CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 2
図一覧 3
付録一覧 4
略号及び用語の定義 5
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 6
2.7.1.1　背景及び概観 6
2.7.1.1.1　製剤開発の概要 8
2.7.1.1.2　MK-3102製剤の溶出性の概要 12
2.7.1.1.3　In vivo での MK-3102の剤型の特性 13
2.7.1.1.4　生物学的分析法の概括 14
2.7.1.1.4.1　MK-3102の生物学的分析法 14
2.7.1.1.4.2　マスバランス試験での放射能測定法 18
2.7.1.1.4.3　薬力学（DPP-4活性）測定法の要約 18
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 19
2.7.1.2.1　FMC 錠の食事の影響試験（P036） 19
2.7.1.2.2　生物学的同等性試験（P037） 19
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.1.3.1　製剤の生物学的挙動 20
2.7.1.3.2　食事の影響 23
2.7.1.3.3　結論 23
2.7.1.4　付録 25
2.7.1.4.1　臨床試験で用いられた MK-3102の製剤の要約 25
2.7.1.4.2　生物薬剤学試験の要約 26
2.7.1.4.3　試験ごとの生物薬剤学試験の薬物動態パラメータ 27

表一覧

頁

表2.7.1: 1　MK-3102の臨床試験に使用した製剤の要約 9
表2.7.1: 2　開発中に使用した MK-3102製剤の成分分量 11
表2.7.1: 3　MK-3102の臨床生体試料分析の要約 14
表2.7.1: 4　血漿中 MK-3102濃度分析法のバリデーション成績 16
表2.7.1: 5　尿中 MK-3102濃度分析法のバリデーション成績 17
表2.7.1: 6　開発に使用した MK-3102 25 mg の各製剤を単回投与した際の ノンコンパートメント解析による薬物動態パラメータ 21
表2.7.1: 7　非日本人及び日本人健康被験者の薬物動態パラメータへの食事の影響の要約 23

図一覧

頁
図2.7.1: 1　MK-3102の開発プログラムで用いた製剤の概略図 6
図2.7.1: 2　MK-3102の構造式 8
図2.7.1: 3　第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル25 mg、第Ⅲ相試験用カプセル25 mg、 FMC 25 mg 錠／12.5 mg 錠の pH[redacted]、pH[redacted]及び pH[redacted]での溶出性 （[redacted] rpm） 12
図2.7.1: 4　第Ⅰ／Ⅱ相試験カプセル25 mg、第Ⅲ相試験用カプセル25 mg、 FMC 25 mg 錠／12.5 mg 錠の水での溶出性 （錠剤：[redacted] rpm、カプセル：[redacted] rpm） 13
図2.7.1: 5　[^{14}C]-MK-3102の化学構造 18
図2.7.1: 6　検討したすべての MK-3102 25 mg 製剤を投与した場合の 薬物動態の類似性を示すシミュレーション 22

付録一覧

頁
付録2.7.1: 1　各臨床試験で用いられた MK-3102製剤の一覧 25
付録2.7.1: 2　MK-3102の生物薬剤学試験の要約 26
付録2.7.1: 3　MK-3102の生物薬剤学試験の薬物動態パラメータの要約 27

略号及び用語の定義

略号	定義	
AMC	7-amino-4-methylcoumarin	7-アミノ-4-メチルクマリン
AMS	Accelerated mass spectrometry	加速器質量分析装置
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	投与0時間後から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-168\ hr}$	Area under the concentration-time curve from time 0 to 168 hours postdose	投与0から168時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
Caco-2細胞	Human colon adenocarcinoma cell	ヒト大腸癌細胞
CL/F	Apparent plasma clearance	見かけの血漿クリアランス
C_{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
DPP-4	Dipeptidyl peptidase 4	ジペプチジルペプチダーゼ4
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
ESRD	End-stage renal disease	末期腎不全
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FMC	Final market composition	-
FMI	Final market image	市販予定製剤
H-GLy-Pro-AMC-HBR	Glycl-prolyl-amino-methylcoumarin	グリシループロリルーアミノーメチルクマリン
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィーータンデム質量分析
LLC-PK	Lilly laboratory cells-porcine kidney	ブタ腎臓近位尿細管由来上皮細胞
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
P_{app}	Apparent permeability	見かけの透過係数
PK	Pharmacokinetic (s)	薬物動態
pNA	Peptide nucleic acid	ペプチド核酸
PPK	Population pharmacokinetic	母集団薬物動態
QC	Quality control	品質管理
QTc	QT interval corrected for heart rate	補正 QT 時間
$t_{1/2}$	Apparent terminal half life	消失半減期
T_{max}	Time to maximum concentration	最高血中濃度到達時間
TQT	Thorough QTc	綿密な QTc 間隔評価

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

オマリグリプチン（以下、MK-3102）は、本邦及び海外で2型糖尿病治療薬として開発された週1回経口投与ジペプチジルペプチダーゼ4（DPP-4）阻害剤である。臨床推奨用法・用量は、2型糖尿病患者（以下、患者）に週1回25 mg 投与で、重度腎障害及び末期腎不全を合併する患者に対しては12.5 mg に減量する。

MK-3102は溶解性及び膜透過性が高い化合物であり、薬物動態のばらつきは非常に小さい。開発プログラムに用いた MK-3102製剤及び製剤変更の概略図を[図2.7.1: 1]に示す。

