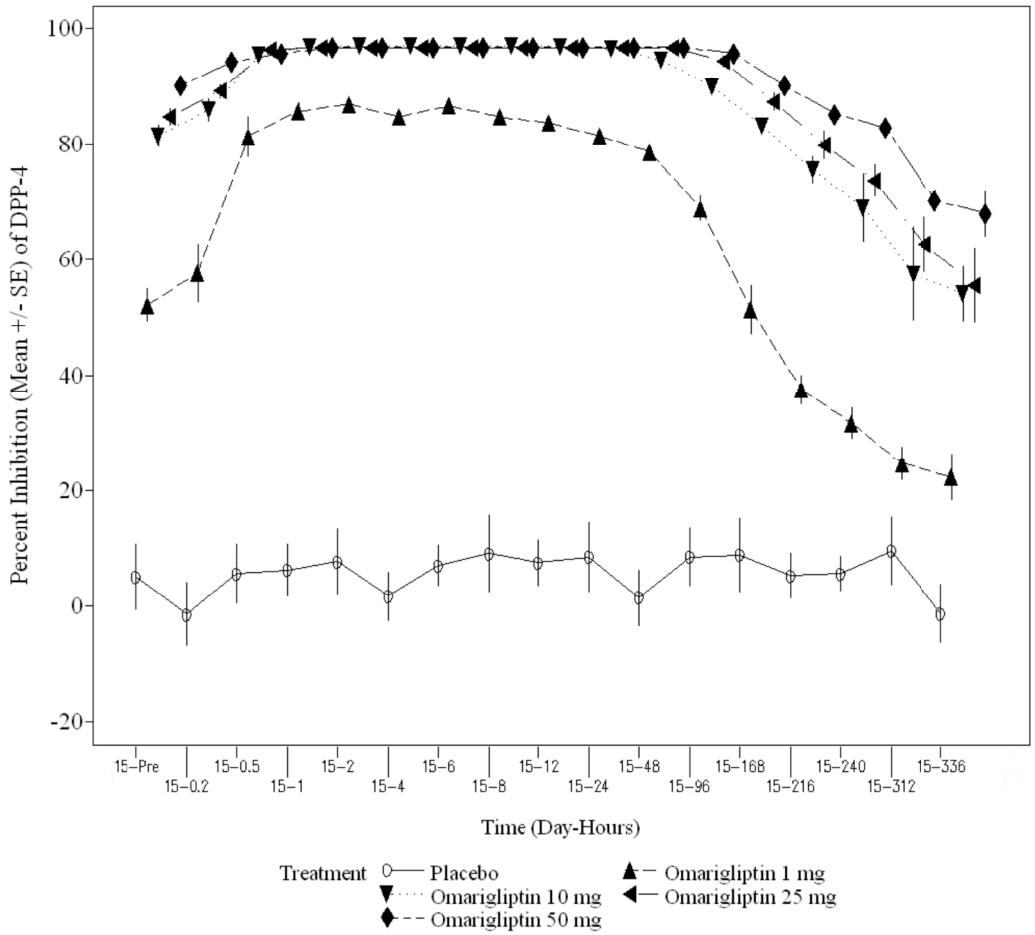


図 2.7.2: 12　日本人健康被験者に MK-3102 又はプラセボを週 1 回 3 週間反復投与した際の血漿中 DPP-4 阻害率（平均値±標準誤差）

日本人及び非日本人の健康被験者及び患者での MK-3102の薬物動態の比較

第 I 相試験で非日本人及び日本人健康被験者に MK-3102 25 mg を単回及び反復投与した際の MK-3102の薬物動態プロファイルについて、幅広く検討した[資料5.3.3.1.2: P001] [資料5.3.3.1.3: P002] [資料5.3.3.1.1: P005] [資料5.3.3.1.4: P007] [資料5.3.3.4.2: P030] [資料5.3.3.3.4: P031] [資料5.3.1.1.1: P036] [資料5.3.1.2.1: P037]。MK-3102 25 mg を単回及び反復投与した際の薬物動態パラメータ（AUC、C_{max} 及び $C_{168\ hr}$）の幾何平均値の一覧を、それぞれ[表2.7.2: 6]及び[表2.7.2: 7]に示す。これらのデータを評価したところ、すべての試験で25 mg 投与時の血漿中薬物動態はいずれも類似しており、[2.7.1 項]で述べたように製剤の変更による薬物動態への影響はなく、また、日本人及び非日本人健康被験者の薬物動態は類似していることが示された。

C Confidential

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）

試験番号	製剤	被験者	N	$AUC_{0-\infty}$ (μM·hr)	C_{max} (nM)	$C_{168\ hr}$ (nM)
P005	第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル	日本人	6	25.1 (22.9- 27.6)	750 (637-883)	20.0 (15.3-26.1)
P001	液剤	非日本人	6	22.5 (20.0-25.3)	484 (419-559)	20.6 (15.9- 26.7)
P007	液剤	非日本人	6	21.8 (19.7-24.1)	568 (479-674)	NR†
P030	第Ⅲ相試験用カプセル	非日本人	11	26.0 (23.5 -28.7)	538 (475-610)	24.2 (19.3-30.4)
P031	第Ⅲ相試験用カプセル	非日本人	8	24.9 (21.8-28.3)	554 (511-600)	19.4 (13.7-27.4)
P036	第Ⅲ相試験用カプセル	非日本人	14	24.8 (21.8-28.2)	549 (476-635)	NR†
P037	第Ⅲ相試験用カプセル	非日本人	16	24.7 (22.1-27.6)	565 (494-647)	NR†
	FMC 錠	非日本人	15	24.0 (20.8-27.6)	552 (482-631)	NR†

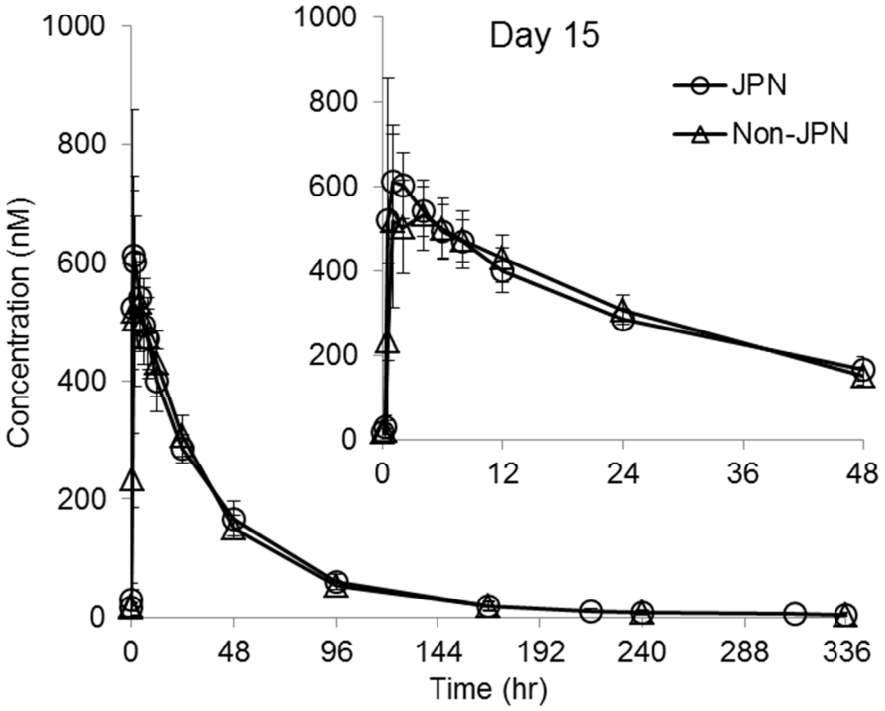
FMC：final market composition
† NR：報告せず。これらの薬物動態パラメータは各治験総括報告書に報告されていない。

日本人及び非日本人健康被験者に MK-3102 25 mg を週1回3週間反復投与した際、定常状態時の血漿中薬物濃度推移は類似していた[図2.7.2: 13]。

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）

試験番号	製剤	被験者	N	$AUC_{0-168\ hr}$ (μM·hr)	C_{max} (nM)	$C_{168\ hr}$ (nM)
P002	第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル	非日本人	6	22.0 (19.1-25.4)	565 (485-659)	17.1 (11.2-25.9)
P005	第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセル	日本人	6	22.3 (19.7-25.3)	701 (571-860)	16.4 (12.5-21.5)

C Confidential



挿入図は投与48時間後までの拡大

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）

臨床推奨用量の25 mg を含む1～100 mg を、健康被験者に投与した際の定常状態時の薬物動態パラメータ（$AUC_{168\ hr}$、C_{max} 及び C_{trough}）を比較したところ、日本人と非日本人健康被験者で類似していた[表2.7.2: 8] [資料5.3.3.1.3: P002] [資料5.3.3.1.1: P005]。

C Confidential

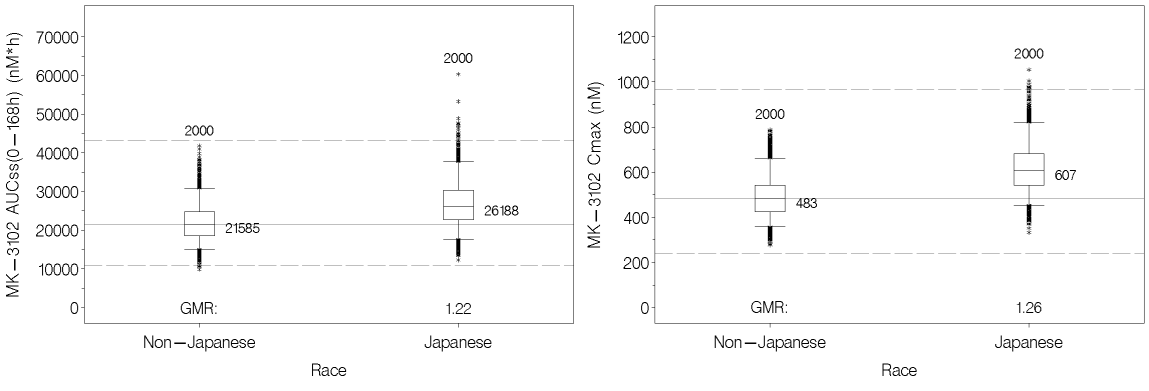
表 2.7.2: 8　　日本人（P005）及び非日本人（P002）健康被験者に MK-3102 を反復投与した際の定常状態時の血漿中薬物動態パラメータの比較

薬物動態パラメータ	用量 (mg)	日本人			非日本人			比（日本人／非日本人）		rMSE ‡
		N	GM †	95% CI †	N	GM †	95% CI †	GMR †	90% CI †	
$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ (μM·hr) †	1	4	1.41	(1.20, 1.64)						
	10	6	10.12	(9.39, 10.91)	6	9.13	(8.10, 10.29)	1.11	(0.99, 1.25)	
	25	6	22.20	(20.42, 24.13)	6	23.19	(21.56, 24.94)	0.96	(0.87, 1.05)	0.253
	50	5	40.21	(36.15, 44.72)	6	46.96	(43.51, 50.68)	0.86	(0.77, 0.96)	
	100				6	95.08	(84.97, 106.39)			
C_{trough} (nM) †	1	4	4.11	(2.70, 6.27)						
	10	6	11.43	(9.34, 13.99)	6	10.56	(7.64, 14.61)	1.08	(0.79, 1.49)	
	25	6	17.17	(13.70, 21.53)	6	20.47	(16.80, 24.95)	0.84	(0.65, 1.08)	0.413
	50	5	23.37	(17.52, 31.18)	6	33.77	(27.46, 41.53)	0.69	(0.51, 0.93)	
	100				6	55.70	(41.07, 75.54)			
C_{max} (nM) †	1	4	23.29	(20.09, 27.01)						
	10	6	263.40	(242.86, 285.68)	6	205.14	(186.34, 225.83)			
	25	6	691.51	(633.35, 755.02)	6	538.55	(498.79, 581.49)	1.28 §	(1.16, 1.42) §	0.180
	50	5	1435.16	(1290.43, 1596.14)	6	1117.71	(1033.92, 1208.30)			
	100				6	2319.69	(2114.11, 2545.26)			

GM：幾何平均値、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内変動係数（%）の近似値。
§ 全用量を統合
ln(dose)と民族の交互作用項の P 値：$AUC_{168\ hr}$=0.002、C_{max}=0.507、C_{trough}=0.040（対数変換後に線形混合効果モデルにより算出）

Confidential

PPK 解析に基づき、民族的要因が CL/F 及び V_z/F に及ぼす影響が、臨床的に意味はないことが示されたことから、日本人及び非日本人健康被験者間の薬物動態の類似性が確認された[2.7.2.2.7.1 項]。しかし、日本人患者の体重は、非日本人と比べ一般的に軽いことから、血漿中曝露量に差があると予測された。そこで、体重、腎機能（eGFR）及び製剤（空腹時投与）を共変量として組み込んだ PPK モデル及び第Ⅰ、Ⅱ及びⅢ相試験データを用い、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 $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ 及び C_{max} をシミュレートし、その結果を比較した[図2.7.2: 14]。日本人患者の体重が軽いことから、非日本人患者に比べて $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ は約21%高くなると予測されたが、変動許容区間（0.5, 2.0）の範囲内に含まれ、臨床的に意味のある違いではないと考えられた。なお、C_{max} は約26%高くなると予測された。



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 Non−Japanese 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 Non−Japanese subjects.

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

さらに、個々の臨床試験及び PPK 解析の結果、日本人及び非日本人集団双方で、MK-3102の薬物動態の試験内及び試験間の変動が同程度であることが示された。MK-3102の曝露の全体的な被験者間変動は小さく、日本人及び非日本人健康被験者の被験者間%CV は、AUC で12～18%、C_{max} では18～25%と推定された［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）］。また、PPK モデルより CL/F の被験者間%CV は約17%と推定された[資料5.3.3.5.1: MS_report]。

以上、臨床試験データの比較及び PPK 解析により、民族的要因は MK-3102の薬物動態に影響を及ぼさないという結論が支持されたことから、非日本人集団でみられた内因性及び外因性要因に関する相対的変動は、日本人集団でみられる変動と類似すると考えられる。したがって、非日本人被験者で実施した試験結果を、日本人被験者にも適用可能であると考える。

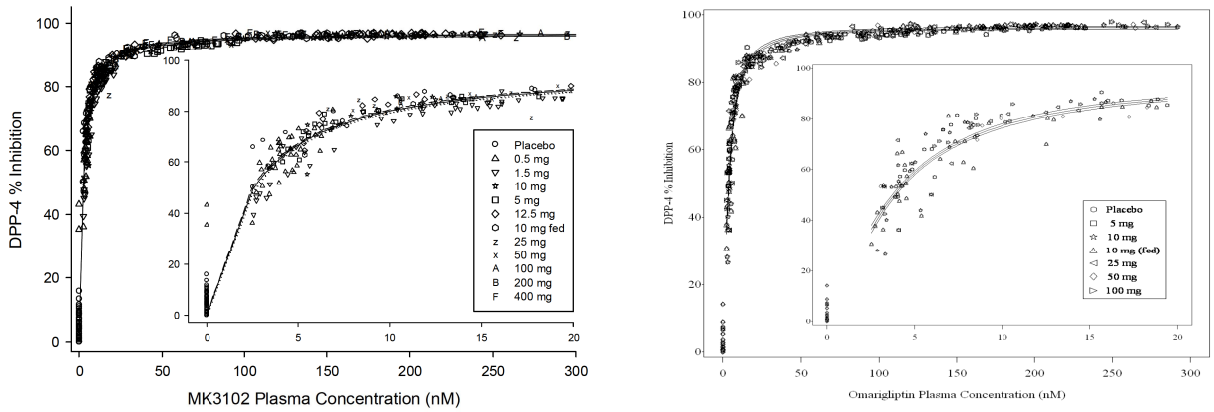
Confidential

日本人及び非日本人の健康被験者及び患者での MK-3102の薬力学の比較

臨床薬理試験6試験[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5.3.3.3.3: P009] [資料5.3.3.3.4: P031]及び第 II 相試験[資料5.3.5.1.1: P006-00]で DPP-4活性阻害を測定した。

健康被験者

日本人[資料5.3.3.1.1: P005]及び非日本人健康被験者[資料5.3.3.1.2: P001]に単回投与した際にみられた血漿中薬物濃度及び血漿中 DPP-4阻害率の関係のプロットを[図2.7.2: 15]に示す。両試験とも、探索的評価項目として事前に規定した血漿中薬物濃度及び DPP-4阻害率の関係を、E_{max} モデルを用いて評価した。算出した DPP-4活性の IC_{80}値は、日本人健康被験者で約11.4 nM、非日本人健康被験者で約10.0 nM で、PK-PD プロファイルは両集団でほぼ類似していた。



挿入図は血漿中薬物濃度20 nM までの拡大

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

2型糖尿病患者

第 II 相試験[資料5.3.5.1.1: P006-00]で日本人及び非日本人患者に MK-3102を投与した際の投与12週間後のトラフ時の DPP-4阻害率を[表2.7.2: 9]に示す。いずれの用量でも、日本人及び非日本人患者で類似しており、臨床推奨用量25 mg を週1回投与した際、いずれの集団でも最大の DPP-4阻害率を示した。

