg/kg/day)	100
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	5003 ± 859
C_{max} (μM)	371 ± 85
T_{max} (hr)	2 ± 1
Data are presented as the mean ± standard deviation, n=8.	

[2.6.7.17 項] Exploratory 14-Day Oral Safety Lead Optimization Study in Male Rats. TT #[redacted]-3505

採取した肝臓、腎臓、骨格筋、心臓について、診断的遺伝子発現を解析した。これらの組織において特記すべき転写反応は認められなかった。これら4組織にみられた転写反応の生物学的意義は不明確ではあるが、毒性学的に意義のある組織反応に関連しないと考えられた。

2.6.6.8.7.5　光毒性試験

ICH S10ガイドラインに従い、MK-3102を用いた光毒性試験を実施していない。MK-3102の紫外線／可視光波長域290～700 nm での吸収はわずかであり、モル吸光係数（MEC）は58.7 L mol^{-1} cm^{-1} [3.2.S.3.1 項] と算出された。MEC の閾値1000 L mol^{-1} cm^{-1}未満であったことから、光毒性の懸念はないものと考えられた。さらに、MK-3102の光安定性試験は ICH Q1B ガイドラインに準拠して実施し、白色光又は紫外線照射において分解物は認められなかった [3.2.S.7.1 項]。

2.6.6.9　考察及び結論

MK-3102は、2型糖尿病治療を目的として開発されたヒト DPP-4に対する競合的かつ可逆的阻害剤である（IC_{50} = 1.6 nM、K_i = 0.8 nM）。また MK-3102は、標的外分子又はイオンチャネルに活性を示さない効力及び選択性の高い DPP-4阻害剤（DPP-4についての選択性 ≥60,000倍）である。血糖降下作用、DPP-4阻害及び活性型 GLP-1の増加は、0.03～0.1 mg/kg の低用量を投与したマウスモデルを用いた薬理試験で示されている [2.6.2.2.2 項]。MK-3102の臨床推奨用量は週1回25 mg 投与で、この際のヒトでの曝露量は $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ が23 μM·hr、C_{max} が0.57 μM に相当する。ヒトでは MK-3102の吸収が速やか（T_{max} は0.5～2時間）で、また長い半減期が週1回の投与を支持する。長期投与によるラット及びイヌの毒性試験での曝露量と、ヒトに臨床推奨用量を投与した際の曝露量との比を [表2.6.6: 31] に示した。

表 2.6.6: 31　反復投与毒性試験における曝露量及びヒトの曝露量との比較

Species	Study Duration	Dose Levels (mg/kg/day)	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ (μM·hr)	Exposure Multiple[a]
Rat	6 month	2	122	854	37
		10	534	3738	163
		100 (NOAEL)	3650	25550	1111
Dog	9 month	2	92	644	28
		10 (NOAEL)	458	3206	139
		75	2590	18130	788

[a:] Exposure multiples are based on a comparison of the preclinical $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ to the therapeutic target $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ of 23 μM•hr at the clinical dose of 25 mg once per week.

曝露比は、総血漿中 MK-3102濃度に基づいて比較した。In vitro 試験では、タンパク結合（protein binding）は動物種によって異なっていた [2.6.5.6 項]。マウス（CD1）、ラット（SD）、イヌ（Beagle）アカゲザル、カニクザル、及びヒトの血漿中[^{3}H] MK-3102の平均非結合率は、それぞれ38%、15%、43%、85%、87%、及び68%であった。全身毒性に対する上記の曝露比は総血漿中濃度を基に算出したものであるが、中枢神経系関連の評価項目について求めた安全域は、血漿中非結合画分における動物種間差で補正した [2.6.6.9.2 項]。

2.6.6.9.1　反復投与毒性及びがん原性の考察

イヌの9ヵ月間毒性試験では、毒性の標的臓器として胃が特定された。この胃の病理組織学的な変化は、75 mg/kg/日群でみられたごく軽度から軽度の腺上皮の変性、及びごく軽度から中等度の腺粘膜の慢性炎症であった。いずれの試験でもラットの胃に変化はみられず、全身曝露量がイヌの曝露量と比較して高い場合でも認められなかった。しかしながら、rasH2マウスの1ヵ月間用量設定試験の1500 mg/kg/日群、及び CD1マウスの3ヵ月間用量設定試験の750 mg/kg/日以上の群で、胃の腺粘膜変性がみられた（臨床推奨用量と比較して2121倍の曝露量）。イヌ及びマウスにみられた胃の変化は、体重増加量の減少と関連していた。胃の変化の機序は不明であるが、げっ歯類やイヌを用いたシタグリプチン毒性試験で同様の変化が認められなかったため、これらの変化が薬理作用に起因する可能性は低い。また、イヌの9ヵ月間毒性試験で認められたこれらの変化の無毒性量10 mg/kg/日は、ヒト曝露量と比較して安全域が139倍であったため、臨床使用での安全性が裏付けられる。

病理組織学的変化を伴わない肝重量の軽度な増加が、75 mg/kg/日を投与したイヌの9ヵ月間毒性試験でみられた。同様に、500 mg/kg/日を投与したラット2週間毒性試験、並びに100 mg/kg/日を投与したラット3及び6ヵ月間毒性試験で、肝重量の増加がみられた。また、ラットの2週間毒性試験（500 mg/kg/日）では、他の変化として甲状腺重量の増加及び甲状腺濾胞細胞の肥大がみられた。この甲状腺及び肝臓の変化は、肝ミクロソームの酵素誘導が主な原因であり、これによって代償的に甲状腺が影響を受けたものと考えられた [資料4.3: 325] [資料4.3: 326]。肝臓の遺伝子発現プロファイルをラット7日間忍容性試験で検討した。MK-3102は複数の肝チトクロム P450（CYP）遺伝子である CYP2a、CYP2b、CYP2c、及び CYP3a などの遺伝子発現を増加させた。甲

状腺及び肝臓にみられた変化は適応反応であることから、これらの毒性学的意義は低いと考えられた。培養したヒト肝細胞を用いた in vitro 試験において、MK-3102は20μM の濃度まで CYP3A4、CYP2B6、又は CYP1A2を誘導しなかった。

マウス及びラットの2年間がん原性試験では、MK-3102を1、5、又は20 mg/kg/日の用量で投与して発がん性を検討した。マウスのがん原性試験では、25 mg を投与したヒトの曝露量（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$）の約103倍まで発がん性は認められなかった。また、ラットの2年間がん原性試験では、投薬群の雄で甲状腺の傍濾胞細胞腺腫の発生率が同時対照群に比べ数値的に増加していた。しかしながら、この腫瘍の発生率は当該施設での対照群の背景データの範囲内であり、検定の多重性調整を行った後の増加傾向は統計学的に有意でなかった。高用量である20 mg/kg/日を投与した際の曝露量（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$）は、25 mg を投与したヒトの曝露量（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$）の約325倍であった。

2.6.6.9.2　中枢神経に対する安全性に関する考察

MK-3102が脳移行性であると考えられる理由は、1）高い膜透過性を示すこと、2）P-gp の基質ではないこと、3）定量的全身オートラジオグラフィ（QWBA）試験でラットの中枢神経系で検出されたこと、である。脳内の DPP-4分布に関するデータは少ないが、組織学的手法によって、マウス、ラット、ブタの髄膜、脳室周囲器官、複数の脳領域における DPP-4の発現が文献的に報告されており、またマイクロダイセクション法により採取しホモジナイズした脳組織で認められた酵素活性からも推測されている [資料4.3: 306] [資料4.3: 307] [資料4.3: 308] [資料4.3: 309]。Merck Research Laboratories で実施した [^{3}H] [redacted] （DPP-4阻害剤）のオートラジオグラフィ試験では、DPP-4の発現はマウス、ラット、及びアカゲザルの髄膜に限定していることが示されている（イヌでは尾状核及び被殻に認められた）。全体的に、脳内の DPP-4レベルは、腎臓や肺などの他の組織内のレベルと比較してはるかに低い [資料4.3: 310] [資料4.3: 311] [資料4.3: 312]。ヒトでは、成人脳内（主に脳毛細血管及び脈絡叢の上衣細胞）の発現は胎児脳内の発現と比較して少ない [資料4.3: 313]。さらに、Merck Research Laboratories で DPP-4に対するモノクローナル抗体を用いて実施した免疫組織化学試験では、DPP-4の脳内発現は成人の髄膜に限定されることが示された。

DPP-4活性が欠損した F344ラット亜系を、野生型亜系と比較したところ、健康状態、神経及び運動機能、学習及び記憶、感覚能力に関して2つの系統で差がないことが示された [資料4.3: 314]。同試験で、DPP-4欠損ラットは、社会的相互作用（social interaction）及び受動的回避試験で、ストレス様反応の減少を示した。DPP-4-/-ノックアウトマウスを用いた試験では、これらのマウスは DPP-4欠損にもかかわらず正常に発育することが示された [資料4.3: 315] [資料4.3: 316]。分子機序は不明であるが、複数の公表論文で、DPP-4-/-ノックアウトマウスにおける行動の差、例えば、侵害刺激回避のための潜時短縮 [資料4.3: 311]や、自発運動能試験における抗うつ様行動 [資料4.3: 317]が報告されている。

現在まで、脳内の DPP-4に起因する明確な生理機能は認められていない。MK-3102の毒性試験において、本薬が中枢作用性ではないことが支持されており、臨床的に到達し得る、あるいはそれを大幅に超える曝露量で、有害な中枢神経系又は行動に対する影響の懸念もないことが示されている。また、MK-3102は DPP-4に対する選択性が高く、in vitro でイオンチャネルに対する顕著な作用も、神経伝達物質系に関連する標的外分子に対する活性も示されなかった。MK-3102を投与したラット、イヌ、及びサルの毒性試験で認められた神経行動学的変化を、以下に示した。一般的に神経行動学的変化は C_{max} で引き起こされるため、曝露量の比較には C_{max}（AUC ではなく）を用いた。さらに、脳内の薬物濃度は一般的に血漿遊離分画と関連しているため、下記に示した曝露量の比較は血漿中の非結合画分における動物種間差で補正している。

ラットの2週間毒性試験では、試験1日に実施した FOB で高用量（500 mg/kg）のみに神経行動学的な変化がみられた。これらの変化は、概して自発運動の低下及び活動性の低下を示すもので、筋弛緩、正向反射の減弱、眼瞼閉鎖、歩行失調、及び区画移動回数の減少であった。ラットの 500 mg/kg での C_{max} は464 μM であり、これはヒトに25 mg を投与したときの C_{max}（0.57 μM）の約800倍であった。血漿遊離分画の動物種間差（ラットの非結合率は15%、ヒトの非結合率は68%）で補正すると、曝露量は180倍であった。ラットの FOB による身体依存性試験（1ヵ月間反復投与）において、100 mg/kg/日を投与したラットには FOB における変化は認められなかった。ラットの静脈内自己投与試験では、乱用の可能性は認められなかった。さらに、ラットを用いた出生前及び出生後の発生毒性試験では、F_1世代に行動の変化は認められなかった。以上、ラットを用いた毒性試験での神経行動学的変化は、ヒト曝露量と比較して曝露量が高い用量（500 mg/kg）に限られることが示された。

イヌの反復投与毒性試験のいずれにおいても、試験を行った最高用量（75 mg/kg/日）まで MK-3102による神経行動学的変化は認められなかった。イヌの75 mg/kg/日での C_{max} は190 μM であり、これはヒトに25 mg を投与したときの C_{max}（0.57 μM）の約330倍であった。血漿遊離分画の動物種間差（イヌの非結合率は43%、ヒトの非結合率は68%）で補正すると、曝露量は209倍であった。なお、イヌの単回経口投与薬理試験（TT #[redacted]-1015）[2.6.2.4.7 項] において、90 mg/kg（C_{max} = 286 μM）を投与した1例に活動性低下がみられた。

カニクイザルの3ヵ月間毒性試験では、最高用量（9 mg/kg/日、C_{max} = 12 μM）で神経行動学的変化は認められず、安全域は21倍であった。同様に、サルの経口投与忍容性試験においても、30 mg/kg/日（C_{max} = 54 μM、安全域 = 95倍）の用量まで変化は認められなかった。しかしながら、同試験では、さらに300 mg/kg/日を2日間投与した後に神経行動学的変化（傾眠、活動性低下、及び歩行失調）がみられた。300 mg/kg/日での C_{max} は282 μM であり、ヒトの C_{max}（0.57 μM）を十分に上回った（495倍）。MK-3102の非結合率はヒト（68%）とカニクイザル（87%）で同程度であったことから、非結合分画の動物種間差での補正は不要であった。

以上、サル、イヌ、及びラットで認められた神経行動学的変化は概して一致しており、活動性低下に関連する変化を伴っていた。重要な点は、これらの変化は極めて高用量でのみ認められ、血漿中曝露量は25 mg でのヒトの C_{max} を十分（180～495倍）上回っていたことである。MK-3102を投与したいずれの毒性試験においても、病理組織学的に末梢神経及び中枢神経に変化は認められなかった。中枢神経系における DPP-4の分布は少なく、また中枢神経系における DPP-4の生理機能も知られていないことから、有害な神経行動学的変化は予測されない。さらに、臨床試験においても精神神経系の安全性を懸念させる徴候は認められなかった [2.7.4 項]。

2.6.6.9.3　生殖発生毒性の考察

MK-3102を雌雄ラットに投与（高用量100 mg/kg/日）して受胎能に及ぼす影響を評価したが、投与に関連した変化はみられなかった。ウサギの胚・胎児発生に関する試験では、MK-3102を2、10、又は50 mg/kg/日の用量で妊娠ウサギに投与したが、いずれの投薬群においても発生毒性はみられなかった。

ラットの胚・胎児発生に関する試験では、高用量である100 mg/kg/日群で、胎児体重の減少、過剰肋骨を有する胎児数の軽度な増加、及び仙尾椎の骨化数の減少がみられた。同群では母動物毒性（一過性の体重減少及び摂餌量の減少）もみられた。無毒性量10 mg/kg/日での妊娠ラットの曝露量（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$）は、25 mg を投与したヒトの曝露量の約85倍であった。

ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、100 mg/kg/日群では、母動物体重増加量の減少及び摂餌量の減少がみられた。F_1世代では、10及び100 mg/kg/日群の出生後7～21日に進行性でない出生児体重の減少がみられたが、離乳期間において MK-3102投与による変化がみられなかったことから、この体重変化は一過性の変化であった。いずれの投薬群の F_1世代においても、離乳後の発達、行動、生殖行動及び受胎能への影響はみられなかった。F_1世代の無毒性量は100 mg/kg/日で、この用量での妊娠ラットの曝露量（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$）は、25 mg を投与したヒトの曝露量の約645倍であった。

2.6.6.9.4　膵臓の安全性に関する考察

GLP-1受容体作動薬及び DPP-4阻害剤のインクレチン療法について、市販後に自発報告された有害事象により、この療法と急性膵炎及び膵癌の発生が関連する可能性について関心が高まっている [資料4.3: 318]。MK-3102の反復投与毒性及びがん原性試験では、いずれの動物種の試験においても投与に関連した膵炎及び膵癌は認められなかった。同様に、シタグリプチンの製造販売承認を裏付けるために通常の動物（糖尿病モデルでない）を用いて実施した毒性試験においても、膵炎及び膵癌は認められなかった。この2剤の DPP-4選択性及び薬理学的作用機序は同じであることから、毒性試験で示されたこの2剤の膵臓安全性プロファイルは、類似しているものと考えられた。

最近、欧州医薬品庁（EMA）と FDA は、インクレチン標的薬（GLP-1受容体作動薬及び DPP-4阻害剤）投与中の患者における膵炎及び膵癌に関連する非臨床及び臨床データの包括的評価を実施した [資料4.3: 319]。FDA がインクレチン標的薬のすべてについて、承認申請の一環として実施された250を超える毒性試験から得られたげっ歯類15,480例及び非げっ歯類2475例についての病理組織学的な再評価を行った結果、明らかな膵臓毒性を示唆する所見は認められていない。同様に、FDA による承認条件の一環として実施された複数のげっ歯類糖尿病モデルの3ヵ月間膵臓毒性試験についてもレビューしたが、膵臓毒性はみられていない。

シタグリプチンが膵臓に及ぼす影響については、複数のげっ歯類糖尿病モデルを用いた試験も実施されている。これらの非臨床試験並びにシタグリプチンの臨床試験から追加された膵臓の安全性に関する背景を、添付のポジションペーパーに示す [資料4.3: 320]。要約すると、3種類のげっ歯類糖尿病モデルを用いた試験、すなわち1）ZDF ラットを用いた3ヵ月間試験、2）高脂肪食／ストレプトゾトシンマウスモデルを用いた10週間試験 [資料4.3: 321]、3）ヒト膵島アミロイドポリペプチド（HIP）を発現しているトランスジェニックマウスモデルを用いた1年間試験 [資料4.3: 322]では、シタグリプチンに明らかな膵臓への毒性変化は認められていない。一方、HIP を過剰発現しているトランスジェニックラットを用いた12週間試験 [資料4.3: 323]では、シタグリプチンを投与した1例に膵炎の部位が認められたことが報告されている。Matveyenko らによる試験 [資料4.3: 323] の実験的な限界及び考えられる交絡因子は、対照群を含め投与群内の動物数が少ないこと、膵臓変化の頻度が低いこと、及び薬理学的介入（アルギニンでインスリン分泌を促進した）であった。さらに、最近公表された論文 [資料4.3: 324]では、インクレチン処置に起因する膵臓の変化の一部は、ラット、特に過去のデータが少ない HIP ラットなどの疾患モデルにおける膵臓変化の背景発現率による交絡を受けている可能性があることが示されている。

雄 ZDF ラットの3ヵ月間試験（TT #[redacted]-0001）を実施し、MK-3102の膵臓での安全性を検討した。本試験の糖尿病モデル動物では、定性的病理組織学的手法において、膵炎又は膵臓へのいかなる毒性変化もみられなかった。さらに、定量的病理組織学的手法において、他の膵臓評価項目（増殖指標、α 細胞量、β 細胞量、膵島領域）にも、投与に関連した変化は認められなかった。MK-3102の用量10 mg/kg/日での $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ は約1890 μM·hr で、これは25 mg を投与したヒトの曝露量の約82倍であった。ZDF ラットを用いた別試験では、MK-3102の10 mg/kg/日投与は、標的に対する強力な作用（DPP-4阻害が98%超、GLP-1活性が9～10倍上昇）を伴うことが示された。

以上、種々の動物種や糖尿病モデル動物における広範な非臨床データの評価からは、シタグリプチン又は MK-3102曝露に関連する急性膵炎又は膵癌のリスクの増大は、臨床曝露量をはるかに超える曝露量であってもみられなかった。これらの非臨床データと同様に、シタグリプチンの無作為化対照臨床試験データ、並びに複数の DPP-4阻害剤を用いた試験のメタアナリシスからは、膵炎又は膵癌の発現率が対照（プラセボ又は実薬）と比較して高くないことが示された。さらに、大規模の集団における被験薬の長期間曝露が評価することができる観察研究におけるデータベー

ス解析のほとんどでは、膵炎発現率の増加、又は評価を行った場合に膵癌の発現率の増加は示されなかった [資料4.3: 319]。

2.6.6.9.5　結論

以上、MK-3102の毒性を、一連の反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性、及び生殖発生毒性試験において評価した。さらに、MK-3102の乱用及び身体依存性についても評価した。これらの毒性プロファイルから、2型糖尿病患者に対する長期治療において、週1回25 mg の MK-3102は安全に使用可能であると考えられた。

2.6.6.10　参考文献

[資料4.3: 301] Halliwell WH. Cationic amphiphilic drug-induced phospholipidosis. Toxicol Pathol. 1997;25(1):53-60.

[資料4.3: 302] Reasor MJ, Hastings KL, Ulrich RG.　Drug-induced phospholipidosis: issues and future directions.　Expert Opin Drug Saf.　2006;5(4):567-83.

[資料4.3: 303] Reasor MJ, Kacew S. Drug-induced phospholipidosis: are there functional consequences? Exp Biol Med (Maywood). 2001;226(9):825-30.

[資料4.3: 304] Vora KA, Porter G, Peng R, Cui Y, Pryor K, Eiermann G, et al. Genetic ablation or pharmacological blockade of dipeptidyl peptidase IV does not impact T cell-dependent immune response. BMC Immunol. 2009;10(19):1-11.

[資料4.3: 305] White PC, Chamberlain-Shea H, de la Morena MT. Sitagliptin treatment of patients with type 2 diabetes does not affect CD4+ T-cell activation. J Diabetes Complications. 2010;24(3):209-13.

[資料4.3: 306] Haninec P, Dubovy P. Fine structure histochemical study of the distribution of dipeptidylpeptidase IV (DPP IV) in the meningeal lamellae of the rat. Experientia. 1988;44(8):708-10.

[資料4.3: 307] Barnes K, Kenny AJ, Turner AJ. Localization of aminopeptidase N and dipeptidyl peptidase IV in pig striatum and in neuronal and glial cell cultures. Eur J Neurosci. 1994;6(4):531-7.

[資料4.3: 308] Schnabel R, Bernstein HG, Luppa H, Lojda Z, Barth A. Aminopeptidases in the circumventricular organs of the mouse brain: a histochemical study. Neuroscience. 1992;47(2):431-8.

[資料4.3: 309] Alponti RF, Frezzatti R, Barone JM, Alegre Vde S, Silveira PF. Dipeptidyl peptidase IV in the hypothalamus and hippocampus of monosodium glutamate obese and food-deprived rats. Metabolism. 2011;60(2):234-42.

[資料4.3: 310] Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)-role in the inactivation of regulatory peptides. Regul Pept. 1999;85(1):9-24.

[資料4.3: 311] Guieu R, Fenouillet E, Devaux C, Fajloun Z, Carrega L, Sabateir JM, et al. CD26 modulates nociception in mice via its dipeptidyl-peptidase IV activity. Behav Brain Res. 2006;166(2):230-5.

[資料4.3: 312] Hong W, Petell JK, Swank D, Sanford J, Hixson DC, Doyle D. Expression of dipeptidyl peptidase IV in rat tissues is mainly regulated at the mRNA levels. Exp Cell Res. 1989;182(1):256-66.

[資料4.3: 313] Bernstein HG, Schön E, Ansorge S, Röse I, Dorn A. Immunolocalization of dipeptidyl aminopeptidase (DAP IV) in the developing human brain. Int J Dev Neurosci. 1987;5(3):237-42.

[資料4.3: 314] Karl T, Hoffmann T, Pabst R, von Hörsten S. Extreme reduction of dipeptidyl peptidase IV activity in F344 rat substrains is associated with various behavioral differences. Physiol Behav. 2003;80:123-34.

[資料4.3: 315] Conarello SL, Li Z, Ronan J, Roy RS, Zhu L, Jiang G, et al. Mice lacking dipeptidyl peptidase IV are protected against obesity and insulin resistance. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100(11):6825-30.

[資料4.3: 316] Marguet D, Baggio L, Kobayashi T, Bernard AM, Pierres M, Nielsen PF, et al. Enhanced insulin secretion and improved glucose tolerance in mice lacking CD26. Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97(12):6874-9.

