CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 3
図一覧 4
付録一覧 6
略号及び用語の定義 7
2.7.2.1　背景及び概観 9
2.7.2.1.1　背景 9
2.7.2.1.2　In vitro ヒト生体試料を用いた試験の概観 15
2.7.2.1.2.1　血漿蛋白結合及び血液／血漿濃度比 16
2.7.2.1.2.2　In vitro ヒトトランスポーター試験 16
2.7.2.1.2.3　In vitro 代謝 17
2.7.2.1.2.4　ヒト酵素の in vitro 阻害及び誘導 17
2.7.2.1.3　薬物動態／薬力学モデルの概観 17
2.7.2.1.4　MK-3102の薬物動態及び薬力学の用量－反応関係並びに臨床的に意味のある変動を判断するための変動許容区間の概括 19
2.7.2.1.4.1　曝露量－反応関係及び臨床推奨用量 19
2.7.2.1.4.2　変動許容区間の根拠 21
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 23
2.7.2.2.1　日本人健康被験者を対象とした薬物動態及び忍容性試験 23
2.7.2.2.1.1　日本人健康被験者を対象とした用量漸増単回及び反復投与試験（P005） 23
2.7.2.2.2　非日本人健康被験者を対象とした薬物動態及び忍容性を検討する試験 24
2.7.2.2.2.1　健康被験者を対象とした用量漸増単回投与試験（P001） 24
2.7.2.2.2.2　健康被験者を対象とした用量漸増反復投与試験（P002） 25
2.7.2.2.2.3　MK-3102のマスバランス試験（P007） 26
2.7.2.2.3　内因性要因に関する試験 27
2.7.2.2.3.1　高齢者、女性及び肥満被験者を対象とした安全性及び薬物動態を評価する単回投与試験（P003） 27
2.7.2.2.3.2　肥満被験者及び肥満2型糖尿病患者を対象とした反復投与試験（P004） 27
2.7.2.2.3.3　腎機能障害者を対象とした薬物動態試験（P009） 28
2.7.2.2.3.4　肝機能障害者を対象とした薬物動態試験（P031） 29
2.7.2.2.4　外因性因子に関する試験―薬物相互作用による他剤への影響及び他剤から受ける影響 30
2.7.2.2.4.1　メトホルミンとの薬物相互作用試験（1）（P030） 30

Confidential

2.7.2.2.5　外因性要因に関する試験―薬物相互作用による他剤への影響 31
2.7.2.2.5.1　メトホルミンとの薬物相互作用試験（2）（P038） 31
2.7.2.2.5.2　経口避妊薬との薬物相互作用試験（P017） 31
2.7.2.2.5.3　グリメピリドとの薬物相互作用試験（P034） 32
2.7.2.2.5.4　アトルバスタチンとの薬物相互作用試験（P035） 32
2.7.2.2.6　薬力学試験及び安全評価試験 33
2.7.2.2.6.1　QT/QTc 評価試験（P010） 33
2.7.2.2.7　全試験を通しての PK-PD データ解析方法の要約 33
2.7.2.2.7.1　母集団薬物動態（PPK）解析 34
2.7.2.2.7.2　PPK－DPP-4モデル 44
2.7.2.2.7.3　曝露量－反応解析（HbA1c 値） 45
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 46
2.7.2.3.1　ヒトでの薬物動態及び薬力学 47
2.7.2.3.1.1　MK-3102の薬物動態及び薬力学的プロファイル 47
2.7.2.3.1.2　吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）プロファイル 57
2.7.2.3.2　内因性要因の評価 59
2.7.2.3.2.1　患者及び健康被験者の薬物動態 60
2.7.2.3.2.2　民族 61
2.7.2.3.2.3　腎機能障害 61
2.7.2.3.2.4　体重及び BMI 64
2.7.2.3.2.5　年齢 65
2.7.2.3.2.6　性別 66
2.7.2.3.2.7　肝機能障害 66
2.7.2.3.3　MK-3102の薬物相互作用の可能性に関する評価（外因性要因） 67
2.7.2.3.3.1　MK-3102が併用薬から受ける影響 68
2.7.2.3.3.2　MK-3102が併用薬に及ぼす影響 68
2.7.2.3.4　特殊な安全性評価 69
2.7.2.3.4.1　QT/QTc 間隔に対する影響 69
2.7.2.3.4.2　服薬し忘れた際の投与が薬物動態に及ぼす影響 71
2.7.2.3.5　特別な試験 74
2.7.2.3.6　結論 74
2.7.2.4　付録 75
2.7.2.4.1　臨床薬理試験の一覧 75
2.7.2.4.2　薬物動態データの一覧 87

C Confidential

表一覧

頁

表2.7.2: 1　MK-3102の臨床試験で評価した用法･用量 10
表2.7.2: 2　パート1及びパート2の eGFR†に基づいた腎機能障害の重症度 29
表2.7.2: 3　MK-3102の PPK 解析の対象とした被験者の人口統計学的特性 39
表2.7.2: 4　MK-3102の PPK 解析に用いた離散変数型共変量の要約統計量 40
表2.7.2: 5　母集団薬物動態解析の最終モデルによるパラメータ推定値 42
表2.7.2: 6　臨床薬理試験で健康被験者に MK-3102 25 mg を空腹時に単回経口投与した際の 血漿中薬物動態パラメータ（幾何平均値及び95%信頼区間） 51
表2.7.2: 7　臨床薬理試験で健康被験者に MK-3102 25 mg を空腹時に反復経口投与した際の 血漿中薬物動態パラメータ（幾何平均値及び95%信頼区間） 51
表2.7.2: 8　日本人（P005）及び非日本人（P002）健康被験者に MK-3102を反復投与した際の 定常状態時の血漿中薬物動態パラメータの比較 53
表2.7.2: 9　日本人及び非日本人患者に MK-3102を週1回反復投与した際の投与12週間後の トラフ時の DPP-4阻害率の要約統計量（P006-00） 56
表2.7.2: 10　異なる重症度の腎機能障害者及び対照健康被験者に MK-3102 3 mg を 単回投与した際の血漿中薬物動態パラメータの比較（P009） 62

C Confidential

図一覧

頁

図2.7.2: 1　統合モデリング&シミュレーションの概略図 18
図2.7.2: 2　日本人及び非日本人患者にMK-3102を投与した場合の用量に対するHbA1c値の変化量の実測値（P006-00及びP020）及びそのシミュレーション 20
図2.7.2: 3　MK-3102 25 mg投与12週間後の血漿中$AUC_{0\text{-}168\ hr}$に対する 非日本人及び日本人患者全体でHbA1c値の目標値7.0%（左図）及び6.5%（右図）を 達成する割合のシミュレーション 21
図2.7.2: 4　日本人患者にMK-3102 25 mg投与した場合の$AUC_{0\text{-}168\ hr}$の範囲に対するHbA1c値の変化量のシミュレーション 23
図2.7.2: 5　PPKモデルの概略図 35
図2.7.2: 6　FMC製剤並びに第Ⅰ／Ⅱ相及び第Ⅲ相試験用カプセルを用いてMK-3102を単回投与した際の用量補正したMK-3102の血漿中薬物濃度推移 38
図2.7.2: 7　P001試験でMK-3102 25 mgを投与した場合のVisual Predictive Check法による濃度推定値（中央値及び90%予測区間）及び実測値 44
図2.7.2: 8　日本人健康被験者（P005）及び患者（P006-00）にMK-3102 25 mg投与した際の血漿中薬物濃度とDPP-4阻害率の関係 45
図2.7.2: 9　トラフ時のDPP-4阻害率に対するHbA1c値（実測値）（P006-00） 及びその関係のシミュレーション 46
図2.7.2: 10　日本人健康被験者にMK-3102 5～100 mgを単回投与した際の 血漿中薬物濃度推移（平均値±標準偏差、各用量：6例）（P005） 48
図2.7.2: 11　日本人健康被験者及び患者にMK-3102 25 mgを週1回反復投与した場合の 定常状態時（投与3週間後）の血漿中薬物濃度推移のシミュレーション（平均値±標準偏差） 49
図2.7.2: 12　日本人健康被験者にMK-3102又はプラセボを週1回3週間反復投与した際の血漿中DPP-4阻害率（平均値±標準誤差） 50
図2.7.2: 13　日本人被験者（P005、6例）及び非日本人被験者（P002、6例）にMK-3102 25 mgを週1回3週間投与した際の定常状態時の血漿中薬物濃度推移（平均値±標準偏差） 52
図2.7.2: 14　日本人及び非日本人患者にMK-3102 25 mgを 反復投与した場合の血漿中薬物動態パラメータのシミュレーション 54
図2.7.2: 15　非日本人（左図：P001）及び日本人（右図：P005）健康被験者にMK-3102を 単回投与した際の血漿中薬物濃度に対する血漿中DPP-4阻害率 55
図2.7.2: 16　日本人（左図）及び非日本人（右図）の健康被験者及び患者にMK-3102 25 mgを週1回投与した場合の定常状態時のDPP-4阻害率の時間推移のシミュレーション 57

C Confidential

図2.7.2: 17　ヒトの尿中 MK-3102の in vivo 代謝物プロファイル 58
図2.7.2: 18　非日本人肥満2型糖尿病患者及び肥満健康被験者に MK-3102 50 mg を 週1回4週間投与した際の第1日及び第22日の血漿中薬物濃度推移（算術平均値±標準偏差） 60
図2.7.2: 19　日本人健康被験者及び患者に MK-3102 25 mg を週1回4週間投与した場合の血漿中薬物動態パラメータのシミュレーション 61
図2.7.2: 20　正常腎機能者又は各重症度の腎機能障害患者に MK-3102 25 mg（上図）並びに 重度腎機能障害患者及び ESRD 患者に用量調節後の12.5 mg（下図）を週1回投与した場合の 定常状態時の $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ のシミュレーション 63
図2.7.2: 21　日本人及び非日本人患者に MK-3102 25 mg を週1回投与した場合の 定常状態時の血漿中 $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ と体重との関係のシミュレーション 64
図2.7.2: 22　MK-3102 25 mg を週1回投与した場合の定常状態時の $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ と 年齢の関係（上図）並びに若年者及び高齢者の薬物動態パラメータのシミュレーション 65
図2.7.2: 23　男性及び女性に MK-3102 25 mg を週1回投与した場合の定常状態時の 薬物動態パラメータのシミュレーション 66
図2.7.2: 24　日本人健康被験者に MK-3102 10、25、50及び100 mg を単回投与した際の 血漿中薬物濃度に対する QTcF の散布図 70
図2.7.2: 25　非日本人健康被験者に臨床推奨用量を超える用量（175 mg）の MK-3102又はプラセボを投与した際の測定時間ごとの QTcP のベースラインからの変化量のプラセボとの差 （MK-3102－プラセボ）（最小二乗平均値の差±90%信頼区間） （MK-3102投与：53例、プラセボ投与：53例） 71
図2.7.2: 26　MK-3102 25 mg を週1回投与中に第3週の投与予定日に服薬を忘れ、第4週の服薬予定日前日に投与した場合の血漿中薬物濃度推移のシミュレーション 72
図2.7.2: 27　MK-3102 25 mg を週1回投与中に第3週の投与予定日に服薬を忘れ、第4週の服薬予定日前日に投与した場合の薬物動態パラメータのシミュレーション 73

C Confidential

付録一覧

頁

付録2.7.2: 1　MK-3102の臨床薬理試験の一覧 79
付録2.7.2: 2　MK-3102の臨床薬理試験の薬物動態の要約 90

C Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
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
$AUC_{0-12\ hr}$	Area under the concentration-time curve from time 0 to 12 hours postdose	投与0から12時間後までの血漿中濃度－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
$AUC_{0-\tau}$	Area under the concentration-time curve during the steady state dosing interval	投与0時間後から次投与までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BMI	Body mass index	体格指数
$C_{168\ hr}$	Plasma drug concentration at 168 hours postdose	投与168時間後の血漿中濃度
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
C_{trough}	Plasma drug concentration at trough	トラフ血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
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
dQTcP	Delta QTcP	ベースラインからの QTcP 変化量
ECG	Electrocardiogram	心電図
EE	Ethinyl estradiol	エチニルエストラジオール
ESRD	End-stage renal disease	末期腎不全
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
E_{max}	Maximum effect	最大薬理効果
FMC	Final market composition	-
FMI	Final market image	市販予定製剤
GLP-1	Glucagon-like peptide 1	-
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA
IC_{50}	50 % inhibitory concentration	50%阻害濃度
IC_{80}	80 % inhibitory concentration	80%阻害濃度
LNG	Levonorgestrel	レボノルゲストレル
MATE	Multidrug and toxin extrusion	-
MDRD	Modification of diet in renal disease	-
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
hOAT	Human organic anion transporter	ヒト有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
hOCT	Human organic cation transporter	ヒト有機カチオントランスポーター
P_{app}	Apparent permeability	見かけの透過係数

C Confidential

略号	定義	
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetic	母集団薬物動態
QTc	QT interval corrected for heart rate	補正 QT 時間
QTcF	Fridericia's heart rate correction for QT	Fridericia 法で補正した QT 間隔
QTcP	Population-specific heart rate correction for QT	試験集団固有のべき数で心拍数補正した QT 間隔
SULT	Sulfotransferase	硫酸転移酵素
$t_{1/2}$	(*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
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
V_z/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WAA	Weighted average augmentation	加重平均の増加

Confidential

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　背景

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新規の経口ジペプチジルペプチダーゼ4（DPP-4）阻害剤である。本邦での2型糖尿病患者（以下、患者）に対する推奨用法・用量は25 mg 週1回投与であり、重度腎機能障害患者及び末期腎不全（ESRD）患者に対しては12.5 mg への減量が推奨される。MK-3102は、週1回投与で DPP-4活性阻害が持続する薬物動態及び薬力学的プロファイルを示し、患者のアドヒアランスの改善に資することが期待される。MK-3102は、連日投与の DPP-4阻害剤と類似した安全性及び忍容性プロファイルを示し、低血糖症のリスクが低く、臨床的に意味のある体重増加はみられない。

本項では、MK-3102の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学プロファイルを評価した臨床薬理試験を概括する。臨床薬理試験の個々の試験データに加え、臨床薬理試験、国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（以下、第Ⅱ相試験）[資料5.3.5.1.1: P006-00]及び国内第Ⅲ相試験2試験[資料5.3.5.1.4: P015] [資料5.3.5.1.3: P020]の成績を統合したデータを用いた母集団薬物動態－薬力学（PK-PD）／有効性モデル等の解析結果についても示した。本モデルでは、母集団薬物動態（PPK）、PK-PD 関係（血漿中薬物濃度と DPP-4阻害率の関係）、DPP-4阻害率－反応関係［DPP-4阻害率とヘモグロビン A1c（HbA1c）値低下作用の関係］の解析結果を統合し、MK-3102の用量－反応関係並びに薬物動態及び薬力学について内因性及び外因性要因の影響を評価した。

臨床薬理試験14試験を欧米で実施した。米国で実施した日本人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験[資料5.3.3.1.1: P005]では、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価した。その他の13試験は、非日本人健康被験者又は患者を対象に実施した。臨床薬理試験では、合計342例の健康被験者及び患者に MK-3102を投与し、そのうち40例は日本人健康被験者であった。また、非日本人健康被験者、異なる重症度の腎機能障害者、中等度肝機能障害者及び肥満2型糖尿病患者も組み入れられた。

日本人健康被験者に対して、MK-3102 5～100 mg を単回投与及び1～50 mg を週1回3週間（合計3回）反復投与した。非日本人健康被験者及び患者に対しては、0.5～400 mg を単回投与、10～100 mg を週1回3週間（合計3回）反復投与、及び50 mg を週1回4週間（合計4回）反復投与した。

MK-3102の臨床試験で評価した用法・用量について[表2.7.2: 1]に要約する。

C Confidential

表 2.7.2: 1　　MK-3102 の臨床試験で評価した用法･用量

被験者	用法・用量	
	日本人	非日本人
健康被験者	単回投与：5～100 mg	単回投与：0.5～400 mg
	反復投与：1～50 mg 週1回3週間	反復投与：10～100 mg 週1回3週間
2型糖尿病患者	反復投与： 0.25～25 mg 週1回12週間まで† 25 mg 週1回66週間まで†	反復投与： 50 mg 週1回4週間 0.25～25 mg 週1回12週間まで† 25 mg 週1回66週間まで†
腎機能障害者	－	単回投与：3 mg
肝機能障害者	－	単回投与：25 mg
特に記載がなければ第Ⅰ相試験のデータ † 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のデータ[資料5.3.5.1.1: P006-00] [資料5.3.5.1.2: P006-13] [資料5.3.5.1.4: P015] [資料5.3.5.1.3: P020]		

MK-3102の臨床開発プログラムは、国内外で承認申請することを目的として、非日本人及び日本人を対象とした臨床試験に基づき構成された。

MK-3102は、これまでの非臨床及び臨床試験結果に基づくと、以下のとおり民族的要因の影響を受けにくいと考えられる。

1) バイオアベイラビリティが高い
2) 臨床推奨用量を含む10～100 mg の範囲で薬物動態[血漿中濃度－時間曲線下面積(AUC)及び最高血漿中濃度（C_{max})]が用量比例性を示す
3) 主に腎排泄により消失し、受動的な透過により再吸収される
4) 安全性に関する懸念がなく、良好な忍容性を示す
5) 蛋白結合率が低い
6) 薬物相互作用の可能性が低い
7) 臨床推奨用量を含む用量範囲で平坦な曝露量－反応曲線を示す
8) 不適切な使用（乱用）の可能性が低い