C Confidential

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）

用量 (mg)	DPP-4阻害率（%）			
	非日本人		日本人	
	算術平均値	95% CI	算術平均値	95% CI
プラセボ	2.9	(-1.6, 7.4)	-1.6	(-11.4, 8.3)
0.25	29.6	(25.9, 33.3)	28.5	(17.3, 39.7)
1	47.3	(42.3, 52.3)	56.4	(51.7, 61.0)
3	64.2	(58.9, 69.5)	65.2	(56.6, 73.9)
10	76.0	(72.2, 79.9)	79.8	(77.9, 81.6)
25	80.2	(75.3, 85.2)	82.6	(78.5, 86.8)

CI：信頼区間
[資料5.3.5.4.6: P006_PKPDsuppl]

PK-PD（血漿中薬物濃度と DPP-4阻害率）関係に及ぼす民族的要因の影響

日本人及び非日本人の健康被験者及び患者での PK-PD 関係について、母集団 PK-PD モデルで評価した[資料5.3.3.5.1: MS_report]。日本人健康被験者及び患者での DPP-4活性の IC_{50}値（約 4.1 nM）は、非日本人健康被験者及び患者（約3.2 nM）と比べ、やや高かったが、健康被験者及び患者間に差はなかった[2.7.2.2.7.2 項]。また、母集団 PK-PD モデルに基づきシミュレーションを行い、日本人及び非日本人の健康被験者及び患者に MK-3102 25 mg を週1回反復投与した際の定常状態時（第4週）の DPP-4活性阻害プロファイルを評価した。[図2.7.2: 16]に示したとおり、日本人及び非日本人で同程度と予測され、IC_{50}値のわずかな差により、日本人及び非日本人の DPP-4活性阻害プロファイルは大きく変動しないことが示唆された。

以上のシミュレーション結果は、臨床薬理試験で日本人及び非日本人の PK-PD 関係の類似性がみられたことと一貫しており[資料5.3.3.1.2: P001] [資料5.3.3.1.1: P005]、MK-3102の有効性は民族的要因の影響を受けにくいことが示唆された。

C Confidential

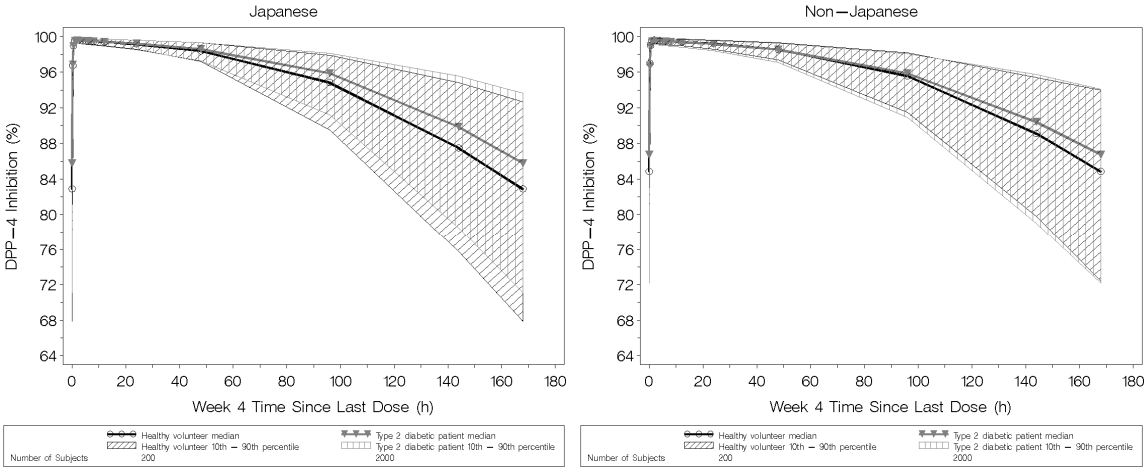


図 2.7.2: 16　日本人（左図）及び非日本人（右図）の健康被験者及び患者に MK-3102 25 mg を週 1 回投与した場合の定常状態時の DPP-4 阻害率の時間推移のシミュレーション

2.7.2.3.1.2　吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）プロファイル

吸収

MK-3102は高い溶解性及び膜透過性を示す化合物である[2.7.1.1.1 項]。日本人及び非日本人健康被験者に経口投与した MK-3102は速やかに吸収され、MK-3102 25 mg を単回投与した際、概して投与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回反復投与した際の定常状態時の未変化体の尿中排泄率は約74%であり、バイオアベイラビリティは74%以上であることが示された。同様に、非日本人健康男性被験者に[^{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。

非日本人健康被験者に MK-3102の FMC 錠25 mg を投与した際、高脂肪食は血漿中薬物動態に影響を及ぼさなかった[2.7.1.2.1 項]。日本人健康被験者を対象に標準的和食摂取後、及び非日本人健康被験者を対象に高脂肪食摂取後に第Ⅰ／Ⅱ相試験用カプセルを投与した際の探索的評価からも、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受けなかった[資料5.3.3.1.2: P001] [資料5.3.3.1.1: P005]。さらに、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、患者に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示された。薬物動態データ並びに第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の結果より、MK-3102は食事の制限なく、投与可能であることが示された。

分布

MK-3102 25 mg を単回経口投与した際の 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。In vitro 試験で、MK-3102の血漿蛋白結合及び分布は飽和性を示し、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。

C Confidential

濃度依存性の血漿蛋白結合は、10 nM 未満の濃度で顕著にみられ、50 nM を超える濃度でほぼプラトーに達した。臨床推奨用量25 mg では、投与間（投与後168時間）の血漿中薬物濃度は約50 nM を超え、血漿蛋白結合率はほぼ一定となった。臨床推奨用量を含む用量範囲で血漿蛋白結合は飽和しており、当該用量範囲で用量に比例した薬物動態が示されたことと一貫していた。なお、濃度依存性の血漿蛋白結合は、血漿中 DPP-4への結合の飽和のためであることを確認した[2.6.4.4.3 項]。異なる重症度の腎機能障害者及び中等度肝機能障害者で MK-3102の血漿蛋白結合を評価したところ、いずれの被験者集団も血漿蛋白結合率は重症度の影響を受けないことが示された[資料5.3.3.3.3: P009] [資料5.3.3.3.4: P031]。また、ヒトでの MK-3102の平衡状態での血液／血漿中薬物濃度比は0.9で、血球中に MK-3102が分布していることが示された[2.6.4.4.4 項]。

代謝

腎排泄と比較して、代謝による MK-3102の消失はわずかであった。非日本人健康被験者に[^{14}C]-MK-3102 25 mg を単回投与した際[資料5.3.3.1.4: P007]、いくつかの酸化型代謝物として、それぞれ尿中放射能の3%未満が尿中に検出された[図2.7.2: 17]。ヒト血漿中では代謝物は検出されなかった。糞中代謝物プロファイルは、放射能排泄率が低かったため検討しなかった[2.6.4.5.3 項]。

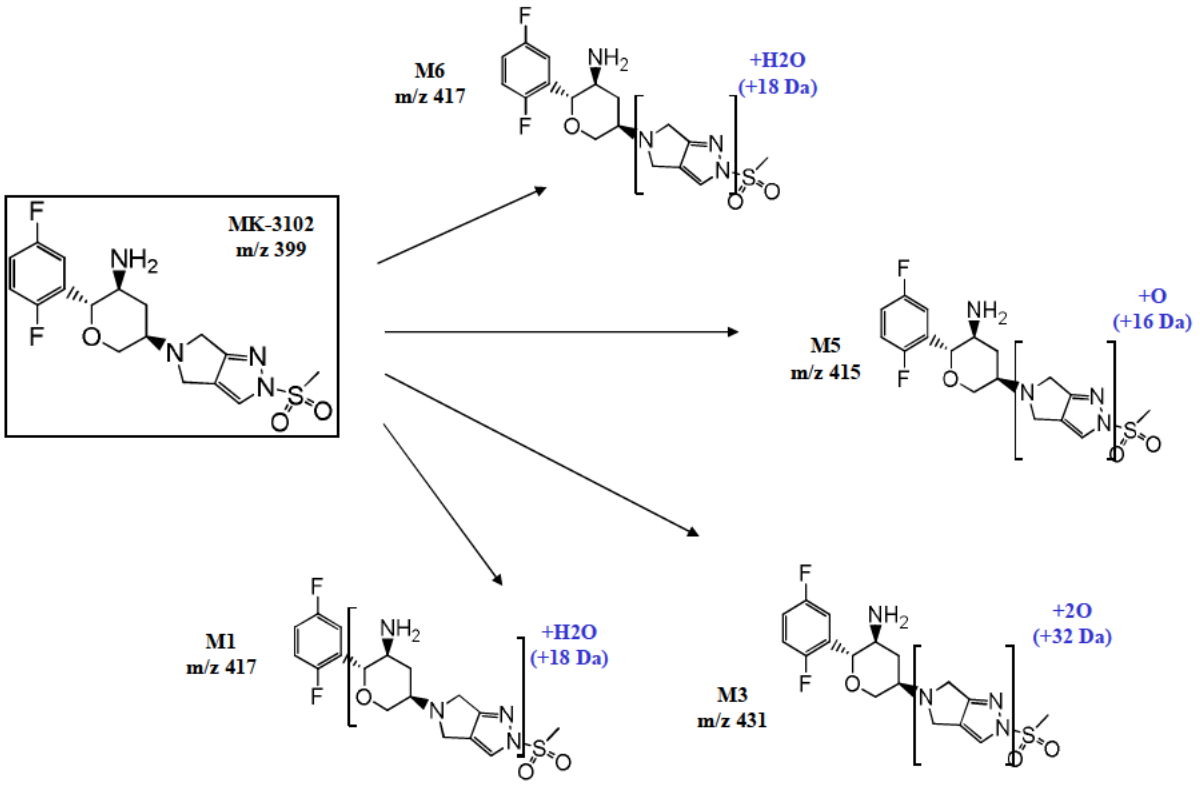


図 2.7.2: 17　ヒトの尿中 MK-3102 の in vivo 代謝物プロファイル

Confidential

排泄

MK-3102の主要な消失経路は腎排泄で、非日本人被験者に[^{14}C]-MK-3102を投与した際の尿中排泄率は約74%であった[資料5.3.3.1.4: P007]。MK-3102は、主に尿中に未変化体として排泄され（尿中放射能の約89%）、MK-3102の腎排泄が主要な消失経路であることが示された。[^{14}C]-MK-3102の糞中排泄率は約3.4%であった。

正常な腎機能を有する健康被験者に MK-3102 25 mg を投与した際の CL/F は3.16 L/hr（52.7 mL/min）で、終末消失相であるβ相半減期は、約130時間であった[資料5.3.3.1.4: P007]。非日本人被験者で算出した腎クリアランスは、10～100 mg の用量範囲で27～35 mL/min であった。血漿中 MK-3102の非結合型分率が50～60%であることから、25 mg を投与した際の非結合型薬物の腎クリアランスは、45～70 mL/min と推定され、eGFR（90 mL/min）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

日本人及び非日本人健康被験者に MK-3102 25 mg を週1回反復投与した際の $AUC_{0\text{-}168\ hr}$、C_{max} 及び $C_{168\ hr}$ の累積係数は0.87～1.11で、投与1～2週間後に定常状態に到達した。これは、大部分の薬物が主にα相半減期（42～50時間）により消失することと一貫していた[資料5.3.3.1.2: P001]。

用量比例性

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、MK-3102の AUC は用量比例性を示した。同様に、非日本人健康被験に反復投与した際、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で5 mg 未満の用量では、MK-3102の AUC は用量比を下回って増加し、C_{max} は用量比以上に増加した。この結果から、低用量での血漿中濃度推移は、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の蛋白結合に飽和性が認められ、血漿中及び組織中のDPP-4への結合に飽和があることと矛盾しない。また、PPK モデルにはこの MK-3102の飽和性の蛋白結合のキネティクスを組み込んでいる。臨床薬理試験では投与4週間後まで、第Ⅱ相試験では投与12週間後（薬物動態測定用検体採取の期間）まで、反復投与による薬物動態の変動はみられなかった。臨床薬理試験[資料5.3.3.1.3: P002] [資料5.3.3.3.2: P004] [資料5.3.3.1.1: P005]の単回投与時の曝露量から反復投与4週間後までの薬物動態を予測した際、MK-3102の曝露量に違いはみられなかった。また、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の投与12週間後及び24週間後の薬物動態を記述した PPK モデルには反復投与による薬物動態の変動を記述する項を組み込まなかった。

2.7.2.3.2　内因性要因の評価

本項では、個々の臨床試験及び PPK 解析による内因性要因が MK-3102の薬物動態に及ぼす影響の総合的な評価を要約する。糖尿病の罹患の有無、民族、体格、年齢、性別及び肝機能障害は、MK-3102の薬物動態に臨床的に意味のある変動を及ぼさなかった。したがって、これらの内因性要因に基づく特定の用法・用量の調節は不要である。なお、重度腎機能障害患者及び ESRD

C Confidential

患者では、MK-3102の AUC の増加が予測されることから、正常腎機能患者と同程度の曝露量を得るために、50%の用量の減量を推奨すべきと考えた。

2.7.2.3.2.1　患者及び健康被験者の薬物動態

臨床薬理試験で非日本人肥満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日及び定常状態時（第22日）の血漿中薬物動態を評価したところ[資料5.3.3.3.2: P004]、類似性が示された[図2.7.2: 18]。

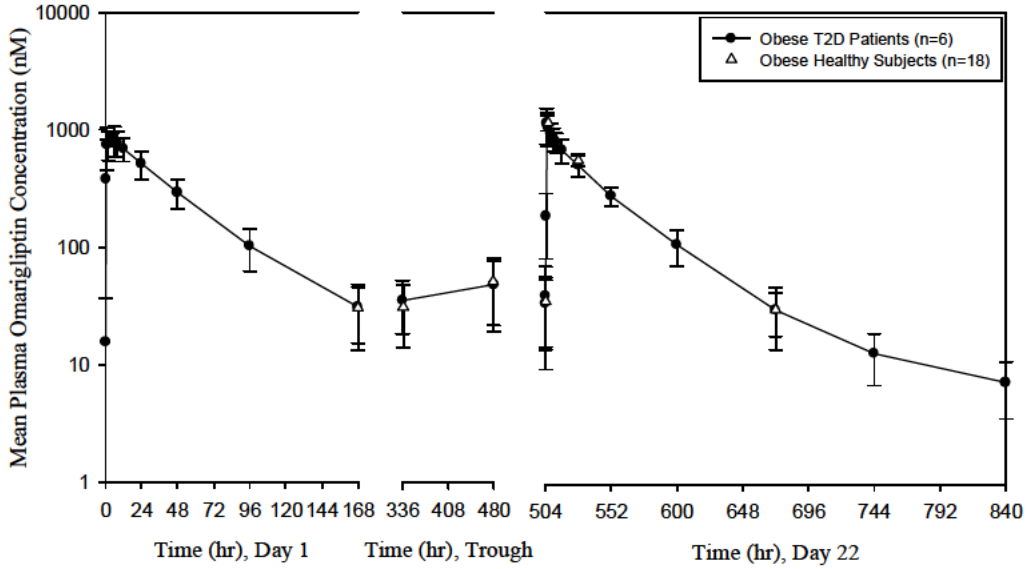


図 2.7.2: 18　非日本人肥満 2 型糖尿病患者及び肥満健康被験者に MK-3102 50 mg を週 1 回 4 週間投与した際の第 1 日及び第 22 日の血漿中薬物濃度推移（算術平均値±標準偏差）

また、PPK モデルを用いたシミュレーションから、日本人健康被験者及び患者の血漿中 $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ 及び C_{max} は類似すると予測され、糖尿病の罹患の有無により MK-3102の曝露は影響受けないことが示された[図2.7.2: 19]。