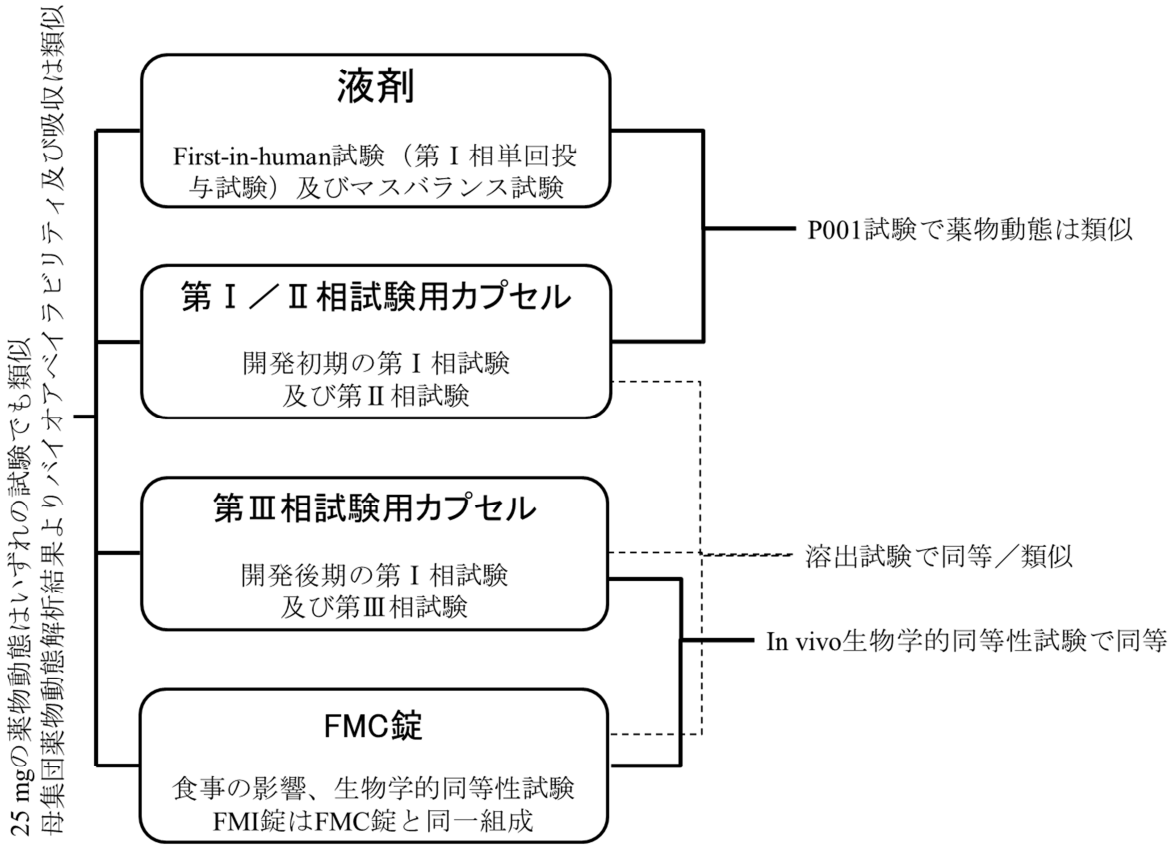


図 2.7.1: 1　　MK-3102 の開発プログラムで用いた製剤の概略図

First-in-human 試験となる第Ⅰ相単回投与試験では MK-3102を[redacted]液剤を用い、日本人及び非日本人健康被験者を対象とした開発初期の第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験では[redacted]をベースとした粉末充てん硬カプセル剤（第Ⅰ／第Ⅱ相試験用カプセル）を用いた。これらの製剤を投与した際の MK-3102の薬物動態の類似性が確認されたことから、以降の製剤の変更が薬物動態に与える影響はわずかであると考え

られた[資料5.3.3.1.2: P001]。開発後期の第Ⅰ相試験及び第Ⅲ相試験では、[redacted]ベースの粉末充てん硬カプセル剤（第Ⅲ相試験用カプセル）を用い、さらに第Ⅲ相試験の開始後、フィルムコーティング錠［Final Market Composition（FMC）錠］が開発された。第Ⅲ相試験用カプセルと FMC 錠は、非日本人健康被験者を対象とした試験で生物学的同等性が示された。なお、市販予定製剤である Final Market Image（FMI）錠は、刻印の有無を除き、生物学的同等性試験で評価された FMC 錠と同一であることから、in vitro 又は in vivo で FMI 錠と FMC 錠間の生物学的同等性の検討は必要ないと判断した。

MK-3102の生物薬剤学試験では、開発に使用した4種類の製剤の in vitro 又は in vivo での特性と、食事が経口剤の薬物動態に及ぼす影響を評価した。日本人及び非日本人被験者の MK-3102の薬物動態を評価した結果、[2.7.2.3.1.1 項]に示すように、両者の薬物動態は類似していたため、非日本人被験者の試験結果は日本人被験者に適用することができると考えた。また、第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル、第Ⅲ相試験用カプセル及び FMC 錠の溶出試験を「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成24年2月29日付、薬食審査発0229第10号）に準じて実施した結果、いずれの製剤も速やかに溶出し、溶出率は pH[redacted]、[redacted]及び[redacted]の緩衝液で[redacted]分以内に[redacted]%以上であり、[redacted]では f2関数の基準を満たした。異なる剤型間での溶出挙動の類似性が示され、異なる含量又は処方間での溶出挙動の同等性も示された。また、日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相反復投与試験[資料5.3.3.1.1: P005]の未変化体の尿中排泄率が74%であったことから、MK-3102の経口バイオアベイラビリティは74%以上と高いことが予測され、非臨床試験の動物種でバイオアベイラビリティが約100%であったことと一貫していた[2.6.4.3 項]。

MK-3102は経口投与後速やかに吸収され、臨床用量12.5 mg 及び25 mg を含む10～100 mg の用量範囲の定常状態時で血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（C_{max}）は用量比例性を示し[2.7.2.3.1.2 項]、臨床試験で評価したすべての製剤で MK-3102の薬物動態は類似していた。また、食事により MK-3102の AUC 及び C_{max} は意味のある変動を示さなかった。

FMC 25 mg 錠と第Ⅲ相試験用カプセル25 mg の生物学的同等性試験[資料5.3.1.2.1: P037]及び in vitro での溶出試験結果から、FMC 25 mg 錠と第Ⅲ相試験用カプセル25 mg が生物学的に同等であることが示された。加えて、第Ⅰ、Ⅱ及びⅢ相試験データを用いた母集団薬物動態（PPK）解析の結果からも、製剤の変更は MK-3102の薬物動態に意味のある影響を及ぼさないことが示されている。したがって、FMC 錠でも、開発プログラムで使用された製剤を用いて得られた薬物動態、薬力学、有効性及び安全性が得られることが示された[2.7.2 項] [2.7.3 項] [2.7.4 項]。

さらに、FMI 12.5 mg 錠（FMI 25 mg 錠と[redacted]）は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日付、薬食審査発 0229 第 10 号）に従うと、FMI 25 mg 錠に対する処方変更水準は[redacted]水準に相当する。25 mg 錠及び 12.5 mg 錠の溶出の同等性を示すために、ガイドラインで規定されている各種試験液で溶出試験を実施した[2.7.1.1.2 項]。その結果、溶出挙動が同等であったことから、FMI 12.5 mg 錠 2 錠及び FMI 25 mg 錠 1 錠から得られる曝露量は同等性を示すと考えられた。したがって、12.5 mg 錠について生物

学的同等性を確認するための臨床試験は必要ないと判断した。

以上のことから、MK-3102 の in vitro 及び in vivo データにより、液剤、第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル及び第Ⅲ相試験用カプセルを用いて得られた薬物動態、薬力学、有効性及び安全性は、FMC 及び FMI の 12.5 mg 錠及び 25 mg 錠でも得られると考えられた。

FMC 錠及び第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセルの薬物動態に対する食事の影響を評価した。高脂肪食摂取後に非日本人健康被験者に FMC 錠を投与した際、MK-3102 の薬物動態は臨床的に意味のある食事の影響を受けないことが示された[資料 5.3.1.1.1: P036]。また、第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセルを用いて開発初期に実施した非日本人及び日本人健康被験者対象の 2 つの臨床薬理試験[資料 5.3.3.1.2: P001][資料 5.3.3.1.1: P005]で、MK-3102 の薬物動態は食事により臨床的に意味のある影響はみられなかった。また、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、患者には食事のタイミングにかかわらず MK-3102 を投与し、有効性及び安全性が検証された。以上のデータから、MK-3102 は食事の制限なく、患者に投与可能であることが示された。

以下の小項では、製剤開発及び臨床試験で用いた製剤の概略を示す。また、食事の影響試験[資料 5.3.1.1.1: P036]並びに FMC 錠及び第Ⅲ相試験用カプセルの生物学的同等性試験[資料 5.3.1.2.1: P037]の結果の概要について述べる。さらに、MK-3102 の in vitro での溶出及び溶解性に関するデータについて説明する。最後に、生物学的分析法の概括について述べる。