日本人及び非日本人健康被験者の MK-3102の薬物動態及び薬力学の試験間比較、並びに統合データによる母集団 PK-PD 解析から、MK-3102の薬物動態及び薬力学は民族的要因の影響を受けにくいと考えられた。概して、これらのデータにより、非日本人で得られた薬物動態、薬力学及び安全性のデータを日本人に適用可能であることが示された。

臨床試験結果及び母集団 PK-PD／有効性モデルを用い、安全性、薬物動態及び薬力学プロファイルに対する内因性及び外因性要因の影響を明らかにした。日本人及び非日本人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験[資料5.3.3.1.1: P005] [資料5.3.3.1.2: P001] [資料5.3.3.1.3: P002]、並びに非日本人健康被験者を対象とした[^{14}C]-MK-3102を用いたマスバランス試験[資料5.3.3.1.4: P007]の4試験の結果より、MK-3102の開発初期の安全性、薬物動態及び薬力学プロファイルを評価した。P004試験では、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で検討した用量を超える高用量を週1回反復投与した際の安全性及び忍容性を評価した[資料5.3.3.3.2: P004]。In vitro データによる評

C Confidential

価から、MK-3102が薬物相互作用の影響を受ける、又は影響を及ぼす可能性は低いことが示唆されたが、臨床現場で一般的に 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（外因性要因の検討）を5試験実施した。これらの試験では、MK-3102がメトホルミン、グリメピリド、アトルバスタチン及び一相性混合型経口避妊薬の薬物動態に及ぼす影響を評価した[資料5.3.3.4.2: P030] [資料5.3.3.4.5: P038] [資料5.3.3.4.3: P034] [資料5.3.3.4.4: P035] [資料5.3.3.4.1: P017]。さらに、メトホルミンが MK-3102の薬物動態に及ぼす影響についても評価した[資料5.3.3.4.2: P030]。年齢、性別、体格、糖尿病の罹患の有無、肝機能障害及び腎機能障害等の内因性要因が MK-3102の薬物動態に及ぼす影響を評価するため、4つの試験を実施した[資料5.3.3.3.1: P003] [資料5.3.3.3.2: P004] [資料5.3.3.3.3: P009] [資料5.3.3.3.4: P031]。最後に、MK-3102が補正 QT（QTc）間隔に及ぼす影響を評価するため、非日本人健康被験者を対象とした QT/QTc 評価試験を実施した[資料5.3.4.1.1: P010]。各臨床薬理試験の要約を[2.7.2.4 項]に示す。

第Ⅰ相試験で発現した有害事象は概して一過性で、ほとんどの有害事象が軽度又は中等度であり、妊娠中絶に至る妊娠が唯一の重篤な有害事象として報告された。MK-3102投与時に最も頻度が高かった有害事象（臨床症状）は、頭痛、浮動性めまい／頭部ふらふら感及び悪心であった。低血糖症、膵炎、又は重篤な過敏症反応等の DPP-4阻害剤に懸念される有害事象は MK-3102単独投与時にはみられなかった。血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査、心電図（ECG）、身体所見、バイタルサイン又は血糖測定器の値に治験薬投与及び用量との関連が示唆される一貫した臨床的に意味のある変化はなかった。さらに、QT/QTc 評価試験[資料5.3.4.1.1: P010]で、高用量の MK-3102を投与した際、プラセボと比べ QTc 間隔に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

MK-3102の開発に用いた製剤の、in vitro 及び in vivo での挙動並びに食事が経口投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価した。生物薬剤学的試験を2試験[資料5.3.1.1.1: P036] [資料5.3.1.2.1: P037]実施し[2.7.1.2 項]、さらに、MK-3102の4種類の製剤［実施医療機関で調製する液剤、第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル、第Ⅲ相試験用カプセル及び Final Market Composition（FMC）錠］について薬物動態を臨床試験で評価した。市販予定錠（Final Market Image：FMI 錠）は、製品コードが刻印されていることを除き、FMC 錠と同一である。In vitro の崩壊／溶出に関する検討、物理化学的性質及び臨床試験の結果に基づき、いずれの製剤も薬物動態が同等又は類似することが確認され、FMI 錠以外の製剤を投与した臨床試験データを FMI 錠に適用可能であることが示された。さらに、臨床試験の結果に基づき、MK-3102の薬物動態に臨床的に意味のある食事の影響はみられず、MK-3102は食事の制限なく投与可能であることが示された。

用量設定の根拠

MK-3102開発プログラムの臨床データから、日本人患者に対する安全かつ有効な臨床推奨用量は、25 mg 週1回投与であることが示された[2.7.3.4 項]。本臨床推奨用量は、臨床試験結果及び母集団 PK-PD／有効性モデルによるシミュレーションの結果に基づく。

第Ⅱ相試験[資料5.3.5.1.1: P006-00]で、25 mg 投与時に HbA1c 値、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値が最も低下した（プラセボ補正）。また、日本人集団での有効性は、全集団と概して一貫

C Confidential

していた[2.7.6.3.1 項]。

PPK、血漿中薬物濃度と DPP-4阻害率の関係及び DPP-4阻害率と HbA1c 値低下作用の関係を評価するため、第Ⅰ、Ⅱ及びⅢ相試験の統合データから母集団 PK-PD／有効性モデルを構築した[2.7.2.1.4 項]。モデルの結果から、日本人及び非日本人患者いずれも、25 mg 週1回投与により、ほぼ最大の血糖降下作用が得られ、25 mg 以上の用量を投与してもさらなる血糖降下作用はわずかであると予測された。さらに、シミュレーションにより、10 mg を含む低用量に比べて、25 mg で目標の血糖値に達する患者の割合が高いことが予測された。

変動許容区間の根拠

AUC は血漿中薬物曝露量の1週間にわたる全体的な測定値を示すため、最も重要な薬物動態パラメータであると考えられる。MK-3102の臨床開発プログラムを通して、25 mg 投与時の有効性及び安全性の観点から臨床的に許容できると考えられる AUC の相対的変動区間として、(0.5, 2.0）の区間を設定した。本区間内に AUC が含まれた場合、内因性及び外因性要因の影響は臨床的に意味のある変動ではないと考え、用法・用量の調節は必要ないものとした。(0.5, 2.0）の区間の設定の妥当性の詳細については、[2.7.2.1.4.2 項]に示す。

薬物動態

開発プログラムを通じて、非日本人及び日本人の健康被験者及び患者での MK-3102の薬物動態のプロファイルについて、幅広く検討した。MK-3102の薬物動態パラメータの被験者間及び被験者内変動は小さかった。日本人健康被験者での MK-3102の血漿中薬物濃度推移は二相性を示し、消失相の大半はα相が占め、その半減期で33～50時間、β相半減期は約140時間であった。日本人及び非日本人健康被験者に単回及び反復投与した際の MK-3102の薬物動態は類似しており[資料5.3.3.1.1: P005]、さらに、PPK 解析の結果からも日本人と非日本人の類似性が支持され、民族的要因は 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示された[2.7.2.3.1.1 項] [2.7.2.3.2.2 項]。したがって、日本人及び非日本人被験者の薬物動態の結果は相互に利用可能であると考えた。

臨床推奨用量の25 mg を中心に、MK-3102の薬物動態プロファイルについて[2.7.2.3.1 項]に述べる。

吸収

MK-3102 25 mg を日本人及び非日本人健康被験者に単回経口投与した際、速やかに吸収され、投与1～2時間後に C_{max} に到達した。絶対的バイオアベイラビリティは評価しなかったが、日本人被験者に MK-3102 50 mg を週1回反復投与した際、定常状態時の未変化体の尿中排泄率は約74%であることから、バイオアベイラビリティは74%以上であることが示唆された。同様に、非日本人健康被験者に[^{14}C]-MK-3102 25 mg を単回経口投与した際、尿中排泄率は投与した総放射能の約74%であった。MK-3102の薬物動態は食事により臨床的に意味のある影響を受けず、食事の制限なく MK-3102は投与可能であると考えられた。[2.7.1.3.2 項]。

C Confidential

分布

MK-3102 25 mg を単回投与した際の見かけの分布容積（V_z/F）は約591 L で、MK-3102が組織中に幅広く分布していることが示された。MK-3102の血漿蛋白結合は高濃度で飽和し、非結合率は1 nM では約25%で、濃度依存的に増加し、1 μM 以上ではほぼ一定で約76%であった。この濃度依存的な血漿蛋白結合率の変化は、血漿中 DPP-4との結合の飽和のためと考えられる[2.7.2.1.2.1 項]。

代謝

尿中でわずかな代謝物がみられたものの、血漿中では検出されず、MK-3102の消失に対する代謝の寄与は小さいことが示された。

排泄

MK-3102は主に腎排泄によって消失する。MK-3102 25 mg を投与した際の見かけの血漿クリアランス（CL/F）は3.16 L/hr（52.7 mL/min）で、β 相半減期は、130～140時間であった[資料5.3.3.1.1: P005] [資料5.3.3.1.4: P007]。非日本人被験者に10～100 mg の用量範囲で投与した際の非結合型薬物の腎クリアランスがヒトでの推定糸球体ろ過量（eGFR）を大きく下回ることから、MK-3102は受動的透過により再吸収されることが示唆された。

定常状態、線形性及び用量比例性

MK-3102 25 mg の単回投与時と比べ、週1回3週間反復投与した際の蓄積はわずかであり、日本人及び非日本人被験者に対する MK-3102投与168時間後までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$）、C_{max} 及び投与168時間後の血漿中濃度（$C_{168\ hr}$）の累積係数は0.87～1.11であった。第Ⅰ相試験では投与4週間後まで、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では投与24週間後まで薬物動態測定用検体を採取したが、反復投与による薬物動態の変化はみられなかった。日本人健康被験者に反復投与した際、10～50 mg の用量範囲で、AUC は用量比例性を示した。同様に、非日本人健康被験者に反復投与した際、10～100 mg の用量範囲で、AUC は用量比例性を示した。日本人及び非日本人健康被験者への5 mg 未満の用量では、AUC は用量比を下回って増加し、C_{max} は用量比を上回って増加した。この結果から、低用量での血漿中薬物濃度推移は長い β 相半減期の影響を大きく受けることが示唆された。これらの結果は、[2.7.2.1.2.1 項]で述べたとおり、MK-3102の蛋白結合が飽和することと合致しており、血漿中及び組織中の DPP-4に対する結合について飽和モデルを PPK モデルに組み込んだ[2.7.2.2.7.1 項]。

薬力学

MK-3102は、強力で特異的な DPP-4阻害剤である。MK-3102 25 mg を単回投与した際、1週間にわたってほぼ最大の DPP-4阻害効果が持続、トラフ時の DPP-4阻害率は80%超であった。このレベルの DPP-4活性阻害により最大の血糖降下作用が得られることが1日1回投与の DPP-4阻害

C Confidential

剤でこれまでに示されている[資料5.4: 19] [資料5.4: 20]。活性インクレチン濃度を増加させるDPP-4阻害剤は、患者で血糖を降下させるための治療方法として既に臨床現場で実用化され、その効果が認められている。非日本人健康被験者及び肥満2型糖尿病患者に MK-3102 10～100 mg を週1回投与した際の食後の加重平均活性型 Glucagon-like peptide-1（GLP-1）濃度は、プラセボと比べ1.7～2.6倍上昇した[資料5.3.3.1.3: P002] [資料5.3.3.3.2: P004]。さらに、患者での食事負荷試験で、MK-3102 25 mg を週1回投与した際の食後2時間血糖値低下量は、投与12週及び24週間後でそれぞれ、44.9 mg/dL 及び36.9 mg/dL（プラセボ補正）であり[資料5.3.5.1.1: P006-00] [資料5.3.5.1.3: P020]、HbA1c 値の臨床的に意味のある低下と関連していた[2.7.3 項]。

血漿中薬物濃度－DPP-4活性阻害関係

第Ⅱ相試験で、患者に MK-3102 25 mg を投与した際の第12週のトラフ時の DPP-4阻害率は、日本人と非日本人でそれぞれ82.6 %及び80.2 %と類似していた[資料5.3.5.1.1: P006-00]。また、日本人及び非日本人健康被験者の DPP-4活性の80%阻害濃度（IC_{80}値）は、それぞれ約11.4 nM 及び10.0 nM であり[2.7.2.3.1.1 項]、これらの結果は、日本人及び非日本人の健康被験者及び患者の母集団 PK-PD 解析の結果と一貫していた。血漿中薬物濃度－DPP-4活性阻害の関係が一貫していることから、非日本人の薬力学の結果を日本人に適用可能であることが示された。

内因性要因及び特別な集団

内因性要因が MK-3102の薬物動態及び薬力学的プロファイルに及ぼす影響について、臨床試験から得られたデータの統合解析により評価した。その結果、糖尿病の罹患の有無、民族（日本人及び非日本人）、年齢、性別及び肝機能障害の内因性要因は、MK-3102の薬物動態（C_{max} 及び AUC）に影響を及ぼさないことが示された。体重は、AUC と逆相関があることが示され、患者の体重増加に伴い、血漿中薬物濃度が減少した。しかし、PPK モデルによるシミュレーションから、体重40～140 kg の日本人及び非日本人の AUC の予測値を、標準的な体重の日本人患者の AUC（中央値）と比較した際、その相対的な変動は、変動許容区間（0.5, 2.0）に含まれていたことから、体重差は、臨床的に意味はないと考えられた[2.7.2.1.4.2 項]。以上のことから、これらの内因性要因のために特に用量の調節は推奨しない。

MK-3102が主に腎排泄により消失することから、腎機能障害者を対象として MK-3102の体内動態を評価した。異なる重症度の腎機能障害者に MK-3102 3 mg を単回投与した際の C_{max} は、腎機能障害によって臨床的に意味のある変動を示さなかった。軽度又は中等度腎機能障害者の AUC は、対照健康被験者と比較して臨床的に意味のある変動を示さなかったが、重度腎機能障害者（eGFR が30 mL/min/1.73 m^2未満）及び血液透析を必要とする ESRD 被験者の AUC は、対照健康被験者の AUC と比較して、それぞれ約1.6倍及び約2倍高かった。透析前及び後で MK-3102を投与した際の血液透析による除去はいずれもわずかであったことから、透析のタイミングにかかわらず ESRD 患者に MK-3102の投与が可能であることが示唆された。

PPK 解析により、腎機能（eGFR による分類）は、MK-3102の CL/F の重要な予測因子であることが確認された[2.7.2.2.7.1 項]。上記の結果が臨床推奨用量の25 mg 投与時にも当てはまるこ

C Confidential

とを示すため、PPK モデルを用い、腎機能障害患者に MK-3102 25 mg を投与した際の AUC を予測した。その結果、軽度及び中等度腎機能障害患者の定常状態時の AUC は、正常腎機能者と比べてそれぞれ平均1.11倍及び1.32倍高いと予測されたため、軽度及び中等度腎機能障害患者に対しては、用量の調節は不要と考えた。一方、重度腎機能障害患者及び ESRD 患者の AUC は、正常腎機能者と比べて平均1.76倍及び2.58倍高いと予測された[2.7.2.3.2.3 項]。25%超の重度腎機能障害患者及び大部分の ESRD 患者の AUC が、変動許容区間の上限である2倍を超えると予測されたため、これらの患者では、用量の50%減量（すなわち、12.5 mg 週1回投与）を推奨すべきと考えた。また、PPK モデルによるシミュレーションの結果から、重度腎機能障害患者又は ESRD 患者への12.5 mg 週1回投与時の AUC は、正常腎機能患者への25 mg 投与時と同程度と考えられ、用量の調節は適切であると考えられた。

外因性要因：薬物相互作用

MK-3102が薬物相互作用の影響を受けたり、影響を及ぼしたりする可能性は低いと考えられる。In vitro 試験で、MK-3102はチトクロム P450（CYP）酵素[2.7.2.1.2.4 項]、第Ⅱ相代謝酵素[2.7.2.1.2.4 項]及び主なトランスポーター[2.7.2.1.2.2 項]を阻害せず、代謝酵素及びトランスポーターの50%阻害濃度（IC_{50}値）はいずれも50 μM 超（臨床での定常状態時の曝露の80倍超）であった。また、CYP 酵素を誘導しなかった[2.7.2.1.2.4 項]。MK-3102は主に腎排泄を介して消失し、腎又は肝トランスポーターの基質ではなかった[2.7.2.1.2.2 項]。しかし、MK-3102と併用投与されることが多いと考えられる数種の薬剤で、in vivo 薬物相互作用試験を実施した。

健康被験者に MK-3102と併用投与した際、MK-3102はメトホルミン[資料5.3.3.4.2: P030] [資料5.3.3.4.5: P038]、アトルバスタチン[資料5.3.3.4.4: P035]及びグリメピリド[資料5.3.3.4.3: P034]の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。さらに、健康女性被験者に一相性混合型経口避妊薬と併用投与した際、MK-3102はエストロゲン（エチニルエストラジオール、以下 EE）及びプロゲスチン（レボノルゲストレル、以下 LNG）の薬物動態に対して、臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった[資料5.3.3.4.1: P017]。また、併用薬が MK-3102の薬物動態に及ぼす影響についても評価した結果、メトホルミンは、MK-3102の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった[資料5.3.3.4.2: P030]。さらに、第Ⅰ、Ⅱ及びⅢ相試験データに基づく PPK 解析の結果から、MK-3102の CL/F に対する他の経口血糖降下剤（ビグアナイド系薬剤、スルホニルウレア剤、チアゾリジン系薬剤、α-グルコシダーゼ阻害剤、速効型インスリン分泌促進剤）による臨床的に意味のある影響は確認されなかった。

総じて、臨床試験での MK-3102の薬物相互作用の評価結果により、臨床的に意味のある薬物相互作用の可能性は低いという、in vitro 試験に基づく予測が支持された。以上より、MK-3102又は併用薬のいずれにも用量の調節は必要ないと考えた。