以上の結果から、患者は健康被験者と類似した薬物動態を示すことが示唆された。

Confidential

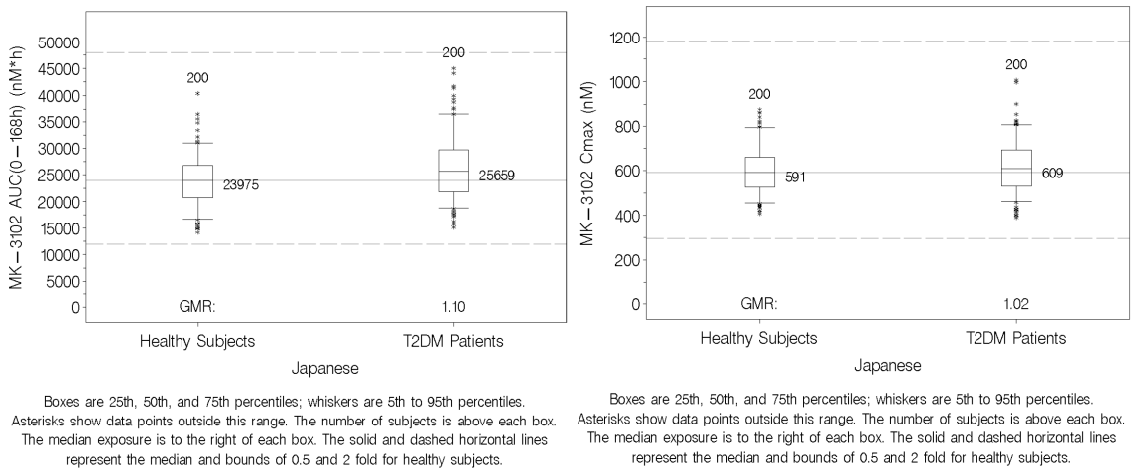


図 2.7.2: 19　日本人健康被験者及び患者に MK-3102 25 mg を週 1 回 4 週間投与した場合の血漿中薬物動態パラメータのシミュレーション

2.7.2.3.2.2　民族

日本人患者並びに日本人及び非日本人（主に欧米人）の健康被験者及び患者の MK-3102の薬物動態の比較の概要を[2.7.2.3.1.1 項]に示した。臨床薬理試験で得られた薬物動態データの比較及び PPK 解析により、日本人及び非日本人の MK-3102の薬物動態に臨床的に意味のある差はないことが示された。

第Ⅰ、Ⅱ及びⅢ相試験データを用いた PPK 解析により民族が MK-3102の薬物動態に及ぼす影響を評価した。この解析の結果、体格及び腎機能を考慮したところ、民族（日本人及び非日本人）は MK-3102の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

2.7.2.3.2.3　腎機能障害

腎機能障害が MK-3102の薬物動態に及ぼす影響を臨床薬理試験で評価し[資料5.3.3.3.3: P009]、さらに PPK モデルにより臨床推奨用量での腎機能障害の影響を検討した。重度腎機能障害者及び ESRD 被験者では、MK-3102の曝露量が臨床的に意味のある増加を示したが、これは MK-3102が主に腎排泄により消失することと一貫している。

本試験では、異なる重症度の非日本人腎機能障害者に MK-3102 3 mg を単回投与した際の薬物動態を、年齢、性別、民族及び BMI をマッチングさせた対照健康被験者の薬物動態と比較した。C_{max} は、腎機能障害による臨床的に意味のある影響は受けなかった[表2.7.2: 10]。また、軽度又は中等度腎機能障害者の AUC の90%信頼区間は（0.5, 2.0）の範囲内に含まれ、健康被験者と比較して臨床的に意味のある違いはなかった。重度腎機能障害者及び血液透析を必要とする ESRD 被験者の AUC は、健康被験者と比較してそれぞれ平均1.56倍及び1.89～1.97倍高かった[表2.7.2: 10]。ESRD 被験者の透析液中薬物濃度の解析結果から、投与直前に血液透析を完了し、約72時間後に次の血液透析を開始した場合に投与量の約5%が除去され、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%が除去され、血液透析により MK-3102はほとんど除去されない

C Confidential

ことが示された。

以上の結果から、透析のタイミングにかかわらずESRD患者にMK-3102を投与することが可能であることが示唆された。

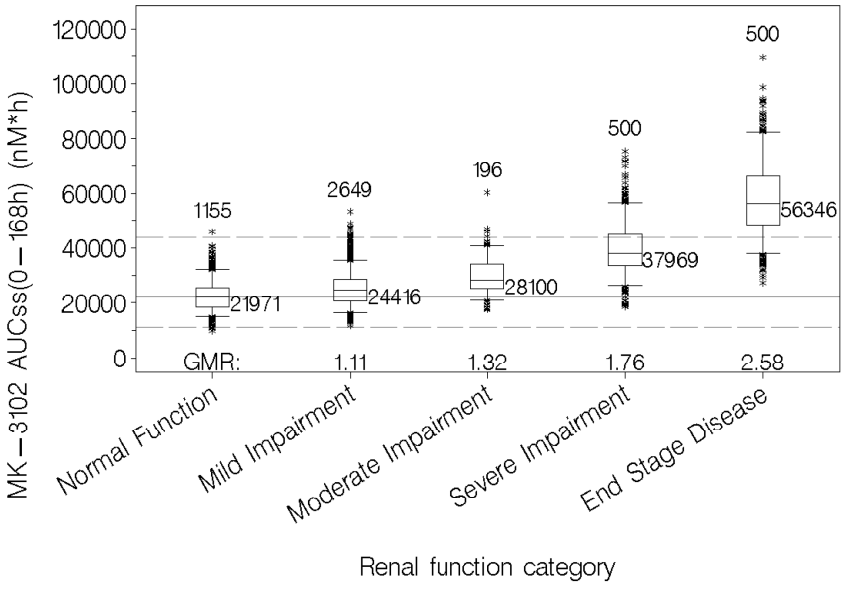
表 2.7.2: 10　異なる重症度の腎機能障害者及び対照健康被験者にMK-3102 3 mgを単回投与した際の血漿中薬物動態パラメータの比較（P009）

腎機能障害の重症度	N	$AUC_{0-\infty}$		C_{max}	
		GMR（腎機能障害者／健康被験者）	90% CI	GMR（腎機能障害者／健康被験者）	90% CI
軽度	6	0.94	(0.80, 1.11)	0.94	(0.79, 1.12)
中等度	6	1.34	(1.12, 1.61)	1.13	(0.91, 1.41)
重度	6	1.56	(1.32, 1.85)	0.90	(0.66, 1.23)
ESRD（透析後投与）	5	1.89	(1.40, 2.55)	0.74	(0.57, 0.96)
ESRD（透析前投与）	6	1.97	(1.46, 2.66)	0.73	(0.56, 0.95)

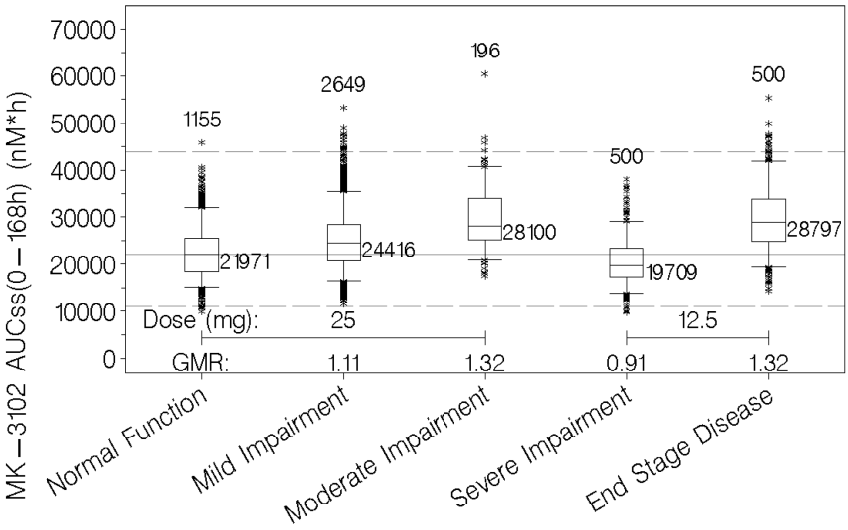
GMR：幾何平均比、CI：信頼区間、ESRD：末期腎不全

腎機能障害者を対象とした臨床薬理試験の投与量を3 mgで実施したことから、PPKモデルによるシミュレーションから、MK-3102 25 mg 週1回投与時の腎機能障害の影響を予測した[2.7.2.2.7.1 項]。定常状態時の各重症度の腎機能障害患者の推定$AUC_{0\text{-}168\ hr}$を[図2.7.2: 20]に示す。軽度又は中等度腎機能障害患者に投与した場合の予測値は、3 mgを投与した臨床薬理試験[資料5.3.3.3.3: P009]の結果と概して一貫していた。一方、日本人及び非日本人重度腎機能障害患者及びESRD患者の推定$AUC_{0\text{-}168\ hr}$は、日本人及び非日本人正常腎機能者と比較して、それぞれ1.76倍及び2.58倍高くなると予測された。25%超の重度腎機能障害患者及び大部分のESRD患者のAUCは、変動許容区間の上限である2倍を超えると予測されるため、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。なお、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及びESRD患者では、用量を50%減量（すなわち、12.5 mg週1回投与）することにより、正常腎機能者にMK-3102 25 mgを投与した際と同程度のAUCが得られることが推定された。

C Confidential



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 subjects with normal renal function.



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 patients with normal renal function.

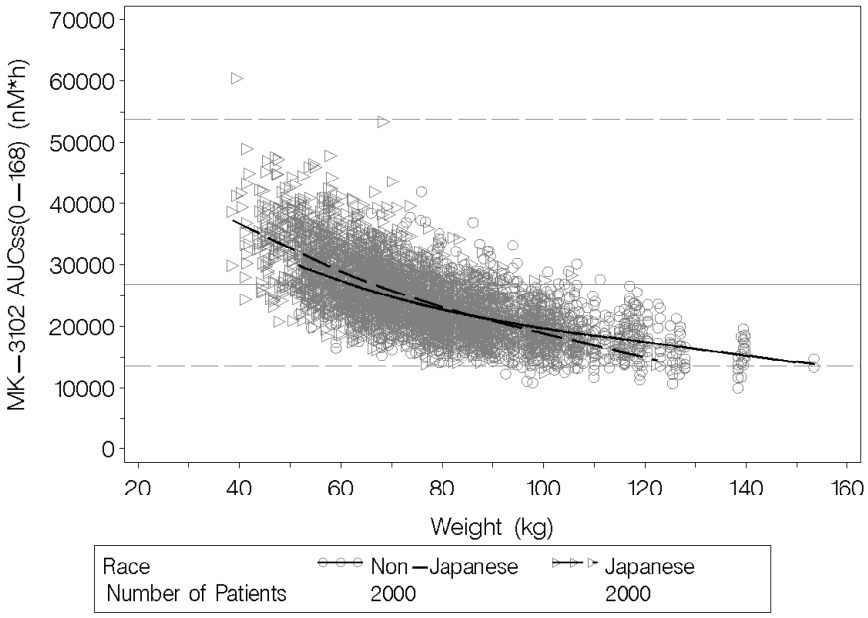
図 2.7.2: 20　正常腎機能者又は各重症度の腎機能障害患者に MK-3102 25 mg（上図）並びに重度腎機能障害患者及び ESRD 患者に用量調節後の 12.5 mg（下図）を週 1 回投与した場合の定常状態時の $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ のシミュレーション

C Confidential

2.7.2.3.2.4　体重及び BMI

MK-3102の薬物動態に対する肥満の影響を評価するため、非日本人肥満健康被験者にMK-3102 10 mg を単回投与した[資料5.3.3.3.1: P003]。BMI が30.0 kg/m^{2}以上35.0 kg/m^{2}以下の被験者を肥満として分類した。肥満健康男性及び健康男性被験者の血漿中 $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は同程度で、肥満健康女性及び健康女性被験者の $AUC_{0-\infty}$は同程度であった。女性被験者の C_{max} の幾何平均比（肥満健康女性被験者／健康女性被験者）及び90%信頼区間は0.76（0.62, 0.94）で、BMI が大きくなるに伴い、C_{max} がわずかに減少することが示唆された。

第Ⅰ、Ⅱ及びⅢ相試験データを用いた PPK モデルによるシミュレーションから、体重がMK-3102の薬物動態に影響を及ぼす重要な内因性要因であることが示唆された。しかし、各臨床試験に参加した患者の体重範囲での日本人及び非日本人患者の血漿中薬物濃度の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患者の $AUC_{0-168\ hr}$ の予測値を、標準的な体重の日本人患者の $AUC_{0-168\ hr}$（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）の範囲内に含まれることが示唆された[図2.7.2: 21]。このことから、標準的な患者の体重差は、臨床的に意味はないことが示され、体重に基づく用量調節は必要ないと考えられた。



The solid and dashed horizontal lines represent the median and bounds of 0.5 and 2 fold for Japanese patients. The solid and dashed black lines represent a smoothing spline through the data for Non−Japanese and Japanese patients, respectively.

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 $AUC_{0-168\ hr}$ と体重との関係のシミュレーション

C Confidential

2.7.2.3.2.5　年齢

MK-3102の薬物動態に対する年齢の影響を評価するため、非日本人若年被験者及び高齢被験者に MK-3102 10 mg を単回投与した[資料5.3.3.3.1: P003]。性別ごと及び性別を統合した若年被験者（18～45歳）及び高齢被験者（65～80歳）の薬物動態を比較したところ、臨床的に意味のある差はなかった[2.7.2.2.3.1 項]。

第Ⅰ、Ⅱ及びⅢ相試験データを用いた PPK モデルによるシミュレーションから、年齢がMK-3102の薬物動態に及ぼす影響はわずかであると予測された。このシミュレーションによる年齢と定常状態時の $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ との関係並びに若年者及び高齢者（65歳以上）の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}168\ hr}$）を [図2.7.2: 22]に示す。

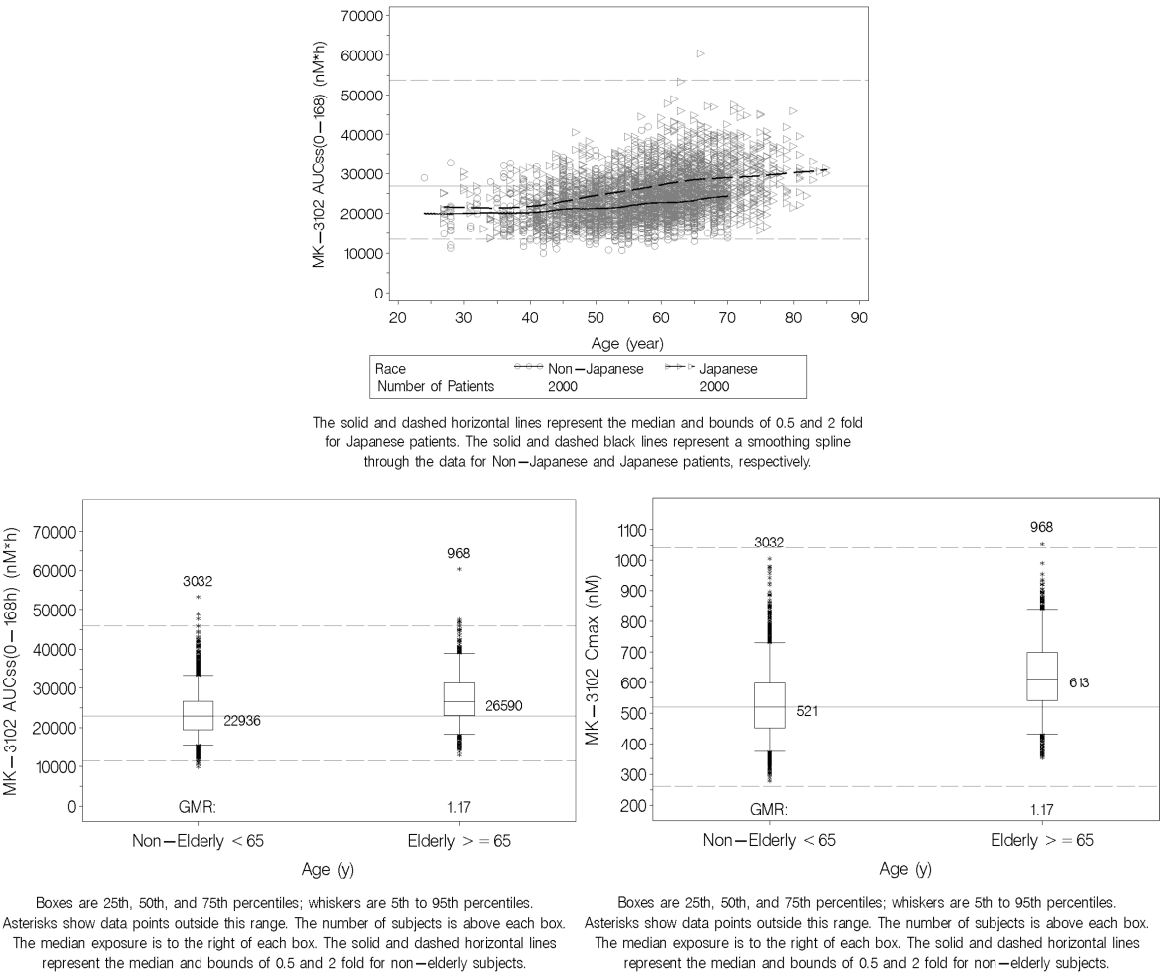


図 2.7.2: 22　MK-3102 25 mg を週 1 回投与した場合の定常状態時の $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ と年齢の関係（上図）並びに若年者及び高齢者の薬物動態パラメータのシミュレーション

C Confidential

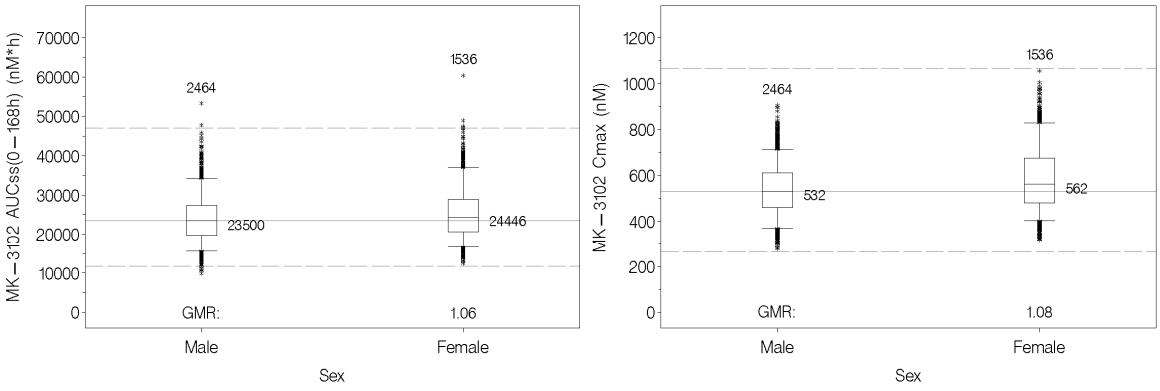
PPK モデルによるシミュレーションの結果、高齢患者の $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ 及び C_{max} は若年患者に比べてわずかに高くなると予測されたが、いずれも臨床的に意味のある差ではなかった。このことは、P003試験の結果と一貫している。以上の結果から、年齢は MK-3102の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさず、年齢に基づく用量調節の必要はないことが示された。

2.7.2.3.2.6　性別

MK-3102の薬物動態に対する性別の影響を評価するため、非日本人健康被験者に MK-3102 10 mg を単回投与した[資料5.3.3.3.1: P003]。その結果、男性及び女性被験者の $AUC_{0\text{-}\infty}$は同程度で、C_{max} は女性の方が約41%高かった。

第Ⅰ、Ⅱ及びⅢ相試験データを用いた PPK モデルによるシミュレーションから、性別が MK-3102の薬物動態に対する臨床的に意味のある影響はないことが示唆された。シミュレーションにより得られた臨床推奨用量での男性及び女性の $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ 及び C_{max} の比較を[図2.7.2: 23]に示す。女性集団の $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ 及び C_{max} がわずかに高くなると予測されたが、体重はクリアランス及び分布容積に影響を及ぼすことから、女性の体重の方が一般的に軽いことが主な原因と考えられた。eGFR 計算式による女性の腎クリアランスは、男性よりもわずかに低く、それが血漿中曝露のわずかな差につながると考えられた。

以上の結果から、性別は MK-3102の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさず、性別に基づく用量調節は必要ないと考えた。



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 male 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 male subjects.

