# CTD 第 2 部

# 2.7　臨床概要

# 2.7.4　臨床的安全性

MSD 株式会社

# 目次

頁
表一覧 3
図一覧 12
付録一覧 13
略号及び用語の定義 15
2.7.4.1　医薬品への曝露 16
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 16
2.7.4.1.1.1　安全性評価計画 16
2.7.4.1.1.2　開発プログラムで評価した、薬剤クラス、化合物又は疾患に関連した安全性上の潜在的な懸念事項 16
2.7.4.1.1.3　安全性を評価した試験の概要 25
2.7.4.1.1.4　安全性の評価方法 26
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 34
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 37
2.7.4.2　有害事象 37
2.7.4.2.1　有害事象の解析 37
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 37
2.7.4.2.1.2　死亡 134
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 137
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 157
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 177
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 212
2.7.4.3　臨床検査値の評価 212
2.7.4.3.1　プラセボ対照期 213
2.7.4.3.1.1　単剤療法（P006-00、P020） 213
2.7.4.3.1.2　併用療法（P015） 214
2.7.4.3.2　長期投与時 215
2.7.4.3.2.1　単剤療法（P006-13、P020） 215
2.7.4.3.2.2　併用療法（P015） 218
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 223
2.7.4.4.1　体重 223
2.7.4.4.1.1　プラセボ対照期 223
2.7.4.4.1.2　長期投与時 227
2.7.4.4.2　その他のバイタルサイン 234
2.7.4.4.2.1　プラセボ対照期 234



Confidential

2.7.4.4.2.2　長期投与時 ..... 237
2.7.4.4.3　心電図検査項目 ..... 240
2.7.4.4.3.1　プラセボ対照期 ..... 240
2.7.4.4.3.2　長期投与時 ..... 245
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 250
2.7.4.5.1　内因性要因 ..... 250
2.7.4.5.2　外因性要因 ..... 251
2.7.4.5.3　薬物相互作用 ..... 251
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 ..... 252
2.7.4.5.5　過量投与 ..... 252
2.7.4.5.6　薬物乱用 ..... 252
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 ..... 252
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ..... 252
2.7.4.6　市販後データ ..... 253
2.7.4.7　考察 ..... 253
2.7.4.8　安全性のまとめ ..... 258
2.7.4.9　付録 ..... 261



C Confidential

# 表一覧

頁

表2.7.4: 1　第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験の概要（P006-00、P006-13、P020、P015）.....26
表2.7.4: 2　有害事象の程度の判定基準.....27
表2.7.4: 3　治験薬との因果関係の判定基準.....28
表2.7.4: 4　安全性評価項目に対する解析方法（P006-00）.....32
表2.7.4: 5　安全性評価項目に対する解析方法（P020及びP015）.....32
表2.7.4: 6　治験薬（MK-3102又はプラセボ）への曝露状況　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）（P006-00）.....34
表2.7.4: 7　治験薬（MK-3102、ピオグリタゾン又はメトホルミン）への曝露状況　（レスキュー治療開始後のデータを除く）（延長試験の安全性解析対象集団）(P006-13).....35
表2.7.4: 8　治験薬（MK-3102、シタグリプチン又はプラセボ）への曝露状況　（安全性解析対象集団）（P020、二重盲検期）.....35
表2.7.4: 9　治験薬（MK-3102のみ）への曝露状況　（安全性解析対象集団）（P020、長期投与時）.....35
表2.7.4: 10　治験薬（MK-3102又はプラセボ）への曝露状況　（レスキュー治療開始後のデータを除く）（基礎治療薬別）　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）.....36
表2.7.4: 11　治験薬（MK-3102のみ）への曝露状況（レスキュー治療開始後のデータを除く）（基礎治療薬別）　（安全性解析対象集団）（P015、長期投与時）.....36
表2.7.4: 12　有害事象の要約　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）（P006-00）.....40
表2.7.4: 13　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）（P006-00）.....42
表2.7.4: 14　副作用の発現率　（いずれかの投与群で発現率>0%）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）（P006-00）.....44
表2.7.4: 15　有害事象の要約　（安全性解析対象集団）（P020、二重盲検期）.....47
表2.7.4: 16　有害事象及び副作用の発現率　（いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用）　（安全性解析対象集団）（P020、二重盲検期）.....49
表2.7.4: 17　有害事象の要約　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）.....51
表2.7.4: 18　有害事象及び副作用の発現率　（いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）.....52
表2.7.4: 19　有害事象の要約　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）.....54



Confidential

表2.7.4: 20　有害事象及び副作用の発現率　（いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）　.....55
表2.7.4: 21　有害事象の要約　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）　.....57
表2.7.4: 22　有害事象及び副作用の発現率　（いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）　.....58
表2.7.4: 23　有害事象の要約　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）　.....60
表2.7.4: 24　有害事象及び副作用の発現率　（いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）　.....61
表2.7.4: 25　有害事象の要約　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）　.....63
表2.7.4: 26　有害事象及び副作用の発現率　（いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）　.....64
表2.7.4: 27　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率>0%）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）（プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団）（P006-00、P015、P020）　.....67
表2.7.4: 28　副作用の発現率　（いずれかの投与群で発現率>0%）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団）　（P006-00、P015、P020）　.....74
表2.7.4: 29　有害事象の要約の解析（レスキュー治療開始後のデータを含む）　（プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団）　（P006-00、P015、P020）　.....75
表2.7.4: 30　有害事象の要約　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）　.....78
表2.7.4: 31　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）　.....81
表2.7.4: 32　副作用の発現率　（いずれかの投与群で発現率>0%）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）　.....82
表2.7.4: 33　発現時期別の有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率2%以上）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）（延長試験の安全性解析対象集団）(P006-13)　.....84
表2.7.4: 34　有害事象の要約　（安全性解析対象集団）（P020、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）　.....87



C Confidential

表2.7.4: 35　有害事象及び副作用の発現率　（いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用）　（安全性解析対象集団）（P020、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）.....88
表2.7.4: 36　発現時期別の有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　（安全性解析対象集団）（P020、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）.....89
表2.7.4: 37　有害事象の要約　（安全性解析対象集団）（P020、S/MK 群及び P/MK 群、非盲検期）.....90
表2.7.4: 38　有害事象及び副作用の発現率　（いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用）　（安全性解析対象集団）（P020、S/MK 群及び P/MK 群、非盲検期）.....91
表2.7.4: 39　発現時期別の有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　（安全性解析対象集団）（P020、S/MK 群及び P/MK 群、非盲検期）.....92
表2.7.4: 40　有害事象の要約　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）.....93
表2.7.4: 41　有害事象及び副作用の発現率　（いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）.....94
表2.7.4: 42　発現時期別の有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）.....96
表2.7.4: 43　有害事象の要約　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）.....97
表2.7.4: 44　有害事象及び副作用の発現率　（いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）.....98
表2.7.4: 45　発現時期別の有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）.....99
表2.7.4: 46　有害事象の要約　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤　（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）.....101
表2.7.4: 47　有害事象及び副作用の発現率　（いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤　（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）.....102



C Confidential

表2.7.4: 48　発現時期別の有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤　（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）.....104
表2.7.4: 49　有害事象の要約　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤　（P015、P/MK 群、非盲検期）.....105
表2.7.4: 50　有害事象及び副作用の発現率　（いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤　（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）.....106
表2.7.4: 51　発現時期別の有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤　（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）.....107
表2.7.4: 52　有害事象の要約　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）.....109
表2.7.4: 53　有害事象及び副作用の発現率　（いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）.....110
表2.7.4: 54　発現時期別の有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）.....112
表2.7.4: 55　有害事象の要約　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）.....113
表2.7.4: 56　有害事象及び副作用の発現率　（いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）.....114
表2.7.4: 57　発現時期別の有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）.....116
表2.7.4: 58　有害事象の要約　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）.....117
表2.7.4: 59　有害事象及び副作用の発現率　（いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）.....118



C Confidential

表2.7.4: 60　発現時期別の有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）　.....120
表2.7.4: 61　有害事象の要約　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）　.....121
表2.7.4: 62　有害事象及び副作用の発現率　（いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）　.....122
表2.7.4: 63　発現時期別の有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）　.....124
表2.7.4: 64　有害事象の要約　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤　（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）　.....126
表2.7.4: 65　有害事象及び副作用の発現率　（いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤　（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）　.....127
表2.7.4: 66　発現時期別の有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤　（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）　.....129
表2.7.4: 67　有害事象の要約　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤　（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）　.....130
表2.7.4: 68　有害事象及び副作用の発現率　（いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用）　基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）　..131
表2.7.4: 69　発現時期別の有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率2%以上）　基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）　.....132
表2.7.4: 70　死亡に至った有害事象発現症例一覧　（レスキュー治療開始後のデータを含む）（延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）　.....136
表2.7.4: 71　非致死性の重篤な有害事象発現症例一覧　（レスキュー治療開始後のデータを含む）　（安全性解析対象集団）（P006-00）　.....139
表2.7.4: 72　非致死性の重篤な有害事象発現症例一覧　（レスキュー治療開始後のデータを含む）　（延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）　.....140
表2.7.4: 73　非致死性の重篤な有害事象発現症例一覧　（安全性解析対象集団）（P020、二重盲検期＋非盲検期）　.....144



Confidential

表2.7.4: 74　非致死性の重篤な有害事象発現症例一覧　（レスキュー治療開始後のデータを含む）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期＋非盲検期）.....147
表2.7.4: 75　非致死性の重篤な有害事象発現症例一覧　（レスキュー治療開始後のデータを含む）基礎治療薬:速効型インスリン分泌促進剤（安全性解析対象集団）(P015、二重盲検期＋非盲検期）.....150
表2.7.4: 76　非致死性の重篤な有害事象発現症例一覧　（レスキュー治療開始後のデータを含む）　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期＋非盲検期）.....152
表2.7.4: 77　非致死性の重篤な有害事象発現症例一覧　（レスキュー治療開始後のデータを含む）　基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期＋非盲検期）.....154
表2.7.4: 78　非致死性の重篤な有害事象発現症例一覧　（レスキュー治療開始後のデータを含む）　基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期＋非盲検期）.....156
表2.7.4: 79　投与中止に至った有害事象発現症例一覧　（レスキュー治療開始後のデータを含む）　（安全性解析対象集団）（P006-00）.....160
表2.7.4: 80　投与中止に至った有害事象発現症例一覧　（レスキュー治療開始後のデータを含む）　（延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）.....161
表2.7.4: 81　投与中止に至った有害事象発現症例一覧　（安全性解析対象集団）（P020、二重盲検期＋非盲検期）.....164
表2.7.4: 82　投与中止に至った有害事象発現症例一覧　（レスキュー治療開始後のデータを含む）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期＋非盲検期）.....167
表2.7.4: 83　投与中止に至った有害事象発現症例一覧　（レスキュー治療開始後のデータを含む）基礎治療薬:速効型インスリン分泌促進剤（安全性解析対象集団）(P015、二重盲検期＋非盲検期）.....169
表2.7.4: 84　投与中止に至った有害事象発現症例一覧　（レスキュー治療開始後のデータを含む）　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期＋非盲検期）.....171
表2.7.4: 85　投与中止に至った有害事象発現症例一覧　（レスキュー治療開始後のデータを含む）　基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期＋非盲検期）.....173
表2.7.4: 86　投与中止に至った有害事象発現症例一覧　（レスキュー治療開始後のデータを含む）　基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期＋非盲検期）.....176
表2.7.4: 87　症候性低血糖症の有害事象発現率の解析　（レスキュー治療開始後のデータを



C Confidential

除く）　（安全性解析対象集団）（P006-00）.....177
表2.7.4: 88　低血糖症の有害事象発現率の解析　（レスキュー治療開始後のデータを除く）（P006-00）.....178
表2.7.4: 89　低血糖症の有害事象発現率の解析　（レスキュー治療開始後のデータを除く）（延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）.....180
表2.7.4: 90　症候性低血糖症の有害事象発現率の解析　（安全性解析対象集団）（P020、二重盲検期）.....181
表2.7.4: 91　低血糖症の有害事象発現率の解析　（安全性解析対象集団）（P020、二重盲検期）.....182
表2.7.4: 92　低血糖症の有害事象発現率の解析　（安全性解析対象集団）（P020、S/MK 群及び P/MK 群、非盲検期）.....183
表2.7.4: 93　症候性低血糖症の有害事象発現率の解析　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）.....184
表2.7.4: 94　低血糖症の有害事象発現率の解析　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）.....184
表2.7.4: 95　低血糖症の有害事象発現率の解析　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）.....185
表2.7.4: 96　低血糖症の有害事象発現率の解析　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）.....186
表2.7.4: 97　症候性低血糖症の有害事象発現率の解析　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）.....186
表2.7.4: 98　低血糖症の有害事象発現率の解析　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）.....187
表2.7.4: 99　低血糖症の有害事象発現率の解析　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤　（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）.....188
表2.7.4: 100　症候性低血糖症の有害事象発現率の解析　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）.....189
表2.7.4: 101　低血糖症の有害事象発現率の解析　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）



