CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 2
図一覧 4
付録一覧 5
略号及び用語の定義 8
2.7.3.1　背景及び概観 9
2.7.3.1.1　有効性評価試験の概要 9
2.7.3.1.2　有効性評価項目及び設定根拠 12
2.7.3.1.3　有効性の解析方法 13
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 15
2.7.3.2.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00） 15
2.7.3.2.2　国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験（P020） 15
2.7.3.2.3　国内第Ⅲ相経口糖尿病治療薬への追加投与試験（P015） 15
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.3.3.1　試験対象集団 16
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 17
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 39
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 48
2.7.3.4.1　用量－反応関係 48
2.7.3.4.2　検証的試験の有効性及び安全性 50
2.7.3.4.3　用法・用量の調節に関する検討 51
2.7.3.4.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析のまとめ 53
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 54
2.7.3.5.1　HbA1c 値 54
2.7.3.5.2　食後2時間血糖値 59
2.7.3.5.3　空腹時血糖値 62
2.7.3.5.4　HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率 67
2.7.3.5.5　効果の持続のまとめ 70
2.7.3.6　有効性のまとめ 71
2.7.3.7　付録 73

C Confidential

表一覧

頁

表2.7.3: 1　第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の概要（P006-00、P020、P015）.....10
表2.7.3: 2　個々の臨床試験における有効性評価項目.....12
表2.7.3: 3　主な組入れ基準.....17
表2.7.3: 4　主な組入れ基準に対応する被験者背景 (P006-00, P020及び P015).....17
表2.7.3: 5　治療期12週時（P006-00）及び治療期24週時（P020、二重盲検期）の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）（FAS）.....19
表2.7.3: 6　治療期12週時（P006-00）及び治療期24週時（P020、二重盲検期）の 食後2時間血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）.....21
表2.7.3: 7　治療期12週時（P006-00）及び治療期24週時（P020、二重盲検期）の 空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）.....22
表2.7.3: 8　治療期12週時（P006-00）（FAS with LOCF）の HbA1c 値の達成率（%）（7.0%未満となった被験者の割合）.....25
表2.7.3: 9　治療期24週時（P020、二重盲検期）（FAS/Multiple Imputation）の HbA1c 値の達成率（%）（7.0%未満となった被験者の割合）.....25
表2.7.3: 10　治療期12週時（P006-00）（FAS with LOCF）の HbA1c 値の達成率（%）（6.5%未満となった被験者の割合）.....26
表2.7.3: 11　治療期24週時（P020、二重盲検期）（FAS/Multiple Imputation）の HbA1c 値の達成率（%）（6.5%未満となった被験者の割合）.....26
表2.7.3: 12　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）（FAS）　（P015、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への追加投与、二重盲検期）.....28
表2.7.3: 13　治療期24週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P015、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への追加投与、二重盲検期）.....33
表2.7.3: 14　治療期24週時の HbA1c 値の達成率（%）　（7.0%未満となった被験者の割合）(FAS/Multiple Imputation)（P015、二重盲検期）.....38
表2.7.3: 15　治療期24週時の HbA1c 値の達成率（%）　（6.5%未満となった被験者の割合）(FAS/Multiple Imputation)（P015、二重盲検期）.....38
表2.7.3: 16　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（HbA1c 値別）（cLDA モデル）（FAS）（P020、二重盲検期）.....40
表2.7.3: 17　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（被験者背景別）（cLDA モデル）（FAS）（P020、二重盲検期）.....41

C Confidential

表2.7.3: 18　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析　（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（スルホニルウレア剤）　43
表2.7.3: 19　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析　（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（速効型インスリン分泌促進剤）　44
表2.7.3: 20　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析　（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（ビグアナイド系薬剤）　45
表2.7.3: 21　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析　（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（チアゾリジン系薬剤）　46
表2.7.3: 22　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析　（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（α-グルコシダーゼ阻害剤）　47
表2.7.3: 23　治療期52週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）　（FAS）（P020、長期投与時）（P015、長期投与時）　56
表2.7.3: 24　治療期52週時の食後2時間血糖変化量（mg/dL）（cLDA モデル）　（FAS）（P020、長期投与時）　60
表2.7.3: 25　治療期52週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）　（FAS）（P020、長期投与時）（P015、長期投与時）　64
表2.7.3: 26　治療期52週時の HbA1c 値の達成率（%）（7.0%未満となった被験者の割合）（FAS/Multiple Imputation）（P020、長期投与時）（P015、長期投与時）　69
表2.7.3: 27　治療期52週時の HbA1c 値の達成率（%）（6.5%未満となった被験者の割合）（FAS/Multiple Imputation）（P020、長期投与時）（P015、長期投与時）　69

Confidential

図一覧

頁

図2.7.3: 1　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P006-00）.....19
図2.7.3: 2　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P020、二重盲検期）.....20
図2.7.3: 3　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P006-00）.....23
図2.7.3: 4　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P020、二重盲検期）.....24
図2.7.3: 5　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P015、二重盲検期）.....29
図2.7.3: 6　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P015、二重盲検期）.....34
図2.7.3: 7　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　（図2.7.2: 2を再掲）.....50
図2.7.3: 8　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P020、長期投与時）.....56
図2.7.3: 9　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P015、長期投与時）.....57
図2.7.3: 10　食後2時間血糖値変化量の経時推移（mg/dL）　（平均±標準誤差）（FAS）（P020、長期投与時）.....60
図2.7.3: 11　空腹時血糖値の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P020、長期投与時）.....64
図2.7.3: 12　空腹時血糖値の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P015、長期投与時）.....65

C Confidential

付録一覧

頁

付録2.7.3: 1　被験者背景（人口統計学的変数及び他の基準値の特性）（ASR）（P006-00試験）.....73
付録2.7.3: 2　被験者背景（有効性評価に関わるベースライン値及び糖尿病罹病期間）（ASR）（P006-00試験）.....75
付録2.7.3: 3　被験者背景（人口統計学的変数及び他の基準値の特性）（ASR）（P020試験）.....76
付録2.7.3: 4　被験者背景（有効性評価に関わるベースライン値及び糖尿病罹病期間）（ASR）（P020試験）.....77
付録2.7.3: 5　被験者背景（人口統計学的変数及び他の基準値の特性）（基礎治療薬、スルホニルウレア剤）（ASR）（P015試験）.....79
付録2.7.3: 6　被験者背景（人口統計学的変数及び他の基準値の特性）（基礎治療薬、速効型インスリン分泌促進剤）（ASR）（P015試験）.....80
付録2.7.3: 7　被験者背景（人口統計学的変数及び他の基準値の特性）（基礎治療薬、ビグアナイド系薬剤）（ASR）（P015試験）.....81
付録2.7.3: 8　被験者背景（人口統計学的変数及び他の基準値の特性）（基礎治療薬、チアゾリジン系薬剤）（ASR）（P015試験）.....82
付録2.7.3: 9　被験者背景（人口統計学的変数及び他の基準値の特性）（基礎治療薬、α-グルコシダーゼ阻害剤）（ASR）（P015試験）.....83
付録2.7.3: 10　被験者背景（有効性評価に関わるベースライン値及び糖尿病罹病期間）（基礎治療薬、スルホニルウレア剤）（ASR）（P015試験）.....84
付録2.7.3: 11　被験者背景（有効性評価に関わるベースライン値及び糖尿病罹病期間）（基礎治療薬、速効型インスリン分泌促進剤）（ASR）（P015試験）.....85
付録2.7.3: 12　被験者背景（有効性評価に関わるベースライン値及び糖尿病罹病期間）（基礎治療薬、ビグアナイド系薬剤）（ASR）（P015試験）.....86
付録2.7.3: 13　被験者背景（有効性評価に関わるベースライン値及び糖尿病罹病期間）（基礎治療薬、チアゾリジン系薬剤）（ASR）（P015試験）.....87
付録2.7.3: 14　被験者背景（有効性評価に関わるベースライン値及び糖尿病罹病期間）（基礎治療薬、α-グルコシダーゼ阻害剤）（ASR）（P015試験）.....88
付録2.7.3: 15　被験者の内訳（P006-00試験）.....89
付録2.7.3: 16　被験者の内訳（ASR）（治療期24週時まで）（P020試験）.....90
付録2.7.3: 17　被験者の内訳（基礎治療薬別）（ASR）（治療期24週時まで）（P015試験）.....90
付録2.7.3: 18　治療期12週時の HbA1c 値変化量 (%)（cLDA モデル）(FAS)（P006-00）.....92

C Confidential

付録2.7.3: 19　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）（FAS）　（P020、二重盲検期）.....92
付録2.7.3: 20　治療期12週時の食後2時間血糖値変化量 (mg/dL)（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）.....93
付録2.7.3: 21　治療期24週時の食後2時間血糖値変化量 (mg/dL)（cLDA モデル）（FAS）（P020、二重盲検期）.....93
付録2.7.3: 22　治療期12週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）.....94
付録2.7.3: 23　治療期24週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）　（cLDA モデル）（FAS）（P020、二重盲検期）.....94
付録2.7.3: 24　治療期12週時の HbA1c 値の達成率（%）　（7.0%未満となった被験者の割合）（FAS with LOCF）（P006-00）.....95
付録2.7.3: 25　治療期24週時の HbA1c 値の達成率（%）　（7.0%未満となった被験者の割合）(FAS/Multiple Imputation)（P020、二重盲検期）.....95
付録2.7.3: 26　治療期12週時の HbA1c 値の達成率（%）　（6.5%未満となった被験者の割合）（FAS with LOCF）（P006-00）.....96
付録2.7.3: 27　治療期24週時の HbA1c 値の達成率（%）　（6.5%未満となった被験者の割合）　(FAS/Multiple Imputation)（P020、二重盲検期）.....96
付録2.7.3: 28　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）（FAS）　（P015、二重盲検期）.....97
付録2.7.3: 29　治療期24週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）.....99
付録2.7.3: 30　治療期24週時の HbA1c 値の達成率（%）　（7.0%未満となった被験者の割合）(FAS/Multiple Imputation)（P015、二重盲検期）.....101
付録2.7.3: 31　治療期24週時の HbA1c 値の達成率（%）　（6.5%未満となった被験者の割合）(FAS/Multiple Imputation)（P015、二重盲検期）.....103
付録2.7.3: 32　治療期12週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析　（ベースライン HbA1c 値別）（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）.....105
付録2.7.3: 33　治療期12週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（被験者背景別）（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）.....106
付録2.7.3: 34　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（HbA1c 値別）（cLDA モデル）（FAS）（P020、二重盲検期）.....111
付録2.7.3: 35　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（被験者背景別）（cLDA モデル）（FAS）（P020、二重盲検期）.....112
付録2.7.3: 36　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（HbA1c 値別）（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（スルホニルウレア剤）.....114
付録2.7.3: 37　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（被験者背景別）

C Confidential

（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（スルホニルウレア剤）.....115
付録2.7.3: 38　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（HbA1c 値別）
（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（速効型インスリン分泌
促進剤）.....116
付録2.7.3: 39　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（被験者背景別）
（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（速効型インスリン分泌
促進剤）.....117
付録2.7.3: 40　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（HbA1c 値別）
（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（ビグアナイド系薬剤）.....118
付録2.7.3: 41　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（被験者背景別）
（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（ビグアナイド系薬剤）.....119
付録2.7.3: 42　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（HbA1c 値別）
（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（チアゾリジン系薬剤）.....120
付録2.7.3: 43　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（被験者背景別）
（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（チアゾリジン系薬剤）.....121
付録2.7.3: 44　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（HbA1c 値別）
（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（α-グルコシダーゼ阻害剤）
.....122
付録2.7.3: 45　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（被験者背景別）
（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（α-グルコシダーゼ阻害剤）
.....123
付録2.7.3: 46　治療期24週時の食後2時間血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）
（Per-Protocol Population）（P020、二重盲検期）.....124
付録2.7.3: 47　治療期24週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）
（Per-Protocol Population）（P020、二重盲検期）.....124
付録2.7.3: 48　治療期52週時の血糖コントロール関連項目変化量（cLDA モデル）（FAS）
（P020、長期投与時）.....125
付録2.7.3: 49　治療期52週時の HbA1c 値の達成率（%）（FAS/Multiple Imputation）（P020、
長期投与時）.....125
付録2.7.3: 50　治療期52週時の血糖コントロール関連項目変化量（cLDA モデル）（FAS）
（P015、長期投与時）.....126
付録2.7.3: 51　治療期52週時の HbA1c 値の達成率（%）（FAS/Multiple Imputation）（P015、
長期投与時）.....129

Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
AHAs	Antihyperglycemic agents	血糖降下剤
ASR	All subjects randomized	無作為化された全被験者
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
cLDA	Constrained longitudinal data analysis	制約付き経時データ解析
DPP-4	Dipeptidyl peptidase 4	ジペプチジルペプチダーゼ4
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ESRD	End-stage renal disease	末期腎不全
EX	Extension	延長
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FPG	Fasting plasma glucose	空腹時血糖値
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
hr	Hour	時間
LDA	Longitudinal data analysis	時系列データ解析
LS mean	Least-squares mean	最小二乗平均
NGSP	National glycohemoglobin standardization program	全米グリコヘモグロビン標準化プログラム
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMG	Post meal glucose	食後血糖値
PP	Per-Protocol	治験実施計画書に適合した対象集団
PPK	Population pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差

C Confidential

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　有効性評価試験の概要

オマリグリプチン（以下、MK-3102）の2型糖尿病患者に対する有効性は、国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）、国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチンリン酸塩水和物（以下、シタグリプチン）対照単剤投与試験（P020）及び国内第Ⅲ相経口糖尿病治療薬への追加投与試験（P015）の3試験の成績に基づいて評価した。2型糖尿病患者に対する MK-3102の有効性に関して、3試験の要約を[表2.7.3: 1]に示す。なお、本項では特記しない限り、HbA1c 値は NGSP 値で示す。

P006-00試験は国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験であり、日本人が18.5%（127/685例）組み入れられた。MK-3102の有効性は日本人集団と全集団で一貫していると考えられたため[2.7.6.3.1 項]、本項では主として全集団の成績を示す。P006-00試験では MK-3102の有効性の用量反応性が示され、第Ⅲ相試験の用量として25 mg 週1回投与を選択する裏付けが得られた。日本人集団の用量－反応関係の考察は[2.7.3.4 項]に示す。

MK-3102の単剤療法の有効性はP006-00試験[2.7.3.2.1 項]及びP020試験[2.7.3.2.2 項]のプラセボ対照二重盲検期で評価され、MK-3102の経口糖尿病治療薬への追加投与による併用療法の有効性は P015試験[2.7.3.2.3 項]のプラセボ対照二重盲検期で評価された。

MK-3102 25 mg 週1回投与の血糖コントロール効果の持続性は、主に国内第Ⅲ相試験である P020試験及び P015試験に組み入れられた各々414例と585例の日本人被験者により治療期52週時に評価され、その詳細を[2.7.3.5 項]に示した。また、これらの3試験に加えて国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験の延長試験（P006-13）があり、同試験には、日本人92例（全集団405例の22.7%）が P006-00試験より移行した。P006-13試験は主として長期安全性を評価したが、有効性データも収集しており、その詳細は[2.7.6.3.2 項]に示した。

C Confidential

表 2.7.3: 1　　第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の概要（P006-00、P020、P015）

試験番号	P006-00	P020	P015
試験名	日本人及び非日本人2型糖尿病患者を対象とした国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験	日本人2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験	日本人2型糖尿病患者を対象とした国内第Ⅲ相経口糖尿病治療薬への追加投与試験
有効性の目的†	主要目的：(1) MK-3102の投与12週後における HbA1c に対する有効性をプラセボと比較する。	主要目的：(1) 治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値変化量を指標として MK-3102 25 mg 週1回投与時の有効性をプラセボと比較する。 (2) 治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値変化量を指標としてシタグリプチン1日1回投与に対する MK-3102 25 mg 週1回投与の非劣性を検証する。	副次目的：(1) 治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値変化量を指標として MK-3102 25 mg 週1回追加投与時の有効性をプラセボと比較する。 (2) ベースラインからの HbA1c 値変化量を指標として MK-3102 25 mg 週1回最大52週間追加投与の効果の持続性を検証する。
被験者集団	食事／運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者	食事／運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者	食事／運動療法に加えて経口糖尿病薬（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、α-グルコシダーゼ阻害剤）単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者
試験デザイン及び投与期間	多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照用量設定試験（12週間）	多施設共同二重盲検無作為化プラセボ及び実薬対照試験（24週間）及び引き続き実施した非盲検非対照延長試験（28週間）	多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照試験（24週間）及び引き続き実施した非盲検非対照延長試験（28週間）
被験者数	685例（日本人127例、18.5%）	414例（日本人）	585例（日本人）
用法・用量	MK-3102 0.25 mg、1 mg、3 mg、10 mg、25 mg 週1回又はプラセボ	二重盲検期：MK-3102 25 mg 週1回、シタグリプチン50 mg 1日1回又はプラセボ 非盲検期：MK-3102 25 mg 週1回（プラセボ又はシタグリプチンを投与された被験者は MK-3102に切り替え）	二重盲検期：MK-3102 25 mg 週1回又はプラセボ 非盲検期：MK-3102 25 mg 週1回（プラセボを投与された被験者は MK-3102に切り替え）
有効性主要評価項目	治療期12週時の HbA1c 値変化量	治療期24週時の HbA1c 値変化量	該当なし
有効性副次評価項目	治療期12週時の食後2時間血糖値変化量、治療期12週時の空腹時血糖値変化量	二重盲検期：治療期24週時の食後2時間血糖値変化量、治療期24週時の空腹時血糖値変化量	二重盲検期：治療期24週時 HbA1c 値変化量 非盲検期：治療期52週時 HbA1c 値変化量
有効性の探索的評価項目	治療期12週時の HbA1c 値の<7.0%又は<6.5%達成率、治療期12週時の体重の変化量、治療期12週時の HOMA-β の変化量、レスキュー治療開始までの時間、薬物濃度、DPP-4阻害率	二重盲検期：治療期24週時の HbA1c 値の<7.0%又は<6.5%達成率 非盲検期：治療期52週時の HbA1c 値変化量、治療期52週時の食後2時間血糖値変化量、治療期52週時の空腹時血糖値変化量	非盲検期：治療期24週時の空腹時血糖値変化量、治療期24週時の HbA1c 値の<7.0%又は<6.5%達成率
†有効性の主要目的を記載している。主要目的が安全性及び忍容性の場合は副次目的を記載している。			

2.7.3.1.1.1　単剤療法

MK-3102の単剤療法における有効性及び安全性を検討するために、食事／運動療法で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者を対象とした2つの二重盲検比較試験（P006-00及びP020）を実施した。各試験の試験方法の概要を以下に示す。

C Confidential

2.7.3.1.1.1.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）

P006-00試験は、食事／運動療法で十分な血糖コントロールが得られない（HbA1c 値：7.0%以上10.0%以下）、18～70歳（本邦では20～70歳）の日本人及び非日本人2型糖尿病患者を対象とし、MK-3102 0.25、1、3、10又は25 mg を週1回12週間投与した多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照用量設定試験である。

P006-00試験は、スクリーニング期（1週間）、経口糖尿病治療薬ウォッシュアウト期（経口糖尿病治療薬を服用している患者が対象）（最大8週間）、単盲検プラセボ観察期（2週間）、二重盲検治療期（12週間）で構成された。来院4／投与1日目に、合計685例を MK-3102 5群又はプラセボ群のいずれかに同じ比（1:1:1:1:1:1）で割り付けた。P006試験では、あらかじめ設定した血糖値を超え、十分な血糖コントロールが得られない患者にはレスキュー治療（非盲検でメトホルミンを使用）を開始した。

2.7.3.1.1.1.2　国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験（P020）

P020試験は、食事／運動療法で十分な血糖コントロールが得られない（HbA1c 値：7.0%以上10.0%以下）、20歳以上の日本人2型糖尿病患者を対象とし、MK-3102 25 mg を週1回投与した無作為化、シタグリプチン及びプラセボ対照、並行群間、多施設共同、二重盲検試験及び引き続き実施した非盲検延長試験である。

P020試験は、スクリーニング期（2週間以内）、観察期（2週間又は8週間）、治療期（52週間）からなり、治療期は二重盲検期（24週間）及び非盲検期（28週間）で構成された。観察期は、各被験者の初回来院時点の経口糖尿病治療薬服用状況（単剤又は未服用）に基づき、8週間（A グループ）又は2週間（B グループ）のいずれかが割り当てられた。来院4／投与1日目で、414例を経口糖尿病治療薬使用の有無を層別因子として MK-3102 25 mg 週1回群、シタグリプチン50 mg 1日1回群、又はプラセボ群のいずれかに2：2：1の比で割り付けた。二重盲検期に続く28週間の非盲検期では、すべての被験者で MK-3102 25 mg 週1回が投与された。P020試験ではレスキュー治療は設定されなかった。

2.7.3.1.1.2　併用療法

経口血糖降下剤への MK-3102の追加投与時の有効性及び安全性を検討するために、食事／運動療法に加えて経口糖尿病治療薬（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、α-グルコシダーゼ阻害剤）単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験（P015）を実施した。P015試験の試験方法の概要を以下に示す。

2.7.3.1.1.2.1　国内第Ⅲ相経口糖尿病治療薬への追加投与試験（P015）

P015試験は、食事／運動療法に加え経口糖尿病治療薬単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない（HbA1c 値：7.0%以上10.0%以下）、20歳以上の日本人2型糖尿病患者を対象とし、MK-3102 25 mg を週1回投与した無作為化、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、二重盲検試験及び引き

Confidential

続き実施した28週間の非盲検長期投与試験である。

P015試験は、スクリーニング期（2週間以内）、観察期（2週間又は8週間）、治療期（52週間）からなり、治療期は二重盲検期（24週間）と非盲検期（28週間）で構成された。観察期は、各被験者の初回来院時点の経口糖尿病治療薬服用状況（2剤併用又は単剤）に基づき、8週間（A グループ）又は2週間（B グループ）のいずれかに割り当てた。来院4／投与1日目に585例を、基礎治療となる経口糖尿病治療薬（以下、基礎治療薬）を層別因子として MK-3102 25 mg 週1回群又はプラセボ群のいずれかに2：1の比で割り付けた。また、スルホニルウレア剤と他剤の比は2：1の比で組み入れた。二重盲検期に続く28週間の非盲期では、すべての被験者で MK-3102 25 mg 週1回が投与された（最大52週間）。P015試験では、あらかじめ設定した血糖値を超え、十分な血糖コントロールが得られない患者にはレスキュー治療（基礎治療薬の増量及び／又は非盲検でメトホルミン又はグリメピリドの使用）を開始した。

2.7.3.1.2　有効性評価項目及び設定根拠

P006-00試験及び P020試験では、MK-3102の有効性の主要評価項目を HbA1c 値とし、重要な副次評価項目を食後2時間血糖値及び空腹時血糖値とした。

主要評価項目である HbA1c 値は、経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（薬食審査発0709第1号、平成22年7月9日）にて血糖コントロールの指標として推奨されている。また、本邦の糖尿病治療ガイド[資料5.4: 22]では、患者の糖代謝状態を総合的に判断する血糖コントロール指標として HbA1c 値を重視し、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値で補完することが述べられている。各試験で検討した有効性評価項目の概要を[表2.7.3: 2]に示す。

表 2.7.3: 2　個々の臨床試験における有効性評価項目

	単剤療法		併用療法
	P006-00	P020	P015
HbA1c 値	◎	◎	○
食後2時間血糖値	○	○	－
空腹時血糖値	○	○	△
◎：主要評価項目、○：副次評価項目、△：探索的評価項目			

2.7.3.1.2.1　HbA1c 値

HbA1c 値は、過去1～2ヵ月の血糖値を総合的に反映する指標であり、長期間の血糖コントロール指標として最も有用である[資料5.4: 23]。また、The Diabetes Control and Complications Trial（DCCT）[資料5.4: 24]及び The United Kingdom Prospective Diabetes Study（UKPDS）[資料5.4: 25]では、HbA1c 値は糖尿病性細小血管合併症（すなわち、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害）のリスク軽減と関連する重要な血糖値の指標であることが報告されている。したが

C Confidential

って、2型糖尿病患者の血糖値を管理する上で、HbA1c 値の低下効果を証明することは、MK-3102の臨床的意義を確立するために重要である。

P006-00試験及び P020試験では、HbA1c 値のベースラインからの変化量を主要評価項目に設定した。また、主要な目的を安全性評価とした P006-13試験及び P015試験では、副次評価項目に設定した。また、本開発プログラムでは、血糖値がコントロールされている目安として、HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率を探索的に評価した。

2.7.3.1.2.2　食後2時間血糖値

食後2時間血糖値の低下は、食後血糖値に対する効果の評価に有用である。DPP-4阻害剤の主要な作用機序は、食物摂取により放出される内因性インクレチンペプチドを安定化することであり、食後2時間血糖値は DPP-4阻害剤の作用を評価するのに有用な指標として検討した。したがって、用量設定にあたり、HbA1c 値を補完する有益な測定値である。Diabetes Epidemiology : Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe（DECODE 試験）では、経口ブドウ糖負荷試験の2時間血糖値が高い患者では心血管イベントのリスクが高いことが報告されている。一方、空腹時血糖値のレベルでは、そのようなリスクとの間に明白な関連性は認められていない[資料5.4: 26]。また、負荷後血糖が高い耐糖能異常者では、大血管障害による死亡率が血糖正常者に比較して高いことが舟形町で行われたコホート研究[資料5.4: 27]及びその他の研究で報告されている[資料5.4: 28] [資料5.4: 29] [資料5.4: 30] [資料5.4: 31]。

P006-00試験及び P020試験では、食後2時間血糖値のベースラインからの変化量を副次評価項目に設定した。食後過血糖に対する MK-3102の効果を評価するため、食事負荷試験を実施し、食前、食後30分、1時間及び2時間の時点で測定した。P015試験では主要目的は安全性評価であり、食事負荷試験は実施しなかった。

2.7.3.1.2.3　空腹時血糖値

空腹時血糖値は、空腹時インスリン及びグルカゴン濃度を含むホルモン環境によって調節される基礎状態の血糖コントロールを反映する指標である[資料5.4: 83]。空腹時血糖値の改善も糖尿病性細小血管合併症のリスク軽減と関連することが示されている[資料5.4: 24]。

P006-00試験及び P020試験では、空腹時血糖値のベースラインからの変化量を副次評価項目に、P015試験では探索的評価項目に設定した。

2.7.3.1.3　有効性の解析方法

有効性の主要な解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）であり、治験薬を少なくとも1回は投与され、ベースライン値又は、無作為化後の治験薬を少なくとも1回投与された後の測定値を有するすべての被験者とした。本項では主要な解析対象集団の解析方法について述べる。副次的な解析対象集団の解析方法及び結果は、各試験の治験総括報告書に記載した[資料5.3.5.1.1: P006-00] [資料5.3.5.1.3: P020] [資料5.3.5.1.4: P015]。

また、P006試験及び P015試験ではレスキュー治療薬の使用を許容していたが、有効性評価の本

C Confidential

薬とレスキュー治療の交絡を避けるため、レスキュー治療開始後のデータは欠測値として扱った。

P006-00、P015及びP020試験の主な有効性評価項目（HbA1c値、食後2時間血糖値、空腹時血糖値）の解析では、Liang and Zeger[資料5.4: 33]により提案された制約つき経時データ解析（constrained Longitudinal Data Analysis: cLDA）の方法（以下、cLDAモデル）を用いた。本モデルでは、ベースラインの平均は投与群間で同じ、また、ベースライン後の各時点の平均は異なると仮定し、ベースラインとベースライン後の測定値を反応ベクトルとした。また、時点をカテゴリ変数として扱うため、平均の経時的推移に制約をおかないモデルである。反復測定されたデータ間の相関をモデル化するために無構造型の共分散行列を用いた。各試験のcLDAモデルに含めた項目を以下に示す。

P006-00試験：投与群、糖尿病前治療薬の有無（あり／なし）、地域（日本／日本以外）、時点、時点と投与群の交互作用、及び時点と糖尿病前治療薬の有無の交互作用

P020試験：投与群、糖尿病前治療薬の有無（あり／なし）、時点、時点と投与群の交互作用、時点と糖尿病前治療薬の有無及び時点と投与群と糖尿病前治療薬の有無

P015試験：投与群、基礎治療薬（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、α-グルコシダーゼ阻害剤）、基礎治療薬以外の糖尿病治療薬による治療歴の有無（あり／なし）、時点、時点と投与群の交互作用、時点と基礎治療薬、時点と基礎治療薬以外の糖尿病治療薬による治療歴の有無、基礎治療薬と時点と投与群、基礎治療薬と時点と基礎治療薬以外の糖尿病治療薬による治療歴の有無、及び基礎治療薬と時点と投与群と基礎治療薬以外の糖尿病治療薬による治療歴の有無。

P006-00試験の主要仮説であるHbA1c値の用量反応性は、cLDAモデルを用い、治療期12週時のMK-3102の各用量群のとプラセボ群との比較を行うため、線形対比を用いたステップダウン法によって評価した。

P020試験の主要仮説である治療期24週時のベースラインからのHbA1c値の平均変化量におけるMK-3102群のプラセボ群に対する優越性、及びMK-3102群のシタグリプチン群に対する非劣性は、cLDAモデルを用いて検証した。非劣性の検討は、投与群間の最小二乗平均差（MK-3102 25 mg週1回群－シタグリプチン 50 mg1日1回群）の両側95%信頼区間の上限が、0.3%（非劣性のマージン）を超えなければ、MK-3102 25 mg週1回群は、シタグリプチン50 mg 1日1回群に対して劣ることはないと結論することとした。

P015試験の副次仮説であるMK-3102群の治療期24週時のベースラインからのHbA1c値の平均変化量のプラセボ群に対する優越性は、cLDAモデルを用い、基礎治療薬ごとに検証した。

治療期HbA1c値の達成率（7.0%未満又は6.5%未満）の解析は、糖尿病前治療薬の有無で層別し、Miettinen and Nurminen法（M&N法）を用いて実施した。

長期の有効性解析は、同様のcLDAモデルを用い、二重盲検期の投与群ごとに評価を行ったが、各投与群のMK-3102の曝露期間が異なることから、投与群間の比較及び差の推定は行わず、群内比較の結果のみを報告した。

なお、探索的及びその他の評価項目の群間比較でP値が0.05未満の場合、又は探索的及びその

C Confidential

他の評価項目で、群内比較のベースラインからの変化量に対する95%信頼区間の上限が0を下回った場合（目標達成率は下限が0を超えた場合）、多重性の調整を行っていないため、群間差又は低下量は有意水準5%で「名目上有意」とした。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）

本試験では685例が無作為割付され、684例が有効性の解析対象となった。治療期12週時のHbA1c 値変化量（最小二乗平均）のプラセボ群との差は、MK-3102 0.25 mg 群、1 mg 群、3 mg 群、10 mg 群及び25 mg 群でそれぞれ-0.28%、-0.50%、-0.49%、-0.67%及び-0.71%であった[表2.7.3: 5]。プラセボ群から MK-3102 25 mg 群までの HbA1c 値低下量には用量反応性が認められ、プラセボ群に対する有意な治療効果は、MK-3102の最小用量である0.25 mg 以上のすべての用量で認められた（p≤0.012）。MK-3102 25 mg 群で最大の低下効果が認められ、HbA1c 値変化量のプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-0.71%（-0.93, -0.50）であった。また、MK-3102群の HbA1c 値は治療期12週時まで時間依存的に低下し、治療期12週時点で最大の低下効果が認められた[図2.7.3: 1]。

本試験には全体の18.5%（127/685例）の日本人患者が組み入れられた。日本人集団と全集団との一貫性を評価するため、「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]及び「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」（平成24年9月5日付、事務連絡）[資料5.4: 15]で示された方法に照らして、探索的に各用量の有効性の結果を比較したところ、治療期12週時の HbA1c 値変化量のプラセボ群との差は、MK-3102 0.25 mg を除くすべての用量群で、日本人集団で全集団の1/2より大きく、MK-3102の有効性は日本人集団と全集団で概して一貫していた[2.7.6.3.1 項]。

2.7.3.2.2　国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験（P020）

本試験では414例が無作為割付され、412例が有効性の解析対象となった。MK-3102群及びシタグリプチン群の治療期24週時の HbA1c 値低下量のプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、それぞれ-0.80%（-0.96, -0.63）[表2.7.3: 5]及び-0.78%（-0.94, -0.61）[表2.7.3: 5]であり、いずれもプラセボ群に比べ有意に低下した（p<0.001）。

治療期24週時の HbA1c 値低下量の MK-3102群とシタグリプチン群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-0.02%（-0.15, 0.12）であった[表2.7.3: 5]。最小二乗平均差の両側95%信頼区間の上限が、事前に定義した非劣性マージンの0.3%を超えなかったため、MK-3102 25 mg 群のシタグリプチン50 mg 群に対する非劣性が検証された。

また、MK-3102 25 mg は52週間にわたり HbA1c 値を良好にコントロールし、効果が持続することが示された。

2.7.3.2.3　国内第Ⅲ相経口糖尿病治療薬への追加投与試験（P015）

本試験では585例が無作為割付され、全例が有効性の解析対象となった。基礎治療薬（スルホニ

C Confidential

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、α-グルコシダーゼ阻害剤）への追加投与での治療期24週時の HbA1c 値変化量の MK-3102群とプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］はそれぞれ、-0.93%（-1.10, -0.75）、-0.98%（-1.37, -0.53）、-0.92%（-1.29, -0.56）、-1.16%（-1.45, -0.88）及び-0.80%（-1.06, -0.54）で、いずれもプラセボ群に比べ有意に低下した（p<0.001）[表2.7.3: 12]。したがって、検討した基礎治療薬（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、α-グルコシダーゼ阻害剤）への追加投与により、HbA1c 値における MK-3102の臨床的に意味のある有意な上乗せ効果が認められた。

また、基礎治療薬（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、α-グルコシダーゼ阻害剤）と MK-3102の併用投与は52週間にわたり HbA1c 値を良好にコントロールし、効果が持続することが示された。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

P006-00試験、P020試験及び P015試験の主な組入れ基準を[表2.7.3: 3]に示す。P006-00試験及び P020試験は MK-3102単剤療法試験、P015試験は基礎治療薬への MK-3102の追加投与試験である。年齢の上限は、P006-00試験では70歳以下としたが、P020試験及び P015試験では制限を設けなかった。ただし、P015試験では基礎治療薬がビグアナイド系薬剤の場合は、「ビグアナイド薬の適正使用に関する Recommendation」（2014年3月）[資料5.4: 102]を考慮して75歳未満を年齢の上限とした。

主な組入れ基準に対応する被験者背景を[表2.7.3: 4]に示す。また、人口統計学的変数及び他の基準値の特性を[付録2.7.3: 1]～[付録2.7.3: 14]に示す。

P006-00試験、P020試験及び P015試験の年齢［平均値（範囲）］はそれぞれ55歳（24～70）、60歳（28～85）及び61歳（27～85）であり、男性の比率（%）はそれぞれ56.5%、66.7%及び71.1%であった。ベースラインの HbA1c 値［平均値（標準偏差）］はそれぞれ、8.1%（0.9）、8.0%（0.7）及び8.0%（0.7）であった。P006-00試験の平均年齢が他の2試験に比べやや若く、男性の割合が低く、体重、BMI 及び糖尿病前治療者の割合が高かった他は、試験間の被験者背景に大きな違いは認められなかった。また、P020試験及び P015試験の投与群間の被験者背景に大きな違いは認められなかった。

P006-00試験、P020試験及び P015試験の中止例の内訳をそれぞれ、[付録2.7.3: 15]、[付録2.7.3: 16]、[付録2.7.3: 17]に示す。中止、脱落の症例数及びその理由について、各試験の投与群間及び試験間で特に偏りは認められなかった。

C Confidential

表 2.7.3: 3　　主な組入れ基準

	国際共同後期第Ⅱ相 用量設定試験（P006-00）	国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照 単剤投与試験（P020）	国内第Ⅲ相経口糖尿病治療薬への 追加投与試験（P015）
対象疾患	食事／運動療法で十分な血糖コントロールが 得られない2型糖尿病		食事／運動療法に加え経口糖尿病治療薬単剤治療で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病
民族	日本人及び非日本人	日本人	
年齢	18歳以上70歳以下 （日本人：20歳以上70歳以下）	20歳以上	20歳以上 （基礎治療薬がビグアナイド系薬剤：20歳以上75歳未満）
BMI	20 kg/m^{2}を超え、かつ43 kg/m^{2}未満（日本人：18 kg/m^{2}を超え、かつ43 kg/m^{2}未満）	18 kg/m^{2}を超え、かつ40 kg/m^{2}未満	
HbA1c 値	7.0%以上10.0%以下		
空腹時血糖値	血糖自己測定値 260 mg/dL 以下 （指採血）	230 mg/dL 以下	230 mg/dL 以下 （基礎治療薬がスルホニルウレア剤：126 mg/dL 以上230 mg/dL 以下）

表 2.7.3: 4　　主な組入れ基準に対応する被験者背景
(P006-00, P020 及び P015)

	国際共同後期第Ⅱ相 用量設定試験（P006-00）	国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照 単剤投与試験（P020）	国内第Ⅲ相経口糖尿病治療薬への 追加投与試験（P015）
n	685	414	585
年齢（歳）	55.1 ± 8.8	60 ± 10	61 ± 10
BMI (kg/m^2)	29.8 ± 5.3†	25.1 ± 3.9§	25.3 ± 4.0
HbA1c (%)	8.1 ± 0.9†	8.0 ± 0.7$^{\|}$	8.0 ± 0.7
FPG (mg/dL)	170.2 ± 43.0‡	160.1 ± 30.4$^{\|}$	162.0 ± 30.0
Mean ± SD, †n=683, ‡n=684, §n=407 , $^{\|}$n=413			

[付録 2.7.3: 1]～[付録 2.7.3: 14]より作表、P015 は[**資料** 5.3.5.1.4: P015]より引用

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　単剤療法における有効性の検討（P006-00及び P020）

2.7.3.3.2.1.1　HbA1c 値

国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）

治療期12週時の HbA1c 値変化量及びその経時推移を[表2.7.3: 5]及び[図2.7.3: 1]に示す。治療期12週時における HbA1c 値変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群、MK-3102 0.25 mg 群、1 mg 群、3 mg 群、10 mg 群、25 mg 群でそれぞれ0.14%、-0.14%、-0.36%、-0.35%、-0.53%及び-0.57%であった。なお、各投与群のベースラインの HbA1c 値の平均値は、それぞれ8.09%、8.12%、7.99%、7.93%、8.04%及び8.15%であった。

プラセボ群に対し、MK-3102の各群は有意かつ用量依存的に HbA1c 値を低下させた。プラセボ群に対する有意な治療効果は、MK-3102の最小用量である0.25 mg 以上のすべての用量で認められ

C Confidential

た（p≤0.012）。MK-3102 25 mg 群で最大の低下効果が認められ、HbA1c 値変化量のプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-0.71%（-0.93, -0.50）であった。また、MK-3102群のHbA1c 値は治療期12週時まで時間依存的に低下した[図2.7.3: 1]。

国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験（P020）

治療期24週時の HbA1c 値変化量及びその経時推移を[表2.7.3: 5]及び[図2.7.3: 2]に示す。治療期24週時における HbA1c 値変化量（最小二乗平均）は、MK-3102群、シタグリプチン群、プラセボ群でそれぞれ-0.66%、-0.65%及び0.13%であった。なお、各投与群におけるベースラインの HbA1c 値の平均値は、それぞれ7.9%、8.0%及び8.1%であった。

治療期24週時の MK-3102群及びシタグリプチン群の HbA1c 値低下量のプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、それぞれ-0.80%（-0.96, -0.63）及び-0.78%（-0.94, -0.61）であり、いずれもプラセボ群に比べて有意で、臨床的に意味のある低下を示した（p<0.001）。

MK-3102群の HbA1c 値低下量のシタグリプチン群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-0.02%（-0.15, 0.12）であった。最小二乗平均差の両側95%信頼区間の上限が、事前に定義した非劣性マージンの0.3%を超えなかったため、MK-3102 25 mg 群のシタグリプチン群に対する非劣性が検証された。

また、MK-3102群の HbA1c 値の経時推移として、治療期12週時以降の低下の傾きは緩やかであったが、治療期24週時まで低下した[図2.7.3: 2]。

以上より、MK-3102群の HbA1c 値は、P006-00試験と P020試験では治療期12週時までに最大に近い低下を示し、P006試験の治療期12週時では、低下効果は最大にはなっていなかったが（P006-13試験では治療期18週時で最大の低下効果を示した[2.7.6.3.1 項]）、P020試験においては治療期24週時で最大の低下効果を示した。P006-00試験及び P020試験では、HbA1c 値変化量を主要評価項目とし、いずれも MK-3102 25 mg 週1回投与のプラセボに対する優越性が検証された。

詳細なデータは[付録2.7.3: 18]及び[付録2.7.3: 19]に示す。

C Confidential

表 2.7.3: 5　　治療期 12 週時（P006-00）及び治療期 24 週時（P020、二重盲検期）の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）（FAS）

	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)	Pairwise comparison (vs. Placebo) Difference in LS Means (95% CI)[†‡]	p-Value[†‡]
P006-00 (12 weeks)				
Placebo	113	0.14 (-0.01, 0.29)	-	-
MK-3102 0.25 mg	113	-0.14 (-0.30, 0.01)	-0.28 (-0.50, -0.06)	0.012
MK-3102 1 mg	115	-0.36 (-0.51, -0.20)	-0.50 (-0.71, -0.28)	<0.001
MK-3102 3 mg	114	-0.35 (-0.50, -0.19)	-0.49 (-0.70, -0.27)	<0.001
MK-3102 10 mg	115	-0.53 (-0.68, -0.38)	-0.67 (-0.88, -0.45)	<0.001
MK-3102 25 mg	114	-0.57 (-0.73, -0.42)	-0.71 (-0.93, -0.50)	<0.001
P020 (24 weeks)				
MK-3102 25 mg	166	-0.66 (-0.76, -0.57)	-0.80 (-0.96, -0.63)	<0.001
Sitagliptin 50 mg	164	-0.65 (-0.74, -0.55)	-0.78 (-0.94, -0.61)	<0.001
Placebo	82	0.13 (-0.00, 0.27)	-	-
			Pairwise comparison (vs. Sitagliptin) Difference in LS Means (95% CI)[‡]	
P020 (24 weeks)				
MK-3102 vs. Sitagliptin	-	-	-0.02 (-0.15, 0.12)	0.792

N = number of patients in the FAS population.　LS Mean = Least Squares Mean
[†]P-Value for step-down trend test (P006-00). Based on a cLDA model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), geographic region (Japan/ex-Japan), and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.
[‡]P-Value for pairwise comparisons (P020). Based on a cLDA model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