[資料4.3: 317] EI Yacoubi M, Vaugeois JM, Marguet D, Sauze N, Guieu R, Costentin J, et al. Behavioral characterization of CD26 deficient mice in animal tests of anxiety and antidepressant-like activity. Behav Brain Res. 2006;171(2):279-85.

[資料4.3: 318] Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. Gastroenterology. 2011;141(1):150-6.

[資料4.3: 319] Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, et al. Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs—FDA and EMA Assessment. N Engl J Med. 2014;370(9):794-7.

[資料4.3: 320] Merck. Position paper reviewing the nonclinical and clinical pancreatic safety of sitagliptin. 2013.

[資料4.3: 321] Engel SS, Williams-Herman DE, Golm GT, Clay RJ, Machotka SV, Kaufman KD, et al. Sitagliptin: review of preclinical and clinical data regarding incidence of pancreatitis. Int J Clin Pract. 2010;64(7): 984-90.

[資料4.3: 322] Aston-Mourney K, Subramanian SL, Zraika S, Samarasekera T, Meier DT, Goldstein LC, et al. One year of sitagliptin treatment protects against islet amyloid-associated β-cell loss and does not induce pancreatitis or pancreatic neoplasia in mice. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2013;305(4):E475-84.

[資料4.3: 323] Matveyenko AV, Dry S, Cox HI, Moshtaghian A, Gurlo T, Galasso R, et al. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide

transgenic rat model of type 2 diabetes: interactions with metformin. Diabetes. 2009;58(7):1604-15.

[資料4.3: 324] Chadwick KD, Fletcher AM, Parrula MC, Bonner-Weir S, Mangipudy RS, Janovitz E, et al. Occurrence of Spontaneous Pancreatic Lesions in Normal and Diabetic Rats: A Potential Confounding Factor in the Nonclinical Assessment of GLP-1-Based Therapies. Diabetes. 2014;63(4):1303-14.

[資料4.3: 325] Curran PG, DeGroot LJ. The effect of hepatic enzyme-inducing drugs on thyroid hormones and the thyroid gland. Endocr Rev. 1991;12(2):135-50.

[資料4.3: 326] Capen CC. Toxic responses of the endocrine system. In: Klaassen CD, editor. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. 6th ed. New York: McGraw Hill, 2001:p711-59.

CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.7　毒性試験概要表

MSD 株式会社

目次

頁

2.6.7.1　毒性試験：一覧表 2
2.6.7.2　トキシコキネティクス：試験の一覧表 13
2.6.7.3　トキシコキネティクス：試験成績の一覧 14
2.6.7.4　毒性試験：被験物質一覧 17
2.6.7.5　単回投与毒性試験 24
2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 25
2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験 30
2.6.7.8　In Vitro 遺伝毒性試験 53
2.6.7.9　In Vivo 遺伝毒性試験 66
2.6.7.10　がん原性試験 69
2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 87
2.6.7.12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 90
2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 96
2.6.7.14　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 105
2.6.7.15　生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験 111
2.6.7.16　局所刺激性試験 114
2.6.7.17　その他の毒性試験 115

C Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

Test Article: Omarigliptin

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location Vol. Section
Repeat-Dose Toxicity	Mouse/ CRL:CD1 (ICR)	Oral gavage	29 days	0, 10, 30, 100, 250, 750	Yes	MRL	TT #[redacted]-6037 (参考資料)	[資料 4.2.3.2: TT[redacted]6037]
Repeat-Dose Toxicity	Mouse/ CRL:CD1 (ICR)	Oral gavage	29 days	0, 1, 5	Yes	MRL	TT #[redacted]-1061 (参考資料)	[資料 4.2.3.2: TT[redacted]1061]
Repeat-Dose Toxicity	Mouse/ CRL:CD1 (ICR)	Oral gavage	91 to 93 days	0, 30, 100, 250, 750, 1500[b]	Yes	MRL	TT #[redacted]-6036 (参考資料)	[資料 4.2.3.4.2: TT[redacted]6036]
Repeat-Dose Toxicity	Rat/ Crl:CD(SD)	Oral gavage	7 days	0, 10, 100, 750	No	MRL	TT #[redacted]-2559 (参考資料)	[資料 4.2.3.2: TT[redacted]2559]
Repeat-Dose Toxicity	Rat/ Crl:CD(SD)	Oral gavage	14 days	0, 2, 10, 500	Yes	MRL	TT #[redacted]-1081 (評価資料)	[資料 4.2.3.2: TT[redacted]1081]
Repeat-Dose Toxicity	Rat/ Crl:CD(SD)	Oral gavage	91 or 92 days	0, 2, 10, 100	Yes	MRL	TT #[redacted]-6014 (評価資料)	[資料 4.2.3.2: TT[redacted]6014]

Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Omarigliptin

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location Vol. Section
Repeat-Dose Toxicity	Rat/ Crl:CD(SD)	Oral gavage	182 or 183 days	0, 2, 10, 100	Yes	MRL	TT #[redacted]-1006 （評価資料）	[資料 4.2.3.2: TT[redacted]1006]
Repeat-Dose Toxicity	Dog/Beagle	Oral gavage	14 days	5	Yes	MRL	TT #[redacted]-1080 （評価資料）	[資料 4.2.3.2: TT[redacted]1080]
Repeat-Dose Toxicity	Dog/Beagle	Oral gavage	91 or 92 days	0, 2, 10, 75	Yes	MRL	TT #[redacted]-6015 （評価資料）	[資料 4.2.3.2: TT[redacted]6015]
Repeat-Dose Toxicity	Dog/Beagle	Oral gavage	266 or 267 days	0, 2, 10, 75	Yes	MRL	TT #[redacted]-1007 （評価資料）	[資料 4.2.3.2: TT[redacted]1007]
Repeat-Dose Toxicity	Monkey/ Cynomolgus	Oral nasogastric gavage	Dose escalating; 8 days total	3, 30, 300 (3, 30: 3 consecutive days each; 300: 2 consecutive days)	No	MRL	TT #[redacted]-6006 （参考資料）	[資料 4.2.3.2: TT[redacted]6006]

Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Omarigliptin

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location Vol. Section
Repeat-Dose Toxicity	Monkey/ Cynomolgus	Oral nasogastric gavage	91 or 92 days	0, 1, 3, 9	Yes	MRL	TT #[redacted]-6010 （評価資料）	[資料 4.2.3.2: TT[redacted]6010]
Genotoxicity	*Salmonella typhimurium* TA97a, TA98, TA100, and TA1535 and *Escherichia coli* WP2 uvrA pKM101	In vitro	48 hours ± S-9	100 to 5000 µg/plate	Yes	MRL	TT #[redacted]-8039 （評価資料）	[資料 4.2.3.3.1: TT[redacted]8039]
Genotoxicity	*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA98, and TA100 and *Escherichia coli* WP2 uvrA	In vitro	72 hours ± S-9	40 to 5000 µg/plate	Yes	[redacted]	TT #[redacted]-9022 （評価資料）	[資料 4.2.3.3.1: TT[redacted]9022]

C Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Omarigliptin

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location Vol. Section
Genotoxicity	Chinese hamster ovary cells	In vitro	3 hours (+S-9) 3 hours (-S-9) 20 hours (-S-9)	0.5 to 5.5 mM	Yes[c]	MRL	TT #[redacted]-8661; TT #[redacted]-8663 （評価資料）	[資料 4.2.3.3.1: TT[redacted]8661]
Genotoxicity	Rat/ Crl:CD(SD)	Oral gavage	14 days[d]	2, 10, 500	Yes	MRL	TT #[redacted]-8730 （評価資料）	[資料 4.2.3.3.2: TT[redacted]8730]
Carcinogenicity	Mouse/ CRL:CD1 (ICR)	Oral gavage	104 weeks	0, 0, 1, 5, 20	Yes	MRL	TT #[redacted]-1002 （評価資料）	[資料 4.2.3.4.1: TT[redacted]1002]
Carcinogenicity	Rat/ Crl:CD(SD)	Oral gavage	104 weeks	0, 0, 1, 5, 20	Yes	MRL	TT #[redacted]-1166 （評価資料）	[資料 4.2.3.4.1: TT[redacted]1166]

C Confidential

2.6.7.1　　毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Omarigliptin

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location Vol. Section
Reproductive and Developmental Toxicity (Fertility and early embryonic development)	Rat/ Crl:CD(SD)	Oral gavage	15 days prior to & during cohabitation (F & M), & through GD 7 (F) or for ~6 weeks total (M)	0, 2, 10, 100	Yes	MRL	TT #[redacted]-7400 （評価資料）	[資料 4.2.3.5.1: TT[redacted]7400]
Reproductive and Developmental Toxicity (Embryo-fetal development)	Rat/ Crl:CD(SD)	Oral gavage	GD 6 through 20	0, 2, 10, 100, 500	No	MRL	TT #[redacted]-7005 （参考資料）	[資料 4.2.3.5.2: TT[redacted]7005]

C Confidential

2.6.7.1　　毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Omarigliptin

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location Vol. Section
Reproductive and Developmental Toxicity (Embryo-fetal development)	Rat/ Crl:CD(SD)	Oral gavage	Cesarean Section: GD 6 through 20 TK: GD 6 through 15	0, 2, 10, 100	Yes	MRL	TT #[redacted]-7000 （評価資料）	[資料 4.2.3.5.2: TT[redacted]7000]
Reproductive and Developmental Toxicity (Embryo-fetal development)	Rabbit/Dutch Belted	Oral gavage	Single dose	2, 10, 50, 150	No	MRL	TT #[redacted]-7287 （参考資料）	[資料 4.2.3.5.2: TT[redacted]7287]
Reproductive and Developmental Toxicity (Embryo-fetal development)	Rabbit/Dutch Belted	Oral gavage	GD 7 through 20	0, 2, 10, 100, 500	No	MRL	TT #[redacted]-7015 （参考資料）	[資料 4.2.3.5.2: TT[redacted]7015]

C Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Omarigliptin

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location Vol. Section
Reproductive and Developmental Toxicity (Embryo-fetal development)	Rabbit/Dutch Belted	Oral gavage	GD 7 through 20	0, 2, 10, 50	Yes[e]	MRL	TT #[redacted]-7010（評価資料）	[資料 4.2.3.5.2: TT[redacted]7010]
Reproductive and Developmental Toxicity (Prenatal and postnatal development including maternal function)	Rat/ Crl:CD(SD)	Oral gavage	GD 6 through LD 20	0, 2, 10, 100	Yes	MRL	TT #[redacted]-7100（評価資料）	[資料 4.2.3.5.3: TT[redacted]7100]
Reproductive and Developmental Toxicity (Studies in which the offspring [juvenile animals] are dosed and/or further evaluated)	Rat/ Crl:CD(SD)	Oral gavage	PND 28 through PND 55	0, 2, 10, 50	Yes	MRL	TT #[redacted]-7340（参考資料）	[資料 4.2.3.5.4: TT[redacted]7340]

C Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Omarigliptin

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location Vol. Section
Local Tolerance	Isolated bovine corneas	In vitro	4 hours	0.75 mL of a 20% solution	Yes	[redacted]	TT #[redacted]-7850 (参考資料)	[資料 4.2.3.6: TT[redacted]7850]
Local Tolerance	Rabbit/New Zealand White	Dermal	4 hours	0.5 g	Yes	[redacted]	TT #[redacted]-7851 (参考資料)	[資料 4.2.3.6: TT[redacted]7851]
Other Toxicity Studies (Immunotoxicity)	Mouse/CBA-J	Topical	3 days	Control (0% DMSO), Control (25% HCA), 5%, 10%, 25% solutions	Yes	[redacted]	TT #[redacted]-7801 (参考資料)	[資料 4.2.3.7.2: TT[redacted]7801]
Other Toxicity Studies (Mechanistic)	Mouse/ Crl:CD1(ICR)	Oral gavage	5 days	0, 1500	No	MRL	TT #[redacted]-2554 (参考資料)	[資料 4.2.3.7.3: TT[redacted]2554]

C Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Omarigliptin

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location Vol. Section
Other Toxicity Studies (Mechanistic)	Rat/ ZDF-Lepr^{fa}/ Crl	Oral gavage	4 days	0, 2, 10, 50	No	MRL	TT #[redacted]-2576 （参考資料）	[資料 4.2.3.7.3: TT[redacted]2576]
Other Toxicity Studies (Mechanistic)	Rat/ ZDF-Lepr^{fa}/ Crl	Oral gavage	91 or 92 days	0, 10	Yes[f]	MRL	TT #[redacted]-0001 （参考資料）	[資料 4.2.3.7.3: TT[redacted]0001]
Other Toxicity Studies (Dependence)	Rat/ CD®[Crl:CD® SD]	Oral gavage	30 days	0, 2, 10, 100	Yes	[redacted]	TT #[redacted]-9016 （評価資料）	[資料 4.2.3.7.4: TT[redacted]9016]
Other Toxicity Studies (Dependence)	Rat/ CD®[Crl:CD® (SD)]	Intravenous	3 days	0, 0.1, 0.3, 1, 3	Yes	[redacted]	TT #[redacted]-9003 （評価資料）	[資料 4.2.3.7.4: TT[redacted]9003]

Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Omarigliptin

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location Vol. Section
Other Toxicity Studies (Impurities)	*Salmonella typhimurium* TA97a, TA98, TA100, and TA1535 and *Escherichia coli* WP2 uvrA pKM101	In Vitro	48 hours (± S-9)	MK-2191g: 30 to 6000 µg/plate	No (TT #[redacted]-8029) Yes (TT #[redacted]-8038)	MRL	TT #[redacted]-8029 (non-GLP exploratory) TT #[redacted]-8038 (GLP) （評価資料）	[資料 4.2.3.7.6: TT[redacted]8029]
Other Toxicity Studies (Impurities)	Chinese hamster ovary cells	In Vitro	3 hours (± S-9) 20 hours (-S-9)	MK-2191g: 1000 to 5000 µM	No (TT #[redacted]-8635) Yes (TT #[redacted]-8638)	MRL	TT #[redacted]-8635 (non-GLP range-finding) TT #[redacted]-8638 (GLP) （評価資料）	[資料 4.2.3.7.6: TT[redacted]8635]
Other Toxicity Studies (Impurities)	Rat/ CD®[Crl:CD® (SD)]	Oral gavage	91 days	MK-2191g: 0, 20, 60, 200	Yes	[redacted]	TT #[redacted]-9023 （評価資料）	[資料 4.2.3.7.6: TT[redacted]9023]
Other Toxicity Studies (Other)	Rat/ Crl:CD(SD)	Oral gavage	7 days[h]	10, 100, 750	No	MRL	TT #[redacted]-9718 （参考資料）	[資料 4.2.3.7.7: TT[redacted]9718]

C Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Omarigliptin

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg[a])	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location Vol. Section
Other Toxicity Studies (Other)	Rat whole blood/Sprague Dawley	In vitro	N/A	1 – 0.002 mg/mL concentrations	No	MRL	TT #[redacted]-7800 (参考資料)	[資料 4.2.3.7.7: TT[redacted]7800]
Other Toxicity Studies (Other)	Mouse/ Jic/CB6F1-nonTgrasH2@ Jcl	Oral gavage	28 or 29 days[i]	30, <u>100</u>, 250, 750, 1500	No	MRL	TT #[redacted]-6035 (参考資料)	[資料 4.2.3.4.2: TT[redacted]6035]
Other Toxicity Studies (Other)	Rat/ Crl:CD(SD)	Oral gavage	14 days	100	No	MRL	TT #[redacted]-3505 (参考資料)	[資料 4.2.3.7.7: TT[redacted]3505]

a　Unless otherwise specified. For Repeat-Dose Toxicity, the highest NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect Level) is underlined.

b　Group early terminated on Study Day 6 due to test article-related mortality.

c　With the exception that TT #[redacted]-8661 is range-finding and is non-GLP.

d　This study was done in conjunction with a 14-day oral toxicity study, TT #[redacted]-1081.

e　GLP except for micro computed tomography for skeletal evaluation.

f　GLP except for glucagon analysis, immunohistochemical analysis of pancreas tissue, and histology statistical analysis.

g　MK-2191 = des-mesyl omarigliptin

h　This study was done in conjunction with an exploratory 7-day oral tolerability study in female rats, TT #[redacted]-2559 [資料 4.2.3.2: TT[redacted]2559].

i　Males at 1500 mg/kg/day (due to group termination): 5 days in the main component; 6 days in the toxicokinetic component.

GLP=Good Laboratory Practice, F=Female; M=Male; TK=Toxicokinetic; GD=Gestation Day; LD=Lactation Day; PND = Postnatal Day; MRL=Merck Research Laboratories (West Point, Pennsylvania, USA, and/or Riom, France); [redacted], USA; DMSO=Dimethyl sulfoxide; HCA=α-hexylcinnamaldehyde .[redacted], USA; N/A=Not Applicable

C Confidential

2.6.7.2　トキシコキネティクス：試験の一覧表

Test Article: Omarigliptin

Type of Study	Test System	Method of Administration	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Study Number	Location Vol. Section
One-Month Oral Toxicokinetic Study	Mouse	Oral Gavage	10, 30, 100, 250, 750 mkd	Yes	TT #[redacted]-6037	[資料 4.2.3.2: TT[redacted]6037]
One-Month Oral Toxicokinetic Study	Mouse	Oral Gavage	1, 5 mkd	Yes	TT #[redacted]-1061	[資料 4.2.3.2: TT[redacted]1061]
Fourteen-Day Oral Toxicity Study	Rat	Oral Gavage	2, 10, 500 mkd	Yes	TT #[redacted]-1081	[資料 4.2.3.2: TT[redacted]1081]
Six-Month Oral Toxicity Study	Rat	Oral Gavage	2, 10, 100 mkd	Yes	TT #[redacted]-1006	[資料 4.2.3.2: TT[redacted]1006]
Nine-Month Oral Toxicity Study	Dog	Oral Gavage	2, 10, 75 mkd	Yes	TT #[redacted]-1007	[資料 4.2.3.2: TT[redacted]1007]
Exploratory Oral Rising-Dose Tolerability Study	Monkey	Oral Gavage	3, 30, 300 mkd[a]	No	TT #[redacted]-6006	[資料 4.2.3.2: TT[redacted]6006]
Three-Month Oral Toxicity Study	Monkey	Oral Gavage	1, 3, 9 mkd	Yes	TT #[redacted]-6010	[資料 4.2.3.2: TT[redacted]6010]
Oral Developmental Toxicity Study	Rabbits	Oral Gavage	2, 10, 50 mkd	Yes	TT #[redacted]-7010	[資料 4.2.3.5.2: TT[redacted]7010]

a　The study was a dose escalation design (3 days at 3- and 30-mg/kg/day; and 2 days at 300-mg/kg/day).

mkd = mg/kg/day

C Confidential

2.6.7.3　トキシコキネティクス：試験成績の一覧

Test Article: Omarigliptin

Daily Dose (mg/kg)	Mice Sexes combined[a] SW5	Rats Sexes combined[a] SW 2[d]	Rats Sexes combined[a] SW 13[e]	Dogs Sexes combined[a] SW 13[f]	Monkeys Sexes combined[a] SW 1[g]	Monkeys Sexes combined[a] SW 13[h]	Rabbits Female GD 15[i]	Humans[j]
0.42								AUC $_{0\text{-}24\ hr}$=10 AUC $_{0\text{-}168\ hr}$=23
1	14.6[b]					19.5		
2		98.4	122	91.5			45.7	
3					46.2	58.9		
5	67.9[b]							
9						158		
10	182[c]	433	534	458			247	
30	492[c]				697			
50							1480	
75				2590				
100	1610[c]		3650					

Confidential

2.6.7.3　　トキシコキネティクス：試験成績の一覧（続き）

Test Article: Omarigliptin

Daily Dose (mg/kg)	Mice Sexes combined[a]	Rats Sexes combined[a]		Dogs Sexes combined[a]	Monkeys Sexes combined[a]		Rabbits Female	Humans[j]
		SW 2[d]	SW 13[e]	SW 13[f]	SW 1[g]	SW 13[h]	GD 15[i]	
	SW5							
250	3090[c]							
300					5260			
500		9730						
750	6970[c]							

a　There were no substantial sex differences in omarigliptin mean systemic exposure ($AUC_{0\text{-}24hr}$) and mean C_{max} values.

b　TT #[redacted]-1061[資料4.2.3.2: TT[redacted]1061]

c　TT #[redacted]-6037 [資料4.2.3.2: TT[redacted]6037]

d　TT #[redacted]-1081 [資料4.2.3.2: TT[redacted]1081]

e　TT #[redacted]-1006 [資料4.2.3.2: TT[redacted]1006]

f　TT #[redacted]-1007 [資料4.2.3.2: TT[redacted]1007]

g　TT #[redacted]-6006 [資料4.2.3.2: TT[redacted]6006]. The study was a dose escalation design (3 days at 3- and 30-mg/kg/day; and 2 days at 300-mg/kg/day.

h　TT #[redacted]-6010 [資料4.2.3.2: TT[redacted]6010]

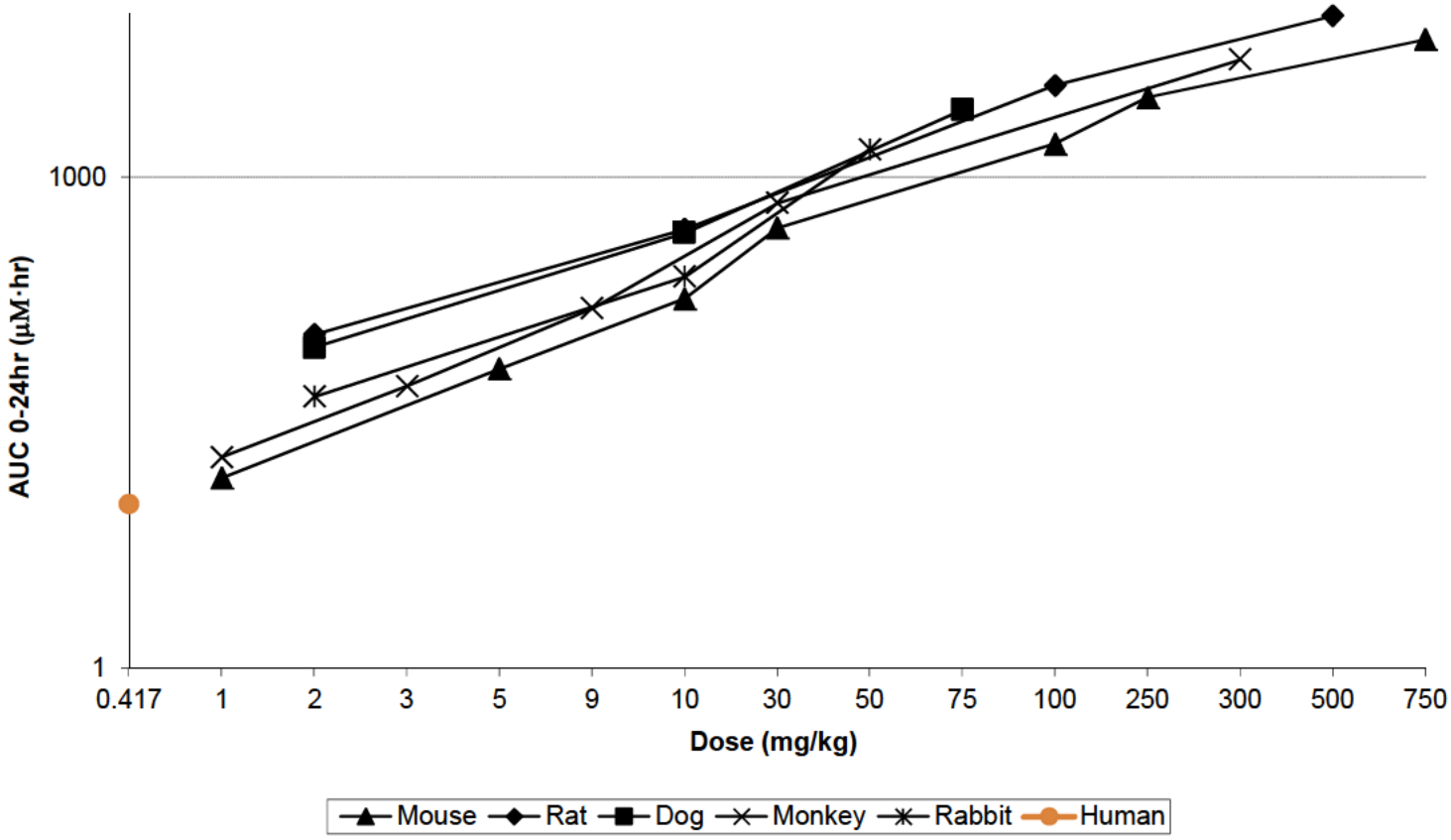
i　TT #[redacted]-7010 [資料4.2.3.5.2: TT[redacted]7010]

j　The clinical $AUC_{0\text{-}24hr}$ = 10 μM·hr or $AUC_{0\text{-}168hr}$ = 23 μM·hr at the recommended human dose (25mg once per week) [2.7.2.3.1.1: 項]

GD = Gestation Day; SW = Study Week.