2.7.2.1.2　In vitro ヒト生体試料を用いた試験の概観

血漿蛋白結合、血液／血漿中濃度比、MK-3102消失の代謝酵素及びトランスポーターの役割を検討するために、MK-3102のヒト生体試料を用いた in vitro 試験を実施した。その結果、

C Confidential

MK-3102は、in vitro 試験で評価したトランスポーター並びに代謝酵素に対する基質、阻害剤及び誘導剤とならないことが示された。ヒトでの MK-3102の in vitro 及び in vivo の動態プロファイルは、[2.6.4 項]に詳細に記載し、非臨床試験の動物種を用いたデータと比較した。非臨床薬物動態試験のデータの一覧は、非臨床薬物動態試験の概要表[2.6.5 項]に示した。

2.7.2.1.2.1　血漿蛋白結合及び血液／血漿濃度比

平衡透析法を用いて[^{3}H]-MK-3102のヒト血漿蛋白に対する可逆的結合について検討した[2.6.4 項]。MK-3102は、血漿蛋白との結合率は高くはなく、ヒト血漿蛋白との飽和結合を示し、非結合率は1 nM では約25%、1,000 nM では約76%であった。血漿蛋白結合の濃度依存性は10 nM 未満の薬物濃度で顕著であり、5 mg 未満の用量でヒト薬物動態の見かけの用量比例性がみられないことと一貫している。用量が10 mg を超え、血漿中薬物濃度が50 nM を超えると、血漿中薬物の非結合型分率は一定に近づき、10～100 mg で認められたヒト薬物動態の用量比例性と合致する。血漿蛋白結合の飽和性の結合を示すコンパートメントを組み込んだ PPK モデルによって、MK-3102の薬物濃度推移が表現された。この PPK モデルによって、臨床開発プログラムを通して検討したすべての用量での薬物動態を評価した。MK-3102の血漿蛋白結合率は、腎及び肝機能障害の重症度によって変化しなかった[資料5.3.3.3.3: P009] [資料5.3.3.3.4: P031]。

さらに、DPP-4ノックアウトマウスの血漿を用いた試験で、ヒト遺伝子組換え DPP-4を添加しない場合には、MK-3102の飽和性の血漿蛋白結合はみられず、一方、DPP-4を添加した場合には、飽和性の血漿蛋白結合がみられたことから、血漿蛋白結合の飽和は血漿中 DPP-4への結合の飽和によることが示唆された。

平衡状態でのヒト血液／血漿中薬物濃度比は0.9であり、MK-3102の血球移行が示唆された。

2.7.2.1.2.2　In vitro ヒトトランスポーター試験

MK-3102は Caco-2細胞及び LLC-PK1細胞では高い膜透過性を示し、見かけの透過係数（P_{app}）は、両細胞で約26 × 10^{-6} cm/s であった[3.2.P.2.1 項]。

MK-3102は主に腎臓から排泄される。非結合型 MK-3102の腎クリアランスが eGFR より小さいことから、再吸収が示唆される。MK-3102の高い膜透過性を考慮すると、腎臓での MK-3102の再吸収は受動的透過による可能性が高い。

ヒト MDR1遺伝子を導入した LLC-PK1細胞での双方向の（B-A／A-B）の輸送比が1.0～1.2であったことから、MK-3102はヒト P 糖蛋白（P-gp）の基質ではないことが示された[2.6.4.4 項]。また、ヒト有機アニオントランスポーター1及び3（hOAT1及び hOAT3）、又はヒト有機カチオントランスポーター1及び2（hOCT1及び hOCT2）を発現する細胞への MK-3102の能動的な取込みは認められなかったことから、MK-3102はこれらの取込みトランスポーターの基質でもないことが示された。したがって、これらのトランスポーターの阻害剤と併用投与する場合、MK-3102が薬物相互作用の影響を受ける可能性は低いと考えられる。

P-gp、ヒト乳癌耐性蛋白（BCRP）、有機アニオン輸送ポリペプチド1B1及び1B3（OATP1B1及び OATP1B3）、hOAT1、hOAT3、hOCT1、hOCT2並びにヒト Multidrug and toxin extrusion 1（MATE1）

C Confidential

を含むヒトトランスポーターに対する MK-3102の阻害の可能性を評価した[2.6.4.7 項]。いずれの IC_{50}値も50 μM を超えることから、MK-3102はこれらのトランスポーターに対する阻害剤ではないことが示された。したがって、MK-3102は、これらトランスポーターの基質と併用投与した際に基質薬物の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼすとは考えられない。

2.7.2.1.2.3　In vitro 代謝

MK-3102を還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）存在下でヒト肝細胞又は肝ミクロソームとともにインキュベートした際、MK-3102の代謝はほとんど認められなかった[2.6.4.5 項]。これは、ヒトでほとんど代謝されなかった結果とも一貫していた。さらに、MK-3102を様々な発現系 CYP 分子種（CYP3A4、2D6、2C8、2C9、2C19、1A2、2A6、2B6及び2E1）とともにインキュベートした際にも代謝反応は認められなかった。

2.7.2.1.2.4　ヒト酵素の in vitro 阻害及び誘導

MK-3102の CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4に対する MK-3102の阻害能を評価したところ、最高濃度100 μM まで、いずれの CYP の活性にも著しい阻害を示さなかった（IC_{50}値：100 μM 超）[2.6.4.7 項]。MK-3102は CYP3A4の時間依存的阻害剤ではなく、CYP3A4、2B6及び1A2の誘導剤ではないことが示された。さらに、MK-3102は UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1及び硫酸転移酵素（SULT）1E1の阻害剤でもないことが示された（IC_{50}値：100 μM 超）。以上の in vitro データより、MK-3102が、これらの代謝酵素の阻害又は誘導による臨床的に意味のある薬物相互作用を起こす可能性は低いことが示唆された。

2.7.2.1.3　薬物動態／薬力学モデルの概観

MK-3102の開発プログラムで得られた薬物動態、薬力学（DPP-4活性阻害）及び有効性（HbA1c値）データの解釈に対する理解を深めるため、統合モデル解析を実施し、[図2.7.2: 1]にモデルの概要を示した。なお、これらのモデルを用いて、以下の検討を行った。

1) シミュレーションによる MK-3102の薬物動態及び薬力学に及ぼす内因性及び外因性要因の影響の評価
2) 臨床推奨用量の妥当性を示す用量－反応関係及び変動許容区間の評価
3) 服薬予定曜日に服薬し忘れた患者への服薬方法を支持する情報の取得

解析法の詳細は[2.7.2.2.7項]に要約する。

血漿中及び組織中 DPP-4に対する結合の飽和性を示すコンパートメントを含む PPK モデルにより、血漿中薬物濃度推移を述べた。また、モデル構築の際には MK-3102の薬物動態でみられる変動の要因となる共変量を探索し、臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性のある内因性及び外因性要因を評価した。重度腎機能障害患者及び ESRD 患者では、腎機能障害が CL/F を低下させ、用量の調節が必要となる内因性要因として認められた。体重は、クリアランス及び分布容積両方の変動に関連する内因性要因として特定されたが、臨床的に意味のある変動ではないと考えられた[2.7.2.2.7.1 項]。また、PPK 解析により、食事の有無及び製剤の変更は、投与直後

C Confidential

の吸収速度に関連する外因性要因として特定された。食事により吸収が遅延し、製剤の変更により投与後の吸収時間がわずかに変動したが、C_{max}及びAUCに対する影響はなかったことから、食事及び製剤の変更のいずれも、臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

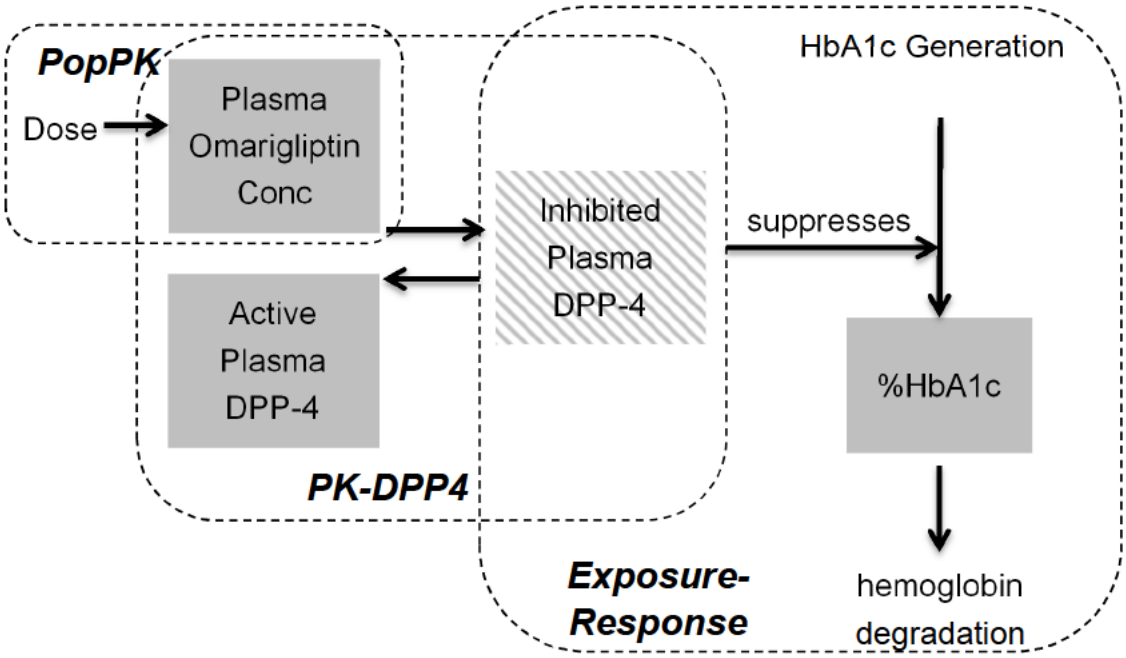


図 2.7.2: 1　　統合モデリング&シミュレーションの概略図

続いて、このPPKモデルとDPP-4活性を表現するPK-PDモデルをリンクさせた。すなわち、開発プログラムの中で標準的分析方法（吸光光度法）により測定したDPP-4活性の実測値と血漿中薬物濃度を、最大薬理効果（E_{max}）モデルを用いたPK-PDモデルによりリンクさせた[2.7.1.1.4.3 項]。さらに本モデルによるシミュレーションにより、ベースラインからのDPP-4阻害率を予測した。その結果、民族（日本人及び非日本人）、糖尿病の罹患の有無及び性別は、DPP-4活性のベースライン値にわずかに影響を及ぼすと考えられた。また、非日本人のDPP-4活性のIC_{50}値は約3.2 nMと、日本人（約4.1 nM）と比較してわずかに低かったが、これらの内因性要因のいずれも臨床的に意味はないと考えられた。

最後に、モデルで予測されたDPP-4阻害率を第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験2試験で得られたHbA1cの実測値とリンクさせた。DPP-4阻害率の増加に伴い、HbA1c生成速度が低下する間接反応モデルでHbA1c値の時間推移を記述した。HbA1cのベースライン値及び前治療薬（血糖降下剤）は、HbA1c値の変化量に対する臨床的に意味のある共変量として選択された。

Confidential

2.7.2.1.4　MK-3102の薬物動態及び薬力学の用量－反応関係並びに臨床的に意味のある変動を判断するための変動許容区間の概括

2.7.2.1.4.1　曝露量－反応関係及び臨床推奨用量

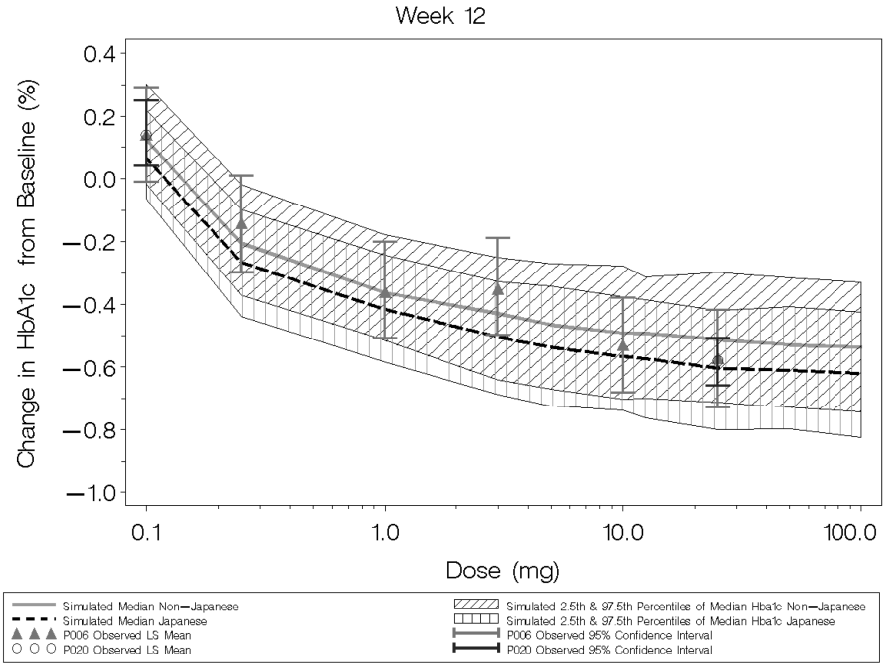
個々の試験成績[2.7.3 項]及び利用可能な全試験の統合データを用いた母集団 PK-PD／有効性モデルによるシミュレーションから、本邦での推奨用法・用量として25 mg 週1回投与が適切であることが示された。

第Ⅱ相試験[資料5.3.5.1.1: P006-00]の用量は、血漿中薬物濃度－DPP-4活性阻害モデル及び血糖降下作用（すなわち、HbA1c 値低下）に関するダイナミックレンジに従って設定し、第Ⅲ相試験の臨床用量設定に必要なデータを得た。その結果、全集団の HbA1c 値、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値を含む血糖コントロール項目で25 mg 投与により最大の効果が得られた[2.7.6.2 項]。また、プラセボと比べて安全性に差はなかった[2.7.4 項]。P006-00試験のトラフ時の DPP-4 阻害率は、低用量と比較して25 mg で最も高く、日本人と非日本人で同程度であった[2.7.3 項]。本試験集団の18.5%は日本人患者であり、日本人集団の HbA1c 値（有効性の主要な指標）と用量又は曝露量との関係を正確に定量化するには、そのばらつきを考慮すると、症例数が不十分であった。しかし、「国際共同治験に関する基本的考え方」（平成19年9月28日付、薬食審査発第0928010号）[資料5.4: 14]（平成24年9月5日付、事務連絡）[資料5.4: 15]に照らし、日本人と非日本人で MK-3102の有効性に一貫性が示唆された[2.7.3.4.1.1 項]。

日本人患者を対象とした第Ⅲ相単剤投与試験で、MK-3102 25 mg 週1回投与の有効性は、シタグリプチン50 mg の1日1回投与に非劣性であることが示され、25 mg を臨床推奨用量とすることが適切であることが示された[資料5.3.5.1.3: P020]。

用量－反応関係を検討するため、PPK、血漿中薬物濃度に対する DPP-4活性阻害、及び HbA1c 値に対する DPP-4活性阻害を統合した PK-PD／有効性モデルを構築し、日本人及び全集団の曝露量－反応関係をシミュレートした。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の患者の薬物動態、DPP-4阻害率及び HbA1c 値の変化量を推定するために特定された被験者背景因子（体重、eGFR に基づく腎機能、HbA1c のベースライン値、民族、性別、糖尿病の罹患の有無及び糖尿病の前治療薬）を用い、0.25～100 mg の用量範囲で各用量115例の患者に投与した場合のシミュレーションを500回実施し、中央値及び95%予測区間を要約した結果並びに第Ⅱ相[資料5.3.5.1.1: P006-00]及び第Ⅲ相試験[資料5.3.5.1.3: P020]でみられたデータを[図2.7.2: 2]に示す。本シミュレーション結果により、非日本人及び日本人集団で25 mg 週1回投与12週間後にほぼ最大の血糖コントロール（HbA1c 値低下）を達成することが示され、25 mg を超える用量では患者にとってさらなる治療上のベネフィットはほとんどないことが示唆された。また、日本人患者の用量－反応関係は非日本人患者と比べ臨床的に意味のある差はないことが示され、このことからも、本邦での推奨用法・用量として25 mg 週1回投与が支持された。

C Confidential

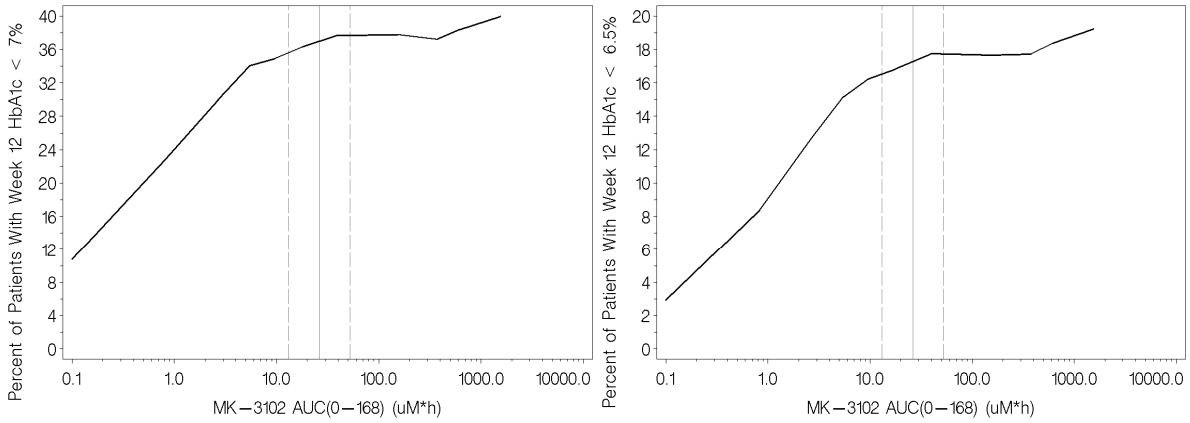


注意：対数尺度では、プラセボの用量は0.1 mg に置き換えた。

図 2.7.2: 2　　日本人及び非日本人患者に MK-3102 を投与した場合の用量に対する HbA1c 値の変化量の実測値（P006-00 及び P020）及びそのシミュレーション