2.7.1.1.1　製剤開発の概要

本項は、MK-3102の物理的化学的性質及び市販予定の錠剤の製剤開発を簡潔に要約する。製剤開発過程の詳細は[2.3.P.2 項]に示す。

物理的化学的性質

MK-3102の分子式は $C_{17}H_{20}F_2N_4O_3S$、分子量は398.43である。構造式を[図2.7.1: 2]に示す。MK-3102は、無水物、結晶性のフリー体で、水への溶解度は約[redacted] mg/mL である。MK-3102は Caco-2 細胞[2.3.P.2 項]及び LLC-PK1細胞[2.6.4.4.5 項]で高い膜透過性を示し、見かけの透過係数（P_{app}）は約[redacted] cm/sec であった。よって MK-3102は溶解性及び膜透過性が高い化合物であることが示された。

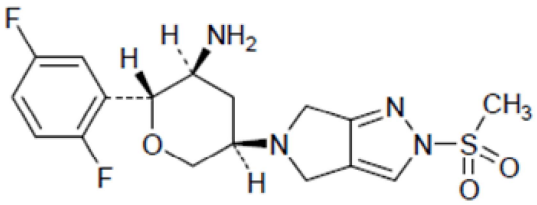


図 2.7.1: 2　MK-3102 の構造式

製剤開発

MK-3102を[redacted]液剤を用いて First-in-human となる第Ⅰ相単回投与試験[資料5.3.3.1.2: P001]及びマスバランス試験[資料5.3.3.1.4: P007]を実施した。その他の MK-3102の臨床試験は、主にカプセル剤を用いて実施した。ただし、生物学的同等性試験[資料5.3.1.2.1: P037]により臨床試験で使用したカプセル剤と FMC 錠の同等性が示されたため、食事の影響試験[資料5.3.1.1.1: P036]には FMC 錠を用いた。開発初期に使用した液剤に続き、開発初期の第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験では[redacted]をベースとする粉末充てん硬カプセル剤（第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル）を使用し、開発後期の第Ⅰ相及び第Ⅲ相試験では一般的な製造方法（混合及びカプセル化）により製造する[redacted]をベースとする粉末充てん硬カプセル剤（第Ⅲ相試験用カプセル）を使用した。各臨床試験に使用した製剤の要約を[表2.7.1: 1]に示す。

表 2.7.1: 1　　MK-3102 の臨床試験に使用した製剤の要約

製剤	試験番号	試験略名
液剤、第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル	P001	非日本人を対象とした単回投与試験
液剤（^{14}C 標識 MK-3102）	P007	非日本人を対象としたマスバランス試験
第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル	P002	非日本人を対象とした反復投与試験
第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル	P003	非日本人高齢者、肥満者及び女性を対象とした単回投与試験
第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル	P004	非日本人肥満者及び肥満2型糖尿病患者を対象とした反復投与試験
第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル	P005	日本人を対象とした単回及び反復投与試験
第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル	P006	国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験
第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル	P009	非日本人腎機能障害者を対象とした単回投与試験
第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル	P010	非日本人を対象とした QT/QTc 評価試験
第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル	P017	非日本人を対象とした経口避妊薬との薬物相互作用試験
第Ⅲ相試験用カプセル	P015	日本人を対象とした追加投与（第Ⅲ相）試験
第Ⅲ相試験用カプセル	P020	日本人を対象とした単剤投与（第Ⅲ相）試験
第Ⅲ相試験用カプセル	P030	非日本人を対象としたメトホルミンとの薬物相互作用試験（1）
第Ⅲ相試験用カプセル	P031	非日本人肝機能障害者を対象とした単回投与試験
第Ⅲ相試験用カプセル	P034	非日本人を対象としたグリメピリドとの薬物相互作用試験
第Ⅲ相試験用カプセル	P035	非日本人を対象としたアトルバスタチンとの薬物相互作用試験
第Ⅲ相試験用カプセル	P038	非日本人を対象としたメトホルミンとの薬物相互作用試験（2）
第Ⅲ相試験用カプセル、FMC 錠	P037	非日本人を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験（生物学的同等性試験）
FMC 錠	P036	非日本人を対象とした食事の影響試験

FMC：Final Market Composition

市販製剤（錠剤）は、一般的な製造方法である[redacted]により製造する。フィルムコーティング

は、外観の改善、含量の異なる製剤の区別及び味のマスキングの目的で施した。[表2.7.1: 2]に、開発中に使用した各製剤の成分及び分量を示す。カプセル剤及び錠剤では、速やかな溶出性を示す即放性製剤となるよう添加剤を選択した。12.5 mg 錠はコーティング剤である[redacted]及びその分量を除き、25 mg 錠と[redacted]である。

表 2.7.1: 2　　開発中に使用した MK-3102 製剤の成分分量

成分	配合目的	液剤 (mg/mL)	第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル (mg/カプセル)						第Ⅲ相試験用カプセル (mg/カプセル)	FMC／FMI 錠 (mg/錠)	
MK-3102	有効成分	5.000	0.25	1.00	1.50	10.00	25.00	100.0	25.00	12.50	25.00
[redacted]	[redacted]剤	[redacted]	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[redacted]（[redacted]及び[redacted]）	[redacted]	[redacted]	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[redacted]	[redacted]	[redacted]mL	-	-	-	-	-	-	-	-	-
結晶セルロース	[redacted]剤	-	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]剤	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	-	-
クロスカルメロースナトリウム	[redacted]剤	-	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム［非ウシ由来］	[redacted]剤	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]剤	-	-	-	-	-	-	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
D-マンニトール	[redacted]剤	-	-	-	-	-	-	-	-	[redacted]	[redacted]
充てん質量（mg）		-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	-
Size 3、不透明、白色ゼラチンカプセル	-	-	[redacted]†	[redacted]†	[redacted]†	[redacted]†	[redacted]†	-	[redacted]†	-	-
Size 0、不透明、白色ゼラチンカプセル	-	-	-	-	-	-	-	[redacted]†	-	-	-
全カプセル質量（mg）		-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	-
素錠質量（mg）		-		-	-	-	-	-	-	[redacted]	[redacted]
[redacted]	コーティング剤	-	-	-	-	-	-	-	-	[redacted]	-
[redacted]	コーティング剤	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[redacted]
カルナウバロウ	[redacted]剤	-	-	-	-	-	-	-	-	[redacted]	[redacted]
コーティング錠質量（mg）		-		-	-	-	-	-	-	[redacted]	[redacted]

† 空カプセルの質量は概算

[3.2.P.2.2 項]

2.7.1.1.2　MK-3102製剤の溶出性の概要

第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル、第Ⅲ相試験用カプセル及び FMC 錠間の溶出挙動の同等性／類似性を確認するために、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成24年2月29日付、薬食審査発0229第10号）に従った各種 pH 溶出試験液を用いて溶出性を比較した。

- [redacted]、pH[redacted]
- 薄めた McIlvaine の緩衝液、pH[redacted]
- [redacted]、pH[redacted]
- [redacted]