C Confidential

2.6.7.3　　トキシコキネティクス：試験成績の一覧（続き）　　**Test Article**: Omarigliptin



C Confidential

2.6.7.4　毒性試験：被験物質一覧

Test Article: Omarigliptin

Batch No.	**Purity (%)**	Specified Impurities[b]						**Study Number**	**Type of Study**
		A[c]	B[d]	C[e]	D[f]	E[g]	F[h]		
SPECIFICATION[a]:	[redacted][b]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max [redacted]		
[redacted]	~[redacted]	*	*	*	*	*	*	TT #[redacted]-3505	Exploratory 14-Day Safety Lead Optimization Oral Study in Male Rats
[redacted]	~[redacted]	*	*	*	*	*	*	TT #[redacted]-2559	Exploratory 7-Day Oral Tolerability Study in Female Rats
[redacted]	~[redacted]	*	*	*	*	*	*	TT #[redacted]-1015 TT #[redacted]-5602	Exploratory Oral Pharmacology Study in Dogs Oral Cardiovascular and Respiratory Telemetry Study in Dogs

C Confidential

2.6.7.4　　毒性試験：被験物質一覧（続き）

Test Article: Omarigliptin

Batch No.	**Purity (%)**	Specified Impurities[b]						**Study Number**	**Type of Study**
		A[c]	B[d]	C[e]	D[f]	E[g]	F[h]		
SPECIFICATION[a]:	[redacted][b]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	ND	ND	ND	[redacted]	[redacted]	TT #[redacted]-1080	Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Dogs
								TT #[redacted]-1081	Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Rats with Functional Observational Battery (FOB)
								TT #[redacted]-8730	Assay for Micronucleus Induction in Rat Bone Marrow from a 14-Day Oral Toxicity Study
								TT #[redacted]-6014	Three-Month Oral Toxicity Study in Rats
								TT #[redacted]-6015	Three-Month Oral Toxicity Study in Dogs
								TT #[redacted]-8039	Microbial Mutagenesis Assay
								TT #[redacted]-4711	Electrophysiological Evaluation on hERG Channel Current Stably Expressed in CHO Cells

C Confidential

2.6.7.4　　毒性試験：被験物質一覧（続き）

Test Article: Omarigliptin

Batch No.	**Purity (%)**	Specified Impurities[b]						**Study Number**	**Type of Study**
		A[c]	B[d]	C[e]	D[f]	E[g]	F[h]		
SPECIFICATION[a]:	[redacted][b]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	ND	ND	ND	[redacted]	[redacted]	TT #[redacted]-5627	Oral Cardiovascular and Respiratory Telemetry Study in Dogs
								TT #[redacted]-8661	Range-Finding Assay, Preliminary to Chromosomal Aberrations in Vitro, in Chinese Hamster Ovary Cells
								TT #[redacted]-8663	Assay for Chromosomal Aberrations In Vitro, in Chinese Hamster Ovary Cells
								TT #[redacted]-9022	Microbial Mutagenesis Assay
								TT #[redacted]-7287	Exploratory Oral Single Dose Toxicokinetic Study in Nonpregnant Rabbits
								TT #[redacted]-6006	Exploratory Oral Rising-Dose Tolerability Study in Cynomolgus Monkeys
								TT #[redacted]-6010	Three-Month Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys

C Confidential

2.6.7.4　　毒性試験：被験物質一覧（続き）

Test Article: Omarigliptin

Batch No.	**Purity (%)**	Specified Impurities[b]						**Study Number**	**Type of Study**
		A[c]	B[d]	C[e]	D[f]	E[g]	F[h]		
SPECIFICATION[a]:	[redacted][b]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]		
[redacted]	[redacted]	ND	ND	[redacted]	ND	ND	[redacted]	TT #[redacted]-1007	Nine-Month Oral Toxicity Study in Dogs
								TT #[redacted]-1006	Six-Month Oral Toxicity Study in Rats
								TT #[redacted]-7000	Oral Developmental Toxicity Study in Rats With Prenatal Evaluation
								TT #[redacted]-7010	Oral Developmental Toxicity Study in Rabbits
								TT #[redacted]-6035	One-Month Oral Range-Finding and Toxicokinetic Study in rasH2 Wild-Type Mice (Hybrid)
								TT #[redacted]-6036	Three-Month Oral Range-Finding Study in CD1 Mice
								TT #[redacted]-9016	Physical Dependence Study in Rats

C Confidential

2.6.7.4　　毒性試験：被験物質一覧（続き）

Test Article: Omarigliptin

Batch No.	**Purity (%)**	Specified Impurities[b]						**Study Number**	**Type of Study**
		A[c]	B[d]	C[e]	D[f]	E[g]	F[h]		
SPECIFICATION[a]:	[redacted][c]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]		
[redacted]	[redacted]	ND	ND	[redacted]	ND	ND	[redacted]	TT #[redacted]-6037	One-Month Oral Toxicokinetic Study in CD1 Mice
								TT #[redacted]-1061	One-Month Toxicokinetic Study in Mice
								TT #[redacted]-7400	Oral Fertility Study in Female and Male Rats
								TT #[redacted]-1166	Two-Year Oral Carcinogenicity Study in Rats with Six-Month Toxicokinetic Evaluation
								TT #[redacted]-1002	Two-Year Oral Carcinogenicity Study in Mice

C Confidential

2.6.7.4　毒性試験：被験物質一覧（続き）

Test Article: Omarigliptin

Batch No.	Purity (%)	Specified Impurities[b]						Study Number	Type of Study
		A[c]	B[d]	C[e]	D[f]	E[g]	F[h]		
SPECIFICATION[a]:	[redacted][b]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]		
[redacted][i]	[redacted]	ND	ND	ND	[redacted] to [redacted][j]	[redacted]	[redacted]	TT #[redacted]-9003	Self-Administration Study in Rats
								TT #[redacted]-7100	Oral Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study in Rats
								TT #[redacted]-7140	Oral Placental Transfer Study in Rabbits
								TT #[redacted]-7130	Oral Placental and Lactational Transfer Study in Rats
								TT #[redacted]-2554	Exploratory 5-Day Oral Toxicity Study in Female Mice
								TT#[redacted]-7340	Oral Toxicity and Toxicokinetic Study in Juvenile Rats

C Confidential

2.6.7.4　毒性試験：被験物質一覧（続き）

Test Article: Omarigliptin

Batch No.	Purity (%)	Specified Impurities[b]						Study Number	Type of Study
		A[c]	B[d]	C[e]	D[f]	E[g]	F[h]		
SPECIFICATION[a]:	[redacted][b]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]	Max. [redacted]		
[redacted][i]	[redacted]	ND	ND	ND	[redacted] to [redacted][j]	[redacted]	[redacted]	TT# [redacted]-2576	Exploratory Four-Day Oral Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study in Zucker Diabetic Fatty (ZDF) Male Rats
								TT# [redacted]-0001	Three-Month Oral Study in Male Zucker Diabetic Fatty (ZDF) Rats

a See [3.2.S.4.1 項] for complete specifications.

b HPLC weight percent

c [redacted] or [redacted]. This impurity was qualified based on genotoxicity and toxicity studies conducted with the impurity (TT #[redacted]-8029, TT #[redacted]-8635 and TT #[redacted]-9023) [2.6.7.17 項].

d [redacted]

e [redacted]

f [redacted] ([redacted], [redacted] and [redacted]). Specification for each impurity is [redacted]% max.

g Individual unspecified impurity. For lots with multiple unspecified impurities, this value represents the worst case (i.e. the unspecified impurity present at the highest level).

h Total impurities is the sum of all specified and unspecified impurities.

i Based on batch test date of [redacted]-[redacted]-20[redacted]

j [redacted] = [redacted]%; [redacted] = [redacted]%; [redacted] = [redacted]%

N.D. = not detected (≤[redacted]%)

*Early medicinal chemistry batch. Purity ~[redacted]%. Impurity profile not characterized.

C Confidential

2.6.7.5　単回投与毒性試験

Test Article: Omarigliptin

No formal acute toxicity studies have been conducted. However, the toxicity after a single dose can be assessed from the repeat-dose oral toxicity studies in mice, rats, rabbits, dogs, and monkeys. See the tabulated study summaries from mice studies (1 to 1500 mg/kg/day), rat studies (2 to 750 mg/kg/day), rabbit studies (2-500 mg/kg/day), dog studies (2 to 75 mg/kg/day), and monkey studies (1 to 300 mg/kg/day) below.

C Confidential

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

Test Article: Omarigliptin

Species/ Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg)**	**Gender and No. per Group**	**NOAEL[a] (mg/kg)**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Mouse/ CRL:CD1 (ICR)	Oral gavage (0.5% [w/v] methyl-cellulose in deionized water)	29 days	0, 10, 30, 100, 250, 750	5F & 5M/ control group 20F & 20M/ omarigliptin groups[c]	N/A	Toxicokinetic Parameters (Study Week 5)[d]: At 10, 30, 100, 250, and 750 mg/kg/day, respectively (sexes combined): • $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM·hr): 182, 492, 1610, 3090, and 6970 • C_{max} (µM): 24.8, 68.0, 175, 284, and 618 • T_{max} (hr): 0.5, 1.0, 0.5, 0.5, and 0.5	TT #[redacted]-6037 [資料 4.2.3.2: TT[redacted]6037]
Mouse/ CRL:CD1 (ICR)	Oral gavage (0.5% [w/v] methyl-cellulose in deionized water)	29 days	0, 1, 5	5F & 5M/ control group 20F & 20M/ omarigliptin groups	N/A	Toxicokinetic Parameters (Sexes Combined) in Study Week 5: At 5 mg/kg/day: • $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM·hr): 67.9 • C_{max} (µM): 9.65 • T_{max} (hr): 1.0 At 1 mg/kg/day: • $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM·hr): 14.6 • C_{max} (µM): 2.09 • T_{max} (hr): 0.50	TT #[redacted]-1061 [資料 4.2.3.2: TT[redacted]1061]

C Confidential

2.6.7.6　　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

Test Article: Omarigliptin

Species/ Strain	**Method of Adminis-tration (Vehicle/ Formulation)**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg)**	**Gender and No. per Group**	**NOAEL[a] (mg/kg)**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Mouse/ CRL:CD1 (ICR)	Oral gavage (0.5% [w/v] methyl-cellulose in deionized water)	91 to 93 days	0, 30, 100, 250, 750, 1500[b]	12F and 12M per group	250	At ≥30 mg/kg/day: Increases in serum urea nitrogen At ≥100 mg/kg/day: Decreases in body weight gain, decreases in leukocytes, lymphocytes, decrease in neutrophils, eosinophils, monocytes. Increases in creatinine; decreases in glucose and triglycerides At ≥250 mg/kg/day: Decreases in platelets and basophils. Increases in phosphorus.	TT #[redacted]-6036 [資料 4.2.3.4.2: TT[redacted]6036]

C Confidential

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

Test Article: Omarigliptin

Species/ Strain	**Method of Adminis-tration (Vehicle/ Formulation)**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg)**	**Gender and No. per Group**	**NOAEL[a] (mg/kg)**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Mouse/ CRL:CD1 (ICR)	Oral gavage (0.5% [w/v] methyl-cellulose in deionized water)	91 to 93 days	0, 30, 100, 250, 750, 1500[b]	12F and 12M per group	250	At ≥750 mg/kg/day: Increases in aspartate aminotransferase and alkaline aminotransferase. Gastric mucous degeneration, focal epithelial hyperplasia and cellular infiltration in the gallbladder (750 mg/kg/day only), seminiferous tubule degeneration in the testes (750 mg/kg/day only). At 1500 mg/kg/day: Mortality (early termination of dose group), body weight loss, physical signs (including decreased activity, recumbency, unsteady/abnormal gait, coldness to the touch, eyes closed/partially closed and slowed respiration). Vacuolation consistent with phospholipidosis in multiple tissues. Mucous cell hypertrophy in the submandibular salivary gland	TT #[redacted]-6036 [資料 4.2.3.4.2: TT[redacted]6036]

C Confidential

2.6.7.6　　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

Test Article: Omarigliptin

Species/ Strain	**Method of Adminis-tration (Vehicle/ Formulation)**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg)**	**Gender and No. per Group**	**NOAEL[a] (mg/kg)**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Rat/ Crl:CD(SD)	Oral gavage (0.5% [w/v] methyl-cellulose in deionized water)	7 days	0, 10, 100, 750	5F/group	100	Physical signs at 750 mg/kg/day consisted of decreased activity, red discharge from the eyes and nose, and ptosis. An increase in body weight gain was observed at 750 mg/kg/day. At 100 mg/kg/day, decreased serum glucose. Findings limited to the 750 mg/kg/day dose group included decreased activity, red discharge from the eyes and nose, ptosis. increased body weight gain, increased BUN and alkaline phosphatase. Additional changes limted to 750 mg/kg/day: increased liver weight, hepatocellular vacuolation and single cell necrosis, and alveolar histiocytosis in the lung. The AUC_{0-24}, C_{max}, and T_{max} for omarigliptin at 10, 100, and 750 mg/kg/day on Study Day 7 were 519, 4068, and 15330 μM·hr; 47.7, 355, and 961 μM; and 1.4, 2.2, and 2.6 hr, respectively.	TT #[redacted]-2559 [資料 4.2.3.2: TT[redacted]2559]

C Confidential

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

Test Article: Omarigliptin

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	NOAEL[a] (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study Number
Monkey/ Cynomolgus	Oral nasogastric gavage (0.5% [w/v] methyl-cellulose in deionized water)	Dose escalating; 8 days total	3, 30, 300 (3, 30: 3 consecutive days each; 300: 2 consecutive days)	1F & 1M	30	Early sacrifice of the female following the second dose at 300 mg/kg/day, physical signs (somnolence, decreased activity, weakness, and/or unsteady gait) in both animals at 300 mg/kg/day, and minor serum biochemistry changes at 30 mg/kg/day and 300 mg/kg/day. Toxicokinetic Parameters: At 3, 30, and 300 mg/kg/day, in F/M, respectively: • $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr): 52.5/39.8, 813/580, and 6170/4350 • C_{max} (μM): 4.44/4.37, 53.9/54.1, and 331/232 • T_{max} (hr): 1.0/0.5, 1.0/1.0, and 1.0/4.0.	TT #[redacted]-6006 [資料 4.2.3.2: TT[redacted]6006]

a No-Observed-Adverse-Effect Level.

b Group early terminated on Study Day 6 due to test article-related mortality

c Twenty animals/sex/group including 2 spare animals by sex/group which were euthanized and discarded after the last blood sampling on Study Day 30.

d All omarigliptin concentrations in plasma from control group animals at 2 hours postdose were below the lower limit of quantitation.

C Confidential

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7A　Repeat-Dose Toxicity: Report Title: Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Rats with Functional Observational Battery (FOB), TT #[redacted]-1081

Test Article: Omarigliptin

Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD) **Initial Age:** 8 weeks **Date of First Dose:** [redacted]-[redacted]r-20[redacted] **Dose Volume:** 5 mL/kg	**Duration of Dosing:** 14 days **Duration of Postdose:** None **Method of Administration:** Oral (gavage) **Vehicle/Formulation:** Base compound suspended in 0.5% (w/v) methylcellulose in deionized water	**Study Number:** TT #[redacted]-1081 **Location in CTD:** Vol. Section [資料 4.2.3.2: TT[redacted]1081] **GLP Compliance:** Yes

Special Features: Functional observational battery (FOB) study in male rats on Study Day 1 (2 hours postdose); NOAEL for FOB = 10 mg/kg (See [2.6.3.4 項]).

No-Observed-Effect Level (NOEL): 10 mg/kg/day

No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL): 10 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		2		10		500	
Number of Animals	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10
Toxicokinetics[a] – Study Week 2								
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM·hr)	N/A	N/A	110	87.2	459	407	11,100	8530
C_{max} (µM)	N/A	N/A	10.4	8.49	43.4	44.5	509	425
T_{max} (hr)	N/A	N/A	0.50	1.0	2.0	0.50	0.50	8.0

C Confidential

2.6.7.7A Repeat-Dose Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-1081 [資料 4.2.3.2: TT[redacted]1081] (Continued)

Report Title: Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Rats with Functional Observational Battery (FOB)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		2		10		500	
Number of Animals	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10
Noteworthy Findings								
Mortality (No. of Animals)	0	0	0	0	0	0	1[b]	0
Body Weight (%)[c]	180.0 g	267.8 g	-0.2	-0.9	-1.8	-1.7	+3.2	-1.4
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations								
Decreased Activity	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	[10/10]	[10/10]
Eye, Discharge	0/10	-	0/10	-	0/10	-	[3/10]	-
Eye, Partially Closed	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	[10/10]	[10/10]
Fur Discoloration (red, muzzle and/or forepaw)	0/10	-	0/10	-	0/10	-	[8/10]	-
Nose, Discharge	0/10	1/10	0/10	1/10	0/10	0/10	[2/10]	[3/10]
Salivation	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	[6/10]	1/10
Ophthalmic Examinations	-	-	NE	NE	NE	NE	-	-

C Confidential

2.6.7.7A Repeat-Dose Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-1081 [資料 4.2.3.2: TT[redacted]1081] (Continued)
Report Title: Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Rats with Functional Observational Battery (FOB)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		2		10		500	
Number of Animals	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10
Noteworthy Findings (Continued)								
Hematology[d]								
Eosinophils ($10^{[3]}/mm^{[3]}$)	0.11	0.10	0.11	0.09	0.09	0.08	[0.02*]	[0.03*]
Serum Biochemistry[d]								
Albumin (g/dL)	3.7	-	3.5	-	3.7	-	[3.3*]	-
Alkaline Phosphatase (IU/L)	131	-	128	-	137	-	[268*]	-
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)	-	12	-	13	-	13	-	[17*]
Chloride (mmol/L)	102	-	102	-	102	-	[99*]	-
Creatinine (mg/dL)	-	0.5	-	0.5	-	0.5	-	[0.6*]
Potassium (mmol/L)	4.7	5.0	4.5	5.2	4.7	5.2	[5.2*]	[5.5*]
Urinalysis[d]								
pH	7.1	7.6	6.9	7.6	7.1	7.3	[6.2]	[6.7]
Protein	-	-	-	-	-	-	[I]	-

C Confidential

2.6.7.7A Repeat-Dose Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-1081 [資料 4.2.3.2: TT[redacted]1081] (Continued)
Report Title: Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Rats with Functional Observational Battery (FOB)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		2		10		500	
Number of Animals	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10
Noteworthy Findings (Continued)								
Organ Weights[e] (%)								
Liver (% Brain Weight)	293 f	452 f	+1.4	+2.7	+3.1	-2.7	[+75.1*]	[+31.4*]
Adrenal (% Brain Weight)	2.92 f	2.36 f	+7.9	-4.2	-1.7	-3.4	[+30.5*]	[+30.9*]
Thyroid (% Brain Weight)	0.722 f	0.897f	+7.9	-3.1	+5.8	-4.7	[+31.0*]	[+30.3*]
Gross Pathology (Incidence)								
Liver, Increased Size	0/10	-	0/10	-	0/10	-	[4/10]	-
Histomorphology (Incidence)								
Liver								
Hepatocellular, vacuolation	0/10	0/10	NE	NE	0/10	0/10	[10/10]	[10/10]
Bile duct, vacuolation	0/10	0/10	NE	NE	0/10	0/10	[9/10]	[10/10]

C Confidential

2.6.7.7A Repeat-Dose Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-1081 [資料 4.2.3.2: TT[redacted]1081] (Continued)
Report Title: Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Rats with Functional Observational Battery (FOB)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		2		10		500	
Number of Animals	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10
Noteworthy Findings (Continued)								
Histomorphology (Incidence) (Continued)								
Adrenal								
Cortex, hypertrophy	0/10	0/10	NE	NE	0/10	0/10	[9/10]	[9/10]
Thyroid								
Follicular cell, hypertrophy	-	0/10	NE	NE	NE	0/10	-	[6/10]
Lung								
Alveolar histiocytosis	0/10	0/10	NE	NE	0/10	0/10	[10/10]	[10/10]
Spleen								
Marginal zone, depletion	0/10	0/10	NE	NE	0/10	0/10	[7/10]	[9/10]
Seminal vesicles								
Vacuolation, epithelial	N/A	0/10	N/A	NE	N/A	0/10	N/A	[10/10]
Epididymides								
Vacuolation, epithelial	N/A	0/10	N/A	NE	N/A	0/10	N/A	[10/10]

(footnotes on following page)

Confidential

2.6.7.7A Repeat-Dose Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-1081 [資料 4.2.3.2: TT[redacted]1081] (Continued)
Report Title: Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Rats with Functional Observational Battery (FOB)

N/A = Not applicable; NE = Group not examined; [ ] = Test article-related change based on incidence and/or severity; - = No noteworthy findings; [I] = Increase;
#/# = number affected/number examined; * = p≤0.05 (Dunnett's Test for hematology and serum chemistry; Trend Analysis for organ weights)

a Low levels of omarigliptin were measured in 5 of 8 control animals at 2 hours postdose. All control plasma concentrations were less than 0.7 % of the low dose mean C_{max} and did not impact the quality or integrity of the study.

b Unrelated to test article; cause of death was attributed to anesthesia associated with blood sampling.

c At end of dosing period (Study Day 9). For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.

d Control and treatment group values are mean absolute values.

e For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.

f Control values are the mean organ weight as a percent of brain weight; treatment group values are the mean percent change from concurrent controls of organ weight relative to brain weight.