Confidential

.....189
表2.7.4: 102　低血糖症の有害事象発現率の解析　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）.....190
表2.7.4: 103　低血糖症の有害事象発現率の解析　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）.....191
表2.7.4: 104　低血糖症の有害事象発現率の解析　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）.....192
表2.7.4: 105　中央判定で確定された心血管系の重篤な有害事象の解析　（レスキュー治療開始後のデータを含む）　（延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）.....210
表2.7.4: 106　治療期24週時の白血球数及び好中球数の平均変化量　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）（P015）.....215
表2.7.4: 107　白血球数及び好中球数の PDLC　（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）に該当した被験者の解析　（安全性解析対象集団）（P020、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）.....217
表2.7.4: 108　白血球数及び好中球数の PDLC　（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）に該当した被験者の解析　（安全性解析対象集団）（P020、S/MK 群及び P/MK 群、非盲検期）.....217
表2.7.4: 109　治療期52週時の白血球数及び好中球数の平均変化量　（安全性解析対象集団）（P020）.....218
表2.7.4: 110　白血球数及び好中球数の PDLC　（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）に該当した被験者の解析　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）.....220
表2.7.4: 111　白血球数及び好中球数の PDLC　（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）に該当した被験者の解析　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）.....221
表2.7.4: 112　治療期52週時の白血球数及び好中球数の平均変化量　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）（P015）.....222
表2.7.4: 113　治療期12週時の体重変化量（kg）（cLDA モデル）　（FAS）（P006-00）.....224
表2.7.4: 114　治療期24週時の体重変化量（kg）（cLDA モデル）　（FAS）（P020）.....225
表2.7.4: 115　治療期24週時の体重変化量（kg）（cLDA モデル）　（FAS）（P015）.....226
表2.7.4: 116　治療期12週時の血圧及び脈拍数の平均変化量　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）（P006-00）.....234
表2.7.4: 117　治療期24週時の血圧及び脈拍数の平均変化量　（安全性解析対象集団）（P020）.....235



C Confidential

表2.7.4: 118　治療期24週時の血圧及び脈拍数の平均変化量　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）（P015）　236
表2.7.4: 119　治療期78週時の血圧及び脈拍数の平均変化量　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）　237
表2.7.4: 120　治療期52週時の血圧及び脈拍数の平均変化量　（安全性解析対象集団）（P020）　238
表2.7.4: 121　治療期52週時の血圧及び脈拍数の平均変化量　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）（P015）　239
表2.7.4: 122　治療期12週時の QTc 間隔の平均変化量　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）（P006-00）　240
表2.7.4: 123　QTc 間隔の PDLC に該当した被験者の解析　（安全性解析対象集団）（P020、二重盲検期）　241
表2.7.4: 124　治療期24週時の QTc 間隔の平均変化量　（安全性解析対象集団）（P020）　241
表2.7.4: 125　QTc 間隔の PDLC に該当した被験者の解析　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）　243
表2.7.4: 126　治療期24週時の QTc 間隔の平均変化量　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）（P015）　245
表2.7.4: 127　治療期78週時の QTc 間隔の平均変化量　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）　245
表2.7.4: 128　QTc 間隔の PDLC に該当した被験者の解析　（安全性解析対象集団）（P020、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）　246
表2.7.4: 129　QTc 間隔の PDLC に該当した被験者の解析（安全性解析対象集団）(P020､S/MK 群及び P/MK 群、非盲検期）　246
表2.7.4: 130　治療期52週時の QTc 間隔の平均変化量　（安全性解析対象集団）（P020）　247
表2.7.4: 131　QTc 間隔の PDLC に該当した被験者の解析　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）　248
表2.7.4: 132　QTc 間隔の PDLC に該当した被験者の解析　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）　249
表2.7.4: 133　治療期52週時の QTc 間隔の平均変化量　（レスキュー治療開始後のデータを除く）（安全性解析対象集団）（P015）　250
表2.7.4: 134　被験者背景別の有害事象発現率　（レスキュー治療開始後のデータを除く）（プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団）　（P006-00、P015、P020）　251



Confidential

# 図一覧

頁
図2.7.4: 1　安全性結果の集計対象患者及び期間.....31
図2.7.4: 2　体重変化量の経時推移（kg）（LDA モデル）　（最小二乗平均±標準誤差）（Extension FAS）（P006-13）.....227
図2.7.4: 3　体重変化量の経時推移(kg)(cLDA モデル)（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P020）.....228
図2.7.4: 4　体重変化量の経時推移（kg）（cLDA モデル）　（最小二乗平均±標準誤差）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（FAS）（P015）.....229
図2.7.4: 5　体重変化量の経時推移（kg）（cLDA モデル）　（最小二乗平均±標準誤差）　基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤　（FAS）（P015）.....230
図2.7.4: 6　体重変化量の経時推移（kg）（cLDA モデル）　（最小二乗平均±標準誤差）　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（FAS）（P015）.....231
図2.7.4: 7　体重変化量の経時推移（kg）（cLDA モデル）　（最小二乗平均±標準誤差）　基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（FAS）（P015）.....232
図2.7.4: 8　体重変化量の経時推移（kg）（cLDA モデル）　（最小二乗平均±標準誤差）　基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤　（FAS）（P015）.....233



Confidential

# 付録一覧

頁

付録2.7.4: 1　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率>0%）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）　（P006-00）.....262
付録2.7.4: 2　有害事象の発現率の解析　（いずれかの投与群で4例以上発現）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）　（P006-00）　（MK-3102 vs プラセボ群）.....284
付録2.7.4: 3　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020、プラセボ対照期）.....290
付録2.7.4: 4　有害事象の発現率の解析　（いずれかの投与群で4例以上発現）　（安全性解析対象集団）　（P020、プラセボ対照期）　（MK-3102群 vs プラセボ群）.....304
付録2.7.4: 5　有害事象の発現率の解析　（いずれかの投与群で4例以上発現）　（安全性解析対象集団）　（P020、プラセボ対照期）　（シタグリプチン群 vs プラセボ群）.307
付録2.7.4: 6　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率>0%）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）　（P015、プラセボ対照期）.....310
付録2.7.4: 7　有害事象の発現率の解析　（いずれかの投与群で4例以上発現）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）　（P015、プラセボ対照期）　（MK-3102群 vs プラセボ群）.....333
付録2.7.4: 8　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率>0%）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（延長試験の安全性解析対象集団）　（P006-13）.....339
付録2.7.4: 9　有害事象の発現率の解析　（いずれかの投与群で4例以上発現）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（延長試験の安全性解析対象集団）　（P006-13）（MK-3102併合群 vs プラセボ／メトホルミン群）.....352
付録2.7.4: 10　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020、長期投与時）.....362
付録2.7.4: 11　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率>0%）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）　（P015、長期投与時）.....373
付録2.7.4: 12　有害事象の発現率　（いずれかの投与群で発現率>0%）　（長期投与時の日本人併合解析対象集団、P006-00、P006-13、P015、P020）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）.....393
付録2.7.4: 13　副作用の発現率　（いずれかの投与群で発現率>0%）　（長期投与時の日本人併合解析対象集団、P006-00、P006-13、P015、P020）　（レスキュー治療開始後のデータを除く）.....412
付録2.7.4: 14　有害事象の要約　（長期投与時の日本人併合解析対象集団、P006-00、P006-13、P015、P020）　（レスキュー治療開始後のデータを含む）.....417
付録2.7.4: 15　臨床検査値の PDLC に該当した被験者の割合　（レスキュー治療開始後のデー



C Confidential

タを除く）　（安全性解析対象集団）　（P006-00）.....419
付録2.7.4: 16 臨床検査値の PDLC に該当した被験者の割合（安全性解析対象集団）（P020、プラセボ対照期）.....435
付録2.7.4: 17 臨床検査値のベースラインからの変化量　（安全性解析対象集団）　（P020、プラセボ対照期）.....446
付録2.7.4: 18 臨床検査値の PDLC に該当した被験者の割合　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）　（P015、プラセボ対照期）.....480
付録2.7.4: 19 臨床検査値のベースラインからの変化量　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）　（P015、プラセボ対照期）.....516
付録2.7.4: 20 臨床検査値の PDLC に該当した被験者の割合　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（延長試験の安全性解析対象集団）　（P006-13）.....682
付録2.7.4: 21 臨床検査値の PDLC に該当した被験者の割合（安全性解析対象集団）（P020、長期投与時）.....691
付録2.7.4: 22 臨床検査値のベースラインからの変化量　（安全性解析対象集団）　（P020、長期投与時）.....702
付録2.7.4: 23 臨床検査値の PDLC に該当した被験者の割合　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）　（P015、長期投与時）.....802
付録2.7.4: 24 臨床検査値のベースラインからの変化量　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）　（P015、長期投与時）.....838
付録2.7.4: 25 バイタルサイン及び心電図検査項目のベースラインからの変化量　（安全性解析対象集団）　（P020、プラセボ対照期）.....1169
付録2.7.4: 26 バイタルサイン及び心電図検査項目のベースラインからの変化量　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）　（P015、プラセボ対照期）.....1186
付録2.7.4: 27 治療期78週時の体重変化量（kg）　（LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）.....1247
付録2.7.4: 28 治療期52週時の体重変化量（kg）（cLDA モデル）　（FAS）（P020）.....1249
付録2.7.4: 29 治療期52週時の体重変化量（kg）（cLDA モデル）　（FAS）（P015）.....1251
付録2.7.4: 30 血圧、脈拍、及び QTc 間隔の経時推移　（安全性解析対象集団）　（P020）....1257
付録2.7.4: 31 バイタルサイン及び心電図検査項目のベースラインからの変化量　（安全性解析対象集団）　（P020、長期投与時）.....1274
付録2.7.4: 32 血圧、脈拍、及び QTc 間隔の経時推移　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　（安全性解析対象集団）　（P015）.....1315
付録2.7.4: 33 バイタルサイン及び心電図検査項目のベースラインからの変化量　（レスキュー治療開始後のデータを除く）（安全性解析対象集団）（P015、長期投与時）.....1376



C Confidential

# 略号及び用語の定義

| 略号 | 定義 | |
|---|---|---|
| ALT | Alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AN | Allocation number | 割付番号 |
| AST | Aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| cLDA | Constrained longitudinal data analysis | 制約つき経時データ解析 |
| EMA | European medicines agency | 欧州医薬品庁 |
| FAS | Full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| FDA | Food and drug administration | 米国食品医薬品局 |
| GIP | Glucose dependent insulinotropic polypeptide | － |
| GLP-1 | Glucagon-like peptide-1 | － |
| eGFR | Estimated glomerular filtration rate | 推定糸球体ろ過量 |
| DPP-4 | Dipeptidyl peptidase-4 | ジペプチジルペプチダーゼ4 |
| LDA | Longitudinal data analysis | 時系列データ解析 |
| MACE | Major adverse cardiovascular events | 主要心血管イベント |
| MedDRA | Medical dictionary for regulatory activities | ICH 国際医薬用語集 |
| PDLC | Pre-defined limit of change | 事前に規定した範囲を超える変動 |
| QTc | QT interval corrected for heart rate | 補正 QT 時間 |
| SD | Standard deviation | 標準偏差 |
| SE | Standard error | 標準誤差 |
| SOC | System organ class | 器官別大分類 |



C Confidential

### 2.7.4.1　医薬品への曝露

#### 2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

##### 2.7.4.1.1.1　安全性評価計画

オマリグリプチン（以下、MK-3102）は、強力かつ高い選択性を持つ、経口投与可能なジペプチジルペプチダーゼ4（以下、DPP-4）阻害剤である。予定される適応症は2型糖尿病である。既存の DPP-4阻害剤は1日1回又は2回投与であるが、MK-3102は消失半減期が長いことから、週1回投与が可能である。MK-3102の正常腎機能患者及び軽度又は中等度腎機能障害患者に対する臨床推奨用量は、25 mg 週1回投与である。重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に対する臨床推奨用量は、12.5 mg 週1回投与である。

本項では、MK-3102の安全性及び忍容性を評価した第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における、曝露状況、対象集団、臨床症状及び臨床検査値の有害事象、並びに臨床検査値、体重、その他のバイタルサイン及び心電図検査項目について検討した結果を要約する。

##### 2.7.4.1.1.2　開発プログラムで評価した、薬剤クラス、化合物又は疾患に関連した安全性上の潜在的な懸念事項

MK-3102の臨床開発プログラムで考慮した安全性上の潜在的な懸念事項は、1）既承認の連日投与の DPP-4阻害剤の安全性プロファイル、2）既承認の連日投与の DPP-4阻害剤の添付文書に記載されている市販後の医薬品安全性情報、3）MK-3102の生理化学的性質、4）DPP-4/CD26の蛋白質分解活性の阻害、5）2型糖尿病に関する一般的なリスクファクター、を考慮して設定した。

MK-3102の臨床開発プログラムでは、臨床症状及び臨床検査値の有害事象のデータベースを詳細に検討し、以下に示す潜在的な懸念事項を示唆する臨床的に意味のあるシグナルを検出するという手法を用いた。潜在的な懸念事項に関連すると思われる個々の有害事象又は器官別大分類（SOC）を、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）に基づき、以下に概説する。本概説に含まれる項目のうち、1）-a)、1）-b)、3)、4）は DPP-4阻害の作用機序に関連するものである。

1）　既承認の連日投与の DPP-4阻害剤の安全性プロファイルに関連する潜在的な懸念事項
   a）　低血糖症
   b）　「胃腸障害」SOC
   c）　肝機能の臨床検査値異常
   d）　「筋骨格系および結合組織障害」SOC
   e）　「皮膚および皮下組織障害」SOC
2）　既承認の連日投与の DPP-4阻害剤の添付文書に記載されている市販後の医薬品安全性情報に関連する潜在的な懸念事項
   a）　膵炎（急性及び慢性）
   b）　重篤な過敏症反応
3）　MK-3102の生理化学的性質（中枢神経系を含む広範囲な組織分布）に関連する潜在的な懸念事項
   a）　「神経系障害」SOC、「精神障害」SOC 及び「内分泌障害」SOC