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

2.7.2.3.2.7　肝機能障害

MK-3102の薬物動態に対する中等度肝機能障害の影響を評価するため、中等度肝機能障害者

Confidential

に MK-3102 25 mg を単回投与した[資料5.3.3.3.4: P031]。その結果、中等度肝機能障害が MK-3102 の薬物動態に影響を及ぼさないことが示され、軽度及び中等度肝機能障害患者に対して用量調節は不要であることが示唆された。なお、重度肝機能障害者の薬物動態は評価しなかったが、MK-3102の主要な消失経路は腎排泄であること及び血漿蛋白結合率が低いことから、通常の臨床推奨用量の MK-3102 25 mg を投与しても臨床的に意味のある影響はないと考えられる。

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）

MK-3102が薬物相互作用の影響を受けたり、あるいは影響を及ぼしたりする可能性は低いと考えられる。その理由を以下に述べる。

MK-3102はヒトで主に腎排泄により消失する。また、in vitro の評価では MK-3102の代謝はみられなかったが、健康男性被験者に[^{14}C]-MK-3102 25 mg を単回投与した際、4つの酸化型代謝物が尿中で同定された。同定された代謝物はいずれも尿中放射能の3%未満で、ヒトでは MK-3102の代謝はわずかであることが示唆された[資料5.3.3.1.4: P007]。また、MK-3102は主なトランスポーターの基質でもなかった。さらに、薬物代謝酵素又はトランスポーターの強力な阻害剤又は誘導剤でもなかった。なお、薬物代謝酵素の反応阻害及びトランスポーターの輸送阻害の IC_{50}値は患者に MK-3102 25 mg を週1回投与した際に予測される定常状態時の C_{max}（約610 nM）の80倍超であった。

患者に対して有効な治療をするため、複数の血糖降下剤を併用投与する必要がある場合が多い。MK-3102は、世界的に使用されているメトホルミン及びグリメピリドと併用投与される頻度が高いと考えられるため、MK-3102がメトホルミン及びグリメピリドの薬物動態に影響を及ぼす可能性を検討した[資料5.3.3.4.2: P030] [資料5.3.3.4.5: P038] [資料5.3.3.4.3: P034]。さらに、患者には、脂質異常症の治療として、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA（HMG-CoA）還元酵素阻害剤（スタチン）が処方されることも多いため、MK-3102がアトルバスタチンの薬物動態に影響を及ぼす可能性を評価した[資料5.3.3.4.4: P035]。また、相対的に狭い治療域を示し、世界中でよく使用される一相性混合型経口避妊薬についても、当該薬剤に含まれる EE 及び LNG の薬物動態に MK-3102が影響を及ぼす可能性を検討した[資料5.3.3.4.1: P017]。

また、MK-3102は薬物相互作用を受ける可能性は低いが、メトホルミン及び MK-3102はいずれも腎排泄型薬物であるため、メトホルミンが MK-3102の薬物動態に及ぼす影響も評価した[資料5.3.3.4.2: P030]。

さらに、第Ⅰ、Ⅱ及びⅢ相試験データを用いて PPK 解析を実施し、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又は速効型インスリン分泌促進剤）と併用投与した際の MK-3102の CL/F に対する影響を評価した。

以上の評価より、MK-3102は臨床的に意味のある薬物相互作用を受けたり、影響を及ぼしたりする可能性はほとんどないことが確認された。したがって、他の薬剤と併用投与する際、MK-3102の用法・用量を調節する必要はないと考える。

C Confidential

2.7.2.3.3.1　MK-3102が併用薬から受ける影響

メトホルミンと併用した際に MK-3102が受ける影響を、非日本人健康被験者対象の薬物相互作用試験で評価した[資料5.3.3.4.2: P030]。単回投与時の MK-3102の薬物動態は、メトホルミンの1日2回反復投与により影響を受けなかった[2.7.2.2.4.1 項]。

さらに、MK-3102と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又は速効型インスリン分泌促進剤）を併用投与した日本人患者の CL/F の PPK 解析から、MK-3102の薬物動態は臨床的に意味のある影響を受けないことが確認された[資料5.3.3.5.1: MS_report]。

これらの結果は、併用薬により MK-3102の薬物動態が臨床的に意味のある影響を受ける可能性はほとんどないという in vitro の評価と一貫していた。

2.7.2.3.3.2　MK-3102が併用薬に及ぼす影響

メトホルミンと併用した際に MK-3102がメトホルミンの薬物動態に影響を及ぼす可能性を、非日本人健康被験者対象の薬物相互作用試験で評価した[資料5.3.3.4.2: P030]。メトホルミン単独投与時に対するメトホルミン及び MK-3102併用投与時のメトホルミンの $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ 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、事前に規定した臨床的有意性の基準（0.5, 2.0）の範囲内に含まれた。ただし、$AUC_{0\text{-}12\ hr}$ 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）の90%信頼区間の上限値が、生物学的同等性の判断基準1.25を超えたため、弱い薬物相互作用が起きている可能性を否定できなかった。そこで、各被験者のデータを見直したところ、2例の被験者のメトホルミン単独投与時の血漿中メトホルミン濃度は、他の被験者と比較して明らかに低かった。さらに統計学的に検討したところ、これらの値は外れ値であることが示されたことから、これら2例の外れ値をメトホルミンのデータから除き感度分析を実施した。その結果、メトホルミンの $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ 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。しかし、メトホルミンの曝露の減少による外れ値の要因について十分な説明（嘔吐及び投与過誤など）ができなかったため、再度薬物相互作用試験を実施した[資料5.3.3.4.5: P038]。

再試験は、最初の試験より多くの被験者を組み入れた、無作為化、クロスオーバー、単回投与試験であった。再試験で、メトホルミンの $AUC_{0\text{-}\infty}$ 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1.12（1.03, 1.21）及び0.96（0.89, 1.03）であった。このことから、MK-3102はメトホルミンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示され、これら2つの試験でみられた結果の違いは、最初の試験でみられた外れ値が原因であることが示された。なお、最初の薬物相互作用試験でメトホルミンの薬物動態が外れ値とされた2例の被験者のうち1例は、再試験にも参加した。再試験で当該被験者のメトホルミンの薬物動態はそのほかの被験者と類似していたことから、最初の試験でこの被験者のメトホルミン単独投与時の薬物動態データを外れ値としたことが支持された。

また、MK-3102がグリメピリド及びアトルバスタチンと薬物相互作用を引き起こす可能性を、

C Confidential

非日本人健康被験者対象の薬物相互作用試験で評価した。MK-3102は単回投与時のグリメピリド[資料5.3.3.4.3: P034]又はアトルバスタチン[資料5.3.3.4.4: P035]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[2.7.2.2.5.3項] [2.7.2.2.5.4項]。

さらに、MK-3102が一相性混合型経口避妊薬の EE 及び LNG に及ぼす影響を、非日本人健康女性被験者対象の薬物相互作用試験で評価した[資料5.3.3.4.1: P017]。MK-3102は単回投与時の EE 及び LNG 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[2.7.2.2.5.2項]。

以上の結果より、MK-3102は併用薬の薬物動態に対し臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性はなく、用量調節は必要ないと考えられる。

2.7.2.3.4　特殊な安全性評価

2.7.2.3.4.1　QT/QTc 間隔に対する影響

日本人及び非日本人健康被験者の単回投与試験で連続ECG及び測定時点が同じ血漿中薬物濃度データを用いて MK-3102が QT/QTc 間隔の延長に及ぼす影響を探索的に評価し、さらに非日本人健康被験者の QT/QTc 評価試験で評価した。

測定時点が同じ血漿中薬物濃度に対する QTcF をプロットし、日本人及び非日本人健康被験者の血漿中薬物濃度及び QTcF の関係を探索的に評価した。日本人健康被験者の血漿中薬物濃度に対する QTcF の散布図を[図2.7.2: 24]に示す。すべての被験者から得られた全 QTcF データを用いた線形混合効果モデルによる解析の結果、血漿中薬物濃度に対する QTcF の傾きはわずかに右上がりであるものの、傾き0.27 msec/μM と有意な傾きでなはく、C_{max} が10 μM の場合、QTc 間隔は2.7 msec 延長すると予測され、臨床的に意味はなく、規制当局が関心を持つ基準値を下回った。したがって、日本人への MK-3102 25 mg 投与時の C_{max} に対して、約20倍に相当する安全域が確保されると考えられた[資料5.3.3.1.1: P005]。この結果は、非日本人健康被験者に MK-3102 を最大400 mg まで単回投与した際の血漿中薬物濃度－QTcF 解析結果で、傾きの推定値（0.28 msec/μM）が有意ではなかったことと一貫している[資料5.3.3.1.2: P001]。

C Confidential

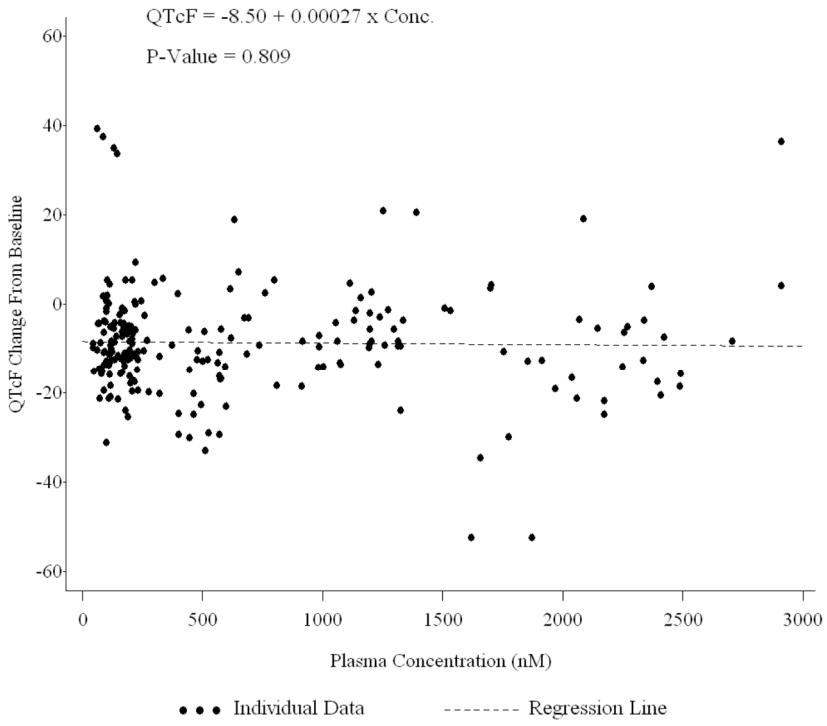


図 2.7.2: 24　日本人健康被験者に MK-3102 10、25、50 及び 100 mg を単回投与した際の血漿中薬物濃度に対する QTcF の散布図

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、血漿中薬物濃度及び QTc 間隔の関係をさらに綿密に評価した[資料5.3.4.1.1: P010]。本試験では、心拍数による QT の補正は、QTcP が QTcF よりも適切な補正法であることが確認され、QTcP を主要な QT 間隔の変動の変数として用いた。臨床推奨用量を超える用量（175 mg）の MK-3102を投与した際、ベースラインからの QTcP 変化量のプラセボとの真の平均値の差（MK-3102－プラセボ）の90%信頼区間は、投与後すべての測定時点で10 msec 未満となったことから[図2.7.2: 25]、QTcP は臨床的に意味のある延長をしないことが示された。

C Confidential

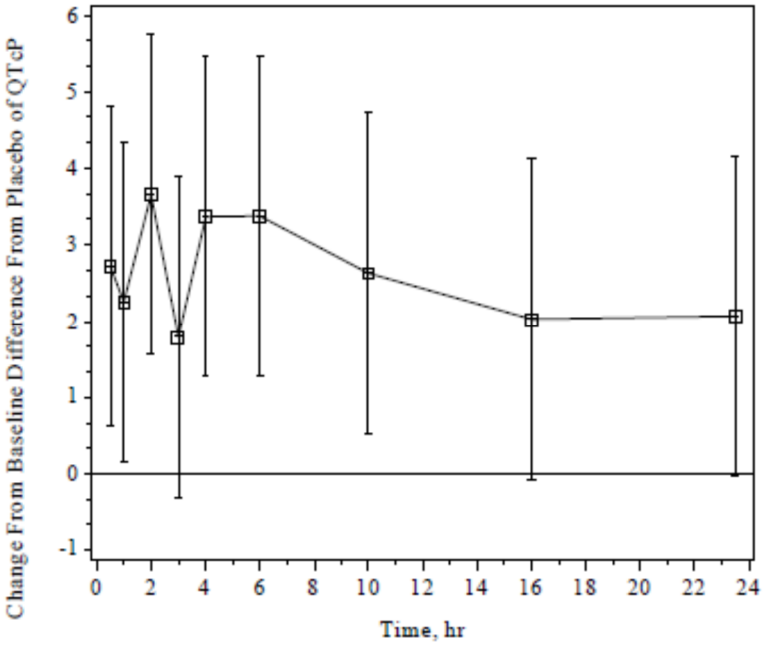


図 2.7.2: 25　非日本人健康被験者に臨床推奨用量を超える用量（175 mg）の MK-3102 又はプラセボを投与した際の測定時間ごとの QTcP のベースラインからの変化量のプラセボとの差（MK-3102－プラセボ）（最小二乗平均値の差±90%信頼区間）
（MK-3102 投与：53 例、プラセボ投与：53 例）

QTcF についても同様の結果が得られた。当該試験で臨床推奨用量を超える用量（175 mg）の MK-3102を投与した際、25 mg 投与時の C_{max} の約8倍の曝露マージンを示した。

非日本人被験者での QT/QTc 評価解析による、臨床推奨用量を超える用量投与時の QTcF 及び QTcP のベースラインからの変化量の評価に加え、日本人及び非日本人被験者での探索的 QTc 解析結果も考慮すると、MK-3102は QTc 間隔に対して臨床的に意味のある影響は及ぼさないと結論づけられた。

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

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、患者が服薬を忘れた場合、MK-3102を次の服薬予定日の前日までのいつでも服薬することができることとした。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、全試験期間中に患者の54.7%が、少なくとも1回、服薬予定曜日に服用を忘れた[2.7.3.4.3.2項]。PPK モデルによるシミュレーションにより、服薬を忘れた患者が次の服薬予定日前日までに思い出した場合、そのタイミングで服薬するよう推奨する服薬指示の妥当性を評価した。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の患者データを用いて、週1回の服薬を予定通り2回行った後、第3週の服薬を忘れ、第4週の服薬前日に3回目の服薬をし、その翌日に第4週の服薬をした場合についてシミュレートし、予定通りに服薬した場合のシミュレーション結果と比較した。この服薬を忘れた場合の投与方法が