第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル25 mg 及び第Ⅲ相試験用カプセル25 mg 並びに実生産スケールの1/10以上のスケールで製造した（[2.3.P.2.3 項]に示した製法）各含量の FMC 錠について、ガイドラインに準じて溶出挙動を比較評価した。なお、第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル25 mg と第Ⅲ相試験用カプセル25 mg の溶出試験では、[redacted]を溶出試験液とした場合、[redacted]が認められることから[redacted] rpm で実施し、それ以外の試験では[redacted] rpm で実施した。

溶出性比較の結果を[図2.7.1: 3]及び[図2.7.1: 4]に示す。



図 2.7.1: 3　第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル 25 mg、第Ⅲ相試験用カプセル 25 mg、FMC 25 mg 錠／12.5 mg 錠の pH[redacted]、pH[redacted] 及び pH[redacted] での溶出性（[redacted] rpm）



図 2.7.1: 4　第Ⅰ／Ⅱ相試験カプセル 25 mg、第Ⅲ相試験用カプセル 25 mg、FMC 25 mg 錠／12.5 mg 錠の■での溶出性
（錠剤：■ rpm、カプセル：■ rpm）

検討した4種類の製剤は、pH ■、■及び■の緩衝液で■分以内に■%以上溶出した。■では、第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル及び第Ⅲ相試験用カプセル間の f2関数の値は■であった。したがって、異なる剤型間で溶出挙動の類似性、異なる処方又は含量間で溶出挙動の同等性が示された。以上のことから、第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル25 mg、第Ⅲ相試験用カプセル25 mg 及び FMC 25 mg 錠は、いずれも in vivo での薬物動態は同様の挙動を示すと考えられる。また、いずれの製剤もすべての pH 範囲にわたって速やかに溶出することから、低胃酸患者を対象とする in vivo 生物学的同等性試験の必要はないと判断した。さらに、含量の異なる FMC 錠間で溶出プロファイルが同様であったことから、in vivo 試験を実施しなくても FMC 12.5 mg 錠2錠は FMC 25 mg 錠1錠と同等であることが支持された。

2.7.1.1.3　In vivo での MK-3102の剤型の特性

[図 2.7.1: 1]に示したように、様々な方法を用い、製剤の変更が MK-3102 の薬物動態に及ぼす生物薬剤学的影響について評価した。in vivo 及び in vitro のデータを評価したところ、MK-3102 の薬物動態は、開発中の製剤の変更による影響を受けなかった。また、食事により臨床的に意味のある影響も受けないことが示された。

液剤及びカプセル剤の in vivo での薬物動態が類似していたことから[表2.7.1: 6]、製剤の変更が全身バイオアベイラビリティに及ぼす影響はわずかであることが示唆された[資料5.3.3.1.2: P001] [資料5.3.3.1.3: P002]。さらに、in vitro の溶出試験の結果から、第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル及び第Ⅲ相試験用カプセルの同等性が確認された[2.7.1.1.2 項]。いずれの製剤もすべての試験液で速やかに溶出したことから、低胃酸被験者を対象とした生物学的同等性試験は不要と判断した。第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル及び第Ⅲ相試験用カプセルの同等性に加え、液剤、第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプ

セル、第Ⅲ相試験用カプセル及びFMC錠のPPK解析により、製剤の変更はMK-3102の薬物動態に意味のある影響を及ぼさないことを確認した[図2.7.1: 6]。さらに、FMC 25 mg錠と第Ⅲ相試験用カプセル25 mgの生物学的同等性が確認された[2.7.1.2.2 項]。この結果は、これら製剤の溶出試験の結果とも一貫していた。なお、刻印の有無を除き、FMI錠はFMC錠と同一であることから、FMI錠への変更は薬物動態に影響を与えず、第Ⅲ相試験用カプセルとFMI錠は生物学的に同等であると考えられた。

FMC錠を用いた食事の影響評価により、高脂肪食摂取後FMC 25 mg錠を単回投与した際のC_{max}及びAUCは、空腹時と同程度であることが確認された[2.7.1.2.1 項]。また、非日本人[2.7.2.2.2.1 項]及び日本人健康被験者を対象とした単回投与試験結果[2.7.2.2.1.1 項]並びに全試験を通してのPPK解析による評価の結果[2.7.2.2.7.1 項] [2.7.2.3.1.1 項]からも、食事はMK-3102の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが確認された。以上のデータから、食事の制限なくMK-3102の投与が可能であることが示された。

2.7.1.1.4　生物学的分析法の概括

ヒト血漿中、尿中及び透析液中のMK-3102濃度の測定には、「Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, FDA May 2001」に従ってバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いた。

本申請で報告した臨床検体の MK-3102の濃度測定並びに生物学的分析法の開発及びバリデーションは、以下に示す所在地のMerck Research Laboratoriesにて実施した[表2.7.1: 3]。

表 2.7.1: 3　　MK-3102 の臨床生体試料分析の要約

分析法	分析物	定量範囲 (ng/mL)	当該分析法を使用した臨床試験	施設所在地
DM-960	血漿	1～1000	P001, P002, P003	770 Sumneytown Pk, West Point, PA 19486
DM-960A	血漿	1～1000	P004, P005, P010	770 Sumneytown Pk, West Point, PA 19486
DM-999	血漿	0.1～100	P006, P007, P009	770 Sumneytown Pk, West Point, PA 19486
DM-1034	血漿	1～1000	P015, P020, P030, P031, P036, P037	5342 CC Oss, The Netherlands
DM-963	尿	40～40,000	P001, P002, P003, P005, P009	770 Sumneytown Pk, West Point, PA 19486
DM-1013	透析液	0.1～100	P009	5342 CC Oss, The Netherlands

2.7.1.1.4.1　MK-3102の生物学的分析法

ヒト血漿中、尿中及び透析液中のMK-3102濃度測定に用いたLC-MS/MS法は、試験ごとに検体の使用量、抽出方法及び定量範囲のわずかな違いを除き、同様であった。分析方法、分析法バリ

デーション及び検体の安定性に関する詳細は、各治験総括報告書の付録にある生物学的分析報告書及び生物学的分析法バリデーション報告書[資料5.3.1.4.1: 03Y2Y7]に示す。大部分の生物薬剤学試験及び臨床薬理試験に用いた血漿中及び尿中 MK-3102の生物学的分析法 DM-1034及び DM-963の概略を、分析法のバリデーションの成績とともに[表2.7.1: 4]及び[表2.7.1: 5]に示す。

分析手順及び条件

「Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, FDA May 2001」に従い、バリデートされた LC-MS/MS 法を用いて、ヒト血漿、尿及び透析液中の MK-3102濃度を測定した。血漿中薬物濃度測定では、MK-3102及び内部標準物質（$^{13}C_4$ ^{15}N-MK-3102）を、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）添加血漿から酢酸エチルで液－液抽出後、液体クロマトグラフィーに供した。Turbo ion spray インターフェイスを備えたタンデム質量分析装置を用いてポジティブイオンモードにより、その特徴的なプレカーサーイオンからプロダクトイオン（それぞれ m/z 399→153及び404→153）へのモニタリングによって、MK-3102及び内部標準物質を検出した。0.2%Tween 20を添加した尿検体は、LC-MS/MS に注入する前にアセトニトリルで希釈し、同様に測定した。