C Confidential

4）　DPP-4/CD26の蛋白質分解活性の阻害に関連する潜在的な懸念事項
　a）　「血液およびリンパ系障害」SOC、「免疫系障害」SOC、「感染症および寄生虫症」SOC、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」SOC
5）　2型糖尿病に関する一般的なリスクファクターに関連する潜在的な懸念事項
　a）　心血管系疾患
　b）　悪性腫瘍

1）　既承認の連日投与の DPP-4阻害剤の安全性プロファイルに関連する潜在的な懸念事項

薬剤との因果関係を問わず、複数の連日投与の DPP-4阻害剤の添付文書に記載のある有害事象について、既承認の DPP-4阻害剤の安全性上の懸念事項として検討した。いくつかの有害事象は薬剤の開発で一般的に認められる事象であり、必ずしも作用機序及び薬剤クラスに特有のものではない。また、下記の有害事象のリストは特定の DPP-4阻害剤の添付文書の内容を参照したものではない。

a）　低血糖症

低血糖症は、糖尿病治療薬の重要な潜在的リスクであり、その開発に際しては注意深く評価する必要がある。DPP-4阻害剤の作用機序は Glucagon-like peptide-1（GLP-1）及び Glucose-dependent insulinotropic polypeptide（GIP）の分解を阻害することによるインスリン分泌の促進及びグルカゴン分泌の抑制であり、その作用は血糖依存的である。したがって、血糖値が低下した場合、これらの作用は減弱する。さらに、GLP-1は低血糖に対する正常なグルカゴン応答を妨げない。そのため、DPP-4阻害剤の単剤療法では低血糖症の発現率は低い。しかしながら、血糖依存的ではない方法で血糖を下げるスルホニルウレア剤やインスリンと併用した際には低血糖症の発現率の増加が認められている[資料5.4: 45]。

本事項を評価するため、本承認申請に含まれる第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では症候性低血糖症を特に関心のある安全性評価項目（「Tier 1」）として評価した。低血糖症の判定基準を以下に示す。

症候性低血糖症：治験責任医師又は治験分担医師（以下、治験責任医師等）が症状を伴う低血糖症と判断した事象を、症候性低血糖症と判定した。なお、本診断は血糖値の結果を必要としない。

無症候性低血糖症：血糖値が70 mg/dL 以下を示したが、治験責任医師等が症状を伴わない事象と判断した事象を、無症候性血糖症と判定した。

重度の低血糖症：医学的又は非医学的な介助を必要とした症候性低血糖症を、重度の低血糖症と判定した。意識水準の顕著な低下、意識消失、又は発作を含む事象は、医学的介助が実際に行われたかどうかに関わらず、医学的な介助を必要とした事象に分類した。


C Confidential

b）　「胃腸障害」SOC

胃腸障害の有害事象である、悪心、嘔吐及び下痢は、薬理学的濃度に達するGLP-1を投与した際の副作用として一般的なものであり、これらはGLP-1受容体作動薬に特徴的な有害事象である。悪心及び嘔吐の症状は概して一時的であり、ほとんどの患者において経時的に消失する。これらの副作用は胃の排出遅延及び中枢神経系の活性化（迷走神経求心性を通じた間接的な作用及び中枢のGLP-1受容体を通じた直接的な作用）によって仲介されると考えられる[資料5.4: 46] [資料5.4: 47] [資料5.4: 48]。一方、DPP-4阻害剤はGLP-1活性を上昇させるが、GLP-1受容体作動薬投与時と比較してその程度は低い。悪心及び嘔吐がDPP-4阻害剤の副作用として比較的顕著ではないのは、この GLP-1活性の違いが原因と考えられる。しかしながら、DPP-4阻害剤による胃腸障害の副作用として、悪心及び嘔吐が報告されており、DPP-4阻害剤投与に伴い便秘の発現率がプラセボと比較してわずかに増加することが報告されている[資料5.4: 45]。また、DPP-4阻害剤のいくつかの試験で、その他の胃腸障害の有害事象（腹部膨満、腹痛及び腹部不快感等）の発現率の増加が報告されている。しかしながら、シタグリプチンの二重盲検試験（25試験）の併合解析の、腹痛（腹痛、上腹部痛及び下腹部痛、腹部不快感及び心窩部不快感、並びに消化器痛を含む）、悪心及び嘔吐の有害事象の曝露期間補正後の発現率（100人年あたりの発現率）は、シタグリプチン100 mgの曝露群と非曝露群で類似していた[資料5.4:  49]。シタグリプチン100 mg の曝露群と非曝露群での発現率（100人年あたりの発現率）、並びに両者間の差（95%信頼区間）は、腹痛ではそれぞれ3.7、4.0、-0.3（-1.1、0.4）、悪心では2.8、3.2、-0.2（-0.9、0.4）、嘔吐では1.8、1.6、0.3（-0.2、0.8）であった。本邦では市販後の副作用報告で、腸閉塞（発現頻度不明）も報告されている。

本事項を評価するため、本承認申請に含まれる試験では、「胃腸障害」SOC の有害事象を詳細に検討した。

c）　肝機能の臨床検査値異常

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加を含む肝機能の臨床検査値異常が複数の DPP-4阻害剤の添付文書に記載されている。

本事項を評価するため、本承認申請に含まれる試験では、ALT 増加及び AST 増加の有害事象、ベースラインからの変化量及び事前に規定した範囲を超える変動（PDLC）を詳細に検討した。

d）　「筋骨格系および結合組織障害」SOC

1剤以上のDPP-4阻害剤の添付文書に、関節痛、背部痛、筋肉痛及び四肢痛の発現率の増加が記載されている[資料5.4: 45]。これらの事象の生理学的な機序は明らかになっていない。

本事項を評価するため、本承認申請に含まれる試験では、「筋骨格系および結合組織障害」SOCの有害事象を詳細に検討した。



C Confidential

e)　「皮膚および皮下組織障害」SOC

「皮膚および皮下組織障害」SOC の有害事象は、薬剤開発で一般的に認められる。複数の DPP-4 阻害剤の添付文書に、発疹及び湿疹を含む「皮膚および皮下組織障害」SOC の事象が記載されている。

本事項を評価するため、本承認申請に含まれる試験では、「皮膚および皮下組織障害」SOC の有害事象を詳細に検討した。さらに、第Ⅲ相プログラムで外部の専門家による重篤な過敏症反応（例：剥脱性皮膚反応）の中央判定を実施した[2.7.4.1.1.4.6 項]。

2)　既承認の連日投与の DPP-4阻害剤の添付文書に記載されている市販後の医薬品安全性情報に関連する潜在的な懸念事項

a)　膵炎（急性及び慢性）

DPP-4阻害剤を投与された患者で、非致死性及び致死性の出血性膵炎及び壊死性膵炎を含む急性膵炎が市販後に報告されている。これらの報告に基づき、既承認の DPP-4阻害剤の添付文書では膵炎の発現について注意喚起されている。根拠とされた研究の信頼性は大いに疑問視されているものの、インクレチン標的薬（GLP-1受容体作動薬及び DPP-4阻害剤）に伴う膵臓腫瘍リスクの増加の懸念も報告されている[資料5.4: 50] [資料5.4: 51]。

最近、欧州医薬品庁（EMA）及び米国食品医薬品局（FDA）は、インクレチン標的薬（GLP-1受容体作動薬及び DPP-4阻害剤）投与中の患者での膵炎及び膵癌に関する非臨床並びに臨床データの包括的評価を実施し、本評価に関する共同声明を発表した[資料5.4: 52]。当該共同声明では以下のデータに言及した。

両当局は、市販後自発報告では因果関係を確定するには限界があるとした。また、インクレチン標的治療と急性膵炎の因果関係を探索した観察研究について、多くの観察研究（コホート研究及びコホート内ケース・コントロール研究）における結果の不整合及び方法論的欠点も指摘した。FDA がインクレチン標的薬のすべてについて、承認申請の一環として実施された250を超える毒性試験結果（げっ歯類15,480例及び非げっ歯類2,475例）についての病理組織学的な再評価を行った結果、明らかな膵毒性を示唆する所見は認められていない。同様に、FDA からの承認条件の一環として実施された、複数のげっ歯類糖尿病モデルの3ヵ月間膵臓毒性試験についてもレビューしたが、膵毒性はみられていない[2.6.6.9.4 項]。FDA 及び EMA は、既承認のインクレチン標的薬の臨床安全性データベースの包括的評価をそれぞれ個別に行い、承認前の臨床試験で膵炎の発現率にわずかな群間差がみられたと述べた[資料5.4: 52]。しかし、両当局はさらに、全体の事象数が少なかったとも報告した。両当局は、シタグリプチンの25の臨床試験で14,611例の2型糖尿病患者から得られたデータの併合解析で、膵炎及び膵癌のリスク上昇のエビデンスはないとの結果が得られた[資料5.4: 49]ことを共同声明の中で引用した。また、両当局はインクレチン標的治療を受けた2型糖尿病患者を対象とした、次の2つの心血管アウトカム試験の結果も引用した。16,492例を対象とした SAVOR-TIMI 53試験（サキサグリプチン）及び5,380例を対象とした EXAMINE 試験（アログリプチン）は、いずれも適切な期間を設けた比較的大規模な無作為化二重盲検試験であった。いずれの試験でも急性膵炎の発現率は低く、プラセボ群と同程度であった。SAVOR-TIMI 53


C Confidential

試験では、急性膵炎と確定された被験者数（発現率）はサキサグリプチン群及びプラセボ群でそれぞれ17例（0.2%）及び9例（0.1%）であり、急性膵炎の可能性があるとされた被験者数（発現率）はそれぞれ6例（0.1%）及び7例（0.1%）であった[資料5.4: 53]。EXAMINE 試験では、急性膵炎と報告された被験者数（発現率）はアログリプチン群及びプラセボ群においてそれぞれ12例（0.4%）及び8例（0.3%）であった[資料5.4: 54]。膵癌は、SAVOR-TIMI 53試験ではサキサグリプチン群5例及びプラセボ群12例で報告され、EXAMINE 試験では報告されなかった。

FDA 及び EMA は精査したデータを総合し、これらのデータはインクレチン標的薬と膵炎又は膵癌の因果関係を示すものではないと結論付けた。また現時点での知見が既承認のインクレチン標的療法の製品情報及び添付文書に適切に反映されていると述べた。しかし、両当局は膵炎をこれらの薬剤の潜在的リスクとして引き続き検討すると結論付けた。

MK-3102の開発プログラムでは、急性及び慢性膵炎を詳細に検討し、第Ⅲ相プログラムで外部の専門家による中央判定を行った[2.7.4.1.1.4.6 項]。

b）　重篤な過敏症反応

DPP-4阻害剤を投与された患者で、アナフィラキシー、血管浮腫、気管支反応性亢進、剥脱性皮膚反応を含む重篤な過敏症反応が市販後に報告されている[資料5.4: 45]。

本事項を評価するため、MK-3102の開発プログラムでは、アナフィラキシー反応、血管浮腫、喘息、気管支痙攣、多形紅斑、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死融解症、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS）を含む過敏症の有害事象の発現率を詳細に検討し、第Ⅲ相プログラムで外部の専門家による中央判定を行った[2.7.4.1.1.4.6 項]。

3）　MK-3102の生理化学的性質（中枢神経系を含む広範囲な組織分布）に関連する潜在的な懸念事項

情報が入手可能な複数の既承認 DPP-4阻害剤と異なり、MK-3102は高い膜透過性を有しており、P-糖蛋白の基質ではない（シタグリプチン、ビルダグリプチン、サキサグリプチン、アログリプチンの膜透過性は低い。シタグリプチンは P-糖蛋白の基質であり、ビルダグリプチン及びサキサグリプチンの P-糖蛋白に対する親和性は低い。アログリプチンと P-糖蛋白に関する情報はない。）[資料5.4: 55] [資料5.4: 56] [資料5.4: 57] [資料5.4: 58] [資料5.4: 59]。この性質により、MK-3102は血液脳関門を通過することが可能で、脳を含む組織に分布する。

MK-3102は脳を含む組織に分布するが、MK-3102は DPP-4に極めて特異的であり、中枢神経系機能に関係する受容体等に対する活性は確認されていない。さらに、脳内での DPP-4の発現によるものと考えられる生理学的機能は知られていない。入手可能な社内データ及び公表データによると、脳での DPP-4の発現は、脳室周囲器官及び髄膜に限定されている[2.6.6.9.2 項]。

総じて、サル、イヌ及びラットでの神経行動学的変化は、血漿曝露量が臨床用量25 mg 投与時の $C_{max}$ を大幅に上回る（180～495倍）ような非常に高い用量、かつこれらの動物で最大の DPP-4阻害活性が得られるレベルを十分に上回る用量で認められた。高濃度下で認められたこれらの神経行動学的変化は概して一貫しており、活動性の低下に関連する変化を伴っていた。毒性試験に


C Confidential

おいて、低用量（in vitro での DPP-4の50%阻害濃度の少なくとも1,000倍の血漿中薬物濃度）では所見が認められなかったことから、高用量に限定された神経行動学的変化は、DPP-4を介したものではないと考えられる。