C Confidential

血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータに及ぼす影響について、[図2.7.2: 26]及び[図2.7.2: 27]に要約する。

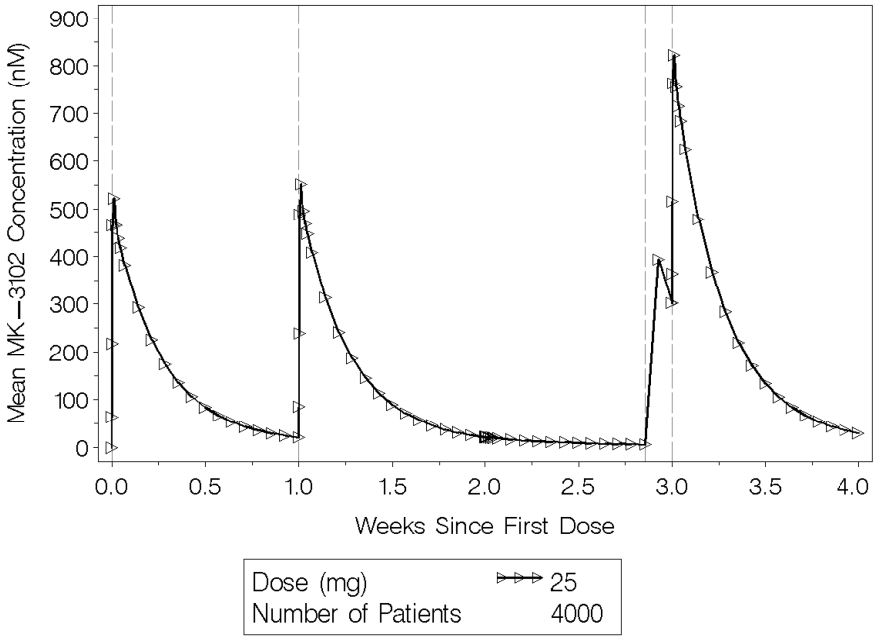
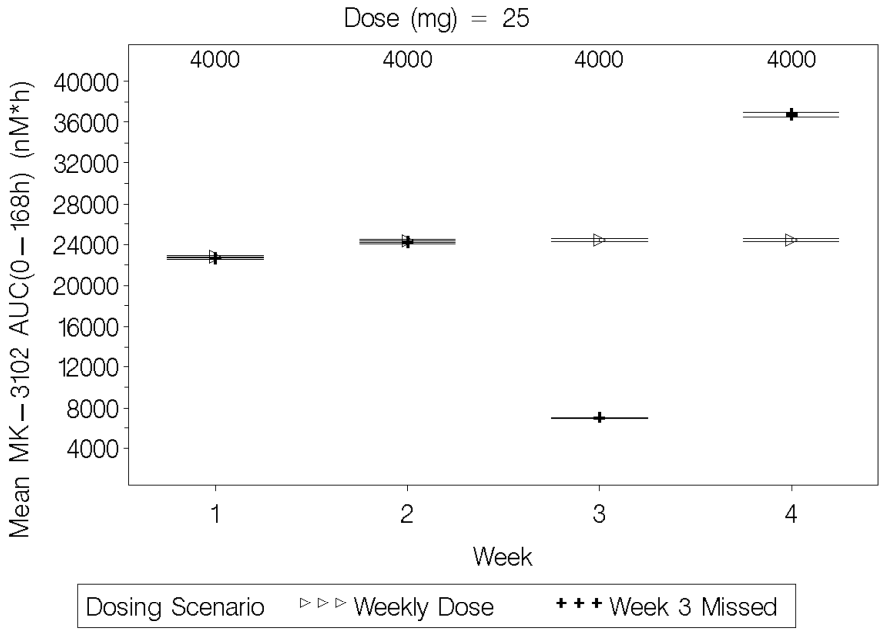
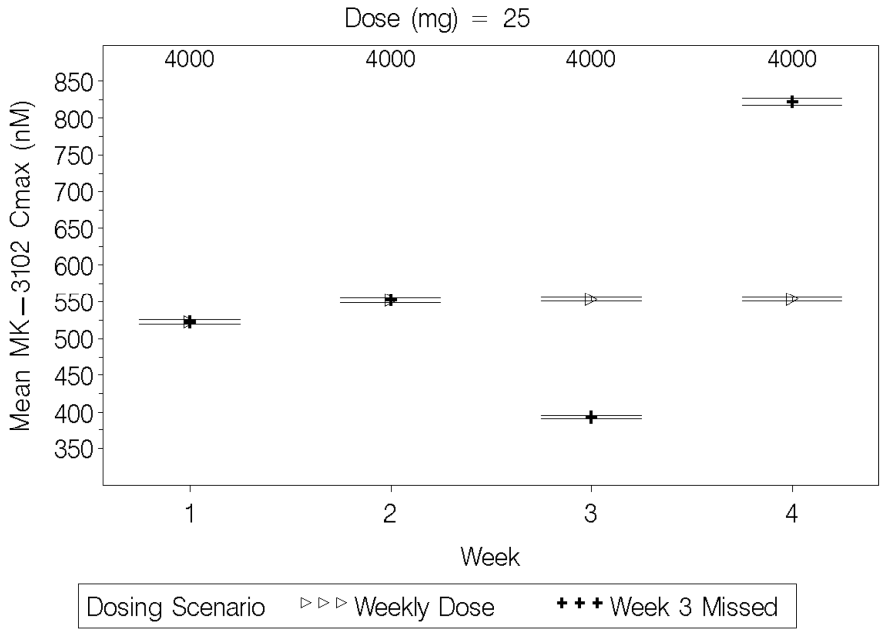


図 2.7.2: 26　MK-3102 25 mg を週 1 回投与中に第 3 週の投与予定日に服薬を忘れ、第 4 週の服薬予定日前日に投与した場合の血漿中薬物濃度推移のシミュレーション

C Confidential



The bars represent the 95% confidence interval.
The number of subjects is above each mean.



The bars represent the 95% confidence interval.
The number of subjects is above each mean.

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

Confidential

[図2.7.2: 27]で示したように、第4週の $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ 及び C_{max} は、予定どおり25 mg 週1回与した際の標準的な値よりも約50%増加すると予測されたが、$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ は変動許容区間（0.5, 2.0）に含まれた。また、これまでの臨床薬理試験で高用量の MK-3102投与時に示された安全性及び忍容性から、予測された C_{max} の増加についても安全性の懸念はないと考えられた。以上のシミュレーションの結果、服薬予定曜日に服薬を忘れた場合、次の服薬予定日の前日までに思い出し次第服薬することを推奨する服薬指示の妥当性が支持された。

2.7.2.3.5　特別な試験

特別な試験は実施しなかった。

2.7.2.3.6　結論

MK-3102の臨床薬理に関する結論の概要を以下に述べる。

- 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ため、非日本人集団で得られた薬物動態、薬力学及び安全性データを日本人集団に適用可能である。
- 日本人患者に、臨床推奨用量25 mg を週1回投与した際、HbA1c 値、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値がプラセボと比べ大きく低下することが期待される。
- 用量調節が不要と考えられる AUC の変動許容区間として、（0.5, 2.0）が設定された。
- MK-3102の薬物動態により、週1回投与が妥当であることが支持された。
- MK-3102の代謝はわずかで、主要な消失経路は未変化体の腎排泄である。また、薬物相互作用のリスクは低い。
- 食事の制限なしに、MK-3102の投与が可能である。
- 軽度及び中等度腎機能障害者で用量調節は必要ない。一方、重度腎機能障害及び ESRD 患者（透析のタイミングにかかわらず）では、用量を50%減量することが推奨される。
- 軽度（Child-Pugh スコア：5～6）又は中等度（Child-Pugh スコア：7～9）肝機能障害患者に対して用量調節は必要ない。重度（Child-Pugh スコア：10～15）肝機能障害患者については検討していない。
- 性別、年齢、体格、民族に基づく用量調節は必要ない。
- 併用投与時の MK-3102及び併用薬（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）の用量調節は不要である。
- MK-3102の服用を忘れた場合、次の服薬予定日の前日までに思い出した時点で服薬することが可能である。
- 患者に MK-3102 25 mg を反復投与した際、DPP-4阻害率は1週間にわたって80%を超えており、ほぼ最大の HbA1c 値低下がみられた。
- 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回投与した際の食後4時間加重平均活性型 GLP-1濃度は、プラセボと比べ約2倍増加した。
- MK-3102投与により、QTc 間隔は臨床的に意味のある延長をしない。

C Confidential

2.7.2.4　付録

2.7.2.4.1　臨床薬理試験の一覧

C Confidential

付録 2.7.2: 1　MK-3102 の臨床薬理試験の一覧

[Ref].	Short Description	Design	Study Population	No. of Subjects Entered / Analyzed	Dosage / Formulation / Duration	Primary Objectives	Conclusion
P001	Single Ascending Dose	Double-blind, randomized, placebo controlled, multiple period, multiple panel, rising single dose study	Healthy Males Age:　21-45 (Non-Japanese)	Entered: 24 Analyzed: 24 for safety and PD analyses; 22 who received omarigliptin at least once were included in the PK analyses.	Dosage/Duration: Panels A and B: Single rising doses of omarigliptin or matching placebo, fasted. 0.5 mg(5 mL x 0.1 mg/mL solution), 5 mg (50 mL x 0.1 mg/mL solution), 25 mg (5 mL x 5 mg/mL solution), 100 mg (20 mL x 5 mg/mL solution), 400 mg (80 mL x 5 mg/mL solution); Panel B = 1.5 mg (15 mL x 0.1 mg/mL solution), 12.5 mg (125 mL x 0 1 mg/mL solution), 50 mg (10 mL x 5 mg/mL solution), 200 mg (40 mL x 5 mg/mL solution), 400 mg (80 mL x 5 mg/mL solution). Panel D: Single doses of omarigliptin or matching placebo, fasted or with a high-fat meal. 1 x10 mg Formulations: Panels A and B: Liquid solution. Panel D: Phase I/II Capsule	To evaluate the safety of omarigliptin administered as single doses to healthy young male subjects.	1) Administration of single doses of omarigliptin (range:　0.5 mg to 400 mg) was well tolerated, based on an assessment of clinical and laboratory adverse experiences, in healthy male subjects. 2) After single-dose administration of omarigliptin, $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ appeared to exhibit dose proportionality across all doses (range:　0.5 mg to 400 mg). However, $AUC_{0\text{-}\tau}$ increased in a slightly less than dose proportional manner and C_{max} increased in a slightly greater than dose proportional manner. 3) Omarigliptin PK displayed biphasic kinetics, with an alpha phase half-life of approximately 40 – 50 hours governing the majority of the PK profile, and a beta phase with half-life of approximately 93 – 120 hours. 4) Administration of omarigliptin with a standard high-fat meal resulted in a delayed T_{max}; however, there was no difference in overall absorption of omarigliptin. 5) After single-dose administration of omarigliptin, CL_{τ} of omarigliptin ranged from approximately 1.6 to 2.7 L/hr across dose levels. 6) Administration of the 25 mg omarigliptin dose or higher exceeded the model-based IC_{80} of omarigliptin (9.99 nM) for DPP-4 activity at $C_{168\ hr}$. 7) There was no statistically significant effect on QTcF when omarigliptin was administrated as single doses ranging from 0.5 to 400 mg.

C Confidential

付録 2.7.2: 1　MK-3102 の臨床薬理試験の一覧（続き）

[Ref].	Short Description	Design	Study Population	No. of Subjects Entered / Analyzed	Dosage / Formulation / Duration	Primary Objectives	Conclusion
P002	Multiple Ascending Dose	Double-blind, randomized, placebo-controlled, serial-panel, rising-multiple-dose study	Healthy Males Age: 19-44 (Non-Japanese)	Entered: 32 Analyzed: 32 for safety; 24 (who received active) for PK and PD.	Dosage/Duration: Multiple weekly doses of omarigliptin or matching placebo (Days 1, 8 and 15). Panel A = 10 mg (1 x 10 mg capsules) Panel B = 25 mg (2 x 10 mg and 5 x 1 mg capsules) Panel C = 50 mg (5 x 10 mg capsules) Panel D = 100 mg (1 x 100 mg capsules) Formulation: Phase I/II Capsule	To evaluate the safety and tolerability of omarigliptin after QW multiple oral dose administration for 3 weeks.	1) After QW multiple oral dose administration of omarigliptin, $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ and C_{max} increased approximately dose proportionally over the dose range of 10 to 100 mg. $C_{168\ hr}$ seemed to increase slightly less than dose proportionally. 2) After QW multiple oral dose administration of omarigliptin, approximately 57.5 to 73.6% of the oral omarigliptin dose was excreted unchanged in urine. 3) Both single and multiple weekly doses of 10 to 100 mg omarigliptin provide substantial inhibition of DPP-4 activity compared to placebo. Following multiple weekly doses, the treatment differences (active minus placebo) for % inhibition of DPP-4 activity at 168 hours post last dose (Day 15) were 77.73%,78.66%, 86.16%, and 88 30% for 10 mg, 25 mg, 50 mg, and 100 mg doses of omarigliptin, respectively. 4) The GMRs of WAA for active GLP-1 were significantly increased compared to placebo across all omarigliptin dose levels through 2 hours after the first (4 hours postdose) and second (10 hours postdose) meals on Day 15. The GMRs of WAA for active GLP-1 ranged from 1.67 to 2.06 and 2.05 to 2 57 for the first and second meals, respectively. 5) Administration of QW multiple oral doses of omarigliptin (10 to 100 mg) was well tolerated, based on an assessment of clinical and laboratory adverse experiences, in healthy male subjects.

C Confidential

付録 2.7.2: 1　MK-3102 の臨床薬理試験の一覧（続き）

[Ref].	Short Description	Design	Study Population	No. of Subjects Entered / Analyzed	Dosage / Formulation / Duration	Primary Objectives	Conclusion
P003	Single Dose Elderly, Obese and Female PK	Double-blind, randomized, placebo-controlled, 4-panel single-dose study	Panel A: Healthy elderly males Age: 65-74 Panel B: Healthy elderly females Age: 65-75 Panel C: Healthy young females Age: 26-45 Panel D: Healthy young obese males Age: 33-41; and healthy young obese females Age: 22-41 (Non-Japanese)	Entered: 32 (8 per panel). Analyzed: 32 for safety; 24 (who received active) for PK	Dosage/Duration: Single dose of 10 mg (1 x 10 mg capsules) omarigliptin or matching placebo Formulation: Phase I/II Capsule	To assess the safety and tolerability of single oral doses of omarigliptin in healthy young non obese female subjects, in healthy non-obese elderly (male and female) subjects, and in young, otherwise healthy obese (male and female) subjects.	1) Administration of single oral doses of 10 mg omarigliptin is generally well tolerated in healthy young non-obese female subjects, healthy elderly non-obese (male and female) subjects, and young, otherwise healthy obese (male and female) subjects based on an assessment of clinical and laboratory adverse experiences. 2) No gender effect was observed on $AUC_{0-\infty}$ following single-dose administration of omarigliptin to healthy young non-obese subjects; apparent terminal $t_{1/2}$ was shorter in young non-obese females than in young non- obese males. 3) C_{max} was ~40% higher in non-obese females than in non-obese males, regardless of age. 4) No age effect was observed on $AUC_{0-\infty}$ or C_{max} following single-dose administration **of** omarigliptin to non-obese subjects. 5) No obesity effect was observed on $AUC_{0-\infty}$ following single-dose administration of omarigliptin to healthy young obese male and young obese female subjects; C_{max} was ~24% lower in young obese females compared with young non-obese females. 6) The observed CL_r of omarigliptin was estimated at 1.38 L/hr to 1 96 L/hr, and was up to 40% of the estimated CrCl on a total drug concentration basis.