C Confidential

2.6.7.7B　Repeat-Dose Toxicity: Report Title: Three-Month Oral Toxicity Study in Rats, TT #[redacted]-6014

Test Article: Omarigliptin

Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD) **Initial Age:** 45 or 46 days **Date of First Dose:** [redacted]-20[redacted] **Dose Volume:** 5 mL/kg	**Duration of Dosing:** 91 or 92 days **Duration of Postdose:** None **Method of Administration:** Oral (gavage) **Vehicle/Formulation:** Base compound suspended in 0.5% (w/v) methylcellulose in deionized water	**Study Number:** TT #[redacted]-6014 **Location in CTD:** Vol.　Section [資料 4.2.3.2: TT[redacted]6014] **GLP Compliance:** Yes

Special Features: None

No-Observed-Effect Level (NOEL): 10 mg/kg/day

No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL): 100 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		2		10		100	
Number of Animals	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10
Toxicokinetics[a] – Study Week 13								
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM·hr)	N/A	N/A	120	124	597	483	4430	3430
C_{max} (µM)	N/A	N/A	10.6	9.57	60.9	42.7	324	266
T_{max} (hr)	N/A	N/A	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0

C Confidential

2.6.7.7B Repeat-Dose Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-6014 [資料 4.2.3.2: TT[redacted]6014] (Continued)

Report Title: Three-Month Oral Toxicity Study in Rats

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		2		10		100	
Number of Animals	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10
Noteworthy Findings								
Mortality (No. of Animals)	0	0	0	0	0	0	1[b]	0
Body Weight (%)[c]	251.1 g	428.8 g	-3.1	-1.8	-5.2	-4.2	-2.9	-4.8
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations								
Salivation	0/10	0/10	0/10	1/10	1/10	2/10	[9/10]	[10/10]
Ophthalmic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Biochemistry[d] (Study Week 13)								
Alkaline Phosphatase (IU/L)	66	-	71	-	68	-	[100*]	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-

C Confidential

2.6.7.7B Repeat-Dose Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-6014 [資料 4.2.3.2: TT[redacted]6014] (Continued)

Report Title: Three-Month Oral Toxicity Study in Rats

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		2		10		100	
Number of Animals	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10
Organ Weights[e] (%)								
Liver (% Brain Weight)	298	-	-0.7	-	+3.0	-	[+27.5*]	-
Ovary (% Brain Weight)	2.97	N/A	+4.7	N/A	+16.5	N/A	[+27.6*]	N/A
Gross Pathology (Incidence)	-	-	-	-	-	-	-	-
Histomorphology (Incidence)								
Ovary, Corpus Luteum, Increased Number	0/10	N/A	NE	N/A	0/10	N/A	[5/10]	N/A

N/A = Not applicable; NE = Group not examined; [ ] = Test article-related change based on incidence and/or severity; - = No noteworthy findings; * = p≤0.05 (Dunnett's Test for hematology and serum chemistry; Trend Analysis for organ weights); #/# = number affected/number examined

a Omarigliptin concentrations in plasma from all control group animals at 2 hours postdose were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.0256 µM).

b Unrelated to test article; cause of death was attributed to intubation accident.

c At end of dosing period (Week 13). For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.

d Control and treatment group values are mean absolute values.

e Control values are the mean organ weight as a percent of brain weight; treatment group values are the mean percent change from concurrent controls of organ weight relative to brain weight.

C Confidential

2.6.7.7C　Repeat-Dose Toxicity: Report Title: Six-Month Oral Toxicity Study in Rats, TT #[redacted]-1006

Test Article: Omarigliptin

Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD) **Initial Age:** 5 weeks **Date of First Dose:** [redacted]-20[redacted] **Dose Volume:** 5 mL/kg	**Duration of Dosing:** 182 or 183 days **Duration of Postdose:** None **Method of Administration:** Oral (gavage) **Vehicle/Formulation:** Base compound suspended in 0.5% (w/v) methylcellulose in deionized water	**Study Number:** TT #[redacted]-1006 **Location in CTD:** Vol.　Section [資料 4.2.3.2: TT[redacted]1006] **GLP Compliance:** Yes

Special Features: None

No-Observed-Effect Level (NOEL): 10 mg/kg/day

No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL): 100 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		2		10		100	
Number of Animals	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15
Toxicokinetics[a] – Study Week 13								
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM·hr)	N/A	N/A	135	109	525	543	4160	3130
C_{max} (µM)	N/A	N/A	10.3	9.86	49.5	50.6	287	210
T_{max} (hr)	N/A	N/A	2.0	2.0	1.0	0.50	1.0	0.50

C Confidential

2.6.7.7C Repeat-Dose Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-1006 [資料 4.2.3.2: TT[redacted]1006] (Continued)

Report Title: Six-Month Oral Toxicity Study in Rats

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		2		10		100	
Number of Animals	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15
Noteworthy Findings								
Mortality (No. of Animals)	0	0	0	0	1[b]	0	4[c]	0
Body Weight (%)[d]	274.4g	498.6g	-1.5	-2.5	-3.1	+0.5	+1.8	-5.3
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations								
Salivation	2/15	0/15	0/15	0/15	1/15	0/15	[15/15]	[15/15]
Ophthalmic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology[e] (Study Week 24)								
Erythrocytes ($10^{[6]}$/μL)	-	9.00	-	8.74	-	8.69	-	[8.40*]
Hemoglobin (g/dL)	-	15.7	-	15.4	-	15.2*	-	[15.0*]
Hematocrit (%)	-	46.9	-	46.4	-	45.2*	-	[43.9*]
Reticulocytes ($10^{[9]}$/L)	-	169.1	-	172.4	-	160.0	-	[155.5]
Serum Biochemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis (Study Week 24)								
Urine pH	7.2	7.6	6.7	7.2	7.1	7.2	[6.4]	[6.8]

C Confidential

2.6.7.7C Repeat-Dose Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-1006 [資料 4.2.3.2: TT[redacted]1006] (Continued)

Report Title: Six-Month Oral Toxicity Study in Rats

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		2		10		100	
Number of Animals	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15
Noteworthy Findings (Continued)								
Organ Weights[f] (%)								
Liver (% Brain Weight)	344	490	+4	-2	+2	+5	[+27*]	[+13*]
Gross Pathology (Incidence)	-	-	-	-	-	-	-	-
Histomorphology (Incidence)	-	-	NE	NE	NE[g]	NE	-	-

N/A = Not applicable; NE = Group not examined; [ ] = Test article-related change based on incidence and/or severity; - = No noteworthy findings; * = p≤0.05 (Dunnett's Test for hematology and serum chemistry; Trend Analysis for organ weights)

a Omarigliptin concentrations in plasma from all control group animals at 2 hours postdose were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.0256 μM).

b Cause of death undetermined (found dead Study Week 24) but unrelated to test article due to the lack of any omarigliptin-related findings in the 10 mg/kg/day dose group, and no test article-related morality at higher doses in this or previous studies with omarigliptin.

c Unrelated to test article; cause of death was attributed to intubation accidents.

d At end of dosing period. For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.

e Control and treatment group values are mean absolute values.

f Control values are the mean organ weight as a percent of brain weight; treatment group values are the mean percent change from concurrent controls of organ weight relative to brain weight.

g The 10 mg/kg dose group was not examined with the exception of the one female found dead in Study Week 24; there were no test article-related histomorphological changes in this rat.

C Confidential

2.6.7.7D　Repeat-Dose Toxicity: Report Title: Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Dogs, TT #[redacted]-1080

Test Article: Omarigliptin

Species/Strain: Dog/Beagle **Initial Age:** 32 to 39 weeks **Date of First Dose:** [redacted] **Dose Volume:** 5 mL/kg	**Duration of Dosing:** 14 days **Duration of Postdose:** None **Method of Administration:** Oral (gavage) **Vehicle/Formulation:** Base compound suspended in 0.5% (w/v) methylcellulose in deionized water	**Study Number:** TT #[redacted]-1080 **Location in CTD:** Vol.　Section [資料 4.2.3.2: TT[redacted]1080] **GLP Compliance:** Yes
Special Features: None **No-Observed-Effect Level (NOEL):** 5 mg/kg/day **No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL):** 5 mg/kg/day		

Daily Dose (mg/kg/day)	5	
Number of Animals	F:2	M:2
Toxicokinetics – Study Day 1		
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM·hr)	137	120
C_{max} (µM)	10.1	9.84
T_{max} (hr)	1.5	1.5
Toxicokinetics – Study Day 14		
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM·hr)	169	239
C_{max} (µM)	16.8	15.4
T_{max} (hr)	1.0	4.5

C Confidential

2.6.7.7D Repeat-Dose Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-1080 [資料 4.2.3.2: TT[redacted]1080] (Continued)

Report Title: Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Dogs

Daily Dose (mg/kg/day)	5	
Number of Animals	F:2	M:2
Noteworthy Findings		
Mortality (No. of Animals)	0	0
Body Weight (kg)	7.6	9.0
Food Consumption	-	-
Clinical Observations	-	-
Electrocardiographic Examinations	-	-
Hematology	-	-
Serum Chemistry	-	-
Urinalyses	-	-
Organ Weights (%)	-	-
Gross Pathology (Incidence)	-	-
Histomorphology (Incidence)	-	-

- = No noteworthy findings

C Confidential

2.6.7.7E　Repeat-Dose Toxicity: Report Title: Three-Month Oral Toxicity Study in Dogs, TT #[redacted]-6015

Test Article: Omarigliptin

Species/Strain: Dog/Beagle **Initial Age:** 28 to 30 weeks **Date of First Dose:** [redacted]-20[redacted] **Dose Volume:** 5 mL/kg	**Duration of Dosing:** 91 or 92 days **Duration of Postdose:** None **Method of Administration:** Oral (gavage) **Vehicle/Formulation:** Base compound suspended in 0.5% (w/v) methylcellulose in deionized water	**Study Number:** TT #[redacted]-6015 **Location in CTD:** Vol. Section [資料 4.2.3.2: TT[redacted]6015] **GLP Compliance:** Yes

Special Features: None

No-Observed-Effect Level (NOEL): 10 mg/kg/day

No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL): 75 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		2		10		75	
Number of Animals	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3
Toxicokinetics – Study Day 1[a]								
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM·hr)	N/A	N/A	52.6	58.1	253	244	1930	1450
C_{max} (µM)	N/A	N/A	5.98	7.00	40.1	33.0	200	189
T_{max} (hr)	N/A	N/A	0.83	1.3	0.83	1.3	1.3	1.7
Toxicokinetics – Study Week 13[a]								
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (µM·hr)	N/A	N/A	47.5	60.8	294	306	1700	1960
C_{max} (µM)	N/A	N/A	7.12	6.64	40.5	33.9	145	177
T_{max} (hr)	N/A	N/A	0.67	1.5	1.0	1.7	1.0	1.2

C Confidential

2.6.7.7E Repeat-Dose Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-6015 [資料 4.2.3.2: TT[redacted]6015] (Continued)

Report Title: Three-Month Oral Toxicity Study in Dogs

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		2		10		75	
Number of Animals	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3
Noteworthy Findings								
Mortality (No. of Animals)	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (%)[b]	9.1 kg	10.1 kg	-5.5	-5.0	-3.3	-1.0	-4.4	-4.0
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiographic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology[c] (Study Week 12)								
Erythrocytes ($10^{[6]}/\mu L$)	7.54	-	7.04	-	6.94	-	[6.77]	-
Hemoglobin (g/dL)	17.0	-	16.0	-	15.7	-	[14.9]	-
Hematocrit (%)	50.0	-	47.1	-	47.0	-	[44.0]	-
Serum Biochemistry[c] (Study Week 12)								
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)	-	17	-	18	-	20	-	[24]
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-

C Confidential

2.6.7.7E Repeat-Dose Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-6015 [資料 4.2.3.2: TT[redacted]6015] (Continued)

Report Title: Three-Month Oral Toxicity Study in Dogs

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		2		10		75	
Number of Animals	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3
Noteworthy Findings (Continued)								
Organ Weights[d]								
Liver (% Brain Weight)	314.6	356.4	412.6	330.6	369.9	372.6	[465.9*]	[415.8*]
Gross Pathology (Incidence)	-	-	-	-	-	-	-	-
Histomorphology (Incidence)	-	-	-	-	-	-	-	-

N/A = Not applicable; [ ] = Test article-related change based on incidence and/or severity; - = No noteworthy findings; * = p≤0.05 (Trend Analysis for organ weights)

a Omarigliptin concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.025 µM for Study Day 1; LLQ = 0.026 µM for Study Week 13).

b At end of dosing period (Study Week 13). For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.

c Control and treatment group values are mean absolute values.

d Control and treatment group values are the mean organ weight as a percent of brain weight. Statistical analyses were performed by trend assessment by sexes combined.

C Confidential

2.6.7.7F　Repeat-Dose Toxicity: Report Title: Nine-Month Oral Toxicity Study in Dogs, TT #[redacted]-1007

Test Article: Omarigliptin

Species/Strain: Dog/Beagle **Initial Age:** 27 to 31 weeks **Date of First Dose:** [redacted]-20[redacted] **Dose Volume:** 5 mL/kg	**Duration of Dosing:** 266 or 267 days **Duration of Postdose:** None **Method of Administration:** Oral (gavage) **Vehicle/Formulation:** Base compound suspended in 0.5% (w/v) methylcellulose in deionized water	**Study Number:** TT #[redacted]-1007 **Location in CTD:** Vol. Section [資料 4.2.3.2: TT[redacted]1007] **GLP Compliance:** Yes

Special Features: None
No-Observed-Effect Level (NOEL): 10 mg/kg/day
No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL): 10 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		2		10		75	
Number of Animals	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4
Toxicokinetics – Study Day 1[a]								
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	N/A	N/A	52.8	54.1	307	225	1650	2070
C_{max} (μM)	N/A	N/A	4.29	5.37	26.2	23.5	141	163
T_{max} (hr)	N/A	N/A	1.0	1.0	1.6	1.0	1.5	1.8
Toxicokinetics – Study Week 13[a]								
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	N/A	N/A	69.9	108	373	543	2360	2820
C_{max} (μM)	N/A	N/A	5.55	7.97	29.4	41.3	175	204
T_{max} (hr)	N/A	N/A	2.7	1.3	1.0	1.4	1.0	2.5

C Confidential

2.6.7.7F Repeat-Dose Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-1007 [資料 4.2.3.2: TT[redacted]1007] (Continued)

Report Title: Nine-Month Oral Toxicity Study in Dogs

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		2		10		75	
Number of Animals	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4
Noteworthy Findings								
Mortality (No. of Animals)	0	0	1[b]	0	0	0	0	0
Body Weight (kg)[c]	8.5	12.0	9.7	10.8	8.9	11.6	8.1	10.0
Body Weight Gain (kg)[d]	2.0	3.0	3.1	1.7	2.2	2.5	1.5	[1.0]
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiogram Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Biochemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-

C Confidential

2.6.7.7F Repeat-Dose Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-1007 [資料 4.2.3.2: TT[redacted]1007] (Continued)

Report Title: Nine-Month Oral Toxicity Study in Dogs

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		2		10		75	
Number of Animals	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4
Noteworthy Findings (Continued)								
Organ Weights[e]								
Liver (% Body Weight)	2.371	2.469	2.109	2.358	2.490	2.443	[3.392*]	[3.239*]
Liver (% Brain Weight)	260.7	389.1	287.2	319.2	319.3	345.1	[405.4]	[403.7]
Gross Pathology (Incidence)	-	-	-	-	-	-	-	-
Histomorphology (Incidence)								
Stomach								
Glandular mucosa, Degeneration	0/4	0/4	0/1[f]	NE	0/4	0/4	[2/4]	[4/4]
Glandular mucosa, Inflammation, Chronic	0/4	0/4	0/1[f]	NE	0/4	0/4	[2/4]	[4/4]

(footnotes on following page)

C Confidential

2.6.7.7F Repeat-Dose Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-1007 [資料 4.2.3.2: TT[redacted]1007] (Continued)

Report Title: Nine-Month Oral Toxicity Study in Dogs

N/A = Not applicable ; NE = Group not examined; [ ] = Test article-related change based on incidence and/or severity; - = No noteworthy findings; * p = ≤0.05 (Trend Analysis for organ weights); #/# = number affected/number examined

a Omarigliptin concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.025 µM for Study Day 1; LLQ = 0.026 µM for Study Week 13).

b Unrelated to test article; one 2 mg/kg/day-dosed female was sacrificed early on Study Day 11 due to physical signs of decreased activity, lateral recumbency, labored breathing, coolness to the touch, decreased skin turgor, red discharge from the anus, and red substances in the pan. The cause of death was determined to be intussusception, which was considered to be spontaneous, and not test article related.

c At end of dosing period (Study Week 38). For controls and dose-groups, group means are shown.

d Control and dose group values are the difference in body weight (kg) between pretest period and weight obtained in Study Week 38.

e Control and treatment group values are the mean organ weight as a percent of body weight or brain (as indicated). Statistical analyses performed by trend assessment by sexes combined.

f Histomorphologic examinations in the 2 mg/kg/day dose group were limited to the one female that was sacrificed on Study Day 11 (the three other dogs were not examined).

C Confidential

2.6.7.7G　Repeat-Dose Toxicity: Report Title: Three-Month Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys, TT[redacted]-6010

Test Article: Omarigliptin

Species/Strain: Monkey/Cynomolgus **Initial Age:** 3 years **Date of First Dose:** [redacted]-[redacted]-20[redacted] **Dose Volume:** 5 mL/kg	**Duration of Dosing:** 91 or 92 day **Duration of Postdose:** None **Method of Administration:** Oral (nasogastric gavage) **Vehicle/Formulation:** Base compound suspended in 0.5% (w/v) methylcellulose in deionized water	**Study Number:** TT #[redacted]-6010 **Location in CTD:** Vol.　Section [資料 4.2.3.2: TT[redacted]6010] **GLP Compliance:** Yes

Special Features: None

No-Observed-Effect Level (NOEL): 9 mg/kg/day

No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL): 9 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		1		3		9	
Number of Animals	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3
Toxicokinetics – Study Day 1[a]								
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	N/A	N/A	7.59	7.15	18.9	26.5	67.1	88.1
C_{max} (μM)	N/A	N/A	0.759	0.657	1.85	1.94	7.15	6.72
T_{max} (hr)	N/A	N/A	1.5	1.5	2.0	2.7	1.3	2.0
Toxicokinetics – Study Week 13[a]								
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	N/A	N/A	21.2	17.8	54.3	63.6	156	161
C_{max} (μM)	N/A	N/A	1.61	1.43	4.15	4.03	12.6	11.4
T_{max} (hr)	N/A	N/A	1.2	1.5	1.5	2.7	1.3	2.0

C Confidential

2.6.7.7G Repeat-Dose Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-6010 [資料 4.2.3.2: TT[redacted]6010] (Continued)

Report Title: Three-Month Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		1		3		9	
Number of Animals	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3
Noteworthy Findings								
Mortality (No. of Animals)	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (%)[b]	2.7 kg	3.0 kg	+3.7	0.0	+7.4	+3.3	+3.7	0.0
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmic Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiogram Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Biochemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis/Urine Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology (Incidence)	-	-	-	-	-	-	-	-
Histomorphology (Incidence)	-	-	-	-	-	-	-	-

N/A = Not applicable; - = No noteworthy findings

a Omarigliptin concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation of the bioanalytical method (LLQ = 0.051 μM).

b At end of dosing period (Study Week 13). For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from controls are shown.

C Confidential

2.6.7.8　In Vitro 遺伝毒性試験

2.6.7.8A　Genotoxicity – In Vitro: Report Title: Microbial Mutagenesis Assay, TT #[redacted]-8039

Test Article: Omarigliptin

Test for Induction of: Reverse mutation to wild type in bacteria cells **Strains:** *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA97a, TA98, and TA100), *Escherichia coli* (WP2 uvrA pKM101) **Metabolizing System:** Xenobiotic-induced rat liver S-9; 50 µL/plate **Treatment:** Approximately 48 hours	**No. of Independent Assays:** 1 **No. of Replicate Cultures:** 3 per dose point **No. of Cells Analyzed/Culture:** Not applicable **Vehicle for Positive Controls:** Solutions in DMSO or water depending on compound **Vehicle for Test Article**: Dimethyl sulfoxide (DMSO)	**Study No**.: TT #[redacted]-8039 **Location in CTD:** Section [資料 4.2.3.3.1: TT[redacted]8039] **GLP Compliance**: Yes **Date of Treatment:** [redacted]-[redacted]-20[redacted]
Cytotoxic Effects: No inhibition of bacterial lawn growth or revertant growth was noted. **Genotoxic Effects†:** None		

† Criteria for a positive result are (1) a 2-fold or greater increase in number of revertant colonies, and (2) a dose-related increase in number of revertant colonies.