MK-3102のいずれの毒性試験でも、病理組織学的に末梢及び中枢神経に変化はみられなかった。また、ラット（Sprague-Dawley）を用いた MK-3102の身体依存性試験（TT #[redacted]-9016）では、30日間の投与期間中に耐性及び感作性は認められなかった[2.6.6.8.4 項]。

本事項を評価するため、MK-3102の開発プログラムでは、中枢神経系に関する有害事象を詳細に検討した。具体的には、「神経系障害」SOC、「精神障害」SOC 及び「内分泌障害」SOC（視床下部－下垂体軸の障害を示唆する事象）の有害事象を検討した。

4）　DPP-4/CD26の蛋白質分解活性の阻害に関連する潜在的な懸念事項

DPP-4はリンパ球の細胞表面に発現する110kDa の糖蛋白である CD26としても知られており、DPP-4活性の阻害が免疫機能に影響を及ぼす可能性を評価する必要がある。DPP-4/CD26は2つの異なる作用機序で生物学的作用を発揮する。1つ目は、セリンプロテアーゼとしての作用機序であり、アミノ基末端から2番目にプロリン又はアラニンを有する蛋白質を酵素的に切断するが、親和性の低いアミノ酸を有する基質も切断すると考えられる[資料5.4: 60]。2つ目は、酵素機能に非依存的な作用機序であり、アデノシンデアミナーゼに結合し免疫活性に関わる細胞内シグナル伝達経路を活性化させる。DPP-4/CD26は、シグナルの伝達経路のみならず、免疫機能に関わるペプチド（例：ケモカイン）の酵素的な処理によっても免疫機能に影響を及ぼす可能性があることが示唆されている。DPP-4/CD26には2つの形態があり、構造の大部分が細胞外に露出する膜貫通蛋白質と、やや小さい可溶性の血中蛋白質である。両方の分子形態において DPP-4/CD26の酵素活性が示される。DPP-4/CD26の酵素活性の阻害と、その結果起こる GLP-1及び GIP への作用が、2型糖尿病の治療における DPP-4阻害剤の効果に関与すると考えられている。

非臨床モデルでは、DPP-4の阻害による免疫機能に対する影響に関して、実験モデル及び検討対象となる評価項目によって、異なる知見が得られている。

DPP-4の阻害が免疫機能に影響を及ぼさないことを示唆した非臨床試験では、次の結果が示された。DPP-4欠損マウスの発育は正常であり、免疫機能に著しい違いは認められなかった[資料5.4: 61]。非臨床試験では、DPP-4と構造的に類似するセリンプロテアーゼ（DPP-8、DPP-9及び QPP）の阻害時に複数の臓器に対する毒性が認められたが、選択的な DPP-4の阻害時には認められなかった[資料5.4: 62]。DPP-4欠損マウス及び極めて選択的な DPP-4阻害剤であるデスフルオロシタグリプチンの投与を受けた野生型マウスにおいて、T 細胞依存性抗原に対する一次免疫応答及び二次免疫応答は損なわれなかった[資料5.4: 63]。可溶性の野生型及び変異型 DPP-4/CD26を用いた in vitro 試験では、ヒトリンパ球の増殖は DPP-4/CD26の酵素ドメインに非依存的であった[資料5.4: 64]。ヒトの DPP-4を導入した COS-7細胞を用いた in vitro 実験において、コロナウイルス感染は DPP-4阻害剤による影響を受けなかった[資料5.4: 65]。

一方、免疫応答において CD26がより重要な役割を持つことを示唆した非臨床試験では、次の結果が示された。DPP-4欠損マウスでの免疫応答の解析結果は、DPP-4/CD26が TGF-beta1を介し



C Confidential

た Th1細胞の免疫応答の制御に関して重要な役割を果たすことを示した[資料5.4: 66]。DPP-4の不活化自然突然変異を有する Fischer 344ラットは、CD4陽性の T リンパ球数の減少及びオボアルブミンの免疫付与に対するオボアルブミン特異的な免疫グロブリン E 抗体価の低下を示した[資料5.4: 67]。抗原誘発性関節炎のモデルでは、CD26欠損マウスは比較的重度の関節の炎症を示したが、これは炎症活性におけるケモカイン濃度の違いが影響したと推測された[資料5.4: 68]。別の試験では、T 細胞増殖の促進には可溶性 DPP-4/CD26の酵素活性が必要であると報告された[資料5.4: 69]。マウスの糖尿病モデルを用いた複数の試験では、DPP-4の酵素活性阻害を介した免疫機能の調節による糖脂質代謝関連組織の保護作用が示された[資料5.4: 70] [資料5.4: 71] [資料5.4: 72]。

これらの非臨床試験からの知見に基づき、DPP-4酵素活性の阻害の重要性及びヒトでの生物学的な影響について結論付けることは困難である。さらに、免疫応答に関する種間の生物学的な違い（ヒトの DPP-4/CD26はアデノシンデアミナーゼに結合するが、マウスの DPP-4は結合しない）のため、非臨床の結果をヒトに外挿することは、限界がある可能性がある[資料5.4: 73]。

しかしながら、2006年に臨床現場に連日投与の DPP-4阻害剤が導入されて以降の大規模な臨床データは、選択的 DPP-4阻害剤による DPP-4酵素活性の阻害と免疫機能との関連性は、あったとしても臨床的な意味は限定的であることを示唆している。現在承認されている DPP-4阻害剤のうち少なくとも1つの添付文書で、上気道感染、鼻咽頭炎及び尿路感染の有害事象の発現率がプラセボ又は実対照薬に比して高いことが記載されている。ただし、治験依頼者が行った、14,611例［シタグリプチン100 mg の曝露を受けた7,726例（曝露群）、若しくはプラセボ又は対照薬の曝露を受けた6,885例（非曝露群）］を対象とした、25のシタグリプチンの無作為化二重盲検試験の併合解析では、「免疫系障害」SOC の有害事象の曝露期間補正後の発現率（100人年あたりの発現率）は曝露群及び非曝露群の両方において0.9、「感染症および寄生虫症」SOC ではそれぞれ45.5及び45.7、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」SOC ではそれぞれ2.0及び1.5［群間差（95%信頼区間）: 0.6（-0.0, 1.2）］であった[資料5.4: 49]。「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」SOC の群間差は、シタグリプチン曝露群で非悪性の有害事象の発現率が高かったためであり、特定の有害事象又は生物学的に関連する複数の有害事象によるものではなかった。両群で悪性腫瘍の発現率は同程度であり、シタグリプチン曝露群では0.90、非曝露群では0.93であった［群間差（95%信頼区間）: -0.05（-0.14, 0.30）］。また、インクレチン以外で、DPP-4阻害剤が潜在的に有するペプチド分解阻害作用と臨床症候群との関連は確立していない。

これまでに得られている DPP-4阻害剤のデータ及び十分な臨床経験において、臨床的に重要な免疫への影響は認められていない。しかしながら、本事項を評価するため、本承認申請に含まれる試験では、「血液およびリンパ系障害」SOC、「免疫系障害」SOC、「感染症および寄生虫症」SOC、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」SOC の有害事象、及び血液学的検査（全血算）結果を詳細に検討した。



C Confidential

5)　2型糖尿病に関する一般的なリスクファクターに関連する潜在的な懸念事項

a)　心血管系疾患

心血管系疾患は2型糖尿病患者の主要な死因の1つであり、2型糖尿病は心血管系疾患のリスクファクターと考えられている。したがって、糖尿病治療薬が心血管アウトカムに悪影響を及ぼすことなく血糖値をコントロールできるかどうかを確認することは重要である。DPP-4阻害剤の臨床試験の併合解析は、DPP-4阻害剤が心血管系リスクを増加させないことを示した[資料5.4: 74]。近年、連日投与の DPP-4阻害剤のサキサグリプチン及びアログリプチンの心血管アウトカム試験（SAVOR-TIMI 53試験及び EXAMINE 試験）が完了し、その結果が発表された[資料5.4: 53] [資料5.4: 54]。これらの心血管アウトカム試験で、サキサグリプチン及びアログリプチンは主要心血管イベントの評価項目に影響を及ぼさないことが示された。

SAVOR-TIMI 53試験は心血管イベントの既往歴がある又は心血管イベントのリスクが高い2型糖尿病患者16,492例を対象とした試験で、主要評価項目である、心血管死、非致死的脳卒中、非致死的心筋梗塞を含む主要な心血管イベントの複合評価項目（MACE）のハザード比は1.00（95%信頼区間：0.89, 1.12）であった。EXAMINE 試験は急性冠症候群を発症した2型糖尿病患者5,380例を対象とした試験で、同じく主要評価項目の MACE のハザード比は0.96であり、95%信頼区間の上限は1.16であった。両試験の結果は、これらの連日投与の DPP-4阻害剤が心血管イベントの発現リスクを増加させないことを示した。ただし、SAVOR-TIMI 53試験では、サキサグリプチン群でプラセボ群に比べて心不全による入院率が高かった（3.5%対2.8%、ハザード比：1.27、95%信頼区間：1.07, 1.51、P 値：0.007）。一方、EXAMINE 試験のサブ解析では、心血管死及び心不全による入院の複合評価項目は、アログリプチン群とプラセボ群で類似していた（ハザード比：0.98、95%信頼区間：0.82, 1.21）[資料5.4: 75]。この複合評価項目のうち、心不全による入院率は、アログリプチン群で3.9%、プラセボ群で3.3%であった（ハザード比：1.19、95%信頼区間：0.90, 1.58）。

最近になって、Weir らは米国の民間医療保険データベースを用いて後ろ向きコホート内ケース・コントロール研究を行い、心不全を発症した2型糖尿病患者でシタグリプチンの評価を行った。その結果、シタグリプチンを投与された患者では、投与されない患者よりも主要評価項目のイベント（死亡又は要因を問わない入院）の発現リスクは増加しなかったが、心不全による入院のリスクは高かった（12.5%対9.0%、調整オッズ比：1.84、信頼区間：1.16, 2.92）[資料5.4: 76]。ただし、多くの方法論的な問題のため、本解析から導き出される結論には限界がある。例えば、シタグリプチンを投与された患者は、糖尿病の合併症又は虚血性心疾患を有している割合が高く、スタチン及びアンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシン受容体拮抗剤を使用している割合が高かったこと、チャネリングバイアスの可能性、体重や血圧の調整ができなかったこと、心不全の重症度又は心室機能に関するデータの欠如、シタグリプチンを服用した患者数が比較的少ないこと、追跡期間が短いこと、観察研究では因果関係の特定ができないこと等である。

上記の2つの DPP-4阻害剤の心血管アウトカム試験から、これらの DPP-4阻害剤は MACE に影響を及ぼさないと考えられる。また現在、TECOS 試験（シタグリプチン）及び CARMELINA 試験（リナグリプチン）を含む心血管アウトカム試験が数件実施中である。TECOS 試験では、MACE に加え、心不全も評価している。TECOS 試験の結果は、2015年の前半に得られる予定である。



C Confidential

海外ではMK-3102の心血管アウトカム試験（P018）が第Ⅲ相試験として実施中であり、開発プログラム全体で、MACE及び入院を要する不安定狭心症の複合評価項目（MACE plus）の併合解析を実施する。本併合解析の中間解析により、MK-3102の心血管系への安全性を評価し、MACE plusのイベントについて、FDAの承認要件（MK-3102とプラセボ及び対照薬との比較で、心血管系リスクの増加率が80%を超えない；ハザード比の95%信頼区間の上限が1.8未満）を満たすことを確認する。FDAの市販後の要件（心血管系リスクの増加率が30%を超えない；ハザード比の95%信頼区間の上限が1.3未満）を確認するため、心血管アウトカム試験（P018）は中間解析後も[redacted]まで継続する予定である。プログラム全体の併合解析には、第Ⅱ相試験（P006-00及びP006-13）並びに[redacted]第Ⅲ相プログラムのすべての試験が含まれる。

中間解析はファイアーウォールで保護された環境下で統計専門家がデータの解析を行い、外部のデータモニタリング委員会が審査し、前述のFDAの要件を満たすかどうかについて、心血管系リスクの評価を行う。中間解析は少なくとも[redacted]に実施する予定で、[redacted]場合、少なくとも[redacted]の中間解析を実施する予定である。これらの解析は[redacted]後に行われる予定である。心血管アウトカム試験（P018）は中間解析後も数年間継続することが予想されることから、試験データの完全性を維持することが重要となる。したがって、FDAへの承認申請を支持する中間解析結果は厳密に管理され、試験終了まで一般に公開されない。

心血管系リスクを正確に評価するため、第Ⅱ相及びⅢ相開発プログラムで、外部の心血管系イベントの中央判定委員会により、死亡に至ったすべての事象、非致死性の脳卒中、非致死性の心筋梗塞、入院を要した狭心症、入院を要した心不全、及び末梢性の動脈血栓症／動脈血栓塞栓症（心臓又は脳血管以外）の中央判定が行われ、現在進行中の第Ⅲ相開発プログラムのイベントに関しては盲検下での評価が継続中である。

b)　悪性腫瘍

複数の疫学研究から、糖尿病患者は膵臓、肝臓、乳房、結腸直腸、尿路、及び女性生殖器などを含む様々な種類のがんについて、高いリスクを有することが示唆されている[資料5.4: 77]。2型糖尿病とがんとの生物学的関連性は明らかではないが、2つの疾患は、加齢、男性、肥満、運動不足、食事、アルコール、喫煙など、多くのリスクファクターが重複している[資料5.4: 78]。