MK-3102と併用される可能性のある薬剤との薬物相互作用試験を実施した。併用薬の分析に用いられた分析方法に関する情報は各試験の治験総括報告書の付録に収載した[資料5.3.3.4.1: P017][資料5.3.3.4.2: P030][資料5.3.3.4.3: P034][資料5.3.3.4.4: P035][資料5.3.3.4.5: P038]。

表 2.7.1: 4　　血漿中 MK-3102 濃度分析法のバリデーション成績

	n	平均値の範囲（%）
QC 検体の日内真度	5	96.78～106.00
QC 検体の日内精度（CV）	5	2.39～7.86
検量線用標準試料の日間真度†	8	97.5～103.3
検量線用標準試料の日間精度（CV）†	8	1.7～5.2
QC 検体の日間真度†	26	101.2～105.2
QC 検体の日間精度（CV）†	26	3.2～3.5
分析対象物質の回収率	3	33～37
内部標準の平均値で補正したマトリクス効果	6	1.03
希釈の妥当性（20倍）の真度（15,000 ng/mL）	5	104.75
希釈の妥当性の精度（CV）	5	3.82
10 °C で68時間放置後、再注入した QC 検体の真度	5	94.74～106.67
10 °C で68時間放置後、再注入した QC 検体の精度（CV）	5	4.47～7.84
前処理後検体の真度（溶媒留去し、-20 °C で12日と21時間保管）	5	97.65～98.67
前処理後検体の精度（CV）（溶媒留去し、-20 °C で12日と21時間保管）	5	6.23～7.77
オートサンプラー内での QC 検体の安定性の真度（10 °C で116時間）	5	99.40～104.33
オートサンプラー内での QC 検体の安定性の精度（CV）（10 °C で116時間）	5	2.26～3.51
-20 °C での凍結／融解4サイクル後の QC 検体の真度	5	96.91～105.67
-20 °C での凍結／融解4サイクル後の QC 検体の精度（CV）	5	4.21～9.46
室温で24時間放置後の QC 検体の真度	5	102.07～105.33
室温で24時間放置後の QC 検体の精度（CV）	5	3.08～3.80
長期保存安定性（517日間）の真度：-20 °C	5	86.00～88.68
長期保存安定性（1022日間）の真度：-70 °C	5	90.33～93.94
投与後検体再分析［基準を満たした検体の割合（%）］†	48	100.0

分析法番号：DM-1034
CV：変動係数、QC：品質管理
† [資料5.3.5.1.4: P015]からの代表的データ（10回測定時の862個のヒト血漿検体）
引用：生物学的分析法バリデーション報告書[資料5.3.1.4.1: 03Y2Y7]

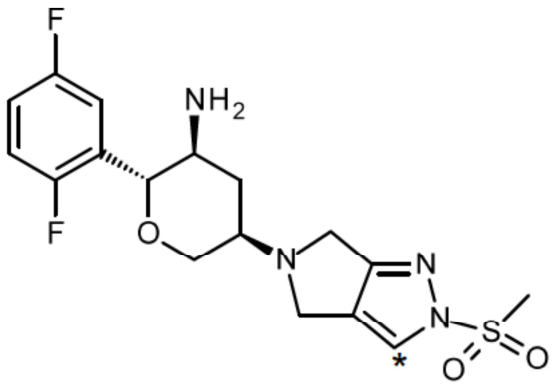
表 2.7.1: 5　　尿中 MK-3102 濃度分析法のバリデーション成績

	n	平均値の範囲（%）
QC 検体の日内真度	5	102.47～106.03
QC 検体の日内精度（CV）	5	1.07～5.64
検量線用標準試料の日間真度†	3	96.59～102.25
検量線用標準試料の日間精度（CV）†	3	0.30～3.33
QC 検体の日間真度†	6	106.25～108.11
QC 検体の日間精度（CV）†	6	1.87～4.28
分析対象物の回収率	6	84～115
絶対的マトリクス効果	6	88～95
希釈の妥当性（50倍）の真度（400,000 ng/mL）	5	105.70
希釈の妥当性の精度（CV）	5	2.53
オートサンプラーに72時間放置後、再注入した QC 検体の真度	5	-0.12～0.70
オートサンプラーに72時間放置後、再注入した QC 検体の精度（CV）	5	1.32～8.10
-20 °C での凍結／融解7サイクル後の QC 検体の真度	5	90.1～103.0
-20 °C での凍結／融解7サイクル後の QC 検体の精度（CV）	5	1.48～3.49
室温で6時間放置後の QC 検体と対照検体の差	3	-8.5～-0.5
室温で6時間放置後の QC 検体の精度（CV）	3	0.7～3.8
オートサンプラーで72時間保管後、前処理後検体と対照検体の差	5	-1.18～-0.45
オートサンプラーで72時間保管後、前処理後検体の精度（CV）	5	1.32～8.12
長期保存安定性（12ヵ月間）の真度：-20 °C	5	96.43～99.51
投与後検体再分析［基準を満たした検体の割合（%)］†	10	90.0

分析法番号：DM-963
CV：変動係数、QC：品質管理
† [資料5.3.3.1.1: P005]からの代表的データ（3回測定時の61個の検体）
引用：生物学的分析法バリデーション報告書[資料5.3.1.4.1: 03Y2Y7]

2.7.1.1.4.2　マスバランス試験での放射能測定法

[^{14}C]-MK-3102の化学構造を[図2.7.1: 5]に示した。



＊：^{14}C 標識位置

図 2.7.1: 5　　[^{14}C]-MK-3102 の化学構造

マスバランス試験[資料5.3.3.1.4: P007]の血漿、尿及び糞ホモジネート中放射能濃度は、[redacted]（[redacted]）で加速器質量分析装置（AMS）を用いて測定した。生体試料中の^{14}C/^{12}C 比を AMS により測定し、試料及び含炭素添加物中の炭素含量を考慮して放射能濃度（dpm/mL）に変換した。

2.7.1.1.4.3　薬力学（DPP-4活性）測定法の要約

以下に述べる2つの異なる分析法により、DPP-4活性を測定した。

<u>吸光光度法：低血漿中濃度分析（標準的分析法）</u>

MK-3102の開発プログラムを通じて、低血漿中濃度分析法を標準的な DPP-4活性測定法として用いた。緩衝液50 µL 及び基質としてグリシループロリルパラニトロアニリン10 µL を40 µL の EDTA 添加血漿に加えてインキュベートし、30°C で4～14分間、波長390 nm での吸光度の増加によるペプチド核酸（pNA）の遊離を測定することにより、DPP-4活性を評価した。この分析法の定量下限値は0.6 mOD/min であった。解析方法の詳細は、生物学的分析報告書に示す[資料5.3.3.1.2: P001] [資料5.3.3.1.3: P002] [資料5.3.3.3.2: P004] [資料5.3.3.1.1: P005] [資料5.3.5.1.1: P006-00] [資料5.3.3.3.3: P009] [資料5.3.3.3.4: P031]。

<u>蛍光法：高血漿中濃度分析</u>

高血漿中濃度分析法は、低血漿中濃度分析法と比べ、検体の調製時の血漿検体の希釈量を最小限にすることで、結合反応速度にかかわらず、in vivo での DPP-4活性阻害作用を評価できることから、より適切な分析法と考えられた。なお、本分析法は、3つの試験[資料5.3.3.1.2: P001] [資料