[付録2.7.3: 18]及び[付録2.7.3: 19]より作表

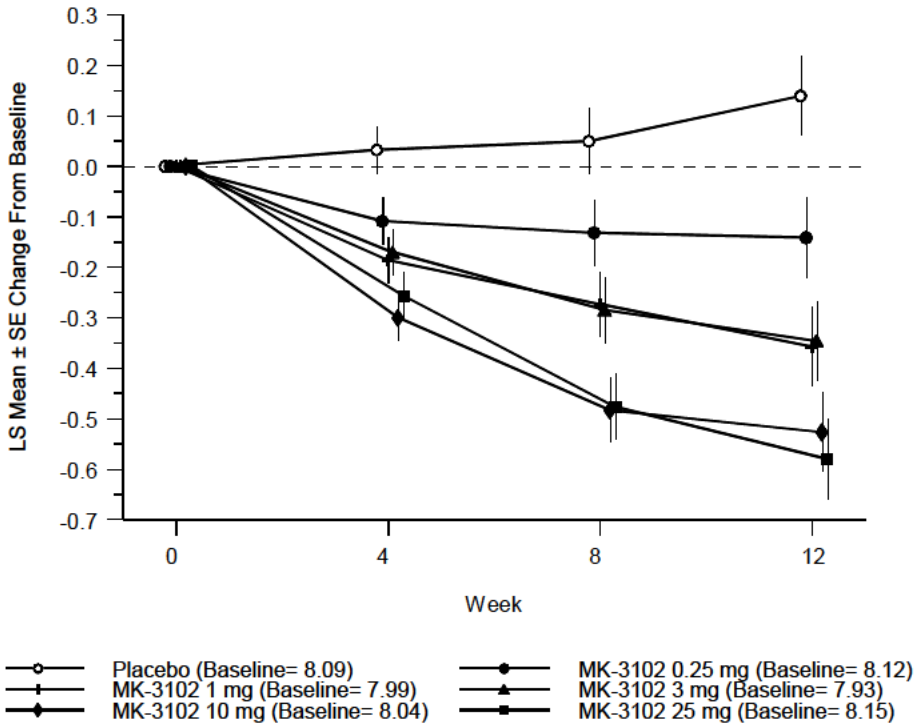


図 2.7.3: 1　　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P006-00）

Confidential

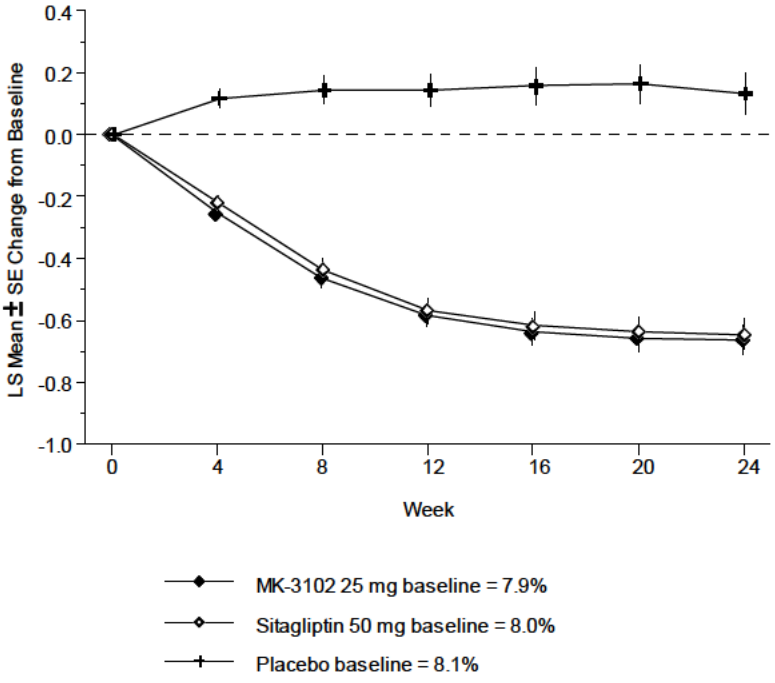


図 2.7.3: 2　　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）
（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P020、二重盲検期）

2.7.3.3.2.1.2　食後2時間血糖値

国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）

治療期12週時の食後2時間血糖値変化量及び食事負荷試験実施時の血糖値の推移を[表2.7.3: 6]に示す。

プラセボ群に対し、MK-3102の各群は有意かつ用量依存的に食後2時間血糖値を低下させた（p≤0.009）。MK-3102 25 mg 群において最大の低下効果が認められ、食後2時間血糖値変化量のプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-44.9 mg/dL（-59.0, -30.7）であった。

国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験（P020）

治療期24週時の食後2時間血糖値変化量及び食事負荷試験実施時の血糖値の経時推移を[表2.7.3: 6]に示す。

MK-3102群及びシタグリプチン群の食後2時間血糖値低下量のプラセボ群との差[最小二乗平均（95%信頼区間）］は、それぞれ-36.89 mg/dL（-48.46, -25.33）及び-39.76 mg/dL（-51.28, -28.23）と同程度であった（p<0.001）。

詳細なデータを[付録2.7.3: 20]及び[付録2.7.3: 21]に示す。

C Confidential

表 2.7.3: 6　　治療期 12 週時（P006-00）及び治療期 24 週時（P020、二重盲検期）の食後 2 時間血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）

	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)	Pairwise comparison (vs. Placebo) Difference in LS Means (95% CI)[†‡]	p-Value[†‡]
P006-00 (12 weeks)				
Placebo	111	7.5 (-2.6, 17.7)	-	-
MK-3102 0.25 mg	112	-11.3 (-21.5, -1.1)	-18.8 (-32.9, -4.8)	0.009
MK-3102 1 mg	113	-26.0 (-35.8, -16.2)	-33.5 (-47.3, -19.7)	<0.001
MK-3102 3 mg	114	-27.5 (-37.3, -17.8)	-35.1 (-48.9, -21.3)	<0.001
MK-3102 10 mg	114	-34.0 (-43.7, -24.3)	-41.6 (-55.3, -27.8)	<0.001
MK-3102 25 mg	112	-37.3 (-47.6, -27.1)	-44.9 (-59.0, -30.7)	<0.001
P020 (24 weeks)				
MK-3102 25 mg	166	-42.38 (-49.53, -35.23)	-36.89 (-48.46, -25.33)	<0.001
Sitagliptin 50 mg	164	-45.24 (-52.31, -38.16)	-39.76 (-51.28, -28.23)	<0.001
Placebo	82	-5.48 (-15.13, 4.17)	-	-
			Pairwise comparison (vs. Sitagliptin) Difference in LS Means (95% CI)[‡]	
P020 (24 weeks)				
MK-3102 vs. Sitagliptin	-	-	2.86 (-6.67, 12.39)	0.555

N = number of patients in the FAS population.　LS Mean = Least Squares Mean
LS Mean = Least Squares Mean
[†]P-Value for step-down trend test (P006-00). Based on a cLDA model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), geographic region (Japan/ex-Japan), and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.
[‡]P-Value for pairwise comparisons (P020). Based on a cLDA model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

[付録2.7.3: 20]及び[付録2.7.3: 21]より作表

2.7.3.3.2.1.3　空腹時血糖値

国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）

治療期12週時の空腹時血糖値変化量及び空腹時血糖値変化量の経時推移を[表2.7.3: 7]及び[図2.7.3: 3]に示す。

空腹時血糖値は、プラセボ群と比較し、MK-3102 1 mg 以上の用量で有意な用量反応性が認められた（ステップダウン法：p<0.001）が、MK-3102 0.25 mg 群ではプラセボ群に対する有意差が認められなかった。MK-3102 25 mg 群で最大の空腹時血糖値の低下効果が認められ、プラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-21.4 mg/dL（-29.4, -13.4）であった[表2.7.3: 7]。

空腹時血糖値の最大低下効果は、治療期12週時で認められたが、MK-3102 25 mg 群では治療期4週時付近から最大効果を示した。詳細なデータを[付録2.7.3: 22]及び[資料5.3.5.1.1: P006-00]に示す。

国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験（P020）

治療期24週時の空腹時血糖値変化量及び空腹時血糖値変化量の経時推移を[表2.7.3: 7]及び[図2.7.3: 4]に示す。

治療期24週時の空腹時血糖値低下量の MK-3102群及びシタグリプチン群とプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、それぞれ-12.28 mg/dL（-17.78, -6.78）及び-14.51 mg/dL（-20.04, -8.98）と同程度であり、いずれもプラセボ群に比べ有意に低下した（p<0.001）。

C Confidential

また、MK-3102群の空腹時血糖値低下量の経時推移は治療期4週時でほぼ最大に達した。

詳細なデータを[付録 2.7.3: 23]及び [資料 5.3.5.1.3: P020]に示す。

表 2.7.3: 7　　治療期 12 週時（P006-00）及び治療期 24 週時（P020、二重盲検期）の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）

	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)	Pairwise comparison (vs. Placebo) Difference in LS Means (95% CI)[†‡]	p-Value[†‡]
P006-00 (12 weeks)				
Placebo	113	3.7 (-2.0, 9.4)	-	-
MK-3102 0.25 mg	113	1.2 (-4.5, 7.0)	-2.5 (-10.4, 5.5)	0.539
MK-3102 1 mg	115	-15.3 (-20.9, -9.7)	-19.0 (-26.9, -11.2)	<0.001
MK-3102 3 mg	114	-10.6 (-16.3, -4.8)	-14.3 (-22.2, -6.3)	<0.001
MK-3102 10 mg	115	-9.8 (-15.4, -4.2)	-13.5 (-21.3, -5.7)	<0.001
MK-3102 25 mg	114	-17.7 (-23.5, -11.8)	-21.4 (-29.4, -13.4)	<0.001
P020 (24 weeks)				
MK-3102 25 mg	166	-18.52 (-21.81, -15.22)	-12.28 (-17.78, -6.78)	<0.001
Sitagliptin 50 mg	164	-20.75 (-24.10, -17.39)	-14.51 (-20.04, -8.98)	<0.001
Placebo	82	-6.23 (-10.84, -1.63)	-	-
			Pairwise comparison (vs. Sitagliptin) Difference in LS Means (95% CI)[‡]	
P020 (24 weeks)				
MK-3102 vs. Sitagliptin	-	-	2.23 (-2.27, 6.73)	0.330

N = number of patients in the FAS population.　LS Mean = Least Squares Mean

LS Mean = Least Squares Mean

[†]P-Value for step-down trend test (P006-00).　Based on a cLDA model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), geographic region (Japan/ex-Japan), and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

[‡]P-Value for pairwise comparisons (P020).　Based on a cLDA model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

[付録2.7.3: 22]及び[付録2.7.3: 23]より作表

Confidential

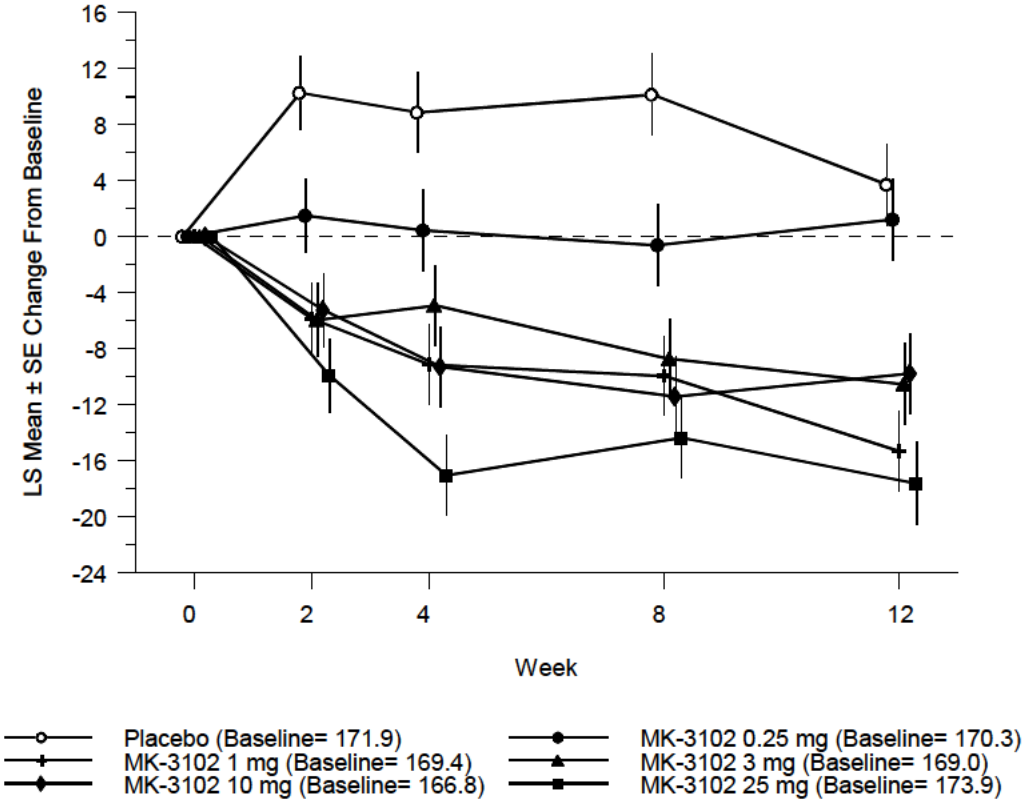


図 2.7.3: 3　　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P006-00）

Confidential

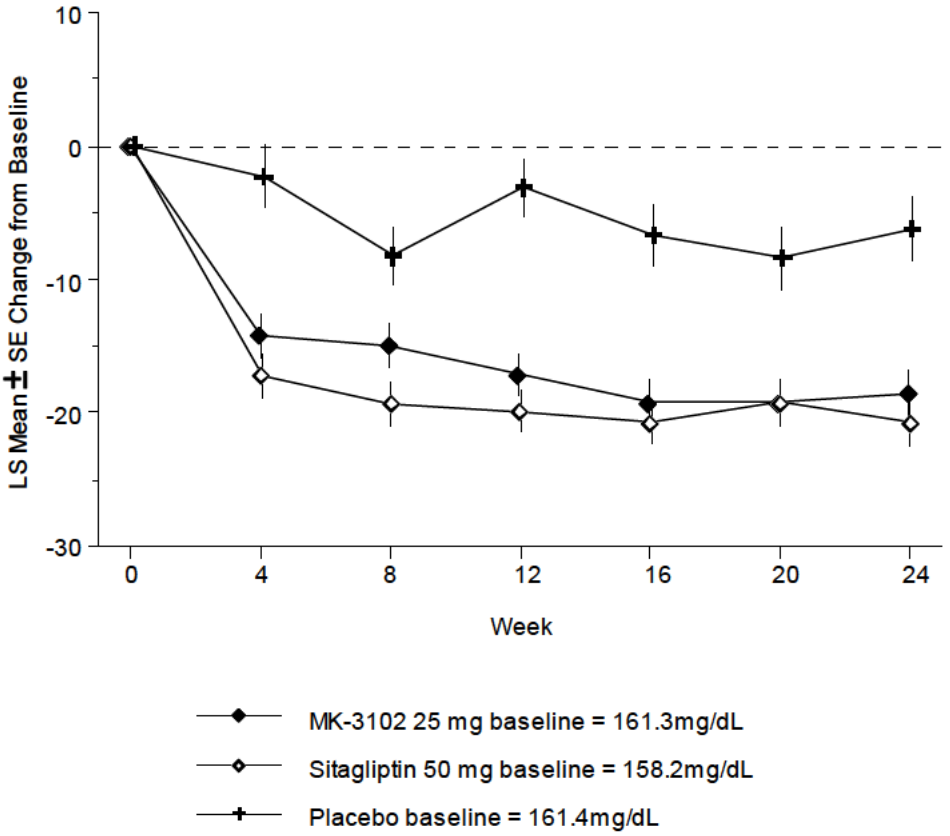


図 2.7.3: 4　　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P020、二重盲検期）

2.7.3.3.2.1.4　HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率

国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）

治療期12週時に HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者の割合（%）を[表2.7.3: 8]に示す。治療期12週時に HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者の割合（%）はプラセボ群の21.8%（24/110例）に比べ、MK-3102 0.25 mg 群以外で概して高かった。MK-3102 25 mg 群が33.6%（37/110例）と最も高い達成率であった。MK-3102 25 mg 群とプラセボ群の群間差（95%信頼区間）は12.4%（0.9, 23.9）であり、MK-3102 25 mg 群のみ、プラセボ群に比べて名目上有意に高い達成率であった[付録2.7.3: 24]。

HbA1c 値6.5%未満を達成した被験者の割合（%）も、プラセボ群の4.5%（5/110例）に比べ、MK-3102の各群で高かった。MK-3102 25 mg 群が13.6%（15/110例）と最も高い達成率であった[表2.7.3: 10]。MK-3102 25 mg 群とプラセボ群の群間差（95%信頼区間）は9.5%（2.3, 18.1）であり、MK-3102 25 mg 群のみ、プラセボ群に比べて名目上有意に高い達成率であった[付録2.7.3: 26]。

Confidential

国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験（P020）

治療期24週時に HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者の割合（%）を[表2.7.3: 9]に示す。HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者の割合（%）はプラセボ群の7.32%（6/82例）に対し、MK-3102群及びシタグリプチン群でそれぞれ、46.99%（78/166例）及び37.80%（62/164例）であった。プラセボ群との差（95%信頼区間）は、MK-3102群及びシタグリプチン群でそれぞれ、39.75%（29.27, 49.20）及び30.15%（20.19, 39.38）と同程度であり、いずれもプラセボ群に比べて名目上有意に高い達成率であった（いずれも、p<0.001）[付録2.7.3: 25]。

治療期24週時に HbA1c 値6.5%未満を達成した被験者の割合（%）も、プラセボ群の1.22%（1/82例）に対し、MK-3102群及びシタグリプチン群でそれぞれ、10.24%（17/166例）及び8.54%（14/164例）であった[表2.7.3: 11]。プラセボ群との差（95%信頼区間）は MK-3102群及びシタグリプチン群でそれぞれ、9.06%（2.46, 15.21）及び7.23%（1.17, 12.94）であり、いずれもプラセボ群に比べて名目上有意に高い達成率であった（それぞれ、p=0.009及び p=0.027）[付録2.7.3: 27]。

表 2.7.3: 8　治療期 12 週時（P006-00）（FAS with LOCF）の HbA1c 値の達成率（%）（7.0%未満となった被験者の割合）

Treatment	N	n (%)
Placebo	110	24 (21.8)
MK-3102 0.25 mg	110	19 (17.3)
MK-3102 1 mg	114	30 (26.3)
MK-3102 3 mg	112	32 (28.6)
MK-3102 10 mg	114	35 (30.7)
MK-3102 25 mg	110	37 (33.6)
Number of subjects in the FAS population for each treatment. n = Number of observed responders in each treatment group. Responders mean subjects with HbA1c < 7.0% at Week 12.		

[付録2.7.3: 24]より作表

表 2.7.3: 9　治療期 24 週時（P020、二重盲検期）（FAS/Multiple Imputation）の HbA1c 値の達成率（%）（7.0%未満となった被験者の割合）

Treatment	N	n (%)
Placebo	82	6 (7.32)
Sitagliptin 50 mg	164	62 (37.80)
MK-3102 25 mg	166	78 (46.99)
Number of subjects in the FAS population for each treatment. n = Number of observed responders in each treatment group. Responders mean subjects with HbA1c < 7.0% at Week 24.		

[付録2.7.3: 25]より作表

C Confidential

表 2.7.3: 10　治療期 12 週時（P006-00）（FAS with LOCF）の HbA1c 値の達成率（%）（6.5%未満となった被験者の割合）

Treatment	N	n (%)
Placebo	110	5 (4.5)
MK-3102 0.25 mg	110	6 (5.5)
MK-3102 1 mg	114	10 (8.8)
MK-3102 3 mg	112	7 (6.3)
MK-3102 10 mg	114	11 (9.6)
MK-3102 25 mg	110	15 (13.6)
Number of subjects in the FAS population for each treatment. n = Number of observed responders in each treatment group. Responders mean subjects with HbA1c <6.5% at Week 12.		

[付録2.7.3: 26]より作表

表 2.7.3: 11　治療期 24 週時（P020、二重盲検期）（FAS/Multiple Imputation）の HbA1c 値の達成率（%）（6.5%未満となった被験者の割合）

Treatment	N	n (%)
Placebo	82	1 (1.22)
Sitagliptin 50 mg	164	14 (8.54)
MK-3102 25 mg	166	17 (10.24)
Number of subjects in the FAS population for each treatment. n = Number of observed responders in each treatment group. Responders mean subjects with HbA1c < 6.5% at Week 24.		

[付録2.7.3: 27]より作表

2.7.3.3.2.2　併用療法における有効性の検討（P015）

国内第Ⅲ相経口糖尿病治療薬への追加投与試験（P015）

2.7.3.3.2.2.1　HbA1c 値

基礎治療薬（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、α-グルコシダーゼ阻害剤）単剤療法への MK-3102の追加投与の治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値変化量の概要を[表2.7.3: 12]、その経時推移を[図2.7.3: 5]に示す。詳細なデータを[付録2.7.3: 28]に示す。

1)　スルホニルウレア剤への追加投与

治療期24週時の HbA1c 値変化量の MK-3102群とプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-0.93%（-1.10, -0.75）で、プラセボ群に比べ有意に低下した（p<0.001）。

2)　速効型インスリン分泌促進剤への追加投与

治療期24週時の HbA1c 値変化量の MK-3102群とプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-0.98%（-1.37, -0.60）で、プラセボ群に比べ有意に低下した（p<0.001）。

3)　ビグアナイド系薬剤への追加投与

C Confidential

治療期24週時の HbA1c 値変化量の MK-3102群とプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-0.92%（-1.29, -0.56）で、プラセボ群に比べ有意に低下した（p<0.001）。

4)　チアゾリジン系薬剤への追加投与

治療期24週時の HbA1c 値変化量の MK-3102群とプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-1.16%（-1.45, -0.88）で、プラセボ群に比べ有意に低下した（p<0.001）。

5)　α-グルコシダーゼ阻害剤への追加投与

治療期24週時の HbA1c 値変化量の MK-3102群とプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-0.80%（-1.06, -0.54）で、プラセボ群に比べ有意に低下した（p<0.001）。

検討した基礎治療薬（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、α-グルコシダーゼ阻害剤）への MK-3102の追加投与により、HbA1c 値は低下し、MK-3102の上乗せ効果が認められた。

C Confidential

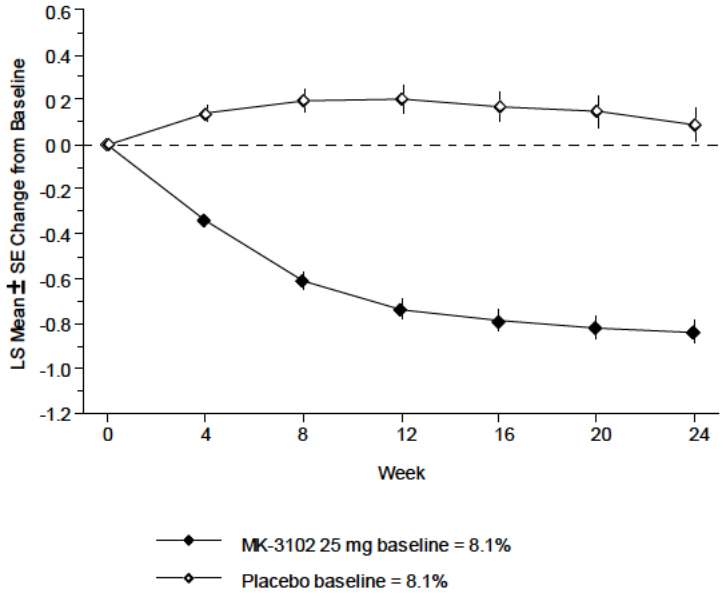
表 2.7.3: 12　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）（FAS）（P015、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤及び α-グルコシダーゼ阻害剤への追加投与、二重盲検期）

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)†	
Sulfonylureas			
MK-3102 25 mg	126	-0.84 (-0.94, -0.73)	
Placebo	63	0.09 (-0.06, 0.24)	
Glinides			
MK-3102 25 mg	65	-0.68 (-0.89, -0.48)	
Placebo	34	0.30 (-0.04, 0.64)	
Biguanides			
MK-3102 25 mg	66	-0.94 (-1.10, -0.78)	
Placebo	33	-0.02 (-0.35, 0.31)	
Thiazolidinediones			
MK-3102 25 mg	65	-0.88 (-1.04, -0.73)	
Placebo	34	0.28 (0.03, 0.53)	
α-Glucosidase inhibitors			
MK-3102 25 mg	67	-0.74 (-0.89, -0.59)	
Placebo	32	0.06 (-0.16, 0.28)	
Pairwise Comparison (MK-3102 25 mg versus Placebo)		Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
Sulfonylureas		-0.93 (-1.10, -0.75)	<0.001
Glinides		-0.98 (-1.37, -0.60)	<0.001
Biguanides		-0.92 (-1.29, -0.56)	<0.001
Thiazolidinediones		-1.16 (-1.45, -0.88)	<0.001
α-Glucosidase inhibitors		-0.80 (-1.06, -0.54)	<0.001

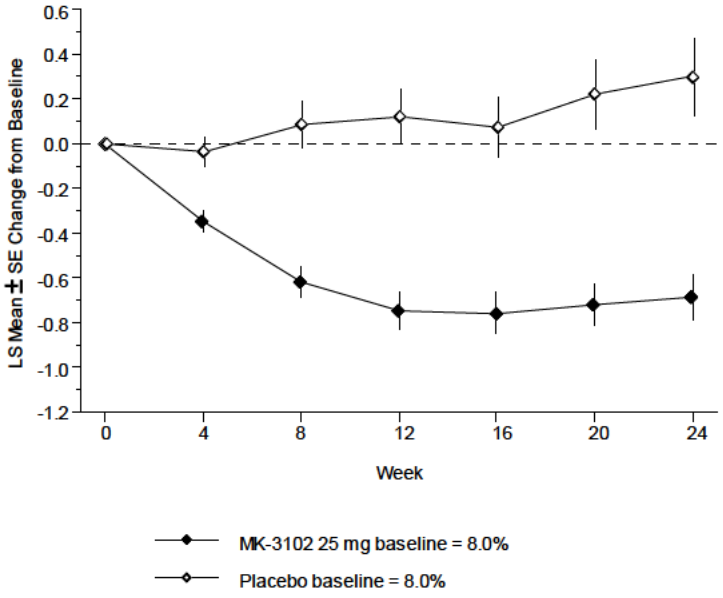
N = Number of patients in corresponding basal AHA medication in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
†Based on a cLDA model with terms for treatment, basal AHA medication (sulfonylureas /glinides /biguanides /thiazolidinediones /α-glucosidase inhibitors), prior AHA therapy status except for basal medication (yes/no), time, and the interaction of time by treatment, time by basal AHA medication, time by prior AHA therapy status except for basal medication, basal AHA medication by time by treatment, basal AHA medication by time by prior AHA therapy status except for basal medication and basal AHA medication by time by treatment by prior AHA therapy status except for basal medication with the restriction of a common baseline mean between two treatment groups.

[付録2.7.3: 28]より作表

Confidential



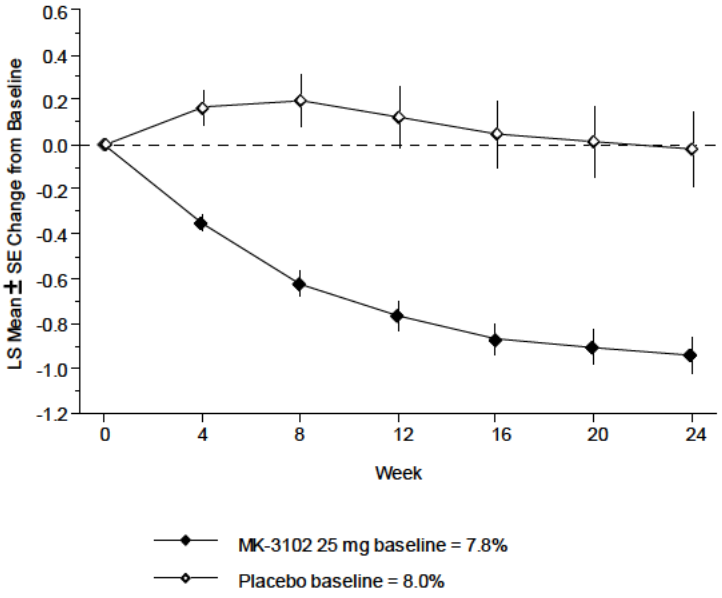
スルホニルウレア剤への追加投与



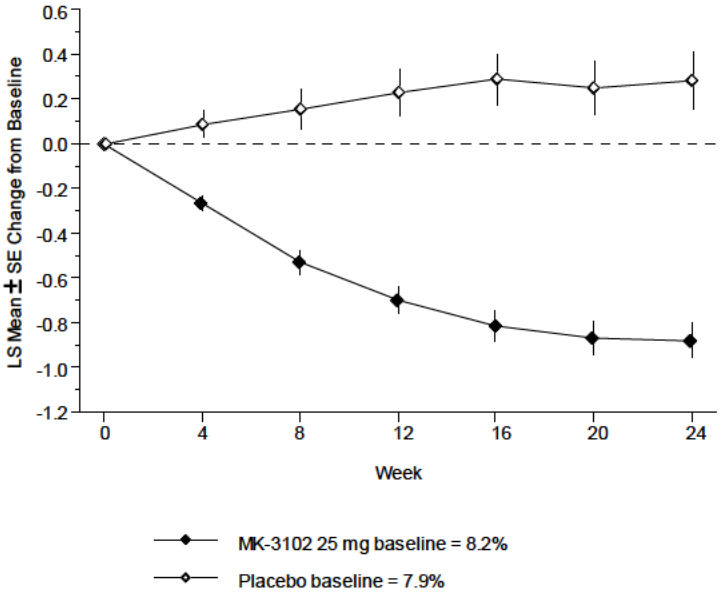
速効型インスリン分泌促進剤への追加投与

図 2.7.3: 5　　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P015、二重盲検期）

Confidential



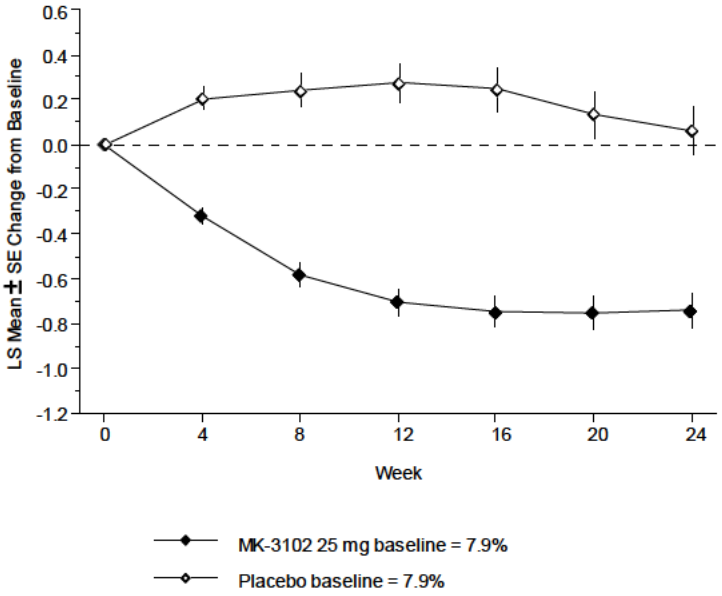
ビグアナイド系薬剤への追加投与



チアゾリジン系薬剤への追加投与

図 2.7.3: 5　　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P015、二重盲検期）（続き）

Confidential



α-グルコシダーゼ阻害剤への追加投与

図 2.7.3: 5　　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P015、二重盲検期）（続き）

2.7.3.3.2.2.2　空腹時血糖値

基礎治療薬（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、α-グルコシダーゼ阻害剤）への MK-3102の追加投与の治療期24週時の空腹時血糖値変化量の概要を[表2.7.3: 13]、その経時推移を[図2.7.3: 6]に示す。また、詳細なデータを[付録2.7.3: 29]に示す。

1)　スルホニルウレア剤への追加投与

スルホニルウレア剤への追加投与の治療期24週時の空腹時血糖値変化量の MK-3102群とプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-17.58 mg/dL（-24.32, -10.85）で、プラセボ群に比べて名目上有意に低下した（p<0.001）。

2)　速効型インスリン分泌促進剤への追加投与

速効型インスリン分泌促進剤への追加投与の治療期24週時の空腹時血糖値変化量の MK-3102群とプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-21.33 mg/dL（-36.52, -6.14）で、プラセボ群に比べて名目上有意に低下した（p=0.006）。

Confidential

3)　ビグアナイド系薬剤への追加投与

ビグアナイド系薬剤への追加投与の治療期24週時の空腹時血糖値変化量の MK-3102群とプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-14.60 mg/dL（-28.37, -0.84）で、プラセボ群に比べて名目上有意に低下した（p=0.038）。

4)　チアゾリジン系薬剤への追加投与

チアゾリジン系薬剤への追加投与の治療期24週時の空腹時血糖値変化量の MK-3102群とプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-23.87 mg/dL（-34.73, -13.02）で、プラセボ群に比べて名目上有意に低下した（p<0.001）。

5)　α-グルコシダーゼ阻害剤への追加投与

α-グルコシダーゼ阻害剤への追加投与の治療期24週時の空腹時血糖値変化量の MK-3102群とプラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-12.12 mg/dL（-21.94, -2.29）で、プラセボ群に比べて名目上有意に低下した（p=0.016）。

以上より、検討した基礎治療薬（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、α-グルコシダーゼ阻害剤）への MK-3102の追加投与により、空腹時血糖値は低下し、MK-3102の上乗せ効果が認められた。

C Confidential

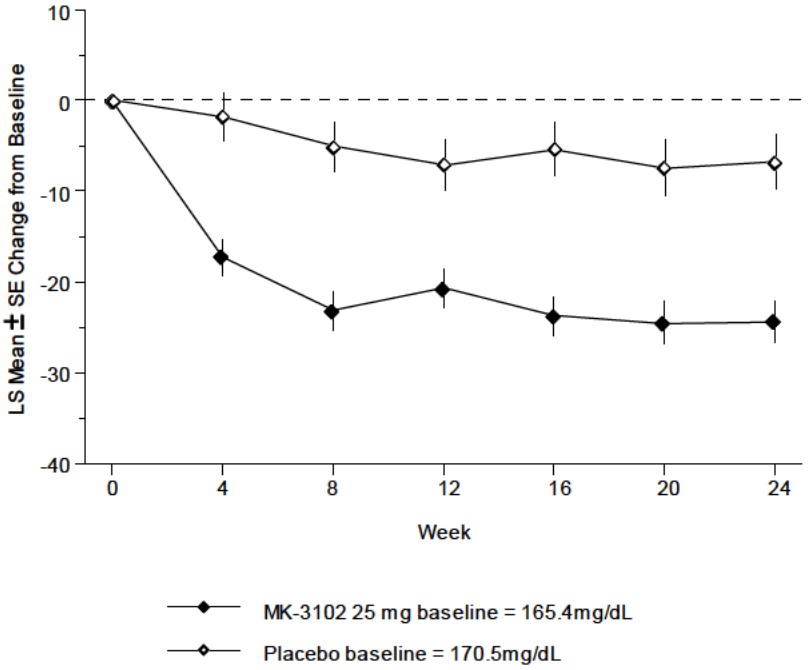
表 2.7.3: 13　治療期 24 週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）
（P015、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビグアナイド系薬剤、
チアゾリジン系薬剤及び α-グルコシダーゼ阻害剤への追加投与、二重盲検期）

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)†	
Sulfonylureas			
MK-3102 25 mg	126	-24.37 (-28.86, -19.89)	
Placebo	63	-6.79 (-12.72, -0.86)	
Glinides			
MK-3102 25 mg	65	-19.29 (-27.85, -10.74)	
Placebo	34	2.04 (-11.91, 15.99)	
Biguanides			
MK-3102 25 mg	66	-29.00 (-35.96, -22.03)	
Placebo	33	-14.40 (-27.36, -1.43)	
Thiazolidinediones			
MK-3102 25 mg	65	-28.39 (-34.97, -21.81)	
Placebo	34	-4.52 (-14.36, 5.33)	
α-Glucosidase inhibitors			
MK-3102 25 mg	67	-20.38 (-26.79, -13.96)	
Placebo	32	-8.26 (-16.96, 0.44)	
Pairwise Comparison (MK-3102 25 mg versus Placebo)		Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
Sulfonylureas		-17.58 (-24.32, -10.85)	<0.001
Glinides		-21.33 (-36.52, -6.14)	0.006
Biguanides		-14.60 (-28.37, -0.84)	0.038
Thiazolidinediones		-23.87 (-34.73, -13.02)	<0.001
α-Glucosidase inhibitors		-12.12 (-21.94, -2.29)	0.016

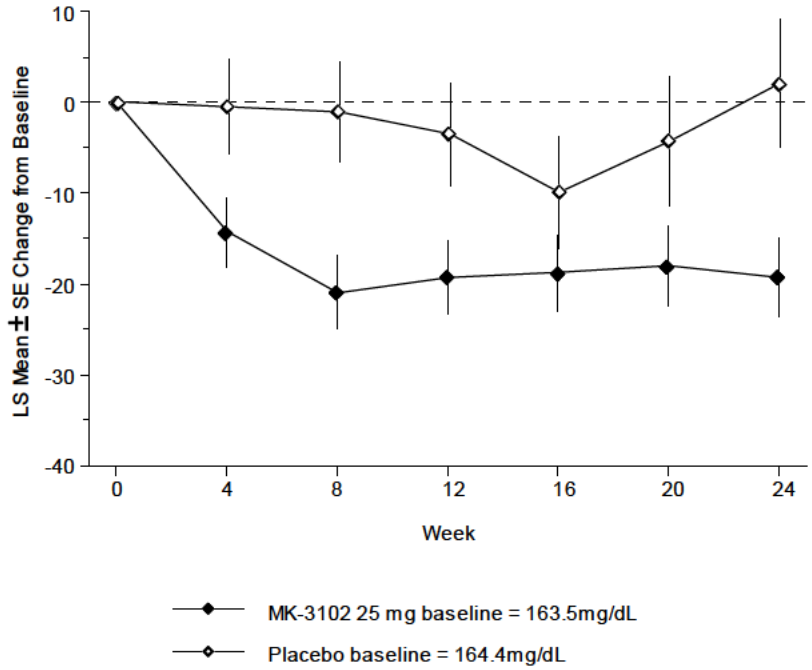
N = number of Subjects in corresponding basal AHA medication in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
†Based on a cLDA model with terms for treatment, basal AHA medication (sulfonylureas /glinides /biguanides /thiazolidinediones /α-glucosidase inhibitors), prior AHA therapy status except for basal medication (yes/no), time, and the interaction of time by treatment, time by basal AHA medication, time by prior AHA therapy status except for basal medication, basal AHA medication by time by treatment, basal AHA medication by time by prior AHA therapy status except for basal medication and basal AHA medication by time by treatment by prior AHA therapy status except for basal medication with the restriction of a common baseline mean between two treatment groups.

[付録2.7.3: 29]より作表

C Confidential



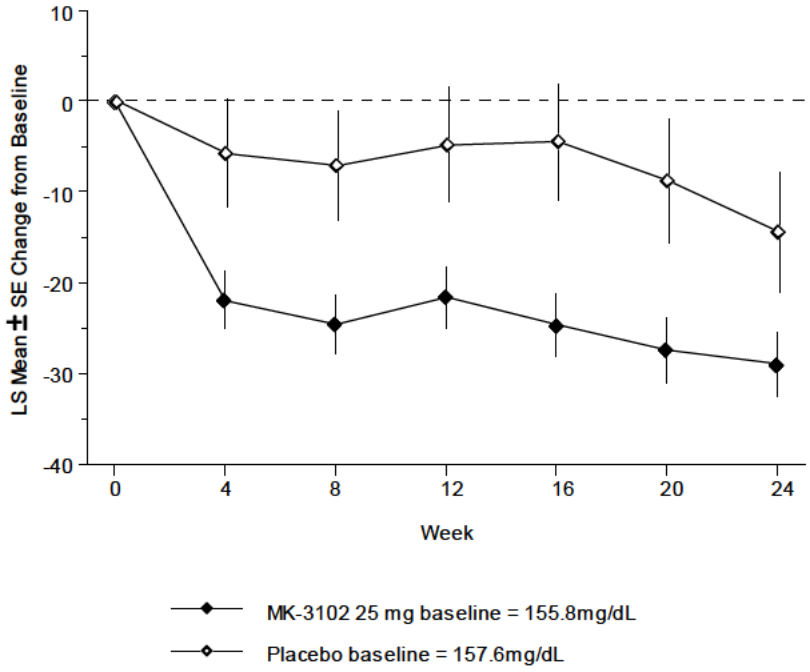
スルホニルウレア剤への追加投与



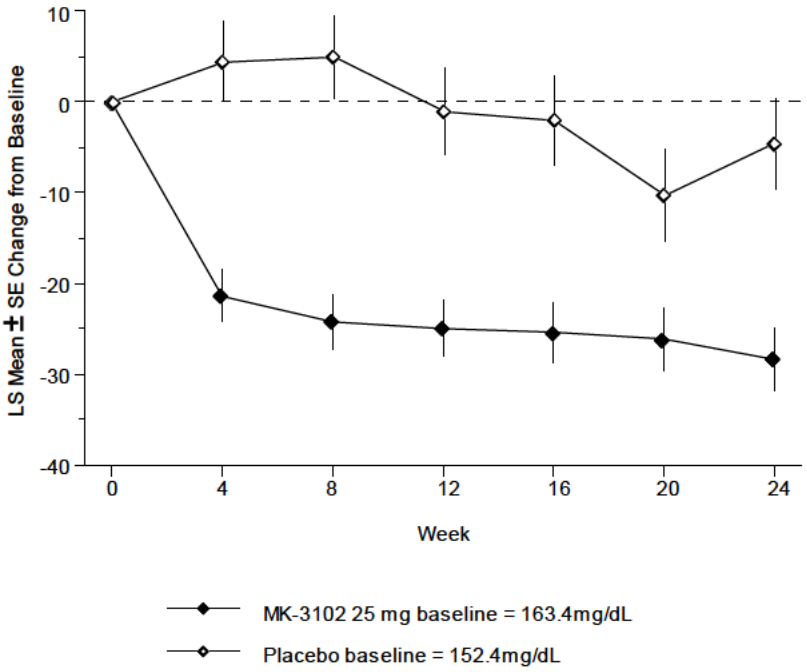
速効型インスリン分泌促進剤への追加投与

図 2.7.3: 6　　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）
（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P015、二重盲検期）

Confidential



ビグアナイド系薬剤への追加投与



チアゾリジン系薬剤への追加投与

図 2.7.3: 6　　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P015、二重盲検期）（続き）

Confidential

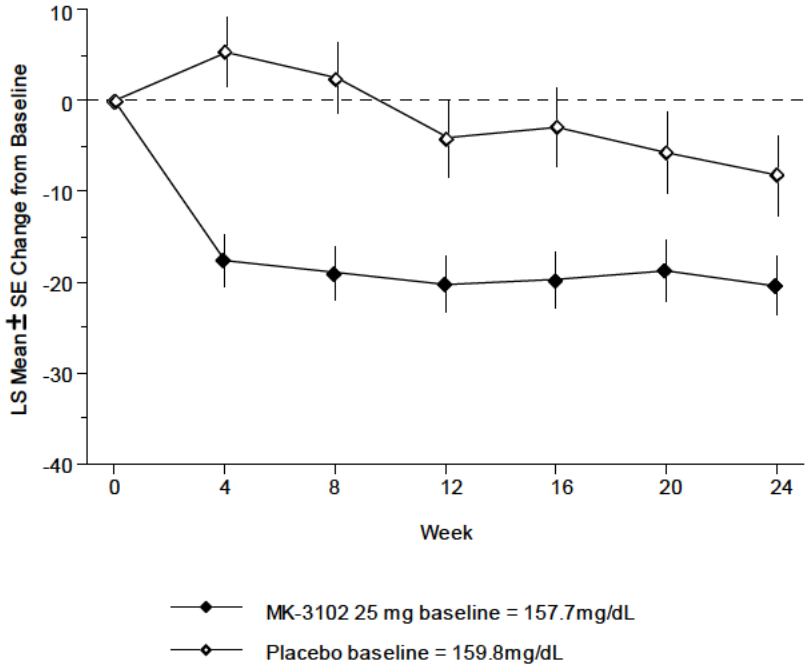


図 2.7.3: 6　　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P015、二重盲検期）（続き）

2.7.3.3.2.2.3　HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率

基礎治療薬への MK-3102の追加投与の治療期24週時に HbA1c 値が7.0%未満及び6.5%未満になった被験者の割合（%）の概要をそれぞれ[表2.7.3: 14]及び[表2.7.3: 15]に示し、詳細なデータを[付録2.7.3: 30]及び[付録2.7.3: 31]に示す。

1)　スルホニルウレア剤への追加投与

治療期24週時に HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者の割合（%）の MK-3102群とプラセボ群との差（95%信頼区間）は30.21%（20.20, 39.66）で、MK-3102群ではプラセボ群に比べて名目上有意に高い達成率だった（p<0.001）。

HbA1c 値6.5%未満を達成した被験者の割合（%）の、MK-3102群とプラセボ群との差（95%信頼区間）は7.16%（1.25, 13.14）で、MK-3102群ではプラセボ群に比べて名目上有意に高い達成率だった（p=0.030）。

2)　速効型インスリン分泌促進剤への追加投与

治療期24週時に HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者の割合（%）の、MK-3102群とプラセボ群との差（95%信頼区間）は32.49%（17.07, 45.67）で、MK-3102群ではプラセボ群に比べて名目上

Confidential

有意に高い達成率だった（p=0.001）。

HbA1c 値6.5%未満を達成した被験者の割合（%）の、MK-3102群とプラセボ群との差（95%信頼区間）は2.85%（-8.18, 10.51）で、有意差はなかった（p=0.357）。

3)　ビグアナイド系薬剤への追加投与

治療期24週時に HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者の割合（%）の、MK-3102群とプラセボ群との差（95%信頼区間）は58.56%（42.99, 70.64）で、MK-3102群ではプラセボ群に比べて名目上有意に高い達成率だった（p<0.001）。

HbA1c 値6.5%未満を達成した被験者の割合（%）の、MK-3102群とプラセボ群との差（95%信頼区間）は16.98%（5.46, 28.18）で、MK-3102群ではプラセボ群に比べて名目上有意に高い達成率だった（p=0.016）。

4)　チアゾリジン系薬剤への追加投与

治療期24週時に HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者の割合（%）の、MK-3102群とプラセボ群との差（95%信頼区間）は40.30%（23.14, 54.87）で、MK-3102群ではプラセボ群に比べて名目上有意に高い達成率だった（p<0.001）。

HbA1c 値6.5%未満を達成した被験者の割合（%）の MK-3102群とプラセボ群との差（95%信頼区間）は9.68%（-0.17, 19.53）で、有意差はなかった（p=0.052）。

5)　α-グルコシダーゼ阻害剤への追加投与

治療期24週時に HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者の割合（%）の、MK-3102群とプラセボ群との差（95%信頼区間）は39.90%（20.89, 54.33）で、MK-3102群ではプラセボ群に比べて名目上有意に高い達成率だった（p<0.001）。

HbA1c 値6.5%未満を達成した被験者の割合（%）の、MK-3102群とプラセボ群との差（95%信頼区間）は5.94%（-7.62, 15.51）で、有意差はなかった（p=0.295）。

検討した基礎治療薬（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、α-グルコシダーゼ阻害剤）への MK-3102の追加投与による HbA1c 値7.0%未満達成率は、いずれもプラセボ群に比べて名目上有意に高かった（p≤0.001）。HbA1c 値6.5%未満達成率では、いずれの基礎治療薬でも、MK-3102群ではプラセボ群に比べて数値上高く、スルホニルウレア剤及びビグアナイド系薬剤のみで、名目上有意に高かった（いずれも p<0.05）。

C Confidential

表 2.7.3: 14　治療期 24 週時の HbA1c 値の達成率（%）
（7.0%未満となった被験者の割合）(FAS/Multiple Imputation)（P015、二重盲検期）

Treatment	N	n (%)
Sulfonylureas		
MK-3102 25 mg	126	42 (33.33)
Placebo	63	2 (3.17)
Glinides		
MK-3102 25 mg	65	23 (35.38)
Placebo	34	1 (2.94)
Biguanides		
MK-3102 25 mg	66	39 (59.09)
Placebo	33	1 (3.03)
Thiazolidinediones		
MK-3102 25 mg	65	30 (46.15)
Placebo	34	3 (8.82)
α-Glucosidase Inhibitors		
MK-3102 25 mg	67	33 (49.25)
Placebo	32	3 (9.38)
N = Number of subjects in the FAS population for each treatment. n = Number of observed responders in each treatment group.		