日本糖尿病学会と日本癌学会は、2013年の糖尿病とがんについての合同報告で、日本で行われた8つのコホート研究の併合解析に言及した。本解析では潜在的交絡因子を調整し、追跡開始後3年以内の早期に診断されたがん患者を除外した結果、男女共に糖尿病患者でリスクが増加し、全がん罹患リスクのハザード比は1.2［男性のハザード比：1.19、95%信頼区間：(1.12, 1.27)、女性のハザード比：1.19、95%信頼区間：(1.07, 1.31)］であった[資料5.4: 79]。両学会は上記の合同報告で、日本人での糖尿病（主に2型糖尿病）は大腸癌、肝臓癌及び膵臓癌のリスク増加と関連があるが、他の種類のがんについては、一定の結論が得られないとした。

複数の観察研究で、いくつかの糖尿病治療薬は、がん罹患リスクの増加又は低下に関与するこ


C Confidential

とが示唆されている。しかしながら、ヒトでの DPP-4阻害剤とがん罹患リスクの増加に関するエビデンスはない。両学会は上記の合同報告で、現時点で特定の糖尿病治療薬とがん罹患リスクについての明確な共通認識はないとしている。

これらのデータ及び DPP-4阻害剤が免疫機能に影響を及ぼす可能性［上記4）参照］に基づき、本承認申請に含まれる試験では、悪性腫瘍の有害事象を詳細に検討した。

#### 2.7.4.1.1.3　安全性を評価した試験の概要

MK-3102の日本人に対する安全性を、2つの第Ⅱ相試験及び2つの第Ⅲ相試験を評価資料として評価した。これらの臨床試験の概要を[表2.7.4: 1]に示す。

- 第Ⅱ相試験：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（基礎試験）（P006-00）
- 第Ⅱ相試験：P006-00試験の延長試験（P006-13）
- 第Ⅲ相試験：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（P020）
- 第Ⅲ相試験：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（P015）

臨床薬理及び生物薬剤学試験では、健康成人及び特殊被験者集団を対象とした16の第Ⅰ相試験を実施し、MK-3102の安全性及び忍容性、薬物動態及び薬力学並びに薬物相互作用を評価した。このうち、日本人健康被験者を対象とした単回及び反復投与試験（P005）、非日本人健康被験者を対象とした QT/QTc 評価試験（P010）及び相対的バイオアベイラビリティ試験（P037）を評価資料とした。第Ⅰ相試験における安全性は[2.7.6.2 項]に記載した。



Confidential

表 2.7.4: 1　　第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験の概要（P006-00、P006-13、P020、P015）

| 区分 | 試験番号 | 試験名 | 安全性解析対象例数（P006-00及びP006-13試験の日本人安全性解析対象例数を括弧内に示す。） | | 投与期間 |
|---|---|---|---|---|---|
| 単剤療法 | P006-00 | 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（基礎試験） | プラセボ | 113例（21例） | 12週間（基礎試験） |
| | | | MK-3102 0.25 mg 週1回 | 113例（21例） | |
| | | | MK-3102 1 mg 週1回 | 115例（22例） | |
| | | | MK-3102 3 mg 週1回 | 114例（21例） | |
| | | | MK-3102 10 mg 週1回 | 115例（21例） | |
| | | | MK-3102 25 mg 週1回 | 114例（21例） | |
| | P006-13 | P006-00試験の延長試験† | メトホルミン：基礎試験でプラセボの投与を受けた被験者は、メトホルミン500 mg 1日1回に切り替え、4週間かけて1,000 mg 1日2回まで増量した（又はピオグリタゾン30 mg 1日1回†） | 80例（19例） | 66週間（延長試験） |
| | | | MK-3102 25 mg 週1回：基礎試験でMK-3102の投与を受けた被験者は、用量を問わずMK-3102 25 mgに切り替えた | 405例（92例） | |
| | P020 | 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 | 二重盲検期：プラセボ<br>非盲検期：MK-3102 25 mg 週1回 | 82例<br>80例 | 52週間<br>24週間（二重盲検期）<br>+28週間（非盲検期） |
| | | | 二重盲検期：シタグリプチン50 mg 1日1回<br>非盲検期：MK-3102 25 mg 週1回 | 164例<br>161例 | |
| | | | 二重盲検期：MK-3102 25 mg 週1回<br>非盲検期：MK-3102 25 mg 週1回 | 166例<br>159例 | |
| 併用療法 | P015 | 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 | 二重盲検期：プラセボ<br>非盲検期：MK-3102 25 mg 週1回 | 196例<br>191例 | 52週間<br>24週間（二重盲検期）<br>+28週間（非盲検期） |
| | | | 二重盲検期：MK-3102 25 mg 週1回<br>非盲検期：MK-3102 25 mg 週1回 | 389例<br>380例 | |

† P006-13試験（延長試験）ではプラセボ投与が長期に及ぶのを避けるため、P006-00（基礎試験）でプラセボに割り付けられた被験者は延長試験でピオグリタゾンに切り替えることが計画されていた（MK-3102との有効性の比較は目的としていなかった）。しかし[redacted]年[redacted]月に、後ろ向き研究の公表結果でピオグリタゾンの長期投与による膀胱癌のリスク増加が示唆されたことを受け、様々な保健機関がピオグリタゾンの使用の制限を推奨したため、治験実施計画書を改訂した。延長試験でのピオグリタゾンの使用を取りやめ、代わりにメトホルミンを使用することとした。治験実施計画書の改訂前に延長試験に参加し、ピオグリタゾンの投与を受けた被験者は、改訂後にメトホルミンに切り替えた。ピオグリタゾンの投与を受けた被験者のデータは、プラセボ／メトホルミン群として報告された（治験総括報告書の用語を簡潔なものとするため）。

### 2.7.4.1.1.4　安全性の評価方法

#### 2.7.4.1.1.4.1　安全性評価

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験の安全性を評価するため、有害事象（臨床症状及び臨床検査値）を精査した。非重篤及び重篤な有害事象（因果関係を問わない）、副作用、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を要約した。臨床検査として、血液生化学検査、血液一般検査及び尿検査を実施した。臨床検査値及び補正 QT 時間（QTc）間隔について、事前に規定した範囲を超える変動（PDLC）を要約した。臨床検査値、体重、その他のバイタルサイン及び心電図検査項目について、ベースラインからの平均変化量を要約した。



C Confidential

#### 2.7.4.1.1.4.2　安全性解析対象集団

MK-3102の安全性は、無作為化され、治験薬（MK-3102若しくは盲検下での対照薬又はプラセボ）を1回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団として評価した。被験者は実際に投与された治験薬に該当する群に含めた。なお、P020試験で、1例の被験者がプラセボ群に割り付けられたが、プラセボと MK-3102の両方をほぼ同じ期間投与されたため、安全性解析対象集団から除外した。

レスキュー治療薬が安全性及び忍容性の評価に影響を及ぼす可能性を考慮し、安全性の主要な解析では、レスキュー治療開始後のデータを除外した結果を示す。本項における表及び図では「レスキュー治療開始後のデータを除く」と表記した。また副次的に、レスキュー治療の有無にかかわらず、すべての安全性データも解析した。これらの表及び図では「レスキュー治療開始後のデータを含む」と表記し、各治験総括報告書に示した。死亡及びその他の重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は、レスキュー治療の開始の有無にかかわらず、すべてのデータを本項に記載し（表では「レスキュー治療開始後のデータを含む」と記載して区別する）、包括的な評価を行った。なお、P020試験ではレスキュー治療は行わなかった。

#### 2.7.4.1.1.4.3　有害事象の取扱い

有害事象の定義及び収集期間

有害事象とは、医薬品の使用又は治験実施計画書に規定された手順と時間的に関連して生じる、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常など）、症状又は疾患を意味し、医薬品の使用又は治験実施計画書に規定された手順との因果関係の有無は問わない。治験依頼者製品使用開始前から存在した状態が、治験依頼者製品使用と時間的な関連をもって悪化した場合（すなわち頻度や程度に関して、臨床的に問題となるあらゆる好ましくない変化が生じた場合など）も、有害事象として扱った。

治験実施計画書に規定する有害事象の報告期間は、同意取得から治験薬投与終了後の追跡調査期間（P006-00及び P006-13試験は28日間、P020及び P015試験では21日間）とした。ただし、これらの期間を過ぎて報告された有害事象があった場合、それらも収集し集計に含めた。重篤な有害事象については、回復又は症状が安定するまで追跡した。

有害事象の程度

有害事象の程度を軽度、中等度及び重度の3段階で治験責任医師等が判定した。有害事象の程度の判定基準は[表2.7.4: 2]の通りとした。

**表 2.7.4: 2　有害事象の程度の判定基準**

| 程度 | 判定基準 |
|---|---|
| 軽度 | 徴候又は症状が認められるが、容易に耐えられるもの |
| 中等度 | 通常の活動に支障をきたす程度の不快感をもたらすもの |
| 重度 | 仕事又は通常の活動が不可能な程度の障害をきたしたもの |



C Confidential

治験薬との因果関係

治験薬との因果関係は、[表2.7.4: 3]に示す基準に従って治験責任医師等が判定した。

**表 2.7.4: 3　治験薬との因果関係の判定基準**

| | | 副作用 |
|---|---|---|
| 治験薬との因果関係 | 関連あり：治験依頼者製品との因果関係に合理的な可能性がある | 該当 |
| | 関連なし：治験依頼者製品との因果関係に合理的な可能性がない | 非該当 |

有害事象名の読替え

有害事象名は、治験責任医師等が症例報告書に記載した有害事象名を MedDRA の基本語（PT）へ読み替え、器官別大分類（SOC）に従って分類した。MedDRA のバージョンは、各試験のデータ固定時の最新バージョンを用いた（P006-00試験：MedDRA バージョン13.1、P006-13試験：MedDRA バージョン15.1、P020及び P015試験の二重盲検期：MedDRA バージョン16.1、P020及び P015試験の二重盲検期＋非盲検期：MedDRA バージョン17.0）。また、併合解析では MedDRA バージョン17.0を用いた。同一被験者に発現した同一分類の有害事象発現例数は1例として集計した。

重篤な有害事象の定義

以下の有害事象を重篤な有害事象と定義した。

（1）死に至るもの
（2）生命を脅かすもの
（3）永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
（4）入院又は入院期間の延長が必要なもの
（5）先天異常・出生異常
（6）癌
（7）過量投与に伴う事象
（8）その他の医学的に重要な事象

死に至らない、生命を脅かさない、あるいは入院を必要としなくとも、適切な医学的判断から、被験者を危険にさらすおそれがあり、上記の重篤な有害事象に至らぬように内科的又は外科的治療が必要と思われる事象



C Confidential

#### 2.7.4.1.1.4.4　安全性結果の集計方法

本項では、本承認申請に含まれる各試験（P006-00、P006-13、P020及び P015試験）について、プラセボ対照期（12～24週間）及び長期投与時（最大52～66週間）について要約した。さらに、これらの試験に参加した日本人被験者について、プラセボ対照期と長期投与時の併合解析を実施した。これらの解析に含まれた被験者を、[図2.7.4: 1]に要約した。

プラセボ対照期の解析

プラセボ対照期の解析として、P006-00、P020及び P015の各試験の解析及びこれらの試験に参加した日本人被験者の併合解析を実施した。

P006-00試験は12週間のプラセボ対照国際共同治験であり、日本人被験者（日本の施設で試験に参加した日本人と定義する）が18.5%（127/685例）含まれた。P006-00試験の解析には、すべての被験者（6つの投与群に割り付けられた日本人及び非日本人）が含まれた。P020及び P015試験は日本人被験者を対象とした試験で、24週間のプラセボを対照とした二重盲検期（P020ではシタグリプチン50 mg 対照群も含む）とそれに続く28週間の非盲検期から構成された。非盲検期ではすべての被験者が MK-3102 25 mg を投与された。P015試験では、汎用されている作用機序の異なる経口糖尿病治療薬にMK-3102 25 mgを追加投与した際の有害事象を検討することが試験の主な目的であったことから、基礎治療薬である経口糖尿病治療薬の分類別に解析した。

プラセボ対照期の併合解析は、P006-00試験（12週間）、P020及び P015試験の二重盲検期（24週間）で MK-3102 25 mg 又はプラセボを投与された日本人被験者を対象とした。P006-00試験でMK-3102の投与量が25 mg 未満であった日本人被験者は、本併合解析には含めなかった。以降、本集団を「プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団」とする。

長期投与時の解析

長期投与時の解析でも、個々の試験に対する解析及び日本人被験者を対象とした併合解析を実施した。本承認申請での長期投与とは、試験期間が24週間（6ヵ月）を超える場合と定義する。

P006-13試験（延長試験）（66週間）の長期投与時の解析は、MK-3102 25 mg 又はメトホルミンを投与された日本人及び非日本人被験者を対象とした。延長試験で MK-3102 25 mg を投与された被験者は、P006-00試験（基礎試験）から引き続き MK-3102 25 mg を投与された、若しくはより低い用量から25 mg へ切り替えられた被験者であった。基礎試験でプラセボを投与された被験者は、延長試験でメトホルミンへ切り替えられた（延長試験の初期に、一部の被験者はピオグリタゾンを短期間投与された。詳細は[表2.7.4: 1]の脚注を参照）。投与群間で有害事象の集積期間を合わせるため、基礎試験で MK-3102 25 mg を投与された被験者の基礎試験（12週間）のデータは、延長試験の長期投与時の解析（66週間）には含めなかったが、長期投与時の日本人併合解析対象集団には含めた（[図2.7.4: 1]参照）。