C Confidential

2.6.7.8A Genotoxicity – In Vitro

Study No.: TT #[redacted]-8039 [資料 4.2.3.3.1: TT[redacted]8039] (Continued)

Report Title: Microbial Mutagenesis Assay

	TA100[redacted]-[redacted]-20[redacted]				TA1535[redacted]-[redacted]-20[redacted]				TA97a[redacted]-[redacted]-20[redacted]			
Conc. µg/Plate	Without S-9		With S-9		Without S-9		With S-9		Without S-9		With S-9	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
0 µg	171.0	15.7	189.2	18.4	24.2	10.5	22.4	7.7	192.3	15.4	281.6	18.2
100 µg	165.3	19.3	172.0	11.1	19.7	3.5	25.3	5.7	202.7	8.4	290.3	28.4
300 µg	157.0	4.0	200.0	8.2	21.0	7.0	19.7	6.0	187.7	6.7	289.3	7.8
1000 µg	160.7	25.7	191.7	14.0	17.7	2.3	17.7	2.3	186.3	12.1	294.0	23.1
3000 µg	161.3	15.5	191.0	12.3	23.0	5.2	21.7	5.5	194.0	15.1	245.7	15.0
5000 µg	176.0	10.1	182.7	21.8	17.3	3.1	18.3	3.5	197.0	15.0	245.0	13.9

C Confidential

2.6.7.8A Genotoxicity – In Vitro **Study No.:** TT #[redacted]-8039 [資料 4.2.3.3.1: TT[redacted]8039] (Continued)

Report Title: Microbial Mutagenesis Assay

	TA100 [redacted]-[redacted]-20[redacted]				TA1535 [redacted]-[redacted]-20[redacted]				TA97a [redacted]-[redacted]-20[redacted]			
	Without S-9		With S-9		Without S-9		With S-9		Without S-9		With S-9	
Conc. µg/Plate	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
DMSO 100 µL	171.0	15.7	189.2	18.4	24.2	10.5	22.4	7.7	192.3	15.4	281.6	18.2
2-Aminoanthracene 1.0 µg	181.7	31.3	746.3	9.5	21.3	4.7	112.3	17.2	201.0	27.4	767.0	28.5
2-Aminoanthracene 2.0 µg	184.3	15.5	1458.7	71.4	23.7	3.2	214.0	13.0	207.3	9.3	1397.3	15.0
2-Nitrofluorene 1.0 µg	603.7	24.2			30.0	4.6			394.3	60.1		
ICR-191 1.5 µg	236.0	37.4			27.0	3.5			1272.3	280.7		
4-Nitroquinoline-N-oxide 1.0 µg	1594.7	121.1			74.7	8.0			900.3	23.1		
Distilled Water 100 µL	183.7	18.6			24.0	2.6			211.7	2.1		
Sodium azide 0.75 µg	591.0	34.6			406.0	39.2			198.7	35.0		

C Confidential

2.6.7.8A Genotoxicity – In Vitro

Study No.: TT #[redacted]-8039 [資料 4.2.3.3.1: TT[redacted]8039] (Continued)

Report Title: Microbial Mutagenesis Assay

	TA98[redacted]-[redacted]-20[redacted]				WP2 uvrA pKM101[redacted]-[redacted]-20[redacted]			
	Without S-9		With S-9		Without S-9		With S-9	
Conc. µg/Plate	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
0 µg	34.4	6.8	43.7	6.4	138.6	41.6	143.3	23.2
100 µg	41.0	3.0	41.7	4.0	126.0	24.6	148.3	8.1
300 µg	43.7	4.6	47.3	1.2	123.7	12.7	146.7	13.3
1000 µg	29.7	13.3	46.3	2.3	134.7	23.7	135.0	6.1
3000 µg	31.3	3.8	38.7	2.1	123.0	10.5	126.7	8.3
5000 µg	35.7	2.3	43.3	8.3	132.0	9.8	134.3	11.8
DMSO 100 µL	34.4	6.8	43.7	6.4	138.6	41.6	143.3	23.2
2-Aminoanthracene 1.0 µg	38.0	6.6	533.7	70.9				
2-Aminoanthracene 2.0 µg	38.3	9.1	1073.7	45.5	129.7	8.3	436.0	45.9
2-Aminoanthracene 5.0 µg					170.3	81.3	922.7	115.4

C Confidential

2.6.7.8A Genotoxicity – In Vitro

Study No.: TT #[redacted]-8039 [資料 4.2.3.3.1: TT[redacted]8039] (Continued)

Report Title: Microbial Mutagenesis Assay

	TA98[redacted]-[redacted]-20[redacted]				WP2 uvrA pKM101[redacted]-[redacted]-20[redacted]			
	Without S-9		With S-9		Without S-9		With S-9	
Conc. µg/Plate	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
2-Nitrofluorene 1.0 µg	383.7	19.7			129.0	21.3		
ICR-191 1.5 µg	72.3	34.5			140.0	12.5		
4-Nitroquinoline-N-oxide 1.0 µg	498.7	11.2			614.7	115.2		
Distilled Water 100 µL	31.0	5.6			144.0	12.5		
Sodium azide 0.75 µg	37.7	7.0			124.0	20.9		

Salmonella typhimurium/E. coli genotypes:

TA100 his G46 (base substitution) ΔuvrB rfa pKM101 (R factor).

TA1535 his G46 (base substitution) ΔuvrB rfa.

TA97a his D6610 (frameshift) ΔuvrB rfa pKM101 (R factor).

TA98 his D3052 (frameshift) ΔuvrB rfa pKM101 (R factor).

WP2 uvrA pKM101 (*trp*$^-$) ΔuvrA pKM101 (R factor).

C Confidential

2.6.7.8B　Genotoxicity – In Vitro: Report Title: Bacterial Mutation Test, TT #[redacted]-9022

Test Article: Omarigliptin

Test for Induction of: Reverse mutation to wild type in bacteria cells **Strains:** *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98, and TA100), *Escherichia coli* (WP2 uvrA) **Metabolizing System:** Xenobiotic-induced rat liver S-9; 50 µL/plate **Treatment:** 48 - 72 hours	**No. of Independent Assays:** 1 **No. of Replicate Cultures:** 3 per dose point **No. of Cells Analyzed/Culture:** Not applicable **Vehicle for Positive Controls:** Solutions in DMSO or water depending on compound **Vehicle for Test Article**: Dimethyl sulfoxide (DMSO)	**Study No**.: TT #[redacted]-9022 **Location in CTD:** Section [資料 4.2.3.3.1: TT[redacted]9022] **GLP Compliance**: Yes **Date of Treatment:** [redacted]
Cytotoxic Effects: No inhibition of bacterial lawn growth or revertant growth was noted. **Genotoxic Effects†:** None		

† Criteria for a positive result are (1) a 2-fold or greater increase in number of revertant colonies, and (2) a dose-related increase in number of revertant colonies.

C Confidential

2.6.7.8B Genotoxicity – In Vitro

Study No.: TT #[redacted]-9022 [資料 4.2.3.3.1: TT[redacted]9022] (Continued)

Report Title: Bacterial Mutation Test

	TA100[redacted]-[redacted]-20[redacted]				TA1535[redacted]-[redacted]-20[redacted]				TA1537[redacted]-[redacted]-20[redacted]			
Conc. µg/plate	Without S-9		With S-9		Without S-9		With S-9		Without S-9		With S-9	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
0 µg	142	20	130	16	22	5	33	3	13	1	14	1
320 µg	124	8	155	8	24	3	21	3	9	3	17	3
640 µg	133	10	147	15	24	6	25	6	13	5	12	4
1280 µg	153	29	153	17	20	5	27	7	11	2	14	2
2560 µg	130	9	147	23	12	2	25	1	8	4	13	4
5000 µg	144	13	161	9	20	4	20	5	14	2	10	2
2-Aminoanthracene 5.0 µg							440	40				
Benzo[a]pyrene 5.0 µg			970	14							89	3
9-Aminoacridine 50 µg									136	95		
Sodium azide 0.5 µg	502	38			329	27						

C Confidential

2.6.7.8B Genotoxicity – In Vitro

Study No.: TT #[redacted]-9022 [資料 4.2.3.3.1: TT[redacted]9022] (Continued)

Report Title: Bacterial Mutation Test

	TA98[redacted]-[redacted]-20[redacted]				WP2 uvrA[redacted]-[redacted]-20[redacted]			
	Without S-9		With S-9		Without S-9		With S-9	
Conc. µg/plate	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
0 µg	37	4	47	13	38	5	57	11
320 µg	30	6	43	10	46	4	51	6
640 µg	32	1	47	11	45	12	46	7
1280 µg	31	8	38	3	41	9	54	4
2560 µg	40	3	47	8	42	6	49	8
5000 µg	27	7	45	3	40	6	50	3
2-Aminoanthracene 15.0 µg							179	14
Benzo[a]pyrene 5.0 µg			340	19				
2-Nitrofluorene 1.0 µg	231	5						
4-Nitroquinoline N-oxide 0.5 µg					229	35		

Salmonella typhimurium/E. coli genotypes:

TA100 his G46 (base substitution) ΔuvrB rfa pKM101 (R factor).

TA1535 his G46 (base substitution) ΔuvrB rfa.

TA1537 his C3076 (frameshift) ΔuvrB rfa.

TA98 his D3052 (frameshift) ΔuvrB rfa pKM101 (R factor).

WP2 uvrA pKM101 (*trp*$^-$) ΔuvrA

C Confidential

2.6.7.8C　Genotoxicity – In Vitro: Report Title: Assay for Chromosomal Aberrations in Vitro, in Chinese Hamster Ovary Cells, TT #[redacted]-8661

Test Article: Omarigliptin

Test for Induction of: Chromosome Aberrations **Strains:** Chinese Hamster Ovary cells, clone WBL **Metabolizing System:** Beta-naphthoflavone and phenobarbital-induced rat liver S9, 1.5% **Vehicle for Test Article:** Dimethylsulfoxide (DMSO) **Treatment:** Continuous treatment for 20 hr without S9; plus treatment 3 hr with and without S9. Harvested 20 hr after beginning of treatment.	**No. of Independent Assays**: 1 **No. of Replicate Cultures:** 1 **No. of Cells Analyzed/Culture:** 200 except high dose positive controls **Vehicle for Positive Controls:** Distilled water **Vehicle for Test Article**: Dimethyl sulfoxide (DMSO)	**Study No.:** TT #[redacted]-8661; TT #[redacted]-8663 **Location in CTD:** Section [資料 4.2.3.3.1: TT[redacted]8661] **GLP Compliance:** Yes, TT #[redacted]-8661 was a range-finding (RF) study **Date of Treatment**: [redacted]-20[redacted] (TT #[redacted]-8661) and [redacted]-20[redacted] (TT #[redacted]-8663)
Cytotoxic Effects: See tables below. **Genotoxic Effects:** None†.		
† A test is considered positive if there are statistically significant increases ($p \leq 0.05$) over concurrent controls in the percentages of aberrant cells at 2 or more separate concentrations of test article without greatly exceeding a 50% reduction in growth. The analysis is a pairwise comparison of the percentage of cells with aberrations at each dose level with the controls by Fisher's Exact test with the p-values adjusted for multiple comparisons against a common control by the method of Dunnett. The tests with and without S-9 activation, and different treatment lengths are considered separately.		
Additional Comments Regarding Test: There were slight increases in metaphases that were polyploid or endoreduplicated (a form of polyploidy). The levels only marginally exceeded concurrent controls (up to 4.2%) and the highest level seen, 5.6% endoreduplicated and polyploid cells at 4 mM without S-9 (3-hour treatment) was within our historical control range of 0.0 to 9.0% for polyploidy. Endoreduplication and polyploidy in cultured cells occurs spontaneously and as a result of treatment with various agents. Possible mechanisms for endoreduplication include inhibition of normal DNA synthesis and/or temporary cell-cycle block in the G2 phase.		

C Confidential

2.6.7.8C Genotoxicity – In Vitro

Study No.: TT #[redacted]-8661; TT #[redacted]-8663 [資料 4.2.3.3.1: TT[redacted]8661] (Continued)

Report Title: Assay for Chromosomal Aberrations in Vitro, in Chinese Hamster Ovary Cells

TT #[redacted]-8663: Assay for Chromosomal Aberrations
Summary of Cytotoxicity and Aberrations at 20 Hours

Treatment	Cell Growth (PD, % Control)	% Aberrant Cells	Frequency Abs per 100 Cells[a]	% Endos[b]	% Polys[c]
With S-9 (3-Hour Treatment)					
DMSO (1%)	100	1.00	1.00	0.2	2.2
DMSO (1%)	100	1.00	1.50	0.2	1.4
Cyclophosphamide (2.5 µM)	87	8.00	8.00	NS	NS
Cyclophosphamide (10 µM)[d]	63	64.00**	100.00	NS	NS
MK-3102					
2.50 mM	90	NS			
3.00 mM	87	1.50	1.50	1.8	3.0
3.50 mM	75	NS			
4.00 mM	67	2.00	2.50	1.8	2.6
4.50 mM	50	NS			
5.00 mM	45	1.50	1.50	0.6	1.4
5.50 mM[f]	33	NS			

C Confidential

2.6.7.8C Genotoxicity – In Vitro

Study No.: TT #[redacted]-8661; TT #[redacted]-8663 [資料 4.2.3.3.1: TT[redacted]8661] (Continued)

Report Title: Assay for Chromosomal Aberrations in Vitro, in Chinese Hamster Ovary Cells

TT #[redacted]-8663: Assay for Chromosomal Aberrations (Continued)
Summary of Cytotoxicity and Aberrations at 20 Hours

Treatment	Cell Growth (PD, % Control)	% Aberrant Cells	Frequency Abs per 100 Cells[a]	% Endos[b]	% Polys[c]
Without S-9 (3-Hour Treatment)					
DMSO (1%)	100	2.00	2.50	0.0	3.0
DMSO (1%)	100	1.00	1.50	0.2	2.2
Mitomycin C (0.5 µM)	79	8.00	8.50	NS	NS
Mitomycin C (1.5 µM)[e]	67	34.00**	66.00	NS	NS
MK-3102					
1.00 mM	99	NS			
2.00 mM	88	NS			
3.00 mM	85	1.50	1.50	0.2	3.6
3.50 mM	80	NS			
4.00 mM	79	2.50	2.50	0.8	4.8
4.50 mM	77	NS			
5.00 mM	49	NS			
5.50 mM[f]	44	3.00	3.00	0.6	4.0

C Confidential

2.6.7.8C Genotoxicity – In Vitro

Study No.: TT #[redacted]-8661; TT #[redacted]-8663 [資料 4.2.3.3.1: TT[redacted]8661] (Continued)

Report Title: Assay for Chromosomal Aberrations in Vitro, in Chinese Hamster Ovary Cells

TT #[redacted]-8663: Assay for Chromosomal Aberrations (Continued)
Summary of Cytotoxicity and Aberrations at 20 Hours

Treatment	Cell Growth (PD, % Control)	% Aberrant Cells	Frequency Abs per 100 Cells[a]	% Endos[b]	% Polys[c]
Without S-9 (20-Hour Treatment)					
DMSO (1%)	100	0.50	2.50	0.0	4.0
DMSO (1%)	100	1.00	1.00	0.0	4.2
MK-3102					
0.50 mM	89	0.50	1.00	0.0	4.2
1.00 mM	76	2.00	2.00	0.4	4.8
1.50 mM	54	2.00[g]	6.50	0.4	3.8
2.00 mM	28	NS			
2.50 mM	16	NS			
3.00 mM	29	NS			
3.50 mM	17	NS			
4.00 mM[f]	12	NS			

C Confidential

2.6.7.8C Genotoxicity – In Vitro

Study No.: TT #[redacted]-8661; TT #[redacted]-8663 [資料 4.2.3.3.1: TT[redacted]8661] (Continued)

Report Title: Assay for Chromosomal Aberrations in Vitro, in Chinese Hamster Ovary Cells

TT #[redacted]-8663: Assay for Chromosomal Aberrations (Continued)
Summary of Cytotoxicity and Aberrations at 20 Hours

PD = Population doubling.

NS = Not scored.

DMSO = Dimethyl sulfoxide.

Cyclophosphamide (CP) and Mitomycin C (MMC) are positive controls.

a The total number of aberrations per 100 cells, since a cell may have more than one aberration.

b The number of endoreduplicated metaphases based on 500 cells.

c The number of polyploid metaphases based on 500 cells.

200 cells scored for aberrations per point except where noted.

d 25 cells scored for aberrations.

e 50 cells scored for aberrations.

f Precipitate observed at end of treatment.

g Includes one severely damaged cell, which are occasionally seen in solvent control cultures.

** A positive point that is statistically significant $p \leq 0.01$ compared to the relevant control group using a one-sided Fisher's exact test and is also outside the historical solvent control range.

C Confidential

2.6.7.9　In Vivo 遺伝毒性試験

Report Title: Assay for Micronucleus Induction in Rat Bone Marrow from a 14-Day Toxicity Study, TT #[redacted]-8730

Test Article: Omarigliptin

Test for Induction of: Micronuclei (MN) in rat bone marrow polychromatic erythrocytes **Species/Strain:** Rat/CRL:CD(SD) **Age:** 8 weeks **Cells Evaluated:** Polychromatic erythrocytes (PCE) **No. of Cells Analyzed/Animal:** 2000 PCE for micronuclei (MN). 1000 erythrocytes for %PCE	**Treatment Schedule:** 14 daily doses **Sampling Time:** 1 day after the final dose. Positive controls were from a separate exploratory study and were sampled at 24 hours **Method of Administration:** Oral gavage **Vehicle/Formulation**: 0.5% (w/v) methylcellulose in deionized water	**Study No.:** TT #[redacted]-8730 **Location in CTD:** Section [資料 4.2.3.3.2: TT[redacted]8730] **GLP Compliance:** Yes **Date of Dosing**: [redacted]-[redacted]-20[redacted] to [redacted]-[redacted]-20[redacted]
Dose Selection: This study was done as a component of the 14-Day Oral Toxicity Study in Rats, TT #[redacted]-1081 [資料 4.2.3.2: TT[redacted]1081]. The dose levels of omarigliptin tested in the toxicology study and scored for micronuclei were 2, 10, and 500 mg/kg/day for females and males		
Additional Comments Regarding Test: Statistical analysis was not conducted since the proportions of micronucleated PCE (MN-PCE) in all groups treated with test article were within the typical historical vehicle control range for this rat strain (i.e., 0.6 to 3.4 MN-PCE per 1000). A positive point is a statistically significant increase in MN-PCE ($p<0.05$), that also exceeds the historical vehicle control range. The assay would usually be considered positive if there are two positive dose levels. Evidence for a positive dose relation would also be taken into account. Judgment would not depend upon statistical analysis alone but would take into account whether there is a biologically meaningful response, the historical control range, and any potential confounding effects of toxicity.		
Genotoxic Effects: Negative. For each sex, the frequencies of MN-PCE for each omarigliptin treatment group were within the historical vehicle control range. There was no apparent effect of omarigliptin on the proportions of PCE among total erythrocytes in the bone. The high dose positive control, mitomycin C, induced marked increases in micronuclei.		

C Confidential

2.6.7.9 Genotoxicity – In Vivo

Study No.: TT #[redacted]-8730 [資料 4.2.3.3.2: TT[redacted]8730] (Continued)

Report Title: Assay for Micronucleus Induction in Rat Bone Marrow from a 14-Day Toxicity Study

Summary for Females and Males

Treatment Dose	Sacrifice Time (Hr)	Females				Males			
		Total PCE	Total MN-PCE	MN-PCE per 1000 PCE (±SE)[a]	% PCE (± SE)[a,b]	Total PCE	Total MN-PCE	MN-PCE per 1000 PCE (±SE)[a]	% PCE (±SE)[a,b]
0.5% Methylcel 5 mL/kg/day	24	20,000	31	1.6 ± 0.1	53.1± 2.2	20,000	15	0.8 ± 0.2	50.0 ± 2.4
MK-3102 2 mg/kg/day	24	10,000	23	2.3 ± 0.6	54.9± 3.1	10,000	17	1.7 ± 0.2	52.8 ± 1.9
MK-3102 10 mg/kg/day	24	10,000	14	1.4 ± 0.2	52.7± 2.4	10,000	20	2.0 ± 0.5	54.5 ± 2.2
MK-3102 500 mg/kg/day	24	10,000	27	2.7 ± 1.3	59.1± 3.0	10,000	17	1.7 ± 0.4	50.8 ± 4.5
Mitomycin C 0.6 mg/kg	24	N/A	N/A	N/A	N/A	8000	32	4.0 ± 0.7	61.2 ± 7.7
Mitomycin C 1.6 mg/kg	24	N/A	N/A	N/A	N/A	8000	189	23.6 ± 3.8	60.3 ± 7.6

(footnotes on following page)

C Confidential

2.6.7.9 Genotoxicity – In Vivo

Study No.: TT #[redacted]-8730 [資料 4.2.3.3.2: TT[redacted]8730] (Continued)

Report Title: Assay for Micronucleus Induction in Rat Bone Marrow from a 14-Day Toxicity Study

---

PCE = Polychromatic erythrocytes.

MN-PCE = Micronucleated PCE.

N/A = Not applicable.

Mitomycin C-treated animals are from an exploratory study and were dosed once and harvested approximately 24 hours later.

Vehicle and test-article treated animals are dosed daily for the duration of the study and sampled one day after the last treatment.

Data shown are from 5 animals per treated group per sex and 10 animals per vehicle control group per sex, except for Mitomycin-C dosed animals, where 4 males per dose group were scored.

0.5% Methylcel = 0.5% (w/v) methylcellulose in deionized water.

a Group mean ± standard error.

b PCE as a percent of 1000 total erythrocytes.

C Confidential

2.6.7.10　がん原性試験

2.6.7.10A　Carcinogenicity: Report Title: Two-Year Oral Carcinogenicity Study in Mice, TT #[redacted]-1002

Test Article: Omarigliptin

Species/Strain: Mouse/ CRL:CD1(ICR) **Initial Age:** 5 weeks **Date of First Dose:** [redacted]-20[redacted] **Number of Doses:** 727 **Dose Volume:** 10 mL/kg	**Duration of Dosing:** 104 weeks **Duration of Postdose:** None **Method of Administration:** Oral (gavage) **Vehicle/Formulation:** Base compound suspended in 0.5% (w/v) methylcellulose in deionized water	**Study No.:** TT #[redacted]-1002 **Location in CTD:** Vol. Section [資料 4.2.3.4.1: TT[redacted]1002] **GLP Compliance:** Yes

Basis for High-Dose Selection: High dose selected to provide exposure in rodents > 25X the therapeutic exposure in humans.

Special Features: Toxicokinetic evaluation at Study Weeks 5 and 27

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		1		5		20	
Gender	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M
Toxicokinetics – Plasma MK-3102 Concentration (µM)										
Study Week 5										
1 hr postdose	0.00[a]	0.00[a]	0.00[a]	0.00[a]	1.75	2.10	9.77	10.1	31.5	33.9
24 hr postdose	NA	NA	NA	NA	0.0604	0.104	0.230	0.539	0.591	1.97
Study Week 27										
1 hr postdose	0.00[a]	0.00[a]	0.00[a]	0.00[a]	1.90	1.98	10.0	10.4	34.8	43.4
24 hr postdose	NA	NA	NA	NA	0.0864	0.108	0.271	1.09	1.56	3.53

NA = Not analyzed

a　MK-3102 concentrations from all control group animals at 1 hour postdose were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.026 µM) of the bioanalytical method.

C Confidential

2.6.7.10A Carcinogenicity

Study No.: TT #[redacted]-1002 [資料 4.2.3.4.1: TT[redacted]1002] (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		1		5		20	
Number of Animals	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M
At Start[a]	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Died/Sacrificed Moribund[b]	29	27	30	25	29	27	32	33	31	29
Terminal Sacrifice	21	23	20	25	21	23	18	17	19	21
Survival (%)	42	46	40	50	42	46	36	34	38	42
Body Weight[c] (%)	36.5 g	47.9 g	38.3 g	48.7 g	-4.3	-6.0	-3.2	-4.8	+3.2	-6.2
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Number Evaluated	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50
Number of Animals with Primary Neoplastic Lesions:										
Adrenal										
Adenoma, Cortical	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1
Benign Pheochromocytoma	-	0	-	1	-	0	-	0	-	0
Benign Spindle Cell Tumor	1	1	1	1	0	1	2	1	0	0
Malignant Spindle Cell Tumor	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0

N/A = Not Applicable; - = no noteworthy findings

a An additional 3 mice/sex/group were assigned as replacement animals for animals that died during the first ~3 months of study due to a dosing accident and/or physical trauma. An additional 9/mice/sex/group were used for toxicokinetic sampling: 3/sex/group each for Study Weeks 5 and 27 and 3 mice/sex/group as replacement TK animals. Replaced animals (died or sacrificed early) and toxicokinetic animals (sacrificed following evaluation) were s discarded without additional examination.

b All deaths were considered unrelated to test article.

c At end of dosing period (Study Week 102). For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from combined controls are shown.