用量－反応関係から HbA1c 値（中央値）の変化量を評価し、さらに別のシミュレーションから、HbA1c 値が7.0%未満及び6.5%未満を達成する可能性が最大となる血漿中 AUC を予測した[図2.7.2: 3]。その結果、MK-3102 25 mg 投与12週間後に全集団でほぼ最大の血糖降下作用が得られ、トラフ時の DPP-4阻害率は80%を超えると予測された。このときの日本人患者の定常状態時の AUC の予測値は、約26 μM·hr であった。患者の約36%及び17%が目標 HbA1c 値7.0%未満及び6.5%未満を達成すると予測された。これらのシミュレーション結果は、MK-3102 0.25～25 mg を投与した際に、患者の17.3～33.6%が HbA1c 値7.0%未満を、5.5～13.6%が HbA1c 値6.5%未満を達成した P006-00試験結果と一貫していた[2.7.3.3.2.1.4項]。以上、日本人患者に MK-3102 25 mg を投与した際の AUC 及び DPP-4活性阻害プロファイルから[2.7.2.3.1.1 項]、25 mg 投与で最大の HbA1c 値低下作用が得られることが支持された。

C Confidential



日本人患者に MK-3102 25 mg を投与した際の定常状態時の $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ の予測値：26 μM·hr

図 2.7.2: 3　　MK-3102 25 mg 投与 12 週間後の血漿中 $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ に対する非日本人及び日本人患者全体で HbA1c 値の目標値 7.0%（左図）及び 6.5%（右図）を達成する割合のシミュレーション

<u>服薬し忘れた場合に推奨される投与方法</u>

MK-3102を服薬し忘れた場合の推奨される投与方法の検討にも、PPK モデルを用いた。その結果、次の服薬予定日の前日までに服薬することを推奨可能であることが示唆された。詳細は[2.7.2.3.4.2 項]に示す。

2.7.2.1.4.2　変動許容区間の根拠

内因性及び外因性要因が薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を評価するため、変動許容区間（0.5, 2.0）を臨床データの統合評価により設定した。この変動許容区間は、MK-3102 25 mg を投与した際の安全性及び有効性に関する臨床的に許容可能な AUC の相対的な変動範囲を示す。この区間内に AUC が含まれた場合、その内因性及び外因性要因の影響は、臨床的に意味のある変動ではないと考えられ、用量調節の必要はないと考えた。MK-3102の薬物動態に対する内因性及び外因性要因の影響を評価するための主要な薬物動態パラメータとして AUC を選択した。AUC は、血漿中の蓄積総薬物濃度を要約する総合的なパラメータであり、週1回投与では最も重要なパラメータであると考えられる。MK-3102は、投与間隔である1週間にわたって DPP-4活性を阻害することで有効性を示すため、有効性との関連性を示す主要な薬物動態パラメータとして AUC が適切である。DPP-4阻害率は、約100 nM 以上の血漿中薬物濃度ではプラトーに到達し[図 2.7.2: 8]、これは日本人患者に MK-3102 25 mg を投与した際の C_{max} の約1/6倍（609 nM）あったことから[図2.7.2: 19]、C_{max} は DPP-4活性阻害の程度にほとんど影響しないと考えられる。なお、

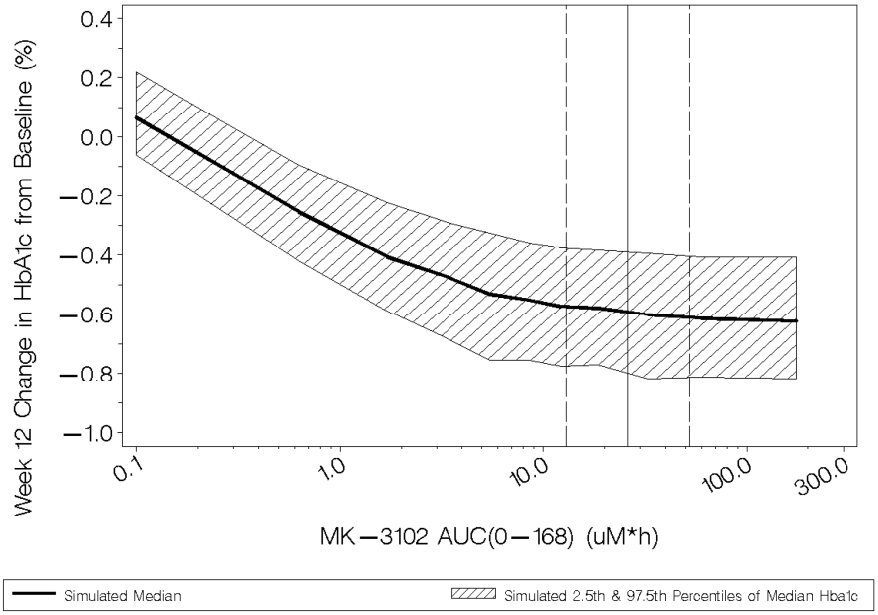
臨床薬理試験で投与した400 mg までの用量で、MK-3102 25 mg を投与した際の C_{max} を大幅に超える血漿中薬物濃度であっても安全性に関する懸念はみられなかった[2.7.2.2.2.1 項]。

下限値は、主に曝露量－反応関係のモデルによるシミュレーション[図2.7.2: 4]から設定した。患者に MK-3102 25 mg を投与した場合のシミュレーション結果から、血漿中 AUC が50%減少すると、有効性（HbA1c 値低下効果）がわずかに低下すると予測された。これは、10 mg（臨床推奨用量の約0.4倍の AUC に相当）投与でプラセボと比べある程度の有効性を示し、25 mg 週1回投与でわずかではあるがすべての有効性パラメータでさらなる改善を示した第Ⅱ相試験の結果と一貫していた[2.7.3 項]。したがって、これらの知見をまとめると、AUC の変動許容区間の下限値0.5倍での血糖降下作用はわずかに減弱するものの、ある程度の血糖コントロールは期待できると考えられた。

上限値は、臨床試験で評価した MK-3102の安全性プロファイル及び AUC を統合して設定した。DPP-4阻害剤は概して良好な忍容性を示す薬物クラスである。これまでに、MK-3102は安全かつ良好な忍容性を示しており、開発プログラムを通して用量に依存する安全性の懸念は認められていない。PPK モデルによるシミュレーションの結果、日本人患者に MK-3102 25 mg を投与した際の定常状態時の $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ の予測値（中央値）は26 μM·hr であった。日本人健康被験者での100 mg までの単回投与（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$：94.6 μM·hr）及び50 mg までの週1回3週間投与（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$：41.6 μM·hr）で、安全性及び良好な忍容性が示された。さらに、非日本人健康被験者での400 mg までの単回投与（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$：323 μM·hr）及び100 mg までの週1回3週間投与（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$：87.8 μM·hr）で、安全性及び良好な忍容性が示された。また、非日本人肥満健康被験者及び肥満2型糖尿病患者に50 mg を週1回4週間投与した際（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$：38.2 μM·hr）、安全性及び良好な忍容性が示された。以上より、短い投与期間ではあるものの十分な血漿中曝露量の評価から、曝露量と安全性に相関は認められなかった。一方、長期間の投与については、第Ⅱ相試験の最高用量は25 mg であり、第Ⅲ相試験の用量は25 mg のみであったため、25 mg より高用量の長期間投与経験は限られている。以上のこれまでに得られているデータ、また日本人及び非日本人の薬物動態の類似性が示されていることに基づき、血漿中 $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ についての臨床的に意味のある変動許容区間の上限値を2倍と設定した。

この変動許容区間（0.5, 2.0）を各試験及び PPK モデルによるシミュレーション結果に適用して、内因性及び外因性要因の影響を評価した。

C Confidential



The solid and dashed lines represent the median and bounds of 0.5 and 2 fold
in AUC for a typical Japanese patient at 25 mg, respectively.
Placebo patients are included at an AUC of 0.1 uM*h.

図 2.7.2: 4　　日本人患者に MK-3102 25 mg 投与した場合の $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ の範囲に対する HbA1c 値の変化量のシミュレーション

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　日本人健康被験者を対象とした薬物動態及び忍容性試験

2.7.2.2.1.1　日本人健康被験者を対象とした用量漸増単回及び反復投与試験（P005）

本試験は、日本人健康男性を対象とした MK-3102の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2パート、単回及び反復投与試験である。日本で生まれた日本人被験者を優先的に組み入れたが、被験者の血縁関係のある両親及び祖父母が全員日本で生まれた者であることを必須とした。パート1では、2つのパネルに被験者各8例を組み入れ、投与期ごとに無作為割付を行い、6例に MK-3102 5、10（空腹時及び標準的和食摂取後）、25、50又は100 mg、2例にプラセボを投与期ごとに単回投与した。パート2では、4つの連続パネルに被験者各8例を組み入れ、6例に MK-3102 1、10、25又は50 mg、2例にプラセボを週1回3週間（合計3回投与）反復経口投与した。いずれも第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセルを投与した。

結果及び結論

安全性：

日本人健康男性に MK-3102を100 mg まで単回投与した際及び50 mg まで週1回3週間反復投与

C Confidential

した際の忍容性は、概して良好であった。

薬物動態：

単回及び反復投与後、MK-3102は速やかに吸収され、最高血中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は0.5～4.0時間であった。MK-3102の血漿中濃度推移は二相性の消失を示し、消失相の大半はα相半減期で約33～50時間（実測値）、β相半減期は約140時間であった。5～100 mg単回投与時の投与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（$AUC_{0-\infty}$）、$AUC_{0-168\ hr}$及びC_{max}は用量比例性を示した。1～50 mgを反復投与した際のC_{max}は用量比例性を示したが、$AUC_{0-168\ hr}$は用量比をわずかに下回って増加した。標準的和食摂取後、MK-3102（第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル）を単回投与した際、MK-3102の薬物動態に臨床的に意味のある変化は認められず、$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}の幾何平均比（食後／空腹時）はそれぞれ、1.03（0.96, 1.11）及び0.75（0.65, 0.86）であった。

いずれの投与量でも$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max}及びC_{trough}の蓄積はわずかであった。実測値（幾何平均値）に基づいて算出した累積係数（第3週／第1週）は、$AUC_{0-168\ hr}$で1.03～1.35、C_{max}で0.87～1.36、C_{trough}で0.97～1.24であった。いずれの用量もすべての被験者が1回目の投与後に定常状態に達したことから、第3週（第15日）の薬物動態パラメータは、定常状態時の値であることが示唆された。MK-3102 50 mgを週1回反復投与した際、MK-3102の投与量の約74%が未変化体として尿中に排泄され、腎クリアランスは2.28 L/hrであった。日本人に5～100 mgを単回投与した際のC_{max}は、001試験の非日本人と比べ1.42～1.77倍高かったが、C_{max}以外の単回投与及びすべての反復投与時の薬物動態パラメータは日本人及び非日本人で同程度であった[資料5.3.3.1.2: P001] [資料5.3.3.1.3: P002]。

薬力学：

MK-3102 5～100 mgを単回投与した際の投与168時間後のベースラインからの平均DPP-4阻害率は73.90%～94.01%で、有意であった。血漿中薬物濃度とDPP-4阻害率のPK-PD関係は、非日本人と類似しており、DPP-4阻害能を表現するE_{max}モデルにより算出したIC_{80}は約11.4 nMであった。MK-3102　1～50 mg　を週1回反復投与した際の第1日及び第15日の投与168時間後の平均DPP-4阻害率は、それぞれ42.91%～89.63%及び51.33%～90.23%であった。

探索的解析により、MK-3102 5～100 mgを単回投与した際のFridericia法で補正したQT間隔（QTcF）に有意な影響は認められなかった。

2.7.2.2.2　非日本人健康被験者を対象とした薬物動態及び忍容性を検討する試験

2.7.2.2.2.1　健康被験者を対象とした用量漸増単回投与試験（P001）

本試験は、非日本人健康成人男性を対象としたMK-3102の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、複数投与期、交互パネル、用量漸増単回投与試験である。2つのパネルに被験者各8例を無作為に組み入れ、6例にMK-3102 0.5、1.5、5、12.5、25、50、100、200又は400 mg、2例にプラセボを液剤として投与期ごとに投与した。さら

C Confidential

に別のパネルに被験者8例を組み入れ、空腹時又は高脂肪食摂取後に、MK-3102 10 mg（6例）又はプラセボ（2例）をカプセル（第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル）で単回経口投与した。

結果及び結論

安全性：

非日本人健康成人男性に MK-3102を400 mg まで単回経口投与した際の忍容性は、概して良好であった。

薬物動態：

MK-3102は速やかに吸収され、T_{max} の中央値は約1時間であった。MK-3102の血漿中濃度推移は二相性の消失を示し、消失相の大半は α 相半減期で40～50時間、β 相半減期は93～120時間であった。低用量では消失相の大半は β 相半減期で消失した。0.5～400 mg の用量範囲で、$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ は用量比例性を示したが、$AUC_{0\text{-}\infty}$は用量比をわずかに下回って増加し、C_{max} は用量比をわずかに上回って増加した。液剤の用量比例性の解析による $AUC_{0\text{-}168\ hr}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の推定値と、第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル10 mg でみられた値は、いずれも同程度であった。高脂肪食摂取後に第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセルを用いて MK-3102 10 mg を投与した際の薬物動態に臨床的に意味のある影響はなく、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（食後／空腹時）及び90%信頼区間は、それぞれ1.02（1.00, 1.05）及び0.95（0.81, 1.11）であった。MK-3102単回投与48時間後までの採尿期間に投与量の22.8%～59.9%が尿中に未変化体として排泄され、腎クリアランスは1.56～2.72 L/hr であった。

薬力学：

MK-3102 0.5～400 mg を投与した際の投与168時間後の平均 DPP-4阻害率は、32.22%～96.67%であった。阻害能を表現する E_{max} モデルを用いて血漿中薬物濃度と DPP-4阻害率の PK-PD 関係を検討したところ、IC_{80}は約10.0 nM であった。

MK-3102が QTc 間隔に及ぼす影響を探索的に解析したところ、MK-3102 0.5～400 mg の単回投与は、QTcF に有意な影響を及ぼさないことが示された。

2.7.2.2.2.2　健康被験者を対象とした用量漸増反復投与試験（P002）

本試験は、非日本人健康成人男性を対象とした MK-3102の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、連続パネル、用量漸増反復投与試験である。4つのパネルに被験者各8例を無作為に組み入れ、6例に MK-3102 10、25、50又は100 mg を、2例にプラセボを週1回3週間投与した。いずれも第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセルを投与した。

結果及び結論

安全性：

非日本人健康成人男性に MK-3102を100 mg まで週1回3週間反復投与した際の忍容性は、概し

C Confidential

て良好であった。

薬物動態：

MK-3102は速やかに吸収され、T_{max}の中央値は、0.77～4.00時間であった。MK-3102の血漿中濃度推移は二相性の消失を示し、消失相の大半はα相半減期で42～48時間、β相半減期は83時間を超えたが、10～100 mgの用量範囲では、β相半減期による消失はほとんどみられなかった。反復投与時の蓄積はわずかで、各用量の実測値（幾何平均値）に基づいて算出した累積係数（第3週／第1週）は、$AUC_{0\text{-}168\ hr}$で1.00～1.19、C_{max}で0.93～1.09、C_{trough}で0.91～1.36であった。各用量群の被験者の80%以上が2回目の投与後に定常状態に達したことから、第3週（第15日）の薬物動態パラメータは定常状態時の曝露の値であることが示唆された。すべての用量で$AUC_{0\text{-}168\ hr}$及びC_{max}は用量比例性を示した。定常状態にある第15日の投与168時間後の検体採取時点で、MK-3102は投与量の57.5%～73.6%が未変化体として尿中に排泄され、腎クリアランスは1.64～2.07 L/hrであった。

薬力学：

MK-3102 10～100 mgを投与した際、第1日及び第15日の投与168時間後の平均DPP-4阻害率は、それぞれ、79.81%～93.36%及び83.49%～94.06%であった。また、MK-3102投与群では、DPP-4阻害剤の作用機序である食後の血漿中活性型GLP-1濃度上昇（プラセボと比較）がみられた。血漿中活性型GLP-1濃度の加重平均増加（WAA）の幾何平均比（MK-3102／プラセボ）は、第15日の初回（投与4時間後）及び2回目（投与10時間後）の食事摂取後で、それぞれ1.67～2.06及び2.05～2.57であった。

2.7.2.2.2.3　MK-3102のマスバランス試験（P007）

本試験は、非日本人健康成人男性6例を対象とした[^{14}C]-MK-3102の吸収、代謝及び排泄を評価する非盲検、単回投与試験である。[^{14}C]-MK-3102は、経口液剤として投与した。

結果及び結論

[^{14}C]-MK-3102 25 mg（約2.5 μCi）［実際の投与量は平均27.4 mg（2.3 μCi）］を投与した際の総放射能排泄率及び95%信頼区間は、投与量の77.8%（71.7, 83.9）であり、尿中及び糞中の排泄率及び95%信頼区間はそれぞれ、74.4%（68.2, 80.6）及び3.36%（2.92, 3.81）であった。AUCの値から、血漿中総放射能の約93%はMK-3102の未変化体由来であることが示され、未変化体が血漿中の主要化合物であることが示唆された。MK-3102のAUC及びC_{max}は、これまでに実施した試験結果と一貫していた。MK-3102 25 mgを単回投与した際のV_z/Fは約591 L、見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）は約130時間であった。