P015及び P020試験の長期投与時の解析は、二重盲検期に MK-3102群に割り付けられ、非盲検期に継続して MK-3102を投与された被験者では、二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）のデータを対象とした。二重盲検期にプラセボ群（P020及び P015）又はシタグリプチン群（P020）に割り


C Confidential

付けられ、非盲検期に MK-3102 25 mg に切り替えられた被験者では、非盲検期（28週間）のデータのみを対象とした。具体的には、P020試験の長期投与時の解析は、最長で52週間の MK-3102 25 mg の投与を受けた MK-3102/MK-3102群（以下、MK/MK 群）並びに最長で28週間の MK-3102 の投与を受けたプラセボ/MK-3102群（以下、P/MK 群）及びシタグリプチン/MK-3102群（以下、S/MK 群）を対象とした。同様に、P015の長期投与時の解析は、最長で52週間の MK-3102 25 mg の投与を受けた MK/MK 群及び最長で28週間の MK-3102 25 mg の投与を受けた P/MK 群を対象とした。

2.7.4項の本文では、P020及び P015試験の長期投与時の解析について、MK/MK 群の52週間投与時のデータと P/MK 及び S/MK 群の28週間投与時のデータを別々の表で示す。ただし、P020及び P015試験の治験総括報告書並びに2.7.4項の付録では、すべての投与群を1つの表に示す。したがって、後者の表に記載される発現率を参照する際は、有害事象の集積期間が異なる（52週間と28週間）という点に注意する必要がある。

長期投与時の併合解析は、P006-00、P006-13、P020及び P015試験で MK-3102 25 mg を投与された日本人被験者を対象とした。以降、本集団を「長期投与時の日本人併合解析対象集団」とする。本集団の95%（1,031/1,084例）の被験者が6ヵ月を超えて MK-3102 25 mg を投与され、54%（585/1,084例）の被験者が約1年間にわたって MK-3102を投与された。

P020及び P015試験では、二重盲検期のデータ固定及び開鍵後（非盲検期実施中）に、二重盲検期データの更新がいくつか報告された。これらの更新は二重盲検期（24週間）の解析には反映しなかったが、二重盲検及び非盲検を含む長期投与時（52週間）の解析には反映した。また、これらの更新はプラセボ対照期及び長期投与時の日本人併合解析対象集団の解析にも反映した。これらのデータ更新一覧表を各試験の治験総括報告書に示した[資料5.3.5.1.3: P020] [資料5.3.5.1.4: P015]。非盲検期に行われた二重盲検期のデータに対する更新の潜在的な影響を評価するため、感度分析を実施した。その結果、P020及び P015試験のデータ更新による二重盲検期の結果への影響は軽微であり、二重盲検期の安全性及び有効性の結果の解釈又は結論に影響を及ぼすものではなかった。詳細は[2.7.6.3.3.6 項]及び[2.7.6.3.4.6 項]参照。

長期投与に伴い、顕著に発現率が増加する有害事象又は遅発性の有害事象がないかどうかを評価するため、各試験でいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象を発現時期別に集計した。P006-13試験（66週間）では、投与0～12週時、12週～24週時、24週～36週時、36週～48週時、48週～66週時の期間別に有害事象発現率を算出し、有害事象の発現時期を検討した。P020及び P015試験の52週間投与（二重盲検期＋非盲検期）では、投与0～12週時、12週～24週時、24週～36週時、36週～52週時の期間別に有害事象発現率を算出し、有害事象の発現時期を検討した。P020及び P015試験の28週間投与（非盲検期）では、投与0～12週時（治療期24～36週時）、12週～28週時（治療期36～52週時）の期間別に有害事象発現率を算出し、有害事象の発現時期を検討した。


C Confidential

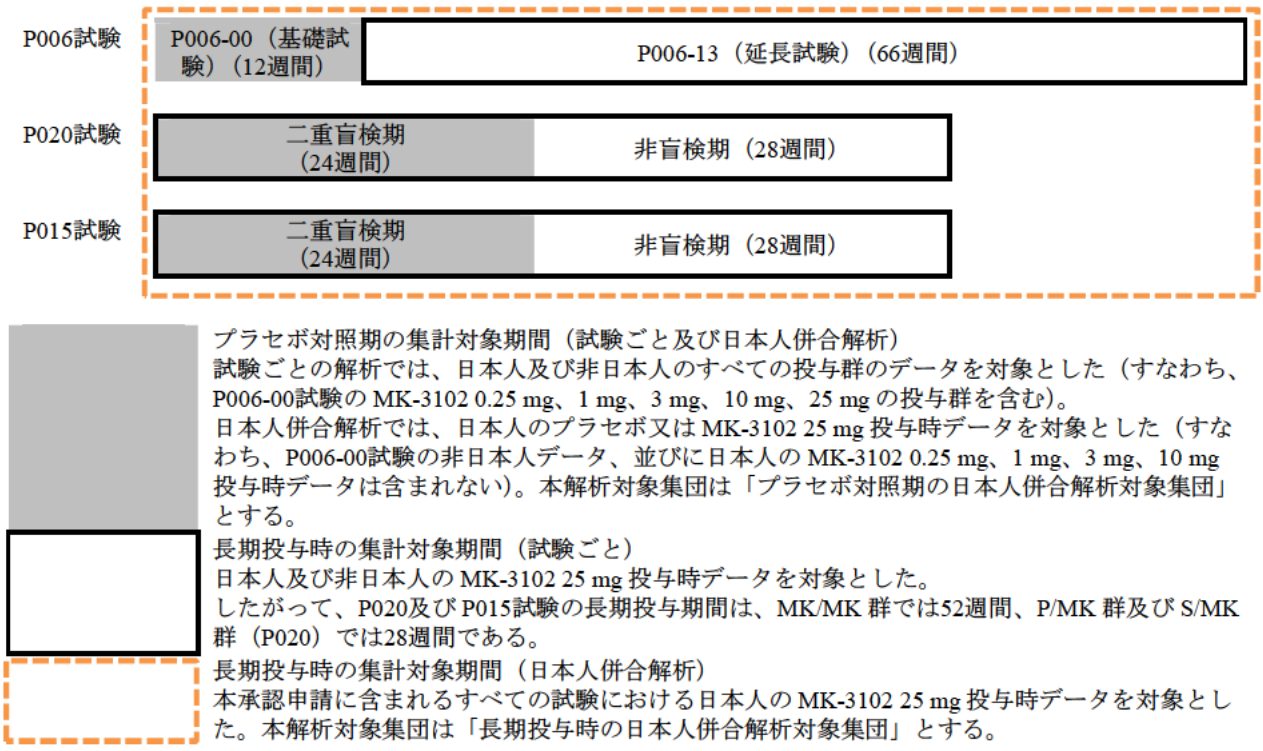



**図 2.7.4: 1　　安全性結果の集計対象患者及び期間**

### 2.7.4.1.1.4.5　安全性評価項目に対する解析方法

#### 2.7.4.1.1.4.5.1　プラセボ対照期

P006-00試験（基礎試験）（12週間）、P020及び P015試験の二重盲検期（24週間）の安全性データの解析は、段階的な方法（tiered approach）を用い、段階（tier）により実施した解析が異なる。P006-00試験の安全性評価項目の解析方法を[表2.7.4: 4]に、P020及び P015試験の安全性評価項目の解析方法を[表2.7.4: 5]に示す。3試験すべてで症候性低血糖症を特に関心のある「Tier 1」の安全性評価項目とし、群間比較に関する統計的検定の P 値及び95%信頼区間を算出した。群間比較は各実薬群とプラセボ群間で行った。その他の安全性評価項目は「Tier 2」又は「Tier 3」とした。「Tier 2」の評価項目は、群間比較のための群間差の点推定値と、その95%信頼区間を評価し、「Tier 3」の評価項目は、投与群ごとの点推定値のみを算出した。

安全性の評価項目では、すべての解析は観測されたデータに基づいて行った（すなわち、欠測値は補完しなかった）。体重のベースラインからの変化量は、最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下 FAS）を対象に、HbA1c 値に適用した制約つき経時データ解析（以下、cLDA モデル）を用いて解析した。欠測値の代入法は、モデルに基づく方法とした。



C Confidential

表 2.7.4: 4　　安全性評価項目に対する解析方法（P006-00）

| 段階 | 安全性評価項目 | P 値 | 群間比較のための95%信頼区間 | 要約統計量 |
|---|---|---|---|---|
| Tier 1 | 症候性低血糖症 | X | X | X |
| Tier 2† | 有害事象の要約 | | X | X |
| | 個別の有害事象‡、器官別大分類、確定された心血管系の重篤な有害事象の個別事象、及び PDLC | | X | X |
| | 低血糖症 | | X | X |
| | 重度の低血糖症 | | X | X |
| | すべて | | | |
| | 医学的な介助を必要とした事象 | | | |
| | 医学的な介助を必要としなかった事象 | | | |
| Tier 3 | 上記「Tier 2」で規定した有害事象のうち、すべての投与群で4例未満の事象 | | | X |
| | 他の低血糖関連事象 | | | X |
| | ベースラインからの変化量（臨床検査値、12誘導心電図、脂質関連項目、バイタルサイン） | | | X |

† いずれかの群で、4例以上で発現した有害事象を、「Tier 2」として解析した。
‡ 「Tier 1」の有害事象として規定されていない有害事象を対象とした。
PDLC：事前に規定した範囲を超える変動、X：結果の提示

表 2.7.4: 5　　安全性評価項目に対する解析方法（P020 及び P015）

| 段階 | 安全性評価項目 | P 値 | 群間比較の95%信頼区間 | 要約統計量 |
|---|---|---|---|---|
| Tier 1 | 症候性低血糖症 | X | X | X |
| Tier 2† | 有害事象の要約 | | X | X |
| | 個別の有害事象‡、器官別大分類、確定された膵炎、過敏症反応及び PDLC | | X | X |
| Tier 3 | 上記「Tier 2」で規定した有害事象のうち、すべての投与群で4例未満の事象 | | | X |
| | ベースラインからの変化量又は変化率（臨床検査値、12誘導心電図、バイタルサイン） | | | X |
| | ベースラインからの体重の変化量 | X | X | X |

† いずれかの群で、4例以上で発現した有害事象を、「Tier 2」として解析した。
‡ 「Tier 1」の有害事象として規定されていない有害事象を対象とした。
PDLC：臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動、X：結果の提示

### 2.7.4.1.1.4.5.2　長期投与時

1）　P006-13試験

P006-13試験（延長試験）（66週間）の安全性評価項目［基礎試験（12週間）のデータは含まない］を基礎試験と同様の手法を用いて評価した。ただし、「Tier 1」の安全性評価項目の群間比較に関する統計的検定の P 値の算出は計画しなかった。

治療期78週時までの体重のベースラインからの変化量は、延長試験用治験薬を1回以上投与され、ベースライン値及び治験薬投与後の測定値を1つ以上有するすべての被験者（Extension FAS）を対象に、経時データ解析（以下、LDA モデル）を用いて解析した。欠測値の代入法は、モデルに基づく方法とした。


Confidential

2）　P020及びP015試験

P020及びP015試験では、有害事象の発現率、QTc間隔及び臨床検査値のPDLCに該当した被験者の割合、並びに連続値の安全性評価項目の要約統計量を、投与群ごとに算出した。MK-3102 25 mgを投与された期間［二重盲検期＋非盲検期（52週間）又は非盲検期のみ（28週間）］により、データの集積期間が異なる。

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示す。治療期52週時までの体重のベースラインからの変化量は、FASを対象に、二重盲検期に適用したcLDAモデルを用いて解析した。欠測値の代入法は、モデルに基づく方法とした。

### 2.7.4.1.1.4.6　中央判定

1）急性及び慢性膵炎、2）過敏症反応、並びに3）心血管系イベントの発現率の正確な評価を行うため、MK-3102の第Ⅲ相プログラム（P020及びP015試験を含む）では、外部の専門家からなる3つの異なる臨床中央判定委員会がこれらの有害事象の中央判定を実施中である。心血管系イベントの中央判定は第Ⅱ相プログラムでも行われたが、膵炎及び過敏症の有害事象の中央判定は第Ⅱ相プログラムでは行われなかった。

1）　急性及び慢性膵炎

急性及び慢性膵炎の潜在的な症例を「膵炎中央判定チャーター」に従って中央判定している[資料5.4: 80]。

2）　過敏症反応

MK-3102の第Ⅲ相プログラムで報告された過敏症の有害事象について、薬物曝露と関連することが報告されている事象及びDPP-4阻害剤の市販後報告で特定されている事象を中央判定している。具体的には、アナフィラキシー反応、血管浮腫、喘息及び気管支痙攣、多形紅斑、Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死融解症、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS）の過敏症の有害事象である（以下、関心のある過敏症の有害事象）。より幅広い事象から前述の関心のある過敏症の有害事象を特定するため、治験責任医師等により重度と判定された、発疹（rash、exanthema）、皮疹（eruption）、及び紅斑（erythema）という単語を含む、事前に規定されたMedDRAの基本語に該当する有害事象も中央判定されている。さらに、症例の特定をより確実なものとするため、新たにグルココルチコイドの経口、静脈内又は筋肉内投与、又はエピネフリン（アドレナリン）の静脈内又は筋肉内投与による治療を開始した被験者、若しくは、肺機能検査、最大呼気流量又は皮膚生検を実施したすべての被験者の関連する非重篤な又は重篤な有害事象についても中央判定されている。過敏症の有害事象の中央判定は「過敏症中央判定チャーター」に従っている[資料5.4: 81]。