C Confidential

2.6.7.10A Carcinogenicity

Study No.: TT #[redacted]-1002 [資料 4.2.3.4.1: TT[redacted]1002] (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		1		5		20	
Number Evaluated	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50
Number of Animals with Primary Neoplastic Lesions (Continued):										
Body Cavities										
Mesentery, Lipoma	-	0	-	1	-	0	-	0	-	0
Thoracic Cavity, Malignant Schwannoma	-	0	-	0	-	0	-	1	-	0
Bone										
Hemangiosarcoma	0	-	0	-	1	-	0	-	0	-
Osteoma	1	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Osteosarcoma	0	-	0	-	0	-	0	-	1	-
Cervix										
Leiomyosarcoma	0	N/A	0	N/A	0	N/A	1	N/A	0	N/A
Polyp	0	N/A	1	N/A	0	N/A	0	N/A	0	N/A
Benign Stromal Tumor	0	N/A	1	N/A	0	N/A	0	N/A	1	N/A
Malignant Stromal Tumor	0	N/A	3	N/A	0	N/A	0	N/A	0	N/A
Epididymides										
Malignant Schwannoma	N/A	0	N/A	0	N/A	0	N/A	0	N/A	1

N/A = Not Applicable; - = no noteworthy findings

C Confidential

2.6.7.10A Carcinogenicity

Study No.: TT #[redacted]-1002 [資料 4.2.3.4.1: TT[redacted]1002] (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		1		5		20	
Number Evaluated	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50
Number of Animals with Primary Neoplastic Lesions (Continued):										
Harderian Glands										
Adenocarcinoma	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
Adenoma	2	4	1	10	1	4	1	7	5	9
Kidney										
Adenocarcinoma	-	0	-	0	-	0	-	1	-	0
Adenoma	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Large Intestine										
Leiomyosarcoma	0	-	0	-	1	-	0	-	0	-
Liver										
Hemangioma	0	-	0	-	0	-	1	-	0	-
Hemangiosarcoma	0	1	0	3	0	2	0	2	1	4
Hepatocellular Adenoma	0	4	2	6	1	4	0	4	0	9
Hepatocellular Carcinoma	0	3	0	4	0	4	0	3	0	2
Lung										
Adenocarcinoma	4	9	3	6	5	4	4	6	3	8
Adenoma	5	4	1	6	3	6	6	6	6	7

N/A = Not Applicable; - = no noteworthy findings

C Confidential

2.6.7.10A Carcinogenicity

Study No.: TT #[redacted]-1002 [資料 4.2.3.4.1: TT[redacted]1002] (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		1		5		20	
Number Evaluated	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50
Number of Animals with Primary Neoplastic Lesions (Continued):										
Mammary Gland										
Adenocarcinoma	1	0	0	0	2	0	1	0	2	0
Lymph Node										
Hemangioma	1	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Ovary										
Adenoma	1	N/A	1	N/A	0	N/A	0	N/A	1	N/A
Cystadenoma	2	N/A	1	N/A	1	N/A	0	N/A	3	N/A
Benign Granulosa Cell Tumor	1	N/A	1	N/A	0	N/A	0	N/A	0	N/A
Malignant Granulosa Cell Tumor	0	N/A	0	N/A	0	N/A	1	N/A	0	N/A
Hemangioma	3	N/A	0	N/A	0	N/A	0	N/A	0	N/A
Hemangiosarcoma	1	N/A	0	N/A	0	N/A	0	N/A	1	N/A
Leiomyosarcoma	0	N/A	0	N/A	0	N/A	0	N/A	1	N/A
Benign Luteoma	1	N/A	1	N/A	2	N/A	1	N/A	0	N/A

N/A = Not Applicable; - = no noteworthy findings

C Confidential

2.6.7.10A Carcinogenicity

Study No.: TT #[redacted]-1002 [資料 4.2.3.4.1: TT[redacted]1002] (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		1		5		20	
Number Evaluated	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50
Number of Animals with Primary Neoplastic Lesions (Continued):										
Pancreas										
Islet Cell Adenoma	-	1	-	0	-	0	-	0	-	0
Pituitary										
Adenoma	1	0	3	0	1	1	2	0	3	0
Par Intermedia, Adenoma	-	1	-	0	-	0	-	0	-	0
Preputial Gland										
Squamous Cell Carcinoma	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1
Primary Site Undetermined										
Histiocytic Sarcoma	2	1	1	3	4	1	5	1	2	1
Leukemia	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1
Lymphoma	10	8	12	9	7	8	12	1[a]	13	3[a]
Mast Cell Tumor	0	-	0	-	1	-	0	-	0	-

N/A = Not Applicable; - = no noteworthy findings

a A statistically significant decreasing trend was noted in male mice (p=0.011) at 20 mg/kg/day and for male mice (p=0.027) at 5 mg/kg/day. This decreasing trend for incidence of lymphoma represented biological variation in male CD-1 mice, particularly given the historical range of incidence for malignant lymphoma at 0% to 16% in untreated control mice.

C Confidential

2.6.7.10A Carcinogenicity

Study No.: TT #[redacted]-1002 [資料 4.2.3.4.1: TT[redacted]1002] (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		1		5		20	
Number Evaluated	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50
Number of Animals with Primary Neoplastic Lesions (Continued):										
Skin										
Fibroma	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1
Fibrosarcoma	2	2	1	3	0	2	2	3	4	3
Hemangiosarcoma	-	0	-	0	-	1	-	0	-	0
Benign Keratoacanthoma	1	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Osteosarcoma	-	0	-	0	-	0	-	1	-	0
Papilloma	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Rhabdomyosarcoma	0	-	0	-	0	-	1	-	0	-
Malignant Schwannoma	0	0	1	1	0	0	0	1	0	3[a]
Malignant Trichoepithelioma	0	-	0	-	0	-	0	-	1	-
Small Intestine										
Carcinoma	0	-	0	-	0	-	0	-	1	-

N/A = Not Applicable; - = no noteworthy findings

a A statistically significant ($p \leq 0.05$) trend for increasing tumor incidence was noted for male mice at 20 mg/kg/day. However, no statistically significant trend was noted following adjustment for multiplicity (adjusted p= 0.418).

C Confidential

2.6.7.10A Carcinogenicity

Study No.: TT #[redacted]-1002 [資料 4.2.3.4.1: TT[redacted]1002] (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		1		5		20	
Number Evaluated	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50
Number of Animals with Primary Neoplastic Lesions (Continued):										
Spleen										
Hemangioma	0	-	0	-	0	-	0	-	1	-
Hemangiosarcoma	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
Stomach										
Glandular Mucosa, Carcinoma	-	0	-	0	-	0	-	1	-	0
Nonglandular Mucosa, Papilloma	1	0	0	1	0	0	2	1	0	1
Nonglandular Mucosa, Squamous Cell Carcinoma	1	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Testis										
Benign Interstitial Cell Tumor	N/A	1	N/A	0	N/A	1	N/A	2	N/A	1
Thyroid										
Follicular Cell, Adenoma	-	2	-	0	-	0	-	0	-	0
Follicular Cell, Carcinoma	1	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Urinary Bladder										
Transitional Cell Carcinoma	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0

N/A = Not Applicable; - = no noteworthy findings

C Confidential

2.6.7.10A Carcinogenicity

Study No.: TT #[redacted]-1002 [資料 4.2.3.4.1: TT[redacted]1002] (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		1		5		20	
Number Evaluated	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50
Number of Animals with Primary Neoplastic Lesions (Continued):										
Uterus										
Adenocarcinoma, Endometrial	0	N/A	1	N/A	0	N/A	0	N/A	0	N/A
Hemangioma	0	N/A	1	N/A	0	N/A	1	N/A	0	N/A
Hemangiosarcoma	0	N/A	1	N/A	0	N/A	1	N/A	1	N/A
Leiomyoma	0	N/A	0	N/A	1	N/A	0	N/A	0	N/A
Sarcoma	0	N/A	0	N/A	0	N/A	1	N/A	0	N/A
Benign Stromal Tumor	4	N/A	1	N/A	1	N/A	0	N/A	1	N/A
Vagina										
Fibrosarcoma	0	N/A	0	N/A	1	N/A	0	N/A	0	N/A
White Adipose Tissue										
Lipoma	-	1	-	0	-	0	-	0	-	0
Zymbal's Glands										
Squamous Cell Carcinoma	0	-	0	-	0	-	0	-	1	0
Noteworthy Findings:										
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Histomorphology – Non-Neoplastic Lesions	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

N/A = Not Applicable; - = no noteworthy findings

C Confidential

2.6.7.10B Carcinogenicity: Report Title: Two-Year Oral Carcinogenicity Study in Rats with Six-Month Toxicokinetic Evaluation, TT #[redacted]-1166

Test Article: Omarigliptin

Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD) **Initial Age:** 5 weeks **Date of First Dose:** [redacted] **Number of Doses:** 727 **Dose Volume:** 5 mL/kg	**Duration of Dosing:** 104 weeks **Duration of Postdose:** None **Method of Administration:** Oral (gavage) **Vehicle/Formulation:** Base compound suspended in 0.5% (w/v) methylcellulose in deionized water	**Study No.:** TT #[redacted]-1166 **Location in CTD:** Vol. Section [資料 4.2.3.4.1: TT[redacted]1166] **GLP Compliance:** Yes

Basis for High-Dose Selection: High dose selected to provide exposure in rodents > 25X the therapeutic exposure in humans.

Special Features: Six-month toxicokinetic evaluation

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		1		5		20	
Gender	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M
Toxicokinetics – Plasma MK-3102 Concentration (µM)										
Study Week 27										
2 hr postdose	0.00[a]	0.00[a]	0.00[a]	0.00[a]	6.12	4.59	28.7	24.9	120	111
24 hr postdose	NA	NA	NA	NA	2.02	1.21	8.34	6.61	28.7	24.7

NA = Not analyzed

a MK-3102 concentrations from all control group animals at 2 hour postdose were below the lower limit of quantitation (LLQ = 0.026 µM) of the bioanalytical method.

Confidential

2.6.7.10B Carcinogenicity

Study No.: TT #[redacted]-1166 [資料 4.2.3.4.1: TT[redacted]1166] (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		1		5		20	
Number of Animals	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M
At Start[a]	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Died/Sacrificed Moribund[b]	23	16	28	24	31	16	25	14	24	20
Terminal Sacrifice	27	34	22	26	19	34	25	36	26	30
Survival (%)	54	68	44	52	38	68	50	72	52	60
Body Weight[c] (%)	315.8 g	625.5 g	311.1 g	617.6 g	-3.0	-0.8	-1.0	+0.2	-3.5	-2.6
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Number Evaluated	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50
Number of Animals with Primary Neoplastic Lesions:										
Adrenal										
Adenoma	0	0	1	1	0	0	1	0	1	1
Ganglioneuroma	1	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Benign Pheochromocytoma	1	4	2	3	1	3	2	5	0	3
Malignant Pheochromocytoma	0	-	1	-	0	-	0	-	0	-

N/A = Not Applicable; - = no noteworthy findings

a An additional 4 rats/sex/group were assigned for collection of toxicokinetic data. These animals were sacrificed and discarded without additional examination in Study Week 31.

b All deaths were considered unrelated to test article.

c At end of dosing period (Study Week 102). For controls, group means are shown. For dose groups, percent differences from combined controls are shown.

C Confidential

2.6.7.10B Carcinogenicity

Study No.: TT #[redacted]-1166 [資料 4.2.3.4.1: TT[redacted]1166] Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		1		5		20	
Number Evaluated	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50
Number of Animals with Primary Neoplastic Lesions (Continued):										
Body Cavities										
Abdominal Cavity, Carcinoma	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1
Abdominal Cavity, Fibroma	-	0	-	0	-	1	-	0	-	0
Bone										
Malignant Chordoma	-	1	-	0	-	0	-	0	-	0
Brain										
Astrocytoma	0	1	1	2	0	1	0	1	1	1
Benign Granular Cell Tumor	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Oligodendroglioma	-	0	-	1	-	0	-	0	-	0
Cervix										
Sarcoma	0	N/A	0	N/A	1	N/A	0	N/A	0	N/A
Malignant Schwannoma	0	N/A	0	N/A	0	N/A	1	N/A	0	N/A
Malignant Stromal Tumor	0	N/A	0	N/A	1	N/A	0	N/A	1	N/A
Harderian Glands										
Adenoma	0	-	0	-	1	-	0	-	0	-
Squamous Cell Carcinoma	-	1	-	0	-	0	-	0	-	0

N/A = Not Applicable; - = no noteworthy findings

C Confidential

2.6.7.10B Carcinogenicity

Study No.: TT #[redacted]-1166 [資料 4.2.3.4.1: TT[redacted]1166] (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		1		5		20	
Number Evaluated	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50
Number of Animals with Primary Neoplastic Lesions (Continued):										
Heart										
Benign Paraganglioma	0	-	0	-	0	-	0	-	1	-
Benign Schwannoma	-	0	-	0	-	0	-	1	-	0
Malignant Schwannoma	-	0	-	0	-	0	-	1	-	0
Kidney										
Adenoma	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0
Carcinoma	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0
Large Intestine										
Leiomyosarcoma	-	1	-	0	-	0	-	0	-	0
Liver										
Hepatocellular Adenoma	0	1	1	2	1	0	0	0	0	1
Hepatocellular Carcinoma	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2
Lymph Node										
Hemangiosarcoma	-	0	-	0	-	1	-	0	-	0

- = no noteworthy findings

C Confidential

2.6.7.10B Carcinogenicity

Study No.: TT #[redacted]-1166 [資料 4.2.3.4.1: TT[redacted]1166] (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		1		5		20	
Number Evaluated	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50
Number of Animals with Primary Neoplastic Lesions (Continued):										
Mammary Gland										
Adenoma	2	0	4	0	3	1	6	0	3	0
Carcinoma	13	0	17	2	15	0	15	0	21	0
Carcinosarcoma	1	-	0	-	0	-	0	-	0	-
Fibroadenoma	12	0	12	0	9	0	9	0	11	0
Optic Nerve										
Malignant Schwannoma	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Ovary										
Cystadenoma	0	N/A	0	N/A	1	N/A	0	N/A	0	N/A
Benign Granulosa Cell Tumor	0	N/A	0	N/A	0	N/A	0	N/A	1	N/A
Benign Theca Cell Tumor	0	N/A	0	N/A	0	N/A	0	N/A	1	N/A
Pancreas										
Islet Cell Adenoma	1	3	3	8	2	1	1	1	0	5
Islet Cell Carcinoma	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1
Acinus, Adenoma	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0

N/A = Not Applicable; - = no noteworthy findings

C Confidential

2.6.7.10B Carcinogenicity

Study No.: TT #[redacted]-1166 [資料 4.2.3.4.1: TT[redacted]1166] (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		1		5		20	
Number Evaluated	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50
Number of Animals with Primary Neoplastic Lesions (Continued):										
Parathyroid										
Adenoma	1	0	1	3	0	4	0	1	0	3
Pineal Body										
Adenoma	-	1	-	0	-	0	-	0	-	0
Pituitary										
Adenoma	42	23	47	29	44	31	42	30	42	32
Carcinoma	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Primary Site Undetermined										
Histiocytic Sarcoma	1	0	0	1	1	1	0	3	0	1
Lymphoma	1	0	0	2	1	0	0	1	1	0
Prostate										
Adenoma	N/A	0	N/A	0	N/A	1	N/A	1	N/A	0
Salivary Gland										
Carcinoma	0	-	1	-	0	-	0	-	0	-

N/A = Not Applicable; - = no noteworthy findings

C Confidential

2.6.7.10B Carcinogenicity

Study No.: TT #[redacted]-1166 [資料 4.2.3.4.1: TT[redacted]1166] (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		1		5		20	
Number Evaluated	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50
Number of Animals with Primary Neoplastic Lesions (Continued):										
Skin										
Benign Basal Cell Tumor	-	0	-	1	-	0	-	0	-	0
Carcinoma	0	-	0	-	0	-	0	-	1	-
Fibroma	1	5	0	2	1	0	1	1	0	2
Fibrosarcoma	1	1	0	1	0	0	0	0	0	2
Hemangioma	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
Benign Keratoacanthoma	1	0	0	1	0	1	0	2	0	3
Lipoma	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
Liposarcoma	0	-	0	-	0	-	1	-	0	-
Neurofibroma	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1
Papilloma	-	1	-	0	-	1	-	-	0	-
Malignant Schwannoma	1	1	0	0	1	0	1	0	2	0
Sebaceous Adenoma	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1
Squamous Cell Carcinoma	0	-	2	-	1	-	0	-	0	-
Benign Trichoepithelioma	-	1	-	0	-	0	-	0	-	0

- = no noteworthy findings

C Confidential

2.6.7.10B Carcinogenicity

Study No.: TT #[redacted]-1166 [資料 4.2.3.4.1: TT[redacted]1166] (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		1		5		20	
Number Evaluated	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50
Number of Animals with Primary Neoplastic Lesions (Continued):										
Small Intestine										
Malignant Mesothelioma	0	-	1	-	0	-	0	-	0	-
Spleen										
Hemangiosarcoma	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
Stomach										
Leiomyosarcoma	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1
Nonglandular Mucosa, Papilloma	-	0	-	0	-	1	-	0	-	0
Testis										
Benign Interstitial Cell Tumor	N/A	0	N/A	1	N/A	1	N/A	1	N/A	1
Thymus										
Carcinoma	-	0	-	0	-	0	-	1	-	0

N/A = Not Applicable; - = no noteworthy findings

C Confidential

2.6.7.10B Carcinogenicity

Study No.: TT #[redacted]-1166 [資料 4.2.3.4.1: TT[redacted]1166] (Continued)

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control 1)		0 (Control 2)		1		5		20	
Number Evaluated	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50	F:50	M:50
Number of Animals with Primary Neoplastic Lesions (Continued):										
Thyroid										
Parafollicular Cell, Adenoma	3	3	2	4	5	8[a]	6	6[a]	6	9[a]
Parafollicular Cell, Carcinoma	1	1	2	1	1	3	1	2	1	3
Follicular Cell, Adenoma	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Follicular Cell, Carcinoma	-	0	-	0	-	1	-	0	-	0
Uterus										
Benign Granular Cell Tumor	0	N/A	1	N/A	0	N/A	0	N/A	0	N/A
Endometrial Stromal Polyp	3	N/A	3	N/A	1	N/A	2	N/A	6	N/A
Vagina										
Squamous Cell Carcinoma	0	N/A	0	N/A	0	N/A	0	N/A	1	N/A
Noteworthy Findings:										
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Histomorphology – Non-Neoplastic Lesions	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

N/A = Not Applicable; - = no noteworthy findings

a A statistically significant increasing trend in tumor incidence was seen through the 20 mg/kg/day dose in male rats prior to multiplicity adjustment (P=0.027). After adjustment for multiplicity, the increasing trend was not statistically significant (Adj. P = 0.280). Although the incidence of parafollicular cell adenomas was increased relative to concurrent controls, the incidence was within the historical control range (0-24%).

C Confidential

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

Test Article: Omarigliptin

Species/ Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Dosing Period**	**Doses (mg/kg)**	**No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Rat/ Crl:CD(SD)	Oral gavage (0.5% methyl-cellulose in deionized water/Suspension)	GD 6 through GD 20	0, 2, 10, 100, 500	6F	2 and 10 mg/kg/day: no evidence of maternal toxicity; no evidence of developmental toxicity based on embryonic-fetal survival, fetal weights, and sex ratios, and external fetal morphology. 100 mg/kg/day: transient decrease in mean maternal body weight gain from GD 6 to 10 (60% below control) and food consumption on GD 8 (14% below control), decreased overall mean maternal body weight gain from GD 6 to 21 (13% below control when adjusted for total fetal weight), slight decrease in mean live fetal weights (~7% below control). 500 mg/kg/day: group terminated on GD 15 due to maternal toxicity in the form of mean body weight loss from GD 6 to 10 (-15 g compared to +20 g in control), decrease in food consumption (~39% below control), and physical signs (urine-stained fur and/or salivation).	TT #[redacted]-7005 [資料 4.2.3.5.2: TT[redacted]7005]

C Confidential

2.6.7.11　　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

Test Article: Omarigliptin

Species/ Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Dosing Period**	**Doses (mg/kg)**	**No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Rabbit/Dutch Belted (nonpregnant)	Oral gavage (0.5% methyl-cellulose in deionized water/Suspension)	Single Dose	2, 10, 50, 150	3F	At 2, 10, 50, 150 mg/kg: $AUC_{0\text{-}24hr}$: 27.5, 132, 1020, 1990 µM·hr C_{max}: 2.01, 11.0, 65.1, 119 µM T_{max}: 1.3, 2.0, 1.7, 4.0 hr	TT #[redacted]-7287 [資料 4.2.3.5.2: TT[redacted]7287]
Rabbit/Dutch Belted	Oral gavage (0.5% methyl-cellulose in deionized water/Suspension)	GD 7 through 20	0, 2, 10, 100, 500	6F	2 mg/kg/day: transient mean maternal body weight loss from GD 7 to 9 (-13.2 g compared to +8 g in control) and decrease in mean food consumption on GD 8 (33% below control). 10 mg/kg/day: transient mean maternal body weight loss from GD 7 to 9 (-1 g compared to +8 g in control) and decrease in mean food consumption on GD 8 (28% below control).	TT #[redacted]-7015 [資料 4.2.3.5.2: TT[redacted]7015]

C Confidential

2.6.7.11　　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

Test Article: Omarigliptin

Species/ Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Dosing Period**	**Doses (mg/kg)**	**No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Rabbit/Dutch Belted	Oral gavage (0.5% methyl-cellulose in deionized water/Suspension)	GD 7 through 20	0, 2, 10, 100, 500	6F	100 mg/kg/day: mean maternal body weight loss from GD 7 to 9 (-38 g compared to +8 g in control) and decrease in mean body weight gain from GD 9 to 17 (71% below control) with an overall mean body weight loss from GD 7 to 28 (-28 g compared to +43 g in control when adjusted for total fetal weights), decrease in mean food consumption on GD 8 and 13 (70% and 51% below control). 500 mg/kg/day: group terminated on GD 8 or 9 due to physical signs (lateral recumbency, convulsive behavior of the fore and/or hind limbs, unresponsive-ness, decreased activity, no feces and/or urine) No evidence of developmental toxicity at 2, 10 and 100 mg/kg/day as assessed by embryonic/fetal survival, fetal weights, and external fetal morphology.	TT #[redacted]-7015 [資料 4.2.3.5.2: TT[redacted]7015]

F = Female; GD = Gestation Day.