血漿中に主な代謝物は認められず、MK-3102が主要化合物であった。尿中でも主にMK-3102が認められ、排泄された総放射能の89.1%を占めた。いくつかの酸化型代謝物（M1、M3、M5及びM6）[図2.7.2: 17]も認められたが、いずれも尿中放射能の3%未満であった。以上のデータ

C Confidential

から、MK-3102は主に腎排泄により消失し、代謝の寄与はわずかであることが示された。

2.7.2.2.3　内因性要因に関する試験

2.7.2.2.3.1　高齢者、女性及び肥満被験者を対象とした安全性及び薬物動態を評価する単回投与試験（P003）

本試験は、健康高齢男女（各8例）、肥満若年男女（各4例）及び健康若年女性（8例）を対象とした MK-3102の安全性、忍容性、薬物動態を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4パネル、単回投与試験である。第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセルとして MK-3102 10 mg 又はプラセボを空腹時に単回投与した。各パネル6例に MK-3102、2例にプラセボを投与した。健康若年男性に第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセルとして MK-3102 10 mg を空腹時投与した際の薬物動態を評価したP001試験[資料5.3.3.1.2: P001]の結果を対照として比較した。

結果及び結論

安全性：

非日本人の健康高齢者、肥満健康若年者及び健康若年女性に MK-3102 10 mg を単回投与した際の忍容性は、概して良好であった。

薬物動態：

$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比及び90%信頼区間は、健康若年女性／健康若年男性[資料5.3.3.1.2: P001]、健康高齢者／健康若年者、及び肥満健康若年者／健康若年者でそれぞれ0.91（0.73, 1.12）、1.15（0.99, 1.34）及び0.95（0.79, 1.14）であった。このことから、性別、年齢及び体重は MK-3102 の AUC に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。C_{max} については、健康若年女性は健康若年男性と比べて41%高く、高齢女性は高齢男性と比べて40%高かったが、臨床的に意味はないと考えられた。

2.7.2.2.3.2　肥満被験者及び肥満2型糖尿病患者を対象とした反復投与試験（P004）

本試験は、非日本人肥満健康被験者24例（MK-3102 18例、プラセボ6例）及び肥満2型糖尿病患者8例（MK-3102 6例、プラセボ2例）を対象とした MK-3102の安全性、忍容性及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験である。肥満2型糖尿病患者での MK-3102の薬物動態も評価した。各被験者及び患者に、第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセルとして MK-3102 50 mg 又はプラセボを週1回4週間投与した。

結果及び結論

安全性：

肥満健康被験者及び肥満2型糖尿病患者に MK-3102 50 mg を週1回4週間反復投与した際の忍容性は、概して良好であった。

C Confidential

薬物動態：

MK-3102は速やかに吸収され、T_{max}の中央値は2.50（第1日）～1.00時間（第22日）、$t_{1/2}$の幾何平均値は約59時間であった。肥満2型糖尿病患者での MK-3102の $AUC_{0\text{-}168\ hr}$及び $C_{168\ hr}$は、第1～22日で概して同程度で、$AUC_{0\text{-}168\ hr}$及び $C_{168\ hr}$の幾何平均比（第22日／第1日）、すなわち累積係数及び90%信頼区間は、それぞれ1.02（0.94, 1.11）及び1.04（0.90, 1.20）であった。肥満2型糖尿病患者の第22日の C_{max}は、第1日と比べて22%増加した。肥満健康被験者は1回目の投与後に、肥満2型糖尿病患者は、2回目の投与後にすべての被験者及び患者で定常状態に到達した。

薬力学：

MK-3102を肥満健康被験者及び肥満2型糖尿病患者に投与した際のデータを統合すると、第15日の投与168時間後の平均 DPP-4阻害率及び95%信頼区間は、91.92（89.78, 93.61）であった。また、DPP-4阻害剤の作用機序である食後の血漿中活性型 GLP-1濃度の上昇がみられた。第21日の活性型 GLP-1濃度の WAA の幾何平均比（MK-3102／プラセボ）及び90%信頼区間は、1.92（1.55, 2.38）であった。第21日の食後4時間の血漿中グルコース濃度の WAA（ベースラインからの変動）は、プラセボと比べてわずかではあるが有意な減少（12.50 mg/dL）を示した。なお、体重はベースラインと比べて意味のある変動を示さなかった。

2.7.2.2.3.3　腎機能障害者を対象とした薬物動態試験（P009）

本試験は、異なる重症度の非日本人腎機能障害者を対象に、MK-3102を投与した際の薬物動態及び薬力学を、年齢、性別、民族及び体格指数（BMI）をマッチングさせた対照健康被験者と比較して評価する非盲検、2パート、単回投与試験である。また、本試験では尿毒症が MK-3102の血漿蛋白結合率に及ぼす影響も検討した。パート1では、3つのパネルに軽度、中等度又は重度腎機能障害者各6例を組み入れ、別の3つのパネルに各重症度の腎機能障害者にマッチングさせた対照健康被験者を組み入れて、MK-3102 3 mg を単回投与した。パート2は2期で構成され、血液透析を必要とする非日本人 ESRD 被験者6例を対象として、第1期では予定された通常の血液透析実施直後、第2期では予定された通常の血液透析を実施する2時間前に MK-3102 3 mg を単回投与した。対照健康被験者6例には第1期のみ、MK-3102 3 mg を単回経口投与した。いずれも第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセルとして投与した。eGFR に基づく腎機能障害の重症度を[表2.7.2: 2]に要約した。

C Confidential

表 2.7.2: 2　　パート 1 及びパート 2 の eGFR†に基づいた腎機能障害の重症度

パート	n	腎機能障害の重症度	eGFR (mL/min/1.73m^2)
1	6	軽度腎機能障害	≥60 - <80
	6	中等度腎機能障害	≥30 - <60
	6	重度腎機能障害	< 30（透析不要）
	18	対照健康被験者	≥ 80
2	6	ESRD	血液透析が必要
	6	対照健康被験者	≥ 80

† eGFR：推定糸球体ろ過量［Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）計算式に従って算出］[資料5.4: 21]

結果及び結論

安全性：

異なる重症度の腎機能障害者に MK-3102 3 mg を単回投与した際の忍容性は、概して良好であった。

薬物動態：

C_{max} は腎機能障害によって臨床的に意味のある影響を受けなかった。MK-3102の $AUC_{0-\infty}$は腎機能障害の重症度が高いほど増加し、軽度、中等度及び重度腎機能障害者と対照健康被験者を比較したところ、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（腎機能障害者／対照健康被験者）及び90%信頼区間はそれぞれ、0.94（0.80, 1.11）、1.34（1.12, 1.61）及び1.56（1.32, 1.85）であった。ESRD 被験者との比較では、予定された血液透析実施直後及び2時間前に MK-3102を投与した際の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（ESRD 被験者／対照健康被験者）及び90%信頼区間は、それぞれ1.89（1.40, 2.55）及び1.97（1.46, 2.66）であった。ESRD 被験者の透析液を解析したところ、MK-3102の除去率は、血液透析実施直後投与（投与直前に血液透析を完了し、約72時間後に次の透析を開始）した場合に投与量の約5%、血液透析2時間前投与［投与2時間後（T_{max} 付近）に血液透析を開始］した場合は約15%であり、血液透析によって臨床的に意味のある影響を受けないことが示唆された。腎機能障害（尿毒症）は、in vitro で MK-3102の血漿蛋白結合率に影響を及ぼさなかった。

薬力学：

軽度腎機能障害者及び対照健康被験者間の投与168時間後の DPP-4活性阻害は、同程度であった。その他の重症度の腎機能障害者の DPP-4活性阻害は、対照健康被験者と比較して、やや高く（15%未満）、MK-3102の曝露量が高かったことと一貫していた。

2.7.2.2.3.4　肝機能障害者を対象とした薬物動態試験（P031）

本試験は、非日本人中等度肝機能障害者（Child-Pugh スコアで評価）8例に第Ⅲ相試験用カプセルとして MK-3102 25 mg を単回投与した際の薬物動態を、年齢、性別、体重及び腎機能（クレアチニンクリアランス）をマッチングさせた対照健康被験者8例と比較する非盲検試験である。

結果及び結論

安全性：

中等度肝機能障害者に MK-3102 25 mg を単回投与した際の忍容性は、概して良好であった。

薬物動態：

$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（中等度肝機能障害者／対照健康被験者）及び90%信頼区間はそれぞれ、0.94（0.79, 1.11）及び1.03（0.93, 1.15）であった。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値が同程度であったことから、MK-3102の AUC は中等度肝機能障害によって臨床的に意味のある影響を受けないことが示された。

薬力学：

投与168時間後の DPP-4活性を蛍光法及び吸光光度法で測定したところ、対照健康被験者についてのみ、意味のある DPP-4阻害作用が認められ、平均 DPP-4阻害率は各測定法でそれぞれ91.33%及び82.15%であった。

2.7.2.2.4　外因性因子に関する試験—薬物相互作用による他剤への影響及び他剤から受ける影響

2.7.2.2.4.1　メトホルミンとの薬物相互作用試験（1）（P030）

本試験は、非日本人健康被験者12例を対象として、MK-3102及びメトホルミンの併用投与が両薬剤の薬物動態に及ぼす影響を検討する非盲検、2期、投与順固定試験である。第1期はメトホルミン1,000 mg を1日2回11日間投与し、MK-3102 25 mg を週1回第4日及び第11日の朝に併用投与した。第2期は第1日に MK-3102 25 mg を単回投与した。いずれも MK-3102は第Ⅲ相試験用カプセルを投与した。

結果及び結論

メトホルミン単独投与時の曝露を併用投与時と比較したところ、$AUC_{0-12\ hr}$及び C_{max} の幾何平均比（メトホルミン ＋MK-3102／メトホルミン単独）及び90%信頼区間はそれぞれ、1.32（1.05, 1.66）及び1.10（0.88, 1.37）であった。メトホルミン単独投与後、2例の被験者の血漿中メトホルミン濃度－時間プロファイルに、他の被験者と比べて著しく低い値が認められたため、さらに統計的検定を行ったところ、これらのメトホルミン単独投与時の値は外れ値と考えられた。2例の外れ値を除外して感度分析を行った結果、$AUC_{0-12\ hr}$及び C_{max} の幾何平均比（メトホルミン＋MK-3102／メトホルミン単独）及び90%信頼区間はそれぞれ、1.10（1.00, 1.20）及び0.92（0.81, 1.04）であった。外れ値をデータに含めた場合と除外した場合のいずれも、AUC 幾何平均比の90%信頼区間が事前に規定した臨床的有意性の基準（0.50, 2.00）の範囲内に含まれたため、MK-3102の併用投与は、メトホルミン反復投与時の薬物動態に臨床的に意味のある影響を与えないと考えられた。

MK-3102単独投与時の曝露を併用投与時と比較したところ、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比

C Confidential

（MK-3102 ＋ メトホルミン／MK-3102単独）及び90%信頼区間はそれぞれ、0.99（0.93, 1.06）及び0.93（0.89, 0.97）であった。概して、メトホルミン反復投与下で MK-3102単回投与を併用した際の血漿中 MK-3102の薬物動態は、MK-3102単独投与時と同程度であった。

2.7.2.2.5　外因性要因に関する試験—薬物相互作用による他剤への影響

2.7.2.2.5.1　メトホルミンとの薬物相互作用試験（2）（P038）

本試験は、非日本人健康被験者14例を対象として、MK-3102併用投与がメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響を検討する無作為化、非盲検、2期、クロスオーバー試験である。030試験でみられたメトホルミンの曝露の減少が外れ値であることを明確に結論づけることが困難であったため、再度薬物相互作用試験を実施した。被験者を2期にわたり2つの処置（メトホルミン1000 mg 単回投与及び MK-3102　25 mg 単回投与2時間後にメトホルミン1000　mg 単回経口投与）に無作為に組み入れた。各投与期の間に21日の休薬期間を設けた。MK-3102は、第Ⅲ相試験用カプセルを投与した。

結果及び結論

メトホルミン単独投与時の曝露を併用投与時と比較したところ、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（MK-3102+ メトホルミン／メトホルミン単独）及び90%信頼区間はそれぞれ、1.12（1.03, 1.21）及び0.96（0.89, 1.03）であった。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の90%信頼区間が事前に規定した臨床的有意性の基準（0.50, 2.00）の範囲内にあったため、MK-3102の併用投与は、メトホルミン単回投与時の薬物動態に臨床的に意味のある影響を与えないとの結論が得られた。

2.7.2.2.5.2　経口避妊薬との薬物相互作用試験（P017）

本試験は、非日本人健康女性被験者34例を対象として、EE 及び LNG の一相性混合型経口避妊薬（EE／LNG）を単回投与した際の EE 及び LNG の各薬物動態に対する MK-3102反復投与の影響を検討する非盲検、2期、投与順固定試験である。第1期に EE／LNG を単独単回投与し、第2期に MK-3102を週1回3週間投与し、第3週の MK-3102投与2時間後に EE／LNG を単回投与した。第1期の EE／LNG 投与と第2期の MK-3102の初回投与の間には、少なくとも7日間の休薬期間を設けた。いずれの MK-3102も第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセルを投与した。

結果及び結論

血漿中 EE の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（EE／LNG＋MK-3102／EE／LNG 単独）及び90%信頼区間は、それぞれ1.07（1.04, 1.11）及び1.02（0.98, 1.06）であった。血漿中 LNG の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（経口避妊薬 ＋MK-3102／経口避妊薬単独）及び90%信頼区間は、それぞれ1.14（1.08, 1.21）及び1.10（1.03, 1.18）であった。EE 及び LNG の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、90%信頼区間がいずれも事前に規定した臨床的有意性の基準（0.80, 1.25）の範囲内に含まれたため、MK-3102の反復投与併用は、EE 及び LNG 単回投与時の各薬物動態に影響を与えないことが示唆された。

C Confidential

2.7.2.2.5.3　グリメピリドとの薬物相互作用試験（P034）

本試験は、非日本人健康被験者12例を対象とした、グリメピリドの単独単回投与及びMK-3102単回併用投与時のグリメピリドの薬物動態を評価する、非盲検、2期、投与順固定試験である。第1期はグリメピリド1 mgを単独単回投与し、第2期はMK-3102 25 mgを単回投与した約2時間後にグリメピリド1 mg を単回併用投与した。各投与期の間に、少なくとも7日間の休薬期間を設けた。MK-3102は、第Ⅲ相試験用カプセルを投与した。

結果及び結論

グリメピリドの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}の幾何平均比（グリメピリド + MK-3102／グリメピリド単独）及び90%信頼区間はそれぞれ、1.02（0.96, 1.09）及び0.92（0.69, 1.24）であった。グリメピリドの$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の90%信頼区間が事前に規定した臨床的有意性の基準（0.50, 2.00）の範囲内に含まれたため、MK-3102の併用投与は、グリメピリド単回投与時の薬物動態に臨床的に意味のある影響を与えないことが示された。

2.7.2.2.5.4　アトルバスタチンとの薬物相互作用試験（P035）

本試験は、非日本人健康被験者12例を対象とした、アトルバスタチン単回投与時の薬物動態に対するMK-3102単回併用投与の影響を評価する、非盲検、2期、投与順固定試験である。第1期にアトルバスタチン20 mgを単回経口投与し、第2期にはMK-3102 25 mgを単回投与した2時間後にアトルバスタチン20 mg を単回経口投与した。第1期及び第2期のアトルバスタチン投与の間には、7日間の休薬期間を設けた。また、アトルバスタチンの主な代謝物であるオルト位及びパラ位水酸化アトルバスタチンの薬物動態に対するMK-3102の影響も評価した。MK-3102は、第Ⅲ相試験用カプセルを投与した。

結果及び結論

アトルバスタチンの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}の幾何平均比（アトルバスタチン + MK-3102／アトルバスタチン単独）及び90%信頼区間は、それぞれ、1.04（0.96, 1.11）及び0.97（0.76, 1.24）、オルト位水酸化アトルバスタチンの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}の幾何平均比（アトルバスタチン + MK-3102／アトルバスタチン単独）及び90%信頼区間はそれぞれ、1.00（0.95, 1.04）及び0.85（0.72, 1.00）であった。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の90%信頼区間がいずれも事前に規定した臨床的有意性の基準（0.50, 2.00）の範囲内に含まれたため、MK-3102の併用投与は、単回投与時のアトルバスタチン及びその活性代謝物であるオルト位水酸化アトルバスタチンの薬物動態に臨床的に意味のある影響を与えないことが示された。なお、パラ位水酸化アトルバスタチン濃度の大部分が両群で定量限界未満であったため、血漿中薬物動態を評価することができなかった。

Confidential

2.7.2.2.6　薬力学試験及び安全評価試験

2.7.2.2.6.1　QT/QTc 評価試験（P010）

本試験は、非日本人健康被験者60例を対象とした2用量、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照、3期クロスオーバー試験である。被験者を3期にわたり3つの処置［処置A：第1日に MK-3102 25 mg を単回投与、第2日に MK-3102 175 mg（臨床推奨用量を超える用量）単回投与、処置 B：第1日にプラセボ投与、第2日にモキシフロキサシン400 mg 単回投与、処置 C：第1日及び第2日にプラセボ投与］に無作為に組み入れた。分析感度を確認するための実薬対照として、モキシフロキサシンを投与した。ベースラインからの変化量を算出するため、第2日の投与前及び投与後の各測定時点でホルター心電計から ECG データを5回繰り返し記録した。第1日の投与後にも ECG を記録し保存した。いずれも MK-3102は第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセルとして投与した。