5.3.3.3.3: P009] [資料5.3.3.3.4: P031]で探索的に使用し、主要な分析法としなかった。

基質であるグリシループロリルーアミノーメチルクマリン（H-GLy-Pro-AMC-HBR）10 µL から遊離した蛍光を発する7-アミノ-4-メチルクマリン（AMC）部分を測定することにより、血漿90 µL 中の DPP-4活性を評価した。37°C で0～30分間、励起波長360 nm 及び蛍光波長460 nm で45秒ごとに蛍光を測定し、0～5分の最大比（V_{max}）（RFU/sec）を算出した。分析感度は0.36 RFU/sec であることが確認された。分析方法の詳細は、生物学的分析報告書に示す[資料5.3.3.1.2: P001] [資料5.3.3.3.3: P009] [資料5.3.3.3.4: P031]。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　FMC 錠の食事の影響試験（P036）

本試験は、非日本人健康被験者に MK-3102 FMC 25 mg 錠を単回投与した際の薬物動態に及ぼす高脂肪食の影響を評価する、無作為化、非盲検、2期クロスオーバー試験である。合計14例の被験者（年齢18～45歳）に空腹時及び食後に FMC 25 mg 錠を投与し、処置間には少なくとも14日間の休薬期間を設けた[資料5.3.1.1.1: P036]。

結果及び結論

MK-3102の C_{max}、$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均比（食後／空腹時）及び90%信頼区間は、それぞれ0.95（0.91, 1.00）、1.01（0.96, 1.07）及び1.01（0.95, 1.07）であった。高脂肪食摂取後にMK-3102を投与した際、最高血中濃度到達時間（T_{max}）（中央値）は1.5時間遅延したが、C_{max} 及び AUC に意味のある変動はなかった。

2.7.1.2.2　生物学的同等性試験（P037）

本試験は、非日本人健康被験者に MK-3102の第Ⅲ相試験用カプセル25 mg 及び FMC 25 mg 錠を単回投与した際のバイオアベイラビリティを評価する無作為化、非盲検、2期クロスオーバー試験である。合計16例の被験者（年齢20～45歳）に空腹時に第Ⅲ相試験用カプセル25 mg 及び FMC 25 mg 錠を投与した。処置間には、少なくとも21日間の休薬期間を設けた[資料5.3.1.2.1: P037]。

結果及び結論

MK-3102の C_{max}、$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均比（錠剤／カプセル）及び90%信頼区間は、それぞれ0.98（0.94, 1.01）、0.97（0.92, 1.02）及び0.97（0.92, 1.03）で、吸収速度及び吸収量は両製剤で極めて類似していることが示唆された。MK-3102の T_{max} の中央値は、第Ⅲ相試験用カプセル投与時と比較して、FMC 錠では1.5時間遅延したが、C_{max} 及び AUC には差がなかった。以上のことから、C_{max} 及び AUC の幾何平均比の90%信頼区間は、(0.8, 1.25)の範囲に含まれているため、MK-3102の FMC 25 mg 錠及び第Ⅲ相試験用カプセル25 mg は生物学的に同等であることが示された。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

MK-3102の臨床試験で使用した4つの製剤及びその試験データの FMI 錠への適用の概要を[図2.7.1: 1]に示す。In vitro 試験で速やかかつ良好な溶出データ[2.7.1.1.2項]並びに FMC 錠及び第Ⅲ相試験用カプセルの生物学的同等性[2.7.1.2.2 項]が示されたことから、主要な第Ⅲ相試験データを FMI 錠にも適用可能と考えた。また、液剤及び第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセルの比較並びに試験間の PPK 解析により[図2.7.1: 6]、製剤間の類似性が示された。FMC 錠を用いた非日本人に対する食事の影響試験から、薬物動態に対する意味のある食事の影響はないことが示された。なお、日本人及び非日本人健康被験者対象の第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセルを用いた単回投与試験でも薬物動態に対する意味のある食事の影響がないことが示された。

2.7.1.3.1　製剤の生物学的挙動

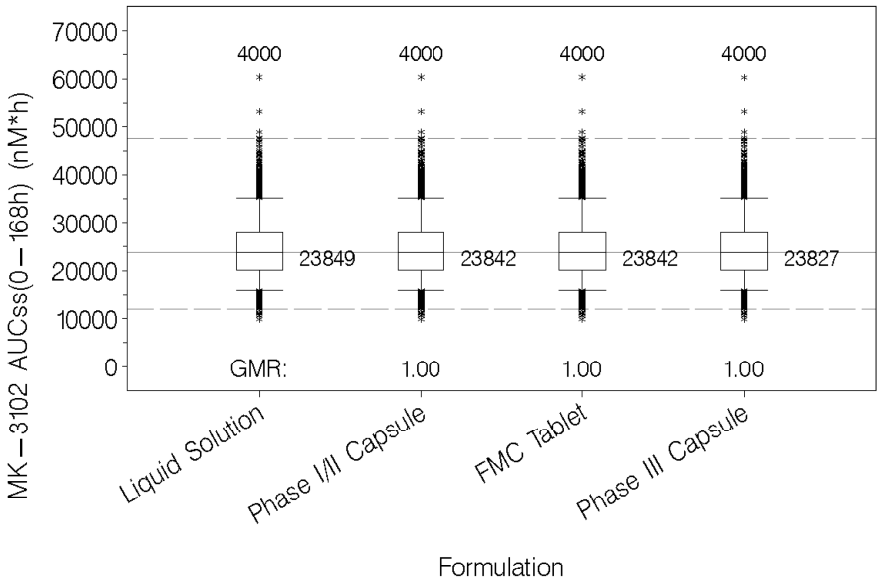
MK-3102は、in vitro で速やかかつ完全に溶出し、消化管内の生理的 pH 範囲の試験液及び水で約15分以内に85%溶出した。MK-3102は膜透過性が高く、Caco-2細胞で高い膜透過性を有するミノキシジルの膜透過性を超えた[3.2.P.2.1 項]。以上の結果より、MK-3102はバイオアベイラビリティが高いと予測され、非臨床試験の動物種で約100%のバイオアベイラビリティがみられ[2.6.4.3項]、臨床試験で未変化体の尿中排泄率が74%以上であり、ヒトでも高いバイオアベイラビリティが示唆されていることとも一貫していた[2.7.2.3.1.2 項]。

臨床試験ではいずれの製剤も速やかに吸収され、薬物動態パラメータのばらつきは小さかった。臨床推奨用量での液剤を含む異なる製剤を投与した際の薬物動態はいずれも同程度であり[表2.7.1: 6]、さらに PPK 解析で得られた薬物動態も同程度であった。また、製剤の崩壊及び溶出は速やかであったことから、MK-3102の溶出速度は吸収の律速とはならないことが示された。したがって、MK-3102の薬物動態に対する製剤変更の影響はわずかであることが示された。