C Confidential

2.6.7.12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

– Report Title: Oral Fertility Study in Female and Male Rats, TT #[redacted]-7400

Test Article: Omarigliptin

Design similar to ICH 4.1.1? Yes **Species/Strain**: Rat/CRL:CD(SD) **Age at Study Start**: Females: ~10 weeks Males: ~11 weeks **Study Start Date**: [redacted]-[redacted]-20[redacted]	**Day of Mating:** GD 0 **Day of C-Section:** GD 15 to 17 **Method of Administration**: Oral gavage **Formulation:** Suspension **Dosing Volume:** 5 mL/kg **Vehicle (Control):** 0.5% (w/v) methylcellulose in deionized water	**Study Number:** TT #[redacted]-7400 **Location in CTD:** Vol. Section [資料 4.2.3.5.1: TT[redacted]7400] **GLP Compliance:** Yes

Special Features: For cohabitation, high-dose females housed with untreated males, high-dose males housed with untreated females, mid-dose females housed with mid-dose males, low-dose females housed with low-dose males, control females housed with control males

Treatment Interval (females): 15 days prior to cohabitation, during cohabitation, and through GD 7 or until the day removed from cohabitation
Treatment Interval (males): 15 days prior to cohabitation, during cohabitation, and through one day prior to scheduled sacrifice (~6 weeks total)

No-Observed-Effect Levels (NOEL): 100 mg/kg/day (female and male fertility parameters); 10 mg/kg/day (female general toxicity parameters); 2 mg/kg/day (male general toxicity parameters)

No-Observed-Adverse-Effect Levels (NOAEL): 100 mg/kg/day (female and male fertility parameters); 10 mg/kg/day (female general toxicity parameters); 100 mg/kg/day (male general toxicity parameters)

	Females				**Males**			
Daily Dose (mg/kg)	**Control[a]**	**2**	**10**	**100**	**Control[a]**	**2**	**10**	**100**
Toxicokinetics[b]								
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	N/A	120	597	4430	N/A	124	483	3430
C_{max} (μM)	N/A	10.6	60.9	324	N/A	9.57	42.7	266
T_{max} (hr)	N/A	2.0	2.0	2.0	N/A	1.0	2.0	2.0

C Confidential

2.6.7.12 Reproductive and Developmental Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-7400 [資料 4.2.3.5.1: TT[redacted]7400] (Continued)
Report Title: Oral Fertility Study in Female and Male Rats

	Females				Males			
Daily dose (mg/kg)	**Control**	**2**	**10**	**100**	**Control**	**2**	**10**	**100**
Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20
Mortality	0	0	0	0	0	1	0	0
Physical Signs	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight Gain[c]								
Females					N/A	N/A	N/A	N/A
PMD 1 to 15	30 g	-3	-3	[-37]				
GD 0 to 8	44 g	+7	+2	[-14]				
GD 8 to 15	-	-	-	-				
Males	N/A	N/A	N/A	N/A				
Study Weeks 1 to 3					41 g	+5	[-17]	[-17]
Study Weeks 3 to 7					-	-	-	-

C Confidential

2.6.7.12 Reproductive and Developmental Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-7400 [資料 4.2.3.5.1: TT[redacted]7400] (Continued)
Report Title: Oral Fertility Study in Female and Male Rats

	Females				Males			
Daily dose (mg/kg)	**Control**	**2**	**10**	**100**	**Control**	**2**	**10**	**100**
Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20
Food Consumption								
Females (food intake measured)[d]					N/A	N/A	N/A	N/A
PMD 1 to 5	20 g	-10	0	[-15]				
PMD 8 to 12	20 g	+5	0	[-10]				
GD 1 to 5	26 g	0	0	[-8]				
GD 8 to 12	-	-	-	-				
Males (food intake observed)	N/A	N/A	N/A	N/A				
Study Weeks 1 to 7					-	-	-	-

C Confidential

2.6.7.12 Reproductive and Developmental Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-7400 [資料 4.2.3.5.1: TT[redacted]7400] (Continued)

Report Title: Oral Fertility Study in Female and Male Rats

Daily Dose (mg/kg)	Control F/ Control M	2 mkd F/ 2 mkd M	10 mkd F/ 10 mkd M	100 mkd F/ Untreated M	Untreated F/ 100 mkd M
No. of Females	20	20	20	20	20
No. of Males	20	20	20	20	20
No. Females Cohabited	20	20	20	20	20
No. Females Bred	20	20	20	20	20
No. Pregnant Females	20	20	19	20	19
No. Nonpregnant Females	0	0	1	0	1
Time to Mating (4-day periods)	1.20	1.05	1.20	1.00	1.20
Mating Index (%)	100	100	100	100	100
Fecundity Index (%)	100	100	95	100	95
Fertility Index (%)	100	100	95	100	95
Reproductive Parameters (Mean Values)					
No. Corpora lutea/pregnant female	16.6	17.3	17.3	16.7	16.6
No. Implantations/pregnant female	16.1	17.2	16.4	15.8	16.0
% Resorptions/implantations (L.M.)	6.9	4.4	4.4	4.4	7.9
% Dead fetuses/implantations (L.M.)	0.3	0	0.3	0	0
No. Live fetuses/pregnant female	14.9	16.4	15.6	15.1	14.7
% Peri-implantation loss (L.M.)	3.4	0.6	4.8	4.9	3.8
% Postimplantation loss (L.M.)	7.2	4.4	4.7	4.4	7.9

C Confidential

2.6.7.12 Reproductive and Developmental Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-7400 [資料 4.2.3.5.1: TT[redacted]7400] (Continued)
Report Title: Oral Fertility Study in Female and Male Rats

Daily dose (mg/kg)	**Control F/ Control M**	**2 mkd F/ 2 mkd M**	**10 mkd F/ 10 mkd M**	**100 mkd F/ Untreated M**	**Untreated F/ 100 mkd M**
Number of Animals	20/20	20/19	20/19	20/20	20/20
Sperm Parameters (Mean Values ± S.D.)					
Sperm count/g cauda epididymis ($\times 10^6$)	924.3 ± 367	NE	NE	N/A	856.6 ± 175
Sperm motility (%)	88.4 ± 11.0	83.9 ± 14.7	83.2 ± 19.0	N/A	83.2 ± 12.4
Gross Examination[e]	-	-	-	N/A	-
Organ Weight					
Testes	-	-	-	N/A	-

(footnotes on following page)

C Confidential

2.6.7.12 Reproductive and Developmental Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-7400 [資料 4.2.3.5.1: TT[redacted]7400] (Continued)
Report Title: Oral Fertility Study in Female and Male Rats

---

a Omarigliptin concentrations in plasma from all control group animals at 2 hours postdose were below the lower limit of quantitation of the bioanalytical method (LLQ = 0.026 μM).

b Study Week 13 toxicokinetic data from TT #[redacted]-6014 [資料 4.2.3.2: TT[redacted]6014] (3-Month Oral Toxicity Study in Rats).

c Control value is the mean absolute gain (g) during the specified interval; treatment group values are the percent change from concurrent control.

d Control value is the mean value (g/day) during the specified interval; treatment group values are the percent change from concurrent control.

e Limited to examination of the thoracic and abdominal viscera of control and treated females and males.

– = No noteworthy findings.

[ ] = Test article-related change based on incidence and/or severity.

F = Female; GD = Gestation Day; L.M. = Litter Mean; M = Male; mkd = mg/kg/day; N/A = Not Applicable; NE = Not Evaluated; PMD = Premating Day; S.D. = Standard Deviation.

Mating Index = Mated females/females cohabited.

Fecundity Index = Pregnant females/mated females.

Fertility Index = Pregnant females/females cohabited.

% Peri-implantation loss = [(No. of corpora lutea – no. of implantations)/(no. of corpora lutea)] × 100.

% Postimplantation loss = [(No. of resorptions + no. of dead fetuses)/(no. of implantations)] × 100.

C Confidential

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13A　Reproductive and Developmental Toxicity Report Title: Oral Developmental Toxicity Study in Rats with Prenatal Evaluation, TT #[redacted]-7000

Test Article: Omarigliptin

Design Similar to ICH 4.1.3? Yes **Species/Strain:** Rat/Crl:CD(SD) **Age on GD 0:** ~10 weeks **Study Start Date:** [redacted] **Special Features:** Toxicokinetics, GD 15	**Day of Mating**: GD 0 **Day of C-Section**: GD 21 **Method of Administration:** Oral gavage **Formulation:** Suspension **Dosing Volume:** 5 mL/kg **Vehicle (Control):** 0.5% (w/v) methylcellulose in deionized water	**Study Number**: TT #[redacted]-7000 **Location in CTD:** Vol. Section [資料 4.2.3.5.2: TT[redacted]7000] **GLP Compliance**: Yes
Treatment Interval: GD 6 through 20 (Cesarean section females), GD 6 through 15 (Toxicokinetic females) **No-Observed-Effect Levels (NOEL):** 10 mg/kg/day (maternal and developmental toxicity) **No-Observed-Adverse-Effect Levels (NOAEL):** 10 mg/kg/day (maternal and developmental toxicity)		

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)[a]**	**2**	**10**	**100**
Maternal Toxicokinetics (GD 15)				
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	N/A	50.0	279	2120
C_{max} (μM)	N/A	4.01	22.9	155
T_{max} (hr)	N/A	1.0	1.0	2.0
Number of Animals				
Total No. Females	24	28	28	28
No. Females Scheduled for Cesarean section	20	20	20	20

C Confidential

2.6.7.13A　Reproductive and Developmental Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-7000 [資料 4.2.3.5.2: TT[redacted]7000] (Continued)

Report Title: Oral Developmental Toxicity Study in Rats with Prenatal Evaluation

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**2**	**10**	**100**
Mortality (No. of Females)	0	0	0	0
Physical Signs	-	-	-	-
Body Weight Loss, GD 6 to 8[b]	+12.1 g	+11.0 g	+10.6 g	[-7.85 g]
Body Weight Gain				
GD 8 to 21	-	-	-	-
GD 8 to Adjusted 21[c]	-	-	-	-
Food Consumption[d]				
GD 6 to 8	24.3 g	-4	-2	[-40]
GD 12 to 14	-	-	-	-
GD 18 to 20	-	-	-	-
Gross Examination[e]	-	-	-	-

C Confidential

2.6.7.13A　Reproductive and Developmental Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-7000 [資料 4.2.3.5.2: TT[redacted]7000] (Continued)

Report Title: Oral Developmental Toxicity Study in Rats with Prenatal Evaluation

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**2**	**10**	**100**
Reproductive Parameters (mean values)				
No. Litters evaluated	20	20	20	19
No. Corpora lutea/pregnant female	13.1	12.3	13.3	13.3
No. Implantations/pregnant female	12.7	11.8	12.5	12.8
% Resorptions/implantations (L.M.)	6.9	3.2	4.3	5.5
% Dead fetuses/implantations (L.M.)	0	0	0	0
No. Live fetuses/pregnant female	11.8	11.4	12.0	12.1
% Peri-implantation loss (L.M.)	2.8	3.4	5.6	3.6
% Postimplantation loss (L.M.)	6.9	3.2	4.3	5.5
Fetal sex ratios	0.48	0.54	0.50	0.49

C Confidential

2.6.7.13A Reproductive and Developmental Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-7000 [資料 4.2.3.5.2: TT[redacted]7000] (Continued)
Report Title: Oral Developmental Toxicity Study in Rats with Prenatal Evaluation

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**2**	**10**	**100**
Live fetal weights (g) (L.M.)				
Females	5.70	5.43	5.50	[5.06]
Males	5.98	5.76	5.78	[5.34]
Placental Morphology				
No. abnormal placentas/total examined	0/236	0/228	0/239	0/230
Fetal Morphology				
External examination	-	-	-	-
Visceral examination	-	-	-	-
Coronal examination	-	-	-	-
Skeletal examination				
Supernumerary Rib (V)				
No. Fetuses (% L.M.)	11 (8.4)	7 (5.6)	10 (7.2)	[20 (15)]
Ossified Sacrocaudal Vertebrae				
Mean No. ± S.D.	10.5 ± 1.0	10.4 ± 0.6	10.2 ± 0.7	[9.9 ± 0.6][f]

(footnotes on following page)

C Confidential

2.6.7.13A Reproductive and Developmental Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-7000 [資料 4.2.3.5.2: TT[redacted]7000] (Continued)

Report Title: Oral Developmental Toxicity Study in Rats with Prenatal Evaluation

---

a Omarigliptim concentrations in plasma from all control group animals at 2 hours postdose were below the lower limit of quantitation of the bioanalytical method (LLQ = 0.026 μM).

b Control value is the mean absolute gain (g) during the specified period; treatment group values are the mean absolute gains/losses (g).

c GD 21 maternal body weight adjusted for total fetal weight.

d Control value is the mean value (g/day) during the specified interval; treatment group values are the percent change from concurrent control.

e Limited to examination of the thoracic and abdominal viscera.

f Decreased mean number of ossified sacrocaudal vertebrae associated with decreased mean fetal weights.

N/A = Not applicable; GD = Gestation Day; L.M. = Litter Mean; V = Variation; S.D = Standard Deviation

– = No noteworthy findings.

[ ] = Test article-related change based on incidence and/or severity.

Fetal sex ratio = [Total no. live female fetuses/(total no. live female fetuses + total no. live male fetuses)].

% Peri-implantation loss = [(No. of corpora lutea – no. of implantations)/(no. of corpora lutea)] × 100.

% Postimplantation loss = [(No. of resorptions + no. of dead fetuses)/(no. of implantations)] × 100.

C Confidential

2.6.7.13B　Reproductive and Developmental Toxicity – Report Title: Oral Developmental Toxicity Study in Rabbits, TT #[redacted]-7010 Effects on Embryo-Fetal Development

Test Article: Omarigliptin

Design Similar to ICH 4.1.3? Yes **Species/Strain:** Rabbit/Dutch Belted **Age on GD 0:** 23 weeks **Study Start Date:** [redacted]-[redacted]-20[redacted] **Special Features:** Toxicokinetics, GD 15	**Day of Mating:** GD 0 **Day of C-Section**: GD 28 **Method of Administration:** Oral gavage **Formulation:** Suspension **Dosing Volume:** 5 mL/kg **Vehicle:** 0.5% (w/v) methylcellulose in deionized water	**Study Number:** TT #[redacted]-7010 **Location in CTD:** Vol. Section [資料 4.2.3.5.2: TT[redacted]7010] **GLP Compliance**: Yes

Treatment Interval: GD 7 through 20 (Cesarean section females), GD 7 through 15 (Toxicokinetic females)

No-Observed-Effect Levels (NOEL): 2 mg/kg/day (maternal toxicity); 50 mg/kg/day (developmental toxicity)

No-Observed-Adverse-Effect Levels (NOAEL): 2 mg/kg/day (maternal toxicity); 50 mg/kg/day (developmental toxicity)

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)[a]**	**2**	**10**	**50**
Maternal Toxicokinetics (GD 15)				
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	N/A	45.7	247	1480
C_{max} (μM)	N/A	3.71	18.3	106
T_{max} (hr)	N/A	1.0	0.50	2.0
Number of Animals				
Total No. Females	26	26	26	26
No. Females Scheduled for Cesarean section	18	19	19	18

C Confidential

2.6.7.13B Reproductive and Developmental Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-7010 [資料 4.2.3.5.2: TT[redacted]7010] (Continued)

Report Title: Oral Developmental Toxicity Study in Rabbits

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**2**	**10**	**50**
Mortality (No. of Females)	0	2	2	0
Physical Signs				
Lateral recumbency	0	0	0	[1[b]]
Body Weight Loss, GD 7 to 9[c]	15.0 g	4.08 g	[-8.5 g]	[-14.6 g]
Body Weight Gain				
GD 9 to 21	-	-	-	-
GD 21 to 28	-	-	-	-
GD 9 to adjusted 28[d]	-	-	-	-
Food Consumption[e]				
GD 7 to 8	77.7 g	-7	[-21]	[-26]
GD 12 to 13	65.2 g	+9	-13	[-21]
Gross Examination[f]	-	-	-	-
Reproductive Parameters (Mean Values)				
No. Litters evaluated	17	17	15	17
No. Corpora lutea/pregnant female	8.5	8.7	8.1	9.1
No. Implantations/pregnant female	8.3	7.5	7.6	8.4
% Resorptions/implantations (L.M.)	4.7	4.0	8.0	7.5
% Dead fetuses/implantations (L.M.)	0	0	0	0
No. Live fetuses/pregnant female	7.9	7.2	7.0	7.7

C Confidential

2.6.7.13B Reproductive and Developmental Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-7010 [資料 4.2.3.5.2: TT[redacted]7010] (Continued)
Report Title: Oral Developmental Toxicity Study in Rabbits

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**2**	**10**	**50**
% Peri-implantation loss (L.M.)	2.3	13.6	6.5	7.6
% Postimplantation loss (L.M.)	4.7	4.0	8.0	7.5
Fetal sex ratios (L.M.)	0.54	0.48	0.55	0.50
Live fetal weights (g) (L.M.)				
Females	30.5	33.1	32.4	31.4
Males	31.9	33.4	32.5	30.7
Placental Morphology				
No. abnormal placentas/total examined	1/135	0/122	0/105	0/131
Fetal Morphology				
External examination	-	-	-	-
Visceral examination	-	-	-	-
Coronal examination	-	-	-	-
Skeletal examination	-	-	-	-

(footnotes on following page)

C Confidential

2.6.7.13B Reproductive and Developmental Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-7010 [資料 4.2.3.5.2: TT[redacted]7010] (Continued)
Report Title: Oral Developmental Toxicity Study in Rabbits

---

a Omarigliptin concentrations in plasma from all control group animals were below the lower limit of quantitation of the bioanalytical method (LLQ = 0.026 μM).

b Rabbit was laterally recumbent approximately 30 minutes postdose on GD 20, but was responsive to stimuli and had no remarkable signs at the scheduled examination approximately 2.5 hours postdose. The physical sign was considered test article-related based on similar signs observed at higher doses in a previous dose range-finding study, TT #[redacted]-7015 [資料 4.2.3.5.2: TT[redacted]7015].

c Control value is the mean absolute gain (g) during the specified period; treatment group values are the mean absolute gains/losses (g).

d GD 28 maternal body weight adjusted for total fetal weight.

e Control value is the mean value (g/day) during the specified interval; treatment group values are the percent change from concurrent control.

f Limited to examination of the thoracic and abdominal cavities.

N/A = Not applicable; GD = Gestation Day; L.M. = Litter Mean.

– = No noteworthy findings.

[ ] = Test article-related change based on incidence and/or severity.

Fetal sex ratio = [Total no. live female fetuses/(total no. live female fetuses + total no. live male fetuses)].

% Peri-implantation loss = [(No. of corpora lutea – no. of implantations)/(no. of corpora lutea)] × 100.

% Postimplantation loss = [(No. of resorptions + no. of dead fetuses)/(no. of implantations)] × 100.

C Confidential

2.6.7.14　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

– Report Title: Oral Pre-and Postnatal Developmental Toxicity Study in Rats, TT #[redacted]-7100

Test Article: Omarigliptin

Design Similar to ICH 4.1.2? Yes **Species/Strain:** Rat/Crl:CD(SD) **Age at Study Start:** ~10 weeks **Study Start Date:** [redacted]-[redacted]-20[redacted] **Day of Mating:** GD 0 **Treatment Interval (F_0 generation)**: GD 6 through LD 20	**Method of Administration:** Oral gavage **Formulation:** Suspension **Dosing Volume:** 5 mL/kg **Vehicle (Control):** 0.5% (w/v) methylcellulose in deionized water **Litters Culled/Not Culled**: Culled to 4/sex/litter on PND 3	**Study Number:** TT #[redacted]-7100 **Location in CTD:** Vol. Section [資料 4.2.3.5.3: TT[redacted]7100] **GLP Compliance:** Yes

Special Features: For cohabitation of the F_1 generation (1 female:1 male), control group females were housed with control group males, low-dose group females were housed with low-dose group males, mid-dose group females were housed with mid-dose group males, high-dose group females were housed with control group males, and high-dose group males were housed with control group females.

No-Observed-Effect Levels: 10 mg/kg/day (F_0 generation); 2 mg/kg/day (F_1 generation)

No-Observed-Adverse-Effect Levels: 10 mg/kg/day (F_0 generation); 100 mg/kg/day (F_1 generation)

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)[a]**	**2**	**10**	**100**
Maternal Toxicokinetics (GD 15)[b]				
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	N/A	50.0	279	2120
C_{max} (μM)	N/A	4.01	22.9	155
T_{max} (hr)	N/A	1.0	1.0	2.0
Number of F_0 Females at Study Start	20	20	20	20

Confidential

2.6.7.14 Reproductive and Developmental Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-7100 [資料 4.2.3.5.3: TT[redacted]7100] (Continued)

Report Title: Oral Pre-and Postnatal Developmental Toxicity Study in Rats

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**2**	**10**	**100**
F_0 Generation				
No. of Mated Females	20	20	20	20
No. of Pregnant Females	20	20	20	20
Mortality (No. of Females)	0	0	1	0
Physical Signs	-	-	-	-
Body Weight Gain, GD 6 to 21[c]	145 g	-2	-6	[-17]
Food Consumption[d]				
GD 6 to 8	25 g/day	-4	-4	[-24]
GD 12 to 14	30 g/day	-7	-7	[-13]
GD 18 to 20	26 g/day	-4	-8	[-15]
Mean Length of Gestation (days)	22.5	22.5	22.3	22.6
No. of Females Failing to Initiate/Complete Parturition	0	0	0	0
No. of F_0 Females with Live Pups on LD 0	20	20	20	20
No. of F_0 Females with Live Pups on LD 21	20	20	19	20
Gross Examination[e]	-	-	-	-

C Confidential

2.6.7.14 Reproductive and Developmental Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-7100 [資料 4.2.3.5.3: TT[redacted]7100] (Continued)

Report Title: Oral Pre-and Postnatal Developmental Toxicity Study in Rats

Daily Dose (mg/kg; F_0 Generation only)	**0 (Control)**	**2**	**10**	**100**
F_1 Generation (preweaning)				
No. of Parental Females	20	20	20	20
No. of Implantations/Pregnant Female	13.2	12.4	11.9	12.5
Total Pups Delivered	241	236	225	231
Live Pups/Litter (PND 0)	12.1	11.8	11.3	11.6
No. Dead Pups on PND 0 (No. of Litters)	3 (3)	3 (2)	0 (0)	4 (4)
Sex Ratio	0.52	0.50	0.45	0.50
% Postimplantation Survival (L.M.)	90.4	95.5	94.4	92.9
Pup External Morphology (PND 0)	-	-	-	-
No. of Pup Deaths (No. of Litters)				
PND 1 to 3	5 (2)	3 (3)	2 (2)	4 (3)
PND 4 to 21	1 (1)	0	1 (1)	0
Live Pup Weights (Female/Male)[f]				
PND 0	6.80 g/7.19 g	-0.3/+0.3	-3.7/-3.9	-4.3/-3.8
PND 7	18.9 g/19.4 g	-4.2/-2.6	[-9.5/-6.7]	[-13/-9.8]
PND 14	38.6 g/39.7 g	-4.1/-3.5	[-9.8/-8.1]	[-11/-9.3]
PND 21	63.8 g/65.1 g	-2.0/-1.2	[-8.9/-7.7]	[-7.5/-6.1]
Physical Signs	-	-	-	-

C Confidential

2.6.7.14 Reproductive and Developmental Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-7100 [資料 4.2.3.5.3: TT[redacted]7100] (Continued)

Report Title: Oral Pre-and Postnatal Developmental Toxicity Study in Rats

Daily Dose (mg/kg; F_0 Generation only)	**0 (Control)**	**2**	**10**	**100**
F_1 Generation (postweaning)				
No. of animals (Females/Males)	40/40	40/40	38/37	40/40
Mortality	0	0	0	0
Physical Signs	-	-	-	-
Body Weight	-	-	-	-
Vaginal Opening (mean day of occurrence)	33.7	34.3	34.0	33.9
Preputial Separation (mean day of occurrence)	44.5	44.5	45.7	44.3
Ophthalmic Examination	-	-	-	-
Behavioral Tests (~20/sex/group)				
Passive Avoidance	-	-	-	-
Auditory Startle Habituation	-	-	-	-
Open Field Motor Activity	-	-	-	-

C Confidential

2.6.7.14 Reproductive and Developmental Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-7100 [資料 4.2.3.5.3: TT[redacted]7100] (Continued)

Report Title: Oral Pre-and Postnatal Developmental Toxicity Study in Rats

Daily Dose (mg/kg; F_0 Generation only)	Control F/ Control M	2 mkd F/ 2 mkd M	10 mkd F/ 10 mkd M	100 mkd F/ Control M	Control F/ 100 mkd M
F_1 Generation (postweaning)					
No. of Animals Cohabited (F/M)	20/20	19/19	19/19	20/20	20/20
No. Females Bred	20	19	19	20	20
No. Pregnant Females	20	19	17	18	18
No. Nonpregnant Females	0	0	2	2	2
Mean Time to Mating (4-day periods)	1.15	1.21	1.37	1.25	1.00
Reproductive Parameters (Mean Values) (C-section between GD 15 and 17)					
No. of Corpora Lutea/Pregnant Female	16.4	16.9	17.8	15.9	15.7
No. Implantations/Pregnant Female	14.9	16.1	16.8	14.8	14.7
% Resorptions/Implantations (L.M.)	8.9	3.9	7.8	5.6	4.7
% Dead Fetuses/Implantations (L.M.)	0	0	0	0	0
No. Live Fetuses/Pregnant Female	14.3	15.5	15.4	14.0	14.0
% Peri-implantation loss (L.M.)	12.5	4.5	5.4	8.1	6.2
% Postimplantation loss (L.M.)	8.9	3.9	7.8	5.6	4.7

C Confidential

2.6.7.14 Reproductive and Developmental Toxicity

Study No.: TT #[redacted]-7100 [資料 4.2.3.5.3: TT[redacted]7100] (Continued)

Report Title: Oral Pre-and Postnatal Developmental Toxicity Study in Rats

---

a Omarigliptan concentrations in plasma from all control group animals at 2 hours postdose were below the lower limit of quantitation of the bioanalytical method (LLQ = 0.026 μM).

b GD 15 toxicokinetic data from TT #[redacted]-7000 [資料 4.2.3.5.2: TT[redacted]7000] (Oral Developmental Toxicity Study in Rats with Prenatal Evaluation).

c Control value is the mean absolute gain (g) during the specified period; treatment group values are the percent change from concurrent control. The decreased mean maternal body weight gain between GD 6 and 21 at 100 mg/kg/day (17% below control) was mainly due to decreased mean maternal body weight gain between GD 6 and 10 (63% below control).

d Control value is the mean value (g/day) during the specified period; treatment group values are the percent change from concurrent control.

e Limited to examination of the thoracic and abdominal viscera.

f Control value is the mean value (g) on the specified Postnatal Day; treatment group values are the percent change from concurrent control.