[付録2.7.3: 30]より作表

表 2.7.3: 15　治療期 24 週時の HbA1c 値の達成率（%）
（6.5%未満となった被験者の割合）(FAS/Multiple Imputation)（P015、二重盲検期）

Treatment	N	n (%)
Sulfonylureas		
MK-3102 25 mg	126	9 (7.14)
Placebo	63	0 (0.00)
Glinides		
MK-3102 25 mg	65	2 (3.08)
Placebo	34	0 (0.00)
Biguanides		
MK-3102 25 mg	66	11 (16.67)
Placebo	33	0 (0.00)
Thiazolidinediones		
MK-3102 25 mg	65	6 (9.23)
Placebo	34	0 (0.00)
α-Glucosidase Inhibitors		
MK-3102 25 mg	67	6 (8.96)
Placebo	32	1 (3.13)
N = Number of subjects in the FAS population for each treatment. n = Number of observed responders in each treatment group.		

[付録2.7.3: 31]より作表

C Confidential

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

本項では、第Ⅱ相及び第Ⅲ相の3試験の部分集団での HbA1c 値の低下効果を試験ごとに検討した。部分集団は、疾病の特性と人口統計学的特性により分類した。

2.7.3.3.3.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）

部分集団解析では、主要評価項目である治療期12週時の HbA1c 値変化量を評価し、有効性の一貫性を検討した。また、部分集団の中には特に被験者数が少ない集団があり、評価に注意が必要である。P006-00試験には、18.5%（127/685例）の日本人被験者が含まれている。日本人集団と全集団の有効性は一貫していると考えられた[2.7.6.3.1 項]。そこで本項では主として全集団を対象とする部分集団解析の成績を示す。部分集団解析の詳細な結果は[付録2.7.3: 32]及び[付録2.7.3: 33]に示す。

ベースラインの HbA1c 値が高い部分集団の方が低い部分集団より、HbA1c 値変化量のプラセボ群との差が大きい傾向を示した。プラセボ群と比較した際の MK-3102群の効果は、検討したいずれの因子でも、概して一貫していた。ほとんどの部分集団で MK-3102群において、より大きな HbA1c 値の低下が認められた。

2.7.3.3.3.2　国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験（P020）

部分集団解析では、主要評価項目である治療期24週時の HbA1c 値変化量を評価した。ベースラインの HbA1c 値（中央値以下、中央値超；8.0%未満、8.0%以上；7.0%未満、7.0%以上8.0%未満、8.0%以上）、年齢（中央値以下、中央値超；45歳未満、45歳以上；65歳未満、65歳以上）、性別（女性、男性）、BMI（中央値以下、中央値超；25.0 kg/m^2未満、25.0 kg/m^2以上）、糖尿病の罹患期間（中央値以下、中央値超）、経口糖尿病治療薬による治療歴（有、無）の各部分集団で有効性の一貫性を検討した。

ベースラインの HbA1c 値及び他の人口統計学的因子等の主要な部分集団解析の結果を[表2.7.3: 16]及 [表2.7.3: 17]に示す。部分集団解析の詳細な結果を[付録2.7.3: 34]及び[付録2.7.3: 35]に示す。

ベースラインの HbA1c 値が高い部分集団の方が低い部分集団より HbA1c 値変化量のプラセボ群との差が大きい傾向を示すことが認められた。

すべての部分集団において、MK-3102 25 mg 週1回群の HbA1c 値低下量は、シタグリプチン群と同様であり、プラセボ群より優れていた。

C Confidential

表 2.7.3: 16　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（HbA1c 値別）（cLDA モデル）（FAS）（P020、二重盲検期）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 24		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
HbA1c at Baseline: < 8.0%					
MK-3102 25 mg	103	7.46 (0.27)	-0.63 (0.40)	-0.60 (-0.69, -0.51)	-0.74 (-0.91, -0.58)
Sitagliptin 50 mg	93	7.42 (0.31)	-0.53 (0.37)	-0.50 (-0.59, -0.41)	-0.64 (-0.81, -0.48)
Placebo	41	7.51 (0.27)	0.09 (0.47)	0.15 (0.01, 0.28)	
HbA1c at Baseline: ≥ 8.0%					
MK-3102 25 mg	63	8.73 (0.58)	-0.76 (0.85)	-0.79 (-0.99, -0.58)	-0.87 (-1.19, -0.55)
Sitagliptin 50 mg	71	8.69 (0.53)	-0.81 (0.76)	-0.81 (-0.99, -0.62)	-0.88 (-1.19, -0.57)
Placebo	41	8.68 (0.53)	0.05 (0.81)	0.08 (-0.17, 0.33)	

N = number of Subjects in corresponding sub-group in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

C Confidential

表 2.7.3: 17　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（被験者背景別）（cLDA モデル）（FAS）（P020、二重盲検期）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 24		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
Age: <65 years					
MK-3102 25 mg	107	7.96 (0.79)	-0.62 (0.67)	-0.60 (-0.73, -0.47)	-0.65 (-0.88, -0.42)
Sitagliptin 50 mg	101	8.03 (0.73)	-0.67 (0.65)	-0.64 (-0.78, -0.51)	-0.69 (-0.92, -0.46)
Placebo	50	8.10 (0.77)	-0.00 (0.63)	0.04 (-0.15, 0.24)	
Age: ≥65 years					
MK-3102 25 mg	59	7.88 (0.65)	-0.77 (0.47)	-0.77 (-0.90, -0.64)	-1.02 (-1.24, -0.80)
Sitagliptin 50 mg	63	7.89 (0.81)	-0.62 (0.48)	-0.64 (-0.77, -0.50)	-0.88 (-1.10, -0.66)
Placebo	32	8.04 (0.65)	0.19 (0.68)	0.25 (0.07, 0.43)	
Gender: Male					
MK-3102 25 mg	104	7.92 (0.72)	-0.73 (0.64)	-0.72 (-0.85, -0.59)	-0.87 (-1.07, -0.66)
Sitagliptin 50 mg	114	7.97 (0.78)	-0.70 (0.61)	-0.69 (-0.81, -0.56)	-0.83 (-1.04, -0.63)
Placebo	56	8.12 (0.73)	0.08 (0.70)	0.15 (-0.02, 0.31)	
Gender: Female					
MK-3102 25 mg	62	7.97 (0.78)	-0.59 (0.55)	-0.59 (-0.72, -0.45)	-0.68 (-0.94, -0.42)
Sitagliptin 50 mg	50	8.01 (0.72)	-0.53 (0.54)	-0.55 (-0.70, -0.39)	-0.64 (-0.91, -0.37)
Placebo	26	7.99 (0.70)	0.04 (0.53)	0.09 (-0.13, 0.31)	
Body Mass Index at Baseline: <25 kg/m²					
MK-3102 25 mg	80	7.83 (0.64)	-0.76 (0.50)	-0.76 (-0.87, -0.64)	-0.96 (-1.14, -0.77)
Sitagliptin 50 mg	86	7.93 (0.74)	-0.79 (0.49)	-0.81 (-0.92, -0.69)	-1.00 (-1.19, -0.82)
Placebo	45	8.00 (0.69)	0.15 (0.62)	0.20 (0.05, 0.34)	
Body Mass Index at Baseline: ≥25 kg/m²					
MK-3102 25 mg	86	8.04 (0.82)	-0.60 (0.69)	-0.58 (-0.73, -0.44)	-0.63 (-0.90, -0.35)
Sitagliptin 50 mg	78	8.04 (0.78)	-0.50 (0.66)	-0.47 (-0.62, -0.31)	-0.51 (-0.79, -0.23)
Placebo	37	8.18 (0.75)	-0.03 (0.69)	0.04 (-0.19, 0.27)	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: On antihyperglycemic therapy					
MK-3102 25 mg	65	8.28 (0.78)	-0.59 (0.62)	-0.58 (-0.74, -0.41)	-0.84 (-1.13, -0.55)
Sitagliptin 50 mg	60	8.21 (0.81)	-0.62 (0.73)	-0.62 (-0.80, -0.45)	-0.88 (-1.18, -0.59)
Placebo	32	8.29 (0.73)	0.23 (0.75)	0.26 (0.02, 0.50)	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: Not on antihyperglycemic therapy					
MK-3102 25 mg	101	7.72 (0.63)	-0.73 (0.60)	-0.75 (-0.86, -0.64)	-0.75 (-0.94, -0.57)
Sitagliptin 50 mg	104	7.85 (0.70)	-0.67 (0.50)	-0.67 (-0.77, -0.56)	-0.67 (-0.86, -0.49)
Placebo	50	7.96 (0.69)	-0.02 (0.58)	0.00 (-0.15, 0.16)	
Duration of Diabetes at Baseline: ≤ Median (7 years)					
MK-3102 25 mg	99	7.85 (0.72)	-0.65 (0.59)	-0.65 (-0.77, -0.53)	-0.82 (-1.04, -0.59)
Sitagliptin 50 mg	94	8.00 (0.73)	-0.70 (0.57)	-0.70 (-0.84, -0.57)	-0.87 (-1.10, -0.64)
Placebo	40	8.12 (0.79)	0.07 (0.75)	0.17 (-0.03, 0.36)	
Duration of Diabetes at Baseline: > Median (7 years)					
MK-3102 25 mg	67	8.06 (0.76)	-0.72 (0.65)	-0.69 (-0.83, -0.54)	-0.79 (-1.02, -0.55)
Sitagliptin 50 mg	70	7.95 (0.81)	-0.59 (0.62)	-0.60 (-0.74, -0.45)	-0.69 (-0.93, -0.46)
Placebo	42	8.04 (0.65)	0.07 (0.55)	0.10 (-0.09, 0.29)	

N = number of Subjects in corresponding sub-group in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

Confidential

2.7.3.3.3.3　国内第Ⅲ相経口糖尿病治療薬への追加投与試験（P015）

部分集団解析では、副次評価項目である治療期24週時の HbA1c 値変化量を各基礎治療薬別に評価した。各基礎治療薬別にベースラインの HbA1c 値（中央値以下、中央値超；8.0%未満、8.0%以上；7.0%未満、7.0%以上8.0%未満、8.0%以上）、年齢（中央値以下、中央値超；45歳未満、45歳以上；65歳未満、65歳以上）、性別（女性、男性）、BMI（中央値以下、中央値超；25.0 kg/m^2未満、25.0 kg/m^2以上）、糖尿病の罹患期間（中央値以下、中央値超）、経口糖尿病治療薬による治療歴（有、無）の各部分集団で有効性の一貫性を検討した。

ベースラインの HbA1c 値及び他の人口統計学的因子等の主要な部分集団解析の結果を各基礎治療薬別に[表2.7.3: 18]～[表2.7.3: 22]に示す。部分集団解析の詳細な結果を各基礎治療薬別に[付録2.7.3: 36]～[付録2.7.3: 45]に示す。

いずれの基礎治療薬でも、ベースラインの HbA1c 値が高い部分集団の方が低い部分集団より HbA1c 値変化量のプラセボ群との差が大きい傾向を示すことが認められた。

また、いずれの基礎治療薬でも、すべての部分集団において、MK-3102 25 mg 週1回群の HbA1c 値低下量はプラセボ群より優れていた。

C Confidential

表 2.7.3: 18　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（スルホニルウレア剤）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 24		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
HbA1c at Baseline: < 8.0%					
MK-3102 25 mg	58	7.53 (0.29)	-0.63 (0.40)	-0.64 (-0.76, -0.53)	-0.66 (-0.89, -0.43)
Placebo	25	7.51 (0.22)	0.04 (0.37)	0.01 (-0.18, 0.21)	
HbA1c at Baseline: ≥ 8.0%					
MK-3102 25 mg	68	8.65 (0.57)	-0.98 (0.60)	-0.98 (-1.14, -0.81)	-1.07 (-1.33, -0.81)
Placebo	38	8.48 (0.45)	0.14 (0.74)	0.09 (-0.12, 0.30)	
Age: <65 years					
MK-3102 25 mg	63	8.27 (0.74)	-0.81 (0.61)	-0.85 (-1.01, -0.68)	-0.90 (-1.19, -0.61)
Placebo	31	8.18 (0.67)	0.04 (0.70)	0.05 (-0.20, 0.30)	
Age: ≥65 years					
MK-3102 25 mg	63	7.98 (0.68)	-0.82 (0.48)	-0.83 (-0.97, -0.70)	-0.97 (-1.19, -0.75)
Placebo	32	8.00 (0.54)	0.15 (0.53)	0.13 (-0.04, 0.31)	
Gender: Male					
MK-3102 25 mg	91	8.04 (0.73)	-0.86 (0.53)	-0.88 (-1.00, -0.77)	-0.80 (-0.98, -0.63)
Placebo	45	8.02 (0.60)	-0.08 (0.51)	-0.08 (-0.23, 0.07)	
Gender: Female					
MK-3102 25 mg	35	8.32 (0.67)	-0.69 (0.57)	-0.72 (-0.94, -0.51)	-1.24 (-1.61, -0.87)
Placebo	18	8.27 (0.60)	0.53 (0.66)	0.51 (0.21, 0.81)	
Body Mass Index at Baseline: <25 kg/m²					
MK-3102 25 mg	83	8.08 (0.69)	-0.80 (0.52)	-0.80 (-0.92, -0.68)	-0.94 (-1.15, -0.73)
Placebo	37	7.99 (0.50)	0.13 (0.52)	0.14 (-0.04, 0.32)	
Body Mass Index at Baseline: ≥25 kg/m²					
MK-3102 25 mg	43	8.20 (0.79)	-0.85 (0.58)	-0.92 (-1.13, -0.71)	-0.93 (-1.25, -0.60)
Placebo	26	8.24 (0.72)	0.04 (0.75)	0.00 (-0.26, 0.26)	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: On antihyperglycemic therapy					
MK-3102 25 mg	43	8.23 (0.72)	-0.92 (0.54)	-0.91 (-1.08, -0.75)	-1.00 (-1.28, -0.72)
Placebo	21	8.22 (0.56)	0.09 (0.61)	0.09 (-0.15, 0.32)	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: Not on antihyperglycemic therapy					
MK-3102 25 mg	83	8.06 (0.73)	-0.76 (0.54)	-0.77 (-0.89, -0.64)	-0.86 (-1.06, -0.65)
Placebo	42	8.02 (0.63)	0.10 (0.63)	0.09 (-0.08, 0.26)	
Duration of Diabetes at Baseline: ≤ Median (8 years)					
MK-3102 25 mg	48	8.16 (0.78)	-0.77 (0.53)	-0.78 (-0.98, -0.59)	-0.95 (-1.28, -0.61)
Placebo	24	8.24 (0.71)	0.13 (0.80)	0.17 (-0.12, 0.45)	
Duration of Diabetes at Baseline: > Median (8 years)					
MK-3102 25 mg	78	8.10 (0.70)	-0.84 (0.55)	-0.88 (-1.01, -0.76)	-0.93 (-1.14, -0.73)
Placebo	39	7.99 (0.52)	0.07 (0.47)	0.05 (-0.12, 0.22)	

† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

C Confidential

表 2.7.3: 19　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析
（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（速効型インスリン分泌促進剤）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 24		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
HbA1c at Baseline: < 8.0%					
MK-3102 25 mg	35	7.48 (0.28)	-0.44 (0.37)	-0.46 (-0.68, -0.24)	-0.39 (-0.94, 0.15)
Placebo	19	7.48 (0.28)	0.14 (0.64)	-0.07 (-0.57, 0.43)	
HbA1c at Baseline: ≥ 8.0%					
MK-3102 25 mg	30	8.47 (0.51)	-0.89 (0.78)	-1.00 (-1.51, -0.50)	-1.62 (-2.41, -0.82)
Placebo	15	8.68 (0.64)	0.41 (0.67)	0.61 (-0.01, 1.24)	
Age: <65 years					
MK-3102 25 mg	46	7.91 (0.56)	-0.58 (0.58)	-0.47 (-0.78, -0.16)	N/A‡
Placebo	24	7.94 (0.84)	0.35 (0.67)	N/A‡	
Age: ≥65 years					
MK-3102 25 mg	19	7.93 (0.79)	-0.77 (0.72)	-0.93 (-1.29, -0.56)	-1.16 (-1.72, -0.61)
Placebo	10	7.98 (0.46)	0.00 (0.57)	0.24 (-0.22, 0.70)	
Gender: Male					
MK-3102 25 mg	46	7.93 (0.69)	-0.74 (0.61)	-0.72 (-0.99, -0.45)	-1.00 (-1.49, -0.52)
Placebo	27	7.82 (0.63)	0.19 (0.67)	0.28 (-0.13, 0.69)	
Gender: Female					
MK-3102 25 mg	19	7.89 (0.50)	-0.42 (0.60)	-0.55 (-1.20, 0.10)	N/A‡
Placebo	7	8.40 (0.96)	0.43 (0.59)	N/A‡	
Body Mass Index at Baseline: <25 kg/m²					
MK-3102 25 mg	37	7.97 (0.75)	-0.76 (0.58)	-0.90 (-1.18, -0.62)	-1.40 (-1.95, -0.86)
Placebo	19	7.95 (0.65)	0.39 (0.75)	0.50 (0.03, 0.98)	
Body Mass Index at Baseline: ≥25 kg/m²					
MK-3102 25 mg	28	7.85 (0.43)	-0.48 (0.66)	-0.27 (-0.70, 0.15)	-0.25 (-1.08, 0.58)
Placebo	15	7.94 (0.86)	0.07 (0.47)	-0.02 (-0.74, 0.69)	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: On antihyperglycemic therapy					
MK-3102 25 mg	9	7.80 (0.46)	-0.71 (0.83)	-0.79 (-1.42, -0.17)	-1.33 (-2.44, -0.22)
Placebo	4	7.65 (0.49)	0.40 (0.99)	0.54 (-0.42, 1.49)	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: Not on antihyperglycemic therapy					
MK-3102 25 mg	56	7.94 (0.66)	-0.63 (0.59)	-0.60 (-0.78, -0.42)	-0.89 (-1.19, -0.60)
Placebo	30	7.97 (0.76)	0.23 (0.65)	0.29 (0.05, 0.53)	
Duration of Diabetes at Baseline: ≤ Median (8 years)					
MK-3102 25 mg	39	7.81 (0.47)	-0.51 (0.61)	-0.39 (-0.74, -0.04)	-0.26 (-0.90, 0.37)
Placebo	21	7.91 (0.77)	0.09 (0.53)	-0.13 (-0.65, 0.40)	
Duration of Diabetes at Baseline: > Median (8 years)					
MK-3102 25 mg	26	8.09 (0.81)	-0.85 (0.60)	-0.91 (-1.24, -0.58)	-1.63 (-2.30, -0.95)
Placebo	13	8.01 (0.74)	0.49 (0.77)	0.72 (0.12, 1.31)	

† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.
‡N/A : Insufficient number of subjects with prior AHA to estimate the LS means in the corresponding treatment group(s) and the differences of two groups (at least two subjects in each group with prior AHA and with no priorAHA are necessary for estimation).

Confidential

表 2.7.3: 20　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（ビグアナイド系薬剤）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 24		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
HbA1c at Baseline: < 8.0%					
MK-3102 25 mg	43	7.49 (0.33)	-0.75 (0.37)	-0.74 (-0.90, -0.59)	-0.70 (-1.12, -0.27)
Placebo	21	7.60 (0.26)	0.09 (0.42)	-0.05 (-0.44, 0.35)	
HbA1c at Baseline: ≥ 8.0%					
MK-3102 25 mg	23	8.50 (0.46)	-1.22 (0.55)	-1.22 (-1.49, -0.95)	-1.13 (-1.67, -0.59)
Placebo	12	8.56 (0.58)	-0.12 (0.66)	-0.09 (-0.56, 0.38)	
Age: <65 years					
MK-3102 25 mg	47	7.93 (0.68)	-0.95 (0.51)	-0.98 (-1.16, -0.81)	-1.03 (-1.43, -0.64)
Placebo	28	8.03 (0.63)	0.04 (0.55)	0.05 (-0.32, 0.41)	
Age: ≥65 years					
MK-3102 25 mg	19	7.67 (0.41)	-0.82 (0.45)	-0.81 (-1.06, -0.57)	-0.53 (-0.97, -0.10)
Placebo	5	7.54 (0.22)	-0.16 (0.29)	-0.28 (-0.70, 0.13)	
Gender: Male					
MK-3102 25 mg	46	7.85 (0.62)	-0.98 (0.52)	-1.03 (-1.20, -0.85)	-1.06 (-1.44, -0.68)
Placebo	23	8.04 (0.71)	-0.05 (0.56)	0.03 (-0.32, 0.39)	
Gender: Female					
MK-3102 25 mg	20	7.85 (0.63)	-0.76 (0.42)	-0.76 (-1.00, -0.52)	-0.75 (-1.26, -0.24)
Placebo	10	7.75 (0.19)	0.15 (0.39)	-0.01 (-0.46, 0.44)	
Body Mass Index at Baseline: <25 kg/m²					
MK-3102 25 mg	33	7.72 (0.59)	-0.87 (0.46)	-0.91 (-1.10, -0.72)	-1.35 (-1.79, -0.91)
Placebo	12	8.05 (0.78)	-0.07 (0.56)	0.44 (0.02, 0.86)	
Body Mass Index at Baseline: ≥25 kg/m²					
MK-3102 25 mg	33	7.99 (0.63)	-0.96 (0.53)	-1.00 (-1.22, -0.78)	-0.78 (-1.21, -0.35)
Placebo	21	7.90 (0.51)	0.06 (0.50)	-0.22 (-0.59, 0.16)	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: On antihyperglycemic therapy					
MK-3102 25 mg	16	7.99 (0.55)	-0.98 (0.49)	-0.99 (-1.26, -0.72)	-0.92 (-1.52, -0.33)
Placebo	3	8.07 (0.49)	-0.10 (0.75)	-0.07 (-0.63, 0.50)	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: Not on antihyperglycemic therapy					
MK-3102 25 mg	50	7.81 (0.64)	-0.89 (0.50)	-0.90 (-1.04, -0.76)	-0.95 (-1.16, -0.74)
Placebo	30	7.94 (0.63)	0.02 (0.50)	0.05 (-0.13, 0.22)	
Duration of Diabetes at Baseline: ≤ Median (8 years)					
MK-3102 25 mg	37	7.64 (0.52)	-0.89 (0.53)	-0.89 (-1.12, -0.66)	-1.02 (-1.39, -0.65)
Placebo	21	7.90 (0.48)	0.12 (0.51)	0.13 (-0.18, 0.44)	
Duration of Diabetes at Baseline: > Median (8 years)					
MK-3102 25 mg	29	8.11 (0.64)	-0.94 (0.46)	-0.98 (-1.16, -0.80)	N/A‡
Placebo	12	8.04 (0.81)	-0.18 (0.48)	N/A‡	

† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.
‡N/A : Insufficient number of subjects with prior AHA to estimate the LS means in the corresponding treatment group(s) and the differences of two groups (at least two subjects in each group with prior AHA and with no priorAHA are necessary for estimation).

C Confidential

表 2.7.3: 21　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析
（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（チアゾリジン系薬剤）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 24		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
HbA1c at Baseline: < 8.0%					
MK-3102 25 mg	30	7.43 (0.28)	-0.73 (0.31)	-0.61 (-0.80, -0.43)	-0.99 (-1.28, -0.71)
Placebo	20	7.39 (0.30)	0.16 (0.46)	0.38 (0.16, 0.60)	
HbA1c at Baseline: ≥ 8.0%					
MK-3102 25 mg	35	8.79 (0.62)	-1.15 (0.76)	-1.08 (-1.34, -0.82)	-1.31 (-1.84, -0.79)
Placebo	14	8.47 (0.44)	0.15 (0.88)	0.23 (-0.24, 0.71)	
Age: <65 years					
MK-3102 25 mg	38	8.03 (0.80)	-0.91 (0.62)	-0.74 (-0.98, -0.50)	-0.86 (-1.35, -0.37)
Placebo	20	7.93 (0.68)	0.03 (0.71)	0.12 (-0.32, 0.56)	
Age: ≥65 years					
MK-3102 25 mg	27	8.30 (0.88)	-1.01 (0.63)	-0.94 (-1.17, -0.71)	-1.27 (-1.66, -0.89)
Placebo	14	7.66 (0.58)	0.32 (0.54)	0.34 (0.00, 0.67)	
Gender: Male					
MK-3102 25 mg	42	8.22 (0.84)	-0.89 (0.64)	-0.71 (-0.89, -0.52)	-1.06 (-1.36, -0.75)
Placebo	27	7.85 (0.65)	0.23 (0.49)	0.35 (0.10, 0.61)	
Gender: Female					
MK-3102 25 mg	23	8.00 (0.82)	-1.06 (0.59)	-1.07 (-1.38, -0.76)	-0.84 (-1.45, -0.23)
Placebo	7	7.69 (0.68)	-0.14 (1.04)	-0.23 (-0.83, 0.37)	
Body Mass Index at Baseline: <25 kg/m²					
MK-3102 25 mg	21	8.19 (0.77)	-0.88 (0.66)	-0.80 (-1.09, -0.51)	-0.93 (-1.48, -0.38)
Placebo	11	7.66 (0.83)	0.07 (0.48)	0.13 (-0.34, 0.61)	
Body Mass Index at Baseline: ≥25 kg/m²					
MK-3102 25 mg	44	8.12 (0.87)	-0.99 (0.61)	-0.92 (-1.12, -0.71)	-1.25 (-1.60, -0.91)
Placebo	23	7.89 (0.54)	0.20 (0.72)	0.34 (0.03, 0.65)	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: On antihyperglycemic therapy					
MK-3102 25 mg	19	8.52 (0.76)	-0.79 (0.72)	-0.74 (-1.06, -0.43)	-1.26 (-1.88, -0.64)
Placebo	6	8.02 (0.64)	0.62 (0.49)	0.52 (-0.03, 1.06)	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: Not on antihyperglycemic therapy					
MK-3102 25 mg	46	7.99 (0.83)	-1.02 (0.57)	-1.01 (-1.17, -0.84)	-1.04 (-1.29, -0.78)
Placebo	28	7.77 (0.65)	0.05 (0.64)	0.03 (-0.18, 0.24)	
Duration of Diabetes at Baseline: ≤ Median (8 years)					
MK-3102 25 mg	36	8.19 (0.85)	-0.94 (0.64)	-0.83 (-1.03, -0.62)	-1.00 (-1.44, -0.56)
Placebo	13	7.48 (0.51)	0.14 (0.37)	0.17 (-0.23, 0.58)	
Duration of Diabetes at Baseline: > Median (8 years)					
MK-3102 25 mg	29	8.09 (0.83)	-0.96 (0.60)	-0.93 (-1.19, -0.66)	-1.24 (-1.65, -0.82)
Placebo	21	8.00 (0.65)	0.16 (0.77)	0.31 (-0.04, 0.66)	

† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

C Confidential

表 2.7.3: 22　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（α-グルコシダーゼ阻害剤）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 24		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
HbA1c at Baseline: < 8.0%					
MK-3102 25 mg	38	7.43 (0.27)	-0.58 (0.31)	-0.57 (-0.69, -0.44)	-0.37 (-0.60, -0.15)
Placebo	19	7.42 (0.21)	-0.07 (0.43)	-0.20 (-0.39, -0.01)	
HbA1c at Baseline: ≥ 8.0%					
MK-3102 25 mg	29	8.50 (0.45)	-1.01 (0.66)	-0.96 (-1.24, -0.69)	-1.23 (-1.72, -0.75)
Placebo	13	8.59 (0.42)	0.06 (0.65)	0.27 (-0.13, 0.67)	
Age: <65 years					
MK-3102 25 mg	41	7.90 (0.61)	-0.69 (0.59)	-0.65 (-0.89, -0.42)	-0.51 (-0.92, -0.10)
Placebo	18	7.85 (0.64)	-0.13 (0.56)	-0.14 (-0.48, 0.20)	
Age: ≥65 years					
MK-3102 25 mg	26	7.87 (0.70)	-0.89 (0.41)	-0.87 (-1.03, -0.71)	-1.05 (-1.31, -0.79)
Placebo	14	7.78 (0.67)	0.09 (0.42)	0.18 (-0.04, 0.40)	
Gender: Male					
MK-3102 25 mg	46	7.87 (0.64)	-0.74 (0.51)	-0.70 (-0.88, -0.53)	-0.78 (-1.06, -0.49)
Placebo	23	7.82 (0.63)	0.00 (0.56)	0.07 (-0.16, 0.31)	
Gender: Female					
MK-3102 25 mg	21	7.94 (0.66)	-0.81 (0.60)	-0.83 (-1.10, -0.55)	-0.80 (-1.33, -0.27)
Placebo	9	7.83 (0.71)	-0.09 (0.39)	-0.03 (-0.48, 0.43)	
Body Mass Index at Baseline: <25 kg/m²					
MK-3102 25 mg	37	7.96 (0.64)	-0.89 (0.52)	-0.82 (-0.99, -0.65)	-0.72 (-1.00, -0.44)
Placebo	18	7.84 (0.70)	-0.07 (0.54)	-0.10 (-0.34, 0.14)	
Body Mass Index at Baseline: ≥25 kg/m²					
MK-3102 25 mg	30	7.80 (0.63)	-0.62 (0.52)	-0.66 (-0.92, -0.40)	-1.00 (-1.48, -0.53)
Placebo	14	7.78 (0.56)	0.05 (0.47)	0.35 (-0.05, 0.75)	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: On antihyperglycemic therapy					
MK-3102 25 mg	19	8.02 (0.68)	-0.68 (0.41)	-0.68 (-0.92, -0.45)	-0.74 (-1.15, -0.33)
Placebo	10	7.97 (0.62)	-0.01 (0.63)	0.05 (-0.28, 0.39)	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: Not on antihyperglycemic therapy					
MK-3102 25 mg	48	7.84 (0.62)	-0.80 (0.58)	-0.80 (-0.96, -0.65)	-0.84 (-1.11, -0.56)
Placebo	22	7.76 (0.65)	-0.04 (0.46)	0.03 (-0.20, 0.26)	
Duration of Diabetes at Baseline: ≤ Median (8 years)					
MK-3102 25 mg	42	7.86 (0.63)	-0.69 (0.56)	-0.67 (-0.86, -0.47)	-0.79 (-1.25, -0.34)
Placebo	17	7.77 (0.67)	-0.05 (0.46)	0.12 (-0.29, 0.54)	
Duration of Diabetes at Baseline: > Median (8 years)					
MK-3102 25 mg	25	7.95 (0.67)	-0.90 (0.47)	-0.86 (-1.09, -0.63)	-0.90 (-1.25, -0.55)
Placebo	15	7.87 (0.62)	-0.01 (0.57)	0.04 (-0.23, 0.32)	

† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

C Confidential

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

MK-3102は、治療域の薬物濃度及び DPP-4阻害率を1週間維持する薬物動態（以下、PK）及び薬力学（以下、PD）プロファイルを有することから、週1回投与の用法が可能である[2.7.2.3.1.1 項]。日本人2型糖尿病患者に対する推奨用法・用量は25 mg 週1回であり、重度腎機能障害患者及び末期腎不全（以下、ESRD）患者には12.5 mg 週1回への減量が推奨される。本用法・用量は海外において[redacted]予定である。

本邦における MK-3102の推奨用法・用量の根拠は、以下に示す臨床情報により構築した。

- 第Ⅱ相試験（P006-00）で得られた用量－反応関係の結果、及び日本人と非日本人の PK-PD（DPP-4阻害率）関係の類似性
- 第Ⅰ相から第Ⅲ相試験までのデータを用いて構築した母集団 PK-PD／有効性モデル［母集団薬物動態（以下、PPK）、PK-PD 関係（血漿中薬物濃度と DPP-4阻害率の関係）及び DPP-4阻害率－反応関係（DPP-4阻害率と HbA1c 値低下作用の関係）を関連付けた統合モデル］によるシミュレーション結果
- 国内第Ⅲ相試験（P020、P015）で得られた25 mg 週1回投与の有効性及び安全性成績
- 用量調節が不要と考えられる血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の変動許容区間（0.5, 2.0）[2.7.2.1.4.2 項]

2.7.3.4.1　用量－反応関係

日本人及び非日本人2型糖尿病患者を対象とした国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）結果から、MK-3102 0.25 mg～25 mg 週1回投与の有効性、安全性及び用量－反応関係を検討した。国内で実施した2つの第Ⅲ相試験（P020、P015）では、日本人2型糖尿病患者を対象とし、MK-3102 25 mg を週1回投与した。第Ⅱ相試験（P006-00）は国際共同治験であったことから、日本人2型糖尿病患者の用量－反応関係は、P006-00試験に加えて第Ⅲ相試験（P020、P015）成績を合わせて評価した。また、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のデータを利用した母集団 PK-PD／有効性モデルによるシミュレーションを実施し、用量－反応関係の解釈を補強した。

2.7.3.4.1.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）

P006-00試験の全集団において、主要評価項目である治療期12週時の HbA1c 値（最小二乗平均）は用量依存的に低下し、25 mg 投与で最大の低下効果が認められた。副次評価項目の食後2時間血糖値及び空腹時血糖値でも、HbA1c 値と同様の傾向が確認された[2.7.6.3.1.2.2 項]。P006-00試験の日本人集団は全集団の18.5%であり、本部分集団の結果のみで用量反応関係を正確に判断することは困難であったが、日本人集団と全集団との一貫性を評価するため、「国際共同治験に関する基本的考え方」[資料5.4: 14] [資料5.4: 15]で示された方法に照らして探索的に各用量の有効性の結果を比較した。その結果、日本人集団の主要評価項目［治療期12週時の HbA1c 値変化量（最小二乗平均）のプラセボ群との差］は0.25 mg 群を除くすべての用量群で全集団の1/2より大きく、日本人集団と全集団で MK-3102の有効性は概して一貫していた[2.7.6.3.1.3.2 項]。

P006-00試験成績において、MK-3102 0.25 mg～25 mg の投与による用量依存的な有害事象発現

C Confidential

率の増加は認められず、全体及び個々の有害事象発現率はプラセボと同程度であり、日本人集団と全集団の安全性プロファイルに特筆すべき違いはなかった[2.7.6.3.1 項]。

2.7.3.4.1.2　PK-PD（DPP-4阻害率）関係

日本人と非日本人の用量－反応関係の類似性は、健康被験者（P001、P005）及び2型糖尿病患者（P006-00）での MK-3102の PK-PD（DPP-4阻害率）関係の類似性からも裏付けられた[2.7.2.3.1.1 項]。また、P006-00試験で25 mg を週1回12週間投与時のトラフ時の DPP-4阻害率は、日本人で82.6%、非日本人で80.2%であった[2.7.2.3.1.1 項]。日本人及び非日本人集団いずれもトラフ時の DPP-4阻害率が用量依存的に増加し、25 mg で最大の DPP-4阻害率（80%超）を示した点において一貫していた[2.7.2.3.1.1 項]。

2.7.3.4.1.3　母集団 PK-PD／有効性モデルによるシミュレーション

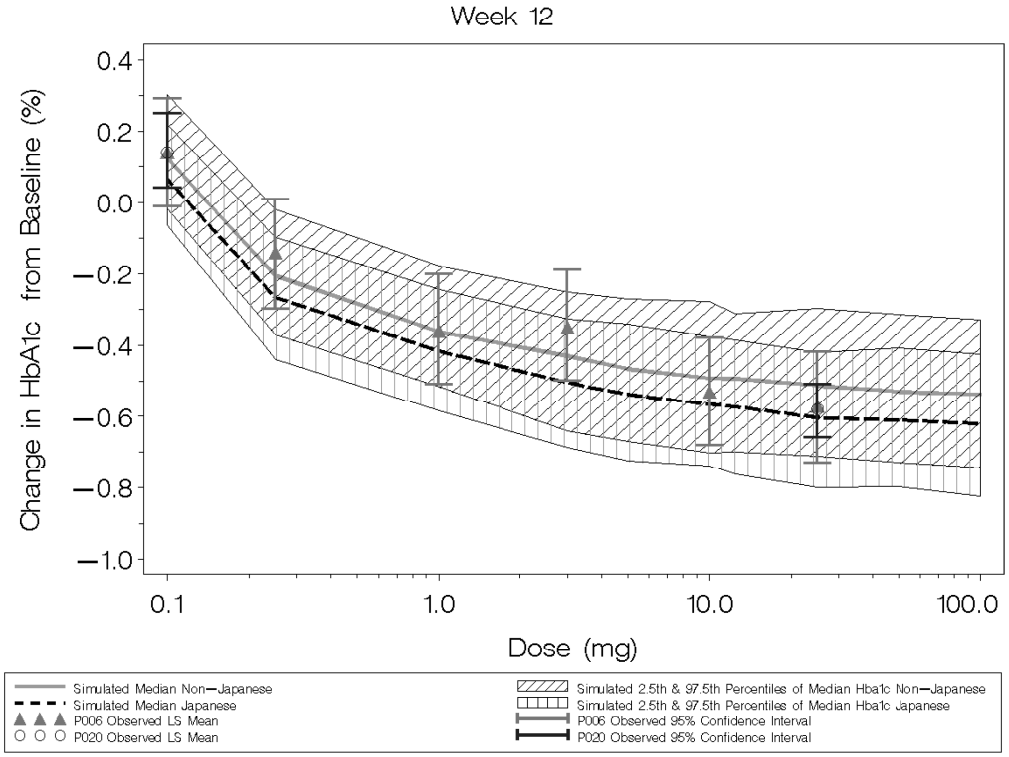
MK-3102の用量－反応関係の解釈を補強するため、母集団 PK-PD／有効性モデル［PPK、PK-PD関係及び DPP-4阻害率－反応関係を関連付けた統合モデル］を構築した。モデルの詳細は[2.7.2.1.3 項]及び[2.7.2.2.7 項]に示す。本モデルの構築には、第 I 相試験の PK 及び DPP-4阻害率データに加え、第Ⅱ相試験（P006-00）及び第Ⅲ相試験（P020、P015）のプラセボ対照期の PK、DPP-4阻害率及び HbA1c 値データを用いた。

<u>HbA1c 値変化量及び HbA1c 値達成率における用量－反応関係</u>

日本人及び非日本人の各用量における治療期12週時のベースラインからの HbA1c 値変化量をシミュレートするために、構築した母集団 PK-PD／有効性モデルを利用した。本シミュレーションには P006-00試験、P020試験及び P015試験の被験者背景データを用いた。MK-3102の用量と HbA1c 値変化量の用量－反応関係をシミュレートした結果（曲線）に、P006-00試験と P020試験の結果［治療期12週時の HbA1c 値変化量（最小二乗平均）の95%信頼区間］のプロットを重ね合わせた図を[図2.7.3: 7]に示す。さらに、本シミュレーションを用いて HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満を達成する患者の割合を算出した[2.7.2.1.4.1 項]。

個々の臨床試験結果及びシミュレーション結果を総合すると、25 mg の用量でほぼ最大の HbA1c 値低下効果が得られ、目標とする HbA1c 値を達成する患者の割合も25 mg の用量で最大となることが示唆された。さらに、25 mg を超える用量ではさらなる HbA1c 値低下効果はほとんどないこと、また、25 mg と比較して10 mg 以下の用量では HbA1c 値低下効果が減弱し、目標とする HbA1c 値を達成する患者の割合も減少することが示唆された[2.7.2.1.4.1 項]。

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 2.7.3: 7　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
（図 2.7.2: 2 を再掲）

日本人及び非日本人2型糖尿病患者における用量－反応関係の比較

本母集団 PK-PD／有効性モデルを用いて、日本人及び非日本人の用量－反応関係のシミュレーションを実施した。各単剤療法試験の部分集団解析結果[2.7.3.3.3 項]でも傾向がみられたように、ベースライン HbA1c 値及び経口糖尿病治療薬による治療歴の有無が HbA1c 値変化量に影響する共変量として選択された。これらの背景因子を考慮すると、日本人と非日本人の用量－反応関係に臨床的に意味のある違いはなかった[2.7.2.1.4.1 項]。

2.7.3.4.2　検証的試験の有効性及び安全性

MK-3102 25 mg 週1回投与の有効性及び安全性は、日本人2型糖尿病患者を対象とした単剤療法（P020）及び他の経口血糖降下剤との併用療法（P015）の国内第Ⅲ相試験で検証した。P020試験では、MK-3102の有効性及び安全性を既存の DPP-4阻害剤であるシタグリプチン50 mg 1日1回投与と比較した。なお、重度の腎機能障害を有する2型糖尿病患者は、国内第Ⅲ相試験（P020及びP015）に組み入れなかった［推定糸球体ろ過量（eGFR）が30 mL/min/1.73 m^2未満の被験者を除外した］。重度以上の腎機能障害を有する患者に対する推奨用量の検討は[2.7.3.4.3.4 項]に示す。