C Confidential

付録 2.7.2: 1　MK-3102 の臨床薬理試験の一覧（続き）

[Ref].	Short Description	Design	Study Population	No. of Subjects Entered / Analyzed	Dosage / Formulation / Duration	Primary Objectives	Conclusion
P004	Multiple Dose Obese/Obese T2DM	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study	Panel A: Obese Healthy Male and Female Subjects Age: 45-61 (Males); Age: 46-70 (Females) Panel B: Obese Male and Female Patients with T2D Age:47-59 (Males); Age: 55-67 (Females) (Non-Japanese)	Entered: 32 Analyzed: 32 for safety and PD; 30 for DPP-4 analysis; 24 (who received active) for PK	Dosage/Duration: Multiple doses of omarigliptin or matching placebo QW for 4 weeks 50 mg(5 x 10 mg capsules) Formulation: Phase I/II Capsule	To evaluate the safety and tolerability of omarigliptin in obese but otherwise healthy subjects and in obese patients with T2D following QW multiple-dose administration for 4 weeks.	1) Administration of multiple QW 50 mg doses of omarigliptin was well tolerated, based on assessment of clinical and laboratory experiences, in obese but otherwise healthy subjects and in obese patients with T2D. 2) Omarigliptin exposure ($AUC_{0\text{-}168\ hr}$) and trough concentration values ($C_{168\ hr}$) did not change following single-dose (Day 1) and multiple-dose administration (Day 22) of QW doses of 50 mg omarigliptin in obese patients with T2D. C_{max} was 22% higher on Day 22 compared to Day 1. 3) All obese healthy subjects (100%) reached theoretical steady state within 1 week of dosing. Five of 6 obese patients with T2D reached steady state within 1 week of dosing and a single patient reached steady state on the second week. 4) A marked % inhibition of DPP-4 over placebo was achieved at 168 hours following the Day 15 dose during the administration of multiple QW doses of omarigliptin in the pooled panels. Since the lower bound of 90% CI for the GM difference was greater than 80%, the secondary hypothesis was supported. 5) The pooled WAA for active GLP-1 GMR (omarigliptin/placebo) with 90% CI was 1.92 (1.55, 2.38). Since the lower limit of the back transformed 90% CI for the ratio of omarigliptin/placebo for active GLP-1 was greater than 1, the secondary hypothesis was supported. Moreover, the magnitude of the ratio was near the expected 2.0 ratio as stated in the protocol. 6) Following administration of multiple QW doses of omarigliptin, a significant decrease in change from baseline post-prandial 4-hour weighted mean plasma glucose concentrations on Day 21 was observed relative to the placebo in the pooled panels. It is noted that this glycemic analysis is substantially limited by the pooling of data between healthy and T2DM study subjects. 7) Change from baseline body weight in the pooled Panels A and B collected at 168 hours postdose on Day 15 showed a non-statistically significant decrease in change from baseline body weight relative to placebo.

C Confidential

付録 2.7.2: 1　MK-3102 の臨床薬理試験の一覧（続き）

[Ref].	Short Description	Design	Study Population	No. of Subjects Entered / Analyzed	Dosage / Formulation / Duration	Primary Objectives	Conclusion
P005	Japan Single Dose/Multiple Dose	2- Part, double-blind, randomized, placebo controlled, single and multiple rising dose study	Healthy Males Age: 20-45 (Japanese)	Part 1: Entered: 16 Analyzed: 16 for safety. All who received omarigliptin for PK and PD. Plus 4 subjects who received placebo in period 1, for PD. Part 2: Entered: 32 Analyzed: 32 for safety and PD. 24 (6/dose) who received omarigliptin at least once for PK	Dosage/Duration: **Part 1**: Single rising doses of omarigliptin or matching placebo. Panel A = 5 (1 mg capsule ×5), 25 (1 mg capsule×5 and 10 mg capsule×2), and 100 mg (10 mg capsule ×10) Panel B = 10 (10 mg capsule ×1), and 50 mg (10 mg capsule ×5), 10 (10 mg capsule ×1 (fed) mg **Part 2:** Multiple weekly oral doses of omarigliptin or matching placebo (Days 1, 8 and 15). Panel A = 10 (10 mg capsule ×1) Panel B = 25 (1 mg capsule ×5, 10 mg capsule×2) Panel C = 50 mg (10 mg capsule ×5) Panel D = 1 mg (1 mg capsule ×1) Formulation: Phase I/II Capsule	Part 1: 1) To evaluate the safety and tolerability of single, rising, oral doses of omarigliptin in healthy young Japanese male subjects. 2) To obtain preliminary plasma PK [e.g., area under the concentration-time curve from 0 to infinity ($AUC_{0-\infty}$), C_{max}, t_{max}, plasma concentration at 168 hours post-dose ($C_{168\ hr}$), $t_{1/2}$] of omarigliptin in the fasted state following single-dose administration in healthy young Japanese male subjects. Part 2: 1) To evaluate the safety and tolerability of multiple, rising, oral doses of omarigliptin in healthy young Japanese male subjects. 2)To obtain preliminary plasma PK (e.g , AUC, C_{max}, t_{max}, $C_{168\ hr}$, $t_{1/2}$) of omarigliptin following multiple-dose administration in healthy young Japanese male subjects.	1) Administration of single doses of omarigliptin (range: 5 to 100 mg) and QW multiple doses of omarigliptin (range: 1 to 50 mg) was well tolerated in Japanese healthy male subjects. 2) After single-dose of 5 to 100 mg, $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} appeared to increase in approximately dose proportional fashion. After multiple doses of 1 to 50 mg, Cmax appeared to have dose proportional increases while $AUC_{0-168hr}$ increased in slightly less than dose proportional manner. 3) Omarigliptin pharmacokinetics displayed biphasic kinetics, with an alpha phase of approximately 33 - 50 hours governing the majority of the pharmacokinetic exposure, and a beta phase of approximately 140 hours which contributes little to the overall plasma exposure at doses above 10 mg. 4) Accumulation after QW multiple doses was minimal, with steady state attained after 1 weekly doses. 5) After QW multiple dose administration of 50 mg omarigliptin, approximately 74% of the oral omarigliptin dose was excreted unchanged in urine. 6) Administration of a single 10 mg dose of omarigliptin with Japanese standard breakfast resulted in a delayed T_{max}; and slightly decreased C_{max}. However, there was no clinically meaningful difference in overall extent of absorption of omarigliptin as assessed by AUC. 7) Administration of the 25 mg omarigliptin dose or higher exceeded the model-based IC80 of omarigliptin (11.43 nM) for DPP-4 activity at $C_{168\ hr}$. 8) $AUC_{0-168\ hr}$hr and C_{max} of omarigliptin were generally similar in Japanese and non-Japanese after multiple dose of 1 to 50 mg. C_{max} of omarigliptin after single dose of 5 to 100 mg was 1.42 – 1.77 fold higher in Japanese than non-Japanese. 9) Following single and multiple weekly doses of 25 mg omarigliptin or higher, greater than 80% inhibition from baseline of DPP-4 activity was reached and maintained for approximately 168 hours postdose.

C Confidential

付録 2.7.2: 1　MK-3102 の臨床薬理試験の一覧（続き）

[Ref].	Short Description	Design	Study Population	No. of Subjects Entered / Analyzed	Dosage / Formulation / Duration	Primary Objectives	Conclusion
P007	Human ADME	Open-label, single-dose	Healthy Males Age: 25-44 (Non-Japanese)	Entered: 6 Analyzed: 6	Dosage/Duration: Single dose of 25 mg (~2.5 µCi) [^{14}C]-omarigliptin administered on Day 1. On average, the actual dose administered was 27.4 mg (range: 27 - 28 mg) and 2.3 µCi (range: 2.26 - 2.35 µCi) [^{14}C]-omarigliptin. Formulation: Oral Solution	1) To investigate the route(s) of elimination and mass balance of omarigliptin after oral administration of a single 25 mg (~2.5 µCi) dose of [^{14}C]-omarigliptin in healthy adult male subjects. 2) To quantitate total radioactivity and concentrations of omarigliptin in plasma after oral administration of a single 25 mg (~2.5 µCi) dose of [^{14}C]-omarigliptin. 3) To examine the metabolism of omarigliptin in humans and to identify major metabolites in biological specimens.	1) Following administration of a single oral dose of 25 mg (~2.5 µCi) [^{14}C]-omarigliptin, administrated as a solution, to healthy adult male subjects, the mean total radioactivity recovered in urine and feces was 77.8% (95% CI: 71.7% - 83 9%) of the dose over the 18 to 20-day collection period. 2) Omarigliptin was rapidly absorbed, with C_{max} observed at 1 hour postdose. 3) Based on the excretion and profiling data, omarigliptin was cleared primarily via renal excretion of the intact parent, with a small contribution of metabolism. •Omarigliptin was the major component of the total radioactivity detected in plasma with approximately 93% and 90% of the plasma total radioactivity based on $AUC_{0-\infty}$ and C_{max}, respectively. No major circulating metabolites were detected in plasma. • The majority of radioactivity was excreted into urine (~74.4% of the dose), with a smaller percentage excreted into feces (~3.36% of the dose), suggesting good absorption. Omarigliptin was the primary component in urine, with approximately 89.1% of the chromatographic radioactivity. The metabolites M1, M3, M5, and M6 were also observed in urine, each accounting for less than 3% of the urinary radioactivity. 4) Based on an assessment of clinical and laboratory adverse experiences, a single oral dose of 25 mg (~2 5 µCi) [^{14}C]-omarigliptin, administered as a solution, is generally well-tolerated by healthy male subjects.

C Confidential

付録 2.7.2: 1　MK-3102 の臨床薬理試験の一覧（続き）

[Ref].	Short Description	Design	Study Population	No. of Subjects Entered / Analyzed	Dosage / Formulation / Duration	Primary Objectives	Conclusion
P009	Renal Impairment PK	Open-label, 2-part, single dose	Part 1: Male and female patients with mild, moderate and severe renal impairment Age: 54-74 (Males); Age: 50-75 (Females) Healthy matched control for each patient cohort (matched by age, gender, race, and BMI) Age: 51-74 (Males); Age: 51-74 (Females) Part 2: Male and female patients with ESRD requiring HD Age: 39-60 (Males); Age: 36-37 (Females) Healthy matched control to each ESRD patient (matched by age, gender, race, and BMI) Age: 43-57 (Males); Age: 33-40 (Females) (Non-Japanese)	Entered: 49 subjects; 6 into each renal impairment category and 25 healthy matched controls (includes 1 replacement) Analyzed: 49	Dosage/Duration: a single 3 mg dose of 3 x 1 mg capsules. All treatment groups other than the ESRD subjects requiring HD received one dose. The subjects with ESRD requiring HD, received an additional dose in Part 2, Period 2. Formulation: Phase I/II capsules	1) To investigate the effect of varying degrees of impaired renal function on the plasma PK (e.g., $AUC_{0\text{-}168\ hr}$, $AUC_{0\text{-}\infty}$, C_{max}, T_{max}, $C_{168\ hr}$, apparent clearance, V_d, and apparent $t_{1/2}$) for a single 3 mg dose of omarigliptin; 2) To investigate to what extent omarigliptin isremoved from plasma by hemodialysis	1) The $AUC_{0\text{-}\infty}$ of omarigliptin increases with increasing degree of renal impairment, with no change in patients with mild impairment, and GMR (90% CI) in patients with moderate and severe impairment and ESRD vs. healthy control subjects of 1.34 (1.12. 1.61), 1 56 (1.32, 1.85), and up to1.97 (1.46, 2.66), respectively. 2) The demonstration of comparable PK exposure regardless of dialysis schedule indicates that administration of omarigliptin in patients with ESRD may be done without regard to timing of hemodialysis. 3) A single 3 mg dose of omarigliptin is well tolerated in patients with mild, moderate, and severe renal impairment, and in patients with ESRD requiring hemodialysis. 4) The fraction of the dose excreted unchanged in urine [$fe_{48\ hr}$] was approximately 30 - 40% and was similar to healthy control subjects for patients with mild and moderate renal impairment but decreased to approximately 15% for patients with severe renal impairment with GMR (90% CI) of 0.50 (0.37, 0.67) (patient vs healthy). The renal clearance [CL_r] decreased with increasing degree of renal impairment and GMR (90% CI) in patients with mild, moderate, and severe impairment vs. healthy control subjects of 0 93 (0.74, 1 18), 0.73 (0.55, 0.96), and 0.42 (0.33, 0.54), respectively. 5) Regression analyses showed that $AUC_{0\text{-}\infty}$ increased with decreasing eGFR (and CrCL) in a non-linear relationship, which predicts typical $AUC_{0\text{-}\infty}$ values for representative eGFRs to be: ~ 5.1 µM.hr for 70 mL/min/1.73 m² (mild impairment), ~ 5.8 µM.hr for 45 mL/min/1.73 m² (moderate impairment), and ~ 6.5 µM.hr for 20 mL/min/1.73 m² (severe impairment). CL_r and CL/F tend to decrease with decreasing renal function in a linear relationship, with slopes of 0.17 x 1.73 m2 and 0.088 x 1.73 m2, respectively. 6) Renal impairment (uremia) was not observed to alter the plasma protein binding of omarigliptin following an in vitro assessment of patient/subject plasma samples. 7) The percent inhibition of DPP-4 activity at 168 hours postdose following a single 3 mg oral omarigliptin dose administration increased with the degree of renal impairment. The mean differences between patients with renal impairment and their healthy matched control subjects was less than 15% overall.

C Confidential

付録 2.7.2: 1　MK-3102 の臨床薬理試験の一覧（続き）

[Ref].	Short Description	Design	Study Population	No. of Subjects Entered / Analyzed	Dosage / Formulation / Duration	Primary Objectives	Conclusion
P010	Thorough QT Study	A 2-dose, randomized, double-blind, double-dummy, placebo and active-controlled, 3-period, balanced crossover study	Healthy males and females Age: 22-45 (Males); Age: 18-45 (Females) (Non-Japanese)	Entered: 60 Analyzed: 59 for primary analysis; 60 for safety; 54 for PK descriptive statistics.	Dosage/Duration: Treatment A:　a single therapeutic (25 mg) dose of omarigliptin on Day 1 and a single supra-therapeutic (175 mg) dose of omarigliptin plus placebo to moxifloxacin on Day 2. Treatment B: placebo to 25 mg omarigliptin on Day 1 and 400 mg moxifloxacin plus placebo to 175 mg omarigliptin on Day 2. Treatment C: placebo to 25 mg omarigliptin on Day 1 and placebos to 175 mg omarigliptin and moxifloxacin on Day 2. The therapeutic dose of omarigliptin was administered as a single 25 mg capsule. The supratherapeutic dose of omarigliptin was administered as three 25 mg capsules and one 100 mg capsule. The moxifloxacin dose was administered as a single 400 mg tablet. Formulation: Phase I/II capsule	To evaluate the effect of a supratherapeutic dose of omarigliptin on the QTc interval.	1) The primary hypothesis that administration of a single 175 mg supratherapeutic dose of omarigliptin on Day 2 does not prolong the QTc interval to a clinically significant degree is supported, since the 90% confidence interval for the true mean difference (omarigliptin – placebo) in QTcP change from baseline was below 10 msec at all time points following the supratherapeutic dose. 2) Robust, statistically significant increases (multiplicity adjusted) versus 5 msec in QTc intervalwere observed with the positive control, moxifloxacin. In addition, there was more than 1 relevant time point at which the 90% confidence interval of the mean differences (moxifloxacin - placebo) in QTc change from baseline was larger than 5 msec, thus demonstrating assay sensitivity. 3) There were no clinically significant, treatment-related changes observed in other ECG parameters. Mean heart rate values measured by RR intervals were observed to decrease approximately 120 msec at 6 hours following administration of all treatments, including placebo. Because subjects ate lunch between 4 and 6 hours postdose, the RR decrease across treatments likely indicates a postprandial effect. No remarkable findings were observed in the remaining cardiodynamic parameters including PR, RR, QRS, and ECG wave forms and rhythms. 4) A single 175 mg supratherapeutic dose of omarigliptin on Day 2 following administration of a single 25 mg dose of omarigliptin on Day 1 was generally well tolerated in the healthy males and females in this study. 5) Following the supratherapeutic (175 mg) dose of omarigliptin on Day 2 and administration of a single 25 mg dose of omarigliptin on Day 1, arithmetic mean $AUC_{0\text{-}23\ hr}$.5hr and C_{max} were 77.1 μM•hr and 4640 nM, respectively. There was no apparent relationship between time-matched individual dQTcF versus Day 2 plasma omarigliptin concentrations.

C Confidential

付録 2.7.2: 1　MK-3102 の臨床薬理試験の一覧（続き）

[Ref].	Short Description	Design	Study Population	No. of Subjects Entered / Analyzed	Dosage / Formulation / Duration	Primary Objectives	Conclusion
P017	Oral Contraceptive DDI	An open-label, 2-period, fixed sequence, single site study	Postmenopausal or oophorectomized females Age: 48-63 (Non-Japanese)	Entered: 34 Analyzed: 34	Dosage/Duration: Period 1: a single dose of 0.03 mg EE/0.15 mg LNG (Nordette® 28) administered alone Period 2: 25 mg of omarigliptin administered once a week for 3 weeks (on Days 1, 8, and 15), and a single dose of 0.03 mg EE/0 15 mg LNG (Nordette® 28) was administered 2 hours after the omarigliptin dose on the third week. Formulation: Phase I/II Capsule	To evaluate the effect of multiple-dose administration of omarigliptin on the single-dose PK of ethinyl estradiol and levonorgestrel (EE/LNG).	1) Multiple-dose administration of omarigliptin does not alter the single-dose PK of EE and LNG. 2) Co-administration of 25 mg omarigliptin and 0.03 mg EE/0.15 mg LNG is generally well-tolerated in healthy adult female subjects.
P030	Metformin DDI	Open-label; 2-Period Fixed-Sequence Study.	Healthy males and females Age: 25-53 (Males); Age: 22-36 (Females) (Non-Japanese)	Entered: 12 Analyzed: 12 for safety; 11 for primary and secondary PK analysis.	Dosage/Duration: Period 1: 1000 mg metformin twice daily for 11 days with a co-administration of 25 mg omarigliptin QW (once weekly) on Day 4 and Day 11. Period 2: 25 mg omarigliptin on Day 1. Formulation: Phase III Capsule.	1) Evaluate the effect of multiple doses (MD) of omarigliptin on the plasma PK of MD metformin after concomitant administration. 2) Evaluate the effect of MD of metformin on the plasma PK of single-dose omarigliptin after concomitant administration	1) Concomitant administration of MD of omarigliptin with MD of metformin does not substantially alter plasma PK of multiple-dose metformin. 2) Concomitant administration of MD of metformin with a SD of omarigliptin does not substantially alter the plasma PK of single-dose omarigliptin. 3) The co-administration of omarigliptin and metformin is generally well tolerated in healthy adult subjects.