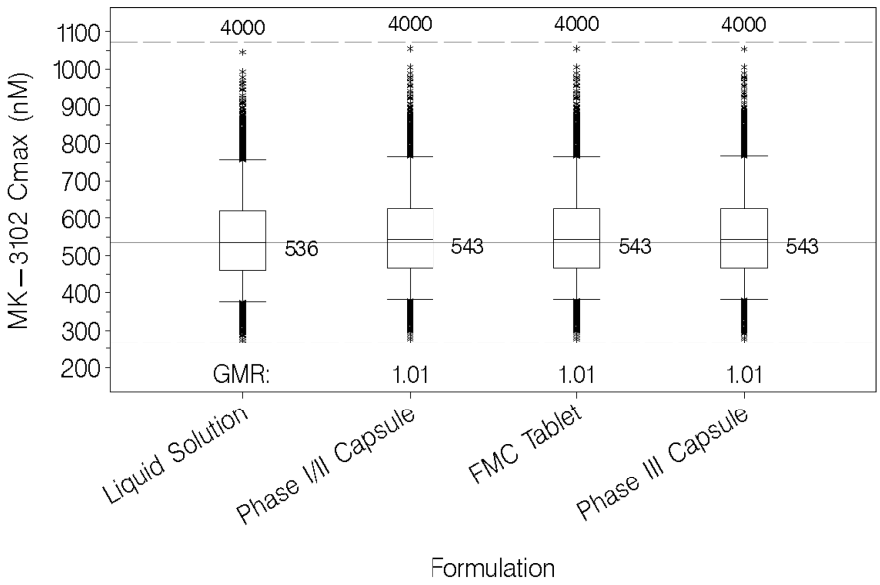
FMC 25 mg 錠は、第Ⅲ相試験用カプセル25 mg と生物学的に同等であることが示された[資料5.3.1.2.1: P037]。刻印の有無を除き、FMI 錠は FMC 錠と同一であることから、in vitro 又は in vivo による同等性の確認は必要ないと判断した。25 mg 錠に対する12.5 mg 錠は処方変更水準[redacted]（[redacted]）であり、25 mg 錠と12.5 mg 錠の溶出挙動の同等性が示されていることから、ヒトでの生物学的同等性試験を実施しなくとも、12.5 mg 錠2錠及び25 mg 錠1錠の in vivo 挙動は同等であると考えられた。なお、これらの検討結果より、第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセルを投与した日本人健康被者[2.7.2.2.1.1 項]及び第Ⅱ相試験に参加した日本人患者[2.7.3.2.1 項]で得られた薬物動態及び薬力学データも FMI 25 mg 錠及び12.5 mg 錠に適用可能であると考えられる。さらに、PPK 解析の結果により[2.7.2.2.7.1 項] [2.7.2.3.1.1 項]、臨床試験で使用した4つの製剤のいずれでも、製剤変更により吸収速度（C_{max}）及び吸収量（AUC）が臨床的に意味のある変動をしないことが示されたことから[2.7.2.2.7.1 項] [図2.7.1: 6]、異なる製剤で得られた臨床データを FMI 錠投与時のデータとしても適用可能であることが支持された。

表 2.7.1: 6　　開発に使用した MK-3102 25 mg の各製剤を単回投与した際のノンコンパートメント解析による薬物動態パラメータ

	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ (μM·hr) GM (95%CI)	C_{max} (nM) GM (95%CI)
液剤 （非日本人、P001）	20.9 (19.1, 22.9)	484 (419, 559)
第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル （非日本人、P002）	22.0 (19.1, 25.4)	610 (524, 712)
第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル （日本人、P005）	23.8 (21.6, 26.2)	750 (637, 883)
第Ⅲ相試験用カプセル （非日本人、P037）	23.5 (21.0, 26.2)	565 (494, 647)
FMC 錠 （非日本人、P037）	22.7 (19.7, 26.1)	552 (482, 631)
GM：幾何平均値、CI：信頼区間、FMC：final market composition		



Boxes are 25th, 50th, and 75th percentiles; whiskers are 5th to 95th percentiles. Asterisks show data points outside this range. The number of subjects is above each box. The median exposure is to the right of each box. The solid and dashed horizontal lines represent the median and bounds of 0.5 and 2 fold for liquid solution subjects.



Boxes are 25th, 50th, and 75th percentiles; whiskers are 5th to 95th percentiles. Asterisks show data points outside this range. The number of subjects is above each box. The median exposure is to the right of each box. The solid and dashed horizontal lines represent the median and bounds of 0.5 and 2 fold for liquid solution subjects.

図 2.7.1: 6　　検討したすべての MK-3102 25 mg 製剤を投与した場合の薬物動態の類似性を示すシミュレーション

2.7.1.3.2　食事の影響

非日本人健康被験者を対象とした食事の影響試験では、MK-3102 FMC 25 mg 錠の投与直前に高脂肪食を摂取しても、薬物動態に意味のある影響はなく[2.7.1.2.1 項]、空腹時及び食後投与の AUC 及び C_{max} に意味のある差はなかった。T_{max} は約1.5時間遅延したが、これは食事による胃排出が遅延したためと考えられた。なお、MK-3102 25 mg を週1回投与した際、投与後1週間にわたり DPP-4 活性阻害が維持されることから[2.7.2 項]、T_{max} が1.5時間遅延しても有効性への影響はないと考えられた。

消化管内の生理的 pH 範囲の試験液での速やかかつ完全な溶出性が示される高い溶解性及び高い膜透過性からも、食事が薬物吸収に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。First-in-human の第 I 相単回投与試験[資料5.3.3.1.2: P001]並びに日本人を対象とした単回及び反復試験[資料5.3.3.1.1: P005]で、第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセルを投与した際の食事の影響を探索的に評価した結果は、MK-3102の薬物動態に対して意味のある食事の影響はなかったことで概して一貫していた[表2.7.1: 7]。

MK-3102を空腹時又は食後に投与した際、薬物動態に意味のある変動はなかった。さらに、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で、患者には食事のタイミングにかかわらず MK-3102を投与し良好な安全性及び有効性が示された。したがって、薬物動態データ、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験成績に基づき、MK-3102は食事の制限なく投与することが推奨される。

表 2.7.1: 7　　非日本人及び日本人健康被験者の薬物動態パラメータへの食事の影響の要約

試験 番号	製剤	食事	用量	N	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ （食後／空腹時） GMR (90% CI)	C_{max} （食後／空腹時） GMR (90% CI)
P036 食事の影響試験	FMC 錠	高脂肪食†	25 mg	14	1.01 (0.96, 1.07)	0.95 (0.91, 1.00)
P001 非日本人単回投与試験	第Ⅰ／Ⅱ相 試験用カプセル	高脂肪食†	10 mg	6	1.04 (1.00, 1.09)	0.95 (0.81, 1.11)
P005 日本人単回及び反復投与試験	第Ⅰ／Ⅱ相 試験用カプセル	標準的和食	10 mg	6	0.97 (0.90, 1.03)	0.75 (0.65, 0.86)

GMR：幾何平均比、CI：信頼区間、FMC：final market composition
† 米国食品医薬品局（FDA）が推奨する高脂肪食は、800～1000 kcal で、栄養組成は、蛋白質150 kcal、炭水化物250 kcal 及び脂肪500～600 kcal である。

2.7.1.3.3　結論

以上より、MK-3102の生物薬剤学的特性は以下のように結論づけられる。

- MK-3102は高い溶解性及び膜透過性を示す化合物で、12.5 mg 及び25 mg の含量の第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル、第Ⅲ相試験用カプセル及び FMC 錠を用いた溶出試験で、消化管内の生理的 pH 範囲の試験液で約[redacted]分以内に約[redacted]%以上溶出した。
- FMC 12.5 mg 錠は、FMC 25 mg 錠とコーティング剤を除く[redacted]の製剤（処方