C Confidential

2.7.3.4.2.1　国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験（P020）

P020試験の二重盲検期では、治療期24週時の HbA1c 値変化量において MK-3102 25 mg 週1回のプラセボに対する優越性及びシタグリプチン50 mg 1日1回に対する非劣性が検証された[2.7.3.2.2 項]。また、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値においても MK-3102はプラセボに対して有意な低下を示し、シタグリプチンと同様な有効性を示した[2.7.3.3.2.1.2 項] [2.7.3.3.2.1.3 項]。これらの結果は、MK-3102の最終投与から7日後かつシタグリプチン最終投与から1日後に治療期24週時の食後2時間血糖値及び空腹時血糖値を測定した集団である、治験実施計画書に適合した対象集団（Per-Protocol : PP）においても同様であった[付録2.7.3: 46] [付録2.7.3: 47]。これらの血糖値は日々の薬力学的効果の変動を反映する指標であることを鑑みると、本成績から MK-3102は1週間の投与間隔を通じて良好な血糖コントロールを維持することが裏付けられた。

MK-3102 25 mg 週1回24週間の単剤療法は、概して安全であり、忍容性は良好であった。全体及び個々の有害事象の発現率について、MK-3102群はシタグリプチン群及びプラセボ群と概して同程度であった[2.7.4.2.1.1 項]。

2.7.3.4.2.2　国内第Ⅲ相経口糖尿病治療薬への追加投与試験（P015）

P015試験の二重盲検期では、本邦で併用が想定される作用機序の異なる5種類の経口糖尿病治療薬（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、α-グルコシダーゼ阻害剤）単剤療法への追加投与により、治療期24週時の HbA1c 値変化量において MK-3102 25 mg 週1回のプラセボに対する優越性が示された[2.7.3.2.3 項]。また、空腹時血糖値においても MK-3102はプラセボに対して名目上有意な低下を示した[2.7.3.3.2.2.2 項]。

MK-3102 25 mg 週1回24週間の併用療法は、概して安全であり、忍容性は良好であった。全体及び個々の有害事象の発現率は検討した基礎治療薬によって大きな違いはなく、MK-3102群はプラセボ群と概して同程度であった[2.7.4. 2.1.1 項]。

上記及び[2.7.4 項]に示す国内第Ⅲ相試験の有効性及び安全性成績から、日本人2型糖尿病患者に対する単剤療法又は他の経口糖尿病治療薬との併用療法において、有効かつ安全な用法・用量として MK-3102 25 mg 週1回投与の妥当性が裏付けられた。また、HbA1c 値だけでなく、日々の薬力学的効果の変動を反映する食後2時間血糖値及び空腹時血糖値においてもシタグリプチン50 mg 1日1回と同様な有効性が得られ、MK-3102が1週間の投与間隔を通じて良好な血糖コントロールを維持することが裏付けられた。

2.7.3.4.3　用法・用量の調節に関する検討

本項では、投与タイミングの食事との関係、服薬忘れへの対応、投与過誤の可能性及び腎機能障害患者における用法・用量の調節について考察を示す。

2.7.3.4.3.1　食事との関係

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、MK-3102の投与に関して食事とのタイミングを規定しなかった。

C Confidential

非日本人健康被験者を対象とした Final Market Composition（FMC）錠の食事の影響試験（P036）から、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なかった[2.7.1.3.2 項]。また、日本人（P005）及び非日本人（P001）健康被験者を対象とし、第Ⅰ／Ⅱ相試験用経口カプセルを使用した第Ⅰ相試験の探索的評価からも支持された[2.7.1.3.2 項]。これらの結果から、MK-3102は食事の制限なく服薬可能であると考えた。

2.7.3.4.3.2　服薬忘れの際の対応

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、MK-3102を週1回、毎週の同じ曜日（服用予定曜日）に服用するよう被験者に指示した。服用を忘れた場合は、次の服用予定曜日の前日までであれば、気付いた時点で速やかに飲み忘れていた分の MK-3102を服用するものとした。また、服用を忘れた場合でも、服用予定曜日は変更しないこととした。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、日本人被験者の約54.7%が試験期間中に少なくとも1回、服用予定曜日に服用しなかった。したがって、本申請資料中での主要な安全性及び有効性データは、上記の服薬忘れの際の指示を反映したものとなっている。

本服薬指示により、被験者が次の服用予定曜日の前日に気付いた場合は、MK-3102 25 mg を連続2日服用する可能性があった。被験者が服薬を忘れ次の服用予定曜日の前日に服薬した場合（すなわち、25 mg を連続2日服用した場合）の薬物動態への影響を評価するために、PPK モデルによるシミュレーションを実施したところ、推定された $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ は変動許容区間（0.5, 2.0）に含まれ、臨床的に意味のある変動ではないと考えられた[2.7.2.3.4.2 項]。

以上の事から、MK-3102の服薬忘れの際は、「次の服用予定曜日の前日までであれば、気付いた時点で速やかに服用する」という対応は適切であると考える。

2.7.3.4.3.3　投与過誤の可能性

MK-3102の用法は週1回投与であり、1日1回投与の DPP-4阻害剤を含む既存の経口血糖降下剤と異なる。したがって、患者が誤って MK-3102を1日1回服用してしまう可能性がある。このような過量投与のリスクは添付文書で用法・用量を明確に指示することで減らすことができると考えている。また、MK-3102の PTP 包装には1回1錠を週1回服用する旨を明確に記載する予定である。

第Ⅰ相試験で MK-3102を400 mg まで単回投与した際の忍容性は良好であった。さらに、QT/QTc 評価試験（P010）では、非日本人健康被験者55例に MK-3102 25 mg を単回投与し、次の日に MK-3102 175 mg を投与したところ、安全性及び忍容性は良好であった[2.7.6.2.16 項]。これらの高い曝露においても安全性の懸念を示唆する所見はなかったことから、連日投与が発生したとしても、実際には安全性の懸念は考えにくい。しかしながら、添付文書への明確な記載と慎重な患者指導により、このような過量投与を未然に防ぐことが最も重要な方策と考える。

2.7.3.4.3.4　特別な被験者集団における用量調節

内因性及び外因性要因の影響を評価するため、用量調節を必要としない AUC の変動許容区間（0.5, 2.0）を臨床データの統合評価により設定した[2.7.2.1.4.2 項]。PPK 解析の結果、民族（日本人／非日本人）、性別、年齢、体重（BMI）、糖尿病罹患の有無及び肝機能障害の程度は MK-3102

C Confidential

の薬物動態に臨床的に意味のある影響は及ぼさないと考えられた[2.7.2.2.7 項]。

非日本人腎機能障害者を対象とした第 I 相試験（P009）の結果及び腎機能障害患者に25 mg を投与した際の腎機能障害が薬物動態に及ぼす影響を PPK モデルによりシミュレーションした結果から、軽度（60≤ eGFR <80）及び中等度（30≤ eGFR <60）の腎機能障害患者は MK-3102の用量調節は必要ないと考えられた[2.7.2.3.2.3 項]。一方、25%超の重度腎機能障害患者（eGFR <30）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[2.7.2.3.2.3 項]。重度腎機能障害患者及び ESRD 患者では、12.5 mg 週1回投与により、正常腎機能者に25 mg を投与した際と同程度の AUC が得られると予測されたことから、用量調節は適切であると考えた[2.7.2.3.2.3 項]。

2.7.3.4.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析のまとめ

- 日本人2型糖尿病患者における MK-3102の推奨用法・用量は、国際共同後期第Ⅱ相試験成績を用いて選択し、国内第Ⅲ相試験で検証した。
- MK-3102は治療域の薬物濃度及び DPP-4阻害率を1週間維持する PK 及び PD プロファイルを有することから週1回投与の用法が可能である。
- 国際共同後期第Ⅱ相試験成績より、日本人集団及び全集団の有効性の結果は概して一貫していた。さらに、日本人集団と非日本人集団の PK-PD（DPP-4阻害率）関係の類似性及び母集団 PK-PD／有効性モデルによるシミュレーション結果から、日本人と非日本人の用量－反応関係に臨床的に意味のある違いはないと考えられる。
- 国内第Ⅲ相試験の有効性及び安全性成績より、日本人2型糖尿病患者に対する単剤療法において MK-3102 25 mg 週1回投与が安全で有効であり、シタグリプチン50 mg 1日1回投与と同様の安全性及び有効性プロファイルを有することが示された。また、本邦で併用が想定される作用機序の異なる経口糖尿病治療薬（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、α-グルコシダーゼ阻害剤）との併用療法においても MK-3102 25 mg 週1回追加投与は安全で有効であることが示された。
- 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験同様、MK-3102は食事に関係なく服用可能であり、1日の中でいつ服用しても良い。さらに、患者が服用予定曜日に服薬を忘れた場合は、次の服用予定曜日の前日までに気付いた時点で服用できる。
- 民族（日本人／非日本人）、性別、年齢、体重（BMI）及び肝機能障害の程度は MK-3102の薬物動態に臨床的に意味のある影響は及ぼさないと考えられる。重度腎機能障害患者又は ESRD 患者では、正常腎機能者への25 mg 投与と同程度の AUC が得られるよう、MK-3102の50%減量（12.5 mg 投与）が推奨される。

C Confidential

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

国内第Ⅲ相試験である、P020試験（治療期52週時）及びP015試験（治療期52週時）でMK-3102の長期投与時の効果の持続を検討した。P020試験及びP015試験でMK-3102 25 mgを週1回投与され、長期投与に割り付けられた被験者はそれぞれ414例及び585例であり、効果の持続性を評価するのに十分な被験者数であった。なお、国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験の延長試験であるP006-13試験（治療期78週時）では、92例の日本人被験者（MK-3102 25 mg週1回を延長試験で投与された全集団405例の22.7%）が延長試験でMK-3102 25 mgを週1回投与され、単剤療法による血糖値コントロールの効果の持続を検討した。このP006-13試験結果は、P020試験結果と概して一貫していた。詳細は[2.7.6.3.2 項]に報告する。

2.7.3.5.1　HbA1c値

P020試験及びP015試験の治療期52週時までのHbA1c値の経時推移をそれぞれ[図2.7.3: 8]及び[図2.7.3: 9]に示す。治療期52週時のHbA1c値変化量の概要は[表2.7.3: 23]に示し、試験別のデータは[付録2.7.3: 48]及び[付録2.7.3: 50]に示す。

国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験（P020、長期投与時）

二重盲検期でMK-3102群に無作為化され、非盲検期でもMK-3102を投与された被験者（以下、MK/MK群）では、治療期52週時のHbA1c値変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）］は-0.37%（-0.47, -0.26）であり、名目上有意で臨床的に意味のある低下を示した。二重盲検期でシタグリプチン群又はプラセボ群に無作為化され、非盲検期でMK-3102を投与された被験者（以下、S/MK群及びP/MK群）でも、治療期52週時のHbA1c値変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、それぞれ-0.38%（-0.49, -0.27）及び-0.51%（-0.66, -0.36）であり、名目上有意かつ臨床的に意味のある低下を示した[表2.7.3: 23] [図2.7.3: 8]。

いずれの投与群でも治療期44週時以降でHbA1c値が上昇した。S/MK群のHbA1c値変化量は、治療期24週時にシタグリプチンからMK-3102に切り替えて以降、治療期52週時までMK/MK群と同様に推移した。P/MK群のHbA1c値変化量は、治療期24週時にプラセボからMK-3102に切り替えて以降、治療期36週でMK/MK群と同様のレベルまで低下し、治療期52週時までベースラインより低い値で推移した。

国内第Ⅲ相経口糖尿病治療薬への追加投与試験（P015、長期投与時）

基礎治療薬別にHbA1c値変化量の治療期52週までの経時推移を[図2.7.3: 9]に示し、基礎治療薬別の治療期52週時のHbA1c値変化量の概要を[表2.7.3: 23]に示す。

1)　スルホニルウレア剤への追加投与

二重盲検期にMK-3102群に無作為化され、非盲検期でもMK-3102を追加投与された被験者（以下、MK/MK群）では、治療期52週時のHbA1c値変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）］は-0.45%（-0.58, -0.32）であり、二重盲検期にプラセボ群に無作為化され、非盲検期にMK-3102を追加投

C Confidential

与された被験者（以下、P/MK 群）では-0.63%（-0.82, -0.45）であった。

2)　速効型インスリン分泌促進剤への追加投与

治療期52週時の MK/MK 群の HbA1c 値変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）］は-0.59%（-0.84, -0.34）であり、P/MK 群では-0.43%（-0.88, 0.02）であった。

3)　ビグアナイド系薬剤への追加投与

治療期52週時の MK/MK 群の HbA1c 値変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）］は-0.63%（-0.82, -0.45）であり、P/MK 群では-0.62%（-0.99, -0.24）であった。

4)　チアゾリジン系薬剤への追加投与

治療期52週時の MK/MK 群の HbA1c 値変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）］は-0.63%（-0.82, -0.44）であり、P/MK 群では-0.65%（-0.93, -0.36）であった。

5)　α-グルコシダーゼ阻害剤への追加投与

治療期52週時の MK/MK 群の HbA1c 値変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）］は-0.60%（-0.77, -0.43）であり、P/MK 群では-0.79%（-1.03, -0.55）であった。

MK/MK 群では、治療期36週時以降で HbA1c 値の上昇傾向が認められたが、いずれの基礎治療薬への追加投与でも治療期52週時のベースラインからの HbA1c 値の低下は、名目上有意であった。P/MK 群では、治療時24週時にプラセボから MK-3102 25 mg に切り替え後、HbA1c 値が低下した。いずれの基礎治療薬への追加投与でも治療期52週時（切り替え後28週時）ベースラインより数値上低かった。

C Confidential

表 2.7.3: 23　治療期 52 週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）（FAS）（P020、長期投与時）（P015、長期投与時）

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)†
P020-EX (52 weeks)		
Placebo/MK-3102 25 mg	82	-0.51 (-0.66, -0.36)
Sitagliptin 50 mg/MK-3102 25 mg	164	-0.38 (-0.49, -0.27)
MK-3102 25 mg/MK-3102 25 mg	166	-0.37 (-0.47, -0.26)
P015-EX (52 weeks)		
Placebo (Sulfonylureas)	63	-0.63 (-0.82, -0.45)
MK-3102 25 mg (Sulfonylureas)	126	-0.45 (-0.58, -0.32)
Placebo (Glinides)	34	-0.43 (-0.88, 0.02)
MK-3102 25 mg (Glinides)	65	-0.59 (-0.84, -0.34)
Placebo (Biguanides)	33	-0.62 (-0.99, -0.24)
MK-3102 25 mg (Biguanides)	66	-0.63 (-0.82, -0.45)
Placebo (Thiazolidinediones)	34	-0.65 (-0.93, -0.36)
MK-3102 25 mg (Thiazolidinediones)	65	-0.63 (-0.82, -0.44)
Placebo (α-Glucosidase Inhibitors)	32	-0.79 (-1.03, -0.55)
MK-3102 25 mg (α-Glucosidase Inhibitors)	67	-0.60 (-0.77, -0.43)

N = number of patients in the FAS population.
LS Mean = Least Square Mean
†Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

[付録2.7.3: 48]及び[付録2.7.3: 50]より作表

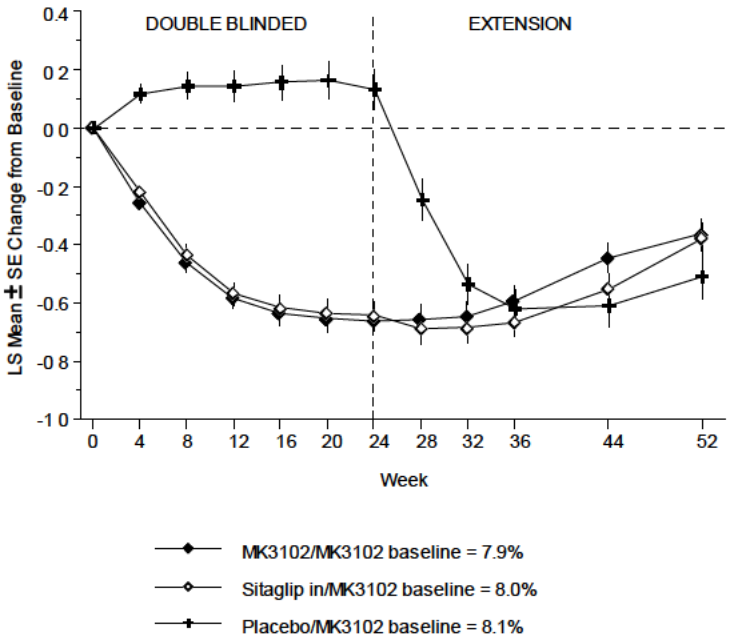
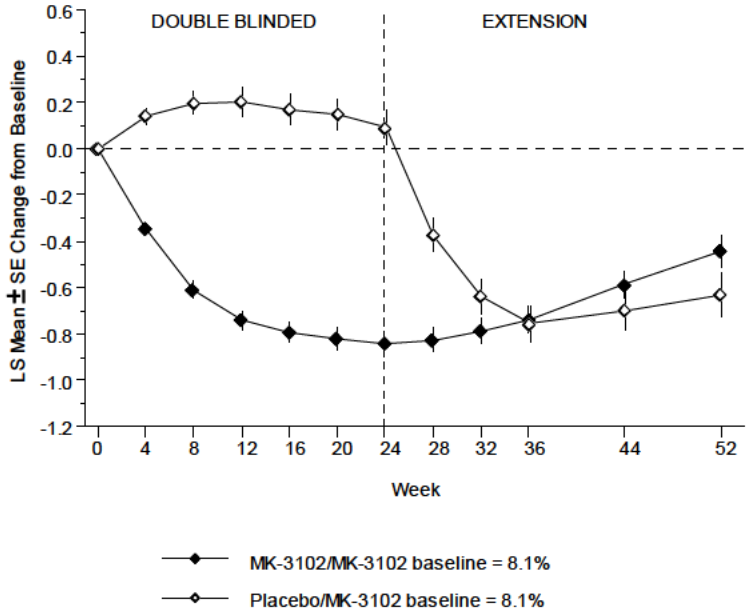
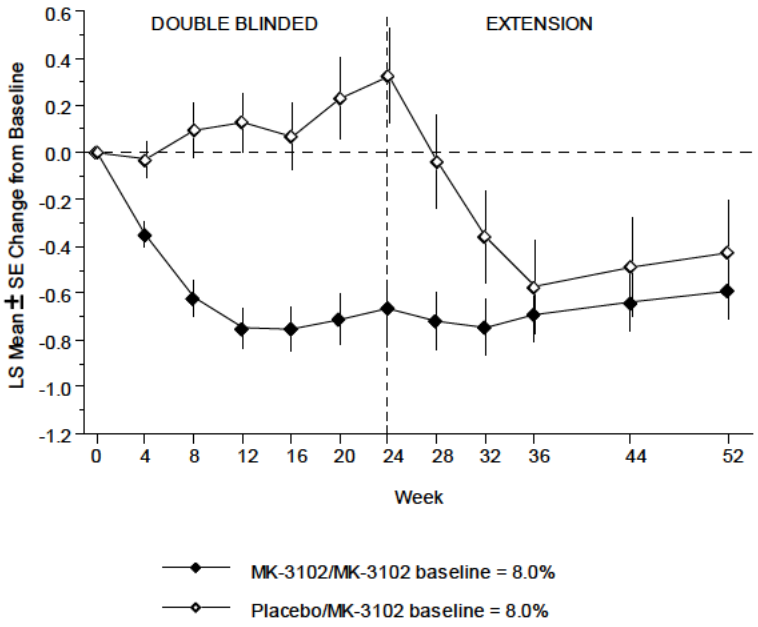


図 2.7.3: 8　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P020、長期投与時）

Confidential



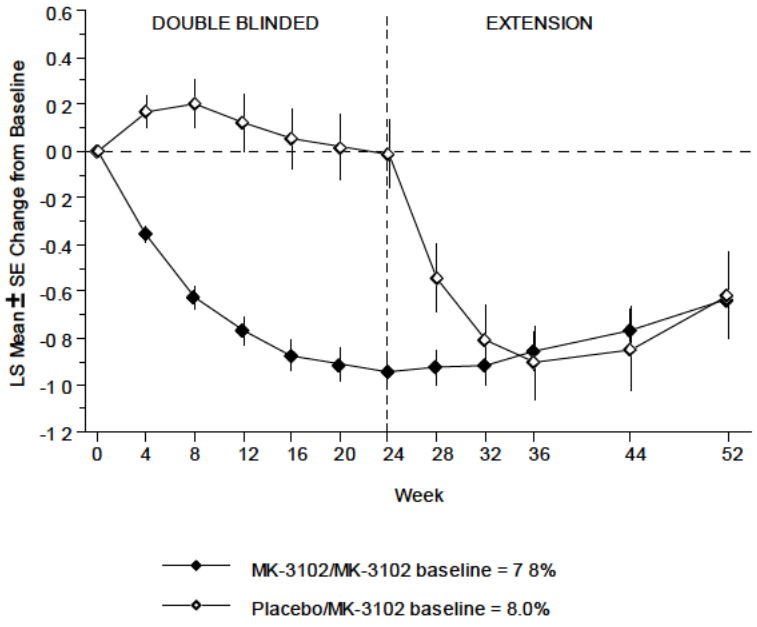
スルホニルウレア剤への追加投与



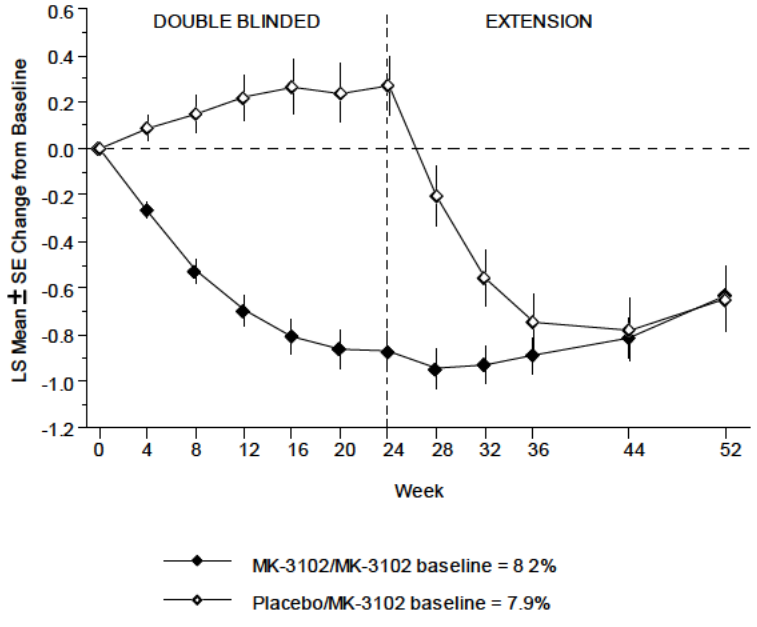
速効型インスリン分泌促進剤への追加投与

図 2.7.3: 9　　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）
（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P015、長期投与時）

C Confidential



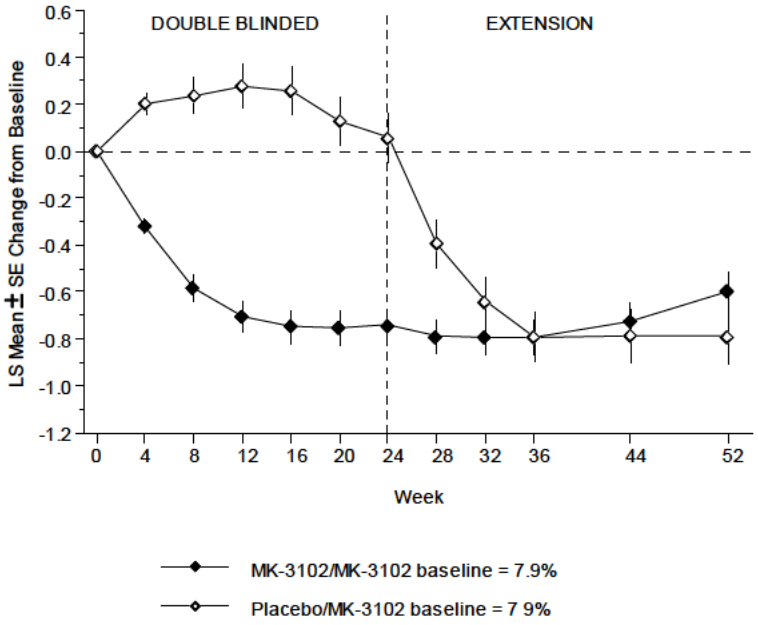
ビグアナイド系薬剤への追加投与



チアゾリジン系薬剤への追加投与

図 2.7.3: 9　　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）
（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P015、長期投与時）（続き）

Confidential



α-グルコシダーゼ阻害剤への追加投与

図 2.7.3: 9　　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）
（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P015、長期投与時）（続き）

2.7.3.5.2　食後2時間血糖値

国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験（P020、長期投与時）

P020試験の食後2時間血糖値の変化量の概要を[表2.7.3: 24]に示し、治療期52週時までの食後2時間血糖値の経時推移を[図2.7.3: 10]に示す。

MK/MK 群の治療期52週時の食後2時間血糖値の変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-30.10 mg/dL（-38.06, -22.14）であり、名目上有意な低下を示した。MK/MK 群の治療期52週時の食後2時間血糖値の変化量は、治療期24週時に比べてわずかに小さかった。

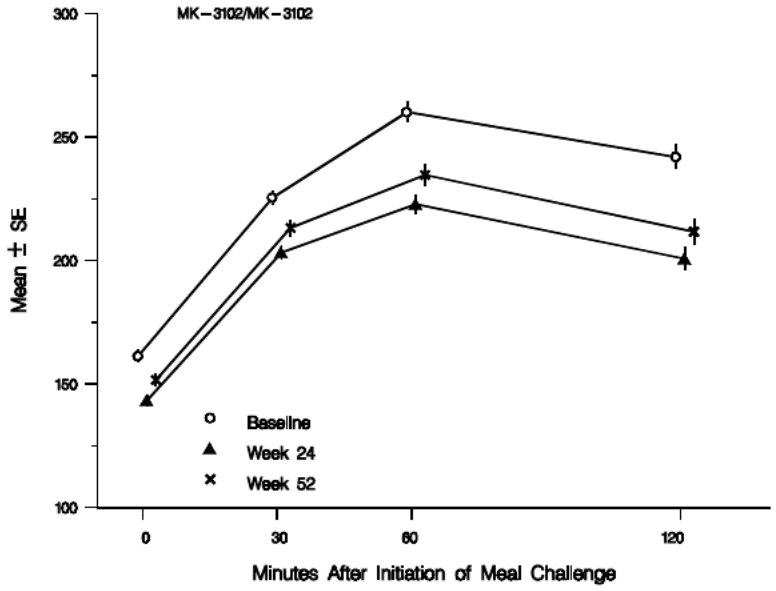
S/MK 群及び P/MK 群では、治療期52週時（MK-3102に切り替え後28週時）の食後2時間血糖値の変化量は、それぞれ-29.73 mg/dL（-37.78, -21.67）及び-28.63 mg/dL（-39.91, -17.36）となり、名目上有意な低下を示した[図2.7.3: 10]。

Confidential

表 2.7.3: 24　治療期 52 週時の食後 2 時間血糖変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P020、長期投与時）

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)†
P020-EX (52 weeks)		
Placebo/MK-3102 25 mg	82	-28.63 (-39.91, -17.36)
Sitagliptin 50 mg/MK-3102 25 mg	164	-29.73 (-37.78, -21.67)
MK-3102 25 mg/MK-3102 25 mg	166	-30.10 (-38.06, -22.14)

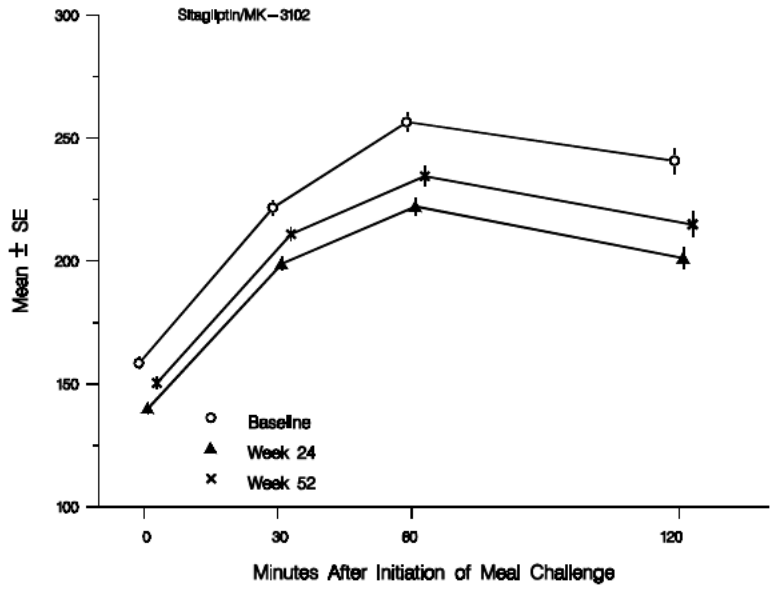
N = number of patients in the FAS population.
LS Mean = Least Square Mean
†Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.



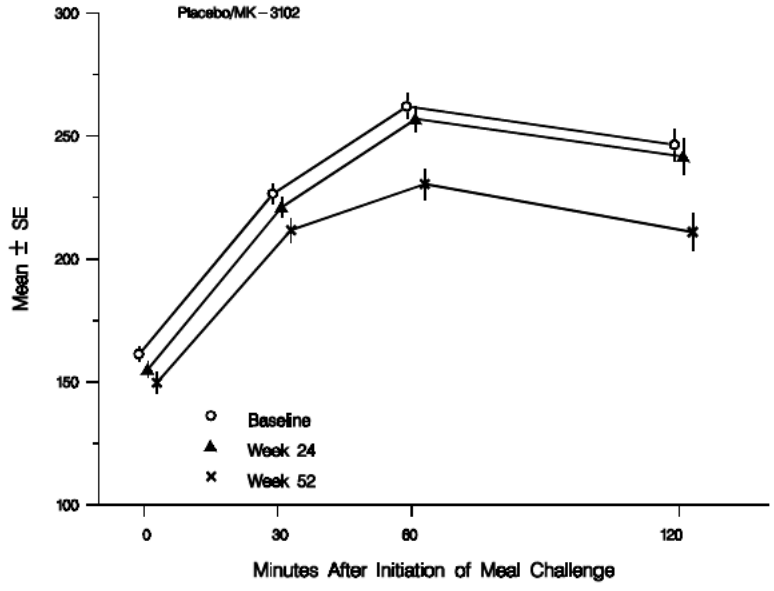
MK/MK 群

図 2.7.3: 10　食後 2 時間血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（平均±標準誤差）（FAS）（P020、長期投与時）

Confidential



S/MK 群



P/MK 群

図 2.7.3: 10　食後 2 時間血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（平均±標準誤差）（FAS）（P020、長期投与時）（続き）

Confidential

2.7.3.5.3　空腹時血糖値

P020試験及び P015試験の治療期52週時の空腹時血糖値の経時推移をそれぞれ[図2.7.3: 11]及び[図2.7.3: 12]に示す。空腹時血糖値変化量の概要は[表2.7.3: 25]に示し、試験別のデータは[付録2.7.3: 48]及び[付録2.7.3: 50]に示す。

国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験（P020、長期投与時）

MK/MK 群では、治療期52週時の空腹時血糖値の変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）］は-8.43 mg/dL（-12.37, -4.49）であり、名目上有意な低下を示した。MK/MK 群の治療期52週時の空腹時血糖値の変化量は治療期24週時に比べて小さかった。S/MK 群及び P/MK 群でも、治療期52週時の空腹時血糖値の変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、それぞれ-9.51 mg/dL（-13.45, -5.57）及び-11.01 mg/dL（-16.43, -5.58）であり、名目上有意な低下を示した[表2.7.3: 25] [図2.7.3: 11]。

国内第Ⅲ相経口糖尿病治療薬への追加投与試験（P015、長期投与時）

基礎治療薬別に空腹時血糖値の変化量の治療期52週までの経時推移を[図2.7.3: 12]に示し、治療期52週時の空腹時血糖値の変化量の概要を[表2.7.3: 25]に示す。

1)　スルホニルウレア剤への追加投与

治療期52週時の MK/MK 群の空腹時血糖値の変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）］は-8.26 mg/dL（-14.08, -2.44）であり、P/MK 群では-19.70 mg/dL（-27.53, -11.87）であった。

2)　速効型インスリン分泌促進剤への追加投与

治療期52週時の MK/MK 群の空腹時血糖値の変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）］は-14.74 mg/dL（-24.09, -5.40）であり、P/MK 群では-4.76 mg/dL（-21.09, 11.56）であった。

3)　ビグアナイド系薬剤への追加投与

治療期52週時の MK/MK 群の空腹時血糖値の変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）］は-16.62 mg/dL（-23.55, -9.70）であり、P/MK 群では-23.36 mg/dL（-36.66, -10.06）であった。

4)　チアゾリジン系薬剤への追加投与

治療期52週時の MK/MK 群の空腹時血糖値の変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）］は-17.20 mg/dL（-23.61, -10.80）であり、P/MK 群では-9.67 mg/dL (-19.69, 0.35)であった。

5)　α-グルコシダーゼ阻害剤への追加投与

治療期52週時の MK/MK 群の空腹時血糖値の変化量［最小二乗平均（95%信頼区間）］は-9.29 mg/dL (-15.14, -3.44)であり、P/MK 群では-22.26 mg/dL（-30.48, -14.03）であった。

MK/MK 群では、いずれの基礎治療薬への追加投与でも、治療期52週時の空腹時血糖値は、ベ

C Confidential

ースラインから名目上有意に低下した。P/MK 群の空腹時血糖値は、いずれの基礎治療薬への追加投与でも、治療期52週時（切り替え後28週時）の空腹時血糖値はベースラインより名目上有意（スルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤及びα-グルコシダーゼ阻害剤）又は数値上（速効型インスリン分泌促進剤及びチアゾリジン系薬剤）低かった。

C Confidential

表 2.7.3: 25　治療期 52 週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P020、長期投与時）（P015、長期投与時）

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)†
P020-EX (52 weeks)		
Placebo/MK-3102 25 mg	82	-11.01 (-16.43, -5.58)
Sitagliptin 50 mg/MK-3102 25 mg	164	-9.51 (-13.45, -5.57)
MK-3102 25 mg/MK-3102 25 mg	166	-8.43 (-12.37, -4.49)
P015-EX (52 weeks)		
Placebo (Sulfonylureas)	63	-19.70 (-27.53, -11.87)
MK-3102 25 mg (Sulfonylureas)	126	-8.26 (-14.08, -2.44)
Placebo (Glinides)	34	-4.76 (-21.09, 11.56)
MK-3102 25 mg (Glinides)	65	-14.74 (-24.09, -5.40)
Placebo (Biguanides)	33	-23.36 (-36.66, -10.06)
MK-3102 25 mg (Biguanides)	66	-16.62 (-23.55, -9.70)
Placebo (Thiazolidinediones)	34	-9.67 (-19.69, 0.35)
MK-3102 25 mg (Thiazolidinediones)	65	-17.20 (-23.61, -10.80)
Placebo (α-Glucosidase Inhibitors)	32	-22.26 (-30.48, -14.03)
MK-3102 25 mg (α-Glucosidase Inhibitors)	67	-9.29 (-15.14, -3.44)

N = number of patients in the FAS population.
LS Mean = Least Square Mean
†Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

[付録2.7.3: 48]及び[付録2.7.3: 50]より作表

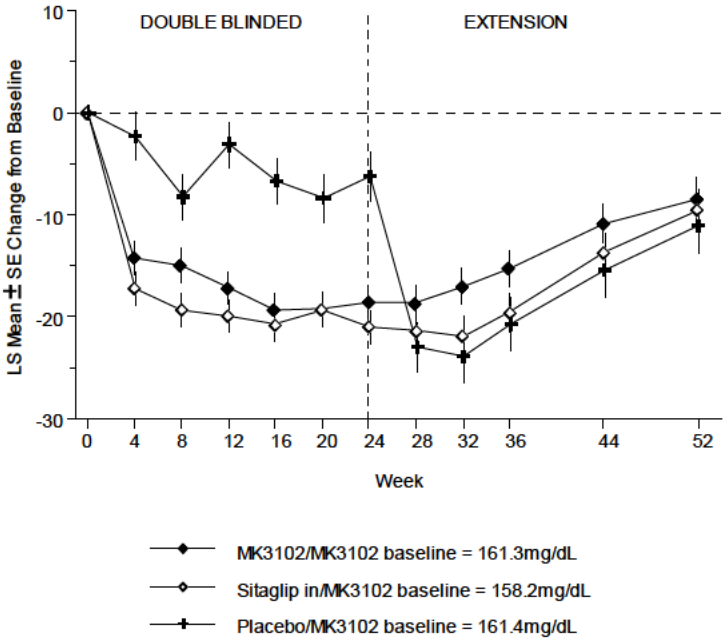
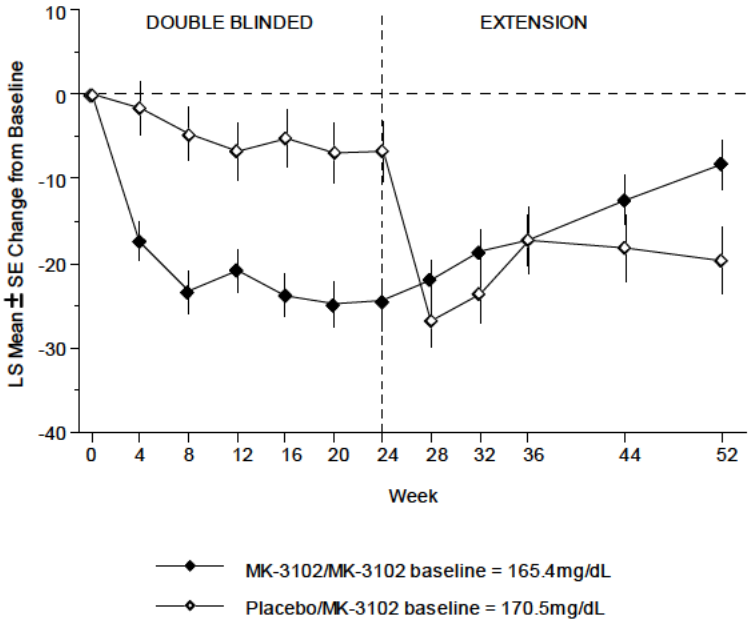
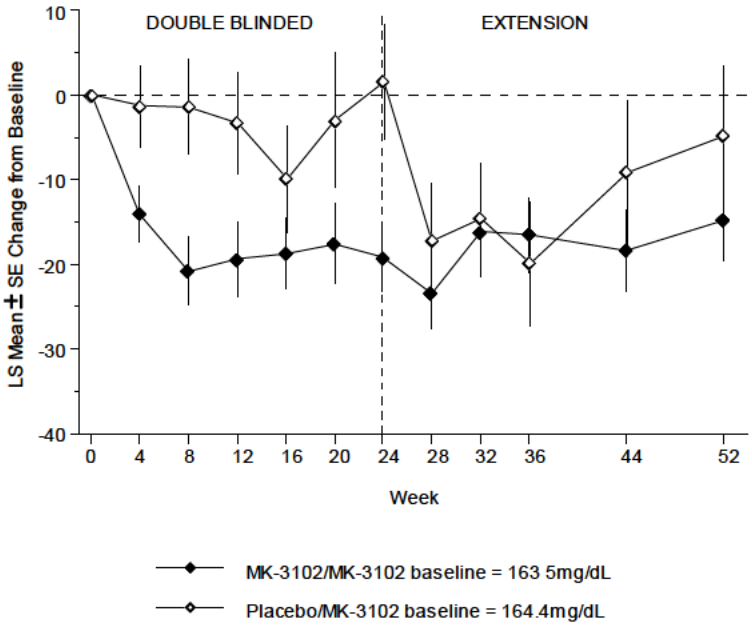


図 2.7.3: 11　空腹時血糖値の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P020、長期投与時）

Confidential



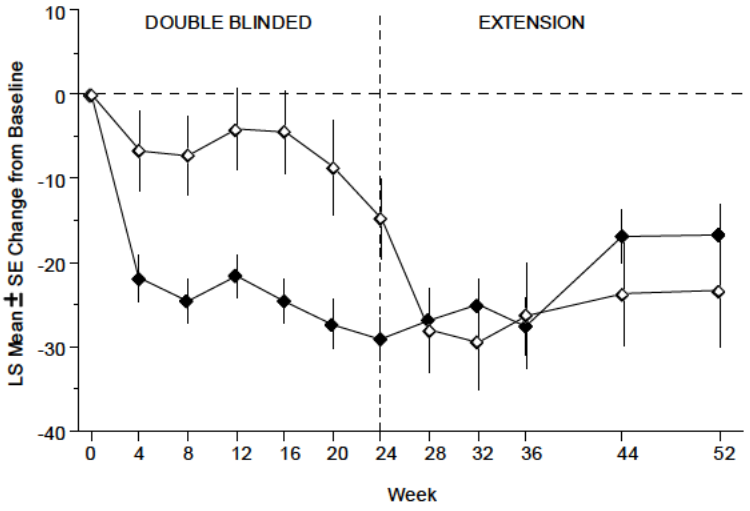
スルホニルウレア剤への追加投与



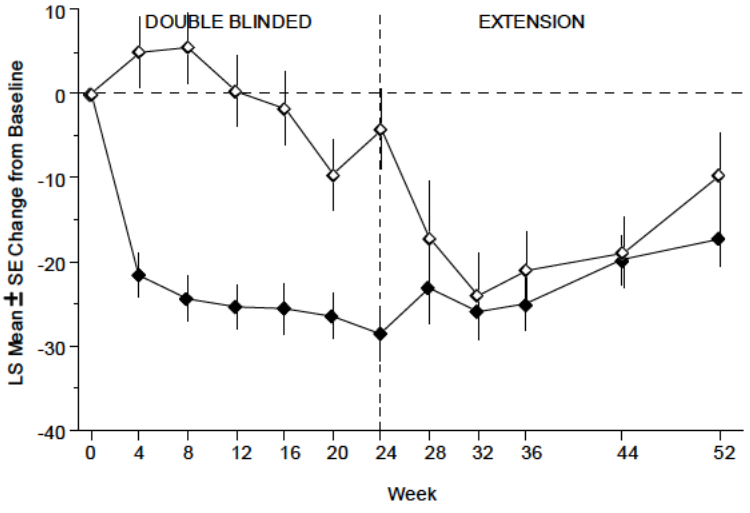
速効型インスリン分泌促進剤への追加投与

図 2.7.3: 12　空腹時血糖値の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）
（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P015、長期投与時）

Confidential



ビグアナイド系薬剤への追加投与



チアゾリジン系薬剤への追加投与

図 2.7.3: 12　空腹時血糖値の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P015、長期投与時）（続き）

Confidential

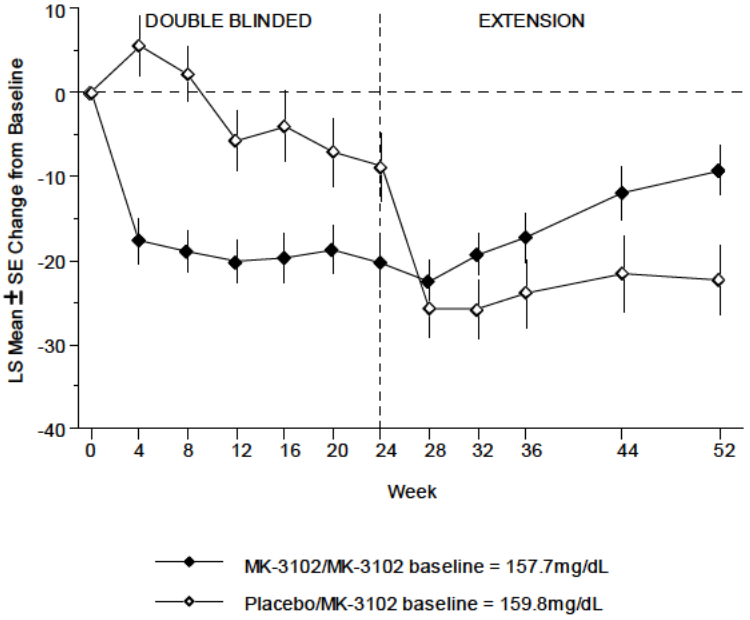


図 2.7.3: 12　空腹時血糖値の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）
（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P015、長期投与時）（続き）

2.7.3.5.4　HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率

P020試験及びP015試験の治療期52週時のHbA1c値7.0%未満及び6.5%未満の達成率の概要を[表2.7.3: 26]及び[表2.7.3: 27]に示し、データの詳細を[付録2.7.3: 49]及び[付録2.7.3: 51]に示す。

国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験（P020、長期投与時）

治療期52週時にHbA1c値7.0%未満を達成した被験者は、MK/MK群、S/MK群及びP/MK群でそれぞれ34.9%、25.0%及び31.7%であった。また、治療期52週時にHbA1c値6.5%未満を達成した被験者は、MK/MK群、S/MK群及びP/MK群でそれぞれ7.2%、7.3%及び8.5%であった。MK-3102群で治療期24週時にHbA1c値7.0%未満を達成した被験者は46.99%、6.5%未満を達成した被験者は10.24%であった[2.7.3.3.2.1.4項]ことから、治療期52週時までHbA1c値の低下が持続していることを裏付けるものであった。

国内第Ⅲ相経口糖尿病治療薬への追加投与試験（P015、長期投与時）

1)　スルホニルウレア剤への追加投与

治療期52週時にHbA1c値7.0%未満を達成した被験者はMK/MK群及びP/MK群で、それぞれ23.02%及び23.81%であった。また、治療期52週時にHbA1c値6.5%未満を達成した被験者はMK/MK群及びP/MK群で、それぞれ5.56%及び3.17%であった。

Confidential

2)　速効型インスリン分泌促進剤への追加投与

治療期52週時に HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者は MK/MK 群及び P/MK 群で、それぞれ27.69%及び35.29%であった。また、治療期52週時に HbA1c 値6.5%未満を達成した被験者はMK/MK 群及び P/MK 群で、それぞれ4.62%及び5.88%であった。

3)　ビグアナイド系薬剤への追加投与

治療期52週時に HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者は MK/MK 群及び P/MK 群で、それぞれ34.85%及び24.24%であった。また、治療期52週時に HbA1c 値6.5%未満を達成した被験者はMK/MK 群及び P/MK 群で、それぞれ12.12%及び6.06%であった。

4)　チアゾリジン系薬剤への追加投与

治療期52週時に HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者は MK/MK 群及び P/MK 群で、それぞれ33.85%及び32.35%であった。また、治療期52週時に HbA1c 値6.5%未満を達成した被験者はMK/MK 群及び P/MK 群で、それぞれ12.31%及び5.88%であった。

5)　α-グルコシダーゼ阻害剤への追加投与

治療期52週時に HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者は MK/MK 群及び P/MK 群で、それぞれ41.79%及び46.88%であった。また、治療期52週時に HbA1c 値6.5%未満を達成した被験者はMK/MK 群及び P/MK 群で、それぞれ8.96%及び6.25%であった。

治療期24週時に、HbA1c 値7.0%未満を達成した被験者は33.33%～59.09%、6.5%未満を達成した被験者は3.08%～16.67%であり[2.7.3.3.2.2.3 項]、治療期52週時では数値的にはそれぞれやや減少したものの、HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満を達成した被験者の割合は、治療期52週時までHbA1c 値の低下が持続していることを裏付けるものであった。

C Confidential

表 2.7.3: 26　　治療期 52 週時の HbA1c 値の達成率（%）（7.0%未満となった被験者の割合）（FAS/Multiple Imputation）（P020、長期投与時）（P015、長期投与時）

Treatment	N	n (%)
P020-EX (52 weeks)		
Placebo/MK-3102 25 mg	82	26 (31.7)
Sitagliptin 50 mg/MK-3102 25 mg	164	41 (25.0)
MK-3102 25 mg/MK-3102 25 mg	166	58 (34.9)
P015-EX (52 weeks)		
Placebo (Sulfonylureas)	63	15 (23.81)
MK-3102 25 mg (Sulfonylureas)	126	29 (23.02)
Placebo (Glinides)	34	12 (35.29)
MK-3102 25 mg (Glinides)	65	18 (27.69)
Placebo (Biguanides)	33	8 (24.24)
MK-3102 25 mg (Biguanides)	66	23 (34.85)
Placebo (Thiazolidinediones)	34	11 (32.35)
MK-3102 25 mg (Thiazolidinediones)	65	22 (33.85)
Placebo (α-Glucosidase Inhibitors)	32	15 (46.88)
MK-3102 25 mg (α-Glucosidase Inhibitors)	67	28 (41.79)
N = Number of subjects in each treatment group. n = Number of observed responders in each treatment group.		