C Confidential

付録 2.7.2: 1　MK-3102 の臨床薬理試験の一覧（続き）

[Ref].	Short Description	Design	Study Population	No. of Subjects Entered / Analyzed	Dosage / Formulation / Duration	Primary Objectives	Conclusion
P031	Hepatic Impairment PK	Open label, single-dose study	Male and female subjects with moderate hepatic impairment Age: 45-62 (Males) Age: 60-62 (Females) Healthy matched control subjects matched for gender, race, age, and weight Age: 41-51 (Males) Age: 56-68 (Females) (Non-Japanese)	Entered: 16 (8 Moderate Hepatic Impairment and 8 Healthy matched controls) Analyzed: 16	Dosage/Duration: A single dose of 25 mg (1 x 25 mg capsule) omarigliptin was administered on Day 1. Formulation: Phase III Capsule	To compare the plasma concentration-time profile and PK ($AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-168\ hr}$, C_{max}, $C_{168\ hr}$, T_{max}, apparent terminal $t_{1/2}$) after administration of a single dose of 25 mg omarigliptin to patients with moderate hepatic impairment with that of healthy (mean) matched (age, weight, renal function, and gender) control subjects.	1) In patients with moderate hepatic impairment, the $AUC_{0-\infty}$ is similar to that observed in healthy matched control subjects following a single oral dose of 25 mg omarigliptin. 2) After single-dose administration of 25 mg omarigliptin, other PK parameters ($AUC_{0-168\ hr}$, C_{max}, $C_{168\ hr}$, T_{max}, and apparent terminal $t_{1/2}$) are also similar between patients with moderate hepatic impairment and healthy matched control subjects. 3) Omarigliptin, administered orally as a single 25 mg oral dose, is generally well tolerated in patients with moderate hepatic impairment and in healthy matched control subjects. 4) In healthy control subjects, the percent inhibition of DPP-4 activity determined using the high plasma concentration assay was numerically greater compared to the low plasma assay by approximately 9% at 168 hours postdose.
P034	Glimepiride DDI	Open-label, 2 period, fixed sequence study.	Healthy males and females Age: 27-39 (Males); Age: 23-26 (Females) (Non-Japanese)	Entered: 13 Analyzed: 12	Dosage/Duration:1-mg Glimepiride alone; Co-administration of 1-mg Glimepiride and 25-mg Omarigliptin (1 x 25 mg capsule) Formulation:	To access the effect of omarigliptin on Glimepiride PK	1) The plasma $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} of glimepiride (1 mg Amaryl®) after co-administration with a single 25 mg dose of omarigliptin are not meaningfully altered compared with administration of single dose of 1 mg glimepiride alone. Thus there is no PK interaction when glimepiride is co-administered with omarigliptin. 2) Co-administration of glimepiride and omarigliptin was generally well-tolerated in healthy male and female subjects.

C Confidential

付録 2.7.2: 1　MK-3102 の臨床薬理試験の一覧（続き）

[Ref].	Short Description	Design	Study Population	No. of Subjects Entered / Analyzed	Dosage / Formulation / Duration	Primary Objectives	Conclusion
P035	Atorvastatin DDI	Open-label, 2-period, fixed-sequence, single dose study	Healthy males and females Age: 18-28 (Males); Age: 23-50 (Females) (Non-Japanese)	Entered: 12 Analyzed: 12	Dosage/Duration: Period 1: Single oral 20 mg dose of atorvastatin (1 x 20 mg Lipitor® tablet) on Day 1 (Treatment A). Period 2, subjects received a single 25 mg dose of omarigliptin (1 x 25 mg capsule) and a single oral 20 mg dose of atorvastatin (1 x 20 mg Lipitor® tablet) 2 hours following omarigliptin dosing on Day 1 (Treatment B). Formulation:	To evaluate the effect of single-dose administration of omarigliptin on the exposure ($AUC_{0-\infty}$) of atorvastatin following a single-dose administration of atorvastatin.	1) Single-dose co-administration of omarigliptin and atorvastatin does not substantially alter the single-dose exposure ($AUC_{0-\infty}$ and C_{max}) of atorvastatin. 2) Overall, single-dose co-administration of omarigliptin and atorvastatin exhibited similar ortho-hydroxylated PK compared with single-dose administration of atorvastatin alone. 3) The single-dose co-administration of omarigliptin and atorvastatin is generally well tolerated in healthy male and female subjects.
P038	Metformin Repeat DDI	Open label, randomized, 2 period, crossover study	Healthy males and females Age: 24-51 (Males); Age: 20-38 (Females) (Non-Japanese)	Entered: 14 Analyzed: 14	Dosage/Duration:On Day 1 of Treatment A:　Single dose of metformin (1 x 1000 mg tablet). On Day 1 of Treatment B: Single 25 mg dose of omarigliptin (1 x 25 mg capsule) followed by a single oral dose of metformin 2 hours later (Hour 0). Formulation:	To evaluate the effect of a single oral dose of omarigliptin on the plasma exposure ($AUC_{0-\infty}$) of single-dose metformin in healthy subjects.	1) Concomitant administration of single-dose metformin with a single dose of omarigliptin does not substantially alter the plasma PK of single-dose metformin. 2)Co-administration of omarigliptin and metformin is generally well tolerated in healthy adult subjects.

C Confidential

2.7.2.4.2　薬物動態データの一覧

付録 2.7.2: 2　MK-3102 の臨床薬理試験の薬物動態の要約

PN	Short Description	Treatment (Dose, Dosage, Formulation)	GM (95% CI)									GMR (90% CI)			Test/ Ref
			N	C_{max} (nM)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ (μM･hr)	N	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μM･hr)	$t_{1/2}$ (hr)†	CL/F (mL/min)	V_d/F (L)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}\infty}$	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$	NA
001	Single Ascending Dose	Panel A: Single oral solution of 0.5 mg (5 mL x 0.1 mg/mL) omarigliptin	6	6.45 (5.59, 7.43)	0.75 (0.50, 2.02)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Panel A: Single oral solution of 5 mg (50 mL x 0.1 mg/mL) omarigliptin	6	88.2 (76.4, 102)	2.00 (1.00, 6.00)	4 13 (3.77, 4.53)	6	5.34 (4.76, 6.00)	115.94 (62.36)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Panel A: Single oral solution of 25 mg (5 mL x 5 mg/mL) omarigliptin	6	484 (419, 559)	0.75 (0.50, 2.02)	20.9 (19.1, 22.9)	6	22.5 (20.0, 25.3)	49.52 (24.94)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Panel A: Single oral solution of 100 mg (20 mL x 5 mg/mL)omarigliptin	6	2210 (1910, 2550)	0.75 (0.50, 4.00)	82.5 (75.3, 90.4)	6	86.9 (77.4, 97.6)	42.62 (26.46)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Panel B: Single oral solution of 1.5 mg (15 mL x 0.1 mg/mL) omarigliptin	6	20.7 (17 9, 23.8)	1.00 (1.00, 6.00)	1 20 (1.10, 1.32)	6	1.70 (1.52, 1 91)	93.30 (43.22)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Panel B: Single oral solution of 12.5 mg (125 mL x 0.1 mg/mL) omarigliptin	6	219 (190, 253)	4.00 (1.00, 6.00)	10.6 (9.68, 11.6)	6	11.9 (10.6, 13.3)	68.88 (42.22)	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Confidential

付録 2.7.2: 2　MK-3102 の臨床薬理試験の薬物動態の要約（続き）

PN	Short Description	Treatment (Dose, Dosage, Formulation)	GM (95% CI)									GMR (90% CI)			Test/ Ref
			N	C_{max} (nM)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ (μM･hr)	N	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μM･hr)	$t_{1/2}$ (hr)†	CL/F (mL/min)	V_d/F (L)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}\infty}$	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$	NA
001 Co nt.		Panel B: Single oral solution of 50 mg (10 mL x 5 mg/mL) omarigliptin	6	904 (783, 1040)	1 50 (1.00, 4.00)	39.4 (35.9, 43.3) N =5	6	41.6 (37.1, 46.7)	47.65 (31.17)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Panel B: Single oral solution of 200 mg (40 mL x 5 mg/mL) omarigliptin	6	3850 (3340, 4440)	1 50 (0.50, 4.00)	155 (142, 170)	6	162 (145, 182)	45.19 (22.26)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Panels A & B: Single oral solution of 400 mg (80 mL x 5 mg/mL) omarigliptin	12	9290 (8300, 10400)	1.00 (0.50, 1.00)	323 (298, 349)	12	335 (304, 369)	42.45 (21.46)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Panel D: Single oral dose of 10 mg (1 x 10 mg Phase I/II capsule) omarigliptin (Fed)	6	195 (158, 241)	4.00 (1.00, 8.00)	9 99 (8.45, 11.8)	6	11.8 (9.86, 14.1)	98.22 (27.74)	NA	NA	0.95 (0.81, 1.11)	1.02 (1.00, 1.05)	1.04 (1.01, 1.09)	10 mg (Fed) / 10 mg (Fasted)
		Panel D: Single oral dose of 10 mg (1 x 10 mg Phase I/II capsule) omarigliptin (Fasted)	6	206 (167, 254)	1 50 (0.50, 6.00)	9 59 (8.11, 11.3)	6	11.5 (9.63, 13.8)	119.59 (22.77)	NA	NA				

Confidential

付録 2.7.2: 2　MK-3102 の臨床薬理試験の薬物動態の要約（続き）

PN	Short Description	Treatment (Dose, Dosage, Formulation)	GM (95% CI)									GMR (90% CI)			Test/ Ref
			N	C_{max} (nM)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ (μM･hr)	N	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μM･hr)	$t_{1/2}$ (hr)†	CL/F (mL/min)	V_d/F (L)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}\infty}$	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$	NA
002	Multiple Ascending Dose	Panel A: Multiple oral doses of 10 mg (1 x 10 mg Phase I/II capsule) omarigliptin QW on DAY 1	6	184 (158, 214)	3.00 (0.50, 4.02)	7 37 (6.38, 8.50)	6	NA	NA	NA	NA	1.06 (0.95, 1.19)	NA	1.19 (1.09, 1.30)	10 mg Day15/Day 1
		Panel A: Multiple oral doses of 10 mg (1 x 10 mg Phase I/II capsule) omarigliptin QW on DAY 15	6	195 (167, 227)	4.00 (1.00, 8.00)	8.76 (7.59, 10.1)	6	NA	83.18 (59.30)	NA	NA				
		Panel B: Multiple oral doses of 25 mg (2 x 10 mg and 5 x 1 mg Phase I/II capsule) omarigliptin QW on DAY 1	6	610 (524, 712)	1.00 (0.50, 4.00)	22.0 (19.1, 25.4)	6	NA	NA	NA	NA	0.93 (0.83, 1.04)	NA	1.00 (0.91, 1.09)	25 mg Day15/Day 1
		Panel B: Multiple oral doses of 25 mg (2 x 10 mg and 5 x 1 mg Phase I/II capsule) omarigliptin QW on DAY 15	6	565 (485, 659)	1 50 (1.00, 4.05)	22.0 (19.1, 25.4)	6	NA	66.74 (37.06)	NA	NA				

C Confidential

付録 2.7.2: 2　MK-3102 の臨床薬理試験の薬物動態の要約（続き）

PN	Short Description	Treatment (Dose, Dosage, Formulation)	GM (95% CI)									GMR (90% CI)			Test/ Ref
			N	C_{max} (nM)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ (μM･hr)	N	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μM･hr)	$t_{1/2}$ (hr)†	CL/F (mL/min)	V_d/F (L)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}\infty}$	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$	NA
002 Cont.		Panel C: Multiple oral doses of 50 mg (5 x 10 mg Phase I/II capsule) omarigliptin QW on DAY 1	6	988 (847, 1150)	4.00 (1.00, 4.00)	40.7 (35.3, 47.0)	6	NA	NA	NA	NA	1.09 (0.98, 1.22)	NA	1.17 (1.07, 1.28)	50 mg Day15/Day 1
		Panel C: Multiple oral doses of 50 mg (5 x 10 mg Phase I/II capsule) omarigliptin QW on DAY 15	6	1080 (927, 1260)	4.01 (1.00, 6.00)	47.8 (41.4, 55.1)	6	NA	48.30 (25.85)	NA	NA				
		Panel D:Multiple oral doses of 100 mg (1 x 100 mg Phase I/II capsule)omarigliptin QW on DAY 1	6	2320 (1990, 2700)	2 50 (0.50, 4.00)	82.3 (71.3, 94.9)	6	NA	NA	NA	NA	1.04 (0.93, 1.16)	NA	1.07 (0.98, 1.17)	100 mg Day15/Day 1
		Panel D: Multiple oral doses of 100 mg (1 x 100 mg Phase I/II capsule) omarigliptin QW on DAY 15	6	2400 (2060, 2800)	1.00 (0.42, 6.00)	87.8 (76.1, 101)	6	NA	41.74 (19.70)	NA	NA				

Confidential

付録 2.7.2: 2　MK-3102 の臨床薬理試験の薬物動態の要約（続き）

PN	Short Description	Treatment (Dose, Dosage, Formulation)	GM (95% CI)									GMR (90% CI)			Test/ Ref
			N	C_{max} (nM)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ (μM･hr)	N	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μM･hr)	$t_{1/2}$ (hr)†	CL/F (mL/min)	V_d/F (L)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}\infty}$	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$	NA
003	Single Dose Elderly, Obese and Female PK	Individual: Single oral dose of 10 mg (1 x 10 mg Phase I/II capsule) omarigliptin to Elderly Non-Obese Male	6	213 (184, 247)	2.00 (1.00, 2.00)	9 93 (8.38, 11.8)	6	12.1 (10.1, 14.5)	123 (52.5)	NA	NA	1.40 (1.18, 1.66)	1.09 (0.88, 1.35)	1.13 (0.93, 1.38)	**Gender**: Elderly Non-Obese Female vs. Elderly Non-Obese Male
		Individual: Single oral dose of 10 mg (1 x 10 mg Phase I/II capsule) omarigliptin to Elderly Non-Obese Female	6	298 (258, 345)	2.00 (1.00, 2.00)	11.2 (9.47, 13.3)	6	13.2 (11.0, 15.8)	116 (49.5)	NA	NA				
		Individual: Single oral dose of 10 mg (1 x 10 mg Phase I/II capsule) omarigliptin to Young Non-Obese Female	6	290 (251, 336)	2.00 (1.00, 4.00)	9 59 (8.09, 11.4)	6	10.5 (8.73, 12.5)	63.6 (51.0)	NA	NA	1.41 (1.19, 1.67)	0 91 (0.73, 1.12)	1.0 (0.82, 1.22)	**Gender: Young** Non-Obese Female vs. Young Non-Obese Male

Confidential

付録 2.7.2: 2　MK-3102 の臨床薬理試験の薬物動態の要約（続き）

PN	Short Description	Treatment (Dose, Dosage, Formulation)	GM (95% CI)									GMR (90% CI)			Test/ Ref
			N	C_{max} (nM)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ (μM･hr)	N	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μM･hr)	$t_{1/2}$ (hr)†	CL/F (mL/min)	V_d/F (L)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}\infty}$	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$	NA
003 Cont.		Individual: Single oral dose of 10 mg (1 x 10 mg Phase I/II capsule) omarigliptin to Young None Obese Male (historical data from MK-3102 001)	6	206 (178, 238)	1 50 (0.50, 6.00)	9 59 (8.09, 11.4)	6	11.5 (9.62, 13.8)	120 (22.8)	NA	NA				
		Individual: Single oral dose of 10 mg (1 x 10 mg Phase I/II capsule) omarigliptin to Young Obese Female	3	222 (180, 272)	2.00 (2.00, 4.00)	9.08 (7.14, 11.6)	3	10.7 (8.25, 13.8)	101 (99.3)	NA	NA	1.15 (0.90, 1.46)	1.05 (0.78, 1.42)	1.09 (0.82, 1.44)	**Gender:** Young Obese Female vs. Young Obese Male
		Individual: Single oral dose of 10 mg (1 x 10 mg Phase I/II capsule) omarigliptin to Young Obese Male	3	193 (157, 238)	1.00 (1.00, 2.00)	8 34 (6.56, 10.6)	3	10.1 (7.85, 13.1)	114 (21.5)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Pooled: Single oral dose of 10 mg (1 x 10 mg Phase I/II capsule) omarigliptin to Non-Obese Young	12	NA	NA	9 59 (8.50, 10.8)	12	11.0 (9.67, 12.5)	NA	NA	NA	NA	1 15 (0.99, 1.34)	1.10 (0.96, 1.27)	**Age:** Elderly Non-Obese vs. Young Non-Obese