結果及び結論

本試験の QT 間隔の変化量測定には、Fridericia 補正法（QTcF）より試験集団固有のべき数で心拍数補正した QT 間隔（QTcP）が適切であると判断し、QTcP を主要な変量とした。第2日に臨床推奨用量を超える用量の MK-3102 175 mg を単回投与した際、ベースラインからの QTcP 変化量（dQTcP）は、プラセボとの真の平均値の差（MK-3102－プラセボ）の90%信頼区間の上限が、すべての投与後測定時点で10 msec 未満となり、QTc 間隔は臨床的に意味のある延長をしないことが示された。dQTcP の最小二乗平均値の差の最大値（MK-3102－プラセボ）は3.66 msec、その90%信頼区間は（1.56, 5.76）であった。QTcF を用いた解析でも同様の結果が得られた。なお、MK-3102 175 mg での曝露量は、MK-3102 25 mg を投与した際の C_{max} の約8倍であった。

モキシフロキサシン及びプラセボを投与した際の dQTcP の最小二乗平均値による差の両側90%信頼区間の下限は、投与10時間後まで5 msec を超えていた。また、最小二乗平均値の差の最大値（モキシフロキサシンープラセボ）及び90%信頼区間は、11.41 msec（9.32, 13.49）で、本試験の分析感度が確認された。

2.7.2.2.7　全試験を通しての PK-PD データ解析方法の要約

以下の2つの補足的な解析により、開発プログラムで得られた MK-3102の臨床薬理データについて総合的に評価した。

1)　臨床薬理試験で得られた薬物動態及び薬力学データの比較
2)　母集団 PK-PD 解析

これらの解析の結果を[2.7.2.3 項]に示す。本項では、母集団 PK-PD データの解析方法について要約する。この解析には PPK モデルに血漿中薬物濃度の実測値を用いた。また、血漿中薬物濃度と DPP-4活性の実測値を、直接反応モデルによる PK-PD モデルによって表現した。さらに、DPP-4活性阻害が HbA1c 値に及ぼす影響を間接反応モデルによって表現した。これらのモデルの概要を[図2.7.2: 1]に示す。

C Confidential

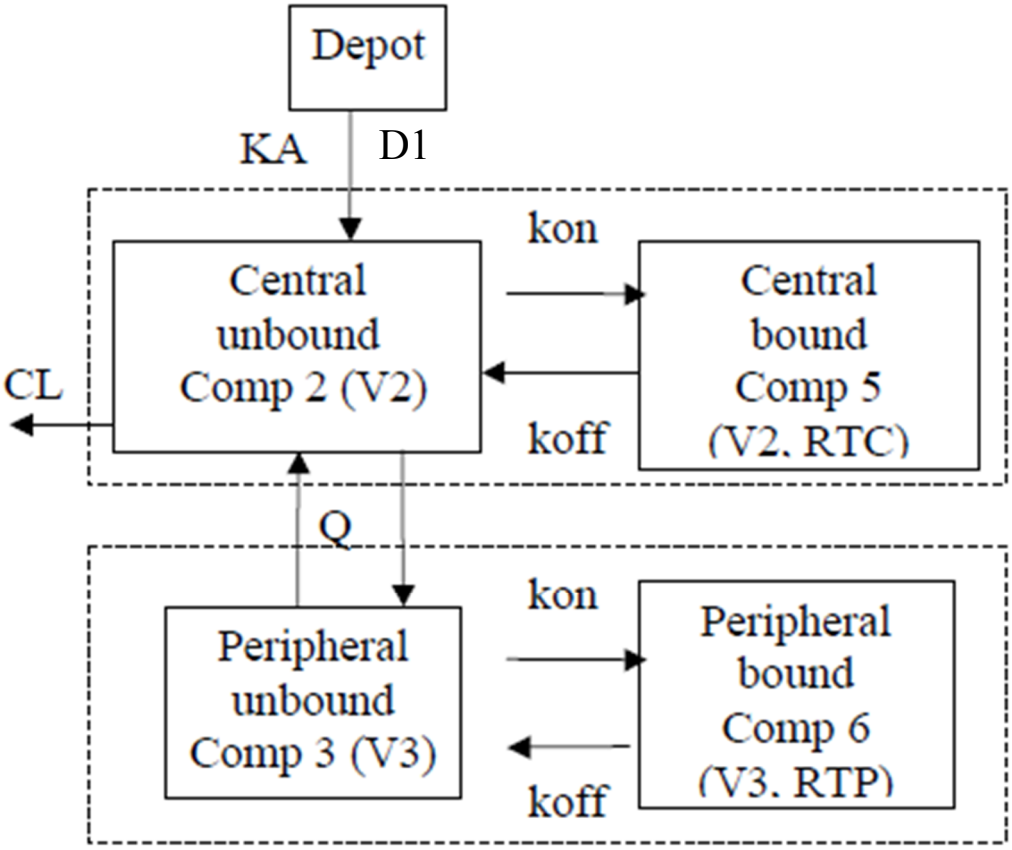
2.7.2.2.7.1　母集団薬物動態（PPK）解析

薬物動態の変動の要因を明らかにするため、軽度及び中等度腎機能障害者のデータを含む第Ⅰ、Ⅱ及びⅢ相試験の日本人及び非日本人の被験者及び患者1,136例で得られた9,173個の血漿中薬物濃度測定値から PPK モデルを構築した。モデル構築及び解析結果の詳細は、別途、モデリング&シミュレーション報告書[資料5.3.3.5.1: MS_report]に記載する。

薬物動態学的構造モデルは、中央コンパートメント及び末梢コンパートメントの両方にMK-3102の飽和性の蛋白結合（DPP-4酵素）のキネティクスを組み込んだ経口の2-コンパートメントモデルを採用した [図2.7.2: 5]。中央コンパートメントへの吸収は、0次と1次吸収モデルを合わせ、特徴付けられた。すべてのクリアランス及び分布容積に関連するパラメータには、アロメトリック係数で補正した体重を用いた［例：クリアランス：（体重／74 kg）$^{0.75}$］。

本モデルにより、MK-3102の血漿中及び組織中 DPP-4に対する結合の飽和性を伴った、線形性のクリアランスで表現される薬物動態が明らかになった。DPP-4ノックアウト動物を用いた非臨床試験の結果から[2.6.4 項]、DPP-4との結合に飽和性が確認された。MK-3102の血漿中薬物濃度のプロファイルを総薬物濃度に基づいて検討した際、総薬物濃度に対するクリアランスは非線形性を示した。これは DPP-4に対する結合の飽和性を反映したものであり、消失機序の飽和を示すものではない。10 mg 以上の用量では、投与後ほとんどの時点で DPP-4に対する結合が飽和するため、臨床用量範囲では薬物動態はほぼ線形を示した。このことは、非日本人健康被験者に10～100 mg を投与した際の定常状態時の血漿中 AUC 及び C_{max} に用量比例性がみられたことと一貫している[2.7.2.2.2.2 項]。

C Confidential



略号: CL, クリアランス; KA, 1次吸収速度定数; koff, 解離速度定数; kon, 結合速度定数; Q, コンパートメント間クリアランス; RTC, 中央コンパートメントの蛋白濃度; RTP, 末梢コンパートメントの蛋白濃度; V2, 中央コンパートメントの見かけの分布容積; V3, 末梢コンパートメントの見かけの分布容積.

$$\frac{d\mathrm{A1}}{dt} = \frac{\mathrm{A1}}{D1} - KA * \mathrm{A1}$$

$$\frac{d\mathrm{A2}}{dt} = KA * \mathrm{A1} - \mathrm{KE1} * \mathrm{A2} - \mathrm{K23} * \mathrm{A2} + \mathrm{K32} * \mathrm{A3} - \mathrm{K25} * \mathrm{A2} * (RTC * V5 - A5) + K52 * A5$$

$$\frac{dA3}{dt} = K23 * A2 - K32 * A3 - K36 * A3 * (RTP * V6 - A6) + K63 * A6$$

$$\frac{dA5}{dt} = K25 * A2 * (RTC * V5 - A5) - K52 * A5$$

$$\frac{dA6}{dt} = K36 * A3 * (RTP * V6 - A6) - K63 * A6$$

Where D1=duration of zero-order absorption, KE1 = CL/V2, K23 = Q/V2, K32 = Q/V3, K25 = KON/V5/V2, K52 = KOFF/V2, K36 = KON/V6/V3, K63 = KOFF/V3

図 2.7.2: 5　　PPK モデルの概略図

Confidential

PPK 解析では、内因性要因［民族、体格（体重）、年齢、性別、糖尿病の罹患の有無、腎及び肝機能障害］及び外因性要因（薬物相互作用、製剤及び食事）が MK-3102の薬物動態に及ぼす影響について評価した。PPK 解析の結果、クリアランス及び分布容積に影響を及ぼす内因性要因として腎機能及び体格、外因性要因として食事の有無及び製剤が特定され、0次吸収速度に影響を及ぼした。PPK モデルによるシミュレーションを用い、これらの内因性及び外因性要因の影響を評価したところ、重度腎機能障害及び ESRD は用量調節を必要とする臨床的に意味のある内因性要因であるとの結論に至った。また、評価した患者の体重の範囲内では、体重は MK-3102の薬物動態に対する臨床的に意味のある内因性要因ではないと考えられた。食事は吸収を遅延させるが、C_{max} 及び AUC に影響を及ぼさず、製剤の変更により、投与直後の吸収にわずかな変動を及ぼしたが、C_{max} 及び AUC には影響を及ぼさなかった。以上のシミュレーションの結果についてさらに[2.7.2.3 項]に記載する。[2.7.2.2.7.2 項]に、DPP-4活性阻害に関する母集団 PK-PD モデルによるシミュレーション結果を述べる。

腎機能障害に関する PPK モデルの構築

MK-3102は主に腎排泄によって消失するため[2.7.2.3.1.2 項]、腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験[資料5.3.3.3.3: P009]で、MK-3102 3 mg を単回投与した際の薬物動態のプロファイルを評価した。本用量は、非線形を示す薬物動態の用量範囲内であったため、臨床推奨用量25 mg での薬物動態に対する腎機能障害の影響を示す目的で PPK モデルを構築した。腎機能障害の重症度は、Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）計算式で算出した eGFR に基づいて分類した。連続変数として eGFR のデータを PPK モデルに用いることにより、全集団の薬物動態を適切に記述することができた。本 PPK モデルによるシミュレーション結果から、腎機能障害患者に対して推奨する用量を示すことができた。腎機能障害患者についての PPK モデルによるシミュレーション結果は[2.7.2.3.2.3 項]に述べる。

MK-3102の薬物動態の個体間変動の要因を明らかにするための PPK 解析で重要なステップである1）データの探索的評価、2）ベースモデルの構築、3）共変量の影響評価、4）モデルの評価の各ステップの詳細を以下に示す。なお、モデルの構築及び解析結果の詳細は、別途モデリング＆シミュレーション報告書[資料5.3.3.5.1: MS_report]に記載する。

1)　データの探索的評価

薬物動態データ

第Ⅰ相試験（P001、P002、P003、P004、P005、P007、P009、P010、P017、P030、P031、P036及び P037試験）、第Ⅱ相試験（P006試験）並びに第Ⅲ相試験（P015及び P020試験）の日本人及び非日本人の被験者及び患者1,136例より得られた9,173時点の血漿中薬物濃度データを用いて PPK モデルを構築した。

第Ⅰ相試験では、投与0.25から168時間後まで頻回採血により血液試料を採取し、試験デザインに応じて最長投与504時間後まで採取した。

C Confidential

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、スパースサンプリングにより血液試料を採取した。多くの試料は投与168時間後のトラフで採取した。さらに、第Ⅱ相試験では投与14週の投与約2時間後の時点で、第Ⅲ相試験では、投与12週の投与約2時間後及び投与16週の投与72時間後に採血を実施した。

MK-3102を25 mg で投与した際の血漿中薬物濃度の時間推移を[図2.7.2: 6]に示す。

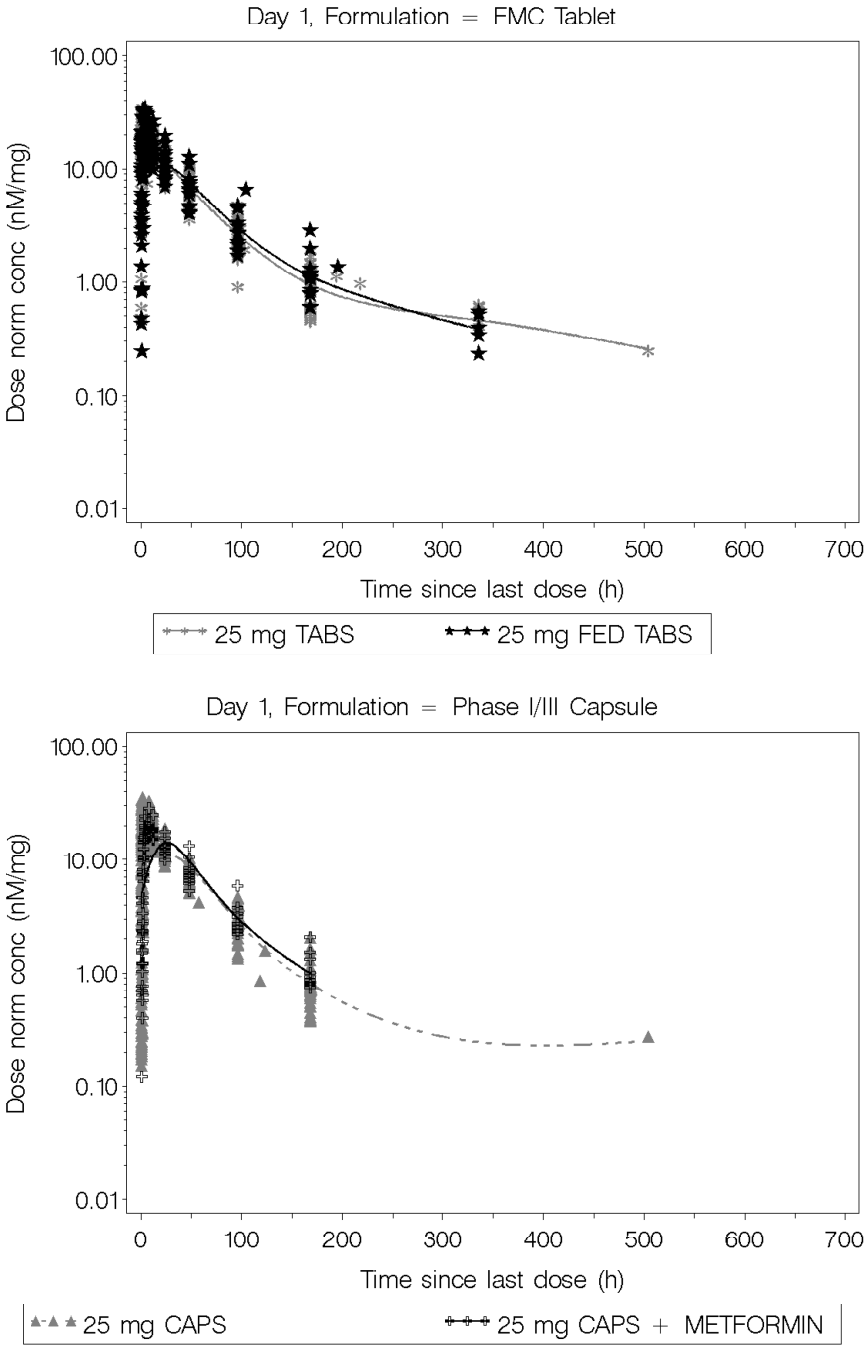
母集団薬物動態解析の対象とした被験者の人口統計学的特性及び共変量

第Ⅰ、Ⅱ及びⅢ相試験より得られた利用可能であった人口統計学的特性、検討した共変量及び臨床検査値を開発相別に[表2.7.2: 3]及び[表2.7.2: 4]に示す。これらの共変量を MK-3102の薬物動態の変動要因として評価した。

第Ⅰ相試験の解析対象集団は、主にヒスパニック（41.3%）で男性の方が女性よりもわずかに多かった（男性60.9%）。第Ⅱ相試験は、主に白人（40.2%）で男女比はほぼ同じであった（男性56.9%）。第Ⅲ相試験では全て日本人で、男性の方が女性よりも多かった（男性66.5%）。第Ⅰ、Ⅱ及びⅢ相試験全体で、白人（29.1%）、ヒスパニック（24.7%）及び日本人（39.5%）の構成比は概して類似しており、男性の方が女性よりも多かった（男性60.2%）。全体の年齢の中央値（範囲）は55歳（18～85歳）であった。解析対象集団全体で体重及び BMI の中央値は、それぞれ75.0 kg及び27.2 kg/m^2であった。また、併用薬（スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤及び α-グルコシダーゼ阻害剤）を使用した患者の割合が10%未満であったため、共変量として併用薬は検討しなかった。

また、連続変数の共変量の相関を評価した。期待した通り、体重と BMI が強い相関（r = 0.81）を示し、モデルでの多重共線性を避けるため、体重の影響のみを薬物動態パラメータの予測因子として共変量探索を実施した。また、年齢と eGFR も相関（r = -0.53）を示した。

C Confidential



The line represents a smoothing spline fit to the data.