3）　心血管系イベント

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で報告された、非致死性の心筋梗塞、非致死性の脳卒中、心血管死、入


C Confidential

院を要する不安定狭心症、心不全、末梢性の動脈血栓症／動脈血栓塞栓症（心臓又は脳血管以外）を含む重篤な心血管系イベントについて、「心血管系イベント中央判定チャーター」に従って中央判定を行っている[資料5.4: 82]。心血管系イベントの中央判定は、P020及びP015試験を含むすべての第Ⅲ相試験プログラムで進行中であり、中央判定結果は申請者に開示されていないため、本承認申請資料では中央判定結果を提示しない。また、P015及びP020試験では心血管系イベントの可能性がある事象はごくわずか（各試験で2例ずつ）であり、たとえこれらの潜在的な心血管系イベントがすべて確定されたとしても、このような限定的なデータから心血管系リスクに関する結論を下すことはできない[2.7.4.2.1.5.5.1 項]。

#### 2.7.4.1.1.4.7　日本人での安全性評価における P006-00及び P006-13試験の位置づけについて

P006-00及びP006-13試験は国際共同治験であることから、日本人集団と全集団の結果を比較検討した[2.7.6.3.1 項] [2.7.6.3.2 項]。その結果、日本人集団と試験全体集団の安全性はおおむね類似しており、日本人での安全性評価に当たり、試験全体集団の安全性を参照することは妥当と考えた。したがって、本項ではP006-00及びP006-13試験の安全性は非日本人を含む試験全体集団の結果を示した。

#### 2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で合計1,558例（日本人1,093例）の被験者が MK-3102を投与された。第Ⅱ相試験の基礎試験（P006-00）で、571例（日本人106例）が0.25 mg から25 mg までの MK-3102を週1回投与され、引き続き実施した延長試験（P006-13）で、405例（日本人92例）が MK-3102 25 mgを週1回投与された。第Ⅲ相試験（P020及びP015）では、987例の日本人被験者が MK-3102 25 mgを週1回投与された。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での治験薬の曝露状況（レスキュー治療開始後のデータを除く）を、[表2.7.4: 6]から[表2.7.4: 11]に示す。

P006-00、P020及びP015試験における中止例の内訳を[2.7.3.3.1 項]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。

**表 2.7.4: 6　治験薬（MK-3102 又はプラセボ）への曝露状況**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**（安全性解析対象集団）（P006-00）**

| | ≤2 weeks | >2 weeks to 4 weeks | >4 weeks to 8 weeks | >8 wks to 12 wks | >12 wks | Total Patients | Duration Range | Mean Duration |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MK-3102 0.25 mg | 1 | 5 | 3 | 90 | 14 | 113 | 7 to 119 days | 79.9 days |
| MK-3102 1 mg | 1 | 2 | 3 | 83 | 26 | 115 | 14 to 112 days | 82.3 days |
| MK-3102 3 mg | 1 | 4 | 5 | 81 | 23 | 114 | 14 to 112 days | 81.2 days |
| MK-3102 10 mg | 1 | 2 | 2 | 88 | 22 | 115 | 14 to 112 days | 83.1 days |
| MK-3102 25 mg | 1 | 5 | 5 | 86 | 17 | 114 | 7 to 98 days | 78.9 days |
| Placebo | 0 | 7 | 1 | 89 | 16 | 113 | 21 to 119 days | 80.6 days |

MK-3102又は対応するプラセボの曝露期間は、1日の投与につき7日間の曝露として計算した。例えば、被験者が治験薬を1週間に3日服薬した場合、その週の曝露期間は21日間と計算される。被験者が同日に複数カプセルの治験薬を服薬した場合も、曝露期間は7日間と計算される。



C Confidential

### 表 2.7.4: 7　　治験薬（MK-3102、ピオグリタゾン又はメトホルミン）への曝露状況
### （レスキュー治療開始後のデータを除く）
### （延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）

| MK-3102 | ≤2 weeks | >2 weeks to 6 weeks | >6 weeks to 14 weeks | >14 weeks to 24 weeks | >24 weeks to 34 weeks | >34 weeks to 44 weeks | >44 weeks to 54 weeks | >54 weeks to 66 weeks | > 66 weeks | Total Patients | Duration Range | Mean Duration |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MK-3102 25 mg | 0 | 17 | 16 | 21 | 39 | 28 | 53 | 171 | 47 | 392 | 21 to 511 days | 350.5 days |
| Pioglitazone or Metformin | 2 | 4 | 5 | 6 | 3 | 5 | 5 | 38 | 8 | 76 | 1 to 473 days | 343.2 days |

MK-3102の曝露期間は、1日の投与につき7日間の曝露として計算した。例えば、被験者が治験薬を1週間に3日服薬した場合、その週の曝露期間は21日間と計算される。被験者が同日に複数カプセルの治験薬を服薬した場合も、曝露期間は7日間と計算される。

### 表 2.7.4: 8　　治験薬（MK-3102、シタグリプチン又はプラセボ）への曝露状況
### （安全性解析対象集団）（P020、二重盲検期）

| | ≤12 wks | >12 wks to 24 wks | >24wks | Total Subjects | Duration Range | Mean Duration |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MK-3102 | 2 | 162 | 2 | 166 | 7 to 175 days | 165.5 days |
| Sitagliptin | 3 | 153 | 8 | 164 | 13 to 173 days | 163.9 days |
| Placebo | 3 | 77 | 3 | 83 | 55 to 175 days | 163.5 days |

MK-3102又は対応するプラセボの曝露期間は、1日の投与につき7日間の曝露として計算した。例えば、被験者が治験薬を1週間に3日服薬した場合、その週の曝露期間は21日間と計算される。被験者が同日に複数カプセルの治験薬を服薬した場合も、曝露期間は7日間と計算される。シタグリプチン又は対応するプラセボの曝露期間は、1日の投与につき1日間の曝露として計算した。

### 表 2.7.4: 9　　治験薬（MK-3102 のみ）への曝露状況
### （安全性解析対象集団）（P020、長期投与時）

| | ≤ 12 wks | > 12 wks to 24 wks | > 24 wks to 36 wks | > 36 wks to 52 wks | >52wks | Total Subjects | Duration Range | Mean Duration |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MK-3102/MK-3102 | 2 | 5 | 8 | 149 | 2 | 166 | 7 to 371 days | 343.8 days |
| Sitagliptin/MK-3102 | 5 | 10 | 146 | 0 | 0 | 161 | 7 to 203 days | 186.1 days |
| Placebo/MK-3102 | 3 | 2 | 75 | 0 | 0 | 80 | 63 to 196 days | 189.5 days |

MK-3102の曝露期間は、1日の投与につき7日間の曝露として計算した。例えば、被験者が治験薬を1週間に3日服薬した場合、その週の曝露期間は21日間と計算される。被験者が同日に複数カプセルの治験薬を服薬した場合も、曝露期間は7日間と計算される。



C Confidential

表 2.7.4: 10　治験薬（MK-3102 又はプラセボ）への曝露状況
（レスキュー治療開始後のデータを除く）（基礎治療薬別）
（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）

| | ≤12 wks | >12 wks to 24 wks | >24wks | Total Subjects | Duration Range | Mean Duration |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) | | | | | | |
| MK-3102 | 3 | 117 | 6 | 126 | 7 to 175 days | 164.5 days |
| Placebo | 0 | 61 | 2 | 63 | 98 to 175 days | 165.8 days |
| Having Basal Medication: Glinides | | | | | | |
| MK-3102 | 3 | 60 | 2 | 65 | 49 to 175 days | 162.6 days |
| Placebo | 1 | 31 | 2 | 34 | 84 to 175 days | 163.1 days |
| Having Basal Medication: Biguanides (BGs) | | | | | | |
| MK-3102 | 0 | 65 | 1 | 66 | 91 to 175 days | 166.4 days |
| Placebo | 0 | 33 | 0 | 33 | 161 to 168 days | 167.6 days |
| Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs) | | | | | | |
| MK-3102 | 1 | 61 | 3 | 65 | 49 to 189 days | 165.5 days |
| Placebo | 1 | 32 | 1 | 34 | 42 to 175 days | 164.1 days |
| Having Basal Medication: α-glucosidase inhibitors (α-GIs) | | | | | | |
| MK-3102 | 0 | 67 | 0 | 67 | 161 to 168 days | 167.6 days |
| Placebo | 2 | 28 | 2 | 32 | 56 to 182 days | 159.9 days |

MK-3102又は対応するプラセボの曝露期間は、1日の投与につき7日間の曝露として計算した。例えば、被験者が治験薬を1週間に3日服薬した場合、その週の曝露期間は21日間と計算される。被験者が同日に複数カプセルの治験薬を服薬した場合も、曝露期間は7日間と計算される。

表 2.7.4: 11　治験薬（MK-3102 のみ）への曝露状況
（レスキュー治療開始後のデータを除く）（基礎治療薬別）
（安全性解析対象集団）（P015、長期投与時）

| | ≤12 wks | >12 wks to 24 wks | >24 wks to 36 wks | >36 wks to 52 wks | >52wks | Total Subjects | Duration Range | Mean Duration |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) | | | | | | | | |
| MK-3102/MK-3102 | 3 | 1 | 4 | 113 | 5 | 126 | 7 to 371 days | 346.1 days |
| Placebo/MK-3102 | 3 | 3 | 56 | 0 | 0 | 62 | 28 to 196 days | 183.8 days |
| Having Basal Medication: Glinides | | | | | | | | |
| MK-3102/MK-3102 | 3 | 1 | 0 | 59 | 2 | 65 | 49 to 371 days | 343.9 days |
| Placebo/MK-3102 | 0 | 1 | 30 | 0 | 0 | 31 | 112 to 203 days | 193.1 days |
| Having Basal Medication: Biguanides (BGs) | | | | | | | | |
| MK-3102/MK-3102 | 0 | 1 | 1 | 61 | 3 | 66 | 91 to 371 days | 356.7 days |
| Placebo/MK-3102 | 0 | 1 | 32 | 0 | 0 | 33 | 147 to 196 days | 194.3 days |
| Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs) | | | | | | | | |
| MK-3102/MK-3102 | 1 | 1 | 3 | 57 | 3 | 65 | 49 to 385 days | 347.4 days |
| Placebo/MK-3102 | 0 | 1 | 32 | 0 | 0 | 33 | 98 to 196 days | 192.8 days |
| Having Basal Medication: α-glucosidase inhibitors (α-GIs) | | | | | | | | |
| MK-3102/MK-3102 | 0 | 0 | 0 | 67 | 0 | 67 | 280 to 364 days | 361.2 days |
| Placebo/MK-3102 | 0 | 0 | 28 | 0 | 0 | 28 | 189 to 196 days | 195.8 days |

MK-3102の曝露期間は、1日の投与につき7日間の曝露として計算した。例えば、被験者が治験薬を1週間に3日服薬した場合、その週の曝露期間は21日間と計算される。被験者が同日に複数カプセルの治験薬を服薬した場合も、曝露期間は7日間と計算される。



C Confidential

#### 2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

第Ⅱ相基礎試験（P006-00）、第Ⅲ相単剤投与試験（P020）及び第Ⅲ相追加投与試験（P015）で無作為化された被験者の人口統計学的特性及びその他の特性を[2.7.3.3.1 項]に示す。

P006-00、P020及びP015試験に組み入れられた被験者の年齢［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、各試験における65歳以上の被験者の割合はそれぞれ14.5%、37.4%及び39.1%であった。男性の割合はそれぞれ56.5%、66.7%及び71.1%であった。各試験の投与群間で、被験者背景に意味のある違いは認められなかった。P006-00試験では、P020及びP015試験と比較して、平均年齢はわずかに若く、65歳以上の被験者の割合及び男性被験者の割合は低く、平均体重及びBMIの値は高かった。また、基礎試験（P006-00）に組み入れられた被験者と、基礎試験を完了し引き続き延長試験（P006-13）に参加した被験者との間で、被験者背景に顕著な違いはなかった。P020及びP015試験では、二重盲検期に組み入れられた被験者の95%超が非盲検期に移行したことから、二重盲検期と非盲検期の被験者背景は類似していた。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、妊婦、授乳婦人、小児及び推定糸球体ろ過量（eGFR）（mL/min/1.73 $m^2$）が30未満の重度の腎機能障害患者及び末期腎不全患者は組み入れなかった。限定的なデータではあるが、重度腎機能障害者及び末期腎不全被験者（各6例）におけるMK-3102の安全性について、非日本人を対象とした第Ⅰ相薬物動態試験（P009）で検討した。その結果は[2.7.6.2.9 項]に示す。なお、プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団には、軽度腎機能障害患者（eGFRが60以上80未満）が44.1%（386/875例）、中等度腎機能障害患者（eGFRが30以上60未満）が7.4%（65/875例）含まれた。本併合解析対象集団における腎機能別（eGFRが30以上60未満、60以上80未満、80以上）の有害事象の解析を[2.7.4.5.1 項]に示す。

### 2.7.4.2　有害事象

#### 2.7.4.2.1　有害事象の解析

##### 2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

本項では、プラセボ対照期にいずれかのMK-3102群で3%以上発現した有害事象を「比較的よく見られる有害事象」と定義する。3%以上発現した有害事象を特定するため、「いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象（レスキュー治療開始後のデータを除く）」の表を示す。