[付録2.7.3: 49]及び[付録2.7.3: 51]より作表

表 2.7.3: 27　　治療期 52 週時の HbA1c 値の達成率（%）（6.5%未満となった被験者の割合）（FAS/Multiple Imputation）（P020、長期投与時）（P015、長期投与時）

Treatment	N	n (%)
P020-EX (52 weeks)		
Placebo/MK-3102 25 mg	82	7 (8.5)
Sitagliptin 50 mg/MK-3102 25 mg	164	12 (7.3)
MK-3102 25 mg/MK-3102 25 mg	166	12 (7.2)
P015-EX (52 weeks)		
Placebo (Sulfonylureas)	63	2 (3.17)
MK-3102 25 mg (Sulfonylureas)	126	7 (5.56)
Placebo (Glinides)	34	2 (5.88)
MK-3102 25 mg (Glinides)	65	3 (4.62)
Placebo (Biguanides)	33	2 (6.06)
MK-3102 25 mg (Biguanides)	66	8 (12.12)
Placebo (Thiazolidinediones)	34	2 (5.88)
MK-3102 25 mg (Thiazolidinediones)	65	8 (12.31)
Placebo (α-Glucosidase Inhibitors)	32	2 (6.25)
MK-3102 25 mg (α-Glucosidase Inhibitors)	67	6 (8.96)
N = Number of subjects in each treatment group. n = Number of observed responders in each treatment group.		

[付録2.7.3: 49]及び[付録2.7.3: 51]より作表

C Confidential

2.7.3.5.5　効果の持続のまとめ

P020試験では、MK-3102を投与された被験者で臨床的に意味がある HbA1c 値のベースラインからの低下が52週間にわたって持続し、治療期52週時では名目上有意であった。P015試験では、いずれの基礎治療薬と併用した場合においても、臨床的に意味がある HbA1c 値のベースラインからの低下が52週間にわたって持続し、治療期52週時では名目上有意であった[2.7.3.5.1 項]。

P020試験では、食後2時間血糖値のベースラインからの低下が52週間にわたって持続し、治療期52週時では名目上有意であった[2.7.3.5.2 項]。

P020試験では、空腹時血糖値のベースラインからの低下が52週間にわたって持続し、治療期52週時では名目上有意であった。P015試験では、いずれの基礎治療薬を服用した場合においても、空腹時血糖値のベースラインからの低下が52週間にわたって持続し、治療期52週時では名目上有意であった。[2.7.3.5.3 項]。

P020試験では、治療期52週時に HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満を達成した MK/MK 群の被験者の割合（%）は、治療期24週時に HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満を達成した MK-3102 25 mg 群の被験者の割合（%）と同程度であった[2.7.3.3.2.1.4 項] [2.7.3.5.4 項]。同様に P015試験でも、治療期52週時に HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満を達成した MK/MK 群の被験者の割合（%）は、基礎治療薬の種類にかかわらず、治療期24週時に HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満を達成した MK-3102 25 mg 群の被験者の割合（%）と同程度であった[2.7.3.3.2.2.3 項] [2.7.3.5.4 項]。治療期52週時に HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満を達成した被験者の割合は、MK-3102による HbA1c 値の持続的な低下を裏付けるものであった[2.7.3.5.4 項]。

以上より、MK-3102 25 mg 週1回投与により、少なくとも治療期52週時まで、臨床的に意味のある血糖降下作用が持続することが示された。

P020試験と P015試験の両試験で、MK-3102を52週間にわたって服用した被験者では、治療期52週時の HbA1c 値が治療期24週時の値より高かった。同様の時間の経過に伴う血糖コントロールの悪化傾向は、過去の DPP-4阻害剤の臨床試験でも認められている[資料5.4: 34] [資料5.4: 35] [資料5.4: 36] [資料5.4: 37] [資料5.4: 38] [資料5.4: 39]。この解釈として、治療効果が部分的に小さくなっている可能性を完全に否定することは困難であるものの、主に以下のような二重盲検期と非盲検期の血糖コントロール状況に差異を及ぼしうる要因が複合的に寄与したと考えられる。

1）2型糖尿病は一般的に経時的に進展する疾患であり、その要因による血糖コントロール悪化

2)非盲検期の試験効果や来院頻度の減少が食事／運動療法のコンプライアンス低下につながった可能性

3）HbA1c 値の季節的な変動による影響［本邦では冬～春にかけて HbA1c 値が上昇し、夏～秋にかけて減少することが知られているが[資料5.4: 40] [資料5.4: 41] [資料5.4: 42] [資料5.4: 43] [資料5.4: 44]、P020試験及び P015試験では多くの被験者が冬～春に治療期開始となり、治療期52週時の HbA1c 取得時期が冬～春に偏っていた］。

C Confidential

2.7.3.6　有効性のまとめ

単剤療法では、国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）で、食事／運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者に対し、MK-3102 を 0.25、1、3、10 及び 25 mg（又はプラセボ）の範囲で週 1 回 12 週間投与したところ、用量依存的な血糖降下作用が示された。MK-3102 25 mg 週 1 回投与は、検討した他の用量（0.25、1、3 及び 10 mg）の投与に比較して、すべての評価項目（HbA1c 値、食後 2 時間血糖値及び空腹時血糖値）で高い血糖降下作用を示した。日本人を対象とした国内第Ⅲ相プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験（P020）で、MK-3102 25 mg 週 1 回、シタグリプチン 50 mg 1 日 1 回又はプラセボを 24 週間投与したところ、MK-3102 群及びシタグリプチン群は、プラセボ群に対して有意な血糖降下作用（HbA1c 値、食後 2 時間血糖値及び空腹時血糖値）を示した。HbA1c 値 7.0%未満又は 6.5%未満を達成した被験者の割合は、P020 試験、また P006 試験でもプラセボ群に対し名目上有意に高かった。P020 試験では HbA1c 値低下効果において、MK-3102 25 mg 週 1 回投与のシタグリプチン 50 mg 1 日 1 回投与に対する非劣性が示された。さらに、MK-3102 25 mg 週 1 回投与とシタグリプチン 50 mg 1 日 1 回投与の血糖降下作用が同様であることから、MK-3102 25 mg の用量選択の妥当性が裏付けられた。

P015 試験では、食事／運動療法に加え経口糖尿病治療薬（以下、基礎治療薬：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、α-グルコシダーゼ阻害剤）単剤療法で十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者に対し、MK-3102 25 mg を週 1 回 24 週間追加投与したところ、プラセボと比べて有意で臨床的に意味がある HbA1c 値の低下と、名目上有意な空腹時血糖値の低下を示した。MK-3102 25 mg を週 1 回投与して HbA1c 値 7.0%未満又は 6.5%未満を達成した被験者の割合は、プラセボを投与した被験者での割合と比べて名目上有意又は数値的に高かった。

P020 試験の長期投与の評価では、MK-3102 25 mg 週 1 回の単剤療法の二重盲検期を含む合計 52 週間を対象とした。HbA1c 値、食後 2 時間血糖値及び空腹時血糖値は 52 週間にわたってベースライン値より低い値を維持した。さらに、別の単剤療法の延長試験である P006-13 試験の結果[資料 5.3.5.1.2: P006-13]は P020 試験の結果と概して一貫していた。P015 試験の非盲検期では、他の基礎治療薬（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、α-グルコシダーゼ阻害剤）の単剤療法に MK-3102 25 mg を週 1 回追加投与したところ、HbA1c 値及び空腹時血糖値は二重盲検期を含む合計 52 週間にわたって、基礎治療薬の種類にかかわらず、ベースライン値より低い値を維持した。52 週間の治療期間中に血糖コントロールの悪化が認められたが、これは病態の自然な進展、試験効果の減少による食事／運動療法のコンプライアンス低下、HbA1c 値の季節的な変動等を反映している可能性が考えられた。

以上より、食事／運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者に MK-3102 25 mg を週 1 回投与（単剤療法）、及び食事／運動療法に加え他の経口糖尿病治療薬（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、α-グルコシダーゼ阻害剤）の単剤療法で十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者に MK-3102 25 mg を週 1 回追加投与（併用療法）では、P006-00 試験の治療期 12 週時又は P020

C Confidential

試験及び P015 試験の治療期 24 週時（いずれも二重盲検期）に、プラセボと比べて有意かつ臨床的に意味のある血糖降下作用を示した。また、MK-3102 25 mg 週 1 回の 52 週間の長期投与では、単剤療法及び併用療法（他の基礎治療薬への MK-3102 25 mg 週 1 回追加投与）にかかわらず、血糖値がコントロールされた。

C Confidential

2.7.3.7　付録

付録 2.7.3: 1　被験者背景（人口統計学的変数及び他の基準値の特性）（ASR）（P006-00 試験）

	Placebo		MK-3102 0.25 mg		MK-3102 1 mg		MK-3102 3 mg		MK-3102 10 mg		MK-3102 25 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	114		113		115		114		115		114		685	
Gender														
Male	65	(57.0)	65	(57.5)	67	(58.3)	65	(57.0)	56	(48.7)	69	(60.5)	387	(56.5)
Female	49	(43.0)	48	(42.5)	48	(41.7)	49	(43.0)	59	(51.3)	45	(39.5)	298	(43.5)
Age (Years)														
<65	97	(85.1)	99	(87.6)	99	(86.1)	96	(84.2)	95	(82.6)	100	(87.7)	586	(85.5)
>=65	17	(14.9)	14	(12.4)	16	(13.9)	18	(15.8)	20	(17.4)	14	(12.3)	99	(14.5)
Mean	55.9		54.3		55.7		55.3		54.4		55.1		55.1	
SD	8.4		8.9		8.5		8.5		10.0		8.5		8.8	
Median	57.0		54.0		56.0		56.0		57.0		57.0		56.0	
Range	32 to 69		32 to 70		28 to 70		28 to 70		27 to 70		24 to 70		24 to 70	
Race														
American Indian Or Alaska Native	4	(3.5)	8	(7.1)	6	(5.2)	2	(1.8)	9	(7.8)	3	(2.6)	32	(4.7)
Asian	32	(28.1)	33	(29.2)	33	(28.7)	27	(23.7)	30	(26.1)	30	(26.3)	185	(27.0)
Black Or African American	3	(2.6)	5	(4.4)	2	(1.7)	8	(7.0)	3	(2.6)	7	(6.1)	28	(4.1)
Multi-Racial	10	(8.8)	6	(5.3)	4	(3.5)	5	(4.4)	8	(7.0)	12	(10.5)	45	(6.6)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.8)	1	(0.9)	0	(0.0)	5	(0.7)
White	64	(56.1)	60	(53.1)	70	(60.9)	70	(61.4)	64	(55.7)	62	(54.4)	390	(56.9)
Ethnicity														
Hispanic Or Latino	34	(29.8)	30	(26.5)	35	(30.4)	24	(21.1)	31	(27.0)	37	(32.5)	191	(27.9)
Not Hispanic Or Latino	80	(70.2)	83	(73.5)	80	(69.6)	90	(78.9)	84	(73.0)	77	(67.5)	494	(72.1)
Body Weight (kg)														
Patients with data	113		113		115		114		115		114		684	
Mean	82.1		82.0		82.5		84.1		82.3		80.5		82.2	
SD	20.4		18.8		17.7		17.2		16.5		17.5		18.0	
Median	81.1		79.0		79.7		82.1		81.4		80.7		80.8	
Range	40.5 to 153.3		40.0 to 138.3		48.8 to 127.9		50.6 to 139.4		40.6 to 127.0		41.5 to 122.6		40.0 to 153.3	

Confidential

付録 2.7.3: 1　　被験者背景（人口統計学的変数及び他の基準値の特性）（ASR）（P006-00 試験）（続き）

	Placebo		MK-3102 0.25 mg		MK-3102 1 mg		MK-3102 3 mg		MK-3102 10 mg		MK-3102 25 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Body Mass Index (kg/m^2)														
Patients with data	113		112		115		114		115		114		683	
Mean	29.6		29.7		29.9		30.0		30.4		29.2		29.8	
SD	5.3		5.5		5.3		5.1		5.2		5.2		5.3	
Median	29.4		29.4		28.9		29.6		30.2		28.9		29.4	
Range	18.0 to 42.9		18.2 to 41.6		20.9 to 43.6		19.5 to 42.1		19.9 to 42.1		19.8 to 42.1		18.0 to 43.6	
Region														
North America (USA, Canada)	18	(15.8)	22	(19.5)	24	(20.9)	27	(23.7)	23	(20.0)	20	(17.5)	134	(19.6)
Latin America (including Mexico)	21	(18.4)	16	(14.2)	21	(18.3)	13	(11.4)	19	(16.5)	24	(21.1)	114	(16.6)
Europe (including Russia)	29	(25.4)	34	(30.1)	28	(24.3)	38	(33.3)	31	(27.0)	32	(28.1)	192	(28.0)
Asia (excluding Japan)	9	(7.9)	10	(8.8)	9	(7.8)	3	(2.6)	5	(4.3)	7	(6.1)	43	(6.3)
Other (Australia, New Zealand, South Africa)	16	(14.0)	10	(8.8)	11	(9.6)	12	(10.5)	16	(13.9)	10	(8.8)	75	(10.9)
Japan	21	(18.4)	21	(18.6)	22	(19.1)	21	(18.4)	21	(18.3)	21	(18.4)	127	(18.5)

C Confidential

付録 2.7.3: 2　　被験者背景（有効性評価に関わるベースライン値及び糖尿病罹病期間）（ASR）（P006-00 試験）

	Placebo		MK-3102 0.25 mg		MK-3102 1 mg		MK-3102 3 mg		MK-3102 10 mg		MK-3102 25 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	114		113		115		114		115		114		685	
HbA1c(%) Summary														
Patients with data	113		113		115		114		115		113		683	
Mean	8.1		8.1		8.0		7.9		8.0		8.1		8.1	
SD	0.9		0.9		0.9		0.9		0.9		1.0		0.9	
Median	7.9		8.0		7.8		7.7		7.9		7.9		7.9	
Range	6.6 to 10.4		6.0 to 11.3		6.0 to 10.4		6.7 to 11.7		6.4 to 10.7		6.4 to 11.0		6.0 to 11.7	
Classificationof A1C (%) by Levels														
<8%	59	(51.8)	50	(44.2)	68	(59.1)	68	(59.6)	59	(51.3)	57	(50.0)	361	(52.7)
>=8% and <9%	36	(31.6)	40	(35.4)	31	(27.0)	35	(30.7)	36	(31.3)	34	(29.8)	212	(30.9)
>=9%	18	(15.8)	23	(20.4)	16	(13.9)	11	(9.6)	20	(17.4)	22	(19.3)	110	(16.1)
Unknown	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(0.3)
2-hour PMG (mg/dL)														
Patients with data	110		111		113		113		112		111		670	
Mean	241.4		229.4		229.3		234.7		231.6		245.3		235.2	
SD	72.2		63.7		64.5		81.7		72.3		82.7		73.2	
Median	239.5		232.0		224.0		228.0		228.0		243.0		230.5	
Range	86.0 to 405.0		94.0 to 448.0		100.0 to 411.0		66.0 to 728.0		101.0 to 474.0		97.0 to 513.0		66.0 to 728.0	
FPG (mg/dL)														
Patients with data	113		113		115		114		115		114		684	
Mean	171.9		170.3		169.4		169.0		166.8		173.9		170.2	
SD	42.8		45.3		42.4		42.6		37.6		47.6		43.0	
Median	163.0		161.0		162.0		160.5		162.0		160.0		161.5	
Range	97.0 to 295.0		97.0 to 312.0		106.0 to 334.0		101.0 to 392.0		96.0 to 357.0		97.0 to 310.0		96.0 to 392.0	
Duration of Type 2 Diabetes Mellitus (years)														
Patients with data	114		113		115		114		115		114		685	
Mean	5.8		4.8		5.3		5.4		5.1		5.9		5.4	
SD	4.6		4.2		4.3		3.9		4.6		5.2		4.5	
Median	4.0		3.0		5.0		4.0		4.0		4.0		4.0	
Range	1.0 to 19.0		1.0 to 23.0		1.0 to 32.0		1.0 to 18.0		1.0 to 27.0		1.0 to 31.0		1.0 to 32.0	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status														
Yes	58	(50.9)	59	(52.2)	59	(51.3)	59	(51.8)	59	(51.3)	59	(51.8)	353	(51.5)
No	56	(49.1)	54	(47.8)	56	(48.7)	55	(48.2)	56	(48.7)	55	(48.2)	332	(48.5)

C Confidential

付録 2.7.3: 3　　被験者背景（人口統計学的変数及び他の基準値の特性）（ASR）（P020 試験）

	MK-3102 25 mg		Sitagliptin 50 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	166		165		83		414	
Gender								
Male	104	(62.7)	115	(69.7)	57	(68.7)	276	(66.7)
Female	62	(37.3)	50	(30.3)	26	(31.3)	138	(33.3)
Age (Years)								
Subjects with data	166		165		83		414	
Mean	60		60		61		60	
SD	11		9		9		10	
Median	63		61		62		62	
Range	28 to 85		37 to 80		35 to 78		28 to 85	
Age Category 1								
< 65	107	(64.5)	102	(61.8)	50	(60.2)	259	(62.6)
≥ 65	59	(35.5)	63	(38.2)	33	(39.8)	155	(37.4)
Age Category 2								
< 45	14	(8.4)	13	(7.9)	5	(6.0)	32	(7.7)
≥ 45	152	(91.6)	152	(92.1)	78	(94.0)	382	(92.3)
Body Weight (kg)								
Subjects with data	166		161		80		407	
Mean	67		69		64		67	
SD	13		14		12		13	
Median	66		67		64		66	
Range	36 to 102		39 to 110		39 to 93		36 to 110	
Body Mass Index (kg/m²)								
Subjects with data	166		161		80		407	
Mean	25.2		25.4		24.3		25.1	
SD	3.7		4.2		3.3		3.9	
Median	25.1		24.8		24.3		24.7	
Range	18.1 to 37.2		18.1 to 40.3		18.5 to 38.3		18.1 to 40.3	
Body Mass Index Category								
< 25	80	(48.2)	84	(50.9)	47	(56.6)	211	(51.0)
≥ 25	86	(51.8)	77	(46.7)	33	(39.8)	196	(47.3)
Missing	0	(0.0)	4	(2.4)	3	(3.6)	7	(1.7)

Confidential

付録 2.7.3: 4　　被験者背景（有効性評価に関わるベースライン値及び糖尿病罹病期間）（ASR）（P020 試験）

	MK-3102 25 mg		Sitagliptin 50 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	166		165		83		414	
HbA1c (%)								
Subjects with data	166		164		83		413	
Mean	7.9		8.0		8.1		8.0	
SD	0.7		0.8		0.7		0.7	
Median	7.7		7.8		7.9		7.8	
Range	6.9 to 9.9		6.7 to 9.9		6.9 to 10.0		6.7 to 10.0	
HbA1c Category 1								
< 8%	103	(62.0)	93	(56.4)	42	(50.6)	238	(57.5)
≥ 8%	63	(38.0)	71	(43.0)	41	(49.4)	175	(42.3)
Missing	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)
HbA1c Category 2								
< 7%	3	(1.8)	5	(3.0)	1	(1.2)	9	(2.2)
≥ 7% and < 8%	100	(60.2)	88	(53.3)	41	(49.4)	229	(55.3)
≥ 8%	63	(38.0)	71	(43.0)	41	(49.4)	175	(42.3)
Missing	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)
2-hour PMG (mg/dL)								
Subjects with data	166		164		83		413	
Mean	242.0		240.8		246.6		242.4	
SD	63.3		66.1		58.9		63.5	
Median	234.0		236.0		247.0		237.0	
Range	118.0 to 422.0		129.0 to 399.0		112.0 to 379.0		112.0 to 422.0	

C Confidential

付録 2.7.3: 4　　被験者背景（有効性評価に関わるベースライン値及び糖尿病罹病期間）（ASR）（P020 試験）（続き）

	MK-3102 25 mg		Sitagliptin 50 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
FPG (mg/dL)								
Subjects with data	166		164		83		413	
Mean	161.3		158.2		161.6		160.1	
SD	30.4		31.4		28.5		30.4	
Median	154.0		149.5		159.0		154.0	
Range	112.0 to 259.0		105.0 to 254.0		111.0 to 242.0		105.0 to 259.0	
Duration of Type 2 Diabetes Mellitus (Years)								
Subjects with data	166		165		83		414	
Mean	7.4		7.4		8.6		7.6	
SD	5.5		5.3		5.1		5.3	
Median	7.0		6.0		8.0		7.0	
Range	1.0 to 30.0		1.0 to 31.0		1.0 to 25.0		1.0 to 31.0	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status								
Yes	65	(39.2)	61	(37.0)	32	(38.6)	158	(38.2)
No	101	(60.8)	104	(63.0)	51	(61.4)	256	(61.8)

Confidential

付録 2.7.3: 5　　被験者背景（人口統計学的変数及び他の基準値の特性）（基礎治療薬、スルホニルウレア剤）（ASR）（P015 試験）

	MK-3102 25 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	126		63		189	
Gender						
Male	91	(72.2)	45	(71.4)	136	(72.0)
Female	35	(27.8)	18	(28.6)	53	(28.0)
Age (Years)						
Subjects with data	126		63		189	
Mean	63		63		63	
SD	9		11		10	
Median	65		65		65	
Range	36 to 83		34 to 83		34 to 83	
Age Category 1						
< 65	63	(50.0)	31	(49.2)	94	(49.7)
≥ 65	63	(50.0)	32	(50.8)	95	(50.3)
Age Category 2						
< 45	6	(4.8)	5	(7.9)	11	(5.8)
≥ 45	120	(95.2)	58	(92.1)	178	(94.2)
Body Weight (kg)						
Subjects with data	126		63		189	
Mean	65		67		66	
SD	11		14		12	
Median	64		65		64	
Range	44 to 101		44 to 122		44 to 122	
Body Mass Index (kg/m²)						
Subjects with data	126		63		189	
Mean	24.5		24.8		24.6	
SD	3.4		3.5		3.4	
Median	24.0		24.5		24.0	
Range	18.4 to 36.8		17.9 to 36.7		17.9 to 36.8	
Body Mass Index Category						
< 25	83	(65.9)	37	(58.7)	120	(63.5)
≥ 25	43	(34.1)	26	(41.3)	69	(36.5)

C Confidential

付録 2.7.3: 6　　被験者背景（人口統計学的変数及び他の基準値の特性）
（基礎治療薬、速効型インスリン分泌促進剤）（ASR）（P015 試験）

	MK-3102 25 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	65		34		99	
Gender						
Male	46	(70.8)	27	(79.4)	73	(73.7)
Female	19	(29.2)	7	(20.6)	26	(26.3)
Age (Years)						
Subjects with data	65		34		99	
Mean	59		61		60	
SD	11		10		11	
Median	60		61		60	
Range	30 to 85		42 to 78		30 to 85	
Age Category 1						
< 65	46	(70.8)	24	(70.6)	70	(70.7)
≥ 65	19	(29.2)	10	(29.4)	29	(29.3)
Age Category 2						
< 45	7	(10.8)	3	(8.8)	10	(10.1)
≥ 45	58	(89.2)	31	(91.2)	89	(89.9)
Body Weight (kg)						
Subjects with data	65		34		99	
Mean	68		69		68	
SD	13		14		14	
Median	66		67		66	
Range	47 to 106		43 to 110		43 to 110	
Body Mass Index (kg/m²)						
Subjects with data	65		34		99	
Mean	25.1		25.3		25.2	
SD	4.3		4.1		4.2	
Median	24.5		24.7		24.6	
Range	18.5 to 39.4		17.7 to 36.9		17.7 to 39.4	
Body Mass Index Category						
< 25	37	(56.9)	19	(55.9)	56	(56.6)
≥ 25	28	(43.1)	15	(44.1)	43	(43.4)

C Confidential

付録 2.7.3: 7　　被験者背景（人口統計学的変数及び他の基準値の特性）（基礎治療薬、ビグアナイド系薬剤）（ASR）（P015 試験）

	MK-3102 25 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	66		33		99	
Gender						
Male	46	(69.7)	23	(69.7)	69	(69.7)
Female	20	(30.3)	10	(30.3)	30	(30.3)
Age (Years)						
Subjects with data	66		33		99	
Mean	59		57		58	
SD	9		9		9	
Median	61		58		59	
Range	31 to 74		39 to 75		31 to 75	
Age Category 1						
< 65	47	(71.2)	28	(84.8)	75	(75.8)
≥ 65	19	(28.8)	5	(15.2)	24	(24.2)
Age Category 2						
< 45	6	(9.1)	3	(9.1)	9	(9.1)
≥ 45	60	(90.9)	30	(90.9)	90	(90.9)
Body Weight (kg)						
Subjects with data	66		33		99	
Mean	69		70		70	
SD	14		12		14	
Median	67		66		67	
Range	45 to 110		52 to 101		45 to 110	
Body Mass Index (kg/m²)						
Subjects with data	66		33		99	
Mean	25.6		25.9		25.7	
SD	4.4		3.6		4.1	
Median	24.8		25.5		25.3	
Range	17.1 to 38.8		19.3 to 33.8		17.1 to 38.8	
Body Mass Index Category						
< 25	33	(50.0)	12	(36.4)	45	(45.5)
≥ 25	33	(50.0)	21	(63.6)	54	(54.5)

C Confidential

付録 2.7.3: 8　　被験者背景（人口統計学的変数及び他の基準値の特性）（基礎治療薬、チアゾリジン系薬剤）（ASR）（P015 試験）

	MK-3102 25 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	65		34		99	
Gender						
Male	42	(64.6)	27	(79.4)	69	(69.7)
Female	23	(35.4)	7	(20.6)	30	(30.3)
Age (Years)						
Subjects with data	65		34		99	
Mean	61		61		61	
SD	10		9		10	
Median	61		63		62	
Range	27 to 76		43 to 78		27 to 78	
Age Category 1						
< 65	38	(58.5)	20	(58.8)	58	(58.6)
≥ 65	27	(41.5)	14	(41.2)	41	(41.4)
Age Category 2						
< 45	3	(4.6)	2	(5.9)	5	(5.1)
≥ 45	62	(95.4)	32	(94.1)	94	(94.9)
Body Weight (kg)						
Subjects with data	65		34		99	
Mean	72		71		72	
SD	14		13		13	
Median	71		69		71	
Range	40 to 101		54 to 105		40 to 105	
Body Mass Index (kg/m²)						
Subjects with data	65		34		99	
Mean	27.0		27.0		27.0	
SD	4.2		4.9		4.4	
Median	27.0		26.0		26.4	
Range	18.1 to 39.1		19.7 to 41.4		18.1 to 41.4	
Body Mass Index Category						
< 25	21	(32.3)	11	(32.4)	32	(32.3)
≥ 25	44	(67.7)	23	(67.6)	67	(67.7)

C Confidential

付録 2.7.3: 9　被験者背景（人口統計学的変数及び他の基準値の特性）（基礎治療薬、α-グルコシダーゼ阻害剤）（ASR）（P015 試験）

	MK-3102 25 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	67		32		99	
Gender						
Male	46	(68.7)	23	(71.9)	69	(69.7)
Female	21	(31.3)	9	(28.1)	30	(30.3)
Age (Years)						
Subjects with data	67		32		99	
Mean	61		61		61	
SD	11		11		11	
Median	62		64		63	
Range	38 to 81		41 to 82		38 to 82	
Age Category 1						
< 65	41	(61.2)	18	(56.3)	59	(59.6)
≥ 65	26	(38.8)	14	(43.8)	40	(40.4)
Age Category 2						
< 45	7	(10.4)	4	(12.5)	11	(11.1)
≥ 45	60	(89.6)	28	(87.5)	88	(88.9)
Body Weight (kg)						
Subjects with data	67		32		99	
Mean	68		65		67	
SD	13		11		12	
Median	67		64		67	
Range	39 to 105		45 to 90		39 to 105	
Body Mass Index (kg/m²)						
Subjects with data	67		32		99	
Mean	25.3		24.4		25.0	
SD	4.0		3.7		3.9	
Median	24.6		24.3		24.5	
Range	18.3 to 38.4		18.0 to 32.8		18.0 to 38.4	
Body Mass Index Category						
< 25	37	(55.2)	18	(56.3)	55	(55.6)
≥ 25	30	(44.8)	14	(43.8)	44	(44.4)

C Confidential

付録 2.7.3: 10　被験者背景（有効性評価に関わるベースライン値及び糖尿病罹病期間）（基礎治療薬、スルホニルウレア剤）（ASR）（P015 試験）

	MK-3102 25 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	126		63		189	
HbA1c (%)						
Subjects with data	126		63		189	
Mean	8.1		8.1		8.1	
SD	0.7		0.6		0.7	
Median	8.0		8.1		8.0	
Range	6.9 to 10.0		7.1 to 9.6		6.9 to 10.0	
HbA1c Category 1						
< 8%	58	(46.0)	25	(39.7)	83	(43.9)
≥ 8%	68	(54.0)	38	(60.3)	106	(56.1)
HbA1c Category 2						
< 7%	3	(2.4)	0	(0.0)	3	(1.6)
≥ 7% and < 8%	55	(43.7)	25	(39.7)	80	(42.3)
≥ 8%	68	(54.0)	38	(60.3)	106	(56.1)
FPG (mg/dL)						
Subjects with data	126		63		189	
Mean	165.4		170.5		167.1	
SD	32.0		34.0		32.7	
Median	164.5		169.0		166.0	
Range	102.0 to 274.0		105.0 to 300.0		102.0 to 300.0	
Duration of Type 2 Diabetes Mellitus (Years)						
Subjects with data	126		63		189	
Mean	10.7		11.5		11.0	
SD	5.6		6.3		5.9	
Median	10.0		10.0		10.0	
Range	2.0 to 27.0		2.0 to 29.0		2.0 to 29.0	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status						
Yes	43	(34.1)	21	(33.3)	64	(33.9)
No	83	(65.9)	42	(66.7)	125	(66.1)

C Confidential

付録 2.7.3: 11　被験者背景（有効性評価に関わるベースライン値及び糖尿病罹病期間）（基礎治療薬、速効型インスリン分泌促進剤）（ASR）（P015 試験）

	MK-3102 25 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	65		34		99	
HbA1c (%)						
Subjects with data	65		34		99	
Mean	8.0		8.0		8.0	
SD	0.6		0.8		0.7	
Median	7.9		7.8		7.9	
Range	6.9 to 10.3		6.7 to 9.8		6.7 to 10.3	
HbA1c Category 1						
< 8%	35	(53.8)	19	(55.9)	54	(54.5)
≥ 8%	30	(46.2)	15	(44.1)	45	(45.5)
HbA1c Category 2						
< 7%	1	(1.5)	1	(2.9)	2	(2.0)
≥ 7% and < 8%	34	(52.3)	18	(52.9)	52	(52.5)
≥ 8%	30	(46.2)	15	(44.1)	45	(45.5)
FPG (mg/dL)						
Subjects with data	65		34		99	
Mean	163.5		164.4		163.8	
SD	29.4		34.7		31.1	
Median	164.0		157.0		161.0	
Range	83.0 to 226.0		93.0 to 230.0		83.0 to 230.0	
Duration of Type 2 Diabetes Mellitus (Years)						
Subjects with data	65		34		99	
Mean	8.5		8.3		8.4	
SD	6.2		5.2		5.9	
Median	6.0		7.5		7.0	
Range	1.0 to 30.0		2.0 to 21.0		1.0 to 30.0	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status						
Yes	9	(13.8)	4	(11.8)	13	(13.1)
No	56	(86.2)	30	(88.2)	86	(86.9)

C Confidential

付録 2.7.3: 12　被験者背景（有効性評価に関わるベースライン値及び糖尿病罹病期間）（基礎治療薬、ビグアナイド系薬剤）（ASR）（P015 試験）

	MK-3102 25 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	66		33		99	
HbA1c (%)						
Subjects with data	66		33		99	
Mean	7.8		8.0		7.9	
SD	0.6		0.6		0.6	
Median	7.8		7.8		7.8	
Range	6.8 to 9.9		6.9 to 10.2		6.8 to 10.2	
HbA1c Category 1						
< 8%	43	(65.2)	21	(63.6)	64	(64.6)
≥ 8%	23	(34.8)	12	(36.4)	35	(35.4)
HbA1c Category 2						
< 7%	4	(6.1)	1	(3.0)	5	(5.1)
≥ 7% and < 8%	39	(59.1)	20	(60.6)	59	(59.6)
≥ 8%	23	(34.8)	12	(36.4)	35	(35.4)
FPG (mg/dL)						
Subjects with data	66		33		99	
Mean	155.8		157.6		156.4	
SD	26.1		20.6		24.3	
Median	153.0		158.0		154.0	
Range	110.0 to 246.0		114.0 to 210.0		110.0 to 246.0	
Duration of Type 2 Diabetes Mellitus (Years)						
Subjects with data	66		33		99	
Mean	8.4		8.9		8.6	
SD	4.8		11.3		7.6	
Median	8.0		7.0		8.0	
Range	2.0 to 19.0		1.0 to 69.0		1.0 to 69.0	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status						
Yes	16	(24.2)	3	(9.1)	19	(19.2)
No	50	(75.8)	30	(90.9)	80	(80.8)

C Confidential

付録 2.7.3: 13　被験者背景（有効性評価に関わるベースライン値及び糖尿病罹病期間）（基礎治療薬、チアゾリジン系薬剤）（ASR）（P015 試験）

	MK-3102 25 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	65		34		99	
HbA1c (%)						
Subjects with data	65		34		99	
Mean	8.2		7.9		8.1	
SD	0.8		0.8		0.8	
Median	8.1		7.8		7.9	
Range	7.0 to 10.0		6.8 to 10.5		6.8 to 10.5	
HbA1c Category 1						
< 8%	30	(46.2)	20	(58.8)	50	(50.5)
≥ 8%	35	(53.8)	14	(41.2)	49	(49.5)
HbA1c Category 2						
< 7%	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(1.0)
≥ 7% and < 8%	30	(46.2)	19	(55.9)	49	(49.5)
≥ 8%	35	(53.8)	14	(41.2)	49	(49.5)
FPG (mg/dL)						
Subjects with data	65		34		99	
Mean	163.4		152.4		159.6	
SD	33.6		24.5		31.1	
Median	155.0		150.0		153.0	
Range	111.0 to 246.0		115.0 to 218.0		111.0 to 246.0	
Duration of Type 2 Diabetes Mellitus (Years)						
Subjects with data	65		34		99	
Mean	9.1		10.3		9.5	
SD	6.4		5.4		6.1	
Median	8.0		10.0		9.0	
Range	1.0 to 41.0		3.0 to 24.0		1.0 to 41.0	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status						
Yes	19	(29.2)	6	(17.6)	25	(25.3)
No	46	(70.8)	28	(82.4)	74	(74.7)

C Confidential

付録 2.7.3: 14　被験者背景（有効性評価に関わるベースライン値及び糖尿病罹病期間）（基礎治療薬、α-グルコシダーゼ阻害剤）（ASR）（P015 試験）

	MK-3102 25 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	67		32		99	
HbA1c (%)						
Subjects with data	67		32		99	
Mean	7.9		7.9		7.9	
SD	0.6		0.8		0.7	
Median	7.8		7.7		7.7	
Range	6.9 to 9.6		7.0 to 10.1		6.9 to 10.1	
HbA1c Category 1						
< 8%	38	(56.7)	19	(59.4)	57	(57.6)
≥ 8%	29	(43.3)	13	(40.6)	42	(42.4)
HbA1c Category 2						
< 7%	2	(3.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
≥ 7% and < 8%	36	(53.7)	19	(59.4)	55	(55.6)
≥ 8%	29	(43.3)	13	(40.6)	42	(42.4)
FPG (mg/dL)						
Subjects with data	67		32		99	
Mean	157.7		159.8		158.4	
SD	24.3		30.7		26.4	
Median	152.0		156.0		155.0	
Range	107.0 to 247.0		113.0 to 232.0		107.0 to 247.0	
Duration of Type 2 Diabetes Mellitus (Years)						
Subjects with data	67		32		99	
Mean	8.4		9.7		8.8	
SD	5.5		5.8		5.6	
Median	7.0		8.0		8.0	
Range	1.0 to 26.0		1.0 to 22.0		1.0 to 26.0	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status						
Yes	19	(28.4)	10	(31.3)	29	(29.3)
No	48	(71.6)	22	(68.8)	70	(70.7)

C Confidential

付録 2.7.3: 15　被験者の内訳（P006-00 試験）

	Placebo		MK-3102 0.25 mg		MK-3102 1 mg		MK-3102 3 mg		MK-3102 10 mg		MK-3102 25 mg		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Not Randomized													880	
Patients in population	114		113		115		114		115		114		685	
Study Disposition														
Completed	105	(92.1)	106	(93.8)	110	(95.7)	107	(93.9)	113	(98.3)	99	(86.8)	640	(93.4)
Discontinued	9	(7.9)	7	(6.2)	5	(4.3)	7	(6.1)	2	(1.7)	15	(13.2)	45	(6.6)
Adverse Event	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	4	(3.5)	7	(1.0)
Alt/Ast	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Excluded Medication	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.1)
Lack Of Efficacy	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Lost To Follow-Up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	3	(2.6)	5	(0.7)
Physician Decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.1)
Protocol Violation	2	(1.8)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	4	(0.6)
Withdrawal By Subject	5	(4.4)	4	(3.5)	5	(4.3)	5	(4.4)	1	(0.9)	5	(4.4)	25	(3.6)
Protocol Milestone														
Continuing Into Next Trial Segment	80	(70.2)	83	(73.5)	91	(79.1)	79	(69.3)	82	(71.3)	70	(61.4)	485	(70.8)
Not Continuing Into Next Trial Segment	25	(21.9)	23	(20.4)	19	(16.5)	28	(24.6)	31	(27.0)	29	(25.4)	155	(22.6)
Unknown	9	(7.9)	7	(6.2)	5	(4.3)	7	(6.1)	2	(1.7)	15	(13.2)	45	(6.6)

Each patient is counted once for Study Disposition, Protocol Milestone based on the latest corresponding disposition record.
Unknown: A disposition record did not exist at the time of reporting.

Confidential

付録 2.7.3: 16　被験者の内訳（ASR）（治療期 24 週時まで）（P020 試験）

	MK-3102 25 mg		Sitagliptin 50 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Not Randomized							117	
Subjects in population	166		165		83		414	
Trial Disposition								
Completed	159	(95.8)	161	(97.6)	80	(96.4)	400	(96.6)
Discontinued	7	(4.2)	4	(2.4)	3	(3.6)	14	(3.4)
Adverse Event	1	(0.6)	4†‡	(2.4)	0	(0.0)	5	(1.2)
Lack Of Efficacy	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	3	(0.7)
Other	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Physician Decision	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Protocol Violation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.2)
Withdrawal By Subject	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	3	(0.7)

Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.
†Includes one subject who discontinued prior administration of study drug for treatment period (but after randomization) due to adverse experience which occurred during placebo run-in period.
‡Includes one subject who discontinued during treatment period due to adverse experience which occurred during placebo run-in period.

付録 2.7.3: 17　被験者の内訳（基礎治療薬別）（ASR）（治療期 24 週時まで）（P015 試験）

スルホニルウレア剤への追加投与

	MK-3102 25 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	126		63		189	
Trial Disposition						
Completed	123	(97.6)	62	(98.4)	185	(97.9)
Discontinued	3	(2.4)	1	(1.6)	4	(2.1)
Lost To Follow-Up	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.5)
Physician Decision	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.5)
Protocol Violation	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.5)
Withdrawal By Subject	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.5)

Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.

速効型インスリン分泌促進剤への追加投与

	MK-3102 25 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	65		34		99	
Trial Disposition						
Completed	62	(95.4)	32	(94.1)	94	(94.9)
Discontinued	3	(4.6)	2	(5.9)	5	(5.1)
Adverse Event	2	(3.1)	1	(2.9)	3	(3.0)
Withdrawal By Subject	1	(1.5)	1	(2.9)	2	(2.0)

Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.