C Confidential

付録 2.7.2: 2　MK-3102 の臨床薬理試験の薬物動態の要約（続き）

PN	Short Description	Treatment (Dose, Dosage, Formulation)	GM (95% CI)									GMR (90% CI)			Test/ Ref
			N	C_{max} (nM)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ (μM･hr)	N	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μM･hr)	$t_{1/2}$ (hr)†	CL/F (mL/min)	V_d/F (L)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}\infty}$	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$	NA
003 Cont.		Pooled: Single oral dose of 10 mg (1 x 10 mg Phase I/II capsule) omarigliptin to Non-Obese Elderly	12	NA	NA	10.6 (9.36, 11.9)	12	12.6 (11.1, 14.4)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Pooled: Single oral dose of 10 mg (1 x 10 mg Phase I/II capsule) omarigliptin to Young Obese	6	207 (179, 240)	NA	8.7 (7.34, 10.3)	6	10.4 (8.67, 12.4)	NA	NA	NA	NA	0 95 (0.79, 1.14)	0.91 (0.76, 1.08)	**Obese:** Pooled Young Obese vs. Pooled Young Non-Obese
		Pooled: Single oral dose of 10 mg (1 x 10 mg Phase I/II capsule) omarigliptin to Young Non-Obese	12	NA	NA	9 59 (8.50, 10.8)	12	11.0 (9.67, 12.5)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

C Confidential

付録 2.7.2: 2　MK-3102 の臨床薬理試験の薬物動態の要約（続き）

PN	Short Description	Treatment (Dose, Dosage, Formulation)	GM (95% CI)									GMR (90% CI)			Test/ Ref
			N	C_{max} (nM)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ (μM･hr)	N	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μM･hr)	$t_{1/2}$ (hr)†	CL/F (mL/min)	V_d/F (L)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}\infty}$	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$	NA
004	Multiple Dose Obese/Obese T2DM	Multiple oral doses of 50 mg (5 x 10 mg Phase I/II capsule) omarigliptin QW, on DAY 1	6	955 (755, 1210)	2 50 (0.50, 6.00)	37.4 (29.4, 47.4)	6	NA	ND	NA	NA	1.22 (1.06, 1.40)	NA	1.02 (0.94, 1.11)	50 mg Day22/Day 1
		Multiple oral doses of 50 mg (5 x 10 mg Phase I/II capsule)omarigliptin QW, on DAY 22	6	1170 (922, 1480)	1.00 (1.00, 4.00)	38.2 (30.1, 48.5)	6	NA	58.71 (37.94)	NA	NA				
005	Japanese PK/PD Study	1mg x 5 (Phase I/II capsule) (fasted)	6	141.51 (120.18, 166.62)	1.5 (0.5,2.0)	5 34 (4.85, 5.88)	6	6.27 (5.70, 6 90)	66.65 (34.10)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		10mg x 1 (Phase I/II capsule) (fasted)	6	297.84 (252.17, 351.78)	1.0 (1.0, 2.0)	9.07 (8.22, 10.00)	6	9.78 (8.87, 10.78)	49.91 (32.62)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		1mg x 5 (Phase I/II capsule) 10mg x 2 (Phase I/II capsule) (fasted)	6	749.54 (636.57, 882.56)	1.0 (0.5, 4.0)	23.81 (21.63, 26 21)	6	25.13 (22.85, 27.64)	38.89 (25.78)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		10mg x 5 (Phase I/II capsule) (fasted)	6	1712.32 (1453.67, 2016.99)	1.0 (0.5, 4.0)	48.66 (44.19, 53 58)	6	50.54 (45.94, 55.60)	33.43 (9.99)	NA	NA	NA	NA	NA	NA

C Confidential

付録 2.7.2: 2　MK-3102 の臨床薬理試験の薬物動態の要約（続き）

PN	Short Description	Treatment (Dose, Dosage, Formulation)	GM (95% CI)									GMR (90% CI)			Test/ Ref
			N	C_{max} (nM)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ (μM･hr)	N	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μM･hr)	$t_{1/2}$ (hr)†	CL/F (mL/min)	V_d/F (L)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}\infty}$	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$	NA
005 Cont.		10mg x 10 (Phase I/II capsule) (fasted)	6	2709.59 (2301 20, 3190.46)	2.0 (1.0, 4.0)	94.63 (85.96, 104.18)	6	98.87 (89.89, 108.75)	43.41 (33.73)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		10mg x 1 (Phase I/II capsule) (fed)	6	223.03 (188.83, 263.43)	4.0 (2.0, 6.0)	8.75 (7.94, 9.65)	6	10.07 (9.14, 11.10)	89.45 (45.07)	NA	NA	0.75 (0.65, 0.86)	1.03 (0.96, 1.11)	0.97 (0.90, 1.03)	fed/fasted
		1mg x 1 (Phase I/II capsule) (fasted)	6 (Day 1)	15.66 (12.76, 19.22)	2.0 (1.0, 4.0)	1.03 (0.91, 1.17)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		10 mg x 1 (Phase I/II capsule) (fasted)	6 (Day 1)	236.65 (192.77, 290.50)	1 5 (1.0, 6.0)	8 92 (7.85, 10 13)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		1mg x 5 (Phase I/II capsule) 10mg x 2 (Phase I/II capsule) (fasted)	6 (Day 1)	802.60 (653.81, 985.26)	0 5 (0.5, 2.0)	21.19 (18.66, 24.07)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		10mg x 5 (Phase I/II capsule) (fasted)	6 (Day 1)	1083.59 (882.71, 1330.20)	1.58 (1.0, 4.0)	40.32 (35.50, 45.79)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		1mg x 1 (Phase I/II capsule) (fasted)	4 (Day 15)	21.25 (16.78, 26.91)	2.0 (2.0, 8.0)	1.40 (1.23, 1.60)	NA	NA	144.88 (44.42)	NA	NA	1.36 (1.13, 1.63)	NA	1.35 (1.27, 1.44)	Day15/ Day1
		10 mg x 1 (Phase I/II capsule) (fasted)	6 (Day 15)	278.21 (226.64, 341.53)	1.0 (1.0, 2.0)	9.75 (8.59, 11.08)	NA	NA	143.52 (39.28)	NA	NA	1.18 (1.00, 1.38)	NA	1.09 (1.04, 1.15)	Day15/ Day1
		1mg x 5 (Phase I/II capsule) 10mg x 2 (Phase I/II capsule) (fasted)	6 (Day 15)	700.63 (570.74, 860.08)	1.5 (0.33, 2.17)	22.31 (19.65, 25 34)	NA	NA	82.48 (53.27)	NA	NA	0.87 (0.75, 1.02)	NA	1.05 (1.00, 1.11)	Day15/ Day1

Confidential

付録 2.7.2: 2　MK-3102 の臨床薬理試験の薬物動態の要約（続き）

PN	Short Description	Treatment (Dose, Dosage, Formulation)	GM (95% CI)									GMR (90% CI)			Test/ Ref
			N	C_{max} (nM)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ (μM･hr)	N	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μM･hr)	$t_{1/2}$ (hr)†	CL/F (mL/min)	V_d/F (L)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}\infty}$	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$	NA
005 Cont.		10mg x 5 (Phase I/II capsule) (fasted)	5 (Day 15)	1305 97 (1050.40, 1623.72)	1.0 (0.5, 4.0)	41.56 (36 50, 47.31)	NA	NA	73.73 (34.73)	NA	NA	1.21 (1.02, 1.43)	NA	1.03 (0.97, 1.09)	Day15/ Day1
007	Human ADME Study	25 mg (~2.5 μCi [^{14}C]-omarigliptin) oral solution	6	568 (479, 674)	1.00 (0.50, 2.00)	19.1 (16.7, 21.9)	6	21.8 (19.7, 24.1)	129.72 (22.49)	3.16 (2.85, 3.49)	591 (472, 740)	NA	NA	NA	NA
009	Renal Impairment	Single oral dose of 3 mg (3 x 1 mg Phase I/II capsule) omarigliptin in Mild Renal Impairment subjects	6	60.37 (51.82, 70.34)	3.0 (1.0, 4.0)	3.06 (2.72, 3.43)	6	4.70 (4.08, 5.42)	148.3 (39.0)	26.51 (22 98, 30.57)	349. 42 (282 .17, 432. 69)	0.94 (0.79, 1.12)	0.94 (0.80,1.1 1)	NA	Mild Renal Impairment/Healthy Matched
		Single oral dose of 3 mg (3 x 1 mg Phase I/II capsules) omarigliptin in Healthy Matched for Mild Renal Impariment subjects	6	64.03 (54.96, 74.61)	1 5 (1.0, 4.0)	3.32 (2 95, 3.72)	6	4.98 (4.32, 5.75)	143.7 (21.9)	25.02 (21.69, 28.85)	314. 39 (253 .88, 389. 31)				
		Single oral dose of 3 mg (3 x 1 mg Phase I/II capsules) omarigliptin in Moderate Renal Impairment subjects	6	61.43 (50.64, 74.52)	2.0 (1.0, 6.0)	3.67 (3.04, 4.44)	6	5.79 (4.95, 6.76)	156.2 (32.0)	21.55 (18.44, 25.18)	295. 86 (218 .39, 400. 82)	1.13 (0 91, 1.41)	1.34 (1.12, 1.61)	NA	Moderate Renal Impairment/Healthy Matched

Confidential

付録 2.7.2: 2　MK-3102 の臨床薬理試験の薬物動態の要約（続き）

PN	Short Description	Treatment (Dose, Dosage, Formulation)	GM (95% CI)									GMR (90% CI)			Test/ Ref
			N	C_{max} (nM)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ (μM･hr)	N	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μM･hr)	$t_{1/2}$ (hr)†	CL/F (mL/min)	V_d/F (L)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}\infty}$	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$	NA
009 Cont.		Single oral dose of 3 mg (3 x 1 mg Phase I/II capsules) omarigliptin in Healthy Matched for Moderate Impairment subjects	6	54.34 (44.80, 65 92)	1.5 (1.0, 2.0)	2.77 (2.29, 3.35)	6	4.31 (3.69, 5.04)	147.0 (65.4)	28.91 (24.74, 33.79)	392.75 (289.90, 532.08)				
		Single oral dose of 3 mg (3 x 1 mg Phase I/II capsules) omarigliptin in Severe Renal Impairment subjects	6	48.65 (37.29, 63.48)	2.0 (1.0, 6.0)	3 58 (3.04, 4.22)	6	6.47 (5.58, 7 50)	159.8 (55.7)	19.28 (16.63, 22.35)	280.58 (216.30, 363.95)	0.90 (0.66, 1.23)	1 56 (1.32, 1.85)	NA	Severe Renal Impairment/Healthy Matched
		Single oral dose of 3 mg (3 x 1 mg Phase I/II capsules) omarigliptin in Healthy Matched for Sever Renal Impairment subjects	6	53.89 (41.30, 70 31)	1.5 (1.0, 2.0)	2.62 (2.22, 3.08)	6	4.14 (3.57, 4.80)	155.0 (33.5)	30.09 (25.95, 34.89)	410.21 (316.24, 532.11)				

Confidential

付録 2.7.2: 2　MK-3102 の臨床薬理試験の薬物動態の要約（続き）

PN	Short Description	Treatment (Dose, Dosage, Formulation)	GM (95% CI)									GMR (90% CI)			Test/ Ref
			N	C_{max} (nM)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ (μM･hr)	N	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μM･hr)	$t_{1/2}$ (hr)†	CL/F (mL/min)	V_d/F (L)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}\infty}$	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$	NA
009 Cont.		Single oral dose of 3 mg (3 x 1 mg Phase I/II capsules) omarigliptin in ESRD subjects (Part 2, Period 1)	6	41.43 (32.67, 52 54)	4.0 (2.0, 6.0)	3.35 (2.65, 4.24)	5	7.26 (5.60, 9.41)	215.4 (38.7)	17.18 (13.25, 22.28)	334 57 (249.27 , 449.07)	0.74 (0 57, 0.96)	1.89 (1.40, 2.55)	NA	ESRD (Part 2, Period 1)/Healthy Matched
		Single oral dose of 3 mg (3 x 1 mg Phase I/II capsules) omarigliptin in Healthy Matched for ESRD subjects	7	56.06 (44.99, 69.85)	1.0 (0.5, 4.0)	2.43 (1.96, 3.02)	6	3.84 (2.96, 4 98)	162.6 (53.7)	32.44 (25.03, 42.05)	478 52 (357.04 , 641.32)				
		Single oral dose of 3 mg (3 x 1 mg Phase I/II capsules) omarigliptin in ESRD subjects (Part 2, Period 2)	6	40.98 (32.31, 51 97)	4.0 (1.0, 6.2)	3.15 (2.49, 3.98)	6	7.59 (5.85, 9.83)	263.7 (62.7)	16.43 (12.68, 21.30)	383 12 (285.87 , 513.47)	0.73 (0 56, 0.95)	1.97 (1.46, 2.66)	NA	ESRD (Part 2, Period 2)/Healthy Matched
		Single oral dose of 3 mg (3 x 1 mg Phase I/II capsules) omarigliptin in Healthy Matched for ESRD subjects	7	56.06 (44.99, 69.85)	1.0 (0.5, 4.0)	2.43 (1.96, 3.02)	6	3.84 (2.96, 4 98)	162.6 (53.7)	32.44 (25.03, 42.05)	478 52 (357.04 , 641.32)				

C Confidential

付録 2.7.2: 2　MK-3102 の臨床薬理試験の薬物動態の要約（続き）

PN	Short Description	Treatment (Dose, Dosage, Formulation)	GM (95% CI)									GMR (90% CI)			Test/ Ref
			N	C_{max} (nM)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ (μM･hr)	N	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μM･hr)	$t_{1/2}$ (hr)†	CL/F (mL/min)	V_d/F (L)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}\infty}$	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$	NA
010	Thorough QT	Single oral therapeutic dose of 25 mg (1 x 25 mg Phase I/II capsule) omarigliptin on Day 1. Single oral supratherapeutic dose of 175 mg (1 x 100 mg Phase I/II capsule + 3 x 25 mg Phase I/II capsules) omarigliptin + moxifloxacin placebo on Day 2.	54	4540 GCV: (21.8)	2.11 (0.60, 6.10)	NA	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
017	Oral Contraceptive DDI	Multiple oral doses of 25 mg (2 x 10 mg and 5 x 1 mg Phase I/II Capsules) omarigliptin QW (on Days 1, 8 and 15), and a single oral dose of 0.03 mg EE/0.15 mg LNG 2 hours post omarigliptin on Day 15	32	622.06 GCV: (12.46)	1.9 (1.0, 4.1)	25.2 GCV: (18.45)	32	NA	35.4 GCV: (16.1)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Confidential

付録 2.7.2: 2　MK-3102 の臨床薬理試験の薬物動態の要約（続き）

PN	Short Description	Treatment (Dose, Dosage, Formulation)	GM (95% CI)									GMR (90% CI)			Test/ Ref
			N	C_{max} (nM)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ (μM･hr)	N	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μM･hr)	$t_{1/2}$ (hr)†	CL/F (mL/min)	V_d/F (L)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}\infty}$	$AUC_{0\text{-}168\ hr}$	NA
030	Metformin DDI	1000 mg metformin BID on Days 1 to 4 of Period 1 with co-administration of 25 mg (1 x 25 mg Phase III capsule) omarigliptin on Day 4.	11	500 (447, 560)	7.99 (4.00, 11.91)	24.2 (21.5, 27.2)	11	25.8 (22.9, 29.1)	40.89 (21.80)	NA	NA	0.93 (0.89, 0.97)	0.99 (0.93,1.06)	0.99 (0 93, 1.06)	SD Omarigliptin + MD Metformin /SD Omarigliptin Alone
		Single oral dose of 25 mg (1 x 25 mg Phase III capsule) omarigliptin on Day 1 or Period 2	11	538 (475, 610)	8.00 (4.00, 8.00)	24.4 (22.1, 26.9)	11	26.0 (23.5, 28.7)	40.53 (23.87)	NA	NA				
031	Hepatic Impairment Study	Single oral dose of 25 mg (1 x 25 mg Phase III capsule) omarigliptin in Moderate Hepatic Impairment subjects	8	572 (523, 626)	2.00 (1.00, 4.00)	22.4 (19.8, 25.4)	8	23.3 (20.2, 26.9)	34.6 (17.4)	NA	NA	1.03 (0 93, 1.15)	0.94 (0.79, 1.11)	0.94 (0.81, 1.10)	Moderate Hepatic Impairment/Healthy Matched
		Single oral dose of 25 mg (1 x 25 mg Phase III capsule) omarigliptin in Healthy Matched subjects	8	554 (511, 600)	2.00 (2.00, 4.00)	23.8 (21.2, 26.7)	8	24.9 (21.8, 28.3)	34.5 (13.4)	NA	NA				

† Geometric mean (%CV of geometric mean)

C Confidential