図 2.7.2: 6　　FMC 製剤並びに第Ⅰ／Ⅱ相及び第Ⅲ相試験用カプセルを用いて MK-3102 を単回投与した際の用量補正した MK-3102 の血漿中薬物濃度推移

C Confidential

表 2.7.2: 3　　MK-3102 の PPK 解析の対象とした被験者の人口統計学的特性

Subject Characteristic		Phase I	Phase IIb	Phase III	Overall
Age (y)	Mean (SD)	41.9 (15.5)	55.1 (8.9)	60.6 (10.5)	52.5 (13.5)
	Median	40.0	56.0	62.0	55.0
	Min, Max	18, 75	24, 70	27, 85	18, 85
	n	327	552	257	1136
Body mass index (kg/m^2)	Mean (SD)	26.351 (3.699)	29.749 (5.232)	25.372 (4.114)	27.781 (4.982)
	Median	26.310	29.198	24.800	27.199
	Min, Max	18.14, 39.60	18.16, 43.58	18.10, 39.40	18.10, 43.58
	n	327	552	257	1136
Estimated GFR ($mL/min/1.73\ m^2$)	Mean (SD)	96.328 (23.442)	81.553 (15.397)	81.187 (17.405)	85.723 (19.666)
	Median	97.266	79.500	79.000	84.000
	Min, Max	16.47, 204.29	47.00, 132.00	45.00, 169.00	16.47, 204.29
	n	327	552	257	1136
Weight (kg)	Mean (SD)	74.476 (13.016)	82.198 (17.596)	67.400 (13.150)	76.627 (16.543)
	Median	72.500	80.475	67.700	75.000
	Min, Max	44.10, 129.40	40.00, 139.40	35.80, 106.00	35.80, 139.40
	n	327	552	257	1136
Race, n (%)	White	109 (33.3)	222 (40.2)	0 (0.0)	331 (29.1)
	Black	35 (10.7)	22 (4.0)	0 (0.0)	57 (5.0)
	Asian (Japanese)	42 (12.8)	150 (27.2)	257 (100.0)	449 (39.5)
	Hispanic	135 (41.3)	146 (26.4)	0 (0.0)	281 (24.7)
	Other	6 (1.8)	12 (2.2)	0 (0.0)	18 (1.6)
Sex, n (%)	Male	199 (60.9)	314 (56.9)	171 (66.5)	684 (60.2)
	Female	128 (39.1)	238 (43.1)	86 (33.5)	452 (39.8)

Abbreviations: GFR, glomerular filtration rate; Max, maximum; Min, minimum; n, number of subjects; SD, standard deviation.

C Confidential

表 2.7.2: 4　　MK-3102 の PPK 解析に用いた離散変数型共変量の要約統計量

Subject Characteristic		Phase I	Phase IIb	Phase III	Overall
Basal medication categories, n (%)[a]	No basal medication	327 (96.7)	552 (100.0)	46 (17.9)	925 (80.6)
	Sulfonylureas (SUs)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (17.1)	44 (3.8)
	Glinides	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (13.2)	34 (3.0)
	Biguanides (BGs) - Metformin	11 (3.3)	0 (0.0)	46 (17.9)	57 (5.0)
	Thiazolidinediones (TZDs)	0 (0.0)	0 (0.0)	43 (16.7)	43 (3.7)
	α-glucosidase inhibitors (α-GIs)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (17.1)	44 (3.8)
Fed, n (%)[a]	Fasted	327 (92.6)	552 (100.0)	257 (100.0)	1136 (97.8)
	Fed	26 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (2.2)
Formulation, n (%)[a]	Liquid solution (SOLN)	16 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (1.4)
	Phase I/IIb capsule (CAPS)	254 (74.3)	552 (100.0)	0 (0.0)	806 (70.0)
	FMC tablet (TABS)	29 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (2.5)
	Phase I/III capsule (CAPS)	43 (12.6)	0 (0.0)	257 (100.0)	300 (26.1)
Patient, n (%)	Healthy volunteer	321 (98.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	321 (28.3)
	Type 2 diabetic patient	6 (1.8)	552 (100.0)	257 (100.0)	815 (71.7)
Renal function category, n (%)	Normal function	204 (62.4)	137 (24.8)	78 (30.4)	419 (36.9)
	Mild impairment	111 (33.9)	392 (71.0)	155 (60.3)	658 (57.9)
	Moderate impairment	6 (1.8)	23 (4.2)	24 (9.3)	53 (4.7)
	Severe impairment	6 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.5)

Abbreviations: FMC, final market composition; n, number of subjects.
[a] Subjects can contribute more than once based on occurrence.

2)　ベースモデルの構築

最初に、第 I 相試験6試験（P001、P002、P003、P004、P005及び009試験）のデータを用いてベースモデルを構築した。母集団薬物動態（PPK）モデルの構築には NONMEM®、Version 7、Level 1.2を用いた。

第 I 相試験で、MK-3102の血漿中薬物濃度の消失は二相性を示し、5 mg 未満の用量では薬物動態は非線形性を示した。in vitro の蛋白結合試験結果から、5 mg 未満の用量では MK-3102の DPP-4に対する飽和性を示す結合により、薬物動態が非線形性を示すことが確認された[2.6.4.4.3 項]。このような MK-3102の特徴を表現するため、構造モデルは経口2-コンパートメントモデルを採用し、中央及び末梢の両コンパートメントには DPP-4への結合を示すコンパートメントを組み込み、MK-3102の濃度依存的な DPP-4に対する飽和性を有する結合を表現した。構造モデルの図及びモデル式を[図2.7.2: 5]に示す。

定量分析で得られた MK-3102の総血漿中薬物濃度は、中央コンパートメントの非結合型コンパートメント（Comp 2）で DPP-4に結合していない薬物と、結合型コンパートメント（Comp 5）

C Confidential

で DPP-4に可逆的に結合した薬物を合計した濃度で表現される。非結合型薬物は、1次消失速度定数（KE1）で、中央コンパートメントから消失し、1次速度定数 K23及び K32により中央と末梢コンパートメント間を移動することが表現されている。中央コンパートメント内の Comp 5及び末梢コンパートメント内の結合型薬物コンパートメント（Comp 6）は、それぞれ血漿及び組織コンパートメントの DPP-4に結合している薬物量を示している。血漿及び組織コンパートメント中の DPP-4濃度は、それぞれ中央コンパートメントの蛋白濃度（RTC）及び末梢コンパートメントの蛋白濃度（RTP）として推定した。

本 PPK モデルは、血漿及び組織中の蛋白結合の飽和性を加味した線形クリアランスとして薬物動態を特徴付けている。MK-3102は消失過程の飽和ではなく、DPP-4に対する結合の飽和性のため総薬物濃度のクリアランスは非線形性を示す。10 mg を超える用量では、投与間隔の大部分で MK-3102と DPP-4との結合は飽和しており、臨床推奨用量付近では薬物動態はほぼ線形性を示す。このことは、非日本人被験者に10～100 mg の MK-3102を投与した際、定常状態時の AUC 及び C_{max} が用量に比例して増加したことと矛盾しない。

ベースモデルのすべてのクリアランス及び分布容積に、アロメトリックスケーリングにより体重の効果を組み込んだ。推定糸球体ろ過量（eGFR）の効果もクリアランスの共変量として、eGFR の中央値で補正してパワーモデルを用いて組み込んだ。体重及び eGFR の効果を組み込んだモデル式を[表2.7.2: 5]の脚注に示した。

モデルパラメータの個体間変動には指数誤差モデルを用い、推定法には FOCE Interaction 法を用いた。いずれの固定効果及びランダム効果は良好な精度で推定され、モデル診断図からもモデルの予測性が良好であることが示された。

3)　共変量の影響評価

ベースモデルに組み込んだ体重及び eGFR 以外の共変量について、時期で変動しない共変量を stepwise covariate modeling（SCM）法、続いて時期で変動する共変量を単変量での forward selection 及び backward elimination 法の2段階で評価した。SCM 法により、線形及び非線形モデルの両方で5%超の変化を与える共変量のみをモデルに組み込んだ。

線形モデルによる SCM 法での共変量探索により、民族及び糖尿病の罹患の有無が CL/F に及ぼす効果、性別が V2/F に及ぼす効果が認められた。線形モデルによる SCM 法で性別が V2/F に及ぼす効果の大きさは1%未満であり、その他の共変量を非線形モデルで評価したところ、いずれの共変量の効果の大きさも5%未満であったことから、それら共変量は以後の解析から除外した。その他の共変量はいずれも薬物動態パラメータの個体間変動と相関していなかったことから、SCM 法で評価した共変量のいずれも、モデルに組み込む意味のある共変量ではないと考えられた。

SCM 法に続いて、単変量での forward selection により時期で変動する共変量が MK-3102の薬物動態の個体間変動に与える効果を評価した。吸収の0次過程（D1）及び1次吸収速度定数（ka）の個体間変動の予測因子として、食事及び製剤の影響を比例モデルで評価した。D1に及ぼす食事及び製剤の効果は有意（P 値<0.001）で、個体間変動が著しく低下したことから、食事及び製剤を共変量としてモデルに組み込んだ。最終モデルのモデル式を[表2.7.2: 5]の脚注に示す。

C Confidential

表 2.7.2: 5　　母集団薬物動態解析の最終モデルによるパラメータ推定値

Parameter	Final Parameter Estimate		Interindividual Variability / Residual Variability	
	Typical Value	%SEM	Magnitude	%SEM
D1: zero-order duration (h)[a]	0.96	5.7	72 %CV	11
D1: proportional shift in D1 when FED=1[a]	3.6	6.6		
D1: fixed duration for oral solution (FORM1=1)[a]	-1.0	FIXED		
D1: proportional shift in D1 for Phase I/IIb capsule and FMC tablet (FORM2=1)[a]	-0.43	6.3		
CL/F: log apparent unbound renal clearance (L/h)[b]	1.0	0.86	17 %CV	7.0
CL/F: exponent for power model of eGFR[b]	0.34	9.4		
V_2/F: log apparent central volume of distribution (L)[c]	4.4	0.98	NE	NE
V_3/F: log apparent peripheral volume of distribution (L)[d]	3.8	2.1	NE	NE
Q/F: log apparent intercompartmental clearance (L/h)[e]	3.5	2.9	NE	NE
RTC: log central enzyme concentration (nM)	2.0	2.5	59 %CV	5.9
RTP: log peripheral enzyme concentration (nM)	3.9	2.5	41 %CV	15
KON: log association rate constant (1/h×nM)	0.76	44	NE	NE
KEQ: log equilibrium constant (nM)	1.0	6.9	NE	NE
ka: absorption rate constant (1/h)	1.7	7.8	68 %CV	11
Residual error Phase I	0.054	1.0	23 %CV	NA
Residual error Phase IIb/III	0.079	1.8	28 %CV	NA
Minimum value of the objective function = 66665.445				

Abbreviations: %CV, coefficient of variation expressed as a percentage; %SEM, standard error of the mean expressed as a percentage; FMC, final market composition; eGFR, estimated glomerular filtration rate; NA, not available; NE, not estimated.

The following parameter estimates were found to be highly correlated ($r^2 = 0.81$): (V_3/F: log apparent peripheral volume of distribution (L), V_2/F: log apparent central volume of distribution (L)).

[a] $Typical\,Value\ for\ D1 = 0.96 \times (1 + 3.6 \times FED - 1 \times FORM1 - 0.43 \times FORM2)$

Where:

Effect of $FORM1$ was fixed to 1 so that there was no zero-order process in the fasted state for the oral solution;

$FORM1$ is the flag variable for the solution formulation (1 for solution, 0 for everything else); and

$FORM2$ is the flag variable for the Phase I/IIb capsule and FMC tablet formulation (1 for Phase I/IIb capsule and FMC tablet, 0 for everything else).

[b] $CL/F = \left((WT/75)^{0.75} \times \left((EGFR/84)^{0.34}\right) \times EXP(1.0)\right) \times EXP(\eta_{CL/F})$

Where:

$EXP(1.0)$ is the typical value for CL/F.

[c] $V_2/F = (WT/75)^1 \times EXP(4.4)$

Where:

$EXP(4.4)$ is the typical value for V_2/F.

[d] $V_3/F = (WT/75)^1 \times EXP(3.8)$

Where:

$EXP(3.8)$ is the typical value for V_3/F.

[e] $Q/F = (WT/75)^{0.75} \times EXP(3.5)$

Where:

$EXP(3.5)$ is the typical value for Q/F.

C Confidential

4)　Model Evaluation モデルの評価

試験及び投与量で層別した visual predictive check（VPC）により、最終 PK モデルの性能が十分であることを確認し、モデルによる予測性を評価した。概して、用量が10～400 mg では、VPC の中央から実測値は偏りがなく分布する傾向がみられ、血漿中薬物濃度の変動の大きさもモデルによって十分に表現できていることが示された[図2.7.2: 7]。主に P001試験の低用量（0.5～5 mg）ではモデルによる予測値が実測値よりも幾分大きくなる傾向がみられたが、5%予測区間未満又は95%予測区間を超えた位置にプロットされた血漿中薬物濃度の実測値は、それぞれ全体の3.14%及び1.96%であり、予測区間から外れる実測値の割合が5%以下であることから、予測性能に問題はみられなかった。

最終 PPK モデル

MK-3102の最終 PPK モデルの母集団平均パラメータの推定値及び推定精度（%SEM）を[表2.7.2: 5]に示す。いずれの固定効果及びランダム効果パラメータの予測精度は良好であった。D1、RTC 及び ka の個体間変動の大きさは変動係数（CV）として50%と大きかったが、CL/F（CV：17%）及び RTP（CV：41%）の個体間変動は比較的小さかった。Eta Shrinkage は CL/F で28%と小さく、他のパラメータでは RTC の33%から RTP の68%の範囲であった。第Ⅰ、Ⅱ及びⅢ相試験では残差変動の大きさは中程度であった。

CL/F に及ぼす eGFR の効果はパワーモデルを用いて表現した。MK-3102のデータセットにおける被験者の eGFR の実測値の5パーセンタイル及び95パーセンタイルは、それぞれ59及び119 mL/min/1.73 m^2で、モデルから予測されるそれら eGFR 値での CL/F は、それぞれ2.41及び3.06 L/h であった。

食事の効果により吸収の0次過程が約3.5時間まで遅延しており、C_{max} は10 mg 投与で15%、25 mg 投与で9%低下することと関連している可能性がある。0次吸収過程は製剤の種類によって変動するが、全体的な薬物動態プロファイルは異なる製剤間で類似していた[図2.7.2: 6]。

以上の試験別及び用量別の診断プロットから、P001試験の0.5～5 mg の用量範囲で幾分過大に予測されたことを除き、最終モデルは各試験の用量範囲で概して良好にフィットしていることが示された。

C Confidential

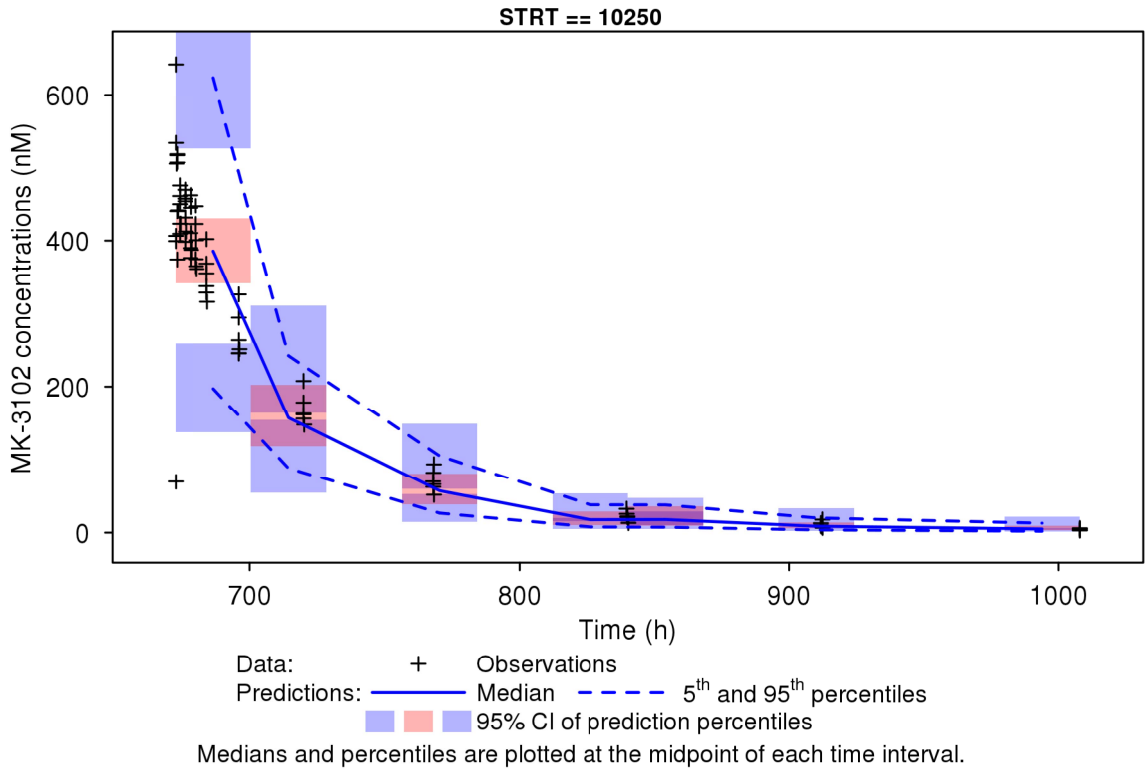


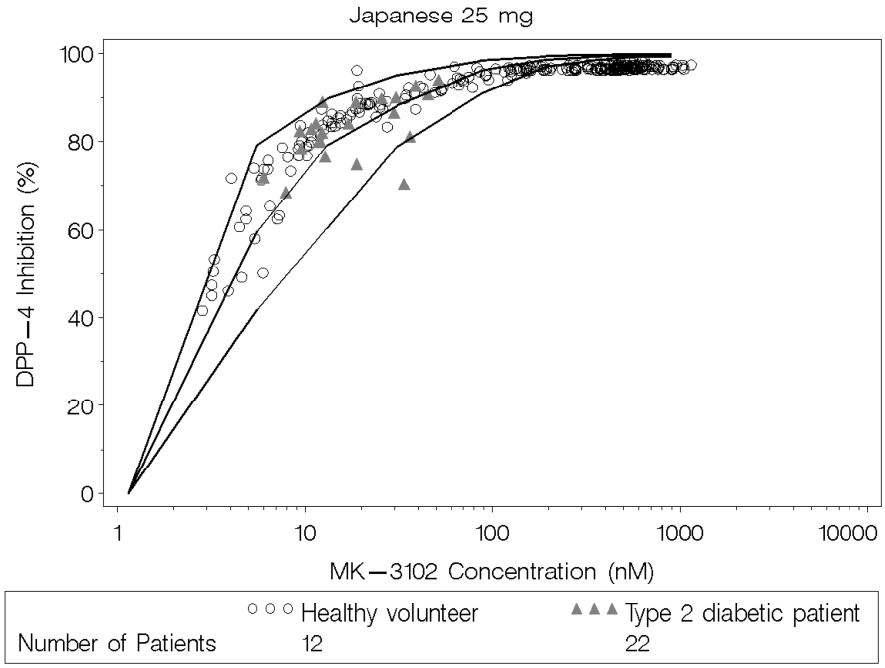
図 2.7.2: 7　　P001 試験で MK-3102 25 mg を投与した場合の Visual Predictive Check 法による濃度推定値（中央値及び 90%予測区間）及び実測値

2.7.2.2.7.2　PPK－DPP-4モデル

直接シグモイド E_{max} モデルから PPK モデルで得られた血漿中薬物濃度に対する DPP-4活性を推定した。本モデルは、第 I 相及び第 II 相試験の日本人及び非日本人被験者800例から得た合計5,435個の DPP-4活性測定値を用いて構築した。モデルの構築及びシミュレーションの結果の詳細はモデリング&シミュレーション報告書[資料5.3.3.5.1: MS_report]に述べる。

日本人健康被験者及び患者に MK-3102を投与した際の DPP-4活性の IC_{50}値は約4.1 nM であった。日本人患者に MK-3102 25 mg を投与した際の血漿中薬物濃度及び DPP-4阻害率の関係を[図 2.7.2: 8]に示す。

Confidential



The lines represent the simulated median, 5th and 95th percentiles of DPP−4 inhibitions.