C Confidential

付録 2.7.3: 17　被験者の内訳（基礎治療薬別）（ASR）（治療期 24 週時まで）（P015 試験）（続き）

ビグアナイド系薬剤への追加投与

	MK-3102 25 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	66		33		99	
Trial Disposition						
Completed	65	(98.5)	33	(100.0)	98	(99.0)
Discontinued	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)
Other	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.0)
Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.						

チアゾリジン系薬剤への追加投与

	MK-3102 25 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	65		34		99	
Trial Disposition						
Completed	63	(96.9)	34	(100.0)	97	(98.0)
Discontinued	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(2.0)
Adverse Event	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(2.0)
Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.						

α-グルコシダーゼ阻害剤への追加投与

	MK-3102 25 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	67		32		99	
Trial Disposition						
Completed	67	(100.0)	30	(93.8)	97	(98.0)
Discontinued	0	(0.0)	2	(6.3)	2	(2.0)
Adverse Event	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(1.0)
Withdrawal By Subject	0	(0.0)	1	(3.1)	1	(1.0)
Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.						

Confidential

付録 2.7.3: 18　治療期 12 週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）

Treatment	N	Change from Baseline at Week 12 LS Mean (95% CI)
Placebo	113	0.14 (-0.01, 0.29)
MK-3102 0.25 mg	113	-0.14 (-0.30, 0.01)
MK-3102 1 mg	115	-0.36 (-0.51, -0.20)
MK-3102 3 mg	114	-0.35 (-0.50, -0.19)
MK-3102 10 mg	115	-0.53 (-0.68, -0.38)
MK-3102 25 mg	114	-0.57 (-0.73, -0.42)

Step-down Trend Test Results	
Doses Included in Test	p-Value
Placebo to MK-3102 25 mg	<0.001
Placebo to MK-3102 10 mg	<0.001
Placebo to MK-3102 3 mg	<0.001
Placebo to MK-3102 1 mg	<0.001
Placebo to MK-3102 0.25 mg	0.012

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)
MK-3102 25 mg versus Placebo	-0.71 (-0.93, -0.50)
MK-3102 10 mg versus Placebo	-0.67 (-0.88, -0.45)
MK-3102 3 mg versus Placebo	-0.49 (-0.70, -0.27)
MK-3102 1 mg versus Placebo	-0.50 (-0.71, -0.28)
MK-3102 0.25 mg versus Placebo	-0.28 (-0.50, -0.06)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 0.25 mg	-0.43 (-0.65, -0.21)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 0.25 mg	-0.39 (-0.60, -0.17)
MK-3102 3 mg versus MK-3102 0.25 mg	-0.20 (-0.42, 0.01)
MK-3102 1 mg versus MK-3102 0.25 mg	-0.22 (-0.43, 0.00)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 1 mg	-0.22 (-0.43, -0.00)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 1 mg	-0.17 (-0.38, 0.04)
MK-3102 3 mg versus MK-3102 1 mg	0.01 (-0.20, 0.23)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 3 mg	-0.23 (-0.45, -0.01)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 3 mg	-0.18 (-0.40, 0.03)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 10 mg	-0.05 (-0.26, 0.17)

N = number of patients in the FAS population.
LS Mean = Least Square Mean
Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), geographic region (Japan/ex-Japan), and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

付録 2.7.3: 19　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）（FAS）（P020、二重盲検期）

Treatment	N	Change from Baseline at Week 24 LS Mean (95% CI)†	
MK-3102 25 mg	166	-0.66 (-0.76, -0.57)	
Sitagliptin 50 mg	164	-0.65 (-0.74, -0.55)	
Placebo	82	0.13 (-0.00, 0.27)	
Pairwise Comparison		Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
MK-3102 25 mg versus Placebo		-0.80 (-0.96, -0.63)	<0.001
Sitagliptin 50 mg versus Placebo		-0.78 (-0.94, -0.61)	<0.001
MK-3102 25 mg versus Sitagliptin 50 mg		-0.02 (-0.15, 0.12)	0.792

N = number of subjects in the FAS population for each treatment. LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

C Confidential

付録 2.7.3: 20　治療期 12 週時の食後 2 時間血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）

Treatment	N	Change from Baseline at Week 12 LS Mean (95% CI)
Placebo	111	7.5 (-2.6, 17.7)
MK-3102 0.25 mg	112	-11.3 (-21.5, -1.1)
MK-3102 1 mg	113	-26.0 (-35.8, -16.2)
MK-3102 3 mg	114	-27.5 (-37.3, -17.8)
MK-3102 10 mg	114	-34.0 (-43.7, -24.3)
MK-3102 25 mg	112	-37.3 (-47.6, -27.1)

Step-down Trend Test Results	
Doses Included in Test	p-Value
Placebo to MK-3102 25 mg	<0.001
Placebo to MK-3102 10 mg	<0.001
Placebo to MK-3102 3 mg	<0.001
Placebo to MK-3102 1 mg	<0.001
Placebo to MK-3102 0.25 mg	0.009

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)
MK-3102 25 mg versus Placebo	-44.9 (-59.0, -30.7)
MK-3102 10 mg versus Placebo	-41.6 (-55.3, -27.8)
MK-3102 3 mg versus Placebo	-35.1 (-48.9, -21.3)
MK-3102 1 mg versus Placebo	-33.5 (-47.3, -19.7)
MK-3102 0.25 mg versus Placebo	-18.8 (-32.9, -4.8)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 0.25 mg	-26.1 (-40.2, -11.9)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 0.25 mg	-22.8 (-36.5, -9.0)
MK-3102 3 mg versus MK-3102 0.25 mg	-16.3 (-30.0, -2.5)
MK-3102 1 mg versus MK-3102 0.25 mg	-14.7 (-28.5, -0.9)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 1 mg	-11.3 (-25.2, 2.5)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 1 mg	-8.0 (-21.5, 5.4)
MK-3102 3 mg versus MK-3102 1 mg	-1.5 (-15.0, 11.9)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 3 mg	-9.8 (-23.6, 4.0)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 3 mg	-6.5 (-19.9, 6.9)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 10 mg	-3.3 (-17.1, 10.5)

N = number of patients in the FAS population.
LS Mean = Least Square Mean
Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), geographic region (Japan/ex-Japan), and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

付録 2.7.3: 21　治療期 24 週時の食後 2 時間血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P020、二重盲検期）

Treatment	N	Change from Baseline at Week 24 LS Mean (95% CI)†	
MK-3102 25 mg	166	-42.38 (-49.53, -35.23)	
Sitagliptin 50 mg	164	-45.24 (-52.31, -38.16)	
Placebo	82	-5.48 (-15.13, 4.17)	
Pairwise Comparison		Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
MK-3102 25 mg versus Placebo		-36.89 (-48.46, -25.33)	<0.001
Sitagliptin 50 mg versus Placebo		-39.76 (-51.28, -28.23)	<0.001
MK-3102 25 mg versus Sitagliptin 50 mg		2.86 (-6.67, 12.39)	0.555

N = number of subjects in the FAS population for each treatment. LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

C Confidential

付録 2.7.3: 22　治療期 12 週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）

Treatment	N	Change from Baseline at Week 12 LS Mean (95% CI)
Placebo	113	3.7 (-2.0, 9.4)
MK-3102 0.25 mg	113	1.2 (-4.5, 7.0)
MK-3102 1 mg	115	-15.3 (-20.9, -9.7)
MK-3102 3 mg	114	-10.6 (-16.3, -4.8)
MK-3102 10 mg	115	-9.8 (-15.4, -4.2)
MK-3102 25 mg	114	-17.7 (-23.5, -11.8)

Step-down Trend Test Results	
Doses Included in Test	p-Value
Placebo to MK-3102 25 mg	<0.001
Placebo to MK-3102 10 mg	<0.001
Placebo to MK-3102 3 mg	<0.001
Placebo to MK-3102 1 mg	<0.001
Placebo to MK-3102 0.25 mg	0.539

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)
MK-3102 25 mg versus Placebo	-21.4 (-29.4, -13.4)
MK-3102 10 mg versus Placebo	-13.5 (-21.3, -5.7)
MK-3102 3 mg versus Placebo	-14.3 (-22.2, -6.3)
MK-3102 1 mg versus Placebo	-19.0 (-26.9, -11.2)
MK-3102 0.25 mg versus Placebo	-2.5 (-10.4, 5.5)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 0.25 mg	-18.9 (-26.9, -10.9)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 0.25 mg	-11.0 (-18.8, -3.2)
MK-3102 3 mg versus MK-3102 0.25 mg	-11.8 (-19.7, -3.9)
MK-3102 1 mg versus MK-3102 0.25 mg	-16.5 (-24.4, -8.7)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 1 mg	-2.3 (-10.2, 5.6)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 1 mg	5.5 (-2.2, 13.3)
MK-3102 3 mg versus MK-3102 1 mg	4.8 (-3.1, 12.6)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 3 mg	-7.1 (-15.1, 0.9)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 3 mg	0.8 (-7.0, 8.6)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 10 mg	-7.9 (-15.8, 0.0)

N = number of patients in the FAS population.
LS Mean = Least Square Mean
Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), geographic region (Japan/ex-Japan), and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

付録 2.7.3: 23　治療期 24 週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P020、二重盲検期）

Treatment	N	Change from Baseline at Week 24 LS Mean (95% CI)†	
MK-3102 25 mg	166	-18.52 (-21.81, -15.22)	
Sitagliptin 50 mg	164	-20.75 (-24.10, -17.39)	
Placebo	82	-6.23 (-10.84, -1.63)	
Pairwise Comparison		Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
MK-3102 25 mg versus Placebo		-12.28 (-17.78, -6.78)	<0.001
Sitagliptin 50 mg versus Placebo		-14.51 (-20.04, -8.98)	<0.001
MK-3102 25 mg versus Sitagliptin 50 mg		2.23 (-2.27, 6.73)	0.330

N = number of subjects in the FAS population for each treatment. LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

C Confidential

付録 2.7.3: 24　治療期 12 週時の HbA1c 値の達成率（%）（7.0%未満となった被験者の割合）（FAS with LOCF）（P006-00）

Treatment	N	n (%)
Placebo	110	24 (21.8)
MK-3102 0.25 mg	110	19 (17.3)
MK-3102 1 mg	114	30 (26.3)
MK-3102 3 mg	112	32 (28.6)
MK-3102 10 mg	114	35 (30.7)
MK-3102 25 mg	110	37 (33.6)
Pairwise Comparison	Risk Difference (%) (95% CI)[†]	Relative Risk (95% CI)[†]
MK-3102 25 mg vs. Placebo	12.4 (0.9, 23.9)	1.6 (1.0, 2.4)
MK-3102 10 mg vs. Placebo	9.2 (-2.3, 20.4)	1.4 (0.9, 2.2)
MK-3102 3 mg vs. Placebo	7.4 (-3.8, 18.6)	1.3 (0.9, 2.1)
MK-3102 1 mg vs. Placebo	5.0 (-6.1, 16.0)	1.2 (0.8, 2.0)
MK-3102 0.25 mg vs. Placebo	-3.9 (-14.4, 6.5)	0.8 (0.5, 1.4)
MK-3102 25 mg vs. MK-3102 0.25 mg	16.2 (5.1, 27.3)	1.9 (1.2, 3.1)
MK-3102 10 mg vs. MK-3102 0.25 mg	13.1 (2.1, 24.0)	1.8 (1.1, 2.9)
MK-3102 3 mg vs. MK-3102 0.25 mg	11.3 (0.5, 22.1)	1.7 (1.0, 2.7)
MK-3102 1 mg vs. MK-3102 0.25 mg	8.9 (-1.8, 19.5)	1.5 (0.9, 2.5)
MK-3102 25 mg vs. MK-3102 1 mg	7.3 (-4.4, 19.0)	1.3 (0.9, 1.9)
MK-3102 10 mg vs. MK-3102 1 mg	4.2 (-7.4, 15.8)	1.2 (0.8, 1.7)
MK-3102 3 mg vs. MK-3102 1 mg	2.4 (-9.0, 13.9)	1.1 (0.7, 1.7)
MK-3102 25 mg vs. MK-3102 3 mg	4.9 (-7.0, 16.7)	1.2 (0.8, 1.7)
MK-3102 10 mg vs. MK-3102 3 mg	1.8 (-10.0, 13.5)	1.1 (0.7, 1.6)
MK-3102 25 mg vs. MK-3102 10 mg	3.1 (-8.9, 15.1)	1.1 (0.8, 1.6)

[†] Based on the method of Miettinen and Nurminen stratified by prior AHA therapy status.

付録 2.7.3: 25　治療期 24 週時の HbA1c 値の達成率（%）（7.0%未満となった被験者の割合）(FAS/Multiple Imputation)（P020、二重盲検期）

Treatment Group	N	n (%)	Proportion[†] (95% CI)[‡]
MK-3102 25 mg	166	78 (46.99)	46.99 (39.51, 54.60)
Sitagliptin 50 mg	164	62 (37.80)	37.80 (30.71, 45.47)
Placebo	82	6 (7.32)	7.32 (3.37, 15.14)
Pairwise Comparison	Between-group Rate Difference (%) (95% CI[§])		p-Value[§]
MK-3102 25 mg vs. Placebo	39.75 (29.27, 49.20)		<0.001
Sitagliptin 50 mg vs. Placebo	30.15 (20.19, 39.38)		<0.001

N = Number of subjects in the FAS population for each treatment.

n = Number of observed responders in each treatment group.

[†] Proportion is the percentage of responders in each group. Each of the 10 imputed data sets is summarized to obtain the proportion of responders within each group. The estimated proportions of responders from the 10 imputed data sets are combined using standard multiple imputation techniques to yield an overall estimate of response rate and associated variance for each group.

[‡] The estimated response rates and effective sample sizes are used to obtain the CIs for within-group response rates via the Wilson score method.

[§] CIs and p-value are calculated via the stratified (non-combination prior AHA therapy status) Miettinen & Nurminen method.

C Confidential

付録 2.7.3: 26　治療期 12 週時の HbA1c 値の達成率（%）
（6.5%未満となった被験者の割合）（FAS with LOCF）（P006-00）

Treatment	N	n (%)
Placebo	110	5 (4.5)
MK-3102 0.25 mg	110	6 (5.5)
MK-3102 1 mg	114	10 (8.8)
MK-3102 3 mg	112	7 (6.3)
MK-3102 10 mg	114	11 (9.6)
MK-3102 25 mg	110	15 (13.6)
Pairwise Comparison	Risk Difference (%) (95% CI)[†]	Relative Risk (95% CI)[†]
MK-3102 25 mg vs. Placebo	9.5 (2.3, 18.1)	3.1 (1.3, 8.0)
MK-3102 10 mg vs. Placebo	5.3 (-1.6, 12.9)	2.2 (0.8, 5.8)
MK-3102 3 mg vs. Placebo	2.0 (-4.6, 9.0)	1.5 (0.5, 4.2)
MK-3102 1 mg vs. Placebo	4.5 (-2.3, 11.9)	2.0 (0.8, 5.5)
MK-3102 0.25 mg vs. Placebo	1.2 (-5.3, 8.0)	1.3 (0.4, 3.8)
MK-3102 25 mg vs. MK-3102 0.25 mg	8.1 (0.5, 16.7)	2.5 (1.1, 5.9)
MK-3102 10 mg vs. MK-3102 0.25 mg	4.0 (-3.2, 11.7)	1.7 (0.7, 4.3)
MK-3102 3 mg vs. MK-3102 0.25 mg	0.8 (-6.1, 7.8)	1.1 (0.4, 3.1)
MK-3102 1 mg vs. MK-3102 0.25 mg	3.2 (-3.9, 10.7)	1.6 (0.6, 4.1)
MK-3102 25 mg vs. MK-3102 1 mg	4.9 (-3.3, 13.8)	1.6 (0.8, 3.2)
MK-3102 10 mg vs. MK-3102 1 mg	0.8 (-7.1, 8.8)	1.1 (0.5, 2.4)
MK-3102 3 mg vs. MK-3102 1 mg	-2.4 (-10.0, 4.9)	0.7 (0.3, 1.7)
MK-3102 25 mg vs. MK-3102 3 mg	7.3 (-0.4, 15.9)	2.2 (1.0, 4.9)
MK-3102 10 mg vs. MK-3102 3 mg	3.2 (-4.2, 11.0)	1.5 (0.6, 3.6)
MK-3102 25 mg vs. MK-3102 10 mg	4.1 (-4.2, 13.1)	1.4 (0.7, 2.9)

[†] Based on the method of Miettinen and Nurminen stratified by prior AHA therapy status.

付録 2.7.3: 27　治療期 24 週時の HbA1c 値の達成率（%）
（6.5%未満となった被験者の割合） (FAS/Multiple Imputation)（P020、二重盲検期）

Treatment Group	N	n (%)	Proportion[†] (95% CI)[‡]
MK-3102 25 mg	166	17 (10.24)	10.24 (6.48, 15.82)
Sitagliptin 50 mg	164	14 (8.54)	8.54 (5.14, 13.85)
Placebo	82	1 (1.22)	1.22 (0.21, 6.67)
Pairwise Comparison	Between-group Rate Difference (%) (95% CI[§])		p-Value[§]
MK-3102 25 mg vs. Placebo	9.06 (2.46, 15.21)		0.009
Sitagliptin 50 mg vs. Placebo	7.23 (1.17, 12.94)		0.027

N = Number of subjects in the FAS population for each treatment.

n = Number of observed responders in each treatment group.

[†] Proportion is the percentage of responders in each group. Each of the 10 imputed data sets is summarized to obtain the proportion of responders within each group. The estimated proportions of responders from the 10 imputed data sets are combined using standard multiple imputation techniques to yield an overall estimate of response rate and associated variance for each group.

[‡] The estimated response rates and effective sample sizes are used to obtain the CIs for within-group response rates via the Wilson score method.

[§] CIs and p-value are calculated via the stratified (non-combination prior AHA therapy status) Miettinen & Nurminen method.

C Confidential

付録 2.7.3: 28　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）

スルホニルウレア剤への追加投与

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)†	
MK-3102 25 mg	126	-0.84 (-0.94, -0.73)	
Placebo	63	0.09 (-0.06, 0.24)	
Pairwise Comparison		Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
MK-3102 25 mg versus Placebo		-0.93 (-1.10, -0.75)	<0.001

N = number of Subjects in corresponding basal AHA medication in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a cLDA model with terms for treatment, basal AHA medication (sulfonylureas /glinides /biguanides /thiazolidinediones /α-glucosidase inhibitors), prior AHA therapy status except for basal medication (yes/no), time, and the interaction of time by treatment, time by basal AHA medication, time by prior AHA therapy status except for basal medication, basal AHA medication by time by treatment, basal AHA medication by time by prior AHA therapy status except for basal medication and basal AHA medication by time by treatment by prior AHA therapy status except for basal medication with the restriction of a common baseline mean between two treatment groups.

速効型インスリン分泌促進剤への追加投与

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)†	
MK-3102 25 mg	65	-0.68 (-0.89, -0.48)	
Placebo	34	0.30 (-0.04, 0.64)	
Pairwise Comparison		Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
MK-3102 25 mg versus Placebo		-0.98 (-1.37, -0.60)	<0.001

N = number of Subjects in corresponding basal AHA medication in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a cLDA model with terms for treatment, basal AHA medication (sulfonylureas /glinides /biguanides /thiazolidinediones /α-glucosidase inhibitors), prior AHA therapy status except for basal medication (yes/no), time, and the interaction of time by treatment, time by basal AHA medication, time by prior AHA therapy status except for basal medication, basal AHA medication by time by treatment, basal AHA medication by time by prior AHA therapy status except for basal medication and basal AHA medication by time by treatment by prior AHA therapy status except for basal medication with the restriction of a common baseline mean between two treatment groups.

ビグアナイド系薬剤への追加投与

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)†	
MK-3102 25 mg	66	-0.94 (-1.10, -0.78)	
Placebo	33	-0.02 (-0.35, 0.31)	
Pairwise Comparison		Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
MK-3102 25 mg versus Placebo		-0.92 (-1.29, -0.56)	<0.001

N = number of Subjects in corresponding basal AHA medication in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a cLDA model with terms for treatment, basal AHA medication (sulfonylureas /glinides /biguanides /thiazolidinediones /α-glucosidase inhibitors), prior AHA therapy status except for basal medication (yes/no), time, and the interaction of time by treatment, time by basal AHA medication, time by prior AHA therapy status except for basal medication, basal AHA medication by time by treatment, basal AHA medication by time by prior AHA therapy status except for basal medication and basal AHA medication by time by treatment by prior AHA therapy status except for basal medication with the restriction of a common baseline mean between two treatment groups.

C Confidential

付録 2.7.3: 28　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（続き）

チアゾリジン系薬剤への追加投与

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)†	
MK-3102 25 mg	65	-0.88 (-1.04, -0.73)	
Placebo	34	0.28 (0.03, 0.53)	
Pairwise Comparison		Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
MK-3102 25 mg versus Placebo		-1.16 (-1.45, -0.88)	<0.001

N = number of Subjects in corresponding basal AHA medication in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a cLDA model with terms for treatment, basal AHA medication (sulfonylureas /glinides /biguanides /thiazolidinediones /α-glucosidase inhibitors), prior AHA therapy status except for basal medication (yes/no), time, and the interaction of time by treatment, time by basal AHA medication, time by prior AHA therapy status except for basal medication, basal AHA medication by time by treatment, basal AHA medication by time by prior AHA therapy status except for basal medication and basal AHA medication by time by treatment by prior AHA therapy status except for basal medication with the restriction of a common baseline mean between two treatment groups.

α-グルコシダーゼ阻害剤への追加投与

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)†	
MK-3102 25 mg	67	-0.74 (-0.89, -0.59)	
Placebo	32	0.06 (-0.16, 0.28)	
Pairwise Comparison		Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
MK-3102 25 mg versus Placebo		-0.80 (-1.06, -0.54)	<0.001

N = number of Subjects in corresponding basal AHA medication in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a cLDA model with terms for treatment, basal AHA medication (sulfonylureas /glinides /biguanides /thiazolidinediones /α-glucosidase inhibitors), prior AHA therapy status except for basal medication (yes/no), time, and the interaction of time by treatment, time by basal AHA medication, time by prior AHA therapy status except for basal medication, basal AHA medication by time by treatment, basal AHA medication by time by prior AHA therapy status except for basal medication and basal AHA medication by time by treatment by prior AHA therapy status except for basal medication with the restriction of a common baseline mean between two treatment groups.

C Confidential

付録 2.7.3: 29　治療期 24 週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）

スルホニルウレア剤への追加投与

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)†	
MK-3102 25 mg	126	-24.37 (-28.86, -19.89)	
Placebo	63	-6.79 (-12.72, -0.86)	
Pairwise Comparison		Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
MK-3102 25 mg versus Placebo		-17.58 (-24.32, -10.85)	<0.001

N = number of Subjects in corresponding basal AHA medication in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a cLDA model with terms for treatment, basal AHA medication (sulfonylureas /glinides /biguanides /thiazolidinediones /α-glucosidase inhibitors), prior AHA therapy status except for basal medication (yes/no), time, and the interaction of time by treatment, time by basal AHA medication, time by prior AHA therapy status except for basal medication, basal AHA medication by time by treatment, basal AHA medication by time by prior AHA therapy status except for basal medication and basal AHA medication by time by treatment by prior AHA therapy status except for basal medication with the restriction of a common baseline mean between two treatment groups.

速効型インスリン分泌促進剤への追加投与

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)†	
MK-3102 25 mg	65	-19.29 (-27.85, -10.74)	
Placebo	34	2.04 (-11.91, 15.99)	
Pairwise Comparison		Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
MK-3102 25 mg versus Placebo		-21.33 (-36.52, -6.14)	0.006

N = number of Subjects in corresponding basal AHA medication in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a cLDA model with terms for treatment, basal AHA medication (sulfonylureas /glinides /biguanides /thiazolidinediones /α-glucosidase inhibitors), prior AHA therapy status except for basal medication (yes/no), time, and the interaction of time by treatment, time by basal AHA medication, time by prior AHA therapy status except for basal medication, basal AHA medication by time by treatment, basal AHA medication by time by prior AHA therapy status except for basal medication and basal AHA medication by time by treatment by prior AHA therapy status except for basal medication with the restriction of a common baseline mean between two treatment groups.

ビグアナイド系薬剤への追加投与

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)†	
MK-3102 25 mg	66	-29.00 (-35.96, -22.03)	
Placebo	33	-14.40 (-27.36, -1.43)	
Pairwise Comparison		Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
MK-3102 25 mg versus Placebo		-14.60 (-28.37, -0.84)	0.038

N = number of Subjects in corresponding basal AHA medication in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a cLDA model with terms for treatment, basal AHA medication (sulfonylureas /glinides /biguanides /thiazolidinediones /α-glucosidase inhibitors), prior AHA therapy status except for basal medication (yes/no), time, and the interaction of time by treatment, time by basal AHA medication, time by prior AHA therapy status except for basal medication, basal AHA medication by time by treatment, basal AHA medication by time by prior AHA therapy status except for basal medication and basal AHA medication by time by treatment by prior AHA therapy status except for basal medication with the restriction of a common baseline mean between two treatment groups.

C Confidential

付録 2.7.3: 29　治療期 24 週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（続き）

チアゾリジン系薬剤への追加投与

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)†	
MK-3102 25 mg	65	-28.39 (-34.97, -21.81)	
Placebo	34	-4.52 (-14.36, 5.33)	
Pairwise Comparison		Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
MK-3102 25 mg versus Placebo		-23.87 (-34.73, -13.02)	<0.001

N = number of Subjects in corresponding basal AHA medication in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a cLDA model with terms for treatment, basal AHA medication (sulfonylureas /glinides /biguanides /thiazolidinediones /α-glucosidase inhibitors), prior AHA therapy status except for basal medication (yes/no), time, and the interaction of time by treatment, time by basal AHA medication, time by prior AHA therapy status except for basal medication, basal AHA medication by time by treatment, basal AHA medication by time by prior AHA therapy status except for basal medication and basal AHA medication by time by treatment by prior AHA therapy status except for basal medication with the restriction of a common baseline mean between two treatment groups.

α-グルコシダーゼ阻害剤への追加投与

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)†	
MK-3102 25 mg	67	-20.38 (-26.79, -13.96)	
Placebo	32	-8.26 (-16.96, 0.44)	
Pairwise Comparison		Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
MK-3102 25 mg versus Placebo		-12.12 (-21.94, -2.29)	0.016

N = number of Subjects in corresponding basal AHA medication in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a cLDA model with terms for treatment, basal AHA medication (sulfonylureas /glinides /biguanides /thiazolidinediones /α-glucosidase inhibitors), prior AHA therapy status except for basal medication (yes/no), time, and the interaction of time by treatment, time by basal AHA medication, time by prior AHA therapy status except for basal medication, basal AHA medication by time by treatment, basal AHA medication by time by prior AHA therapy status except for basal medication and basal AHA medication by time by treatment by prior AHA therapy status except for basal medication with the restriction of a common baseline mean between two treatment groups.

C Confidential

付録 2.7.3: 30　治療期 24 週時の HbA1c 値の達成率（%）（7.0%未満となった被験者の割合）(FAS/Multiple Imputation)（P015、二重盲検期）

スルホニルウレア剤への追加投与

Treatment Group	N	n (%)	Proportion† (95% CI)‡
MK-3102 25 mg	126	42 (33.33)	33.33 (25.66, 42.00)
Placebo	63	2 (3.17)	3.17 (0.86, 10.97)
Pairwise Comparison	**Between-group Rate Difference (%) (95% CI§)**		**p-Value§**
MK-3102 25 mg vs. Placebo	30.21 (20.20, 39.66)		<0.001

N = Number of subjects in the FAS population for each treatment.
n = Number of observed responders in each treatment group.
† Proportion is the percentage of responders in each group. Each of the 10 imputed data sets is summarized to obtain the proportion of responders within each group. The estimated proportions of responders from the 10 imputed data sets are combined using standard multiple imputation techniques to yield an overall estimate of response rate and associated variance for each group.
‡ The estimated response rates and effective sample sizes are used to obtain the CIs for within-group response rates via the Wilson score method.
§ CIs and p-value are calculated via the stratified (non-combination prior AHA therapy status) Miettinen & Nurminen method.

速効型インスリン分泌促進剤への追加投与

Treatment Group	N	n (%)	Proportion† (95% CI)‡
MK-3102 25 mg	65	23 (35.38)	35.38 (24.78, 47.65)
Placebo	34	1 (2.94)	2.94 (0.51, 15.22)
Pairwise Comparison	**Between-group Rate Difference (%) (95% CI§)**		**p-Value§**
MK-3102 25 mg vs. Placebo	32.49 (17.07, 45.67)		0.001

N = Number of subjects in the FAS population for each treatment.
n = Number of observed responders in each treatment group.
† Proportion is the percentage of responders in each group. Each of the 10 imputed data sets is summarized to obtain the proportion of responders within each group. The estimated proportions of responders from the 10 imputed data sets are combined using standard multiple imputation techniques to yield an overall estimate of response rate and associated variance for each group.
‡ The estimated response rates and effective sample sizes are used to obtain the CIs for within-group response rates via the Wilson score method.
§ CIs and p-value are calculated via the stratified (non-combination prior AHA therapy status) Miettinen & Nurminen method.

ビグアナイド系薬剤への追加投与

Treatment Group	N	n (%)	Proportion† (95% CI)‡
MK-3102 25 mg	66	39 (59.09)	60.15 (47.79, 71.34)
Placebo	33	1 (3.03)	3.03 (0.52, 15.65)
Pairwise Comparison	**Between-group Rate Difference (%) (95% CI§)**		**p-Value§**
MK-3102 25 mg vs. Placebo	58.56 (42.99, 70.64)		<0.001

N = Number of subjects in the FAS population for each treatment.
n = Number of observed responders in each treatment group.
† Proportion is the percentage of responders in each group. Each of the 10 imputed data sets is summarized to obtain the proportion of responders within each group. The estimated proportions of responders from the 10 imputed data sets are combined using standard multiple imputation techniques to yield an overall estimate of response rate and associated variance for each group.
‡ The estimated response rates and effective sample sizes are used to obtain the CIs for within-group response rates via the Wilson score method.
§ CIs and p-value are calculated via the stratified (non-combination prior AHA therapy status) Miettinen & Nurminen method.

C Confidential

付録 2.7.3: 30　治療期 24 週時の HbA1c 値の達成率（%）
（7.0%未満となった被験者の割合）(FAS/Multiple Imputation)（P015、二重盲検期）（続き）

チアゾリジン系薬剤への追加投与

Treatment Group	N	n (%)	Proportion[†] (95% CI)[‡]
MK-3102 25 mg	65	30 (46.15)	46.92 (35.02, 59.18)
Placebo	34	3 (8.82)	8.82 (3.00, 23.27)

Pairwise Comparison	Between-group Rate Difference (%) (95% CI[§])	p-Value[§]
MK-3102 25 mg vs. Placebo	40.30 (23.14, 54.87)	<0.001

N = Number of subjects in the FAS population for each treatment.
n = Number of observed responders in each treatment group.
[†] Proportion is the percentage of responders in each group. Each of the 10 imputed data sets is summarized to obtain the proportion of responders within each group. The estimated proportions of responders from the 10 imputed data sets are combined using standard multiple imputation techniques to yield an overall estimate of response rate and associated variance for each group.
[‡] The estimated response rates and effective sample sizes are used to obtain the CIs for within-group response rates via the Wilson score method.
[§] CIs and p-value are calculated via the stratified (non-combination prior AHA therapy status) Miettinen & Nurminen method.

α-グルコシダーゼ阻害剤への追加投与

Treatment Group	N	n (%)	Proportion[†] (95% CI)[‡]
MK-3102 25 mg	67	33 (49.25)	49.25 (37.55, 61.04)
Placebo	32	3 (9.38)	9.38 (3.18, 24.56)

Pairwise Comparison	Between-group Rate Difference (%) (95% CI[§])	p-Value[§]
MK-3102 25 mg vs. Placebo	39.90 (20.89, 54.33)	<0.001

N = Number of subjects in the FAS population for each treatment.
n = Number of observed responders in each treatment group.
[†] Proportion is the percentage of responders in each group. Each of the 10 imputed data sets is summarized to obtain the proportion of responders within each group. The estimated proportions of responders from the 10 imputed data sets are combined using standard multiple imputation techniques to yield an overall estimate of response rate and associated variance for each group.
[‡] The estimated response rates and effective sample sizes are used to obtain the CIs for within-group response rates via the Wilson score method.
[§] CIs and p-value are calculated via the stratified (non-combination prior AHA therapy status) Miettinen & Nurminen method.

C Confidential

付録 2.7.3: 31　治療期 24 週時の HbA1c 値の達成率（%）（6.5%未満となった被験者の割合）(FAS/Multiple Imputation)（P015、二重盲検期）

スルホニルウレア剤への追加投与

Treatment Group	N	n (%)	Proportion† (95% CI)‡
MK-3102 25 mg	126	9 (7.14)	7.14 (3.79, 13.06)
Placebo	63	0 (0.00)	0.00 (0.00, 5.77)
Pairwise Comparison	**Between-group Rate Difference (%) (95% CI§)**		**p-Value§**
MK-3102 25 mg vs. Placebo	7.16 (1.25, 13.14)		0.030

N = Number of subjects in the FAS population for each treatment.
n = Number of observed responders in each treatment group.
† Proportion is the percentage of responders in each group. Each of the 10 imputed data sets is summarized to obtain the proportion of responders within each group. The estimated proportions of responders from the 10 imputed data sets are combined using standard multiple imputation techniques to yield an overall estimate of response rate and associated variance for each group.
‡ The estimated response rates and effective sample sizes are used to obtain the CIs for within-group response rates via the Wilson score method.
§ CIs and p-value are calculated via the stratified (non-combination prior AHA therapy status) Miettinen & Nurminen method.

速効型インスリン分泌促進剤への追加投与

Treatment Group	N	n (%)	Proportion† (95% CI)‡
MK-3102 25 mg	65	2 (3.08)	3.08 (0.84, 10.65)
Placebo	34	0 (0.00)	0.00 (0.00, 10.46)
Pairwise Comparison	**Between-group Rate Difference (%) (95% CI§)**		**p-Value§**
MK-3102 25 mg vs. Placebo	2.85 (-8.18, 10.51)		0.357

N = Number of subjects in the FAS population for each treatment.
n = Number of observed responders in each treatment group.
† Proportion is the percentage of responders in each group. Each of the 10 imputed data sets is summarized to obtain the proportion of responders within each group. The estimated proportions of responders from the 10 imputed data sets are combined using standard multiple imputation techniques to yield an overall estimate of response rate and associated variance for each group.
‡ The estimated response rates and effective sample sizes are used to obtain the CIs for within-group response rates via the Wilson score method.
§ CIs and p-value are calculated via the stratified (non-combination prior AHA therapy status) Miettinen & Nurminen method.

ビグアナイド系薬剤への追加投与

Treatment Group	N	n (%)	Proportion† (95% CI)‡
MK-3102 25 mg	66	11 (16.67)	16.67 (9.52, 27.55)
Placebo	33	0 (0.00)	0.00 (0.00, 10.47)
Pairwise Comparison	**Between-group Rate Difference (%) (95% CI§)**		**p-Value§**
MK-3102 25 mg vs. Placebo	16.98 (5.46, 28.18)		0.016

N = Number of subjects in the FAS population for each treatment.
n = Number of observed responders in each treatment group.
† Proportion is the percentage of responders in each group. Each of the 10 imputed data sets is summarized to obtain the proportion of responders within each group. The estimated proportions of responders from the 10 imputed data sets are combined using standard multiple imputation techniques to yield an overall estimate of response rate and associated variance for each group.
‡ The estimated response rates and effective sample sizes are used to obtain the CIs for within-group response rates via the Wilson score method.
§ CIs and p-value are calculated via the stratified (non-combination prior AHA therapy status) Miettinen & Nurminen method.

C Confidential

付録 2.7.3: 31　治療期 24 週時の HbA1c 値の達成率（%）
（6.5%未満となった被験者の割合）(FAS/Multiple Imputation)（P015、二重盲検期）（続き）

チアゾリジン系薬剤への追加投与

Treatment Group	N	n (%)	Proportion† (95% CI)‡
MK-3102 25 mg	65	6 (9.23)	9.23 (4.27, 18.83)
Placebo	34	0 (0.00)	0.00 (0.00, 10.47)
Pairwise Comparison	Between-group Rate Difference (%) (95% CI§)		p-Value§
MK-3102 25 mg vs. Placebo	9.68 (-0.17, 19.53)		0.052

N = Number of subjects in the FAS population for each treatment.
n = Number of observed responders in each treatment group.
† Proportion is the percentage of responders in each group. Each of the 10 imputed data sets is summarized to obtain the proportion of responders within each group. The estimated proportions of responders from the 10 imputed data sets are combined using standard multiple imputation techniques to yield an overall estimate of response rate and associated variance for each group.
‡ The estimated response rates and effective sample sizes are used to obtain the CIs for within-group response rates via the Wilson score method.
§ CIs and p-value are calculated via the stratified (non-combination prior AHA therapy status) Miettinen & Nurminen method.

α-グルコシダーゼ阻害剤への追加投与

Treatment Group	N	n (%)	Proportion† (95% CI)‡
MK-3102 25 mg	67	6 (8.96)	8.96 (4.14, 18.30)
Placebo	32	1 (3.13)	3.13 (0.54, 16.08)
Pairwise Comparison	Between-group Rate Difference (%) (95% CI§)		p-Value§
MK-3102 25 mg vs. Placebo	5.94 (-7.62, 15.51)		0.295

N = Number of subjects in the FAS population for each treatment.
n = Number of observed responders in each treatment group.
† Proportion is the percentage of responders in each group. Each of the 10 imputed data sets is summarized to obtain the proportion of responders within each group. The estimated proportions of responders from the 10 imputed data sets are combined using standard multiple imputation techniques to yield an overall estimate of response rate and associated variance for each group.
‡ The estimated response rates and effective sample sizes are used to obtain the CIs for within-group response rates via the Wilson score method.
§ CIs and p-value are calculated via the stratified (non-combination prior AHA therapy status) Miettinen & Nurminen method.

C Confidential

付録 2.7.3: 32　治療期 12 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（ベースライン HbA1c 値別）（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 12		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
HbA1c at Baseline: ≤ Median (7.9 %)					
Placebo	59	7.41 (0.35)	0.02 (0.68)	0.04 (-0.10, 0.18)	
MK-3102 0.25 mg	50	7.29 (0.39)	-0.11 (0.54)	-0.13 (-0.28, 0.03)	-0.17 (-0.38, 0.05)
MK-3102 1 mg	68	7.40 (0.36)	-0.17 (0.67)	-0.18 (-0.31, -0.05)	-0.22 (-0.42, -0.03)
MK-3102 3 mg	68	7.40 (0.32)	-0.29 (0.44)	-0.30 (-0.44, -0.17)	-0.34 (-0.54, -0.15)
MK-3102 10 mg	59	7.35 (0.33)	-0.36 (0.55)	-0.39 (-0.53, -0.25)	-0.43 (-0.63, -0.23)
MK-3102 25 mg	57	7.36 (0.35)	-0.52 (0.51)	-0.49 (-0.64, -0.34)	-0.53 (-0.73, -0.32)
HbA1c at Baseline: > Median (7.9 %)					
Placebo	54	8.82 (0.62)	0.16 (1.16)	0.24 (-0.05, 0.52)	
MK-3102 0.25 mg	63	8.74 (0.63)	-0.25 (1.06)	-0.17 (-0.44, 0.09)	-0.41 (-0.80, -0.02)
MK-3102 1 mg	47	8.81 (0.66)	-0.62 (0.89)	-0.59 (-0.89, -0.28)	-0.82 (-1.24, -0.41)
MK-3102 3 mg	46	8.61 (0.66)	-0.52 (0.68)	-0.38 (-0.69, -0.07)	-0.62 (-1.04, -0.20)
MK-3102 10 mg	56	8.72 (0.61)	-0.78 (0.84)	-0.65 (-0.92, -0.37)	-0.88 (-1.28, -0.49)
MK-3102 25 mg	56	8.93 (0.83)	-0.73 (1.05)	-0.72 (-1.00, -0.43)	-0.95 (-1.36, -0.55)
HbA1c at Baseline: < 8.0%					
Placebo	59	7.41 (0.35)	0.02 (0.68)	0.04 (-0.10, 0.18)	
MK-3102 0.25 mg	50	7.29 (0.39)	-0.11 (0.54)	-0.13 (-0.28, 0.03)	-0.17 (-0.38, 0.05)
MK-3102 1 mg	68	7.40 (0.36)	-0.17 (0.67)	-0.18 (-0.31, -0.05)	-0.22 (-0.42, -0.03)
MK-3102 3 mg	68	7.40 (0.32)	-0.29 (0.44)	-0.30 (-0.44, -0.17)	-0.34 (-0.54, -0.15)
MK-3102 10 mg	59	7.35 (0.33)	-0.36 (0.55)	-0.39 (-0.53, -0.25)	-0.43 (-0.63, -0.23)
MK-3102 25 mg	57	7.36 (0.35)	-0.52 (0.51)	-0.49 (-0.64, -0.34)	-0.53 (-0.73, -0.32)
HbA1c at Baseline: ≥ 8.0% and < 9.0%					
Placebo	36	8.45 (0.30)	0.09 (1.05)	0.21 (-0.11, 0.52)	
MK-3102 0.25 mg	40	8.32 (0.32)	-0.22 (0.84)	-0.07 (-0.37, 0.24)	-0.27 (-0.71, 0.16)
MK-3102 1 mg	31	8.42 (0.25)	-0.63 (0.82)	-0.59 (-0.93, -0.24)	-0.79 (-1.26, -0.33)
MK-3102 3 mg	35	8.38 (0.26)	-0.49 (0.63)	-0.43 (-0.76, -0.11)	-0.64 (-1.09, -0.19)
MK-3102 10 mg	36	8.34 (0.28)	-0.54 (0.68)	-0.43 (-0.74, -0.12)	-0.64 (-1.08, -0.19)
MK-3102 25 mg	34	8.35 (0.27)	-0.82 (1.09)	-0.64 (-0.98, -0.31)	-0.85 (-1.31, -0.39)
HbA1c at Baseline: ≥ 9.0%					
Placebo	18	9.58 (0.35)	0.29 (1.40)	0.34 (-0.27, 0.94)	
MK-3102 0.25 mg	23	9.43 (0.35)	-0.30 (1.36)	-0.32 (-0.84, 0.20)	-0.65 (-1.44, 0.14)
MK-3102 1 mg	16	9.65 (0.46)	-0.61 (1.06)	-0.59 (-1.21, 0.02)	-0.93 (-1.79, -0.07)
MK-3102 3 mg	11	9.69 (0.87)	-0.66 (0.92)	-0.17 (-0.93, 0.60)	-0.50 (-1.48, 0.47)
MK-3102 10 mg	20	9.44 (0.36)	-1.23 (0.95)	-1.03 (-1.58, -0.48)	-1.36 (-2.19, -0.54)
MK-3102 25 mg	22	9.79 (0.58)	-0.60 (1.01)	-0.83 (-1.38, -0.28)	-1.17 (-1.96, -0.38)

† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), geographic region (Japan/ex-Japan), and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, with a constraint that the mean baseline HbA1c is the same for all treatment groups. If the subgroup factor is prior AHA therapy status or geographic region, the corresponding term will not be included in the model.