F = Female; L. M. = Litter Mean; M = Male; N/A = Not applicable.

GD = Gestation Day; LD = Lactation Day; PND = Postnatal Day

– = No noteworthy findings.

[ ] = Test article-related change based on incidence and/or severity.

% Peri-implantation loss = [(No. of corpora lutea – no. of implantations)/(no. of corpora lutea)] × 100.

% Postimplantation loss = [(No. of resorptions + no. of dead fetuses)/(no. of implantations)] × 100.

% Postimplantation survival = [Live pups delivered/higher of (metrial glands or total pups delivered)] x 100.

Sex Ratio = Total no. of live female pups/total no. of live female and male pups.

C Confidential

2.6.7.15　生殖発生毒性試験：幼若動物を用いた試験

– Report Title: Oral Toxicity and Toxicokinetic Study in Juvenile Rats, TT #[redacted]-7340

Studies in Which the Offspring (Juvenile Animals) are Dosed and/or Further Evaluated

Test Article: Omarigliptin

Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD) **Age at Study Start**: 28 days old **Date of First Dose**: [redacted] **Treatment Interval:** PND 28 through PND 55 (SW 1 through SW 4) **Treatment-Free Interval:** PND 56 through PND 90 (SW 5 through SW 9)	**Method of Administration**: Oral gavage **Dosing Volume:** 5 mL/kg **Formulation:** Suspension **Vehicle:** 0.5% (w/v) methylcellulose in deionized water	**Study Number:** TT #[redacted]-7340 **Location in CTD:** Vol. Section [資料 4.2.3.5.4: TT[redacted]7340] **GLP Compliance:** Yes

Special Features: Clinical pathology (10 rats/sex/group); behavioral assessment (19-20 rats/sex/group; passive avoidance, open-field motor activity, auditory startle habituation); developmental landmarks (all animals; vaginal opening and preputial separation); plasma toxicokinetics; necropsies at end of dosing interval (10 rats/sex/group; organ weights gross pathology and histomorphology) and treatment-free interval (10 rats/sex/group; organ weights)

NOEL: 10 mg/kg/day

NOAEL: 50 mg/kg/day

	Females				**Males**			
Omarigliptin (mg/kg/day)	**Control[a]**	**2**	**10**	**50**	**Control[a]**	**2**	**10**	**50**
SW 4 Plasma Toxicokinetics								
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr)	N/A	94.0	423	2130	N/A	96.1	353	1740
C_{max} (μM)	N/A	9.30	44.1	169	N/A	9.17	33.7	172
T_{max} (hr)	N/A	1.0	1.0	1.0	N/A	1.0	1.0	2.0

C Confidential

2.6.7.15 Studies in Juvenile Animals **Study No.:** TT #[redacted]-7340 [資料 4.2.3.5.4: TT[redacted]7340] (Continued)

	Females				Males			
Omarigliptin (mg/kg/day)	**Control**	**2**	**10**	**50**	**Control**	**2**	**10**	**50**
Number of Animals	30	30	30	30	30	30	30	30
Mortality	0	0	0	0	0	0	0	0
Physical Signs	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight Gain	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Developmental Landmarks								
Vaginal Opening	-	-	-	-	-	-	-	-
Preputial Separation	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology (SW 4)	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Biochemistry (SW 4)	-	-	-	-	-	-	-	-
Behavioral Tests								
Passive Avoidance	-	-	-	-	-	-	-	-
Open-Field Motor Activity	-	-	-	-	-	-	-	-
Auditory Startle Habituation	-	-	-	-	-	-	-	-

C Confidential

2.6.7.15 Studies in Juvenile Animals **Study No.:** TT #[redacted]-7340 [資料 4.2.3.5.4: TT[redacted]7340] (Continued)

	Females				Males			
Omarigliptin (mg/kg/day)	**Control**	**2**	**10**	**50**	**Control**	**2**	**10**	**50**
Organ Weights[b]								
Liver								
PND 56[c] (% brain weight)	362	+1.1	+1.9	[+16]*	-	-	-	-
PND 89/90[d]	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology								
PND 56[c]	-	-	-	-	-	-	-	-
PND 89/90[d]	-	-	-	-	-	-	-	-
Histomorphology								
PND 56[c]	-	NE	NE	-	-	NE	NE	-

a Omarigliptin concentrations in plasma from all control group animals at 2 hours postdose were below the LLQ of the bioanalytical method (LLQ = 0.0259 µM).

b Control values are the mean organ weight as a percent of brain weight; treatment group values are the mean percent change from concurrent controls of organ weight relative to brain weight.

c End of dosing interval; n=10 rats/sex/group.

d End of treatment-free interval; n=10 rats/sex/group.

– = No noteworthy findings.

* $p \leq 0.05$

[ ] = Treatment-related-related change based on incidence and/or severity.

N/A = Not Applicable; NE = Not Evaluated; PND = Postnatal Day; SW = Study Week.

C Confidential

2.6.7.16　局所刺激性試験

Test Article: Omarigliptin

Species/ Strain	**Method of Administration**	**Doses (mg/kg)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Isolated bovine corneas	In vitro	0.75 mL of a 20% solution	5 corneas	Omarigliptin was classified as a non-irritant.	TT #[redacted]-7850 [資料 4.2.3.6: TT[redacted]7850]
Rabbit/New Zealand White	Dermal (0.2 mL distilled water paste)	0.5 g	2 M & 1F	Omarigliptin applied dermally to intact skin of rabbits resulted in negligible.	TT #[redacted]-7851 [資料 4.2.3.6: TT[redacted]7851]

C Confidential

2.6.7.17　その他の毒性試験

Test Article: Omarigliptin

Species/ Strain	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg/day)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Immuno-toxicity						
Mouse/ CBA-J	Topical	3 days	Control (0% DMSO), Control (25% HCA), 5%, 10%, 25% solutions	5 F/group	Omarigliptin is not a dermal sensitizer in the local lymph node assay.	TT #[redacted]-7801 [資料 4.2.3.7.2: TT[redacted]7801]
Mechanistic						
Mouse/ Crl:CD1 (ICR)	Oral gavage	5 days	0, 1500	15 F/group	Unscheduled Deaths: 9 (4 found dead and 2 early sacrificed on Study Day 4; 3 early sacrificed on Study Day 5) Clinical Signs: decreased activity, impaired righting reflex, laterally or sternally recumbent, unsteady gait, eyes closed or partially closed, clear discharge from eyes, slowed respiration, cool to touch, unkempt, decreased skin turgor, urine staining, convulsion-like activity; persistent contraction of muscles (rigid limb extension) upon handling and unresponsive to stimuli beginning on Study Day 1	TT #[redacted]-2554 [資料 4.2.3.7.3: TT[redacted]2554]

C Confidential

2.6.7.17　その他の毒性試験（続き）

Test Article: Omarigliptin

Species/ Strain	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg/day)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Mechanistic						
Mouse/ Crl:CD1 (ICR)	Oral gavage	5 days	0, 1500	15 F/group	Histomorphology: very slight to slight moderate vacuolation was observed in the kidney, liver, spleen, pancreas, adrenal, lymph nodes and lung which was characterized microscopically by intracytoplasmic fine vacuoles consistent with phospholipidosis. In the kidney, very slight tubular degeneration was observed. Transmission electron microscopy (TEM) analysis: Corresponding to the light-microscopic vacuolation in hepatocytes, there was accumulation of cytoplasmic multicentric lamellar bodies (consistent with lysosomal accumulation of phospholipid) primarily within hepatocytes in the liver. Similar but less prominent accumulation of cytoplasmic lamellar bodies was rarely observed in sinusoidal cells and bile duct epithelium. These changes were consistent with features of phospholipidosis.	TT #[redacted]-2554 [資料 4.2.3.7.3: TT[redacted]2554]

C Confidential

2.6.7.17　その他の毒性試験（続き）

Test Article: Omarigliptin

Species/ Strain	**Method of Adminis-tration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg/day)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Mechanistic						
Rat/ ZDF-Lepr^{fa}/ Crl	Oral gavage	4 days	0, 2, 10, 50	10 M/group	Very slight (2 and 10 mg/kg/day) and slight (50 mg/kg/day) decreases in triglycerides. At all doses, significant inhibition (>97%) of DPP-4 activity in plasma at 2 hours and 24 hours post-dose on Study Day 4 compared to controls. Active GLP1 in plasma was increased approximately 6- to 9-fold at 2 hours and 24 hours post-dose on Study Day 4 at all dose levels compared to controls; there were no notable changes in total GLP1 at any dose levels. Study Day 4 $AUC_{(0\text{-}24hr)}$ values were 104, 488, and 1970 μM·hr at 2, 10, and 50 mg/kg/day, respectively. The corresponding C_{max} values were 8.21, 39.7, and 158 μM.	TT #[redacted]-2576 [資料 4.2.3.7.3: TT[redacted]2576]

Confidential

2.6.7.17　その他の毒性試験（続き）

Test Article: Omarigliptin

Species/ Strain	**Method of Adminis-tration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg/day)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Mechanistic						
Rat/ ZDF-Lepr^{fa}/ Crl	Oral gavage	91 or 92 days	0, 10	26 M/group	There was no evidence of pancreatitis or any adverse effects on the pancreas based on qualitative histopathology techniques. There were no test-article related changes in other pancreatic endpoints (proliferative index, alpha cell mass, beta cell mass, and islet area) characterized using quantitative histopathology techniques. There were no test-article related changes in biomarkers of pancreatic function (insulin, glucagon, amylase, and lipase) or inflammation (alpha-2-macroglobulin and alpha-1-acid glycoprotein). Findings were limited to very slight decreases in glucose at 10 mg/kg/day. Since this change was not adverse and was an expected pharmacological response, the no observed adverse effect level (NOAEL) was 10 mg/kg/day. At 10 mg/kg/day, the AUC(0-24 hr) was 270 μM·hr, the C_{max} was 27.3 μM, and the Tmax was 2.0 hr.	TT #[redacted]-0001 [資料 4.2.3.7.3: TT[redacted]0001]

C Confidential

2.6.7.17　その他の毒性試験（続き）

Test Article: Omarigliptin

Species/ Strain	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg/day)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Dependence						
Rat/ CD®[Crl:CD® (SD)]	Oral gavage	30 days	0, 2, 10, 100	Main: 10 M/ group TK: 6 M/group	There were no acute behavioral or physiological effects following administration of up to 100 mg/kg/day of omarigliptin. Omarigliptin had no potential for physical dependence. Summary Mean (± SE) Plasma Omarigliptin Toxicokinetic Parameters at 2, 10, 100 mg/kg/day, respectively,on Day 30: • $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr): 95.8±7.05, 578±34.5, 3442±320 • C_{max} (μM): 11.3±1.08, 61.1±0.961, 339±44.9 • T_{max} (hr): 1.0±NC, 1.0±NC, 2.0±NC	TT #[redacted]-9016 [資料 4.2.3.7.4: TT[redacted]9016]

Confidential

2.6.7.17　その他の毒性試験（続き）

Test Article: Omarigliptin

Species/ Strain	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg/day)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Dependence						
Rat/ CD®[Crl:CD® (SD)]	Intravenous	3 days	0, 0.1, 0.3, 1, 3	6M/group	Omarigliptin was not self-administered by rats trained to respond to cocaine. Plasma concentrations reached 90 µM at the high dose.	TT #[redacted]-9003 [資料 4.2.3.7.4: TT[redacted]9003]
Impurities						
Salmonella typhimurium TA97a, TA98, TA100, and TA1535 and *Escherichia coli* WP2 uvrA pKM101	In Vitro	48 hours (± S-9)	MK-2191a: 30 to 6000 µg/plate	NA	Negative	TT #[redacted]-8029 (non-GLP exploratory) TT #[redacted]-8038 (GLP) [資料 4.2.3.7.6: TT[redacted]8029]
Impurities						
Chinese hamster ovary cells	In Vitro	3 hours (± S-9) 20 hours (-S-9)	MK-2191a: 1000 to 5000 µM	NA	Negative at up to 5000 µM; top dose limited by solubility in vehicle and in culture medium.	TT #[redacted]-8635 (non-GLP range-finding) TT #[redacted]-8638 (GLP) [資料 4.2.3.7.6: TT[redacted]8635]

C Confidential

2.6.7.17　その他の毒性試験（続き）

Test Article: Omarigliptin

Species/ Strain	**Method of Adminis-tration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg/day)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Impurities						
Rat/CD® [Crl:CD® (SD)]	Oral gavage	91 days	0, 20, 60, 200	MK-2191a: Main: 10M and 10F/ group TK: 3M and 3F/ control group; 6M and 6F/ MK-2191 groups	All animals survived to the scheduled necropsy. Non-adverse test article-related clinical chemistry changes were limited to mild, dose-dependent, statistically significant electrolyte alterations (increased sodium in males; decreased potassium and chloride in males and females) at Week 4 and/or termination, in males and females given 60 or 200 mg/kg/day. Test article-related macroscopic findings were limited to multiple white foci in the lungs in males and females given 200 mg/kg/day, correlating with alveolar histiocytosis noted microscopically. Test article-related organ weight increases were observed in males and/or females in the kidneys, adrenal glands, epididymides, lungs and spleen in rats given 200 mg/kg/day. Test article-related microscopic findings at 200 mg/kg/day consisted of tubular regeneration in the kidneys, myocardial inflammation in the heart, degeneration of skeletal muscle, vacuolation in the adrenal glands, lungs, epididymides, seminal vesicles, and uterus, and pigmented macrophages in the spleen.	TT #[redacted]-9023 [資料 4.2.3.7.6: TT[redacted]9023]

C Confidential

2.6.7.17　その他の毒性試験（続き）

Test Article: Omarigliptin

Species/ Strain	**Method of Adminis-tration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg/day)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Impurities						
Rat/CD® [Crl:CD® (SD)]	Oral gavage	91 days	0, 20, 60, 200	MK-2191a: Main: 10M and 10F/ group TK: 3M and 3F/ control group; 6M and 6F/ MK-2191 groups	Test article related microscopic findings at 60 mg/kg/day were minimal to mild myocardial inflammation in the heart (females), minimal to mild epithelial vacuolation in the epididymides (males), and minimal to mild pigmented macrophages in the spleen. Test article related microscopic findings at 20 mg/kg/day were limited to minimal to mild pigmented macrophages in the spleen, and were not considered toxicologically adverse. There were no marked or consistent differences in toxicokinetic parameters between male and female rats. The Day 91 $AUC_{(0\text{-}24hr)}$ values (sexes combined) were 88037, 275373, and 942425 ng·hr/mL at 20, 60, and 200 mg/kg/day, respectively. The corresponding Cmax values were 8745, 28700, and 71700 ng/mL. NOAEL: 20 mg/kg/day	TT #[redacted]-9023 [資料 4.2.3.7.6: TT[redacted]9023]

Confidential

2.6.7.17　　その他の毒性試験（続き）

Test Article: Omarigliptin

Species/ Strain	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg/day)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Other						
Rat/Crl:CD(SD)	Oral gavage	7 days[b]	10, 100, 750	5 F/group	Retained frozen liver samples from the Exploratory 7-Day Oral Tolerability Study in Female Rats [資料 4.2.3.2: TT[redacted]2559] were examined for enzyme induction by analyzing gene expression level of various hepatic enzymes. At 750 mg/kg/day there was significant induction in gene expression, including several liver cytochrome P450 (*Cyp*) genes, xenobiotic metabolism and transporter genes, and glutathione metabolism genes.	TT #[redacted]-9718 [資料 4.2.3.7.7: TT[redacted]9718]

C Confidential

2.6.7.17　その他の毒性試験（続き）

Test Article: Omarigliptin

Species/ Strain	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg/day)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Other						
Rat whole blood/Sprague-Dawley	In vitro	N/A	1 – 0.002 mg/mL concentrations	N/A	Omarigliptin is non-hemolytic in SD rat blood at the concentrations tested in this assay.	TT #[redacted]-7800 [資料 4.2.3.7.7: TT[redacted]7800]
Other						
Mouse/Jic/CB6F1-nonTgrasH2 @Jcl	Oral gavage	28 or 29 days	30, 100, 250, 750, 1500	15F & 15M in control group; 30F & 30M in omarigliptin groups	Antemortem Test Article-Related Findings: At 1500 mg/kg/day: unscheduled deaths leading to the early termination of the male group (study day 5), body weight losses and/or decreased body weight gain, physical signs mainly consisting of decreased activity, recumbency, hunched posture, coldness to the touch, and/or slowed respiration/labored breathing.	TT #[redacted]-6035 [資料 4.2.3.4.2: TT[redacted]6035]

C Confidential

2.6.7.17　その他の毒性試験（続き）

Test Article: Omarigliptin

Species/ Strain	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg/day)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Other						
Mouse/Jic/CB6F1-nonTgrasH2 @Jcl	Oral gavage	28 or 29 days	30, 100, 250, 750, 1500	15F & 15M in control group; 30F & 30M in omarigliptin groups	At 1500 mg/kg/day in females: very slight decreases in erythrocytes & hemoglobin, moderate decrease in reticulocytes, very slight increase in mean corpuscular volume, very slight decrease in mean corpuscular hemoglobin concentration, & slight to moderate decreases in leukocytes, neutrophils & lymphocytes, moderate increases in serum glucose & potassium, & very slight increases in serum alkaline phosphatase activities. At 750 mg/kg/day & 250 mg/kg/day, in both sexes; slight to moderate decreases in leukocytes, neutrophils and/or lymphocytes, very slight increases in serum alkaline phosphatase activities (except females at 250 mg/kg/day).	TT #[redacted]-6035 [資料 4.2.3.4.2: TT[redacted]6035]

Confidential

2.6.7.17　その他の毒性試験（続き）

Test Article: Omarigliptin

Species/ Strain	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg/day)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Other						
Mouse/Jic/CB6F1-nonTgrasH2 @Jcl	Oral gavage	28 or 29 days	30, 100, 250, 750, 1500	15F & 15M in control group; 30F & 30M in omarigliptin groups	Postmortem Test Article-Related Findings: At 1500 mg/kg/day in both sexes: very slight to slight mucous cell hypertrophy in the submandibular salivary gland, very slight to slight glandular mucosa degeneration in the stomach, very slight to moderate vacuolation in several tissues. At 1500 mg/kg/day in females: decrease in number of corpora lutea in the ovaries, very slight to slight focal mucosal hyperplasia associated with mixed cell infiltration in the gallbladder.	TT #[redacted]-6035 [資料 4.2.3.4.2: TT[redacted]6035]

C Confidential

2.6.7.17　その他の毒性試験（続き）

Test Article: Omarigliptin

Species/ Strain	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg/day)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Other						
Mouse/Jic/CB6F1-nonTgrasH2 @Jcl	Oral gavage	28 or 29 days	30, 100, 250, 750, 1500	15F & 15M in control group; 30F & 30M in omarigliptin groups	At 750 mg/kg/day in females: very slight to slight focal mucosal hyperplasia associated with mixed cell infiltration in the gallbladder. At ≥250 mg/kg/day in males: very slight to slight seminiferous tubule degeneration in the testes. Toxicokinetic Parameters: Study Week 4 At 30, 100, 250, 750 (F/M), and 1500 mg/kg/day (F), respectively: • $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr): 439/479, 1200/1640, 2990/3480, 5740/6120, and 9500 • C_{max} (μM): 72.3/74.3, 183/202, 309/280, 472/519, and 615 • T_{max} (hr): 0.5/0.5, 1.0/0.5, 0.5/1.0, 2.0/2.0, and 1.0	TT #[redacted]-6035 [資料 4.2.3.4.2: TT[redacted]6035]

C Confidential

2.6.7.17　その他の毒性試験（続き）

Test Article: Omarigliptin

Species/ Strain	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg/day)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Other						
Mouse/Jic/CB6F1-nonTgrasH2 @Jcl	Oral gavage	28 or 29 days Males at 1500 mg/kg/day (due to group termination): Main: 5 days TK: 6 days	30, 100, 250, 750, 1500	15F & 15M in control group; 30 F & 30 M in omarigliptin groups	Study Day 6 (Males at 1500 mg/kg/day): • $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr): 16,600 • C_{max} (μM): 1120 • T_{max} (hr): 1.0	TT #[redacted]-6035 [資料 4.2.3.4.2: TT[redacted]6035]
Rat/Crl:CD(SD)	Oral gavage	14 days	100	4 M/ control Group 8 M/ omariglipin group	RNA isolated from liver, kidney, heart, and skeletal muscle screened for gene expression profile. Toxicity score was negative in all tissues $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μM·hr): 5003 C_{max} (μM): 371	TT #[redacted]-3505 [資料 4.2.3.7.7: TT[redacted]3505]

a　MK-2191 = des-mesyl omarigliptin

b　This study was done in conjunction with an exploratory 7-day oral tolerability study in female rats, TT #[redacted]-2559 [資料 4.2.3.2: TT[redacted]2559].

F=Female; M=Male; NC=Not calculated; N/A = Not Applicable; TK=Toxicokinetic.

C Confidential