変更水準[redacted]）であり、FMC 25 mg 錠及び FMC 12.5 mg 錠の溶出挙動が同等であったことから、FMC 12.5 mg 錠2錠及び FMC 25 mg 錠1錠は生物学的に同等である。

- FMC 25 mg 錠は第Ⅲ相試験用カプセル25 mg と生物学的に同等であり、第Ⅲ相試験用カプセルで得られた薬物動態、薬力学、安全性及び有効性データは、FMC 錠投与時のデータに適用可能である。
- 刻印の有無を除き、FMC 錠及び FMI 錠は同一であることから、in vitro 及び in vivo による同等性の確認は必要ない。
- PPK 解析及び全試験を通した比較結果に基づき、MK-3102の臨床試験で用いたいずれの製剤も薬物動態が類似していたことから、これらの製剤で実施した試験の薬物動態、薬力学、有効性及び安全性データは、FMI 錠投与時のデータに適用可能である。
- 食事は MK-3102の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことから、MK-3102は食事の制限なく投与可能である。

2.7.1.4　付録

2.7.1.4.1　臨床試験で用いられた MK-3102の製剤の要約

付録 2.7.1: 1　各臨床試験で用いられた MK-3102 製剤の一覧

Protocol Number	Site	Phase	Short Title	Formulation	Dose Strengths (mg)	Formulation/Manufacturers Lot Number (if known)
P001	F	I	Single Ascending Dose	Liquid Solution Formulation, Phase I/II Capsule	0.5, 1.5, 5, 12.5, 25, 50, 100, 200, 400 10 (fasted/fed)	[redacted] (API) [redacted]
P002	F	I	Multiple Ascending Dose	Phase I/II Capsule	1, 10, 100	[redacted]
P003	F	I	Single Dose Elderly, Obese and Female PK	Phase I/II Capsule	10	[redacted]
P004	F	I	Multiple Dose Obese/Obese T2DMs	Phase I/II Capsule	10	[redacted]
P005	F	I	Japan SD/MD	Phase I/II Capsule	1, 10	[redacted]
P006	D/F	IIB	Phase IIB Dose-Range Finding	Phase I/II Capsule	0.25, 1, 1.5, 10, 25	[redacted]
P007	F	I	Human ADME	^{14}C-labeled Liquid Solution Formulation	5 mg/mL solution	[redacted] (API)
P009	F	I	Renal PK	Phase I/II Capsule	1	[redacted]
P010	F	I	TQT	Phase I/II Capsule	25, 100	[redacted]
P015	D	III	Phase 3: Japanese Monotherapy	Phase III Capsule	25	[redacted]
P017	F	I	Oral Contraceptive DDI	Phase I/II Capsule	1, 10	[redacted]
P020	D	III	Phase 3: Japanese Add-on	Phase III Capsule	25	[redacted]
P030	F	I	Metformin DDI	Phase III Capsule	25	[redacted]
P031	F	I	Hepatic PK	Phase III Capsule	25	[redacted]
P034	F	I	Sulfonylurea DDI	Phase III Capsule	25	[redacted]
P035	F	I	Statin DDI	Phase III Capsule	25	[redacted]
P036	F	I	Food Effect	FMC Tablet	25	[redacted]
P037	F	I	Definitive Bioequivalence	Phase III Capsule FMC Tablet	25 Capsule 25 Tablet	[redacted]
P038	F	I	Metformin repeat DDI	Phase III Capsule	25	[redacted]

F: Foreign; D: Domestic

2.7.1.4.2　生物薬剤学試験の要約

付録 2.7.1: 2　MK-3102 の生物薬剤学試験の要約

Protocol Number	Short Title	Dose	Subjects	Sample size	Conclusions
P036	Food Effect	25 mg	Healthy Adults (Non-Japanese)	14 (9 M/ 5 F)	**Pharmacokinetics:** Single dose administration of 25 mg Omarigliptin with a high-fat breakfast does not meaningfully alter the $AUC_{168\ hr}$ and C_{max} of Omarigliptin, thus Omarigliptin can be taken without regard to food. T_{max} of Omarigliptin was delayed by median 1.5 hours following a high-fat breakfast. **Safety:** Overall a single dose of the Omarigliptin 25 mg tablet (FMC) in the fed and fasted state was well tolerated.
P037	Definitive Bioequivalence	25 mg	Healthy Adults (Non-Japanese)	16 (9 M/ 7 F)	**Pharmacokinetics:** Single dose of the omarigliptin 25 mg tablet (final market composition) and single dose of the omarigliptin 25 mg capsule are bioequivalent after oral administration in healthy subjects under fasting conditions. **Safety:** Overall a single dose of the omarigliptin 25 mg tablet (final market composition) and a single dose of the omarigliptin 25 mg capsule were well tolerated.

2.7.1.4.3　試験ごとの生物薬剤学試験の薬物動態パラメータ

付録 2.7.1: 3　MK-3102 の生物薬剤学試験の薬物動態パラメータの要約

Protocol Number	Study Objective	Study Design	Treatment (Dose, Dosage, Formulation)	GM 95% CI									GMR[¶] 90% CI[¶]			Test/ Ref
				N	C_{max}[‡] (nM)	T_{max}[§] (hr)	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ (nM·hr)	N	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (nM·hr)	MRT	$t_{1/2}$[‖] (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}[†]	$AUC_{0\text{-}\infty}$[†]	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$	
P 036	To assess the effect of a high-fat meal on the in vivo performance of omarigliptin 25mg final market composition (FMC) tablet.	open label, randomized, 2-period crossover study in healthy subjects	1 x 25 mg OMARIGLIPTIN (final market composition) tablet (fasted)	14	549 (476,635)	1.50 (1.00, 3.00)	22.7 (20.1,25.8)	14	24.8 (21.8,28.2)	60.7 (25)	46.8 (27)	2.53 (20)				
			1 x 25 mg OMARIGLIPTIN (final market composition) tablet (fed)	14	523 (461,594)	3.00 (1.50, 6.00)	23 (19.7,26.8)	14	25 (21.5,29.1)	62.5 (20)	46.0 (24)	2.51 (30)	0.95 (0.91, 1.00)	1.01 (0.96,1.07)	1.01 (0.95, 1.07)	Fed/ Fasted
P 037	To demonstrate bioequivalence between omarigliptin 25mg capsule formulation and the omarigliptin 25mg tablet final market composition.	open label, randomized, 2-period crossover study in healthy subjects	1 x 25 mg OMARIGLIPTIN (final market composition) tablet (fasted)	15	552 (482,631)	3.00 (1.00, 4.00)	22.7 (19.7,26.1)	15	24 (20.8,27.6)	53.1 (18)	39.4 (22)	2.57 (26)				
			1 x 25 mg OMARIGLIPTIN capsule (fasted)	16	565 (494,647)	1.50 (1.00, 4.00)	23.5 (21,26.2)	16	24.7 (22.1,27.6)	52.4 (15)	37.9 (16)	2.54 (21)	0.98 (0.94,1.01)	0.97 (0.92,1.02)	0.97 (0.92,1.03)	Tablet/Capsule