C Confidential

付録 2.7.3: 33　治療期 12 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（被験者背景別）（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 12		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
Gender: Male					
Placebo	65	8.09 (0.93)	-0.06 (0.95)	-0.02 (-0.24, 0.19)	
MK-3102 0.25 mg	65	8.09 (0.90)	-0.31 (0.94)	-0.18 (-0.40, 0.04)	-0.16 (-0.46, 0.15)
MK-3102 1 mg	67	8.03 (0.83)	-0.57 (0.67)	-0.55 (-0.76, -0.33)	-0.52 (-0.82, -0.22)
MK-3102 3 mg	65	7.79 (0.80)	-0.52 (0.51)	-0.47 (-0.69, -0.25)	-0.45 (-0.76, -0.14)
MK-3102 10 mg	56	8.23 (0.86)	-0.57 (0.87)	-0.54 (-0.77, -0.31)	-0.51 (-0.83, -0.20)
MK-3102 25 mg	69	8.18 (0.94)	-0.62 (0.95)	-0.55 (-0.77, -0.34)	-0.53 (-0.83, -0.23)
Gender: Female					
Placebo	48	8.01 (0.74)	0.31 (0.86)	0.37 (0.16, 0.58)	
MK-3102 0.25 mg	48	8.11 (0.91)	-0.01 (0.73)	-0.08 (-0.29, 0.14)	-0.45 (-0.75, -0.15)
MK-3102 1 mg	48	7.85 (0.89)	-0.04 (0.86)	-0.08 (-0.29, 0.13)	-0.45 (-0.75, -0.15)
MK-3102 3 mg	49	7.95 (0.72)	-0.20 (0.55)	-0.19 (-0.39, 0.02)	-0.56 (-0.85, -0.27)
MK-3102 10 mg	59	7.80 (0.77)	-0.55 (0.58)	-0.51 (-0.69, -0.32)	-0.88 (-1.16, -0.60)
MK-3102 25 mg	45	8.06 (1.12)	-0.64 (0.57)	-0.60 (-0.82, -0.38)	-0.97 (-1.27, -0.66)
Race: White					
Placebo	63	8.05 (0.86)	0.24 (1.00)	0.19 (-0.02, 0.41)	
MK-3102 0.25 mg	60	8.14 (0.88)	-0.17 (0.87)	-0.18 (-0.40, 0.04)	-0.37 (-0.67, -0.06)
MK-3102 1 mg	70	8.05 (0.95)	-0.27 (0.89)	-0.29 (-0.49, -0.08)	-0.48 (-0.77, -0.18)
MK-3102 3 mg	70	7.86 (0.80)	-0.31 (0.60)	-0.26 (-0.46, -0.06)	-0.45 (-0.75, -0.16)
MK-3102 10 mg	64	7.94 (0.81)	-0.43 (0.75)	-0.46 (-0.67, -0.25)	-0.65 (-0.95, -0.35)
MK-3102 25 mg	62	8.16 (0.95)	-0.58 (1.01)	-0.57 (-0.79, -0.35)	-0.76 (-1.07, -0.46)
Race: Black					
Placebo	3	9.05 (0.64)	-1.05 (0.49)	-0.91 (-1.76, -0.06)	
MK-3102 0.25 mg	5	7.94 (0.68)	0.00 (0.24)	-0.00 (-0.56, 0.55)	0.91 (-0.08, 1.90)
MK-3102 1 mg	2	7.60 (0.42)	0.85 (0.78)	0.89 (0.02, 1.76)	1.81 (0.59, 3.02)
MK-3102 3 mg	8	7.80 (0.50)	-0.09 (0.53)	0.07 (-0.40, 0.54)	0.98 (0.06, 1.90)
MK-3102 10 mg	3	7.50 (0.28)	-0.75 (0.21)	-0.42 (-1.27, 0.43)	0.49 (-0.62, 1.61)
MK-3102 25 mg	7	8.55 (1.36)	-0.32 (0.48)	-0.40 (-0.93, 0.13)	0.52 (-0.41, 1.45)
Race: Asian					
Placebo	32	7.89 (0.76)	-0.13 (0.60)	0.06 (-0.19, 0.31)	
MK-3102 0.25 mg	33	7.90 (0.88)	-0.24 (0.93)	-0.21 (-0.44, 0.02)	-0.27 (-0.60, 0.06)
MK-3102 1 mg	33	7.83 (0.75)	-0.60 (0.61)	-0.60 (-0.83, -0.36)	-0.66 (-0.98, -0.33)
MK-3102 3 mg	27	7.80 (0.71)	-0.66 (0.35)	-0.62 (-0.88, -0.36)	-0.68 (-1.03, -0.33)
MK-3102 10 mg	30	8.17 (0.97)	-0.73 (0.72)	-0.61 (-0.86, -0.36)	-0.67 (-1.00, -0.34)
MK-3102 25 mg	30	7.81 (0.95)	-0.70 (0.58)	-0.66 (-0.92, -0.41)	-0.72 (-1.06, -0.38)

C Confidential

付録 2.7.3: 33　治療期 12 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（被験者背景別）（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）（続き）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 12		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
Race: Other					
Placebo	15	8.31 (1.00)	0.08 (1.12)	0.11 (-0.43, 0.65)	
MK-3102 0.25 mg	15	8.57 (1.02)	-0.24 (0.96)	0.09 (-0.46, 0.63)	-0.02 (-0.78, 0.74)
MK-3102 1 mg	10	7.80 (0.54)	-0.25 (0.38)	-0.47 (-1.14, 0.20)	-0.58 (-1.40, 0.24)
MK-3102 3 mg	9	8.07 (0.83)	-0.40 (0.42)	-0.63 (-1.35, 0.09)	-0.74 (-1.59, 0.11)
MK-3102 10 mg	18	8.06 (0.77)	-0.74 (0.64)	-0.70 (-1.19, -0.21)	-0.81 (-1.52, -0.11)
MK-3102 25 mg	15	8.41 (1.10)	-0.78 (0.45)	-0.56 (-1.08, -0.03)	-0.67 (-1.41, 0.07)
Ethnicity: Hispanic or Latino					
Placebo	33	8.28 (0.98)	0.39 (1.14)	0.36 (0.01, 0.70)	
MK-3102 0.25 mg	30	8.39 (1.02)	0.02 (0.77)	0.15 (-0.21, 0.50)	-0.21 (-0.70, 0.28)
MK-3102 1 mg	35	8.01 (1.02)	-0.13 (0.71)	-0.12 (-0.45, 0.22)	-0.47 (-0.95, 0.00)
MK-3102 3 mg	24	7.69 (0.72)	-0.18 (0.47)	-0.13 (-0.53, 0.27)	-0.49 (-1.01, 0.03)
MK-3102 10 mg	31	8.11 (0.85)	-0.35 (0.87)	-0.30 (-0.66, 0.05)	-0.66 (-1.15, -0.17)
MK-3102 25 mg	37	8.37 (1.01)	-0.44 (1.05)	-0.36 (-0.69, -0.03)	-0.72 (-1.19, -0.24)
Ethnicity: Not Hispanic or Latino					
Placebo	80	7.97 (0.79)	-0.05 (0.80)	0.07 (-0.10, 0.24)	
MK-3102 0.25 mg	83	8.00 (0.84)	-0.26 (0.89)	-0.24 (-0.40, -0.08)	-0.31 (-0.54, -0.07)
MK-3102 1 mg	80	7.93 (0.78)	-0.43 (0.82)	-0.44 (-0.60, -0.27)	-0.51 (-0.74, -0.27)
MK-3102 3 mg	90	7.91 (0.77)	-0.44 (0.56)	-0.39 (-0.55, -0.23)	-0.46 (-0.69, -0.23)
MK-3102 10 mg	84	7.97 (0.84)	-0.64 (0.66)	-0.59 (-0.75, -0.43)	-0.66 (-0.89, -0.43)
MK-3102 25 mg	77	8.02 (0.99)	-0.71 (0.68)	-0.66 (-0.83, -0.49)	-0.73 (-0.97, -0.49)
Body Mass Index at Baseline: ≤ Median (2937 kg/m²)					
Placebo	56	8.01 (0.83)	-0.05 (0.92)	0.04 (-0.16, 0.25)	
MK-3102 0.25 mg	55	8.10 (0.91)	-0.26 (0.97)	-0.14 (-0.35, 0.06)	-0.19 (-0.48, 0.10)
MK-3102 1 mg	65	7.86 (0.71)	-0.46 (0.67)	-0.39 (-0.58, -0.20)	-0.43 (-0.71, -0.16)
MK-3102 3 mg	54	7.76 (0.78)	-0.50 (0.47)	-0.48 (-0.69, -0.27)	-0.52 (-0.81, -0.23)
MK-3102 10 mg	53	8.06 (0.93)	-0.63 (0.66)	-0.62 (-0.83, -0.41)	-0.66 (-0.95, -0.37)
MK-3102 25 mg	59	8.11 (1.14)	-0.79 (0.62)	-0.64 (-0.85, -0.43)	-0.69 (-0.98, -0.39)
Body Mass Index at Baseline: > Median (29.37 kg/m²)					
Placebo	57	8.11 (0.89)	0.23 (0.94)	0.23 (0.00, 0.46)	
MK-3102 0.25 mg	57	8.08 (0.88)	-0.13 (0.77)	-0.15 (-0.38, 0.09)	-0.38 (-0.71, -0.05)
MK-3102 1 mg	50	8.07 (1.01)	-0.20 (0.93)	-0.34 (-0.58, -0.09)	-0.57 (-0.91, -0.23)
MK-3102 3 mg	60	7.95 (0.75)	-0.27 (0.59)	-0.24 (-0.47, -0.02)	-0.48 (-0.80, -0.16)
MK-3102 10 mg	62	7.97 (0.76)	-0.51 (0.78)	-0.44 (-0.66, -0.22)	-0.68 (-0.99, -0.36)
MK-3102 25 mg	55	8.15 (0.87)	-0.46 (0.96)	-0.51 (-0.74, -0.28)	-0.74 (-1.07, -0.42)

Confidential

付録 2.7.3: 33　治療期 12 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（被験者背景別）（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）（続き）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 12		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
Age: ≤ Median (56 years)					
Placebo	54	8.24 (0.85)	0.13 (1.10)	0.27 (0.04, 0.50)	
MK-3102 0.25 mg	63	8.23 (0.92)	-0.22 (0.92)	-0.20 (-0.41, 0.00)	-0.47 (-0.78, -0.16)
MK-3102 1 mg	58	7.93 (0.81)	-0.35 (0.75)	-0.44 (-0.65, -0.22)	-0.71 (-1.02, -0.39)
MK-3102 3 mg	59	7.90 (0.65)	-0.33 (0.64)	-0.36 (-0.58, -0.14)	-0.63 (-0.95, -0.32)
MK-3102 10 mg	57	8.13 (0.83)	-0.67 (0.74)	-0.55 (-0.77, -0.33)	-0.82 (-1.14, -0.50)
MK-3102 25 mg	56	8.28 (1.08)	-0.69 (0.92)	-0.59 (-0.82, -0.36)	-0.86 (-1.18, -0.53)
Age: > Median (56 years)					
Placebo	59	7.91 (0.84)	0.05 (0.77)	0.03 (-0.18, 0.24)	
MK-3102 0.25 mg	50	7.91 (0.84)	-0.14 (0.79)	-0.06 (-0.29, 0.18)	-0.09 (-0.40, 0.23)
MK-3102 1 mg	57	7.98 (0.92)	-0.34 (0.86)	-0.29 (-0.50, -0.08)	-0.32 (-0.62, -0.02)
MK-3102 3 mg	55	7.82 (0.87)	-0.43 (0.44)	-0.33 (-0.55, -0.12)	-0.36 (-0.66, -0.06)
MK-3102 10 mg	58	7.90 (0.84)	-0.45 (0.71)	-0.48 (-0.69, -0.26)	-0.50 (-0.80, -0.20)
MK-3102 25 mg	58	7.99 (0.92)	-0.56 (0.73)	-0.54 (-0.76, -0.33)	-0.57 (-0.87, -0.27)
Age: <65 years					
Placebo	96	8.15 (0.83)	0.08 (0.97)	0.15 (-0.02, 0.32)	
MK-3102 0.25 mg	99	8.15 (0.90)	-0.21 (0.89)	-0.15 (-0.32, 0.01)	-0.30 (-0.54, -0.07)
MK-3102 1 mg	99	7.92 (0.78)	-0.36 (0.72)	-0.37 (-0.53, -0.20)	-0.52 (-0.75, -0.28)
MK-3102 3 mg	96	7.89 (0.77)	-0.41 (0.56)	-0.41 (-0.57, -0.24)	-0.56 (-0.80, -0.32)
MK-3102 10 mg	95	8.03 (0.83)	-0.49 (0.73)	-0.44 (-0.61, -0.28)	-0.59 (-0.83, -0.36)
MK-3102 25 mg	100	8.18 (1.05)	-0.62 (0.87)	-0.56 (-0.72, -0.39)	-0.71 (-0.94, -0.47)
Age: ≥65 years					
Placebo	17	7.57 (0.85)	0.11 (0.69)	0.06 (-0.30, 0.43)	
MK-3102 0.25 mg	14	7.56 (0.73)	0.08 (0.61)	-0.06 (-0.53, 0.41)	-0.12 (-0.72, 0.47)
MK-3102 1 mg	16	8.12 (1.21)	-0.28 (1.17)	-0.28 (-0.65, 0.10)	-0.34 (-0.86, 0.18)
MK-3102 3 mg	18	7.67 (0.69)	-0.19 (0.49)	0.02 (-0.35, 0.38)	-0.05 (-0.56, 0.47)
MK-3102 10 mg	20	7.91 (0.92)	-0.94 (0.65)	-0.93 (-1.27, -0.58)	-0.99 (-1.49, -0.49)
MK-3102 25 mg	14	7.71 (0.49)	-0.61 (0.38)	-0.74 (-1.18, -0.31)	-0.81 (-1.37, -0.24)
Duration of Diabetes at Baseline: ≤ Median (4 years)					
Placebo	60	8.00 (0.78)	-0.03 (0.91)	0.05 (-0.16, 0.26)	
MK-3102 0.25 mg	67	7.90 (0.86)	-0.25 (0.94)	-0.18 (-0.38, 0.02)	-0.23 (-0.52, 0.06)
MK-3102 1 mg	56	7.79 (0.81)	-0.27 (0.78)	-0.20 (-0.42, 0.01)	-0.25 (-0.56, 0.05)
MK-3102 3 mg	59	7.85 (0.85)	-0.37 (0.59)	-0.27 (-0.49, -0.06)	-0.32 (-0.62, -0.02)
MK-3102 10 mg	64	7.99 (0.81)	-0.70 (0.75)	-0.56 (-0.76, -0.35)	-0.61 (-0.90, -0.31)
MK-3102 25 mg	59	7.90 (0.87)	-0.62 (0.87)	-0.54 (-0.76, -0.33)	-0.59 (-0.89, -0.29)

C Confidential

付録 2.7.3: 33　治療期 12 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（被験者背景別）（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）（続き）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 12		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
Duration of Diabetes at Baseline: > Median (4 years)					
Placebo	53	8.13 (0.94)	0.21 (0.95)	0.25 (0.03, 0.48)	
MK-3102 0.25 mg	46	8.40 (0.88)	-0.10 (0.75)	-0.03 (-0.28, 0.22)	-0.28 (-0.62, 0.05)
MK-3102 1 mg	59	8.11 (0.87)	-0.42 (0.81)	-0.48 (-0.69, -0.26)	-0.73 (-1.04, -0.42)
MK-3102 3 mg	55	7.87 (0.66)	-0.39 (0.51)	-0.42 (-0.65, -0.20)	-0.68 (-0.99, -0.36)
MK-3102 10 mg	51	8.04 (0.88)	-0.39 (0.68)	-0.47 (-0.70, -0.23)	-0.72 (-1.04, -0.40)
MK-3102 25 mg	55	8.39 (1.10)	-0.63 (0.78)	-0.57 (-0.79, -0.34)	-0.82 (-1.14, -0.50)
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: On antihyperglycemic therapy					
Placebo	57	8.27 (0.95)	0.51 (0.98)	0.58 (0.35, 0.80)	
MK-3102 0.25 mg	59	8.11 (0.99)	0.01 (0.74)	0.11 (-0.10, 0.33)	-0.47 (-0.78, -0.15)
MK-3102 1 mg	59	8.03 (0.91)	-0.28 (0.77)	-0.25 (-0.47, -0.04)	-0.83 (-1.14, -0.52)
MK-3102 3 mg	59	7.82 (0.60)	-0.24 (0.42)	-0.13 (-0.35, 0.08)	-0.71 (-1.02, -0.40)
MK-3102 10 mg	59	7.92 (0.78)	-0.35 (0.67)	-0.27 (-0.49, -0.06)	-0.85 (-1.16, -0.54)
MK-3102 25 mg	59	8.49 (1.13)	-0.50 (0.89)	-0.45 (-0.67, -0.24)	-1.03 (-1.35, -0.72)
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: Not on antihyperglycemic therapy					
Placebo	56	7.88 (0.73)	-0.28 (0.72)	-0.30 (-0.50, -0.09)	
MK-3102 0.25 mg	54	8.09 (0.79)	-0.41 (0.95)	-0.38 (-0.60, -0.16)	-0.09 (-0.39, 0.21)
MK-3102 1 mg	56	7.86 (0.78)	-0.42 (0.82)	-0.44 (-0.66, -0.23)	-0.15 (-0.44, 0.15)
MK-3102 3 mg	55	7.90 (0.91)	-0.54 (0.64)	-0.55 (-0.77, -0.34)	-0.26 (-0.56, 0.04)
MK-3102 10 mg	56	8.10 (0.90)	-0.78 (0.73)	-0.75 (-0.96, -0.54)	-0.46 (-0.75, -0.16)
MK-3102 25 mg	55	7.74 (0.67)	-0.75 (0.73)	-0.72 (-0.94, -0.50)	-0.42 (-0.72, -0.12)
Region: North America (USA, Canada)					
Placebo	17	8.09 (0.83)	0.55 (0.88)	0.44 (-0.00, 0.89)	
MK-3102 0.25 mg	22	8.15 (0.94)	-0.15 (0.82)	-0.16 (-0.55, 0.23)	-0.61 (-1.20, -0.01)
MK-3102 1 mg	24	8.28 (1.13)	0.07 (0.84)	0.13 (-0.26, 0.52)	-0.32 (-0.91, 0.28)
MK-3102 3 mg	27	7.99 (0.89)	-0.23 (0.61)	-0.18 (-0.54, 0.18)	-0.62 (-1.19, -0.05)
MK-3102 10 mg	23	8.09 (0.76)	-0.56 (0.70)	-0.44 (-0.84, -0.05)	-0.88 (-1.48, -0.29)
MK-3102 25 mg	20	8.35 (0.93)	0.11 (1.44)	0.24 (-0.21, 0.70)	-0.20 (-0.83, 0.44)
Region: Latin America (including Mexico)					
Placebo	21	8.43 (1.07)	0.36 (1.28)	0.32 (-0.10, 0.74)	
MK-3102 0.25 mg	16	8.62 (1.07)	0.22 (0.93)	0.40 (-0.07, 0.87)	0.08 (-0.54, 0.70)
MK-3102 1 mg	21	7.83 (0.75)	-0.29 (0.54)	-0.34 (-0.75, 0.07)	-0.66 (-1.22, -0.09)
MK-3102 3 mg	13	7.77 (0.83)	-0.28 (0.41)	-0.30 (-0.81, 0.22)	-0.61 (-1.25, 0.03)
MK-3102 10 mg	19	8.00 (0.84)	-0.34 (0.95)	-0.47 (-0.90, -0.04)	-0.78 (-1.36, -0.21)
MK-3102 25 mg	24	8.39 (1.09)	-0.79 (0.59)	-0.83 (-1.21, -0.45)	-1.15 (-1.69, -0.60)

C Confidential

付録 2.7.3: 33　治療期 12 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（被験者背景別）（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）（続き）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 12		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
Region: Europe (including Russia)					
Placebo	29	7.88 (0.74)	-0.10 (0.74)	-0.12 (-0.40, 0.15)	
MK-3102 0.25 mg	34	7.98 (0.72)	-0.41 (0.84)	-0.32 (-0.59, -0.06)	-0.20 (-0.58, 0.18)
MK-3102 1 mg	28	8.00 (0.83)	-0.48 (1.04)	-0.51 (-0.79, -0.24)	-0.39 (-0.78, -0.00)
MK-3102 3 mg	38	7.83 (0.76)	-0.38 (0.61)	-0.39 (-0.63, -0.15)	-0.27 (-0.63, 0.09)
MK-3102 10 mg	31	7.91 (0.89)	-0.60 (0.71)	-0.59 (-0.85, -0.32)	-0.46 (-0.84, -0.09)
MK-3102 25 mg	32	7.99 (0.89)	-0.77 (0.63)	-0.74 (-1.00, -0.48)	-0.62 (-0.99, -0.24)
Region: Asia (excluding Japan)					
Placebo	9	8.06 (1.00)	-0.19 (0.86)	0.29 (-0.23, 0.81)	
MK-3102 0.25 mg	10	7.46 (0.68)	-0.12 (0.56)	-0.38 (-0.83, 0.07)	-0.68 (-1.38, 0.02)
MK-3102 1 mg	9	7.69 (0.90)	-0.41 (0.98)	-0.33 (-0.80, 0.14)	-0.62 (-1.27, 0.03)
MK-3102 3 mg	3	7.40 (0.46)	-0.20 (0.17)	-0.48 (-1.25, 0.30)	-0.77 (-1.70, 0.17)
MK-3102 10 mg	5	8.38 (0.77)	-1.12 (0.57)	-0.78 (-1.40, -0.16)	-1.07 (-1.83, -0.32)
MK-3102 25 mg	7	8.56 (1.23)	-0.77 (0.79)	-0.50 (-1.01, 0.01)	-0.79 (-1.50, -0.09)
Region: Other (Australia, New Zealand, South Africa)					
Placebo	16	8.15 (0.88)	0.01 (1.19)	0.30 (-0.20, 0.80)	
MK-3102 0.25 mg	10	8.38 (0.84)	0.02 (0.53)	-0.26 (-0.92, 0.40)	-0.56 (-1.37, 0.25)
MK-3102 1 mg	11	7.87 (0.70)	-0.23 (0.75)	-0.36 (-0.94, 0.22)	-0.66 (-1.42, 0.10)
MK-3102 3 mg	12	8.08 (0.61)	-0.26 (0.54)	-0.19 (-0.75, 0.37)	-0.49 (-1.23, 0.26)
MK-3102 10 mg	16	7.79 (0.72)	-0.49 (0.76)	-0.49 (-1.00, 0.01)	-0.79 (-1.49, -0.09)
MK-3102 25 mg	10	8.39 (1.21)	-0.60 (0.76)	-0.83 (-1.46, -0.20)	-1.13 (-1.92, -0.33)
Region: Japan					
Placebo	21	7.86 (0.68)	-0.17 (0.46)	-0.16 (-0.45, 0.13)	
MK-3102 0.25 mg	21	8.09 (0.95)	-0.30 (1.10)	-0.26 (-0.54, 0.03)	-0.10 (-0.48, 0.28)
MK-3102 1 mg	22	7.83 (0.73)	-0.66 (0.30)	-0.74 (-1.02, -0.46)	-0.58 (-0.95, -0.20)
MK-3102 3 mg	21	7.75 (0.67)	-0.75 (0.32)	-0.76 (-1.05, -0.47)	-0.60 (-0.99, -0.21)
MK-3102 10 mg	21	8.18 (0.97)	-0.64 (0.51)	-0.63 (-0.93, -0.34)	-0.47 (-0.85, -0.09)
MK-3102 25 mg	21	7.51 (0.68)	-0.68 (0.52)	-0.71 (-1.02, -0.40)	-0.55 (-0.94, -0.16)

† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), geographic region (Japan/ex-Japan), and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, with a constraint that the mean baseline HbA1c is the same for all treatment groups.　If the subgroup factor is prior AHA therapy status or geographic region, the corresponding term will not be included in the model.

C Confidential

付録 2.7.3: 34　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（HbA1c 値別）（cLDA モデル）（FAS）（P020、二重盲検期）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 24		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
HbA1c at Baseline: ≤ Median (7.8 %)					
MK-3102 25 mg	92	7.40 (0.24)	-0.62 (0.40)	-0.58 (-0.67, -0.48)	-0.75 (-0.93, -0.58)
Sitagliptin 50 mg	83	7.36 (0.28)	-0.53 (0.38)	-0.48 (-0.58, -0.39)	-0.66 (-0.84, -0.48)
Placebo	36	7.46 (0.25)	0.09 (0.46)	0.18 (0.03, 0.33)	
HbA1c at Baseline: > Median (7.8 %)					
MK-3102 25 mg	74	8.60 (0.61)	-0.74 (0.80)	-0.76 (-0.94, -0.58)	-0.85 (-1.13, -0.56)
Sitagliptin 50 mg	81	8.59 (0.56)	-0.77 (0.73)	-0.77 (-0.94, -0.60)	-0.86 (-1.13, -0.58)
Placebo	46	8.59 (0.56)	0.06 (0.78)	0.08 (-0.14, 0.31)	
HbA1c at Baseline: < 8.0%					
MK-3102 25 mg	103	7.46 (0.27)	-0.63 (0.40)	-0.60 (-0.69, -0.51)	-0.74 (-0.91, -0.58)
Sitagliptin 50 mg	93	7.42 (0.31)	-0.53 (0.37)	-0.50 (-0.59, -0.41)	-0.64 (-0.81, -0.48)
Placebo	41	7.51 (0.27)	0.09 (0.47)	0.15 (0.01, 0.28)	
HbA1c at Baseline: ≥ 8.0%					
MK-3102 25 mg	63	8.73 (0.58)	-0.76 (0.85)	-0.79 (-0.99, -0.58)	-0.87 (-1.19, -0.55)
Sitagliptin 50 mg	71	8.69 (0.53)	-0.81 (0.76)	-0.81 (-0.99, -0.62)	-0.88 (-1.19, -0.57)
Placebo	41	8.68 (0.53)	0.05 (0.81)	0.08 (-0.17, 0.33)	
HbA1c at Baseline: < 7.0%					
MK-3102 25 mg	3	6.90 (0.00)	-0.57 (0.29)	N/A	N/A
Sitagliptin 50 mg	5	6.86 (0.09)	-0.40 (0.16)	N/A	N/A
Placebo	1	6.90 (.)	-0.20 (.)	N/A	
HbA1c at Baseline: ≥ 7.0% and < 8.0%					
MK-3102 25 mg	100	7.47 (0.26)	-0.63 (0.40)	-0.60 (-0.69, -0.51)	-0.75 (-0.91, -0.58)
Sitagliptin 50 mg	88	7.45 (0.29)	-0.54 (0.38)	-0.50 (-0.60, -0.41)	-0.65 (-0.82, -0.48)
Placebo	40	7.53 (0.26)	0.09 (0.48)	0.15 (0.01, 0.29)	
HbA1c at Baseline: ≥ 8.0%					
MK-3102 25 mg	63	8.73 (0.58)	-0.76 (0.85)	-0.79 (-0.99, -0.58)	-0.87 (-1.19, -0.55)
Sitagliptin 50 mg	71	8.69 (0.53)	-0.81 (0.76)	-0.81 (-0.99, -0.62)	-0.88 (-1.19, -0.57)
Placebo	41	8.68 (0.53)	0.05 (0.81)	0.08 (-0.17, 0.33)	

N = number of Subjects in corresponding sub-group in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

Confidential

付録 2.7.3: 35　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（被験者背景別）（cLDA モデル）（FAS）（P020、二重盲検期）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 24		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
Age: ≤ Median (62 years)					
MK-3102 25 mg	81	8.01 (0.78)	-0.66 (0.72)	-0.65 (-0.80, -0.49)	-0.71 (-0.97, -0.44)
Sitagliptin 50 mg	88	8.06 (0.73)	-0.66 (0.68)	-0.63 (-0.78, -0.49)	-0.70 (-0.96, -0.43)
Placebo	44	8.07 (0.79)	0.02 (0.63)	0.06 (-0.16, 0.28)	
Age: > Median (62 years)					
MK-3102 25 mg	85	7.86 (0.70)	-0.69 (0.48)	-0.68 (-0.79, -0.57)	-0.87 (-1.06, -0.67)
Sitagliptin 50 mg	76	7.88 (0.79)	-0.64 (0.48)	-0.65 (-0.77, -0.53)	-0.84 (-1.04, -0.64)
Placebo	38	8.09 (0.64)	0.13 (0.68)	0.19 (0.02, 0.35)	
Age: <65 years					
MK-3102 25 mg	107	7.96 (0.79)	-0.62 (0.67)	-0.60 (-0.73, -0.47)	-0.65 (-0.88, -0.42)
Sitagliptin 50 mg	101	8.03 (0.73)	-0.67 (0.65)	-0.64 (-0.78, -0.51)	-0.69 (-0.92, -0.46)
Placebo	50	8.10 (0.77)	-0.00 (0.63)	0.04 (-0.15, 0.24)	
Age: ≥65 years					
MK-3102 25 mg	59	7.88 (0.65)	-0.77 (0.47)	-0.77 (-0.90, -0.64)	-1.02 (-1.24, -0.80)
Sitagliptin 50 mg	63	7.89 (0.81)	-0.62 (0.48)	-0.64 (-0.77, -0.50)	-0.88 (-1.10, -0.66)
Placebo	32	8.04 (0.65)	0.19 (0.68)	0.25 (0.07, 0.43)	
Age: <45 years					
MK-3102 25 mg	14	8.51 (0.78)	-0.56 (0.89)	N/A	N/A
Sitagliptin 50 mg	13	8.16 (0.78)	-0.35 (1.04)	N/A	N/A
Placebo	5	8.92 (0.70)	-0.34 (0.58)	N/A	
Age: ≥45 years					
MK-3102 25 mg	152	7.88 (0.72)	-0.69 (0.58)	-0.68 (-0.77, -0.59)	-0.83 (-0.99, -0.67)
Sitagliptin 50 mg	151	7.96 (0.76)	-0.68 (0.53)	-0.68 (-0.77, -0.58)	-0.83 (-0.99, -0.67)
Placebo	77	8.02 (0.69)	0.10 (0.65)	0.15 (0.02, 0.28)	
Gender: Male					
MK-3102 25 mg	104	7.92 (0.72)	-0.73 (0.64)	-0.72 (-0.85, -0.59)	-0.87 (-1.07, -0.66)
Sitagliptin 50 mg	114	7.97 (0.78)	-0.70 (0.61)	-0.69 (-0.81, -0.56)	-0.83 (-1.04, -0.63)
Placebo	56	8.12 (0.73)	0.08 (0.70)	0.15 (-0.02, 0.31)	
Gender: Female					
MK-3102 25 mg	62	7.97 (0.78)	-0.59 (0.55)	-0.59 (-0.72, -0.45)	-0.68 (-0.94, -0.42)
Sitagliptin 50 mg	50	8.01 (0.72)	-0.53 (0.54)	-0.55 (-0.70, -0.39)	-0.64 (-0.91, -0.37)
Placebo	26	7.99 (0.70)	0.04 (0.53)	0.09 (-0.13, 0.31)	

C Confidential

付録 2.7.3: 35　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（被験者背景別）（cLDA モデル）（FAS）（P020、二重盲検期）（続き）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 24		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
Body Mass Index at Baseline: ≤ Median (24.70 kg/m²)					
MK-3102 25 mg	79	7.81 (0.64)	-0.76 (0.50)	-0.75 (-0.87, -0.63)	-0.97 (-1.16, -0.78)
Sitagliptin 50 mg	85	7.94 (0.74)	-0.79 (0.49)	-0.80 (-0.92, -0.69)	-1.02 (-1.21, -0.83)
Placebo	44	7.98 (0.69)	0.17 (0.62)	0.22 (0.07, 0.37)	
Body Mass Index at Baseline: > Median (24.70 kg/m²)					
MK-3102 25 mg	87	8.04 (0.82)	-0.60 (0.69)	-0.59 (-0.74, -0.45)	-0.61 (-0.88, -0.35)
Sitagliptin 50 mg	79	8.02 (0.78)	-0.50 (0.66)	-0.47 (-0.62, -0.31)	-0.49 (-0.76, -0.22)
Placebo	38	8.20 (0.75)	-0.04 (0.68)	0.02 (-0.21, 0.25)	
Body Mass Index at Baseline: <25 kg/m²					
MK-3102 25 mg	80	7.83 (0.64)	-0.76 (0.50)	-0.76 (-0.87, -0.64)	-0.96 (-1.14, -0.77)
Sitagliptin 50 mg	86	7.93 (0.74)	-0.79 (0.49)	-0.81 (-0.92, -0.69)	-1.00 (-1.19, -0.82)
Placebo	45	8.00 (0.69)	0.15 (0.62)	0.20 (0.05, 0.34)	
Body Mass Index at Baseline: ≥25 kg/m²					
MK-3102 25 mg	86	8.04 (0.82)	-0.60 (0.69)	-0.58 (-0.73, -0.44)	-0.63 (-0.90, -0.35)
Sitagliptin 50 mg	78	8.04 (0.78)	-0.50 (0.66)	-0.47 (-0.62, -0.31)	-0.51 (-0.79, -0.23)
Placebo	37	8.18 (0.75)	-0.03 (0.69)	0.04 (-0.19, 0.27)	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: On antihyperglycemic therapy					
MK-3102 25 mg	65	8.28 (0.78)	-0.59 (0.62)	-0.58 (-0.74, -0.41)	-0.84 (-1.13, -0.55)
Sitagliptin 50 mg	60	8.21 (0.81)	-0.62 (0.73)	-0.62 (-0.80, -0.45)	-0.88 (-1.18, -0.59)
Placebo	32	8.29 (0.73)	0.23 (0.75)	0.26 (0.02, 0.50)	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: Not on antihyperglycemic therapy					
MK-3102 25 mg	101	7.72 (0.63)	-0.73 (0.60)	-0.75 (-0.86, -0.64)	-0.75 (-0.94, -0.57)
Sitagliptin 50 mg	104	7.85 (0.70)	-0.67 (0.50)	-0.67 (-0.77, -0.56)	-0.67 (-0.86, -0.49)
Placebo	50	7.96 (0.69)	-0.02 (0.58)	0.00 (-0.15, 0.16)	
Duration of Diabetes at Baseline: ≤ Median (7 years)					
MK-3102 25 mg	99	7.85 (0.72)	-0.65 (0.59)	-0.65 (-0.77, -0.53)	-0.82 (-1.04, -0.59)
Sitagliptin 50 mg	94	8.00 (0.73)	-0.70 (0.57)	-0.70 (-0.84, -0.57)	-0.87 (-1.10, -0.64)
Placebo	40	8.12 (0.79)	0.07 (0.75)	0.17 (-0.03, 0.36)	
Duration of Diabetes at Baseline: > Median (7 years)					
MK-3102 25 mg	67	8.06 (0.76)	-0.72 (0.65)	-0.69 (-0.83, -0.54)	-0.79 (-1.02, -0.55)
Sitagliptin 50 mg	70	7.95 (0.81)	-0.59 (0.62)	-0.60 (-0.74, -0.45)	-0.69 (-0.93, -0.46)
Placebo	42	8.04 (0.65)	0.07 (0.55)	0.10 (-0.09, 0.29)	

N = number of Subjects in corresponding sub-group in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

Confidential

付録 2.7.3: 36　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（HbA1c 値別）（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（スルホニルウレア剤）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 24		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
HbA1c at Baseline: ≤ Median (7.9 %)					
MK-3102 25 mg	58	7.53 (0.29)	-0.63 (0.40)	-0.64 (-0.76, -0.53)	-0.66 (-0.89, -0.43)
Placebo	25	7.51 (0.22)	0.04 (0.37)	0.01 (-0.18, 0.21)	
HbA1c at Baseline: > Median (7.9 %)					
MK-3102 25 mg	68	8.65 (0.57)	-0.98 (0.60)	-0.98 (-1.14, -0.81)	-1.07 (-1.33, -0.81)
Placebo	38	8.48 (0.45)	0.14 (0.74)	0.09 (-0.12, 0.30)	
HbA1c at Baseline: < 8.0%					
MK-3102 25 mg	58	7.53 (0.29)	-0.63 (0.40)	-0.64 (-0.76, -0.53)	-0.66 (-0.89, -0.43)
Placebo	25	7.51 (0.22)	0.04 (0.37)	0.01 (-0.18, 0.21)	
HbA1c at Baseline: ≥ 8.0%					
MK-3102 25 mg	68	8.65 (0.57)	-0.98 (0.60)	-0.98 (-1.14, -0.81)	-1.07 (-1.33, -0.81)
Placebo	38	8.48 (0.45)	0.14 (0.74)	0.09 (-0.12, 0.30)	
HbA1c at Baseline: < 7.0%					
MK-3102 25 mg	3	6.90 (0.00)	-0.53 (0.12)	N/A	N/A
HbA1c at Baseline: ≥ 7.0% and < 8.0%					
MK-3102 25 mg	55	7.57 (0.25)	-0.64 (0.41)	-0.65 (-0.77, -0.53)	-0.66 (-0.89, -0.43)
Placebo	25	7.51 (0.22)	0.04 (0.37)	0.01 (-0.19, 0.21)	
HbA1c at Baseline: ≥ 8.0%					
MK-3102 25 mg	68	8.65 (0.57)	-0.98 (0.60)	-0.98 (-1.14, -0.81)	-1.07 (-1.33, -0.81)
Placebo	38	8.48 (0.45)	0.14 (0.74)	0.09 (-0.12, 0.30)	

† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

C Confidential

付録 2.7.3: 37　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（被験者背景別）（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（スルホニルウレア剤）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 24		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
Age: ≤ Median (62 years)					
MK-3102 25 mg	54	8.32 (0.78)	-0.80 (0.64)	-0.86 (-1.05, -0.66)	-0.94 (-1.28, -0.61)
Placebo	23	8.29 (0.71)	0.08 (0.79)	0.08 (-0.20, 0.37)	
Age: > Median (62 years)					
MK-3102 25 mg	72	7.97 (0.65)	-0.82 (0.47)	-0.83 (-0.95, -0.71)	-0.92 (-1.12, -0.72)
Placebo	40	7.98 (0.52)	0.11 (0.51)	0.09 (-0.07, 0.25)	
Age: <65 years					
MK-3102 25 mg	63	8.27 (0.74)	-0.81 (0.61)	-0.85 (-1.01, -0.68)	-0.90 (-1.19, -0.61)
Placebo	31	8.18 (0.67)	0.04 (0.70)	0.05 (-0.20, 0.30)	
Age: ≥65 years					
MK-3102 25 mg	63	7.98 (0.68)	-0.82 (0.48)	-0.83 (-0.97, -0.70)	-0.97 (-1.19, -0.75)
Placebo	32	8.00 (0.54)	0.15 (0.53)	0.13 (-0.04, 0.31)	
Age: <45 years					
MK-3102 25 mg	6	8.67 (0.90)	-0.80 (0.76)	-0.20 (-1.10, 0.70)	0.17 (-0.88, 1.22)
Placebo	5	8.20 (0.65)	-0.10 (1.13)	-0.37 (-1.15, 0.41)	
Age: ≥45 years					
MK-3102 25 mg	120	8.09 (0.71)	-0.82 (0.53)	-0.85 (-0.95, -0.75)	-0.98 (-1.15, -0.80)
Placebo	58	8.08 (0.61)	0.11 (0.57)	0.13 (-0.02, 0.28)	
Gender: Male					
MK-3102 25 mg	91	8.04 (0.73)	-0.86 (0.53)	-0.88 (-1.00, -0.77)	-0.80 (-0.98, -0.63)
Placebo	45	8.02 (0.60)	-0.08 (0.51)	-0.08 (-0.23, 0.07)	
Gender: Female					
MK-3102 25 mg	35	8.32 (0.67)	-0.69 (0.57)	-0.72 (-0.94, -0.51)	-1.24 (-1.61, -0.87)
Placebo	18	8.27 (0.60)	0.53 (0.66)	0.51 (0.21, 0.81)	
Body Mass Index at Baseline: ≤ Median (24.70 kg/m²)					
MK-3102 25 mg	79	8.10 (0.70)	-0.82 (0.51)	-0.82 (-0.94, -0.70)	-0.95 (-1.17, -0.74)
Placebo	34	8.02 (0.51)	0.13 (0.53)	0.14 (-0.04, 0.31)	
Body Mass Index at Baseline: > Median (24.70 kg/m²)					
MK-3102 25 mg	47	8.16 (0.76)	-0.81 (0.61)	-0.89 (-1.09, -0.69)	-0.90 (-1.21, -0.58)
Placebo	29	8.18 (0.71)	0.06 (0.72)	0.01 (-0.25, 0.26)	
Body Mass Index at Baseline: <25 kg/m²					
MK-3102 25 mg	83	8.08 (0.69)	-0.80 (0.52)	-0.80 (-0.92, -0.68)	-0.94 (-1.15, -0.73)
Placebo	37	7.99 (0.50)	0.13 (0.52)	0.14 (-0.04, 0.32)	
Body Mass Index at Baseline: ≥25 kg/m²					
MK-3102 25 mg	43	8.20 (0.79)	-0.85 (0.58)	-0.92 (-1.13, -0.71)	-0.93 (-1.25, -0.60)
Placebo	26	8.24 (0.72)	0.04 (0.75)	0.00 (-0.26, 0.26)	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: On antihyperglycemic therapy					
MK-3102 25 mg	43	8.23 (0.72)	-0.92 (0.54)	-0.91 (-1.08, -0.75)	-1.00 (-1.28, -0.72)
Placebo	21	8.22 (0.56)	0.09 (0.61)	0.09 (-0.15, 0.32)	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: Not on antihyperglycemic therapy					
MK-3102 25 mg	83	8.06 (0.73)	-0.76 (0.54)	-0.77 (-0.89, -0.64)	-0.86 (-1.06, -0.65)
Placebo	42	8.02 (0.63)	0.10 (0.63)	0.09 (-0.08, 0.26)	
Duration of Diabetes at Baseline: ≤ Median (8 years)					
MK-3102 25 mg	48	8.16 (0.78)	-0.77 (0.53)	-0.78 (-0.98, -0.59)	-0.95 (-1.28, -0.61)
Placebo	24	8.24 (0.71)	0.13 (0.80)	0.17 (-0.12, 0.45)	
Duration of Diabetes at Baseline: > Median (8 years)					
MK-3102 25 mg	78	8.10 (0.70)	-0.84 (0.55)	-0.88 (-1.01, -0.76)	-0.93 (-1.14, -0.73)
Placebo	39	7.99 (0.52)	0.07 (0.47)	0.05 (-0.12, 0.22)	

† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

C Confidential

付録 2.7.3: 38　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（HbA1c 値別）（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（速効型インスリン分泌促進剤）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 24		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
HbA1c at Baseline: ≤ Median (7.9 %)					
MK-3102 25 mg	35	7.48 (0.28)	-0.44 (0.37)	-0.46 (-0.68, -0.24)	-0.39 (-0.94, 0.15)
Placebo	19	7.48 (0.28)	0.14 (0.64)	-0.07 (-0.57, 0.43)	
HbA1c at Baseline: > Median (7.9 %)					
MK-3102 25 mg	30	8.47 (0.51)	-0.89 (0.78)	-1.00 (-1.51, -0.50)	-1.62 (-2.41, -0.82)
Placebo	15	8.68 (0.64)	0.41 (0.67)	0.61 (-0.01, 1.24)	
HbA1c at Baseline: < 8.0%					
MK-3102 25 mg	35	7.48 (0.28)	-0.44 (0.37)	-0.46 (-0.68, -0.24)	-0.39 (-0.94, 0.15)
Placebo	19	7.48 (0.28)	0.14 (0.64)	-0.07 (-0.57, 0.43)	
HbA1c at Baseline: ≥ 8.0%					
MK-3102 25 mg	30	8.47 (0.51)	-0.89 (0.78)	-1.00 (-1.51, -0.50)	-1.62 (-2.41, -0.82)
Placebo	15	8.68 (0.64)	0.41 (0.67)	0.61 (-0.01, 1.24)	
HbA1c at Baseline: < 7.0%					
MK-3102 25 mg	1	6.90 (.)	-0.30 (.)	N/A	N/A
Placebo	1	6.70 (.)	0.90 (.)	N/A	
HbA1c at Baseline: ≥ 7.0% and < 8.0%					
MK-3102 25 mg	34	7.50 (0.26)	-0.45 (0.38)	-0.47 (-0.69, -0.25)	-0.40 (-0.94, 0.14)
Placebo	18	7.53 (0.21)	0.10 (0.63)	-0.07 (-0.57, 0.43)	
HbA1c at Baseline: ≥ 8.0%					
MK-3102 25 mg	30	8.47 (0.51)	-0.89 (0.78)	-1.00 (-1.51, -0.50)	-1.62 (-2.41, -0.82)
Placebo	15	8.68 (0.64)	0.41 (0.67)	0.61 (-0.01, 1.24)	

† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

C Confidential

付録 2.7.3: 39　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（被験者背景別）（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（速効型インスリン分泌促進剤）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 24		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
Age: ≤ Median (62 years)					
MK-3102 25 mg	41	7.91 (0.55)	-0.57 (0.59)	-0.40 (-0.76, -0.04)	N/A
Placebo	20	7.81 (0.80)	0.33 (0.71)	N/A	
Age: > Median (62 years)					
MK-3102 25 mg	24	7.93 (0.76)	-0.76 (0.67)	-0.90 (-1.21, -0.58)	-1.24 (-1.77, -0.71)
Placebo	14	8.14 (0.64)	0.13 (0.58)	0.35 (-0.09, 0.78)	
Age: <65 years					
MK-3102 25 mg	46	7.91 (0.56)	-0.58 (0.58)	-0.47 (-0.78, -0.16)	N/A
Placebo	24	7.94 (0.84)	0.35 (0.67)	N/A	
Age: ≥65 years					
MK-3102 25 mg	19	7.93 (0.79)	-0.77 (0.72)	-0.93 (-1.29, -0.56)	-1.16 (-1.72, -0.61)
Placebo	10	7.98 (0.46)	0.00 (0.57)	0.24 (-0.22, 0.70)	
Age: <45 years					
MK-3102 25 mg	7	8.20 (0.75)	-0.87 (0.46)	N/A	N/A
Placebo	3	7.75 (0.35)	0.20 (0.14)	N/A	
Age: ≥45 years					
MK-3102 25 mg	58	7.88 (0.61)	-0.61 (0.64)	-0.65 (-0.89, -0.41)	-0.96 (-1.42, -0.50)
Placebo	31	7.96 (0.76)	0.25 (0.67)	0.31 (-0.08, 0.71)	
Gender: Male					
MK-3102 25 mg	46	7.93 (0.69)	-0.74 (0.61)	-0.72 (-0.99, -0.45)	-1.00 (-1.49, -0.52)
Placebo	27	7.82 (0.63)	0.19 (0.67)	0.28 (-0.13, 0.69)	
Gender: Female					
MK-3102 25 mg	19	7.89 (0.50)	-0.42 (0.60)	-0.55 (-1.20, 0.10)	N/A
Placebo	7	8.40 (0.96)	0.43 (0.59)	N/A	
Body Mass Index at Baseline: ≤ Median (24.70 kg/m²)					
MK-3102 25 mg	36	7.97 (0.76)	-0.78 (0.57)	-0.91 (-1.19, -0.63)	-1.41 (-1.96, -0.87)
Placebo	19	7.95 (0.65)	0.39 (0.75)	0.50 (0.03, 0.98)	
Body Mass Index at Baseline: > Median (24.70 kg/m²)					
MK-3102 25 mg	29	7.85 (0.42)	-0.46 (0.65)	-0.27 (-0.69, 0.15)	-0.24 (-1.07, 0.58)
Placebo	15	7.94 (0.86)	0.07 (0.47)	-0.02 (-0.73, 0.68)	
Body Mass Index at Baseline: <25 kg/m²					
MK-3102 25 mg	37	7.97 (0.75)	-0.76 (0.58)	-0.90 (-1.18, -0.62)	-1.40 (-1.95, -0.86)
Placebo	19	7.95 (0.65)	0.39 (0.75)	0.50 (0.03, 0.98)	
Body Mass Index at Baseline: ≥25 kg/m²					
MK-3102 25 mg	28	7.85 (0.43)	-0.48 (0.66)	-0.27 (-0.70, 0.15)	-0.25 (-1.08, 0.58)
Placebo	15	7.94 (0.86)	0.07 (0.47)	-0.02 (-0.74, 0.69)	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: On antihyperglycemic therapy					
MK-3102 25 mg	9	7.80 (0.46)	-0.71 (0.83)	-0.79 (-1.42, -0.17)	-1.33 (-2.44, -0.22)
Placebo	4	7.65 (0.49)	0.40 (0.99)	0.54 (-0.42, 1.49)	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: Not on antihyperglycemic therapy					
MK-3102 25 mg	56	7.94 (0.66)	-0.63 (0.59)	-0.60 (-0.78, -0.42)	-0.89 (-1.19, -0.60)
Placebo	30	7.97 (0.76)	0.23 (0.65)	0.29 (0.05, 0.53)	
Duration of Diabetes at Baseline: ≤ Median (8 years)					
MK-3102 25 mg	39	7.81 (0.47)	-0.51 (0.61)	-0.39 (-0.74, -0.04)	-0.26 (-0.90, 0.37)
Placebo	21	7.91 (0.77)	0.09 (0.53)	-0.13 (-0.65, 0.40)	
Duration of Diabetes at Baseline: > Median (8 years)					
MK-3102 25 mg	26	8.09 (0.81)	-0.85 (0.60)	-0.91 (-1.24, -0.58)	-1.63 (-2.30, -0.95)
Placebo	13	8.01 (0.74)	0.49 (0.77)	0.72 (0.12, 1.31)	

† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

C Confidential

付録 2.7.3: 40　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（HbA1c 値別）（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（ビグアナイド系薬剤）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 24		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
HbA1c at Baseline: ≤ Median (7.9 %)					
MK-3102 25 mg	43	7.49 (0.33)	-0.75 (0.37)	-0.74 (-0.90, -0.59)	-0.70 (-1.12, -0.27)
Placebo	21	7.60 (0.26)	0.09 (0.42)	-0.05 (-0.44, 0.35)	
HbA1c at Baseline: > Median (7.9 %)					
MK-3102 25 mg	23	8.50 (0.46)	-1.22 (0.55)	-1.22 (-1.49, -0.95)	-1.13 (-1.67, -0.59)
Placebo	12	8.56 (0.58)	-0.12 (0.66)	-0.09 (-0.56, 0.38)	
HbA1c at Baseline: < 8.0%					
MK-3102 25 mg	43	7.49 (0.33)	-0.75 (0.37)	-0.74 (-0.90, -0.59)	-0.70 (-1.12, -0.27)
Placebo	21	7.60 (0.26)	0.09 (0.42)	-0.05 (-0.44, 0.35)	
HbA1c at Baseline: ≥ 8.0%					
MK-3102 25 mg	23	8.50 (0.46)	-1.22 (0.55)	-1.22 (-1.49, -0.95)	-1.13 (-1.67, -0.59)
Placebo	12	8.56 (0.58)	-0.12 (0.66)	-0.09 (-0.56, 0.38)	
HbA1c at Baseline: < 7.0%					
MK-3102 25 mg	4	6.83 (0.05)	-0.65 (0.21)	N/A	N/A
Placebo	1	6.90 (.)	0.40 (.)	N/A	
HbA1c at Baseline: ≥ 7.0% and < 8.0%					
MK-3102 25 mg	39	7.56 (0.27)	-0.76 (0.39)	-0.77 (-0.94, -0.60)	-0.70 (-1.14, -0.26)
Placebo	20	7.64 (0.20)	0.07 (0.42)	-0.07 (-0.48, 0.34)	
HbA1c at Baseline: ≥ 8.0%					
MK-3102 25 mg	23	8.50 (0.46)	-1.22 (0.55)	-1.22 (-1.49, -0.95)	-1.13 (-1.67, -0.59)
Placebo	12	8.56 (0.58)	-0.12 (0.66)	-0.09 (-0.56, 0.38)	

† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

C Confidential

付録 2.7.3: 41　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（被験者背景別）（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（ビグアナイド系薬剤）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 24		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
Age: ≤ Median (62 years)					
MK-3102 25 mg	43	7.97 (0.68)	-0.96 (0.51)	-1.00 (-1.19, -0.81)	-1.04 (-1.45, -0.63)
Placebo	24	8.05 (0.67)	0.05 (0.57)	0.03 (-0.34, 0.41)	
Age: > Median (62 years)					
MK-3102 25 mg	23	7.63 (0.42)	-0.83 (0.47)	-0.83 (-1.05, -0.62)	-0.68 (-1.11, -0.25)
Placebo	9	7.69 (0.32)	-0.09 (0.34)	-0.16 (-0.57, 0.25)	
Age: <65 years					
MK-3102 25 mg	47	7.93 (0.68)	-0.95 (0.51)	-0.98 (-1.16, -0.81)	-1.03 (-1.43, -0.64)
Placebo	28	8.03 (0.63)	0.04 (0.55)	0.05 (-0.32, 0.41)	
Age: ≥65 years					
MK-3102 25 mg	19	7.67 (0.41)	-0.82 (0.45)	-0.81 (-1.06, -0.57)	-0.53 (-0.97, -0.10)
Placebo	5	7.54 (0.22)	-0.16 (0.29)	-0.28 (-0.70, 0.13)	
Age: <45 years					
MK-3102 25 mg	6	8.20 (0.96)	-0.60 (0.31)	N/A	N/A
Placebo	4	8.13 (0.46)	0.10 (0.67)	0.31 (-0.27, 0.88)	
Age: ≥45 years					
MK-3102 25 mg	60	7.82 (0.57)	-0.95 (0.50)	-0.97 (-1.11, -0.83)	-0.75 (-1.09, -0.42)
Placebo	29	7.93 (0.63)	0.00 (0.51)	-0.21 (-0.53, 0.10)	
Gender: Male					
MK-3102 25 mg	46	7.85 (0.62)	-0.98 (0.52)	-1.03 (-1.20, -0.85)	-1.06 (-1.44, -0.68)
Placebo	23	8.04 (0.71)	-0.05 (0.56)	0.03 (-0.32, 0.39)	
Gender: Female					
MK-3102 25 mg	20	7.85 (0.63)	-0.76 (0.42)	-0.76 (-1.00, -0.52)	-0.75 (-1.26, -0.24)
Placebo	10	7.75 (0.19)	0.15 (0.39)	-0.01 (-0.46, 0.44)	
Body Mass Index at Baseline: ≤ Median (24.70 kg/m²)					
MK-3102 25 mg	33	7.72 (0.59)	-0.87 (0.46)	-0.91 (-1.10, -0.72)	-1.35 (-1.79, -0.91)
Placebo	12	8.05 (0.78)	-0.07 (0.56)	0.44 (0.02, 0.86)	
Body Mass Index at Baseline: > Median (24.70 kg/m²)					
MK-3102 25 mg	33	7.99 (0.63)	-0.96 (0.53)	-1.00 (-1.22, -0.78)	-0.78 (-1.21, -0.35)
Placebo	21	7.90 (0.51)	0.06 (0.50)	-0.22 (-0.59, 0.16)	
Body Mass Index at Baseline: <25 kg/m²					
MK-3102 25 mg	33	7.72 (0.59)	-0.87 (0.46)	-0.91 (-1.10, -0.72)	-1.35 (-1.79, -0.91)
Placebo	12	8.05 (0.78)	-0.07 (0.56)	0.44 (0.02, 0.86)	
Body Mass Index at Baseline: ≥25 kg/m²					
MK-3102 25 mg	33	7.99 (0.63)	-0.96 (0.53)	-1.00 (-1.22, -0.78)	-0.78 (-1.21, -0.35)
Placebo	21	7.90 (0.51)	0.06 (0.50)	-0.22 (-0.59, 0.16)	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: On antihyperglycemic therapy					
MK-3102 25 mg	16	7.99 (0.55)	-0.98 (0.49)	-0.99 (-1.26, -0.72)	-0.92 (-1.52, -0.33)
Placebo	3	8.07 (0.49)	-0.10 (0.75)	-0.07 (-0.63, 0.50)	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: Not on antihyperglycemic therapy					
MK-3102 25 mg	50	7.81 (0.64)	-0.89 (0.50)	-0.90 (-1.04, -0.76)	-0.95 (-1.16, -0.74)
Placebo	30	7.94 (0.63)	0.02 (0.50)	0.05 (-0.13, 0.22)	
Duration of Diabetes at Baseline: ≤ Median (8 years)					
MK-3102 25 mg	37	7.64 (0.52)	-0.89 (0.53)	-0.89 (-1.12, -0.66)	-1.02 (-1.39, -0.65)
Placebo	21	7.90 (0.48)	0.12 (0.51)	0.13 (-0.18, 0.44)	
Duration of Diabetes at Baseline: > Median (8 years)					
MK-3102 25 mg	29	8.11 (0.64)	-0.94 (0.46)	-0.98 (-1.16, -0.80)	N/A
Placebo	12	8.04 (0.81)	-0.18 (0.48)	N/A	

† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

C Confidential

付録 2.7.3: 42　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（HbA1c 値別）（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（チアゾリジン系薬剤）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 24		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
HbA1c at Baseline: ≤ Median (7.9 %)					
MK-3102 25 mg	30	7.43 (0.28)	-0.73 (0.31)	-0.61 (-0.80, -0.43)	-0.99 (-1.28, -0.71)
Placebo	20	7.39 (0.30)	0.16 (0.46)	0.38 (0.16, 0.60)	
HbA1c at Baseline: > Median (7.9 %)					
MK-3102 25 mg	35	8.79 (0.62)	-1.15 (0.76)	-1.08 (-1.34, -0.82)	-1.31 (-1.84, -0.79)
Placebo	14	8.47 (0.44)	0.15 (0.88)	0.23 (-0.24, 0.71)	
HbA1c at Baseline: < 8.0%					
MK-3102 25 mg	30	7.43 (0.28)	-0.73 (0.31)	-0.61 (-0.80, -0.43)	-0.99 (-1.28, -0.71)
Placebo	20	7.39 (0.30)	0.16 (0.46)	0.38 (0.16, 0.60)	
HbA1c at Baseline: ≥ 8.0%					
MK-3102 25 mg	35	8.79 (0.62)	-1.15 (0.76)	-1.08 (-1.34, -0.82)	-1.31 (-1.84, -0.79)
Placebo	14	8.47 (0.44)	0.15 (0.88)	0.23 (-0.24, 0.71)	
HbA1c at Baseline: < 7.0%					
MK-3102 25 mg	.	. (.)	. (.)	N/A	N/A
Placebo	1	6.80 (.)	0.00 (.)	N/A	
HbA1c at Baseline: ≥ 7.0% and < 8.0%					
MK-3102 25 mg	30	7.43 (0.28)	-0.73 (0.31)	-0.61 (-0.80, -0.42)	-0.99 (-1.28, -0.71)
Placebo	19	7.42 (0.28)	0.17 (0.47)	0.38 (0.16, 0.60)	
HbA1c at Baseline: ≥ 8.0%					
MK-3102 25 mg	35	8.79 (0.62)	-1.15 (0.76)	-1.08 (-1.34, -0.82)	-1.31 (-1.84, -0.79)
Placebo	14	8.47 (0.44)	0.15 (0.88)	0.23 (-0.24, 0.71)	

† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

C Confidential

付録 2.7.3: 43　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（被験者背景別）（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（チアゾリジン系薬剤）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 24		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
Age: ≤ Median (62 years)					
MK-3102 25 mg	33	7.96 (0.73)	-0.91 (0.54)	-0.80 (-1.06, -0.54)	-0.92 (-1.55, -0.29)
Placebo	17	7.93 (0.70)	0.01 (0.77)	0.12 (-0.47, 0.71)	
Age: > Median (62 years)					
MK-3102 25 mg	32	8.34 (0.90)	-0.99 (0.70)	-0.89 (-1.12, -0.66)	-1.16 (-1.54, -0.79)
Placebo	17	7.71 (0.59)	0.29 (0.49)	0.27 (-0.05, 0.59)	
Age: <65 years					
MK-3102 25 mg	38	8.03 (0.80)	-0.91 (0.62)	-0.74 (-0.98, -0.50)	-0.86 (-1.35, -0.37)
Placebo	20	7.93 (0.68)	0.03 (0.71)	0.12 (-0.32, 0.56)	
Age: ≥65 years					
MK-3102 25 mg	27	8.30 (0.88)	-1.01 (0.63)	-0.94 (-1.17, -0.71)	-1.27 (-1.66, -0.89)
Placebo	14	7.66 (0.58)	0.32 (0.54)	0.34 (0.00, 0.67)	
Age: <45 years					
MK-3102 25 mg	3	7.67 (0.49)	-0.80 (0.10)	N/A	N/A
Placebo	2	8.10 (.)	0.60 (.)	N/A	
Age: ≥45 years					
MK-3102 25 mg	62	8.17 (0.85)	-0.96 (0.64)	-0.86 (-1.03, -0.70)	-1.08 (-1.37, -0.79)
Placebo	32	7.80 (0.65)	0.14 (0.65)	0.22 (-0.04, 0.47)	
Gender: Male					
MK-3102 25 mg	42	8.22 (0.84)	-0.89 (0.64)	-0.71 (-0.89, -0.52)	-1.06 (-1.36, -0.75)
Placebo	27	7.85 (0.65)	0.23 (0.49)	0.35 (0.10, 0.61)	
Gender: Female					
MK-3102 25 mg	23	8.00 (0.82)	-1.06 (0.59)	-1.07 (-1.38, -0.76)	-0.84 (-1.45, -0.23)
Placebo	7	7.69 (0.68)	-0.14 (1.04)	-0.23 (-0.83, 0.37)	
Body Mass Index at Baseline: ≤ Median (24.70 kg/m²)					
MK-3102 25 mg	19	8.08 (0.72)	-0.76 (0.58)	-0.68 (-0.95, -0.40)	-0.87 (-1.37, -0.36)
Placebo	11	7.66 (0.83)	0.07 (0.48)	0.19 (-0.24, 0.62)	
Body Mass Index at Baseline: > Median (24.70 kg/m²)					
MK-3102 25 mg	46	8.17 (0.89)	-1.03 (0.63)	-0.97 (-1.17, -0.76)	-1.28 (-1.62, -0.94)
Placebo	23	7.89 (0.54)	0.20 (0.72)	0.32 (0.01, 0.63)	
Body Mass Index at Baseline: <25 kg/m²					
MK-3102 25 mg	21	8.19 (0.77)	-0.88 (0.66)	-0.80 (-1.09, -0.51)	-0.93 (-1.48, -0.38)
Placebo	11	7.66 (0.83)	0.07 (0.48)	0.13 (-0.34, 0.61)	
Body Mass Index at Baseline: ≥25 kg/m²					
MK-3102 25 mg	44	8.12 (0.87)	-0.99 (0.61)	-0.92 (-1.12, -0.71)	-1.25 (-1.60, -0.91)
Placebo	23	7.89 (0.54)	0.20 (0.72)	0.34 (0.03, 0.65)	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: On antihyperglycemic therapy					
MK-3102 25 mg	19	8.52 (0.76)	-0.79 (0.72)	-0.74 (-1.06, -0.43)	-1.26 (-1.88, -0.64)
Placebo	6	8.02 (0.64)	0.62 (0.49)	0.52 (-0.03, 1.06)	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: Not on antihyperglycemic therapy					
MK-3102 25 mg	46	7.99 (0.83)	-1.02 (0.57)	-1.01 (-1.17, -0.84)	-1.04 (-1.29, -0.78)
Placebo	28	7.77 (0.65)	0.05 (0.64)	0.03 (-0.18, 0.24)	
Duration of Diabetes at Baseline: ≤ Median (8 years)					
MK-3102 25 mg	36	8.19 (0.85)	-0.94 (0.64)	-0.83 (-1.03, -0.62)	-1.00 (-1.44, -0.56)
Placebo	13	7.48 (0.51)	0.14 (0.37)	0.17 (-0.23, 0.58)	
Duration of Diabetes at Baseline: > Median (8 years)					
MK-3102 25 mg	29	8.09 (0.83)	-0.96 (0.60)	-0.93 (-1.19, -0.66)	-1.24 (-1.65, -0.82)
Placebo	21	8.00 (0.65)	0.16 (0.77)	0.31 (-0.04, 0.66)	

† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

C Confidential

付録 2.7.3: 44　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（HbA1c 値別）（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（α-グルコシダーゼ阻害剤）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 24		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
HbA1c at Baseline: ≤ Median (7.9 %)					
MK-3102 25 mg	38	7.43 (0.27)	-0.58 (0.31)	-0.57 (-0.69, -0.44)	-0.37 (-0.60, -0.15)
Placebo	19	7.42 (0.21)	-0.07 (0.43)	-0.20 (-0.39, -0.01)	
HbA1c at Baseline: > Median (7.9 %)					
MK-3102 25 mg	29	8.50 (0.45)	-1.01 (0.66)	-0.96 (-1.24, -0.69)	-1.23 (-1.72, -0.75)
Placebo	13	8.59 (0.42)	0.06 (0.65)	0.27 (-0.13, 0.67)	
HbA1c at Baseline: < 8.0%					
MK-3102 25 mg	38	7.43 (0.27)	-0.58 (0.31)	-0.57 (-0.69, -0.44)	-0.37 (-0.60, -0.15)
Placebo	19	7.42 (0.21)	-0.07 (0.43)	-0.20 (-0.39, -0.01)	
HbA1c at Baseline: ≥ 8.0%					
MK-3102 25 mg	29	8.50 (0.45)	-1.01 (0.66)	-0.96 (-1.24, -0.69)	-1.23 (-1.72, -0.75)
Placebo	13	8.59 (0.42)	0.06 (0.65)	0.27 (-0.13, 0.67)	
HbA1c at Baseline: < 7.0%					
MK-3102 25 mg	2	6.90 (0.00)	-0.70 (0.00)	N/A	N/A
HbA1c at Baseline: ≥ 7.0% and < 8.0%					
MK-3102 25 mg	36	7.46 (0.25)	-0.57 (0.32)	-0.56 (-0.69, -0.43)	-0.35 (-0.58, -0.13)
Placebo	19	7.42 (0.21)	-0.07 (0.43)	-0.21 (-0.40, -0.02)	
HbA1c at Baseline: ≥ 8.0%					
MK-3102 25 mg	29	8.50 (0.45)	-1.01 (0.66)	-0.96 (-1.24, -0.69)	-1.23 (-1.72, -0.75)
Placebo	13	8.59 (0.42)	0.06 (0.65)	0.27 (-0.13, 0.67)	

† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

C Confidential

付録 2.7.3: 45　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）の部分集団解析（被験者背景別）（cLDA モデル）（FAS）（P015、二重盲検期）（α-グルコシダーゼ阻害剤）

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline at Week 24		
			Mean (SD)	LS Mean (95% CI)†	Difference in LS Means vs. Placebo (95% CI)†
Age: ≤ Median (62 years)					
MK-3102 25 mg	34	7.86 (0.57)	-0.64 (0.55)	-0.70 (-0.97, -0.44)	-0.82 (-1.31, -0.33)
Placebo	15	7.71 (0.47)	0.04 (0.44)	0.12 (-0.30, 0.54)	
Age: > Median (62 years)					
MK-3102 25 mg	33	7.92 (0.72)	-0.89 (0.50)	-0.86 (-1.04, -0.69)	-0.84 (-1.13, -0.55)
Placebo	17	7.91 (0.75)	-0.08 (0.56)	-0.02 (-0.26, 0.22)	
Age: <65 years					
MK-3102 25 mg	41	7.90 (0.61)	-0.69 (0.59)	-0.65 (-0.89, -0.42)	-0.51 (-0.92, -0.10)
Placebo	18	7.85 (0.64)	-0.13 (0.56)	-0.14 (-0.48, 0.20)	
Age: ≥65 years					
MK-3102 25 mg	26	7.87 (0.70)	-0.89 (0.41)	-0.87 (-1.03, -0.71)	-1.05 (-1.31, -0.79)
Placebo	14	7.78 (0.67)	0.09 (0.42)	0.18 (-0.04, 0.40)	
Age: <45 years					
MK-3102 25 mg	7	7.86 (0.50)	-0.26 (0.69)	N/A	N/A
Placebo	4	7.47 (0.12)	0.07 (0.38)	N/A	
Age: ≥45 years					
MK-3102 25 mg	60	7.90 (0.66)	-0.83 (0.49)	-0.80 (-0.93, -0.66)	-0.82 (-1.04, -0.59)
Placebo	28	7.86 (0.66)	-0.04 (0.52)	0.02 (-0.17, 0.21)	
Gender: Male					
MK-3102 25 mg	46	7.87 (0.64)	-0.74 (0.51)	-0.70 (-0.88, -0.53)	-0.78 (-1.06, -0.49)
Placebo	23	7.82 (0.63)	0.00 (0.56)	0.07 (-0.16, 0.31)	
Gender: Female					
MK-3102 25 mg	21	7.94 (0.66)	-0.81 (0.60)	-0.83 (-1.10, -0.55)	-0.80 (-1.33, -0.27)
Placebo	9	7.83 (0.71)	-0.09 (0.39)	-0.03 (-0.48, 0.43)	
Body Mass Index at Baseline: ≤ Median (24.70 kg/m²)					
MK-3102 25 mg	36	7.94 (0.63)	-0.87 (0.52)	-0.82 (-1.00, -0.64)	-0.74 (-1.03, -0.44)
Placebo	17	7.88 (0.71)	-0.07 (0.55)	-0.08 (-0.34, 0.17)	
Body Mass Index at Baseline: > Median (24.70 kg/m²)					
MK-3102 25 mg	31	7.84 (0.66)	-0.64 (0.53)	-0.67 (-0.93, -0.42)	-0.95 (-1.38, -0.51)
Placebo	15	7.74 (0.55)	0.03 (0.45)	0.27 (-0.08, 0.62)	
Body Mass Index at Baseline: <25 kg/m²					
MK-3102 25 mg	37	7.96 (0.64)	-0.89 (0.52)	-0.82 (-0.99, -0.65)	-0.72 (-1.00, -0.44)
Placebo	18	7.84 (0.70)	-0.07 (0.54)	-0.10 (-0.34, 0.14)	
Body Mass Index at Baseline: ≥25 kg/m²					
MK-3102 25 mg	30	7.80 (0.63)	-0.62 (0.52)	-0.66 (-0.92, -0.40)	-1.00 (-1.48, -0.53)
Placebo	14	7.78 (0.56)	0.05 (0.47)	0.35 (-0.05, 0.75)	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: On antihyperglycemic therapy					
MK-3102 25 mg	19	8.02 (0.68)	-0.68 (0.41)	-0.68 (-0.92, -0.45)	-0.74 (-1.15, -0.33)
Placebo	10	7.97 (0.62)	-0.01 (0.63)	0.05 (-0.28, 0.39)	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status: Not on antihyperglycemic therapy					
MK-3102 25 mg	48	7.84 (0.62)	-0.80 (0.58)	-0.80 (-0.96, -0.65)	-0.84 (-1.11, -0.56)
Placebo	22	7.76 (0.65)	-0.04 (0.46)	0.03 (-0.20, 0.26)	
Duration of Diabetes at Baseline: ≤ Median (8 years)					
MK-3102 25 mg	42	7.86 (0.63)	-0.69 (0.56)	-0.67 (-0.86, -0.47)	-0.79 (-1.25, -0.34)
Placebo	17	7.77 (0.67)	-0.05 (0.46)	0.12 (-0.29, 0.54)	
Duration of Diabetes at Baseline: > Median (8 years)					
MK-3102 25 mg	25	7.95 (0.67)	-0.90 (0.47)	-0.86 (-1.09, -0.63)	-0.90 (-1.25, -0.55)
Placebo	15	7.87 (0.62)	-0.01 (0.57)	0.04 (-0.23, 0.32)	

† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

Confidential

付録 2.7.3: 46　治療期 24 週時の食後 2 時間血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（Per-Protocol Population）（P020、二重盲検期）

Treatment	N	Change from Baseline at Week 24 LS Mean (95% CI)†	
MK-3102 25 mg	120	-42.98 (-50.88, -35.08)	
Sitagliptin 50 mg	136	-46.33 (-53.94, -38.72)	
Placebo	67	-8.47 (-18.83, 1.89)	
Pairwise Comparison		Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
MK-3102 25 mg versus Placebo		-34.51 (-46.91, -22.11)	<0.001
Sitagliptin 50 mg versus Placebo		-37.87 (-50.08, -25.65)	<0.001
MK-3102 25 mg versus Sitagliptin 50 mg		3.36 (-6.87, 13.58)	0.519

N = number of subjects in the PP population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

付録 2.7.3: 47　治療期 24 週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（Per-Protocol Population）（P020、二重盲検期）

Treatment	N	Change from Baseline at Week 24 LS Mean (95% CI)†	
MK-3102 25 mg	121	-19.41 (-23.18, -15.65)	
Sitagliptin 50 mg	136	-20.89 (-24.52, -17.26)	
Placebo	66	-7.98 (-13.04, -2.92)	
Pairwise Comparison		Difference in LS Means (95% CI)†	p-Value†
MK-3102 25 mg versus Placebo		-11.43 (-17.55, -5.32)	<0.001
Sitagliptin 50 mg versus Placebo		-12.91 (-18.94, -6.87)	<0.001
MK-3102 25 mg versus Sitagliptin 50 mg		1.48 (-3.53, 6.48)	0.562

N = number of subjects in the PP population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

C Confidential

付録 2.7.3: 48　治療期 52 週時の血糖コントロール関連項目変化量（cLDA モデル）（FAS）（P020、長期投与時）

HbA1c 値

Treatment	N	Change from Baseline at Week 52 LS Mean (95% CI)†
MK-3102/MK-3102	166	-0.37 (-0.47, -0.26)
Sitagliptin/MK-3102	164	-0.38 (-0.49, -0.27)
Placebo/MK-3102	82	-0.51 (-0.66, -0.36)

N = number of subjects in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

空腹時血糖値

Treatment	N	Change from Baseline at Week 52 LS Mean (95% CI)†
MK-3102/MK-3102	166	-8.43 (-12.37, -4.49)
Sitagliptin/MK-3102	164	-9.51 (-13.45, -5.57)
Placebo/MK-3102	82	-11.01 (-16.43, -5.58)

N = number of subjects in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), time and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status, and time by treatment by prior AHA therapy status with the constraint that the mean baseline is the same for all treatment groups.

付録 2.7.3: 49　治療期 52 週時の HbA1c 値の達成率（%）（FAS/Multiple Imputation）（P020、長期投与時）

7.0%未満となった被験者の割合

Treatment Group	N	n (%)	Proportion† (95% CI)‡
MK-3102/MK-3102	166	58 (34.9)	34.9 (28.1, 42.5)
Sitagliptin/MK-3102	164	41 (25.0)	25.0 (19.0, 32.2)
Placebo/MK-3102	82	26 (31.7)	31.7 (22.6, 42.5)

N = Number of subjects in each treatment group.
n = Number of observed responders in each treatment group.
† Proportion is the percentage of responders in each group. Each of the 10 imputed data sets is summarized to obtain the proportion of responders within each group. The estimated proportions of responders from the 10 imputed data sets are combined using standard multiple imputation techniques to yield an overall estimate of response rate and associated variance for each group.
‡ The estimated response rates and effective sample sizes are used to obtain the CIs for within-group response rates via the Wilson score method.

C Confidential

6.5%未満となった被験者の割合

Treatment Group	N	n (%)	Proportion† (95% CI)‡
MK-3102/MK-3102	166	12 (7.2)	7.2 (4.2, 12.2)
Sitagliptin/MK-3102	164	12 (7.3)	7.3 (4.2, 12.4)
Placebo/MK-3102	82	7 (8.5)	8.5 (4.2, 16.7)

N = Number of subjects in each treatment group.
n = Number of observed responders in each treatment group.
† Proportion is the percentage of responders in each group. Each of the 10 imputed data sets is summarized to obtain the proportion of responders within each group. The estimated proportions of responders from the 10 imputed data sets are combined using standard multiple imputation techniques to yield an overall estimate of response rate and associated variance for each group.
‡ The estimated response rates and effective sample sizes are used to obtain the CIs for within-group response rates via the Wilson score method.

付録 2.7.3: 50　治療期 52 週時の血糖コントロール関連項目変化量（cLDA モデル）（FAS）（P015、長期投与時）

スルホニルウレア剤への追加投与

HbA1c 値

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)†
MK-3102/MK-3102	126	-0.45 (-0.58, -0.32)
Placebo/MK-3102	63	-0.63 (-0.82, -0.45)

N = number of Subjects in corresponding basal AHA medication in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a cLDA model with terms for treatment, prior AHA therapy status except for basal medication (yes/no), time, and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status except for basal medication, time by treatment by prior AHA therapy status except for basal medication with the restriction of a common baseline mean between two treatment groups. Newton-Raphson method and unstructured variance-covariance matrix is used.

空腹時血糖値

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)†
MK-3102/MK-3102	126	-8.26 (-14.08, -2.44)
Placebo/MK-3102	63	-19.70 (-27.53, -11.87)

N = number of Subjects in corresponding basal AHA medication in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a cLDA model with terms for treatment, prior AHA therapy status except for basal medication (yes/no), time, and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status except for basal medication, time by treatment by prior AHA therapy status except for basal medication with the restriction of a common baseline mean between two treatment groups. Newton-Raphson method and unstructured variance-covariance matrix is used.

C Confidential

速効型インスリン分泌促進剤への追加投与

HbA1c 値

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)†
MK-3102/MK-3102	65	-0.59 (-0.84, -0.34)
Placebo/MK-3102	34	-0.43 (-0.88, 0.02)

N = number of Subjects in corresponding basal AHA medication in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a cLDA model with terms for treatment, prior AHA therapy status except for basal medication (yes/no), time, and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status except for basal medication, with the restriction of a common baseline mean between two treatment groups.
Newton-Raphson method and unstructured variance-covariance matrix is used.

空腹時血糖値

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)†
MK-3102/MK-3102	65	-14.74 (-24.09, -5.40)
Placebo/MK-3102	34	-4.76 (-21.09, 11.56)

N = number of Subjects in corresponding basal AHA medication in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a cLDA model with terms for treatment, prior AHA therapy status except for basal medication (yes/no), time, and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status except for basal medication, with the restriction of a common baseline mean between two treatment groups.
Newton-Raphson method and unstructured variance-covariance matrix is used.

ビグアナイド系薬剤への追加投与

HbA1c 値

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)†
MK-3102/MK-3102	66	-0.63 (-0.82, -0.45)
Placebo/MK-3102	33	-0.62 (-0.99, -0.24)

N = number of Subjects in corresponding basal AHA medication in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a cLDA model with terms for treatment, prior AHA therapy status except for basal medication (yes/no), time, and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status except for basal medication, with the restriction of a common baseline mean between two treatment groups.
Newton-Raphson method and unstructured variance-covariance matrix is used.

空腹時血糖値

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)†
MK-3102/MK-3102	66	-16.62 (-23.55, -9.70)
Placebo/MK-3102	33	-23.36 (-36.66, -10.06)

N = number of Subjects in corresponding basal AHA medication in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a cLDA model with terms for treatment, prior AHA therapy status except for basal medication (yes/no), time, and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status except for basal medication, with the restriction of a common baseline mean between two treatment groups.
Newton-Raphson method and unstructured variance-covariance matrix is used.

C Confidential

チアゾリジン系薬剤への追加投与

HbA1c 値

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)†
MK-3102/MK-3102	65	-0.63 (-0.82, -0.44)
Placebo/MK-3102	34	-0.65 (-0.93, -0.36)

N = number of Subjects in corresponding basal AHA medication in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a cLDA model with terms for treatment, prior AHA therapy status except for basal medication (yes/no), time, and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status except for basal medication, with the restriction of a common baseline mean between two treatment groups.
Newton-Raphson method and unstructured variance-covariance matrix is used.

空腹時血糖値

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)†
MK-3102/MK-3102	65	-17.20 (-23.61, -10.80)
Placebo/MK-3102	34	-9.67 (-19.69, 0.35)

N = number of Subjects in corresponding basal AHA medication in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a cLDA model with terms for treatment, prior AHA therapy status except for basal medication (yes/no), time, and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status except for basal medication, with the restriction of a common baseline mean between two treatment groups.
Newton-Raphson method and unstructured variance-covariance matrix is used.

α-グルコシダーゼ阻害剤への追加投与

HbA1c 値

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)†
MK-3102/MK-3102	67	-0.60 (-0.77, -0.43)
Placebo/MK-3102	32	-0.79 (-1.03, -0.55)

N = number of Subjects in corresponding basal AHA medication in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a cLDA model with terms for treatment, prior AHA therapy status except for basal medication (yes/no), time, and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status except for basal medication, with the restriction of a common baseline mean between two treatment groups.
Newton-Raphson method and unstructured variance-covariance matrix is used.

空腹時血糖値

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (95% CI)†
MK-3102/MK-3102	67	-9.29 (-15.14, -3.44)
Placebo/MK-3102	32	-22.26 (-30.48, -14.03)

N = number of Subjects in corresponding basal AHA medication in the FAS population for each treatment.
LS Mean = Least Squares Mean.
† Based on a cLDA model with terms for treatment, prior AHA therapy status except for basal medication (yes/no), time, and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status except for basal medication, with the restriction of a common baseline mean between two treatment groups.
Newton-Raphson method and unstructured variance-covariance matrix is used.

C Confidential

付録 2.7.3: 51　治療期 52 週時の HbA1c 値の達成率（%）（FAS/Multiple Imputation）（P015、長期投与時）

スルホニルウレア剤への追加投与

7.0%未満となった被験者の割合

Treatment Group	N	n (%)	Proportion† (95% CI)‡
MK-3102/MK-3102	126	29 (23.02)	23.02 (16.46, 31.20)
Placebo/MK-3102	63	15 (23.81)	23.81 (14.88, 35.84)

N = Number of subjects in each treatment group.
n = Number of observed responders in each treatment group.
† Proportion is the percentage of responders in each group. Each of the 10 imputed data sets is summarized to obtain the proportion of responders within each group. The estimated proportions of responders from the 10 imputed data sets are combined using standard multiple imputation techniques to yield an overall estimate of response rate and associated variance for each group.
‡ The estimated response rates and effective sample sizes are used to obtain the CIs via the Wilson score method.

6.5%未満となった被験者の割合

Treatment Group	N	n (%)	Proportion† (95% CI)‡
MK-3102/MK-3102	126	7 (5.56)	5.56 (2.69, 11.11)
Placebo/MK-3102	63	2 (3.17)	3.17 (0.86, 11.03)

N = Number of subjects in each treatment group.
n = Number of observed responders in each treatment group.
† Proportion is the percentage of responders in each group. Each of the 10 imputed data sets is summarized to obtain the proportion of responders within each group. The estimated proportions of responders from the 10 imputed data sets are combined using standard multiple imputation techniques to yield an overall estimate of response rate and associated variance for each group.
‡ The estimated response rates and effective sample sizes are used to obtain the CIs via the Wilson score method.

速効型インスリン分泌促進剤への追加投与

7.0%未満となった被験者の割合

Treatment Group	N	n (%)	Proportion† (95% CI)‡
MK-3102/MK-3102	65	18 (27.69)	27.69 (18.12, 39.87)
Placebo/MK-3102	34	12 (35.29)	35.59 (21.24, 53.09)

N = Number of subjects in each treatment group.
n = Number of observed responders in each treatment group.
† Proportion is the percentage of responders in each group. Each of the 10 imputed data sets is summarized to obtain the proportion of responders within each group. The estimated proportions of responders from the 10 imputed data sets are combined using standard multiple imputation techniques to yield an overall estimate of response rate and associated variance for each group.
‡ The estimated response rates and effective sample sizes are used to obtain the CIs via the Wilson score method.

6.5%未満となった被験者の割合

Treatment Group	N	n (%)	Proportion† (95% CI)‡
MK-3102/MK-3102	65	3 (4.62)	4.62 (1.55, 12.97)
Placebo/MK-3102	34	2 (5.88)	5.88 (1.58, 19.59)

N = Number of subjects in each treatment group.
n = Number of observed responders in each treatment group.
† Proportion is the percentage of responders in each group. Each of the 10 imputed data sets is summarized to obtain the proportion of responders within each group. The estimated proportions of responders from the 10 imputed data sets are combined using standard multiple imputation techniques to yield an overall estimate of response rate and associated variance for each group.
‡ The estimated response rates and effective sample sizes are used to obtain the CIs via the Wilson score method.

C Confidential

ビグアナイド系薬剤への追加投与

7.0%未満となった被験者の割合

Treatment Group	N	n (%)	Proportion† (95% CI)‡
MK-3102/MK-3102	66	23 (34.85)	35.00 (24.35, 47.38)
Placebo/MK-3102	33	8 (24.24)	24.24 (12.60, 41.53)

N = Number of subjects in each treatment group.
n = Number of observed responders in each treatment group.
† Proportion is the percentage of responders in each group. Each of the 10 imputed data sets is summarized to obtain the proportion of responders within each group. The estimated proportions of responders from the 10 imputed data sets are combined using standard multiple imputation techniques to yield an overall estimate of response rate and associated variance for each group.
‡ The estimated response rates and effective sample sizes are used to obtain the CIs via the Wilson score method.

6.5%未満となった被験者の割合

Treatment Group	N	n (%)	Proportion† (95% CI)‡
MK-3102/MK-3102	66	8 (12.12)	12.12 (6.19, 22.38)
Placebo/MK-3102	33	2 (6.06)	6.06 (1.63, 20.12)

N = Number of subjects in each treatment group.
n = Number of observed responders in each treatment group.
† Proportion is the percentage of responders in each group. Each of the 10 imputed data sets is summarized to obtain the proportion of responders within each group. The estimated proportions of responders from the 10 imputed data sets are combined using standard multiple imputation techniques to yield an overall estimate of response rate and associated variance for each group.
‡ The estimated response rates and effective sample sizes are used to obtain the CIs via the Wilson score method.

チアゾリジン系薬剤への追加投与

7.0%未満となった被験者の割合

Treatment Group	N	n (%)	Proportion† (95% CI)‡
MK-3102/MK-3102	65	22 (33.85)	34.00 (23.42, 46.46)
Placebo/MK-3102	34	11 (32.35)	32.35 (18.84, 49.62)

N = Number of subjects in each treatment group.
n = Number of observed responders in each treatment group.
† Proportion is the percentage of responders in each group. Each of the 10 imputed data sets is summarized to obtain the proportion of responders within each group. The estimated proportions of responders from the 10 imputed data sets are combined using standard multiple imputation techniques to yield an overall estimate of response rate and associated variance for each group.
‡ The estimated response rates and effective sample sizes are used to obtain the CIs via the Wilson score method.

6.5%未満となった被験者の割合

Treatment Group	N	n (%)	Proportion† (95% CI)‡
MK-3102/MK-3102	65	8 (12.31)	12.31 (6.29, 22.69)
Placebo/MK-3102	34	2 (5.88)	5.88 (1.58, 19.59)

N = Number of subjects in each treatment group.
n = Number of observed responders in each treatment group.
† Proportion is the percentage of responders in each group. Each of the 10 imputed data sets is summarized to obtain the proportion of responders within each group. The estimated proportions of responders from the 10 imputed data sets are combined using standard multiple imputation techniques to yield an overall estimate of response rate and associated variance for each group.
‡ The estimated response rates and effective sample sizes are used to obtain the CIs via the Wilson score method.

C Confidential

α-グルコシダーゼ阻害剤への追加投与

7.0%未満となった被験者の割合

Treatment Group	N	n (%)	Proportion† (95% CI)‡
MK-3102/MK-3102	67	28 (41.79)	41.79 (30.53, 53.98)
Placebo/MK-3102	32	15 (46.88)	50.31 (32.70, 67.85)

N = Number of subjects in each treatment group.
n = Number of observed responders in each treatment group.
† Proportion is the percentage of responders in each group. Each of the 10 imputed data sets is summarized to obtain the proportion of responders within each group. The estimated proportions of responders from the 10 imputed data sets are combined using standard multiple imputation techniques to yield an overall estimate of response rate and associated variance for each group.
‡ The estimated response rates and effective sample sizes are used to obtain the CIs via the Wilson score method.

6.5%未満となった被験者の割合

Treatment Group	N	n (%)	Proportion† (95% CI)‡
MK-3102/MK-3102	67	6 (8.96)	8.96 (4.10, 18.44)
Placebo/MK-3102	32	2 (6.25)	6.25 (1.67, 20.71)

N = Number of subjects in each treatment group.
n = Number of observed responders in each treatment group.
† Proportion is the percentage of responders in each group. Each of the 10 imputed data sets is summarized to obtain the proportion of responders within each group. The estimated proportions of responders from the 10 imputed data sets are combined using standard multiple imputation techniques to yield an overall estimate of response rate and associated variance for each group.
‡ The estimated response rates and effective sample sizes are used to obtain the CIs via the Wilson score method.

C Confidential