図 2.7.2: 8　　日本人健康被験者（P005）及び患者（P006-00）に MK-3102 25 mg 投与した際の血漿中薬物濃度と DPP-4 阻害率の関係

本シミュレーション結果及び重ね合わせた実測値データから、日本人健康被験者及び患者で血漿中薬物濃度が約14.5 nM のとき、80%の DPP-4阻害率が得られることが示され、日本人健康被験者の単回投与試験で得られた約11.4 nM[資料5.3.3.1.1: P005]と同程度であった。さらに、内因性及び外因性要因が血漿中薬物濃度と DPP-4活性の関係に及ぼす影響について検討するため、変数増加及び変数減少法により母集団 PK-PD モデルの共変量を探索した。評価した内因性要因は、民族、性別、糖尿病の罹患の有無及び年齢であった。本母集団 PK-PD 解析の結果により、民族、性別及び糖尿病の罹患の有無が DPP-4活性のベースライン値に関連する要因として、また民族が IC_{50}値に関連する要因として特定された［欧米人での低い IC_{50}値（約3.2 nM）］。なお、DPP-4活性阻害が有効性と最も密接に関連することから、DPP-4活性自体のベースライン値の変動に臨床的に意味はないと考えられた。また、[2.7.2.1.4.1 項]で述べたように、全体的な用量－反応関係が、日本人及び非日本人で類似していることに基づけば、IC_{50}値のわずかな差が HbA1c 値に与える影響は、臨床的に意味はないと考えられる。シミュレーションによる共変量解析の結果について[2.7.2.3.2 項]に述べる。

2.7.2.2.7.3　曝露量－反応解析（HbA1c 値）

間接反応モデルで記述される母集団 PK-PD モデルにより DPP-4阻害率に対する HbA1c 値の変動を評価した[図2.7.2: 1]。本モデルでは、第Ⅱ相[資料5.3.5.1.1: P006-00]及び第Ⅲ相試験[資料

C Confidential

5.3.5.1.4: P015] [資料5.3.5.1.3: P020]の投与24週間後までの、盲検期で得た患者1,180例の6,168個の HbA1c 測定値を用いて構築した。試験開始から投与24週間後までプラセボを投与した患者の HbA1c 値を経時的変動として表現した。さらに、内因性及び外因性要因が DPP-4活性及び HbA1c 値に及ぼす影響について評価し、HbA1c のベースライン値及び前治療薬（血糖降下剤）の有無が、HbA1c 値に影響を及ぼす共変量として選択された。モデルに基づいて予測した HbA1c 値の平均変化量と、第Ⅱ相試験[資料5.3.5.1.1: P006-00]の患者の投与12週間後のトラフ時の DPP-4阻害率に対する HbA1c 値の変化量の実測値の図を[図2.7.2: 9]に示す。本図により、投与12週間後のトラフ時の DPP-4阻害率及び HbA1c 値の変化量の関係が視覚的に示され、DPP-4阻害率が80%を超える時、HbA1c 値が最も低下した。シミュレーションにより、これらの共変量の妥当性と構築した PK 及び母集団 PK-PD／有効性モデルの共変量が HbA1c 値に与える影響をさらに評価した[2.7.2.1.4.1 項]。

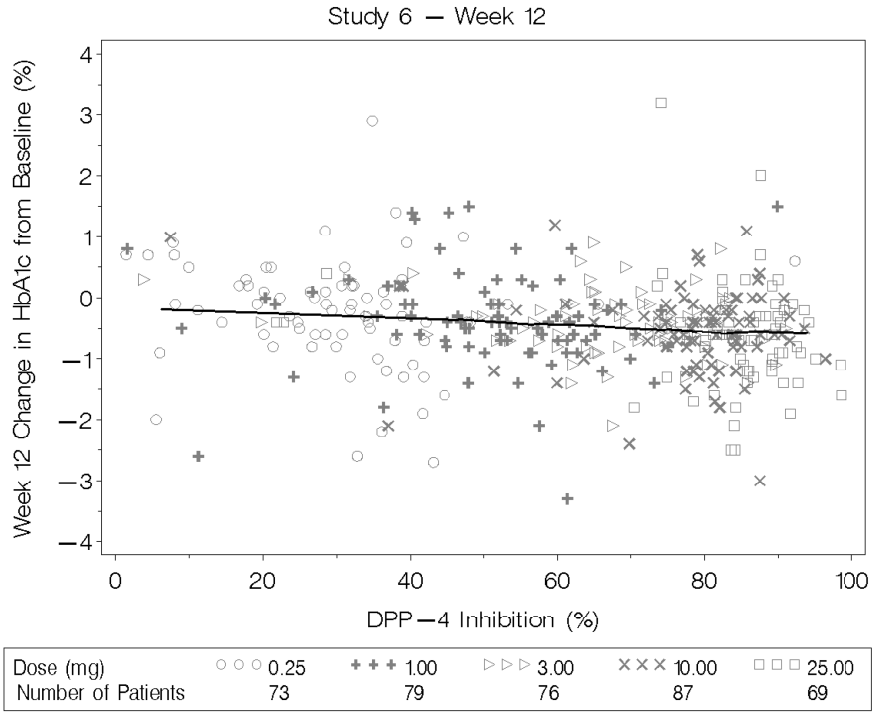


図 2.7.2: 9　　トラフ時の DPP-4 阻害率に対する HbA1c 値（実測値）（P006-00）及びその関係のシミュレーション

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、全試験の DPP-4活性阻害及び QTc 解析に関する薬物動態及び薬力学を総合的に要約し、臨床推奨用量25 mg を中心に日本人及び非日本人被験者での薬物動態プロファイルを示す。また、様々な内因性及び外因性要因が MK-3102の薬物動態に及ぼす影響の総合的な評価についても示す。

C Confidential

以下の2つの補足的な解析により、開発プログラムで得られたMK-3102の臨床薬理試験の結果について総合的に評価した。

1)　臨床薬理試験で得られた薬物動態及び薬力学データの比較
2)　母集団PK-PD解析による内因性及び外因性要因のMK-3102の薬物動態及び薬力学に対する影響の検討

この結果、MK-3102の薬物動態及び薬力学は民族的要因（非日本人及び日本人）の影響を受けにくく、非日本人被験者で得られた薬物動態、薬力学及び安全性データを日本人被験者に適用可能であることが支持された。

内因性及び外因性要因［糖尿病の罹患の有無、民族、腎機能障害、体格（BMI及び体重）、年齢、性別、肝機能障害及び併用薬等］がMK-3102の薬物動態に及ぼす影響を検討する際、特定の試験成績又はシミュレーションに基づき、対照被験者のAUCに対して変動許容区間（0.5, 2.0）を用いた[2.7.2.1.4 項]。なお、C_{max}についても変動許容区間（0.5, 2.0）を図示したが、臨床的意味はAUCにより評価した。

2.7.2.3.1　ヒトでの薬物動態及び薬力学

以下の項では、日本人及び非日本人の健康被験者及び患者集団のMK-3102の薬物動態及び薬力学（DPP-4活性阻害）の全試験を通しての解析結果について述べる。

なお、MK-3102 25 mgを週1回投与した際の薬物動態は、日本人と非日本人及び健康被験者と患者で概して類似していた。また、母集団PK-PDモデルによる評価から、薬力学についても各集団間の類似性が確認されたことより、MK-3102の薬物動態及び薬力学は民族的要因の影響を受けにくく、非日本人被験者のデータは日本人被験者に適用可能であることが支持された。

2.7.2.3.1.1　MK-3102の薬物動態及び薬力学的プロファイル

<u>日本人でのMK-3102の薬物動態</u>

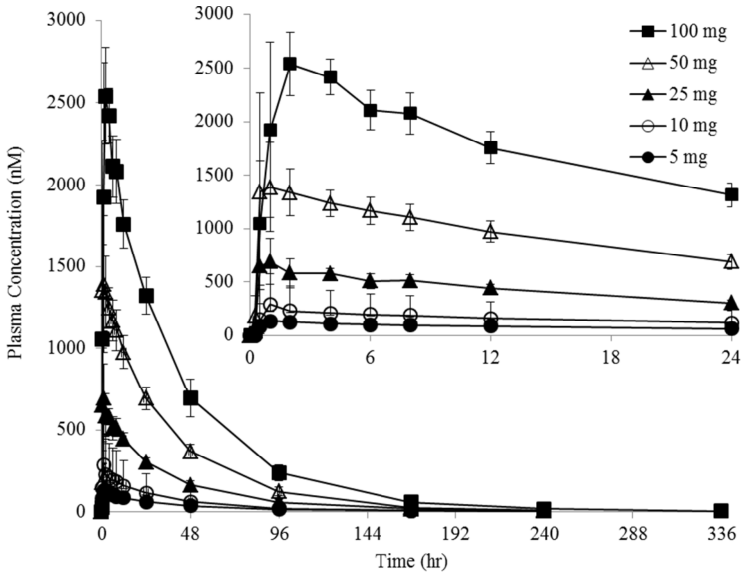
日本人健康被験者を対象として、MK-3102 5～100 mgを単回投与及び1～50 mgを反復投与した際のMK-3102の薬物動態プロファイルを検討した[資料5.3.3.1.1: P005]。MK-3102 5～100 mgを単回投与した際の血漿中薬物濃度推移を[図2.7.2: 10]に示す。

MK-3102は速やかに吸収され、T_{max}の中央値の範囲は1～4時間であった。MK-3102の血漿中濃度推移は二相性を示し、10～100 mg単回投与した際、消失相の大半はα相［α相半減期は33～50時間］、1～10 mg反復投与ではβ相（β相半減期は約140時間）であった。10 mgを超える用量を単回投与した際の血漿中濃度推移では、β相半減期はみられなかった。ただし、臨床推奨用量を超える高用量であったとしても3週間以上の長期間にわたって血漿検体を採取すれば、わずかにβ相半減期がみられる可能性がある。開発初期の試験の検体採取期間は投与2週間後までで、完全なβ相半減期の特性を明らかにするには不十分であった。したがって、半減期についての母集団間の比較並びに内因性及び外因性要因の影響の評価は、用量及び検体採取期間が異なるため困難であった。そこで、試験間のノンコンパートメント解析の主要な比較では、AUC、C_{max}及びC_{trough}を指標とした。さらに、PPK解析で得られた薬物動態パラメータを比較し、内

C Confidential

因性及び外因性要因の評価を補足として用いた。

日本人被験者に MK-3102 25 mg を週1回反復投与した際、投与約1週間後に定常状態に到達し、蓄積は0.87～1.11であり、週1回反復投与した際の定常状態時の血漿中薬物濃度は、単回投与時にみられた値と同程度であった。10～50 mg の用量範囲で投与した際、定常状態時の次投与までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\tau}$）及び C_{max} は、いずれも用量比例性を示した[資料5.3.3.1.1: P005]。日本人健康被験者に、MK-3102 50 mg を週1回反復投与した際、未変化体の尿中排泄率は約74%であったことから[資料5.3.3.1.1: P005]、バイオアベイラビリティは約74%以上であることが示された。



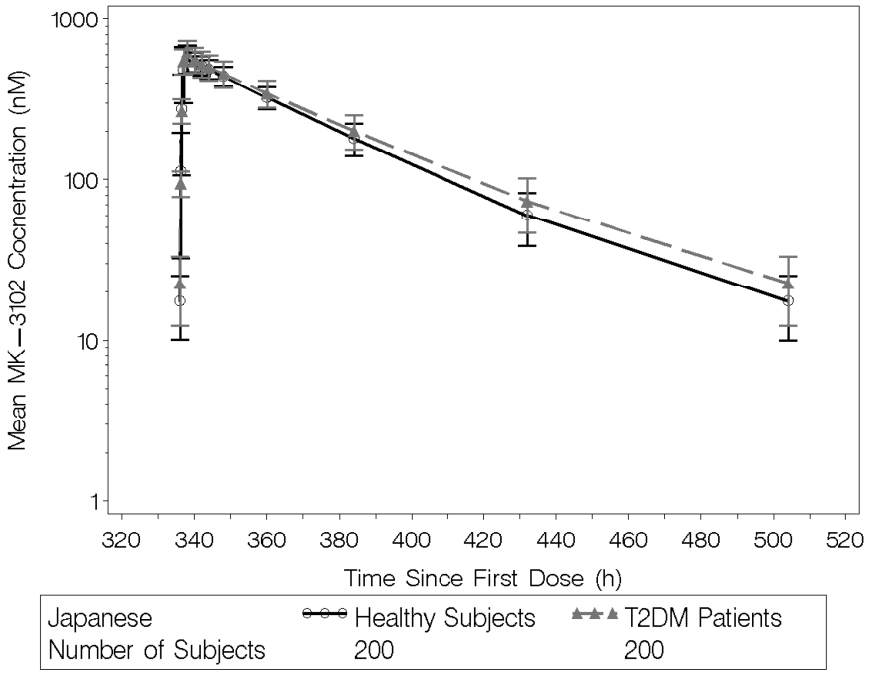
挿入図：0～24時間の対数スケール

図 2.7.2: 10　日本人健康被験者に MK-3102 5～100 mg を単回投与した際の血漿中薬物濃度推移（平均値±標準偏差、各用量：6 例）（P005）

第Ⅱ相試験[資料5.3.5.1.1: P006-00]及び第Ⅲ相試験[資料5.3.5.1.4: P015] [資料5.3.5.1.3: P020]では、スパースサンプリングによる血漿中薬物濃度データを用いて、日本人患者の薬物動態を評価した。さらに健康被験者及び患者間の MK-3102 25 mg 投与時の薬物動態プロファイルを比較するため、日本人健康被験者及び患者の体重及び eGFR のベースライン値の分布を用いて PPK モデルを構築し、シミュレーションを実施した。日本人健康被験者及び患者に MK-3102 25 mg を投与した際の定常状態時の平均血漿中薬物濃度推移を[図2.7.2: 11]に示す。概して、薬物動態プロファイルは日本人健康被験者と患者との間で一貫していた。また、PPK 解析の結果から、健康被験者と患者の薬物動態の類似性が支持され、糖尿病の罹患の有無は MK-3102の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された[2.7.2.2.7.1 項]。なお、日本人健康被験者に MK-3102を投与した際の薬物動態パラメータのばらつきは、AUC の被験者間変動係数（%CV）が15%以下、C_{max}

C Confidential

が25%以下と小さかった［被験者間%CV = 100×Sqrt（誤差分散の推定値 + 被験者の変量効果に対する分散の推定値）］。



Bars around the mean are +/− one standard deviation.

図 2.7.2: 11　日本人健康被験者及び患者に MK-3102 25 mg を週 1 回反復投与した場合の定常状態時（投与 3 週間後）の血漿中薬物濃度推移のシミュレーション（平均値±標準偏差）

日本人での MK-3102の薬力学

日本人健康被験者での典型的な薬力学的プロファイルは、MK-3102 25 mg を投与した後、速やかに最大 DPP-4活性阻害に到達し、その後緩やかに減少した。また、トラフ値の DPP-4阻害率は約80%であった［図2.7.2: 12］。MK-3102 25 mg の反復投与により1週間にわたり十分な DPP-4活性阻害を示し、最終投与（第15日）から7日（168時間）後の DPP-4阻害率は約87.5%であった［資料5.3.3.1.1: P005］。

C Confidential