有害事象は経時的に集積するため、長期投与時ではいずれかのMK-3102群で5%以上発現した有害事象を「比較的よく見られる有害事象」と定義する。

副作用は、個々の試験でいずれかのMK-3102群で2例以上発現した事象を考察する。併合解析では、MK-3102群で3例以上（プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団で0.5%、長期投与時の日本人併合解析対象集団で0.3%）発現した事象を考察する。

いずれかの投与群で4例以上の被験者に発現した有害事象、臨床検査値及びQTc間隔のPDLC発現率は、群間差の95%信頼区間を算出した。多くの臨床症状及び臨床検査値の有害事象に対して信頼区間を算出するため、信頼区間が0を含まない有害事象が偶発的に検出される可能性がある。したがって、 95%信頼区間を詳細な検討を要する群間差を特定する手段とするが、信頼区間が0を含まない場合でも必ずしも治験薬投与との因果関係を意味するものではない。


C Confidential

安全性の考察で、プラセボ群と MK-3102群で有害事象の発現頻度が異なる場合、以下の用語を用いる。群間差の95%信頼区間が0を含まない場合、プラセボ群と比較して当該有害事象の発現率が高い又は低いと記述する。群間差の95%信頼区間が0を含む場合、又は有害事象の発現率が低いために95%信頼区間の計算を行わなかった場合は、プラセボ群と比較して当該有害事象の発現率が“数値上”高い又は低いと記述する。

P006-00及び P006-13試験では、MK-3102投与群とプラセボ群の割付け比が5：1であった。そのため、有害事象（特に発現率の低い事象）の群間比較の解釈には注意が必要である。いずれかの投与群で4例以上発現した事象について群間差の95%信頼区間が算出されるが、投与群間で被験者数に約5：1の不均衡があった場合、プラセボ群の発現率が0%の場合、群間差が20例以上にならない限り、95%信頼区間は0を含む。同様に P020及び P015試験のように投与群間で被験者数に約2：1の不均衡があった場合、群間差が8例以上にならない限り、95%信頼区間は0を含む。プラセボ群の発現率が0%を超える場合、さらに大きな群間差が生じない限り、95%信頼区間は0を含む。

#### 2.7.4.2.1.1.1　プラセボ対照期

本項では、プラセボを対照とした第Ⅱ相基礎試験（P006-00）（12週間）、第Ⅲ相単剤投与試験（P020）及び第Ⅲ相追加投与試験（P015）の二重盲検期（24週間）で報告された有害事象を検討する。P015試験は基礎治療薬別（スルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、速効型インスリン分泌促進剤、チアゾリジン系薬剤又はα-グルコシダーゼ阻害剤）に検討する。さらに、日本人被験者を対象としたプラセボ対照期の併合解析についても検討する。本併合解析は、P006-00試験（基礎試験）（12週間）、P020及び P015試験の二重盲検期（24週間）で、プラセボ又は MK-3102 25 mg を投与された日本人2型糖尿病被験者で発現した有害事象を対象とした。

##### 2.7.4.2.1.1.1.1　単剤療法（P006-00、P020）

###### 2.7.4.2.1.1.1.1.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）（基礎試験）

基礎試験（12週間）の有害事象の要約を[表2.7.4: 12]に示す。

有害事象発現率は、プラセボ群31.0%（35/113例）に対し、MK-3102 0.25 mg 群37.2%（42/113例）、1 mg 群43.5%（50/115例）、3 mg 群36.8%（42/114例）、10 mg 群36.5%（42/115例）、25 mg 群33.3%（38/114例）であった。いくつかの MK-3102投与群では、有害事象の発現率はプラセボ群と比較して数値上高かったが、MK-3102投与群で用量依存的な発現率の増加は認められなかった。すべての SOC で MK-3102投与群の個々の有害事象の発現率は低く、プラセボ群と比較して発現率が高い有害事象又は用量依存的に発現率が増加する有害事象は認められなかった。

副作用発現率は、プラセボ群8.0%（9/113例）に対し、MK-3102 0.25 mg 群6.2%（7/113例）、1 mg 群5.2%（6/115例）、3 mg 群7.9%（9/114例）、10 mg 群7.8%（9/115例）、25 mg 群7.0%（8/114例）であり、MK-3102投与群及びプラセボ群間で同程度であった。

重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群0.0%（0/113例）に対し、MK-3102 0.25 mg 群0.0%（0/113例）、1 mg 群0.9%（1/115例）、3 mg 群0.0%（0/114例）、10 mg 群1.7%（2/115例）、25 mg 群2.6%（3/114例）であった。いくつかの MK-3102投与群で、重篤な有害事象の発現率はプラセボ群に比べて数


C Confidential

値上高かったが、MK-3102投与群で重篤な有害事象を発現した6例のうち、1例のみが治験責任医師等により副作用と判定された。重篤な有害事象の発現率に用量依存的な増加は認められず、特定の SOC との関連も認められなかったことから、プラセボ群との発現率の差は臨床的に意味のあるものではないことが示唆された。重篤な有害事象として報告された事象は、1 mg 群の鼠径部ヘルニア修復の処置後感染、10 mg 群のイヌにかまれた後の創傷感染及び弾発指の症状悪化に対する腱鞘切除、25 mg 群の虫垂炎及び無症候性の子宮平滑筋腫（閉経後の経膣出血に対する評価の一環として行われた超音波検査で認められた）であった。また、25 mg 群で報告された腎盂腎炎（AN[redacted]）は、副作用と判定された。腎盂腎炎は抗生物質投与により回復した[2.7.4.2.1.3.1.1 項]。重度の尿路感染症は本事象のみであり、本承認申請に含まれるすべての試験を通じて尿路感染症の有害事象発現率の増加は認められなかった。報告された重篤な有害事象の内容には一貫性がないことから、プラセボ群との発現率の差は臨床的に意味のあるものではないことが示唆された。

本試験において死亡例は報告されず、関心のある過敏症の有害事象[2.7.4.1.1.4.6 項]又は膵炎の有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群0.9%（1/113例）に対し、MK-3102 0.25 mg 群0.9%（1/113例）、3 mg 群0.9%（1/114例）、25 mg 群3.5%（4/114例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は MK-3102 25 mg 群（4例）でプラセボ群（1例）に比べて数値上高かった。しかし、MK-3102の投与に関して懸念される有害事象や、本承認申請に含まれる試験で一貫して発現率の増加を認める有害事象はなかった。25 mg 群で治験薬の投与中止に至った有害事象は、喘息、腎不全、薬疹及び腎盂腎炎（尿管炎及び膀胱炎を併発）であった。喘息、腎不全及び薬疹の有害事象は、いずれも治験責任医師等により非重篤、軽度、因果関係なしと判定された。腎不全（医師記載名「腎機能不全の悪化」）を発現した被験者（AN[redacted]）は、腎機能不全の既往歴を有し、スクリーニング時から割付けまでの間に eGFR が減少し、その後治験実施計画書に規定する eGFR の中止基準に合致した[2.7.4.2.1.4.1.1 項]。腎盂腎炎の有害事象は、前述の重篤な副作用と判定された事象（AN[redacted]）であった。以上より、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率のわずかな差に、臨床的に意味があるとは考えにくい。



Confidential

## 表 2.7.4: 12　有害事象の要約
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## （安全性解析対象集団）（P006-00）

| | 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 | 113 | | 113 | | 115 | | 114 | | 115 | | 114 | | 684 | |
| with one or more adverse events | 35 | (31.0) | 42 | (37.2) | 50 | (43.5) | 42 | (36.8) | 42 | (36.5) | 38 | (33.3) | 249 | (36.4) |
| with no adverse event | 78 | (69.0) | 71 | (62.8) | 65 | (56.5) | 72 | (63.2) | 73 | (63.5) | 76 | (66.7) | 435 | (63.6) |
| with drug-related† adverse events | 9 | (8.0) | 7 | (6.2) | 6 | (5.2) | 9 | (7.9) | 9 | (7.8) | 8 | (7.0) | 48 | (7.0) |
| with serious adverse events | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 2 | (1.7) | 3 | (2.6) | 6 | (0.9) |
| with serious drug-related adverse events | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 1 | (0.1) |
| who died | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| discontinued‡ due to an adverse event | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 4 | (3.5) | 7 | (1.0) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 3 | (0.4) |
| discontinued due to a serious adverse event | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 1 | (0.1) |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 1 | (0.1) |

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.



C Confidential

基礎試験（12週間）で、いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象、及びいずれかの投与群で発現したすべての副作用を[表2.7.4: 13]及び[表2.7.4: 14]に示す。いずれかの投与群で発現したすべての有害事象を[付録2.7.4: 1]に示す。いずれかの投与群で4例以上発現した有害事象について、群間差及び95%信頼区間を[付録2.7.4: 2]に示す。

個々の有害事象のうち、MK-3102のいずれかの投与群で3%以上発現した有害事象は下痢、気管支炎、鼻咽頭炎、上気道感染、ALT 増加、背部痛であった。これらの有害事象の発現率に用量依存的な増加は認められなかった（すなわち、MK-3102の0.25 mg から25 mg への増量によるこれらの有害事象の発現率の増加は認められなかった）。MK-3102 0.25 mg 群の気管支炎を除き、発現率の群間差（MK-3102投与群対プラセボ群）の95%信頼区間が0を含まないような顕著な群間差を示す有害事象はなかった。

鼻咽頭炎の発現率は、すべての MK-3102投与群及びプラセボ群で同程度であった。上気道感染の発現率は、MK-3102投与群でプラセボ群と比較して数値上高かったが、副作用と判定された事象はなく、本承認申請に含まれる他の試験で上気道感染の発現率の増加は認められなかった。

気管支炎の発現率は、プラセボ群0.0%（0/113例）に対し、MK-3102 0.25 mg 群3.5%（4/113例）であった。他の MK-3102投与群の発現率は、3 mg 群0.9%（1/114例）、10 mg 群1.7%（2/115例）、1 mg 群及び25 mg 群0.0%であった。0.25 mg 群の4例で報告された気管支炎は、いずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判定され、3例は軽度で1例は中等度と判定された。気管支炎の発現率に用量依存的な増加は認められず、いずれも非重篤であり、本承認申請に含まれる他の試験での気管支炎の発現率は低かった（プラセボと同程度の発現率）ことから、本試験で認められた気管支炎の発現率のプラセボ群との差が、MK-3102投与に関連した安全性のシグナルであるとは考えにくい。

低血糖症の発現率は、すべての投与群を通じて低く、プラセボ群2.7%（3/113例）に対し、MK-3102 0.25 mg 群0.0%（0/113例）、1 mg 群0.9%（1/115例）、3 mg 群2.6%（3/114例）、10 mg 群0.9%（1/115例）、25 mg 群0.0%（0/114例）であった。治験薬の投与中止に至った事象はなく、重度の低血糖症は認められなかった[2.7.4.2.1.5.1.1.1 項]。

MK-3102のいずれかの投与群で2例以上発現した副作用は、血中尿酸増加、高血糖及び頭痛であった。これらの有害事象について、本承認申請に含まれるすべての試験を通じて、懸念される事象はなかった。血中尿酸増加の副作用の発現率に用量依存的な増加は認められず（3 mg 群で1例、10 mg 群で2例、25 mg 群で0例）、いずれも臨床症状を伴わない事象であり、治験責任医師等により軽度と判定され、治験薬の投与中止に至らなかった。高血糖の副作用は MK-3102 0.25 mg 群の被験者2例で報告され、いずれも治験薬の投与中止には至らなかった。頭痛の副作用が4例、MK-3102投与群で分散して認められた。いずれも軽度又は中等度と判定され、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。頭痛の有害事象の発現率は、プラセボ群と比較して MK-3102投与群で同程度であった[表2.7.4: 13]。以上より、これらの副作用について、臨床的に問題となる事象はないと考えられた。


C Confidential

## 表 2.7.4: 13　有害事象の発現率
## （いずれかの投与群で発現率 2%以上）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## （安全性解析対象集団）（P006-00）

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Patients in population | 113 | | 113 | | 115 | | 114 | | 115 | | 114 | |
| with one or more specific adverse events | 35 | (31.0) | 42 | (37.2) | 50 | (43.5) | 42 | (36.8) | 42 | (36.5) | 38 | (33.3) |
| with no specific adverse events | 78 | (69.0) | 71 | (62.8) | 65 | (56.5) | 72 | (63.2) | 73 | (63.5) | 76 | (66.7) |
| 胃腸障害 | 7 | (6.2) | 9 | (8.0) | 11 | (9.6) | 10 | (8.8) | 10 | (8.7) | 6 | (5.3) |
| 腹部膨満 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 3 | (2.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| 下痢 | 2 | (1.8) | 1 | (0.9) | 4 | (3.5) | 3 | (2.6) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 | (3.5) | 3 | (2.7) | 5 | (4.3) | 2 | (1.8) | 2 | (1.7) | 5 | (4.4) |
| 疲労 | 1 | (0.9) | 2 | (1.8) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (2.6) |
| 感染症および寄生虫症 | 13 | (11.5) | 17 | (15.0) | 24 | (20.9) | 13 | (11.4) | 14 | (12.2) | 15 | (13.2) |
| 気管支炎 | 0 | (0.0) | 4 | (3.5) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 2 | (1.7) | 0 | (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 4 | (3.5) | 4 | (3.5) | 4 | (3.5) | 4 | (3.5) | 4 | (3.5) | 6 | (5.3) |
| 上気道感染 | 1 | (0.9) | 3 | (2.7) | 5 | (4.3) | 5 | (4.4) | 2 | (1.7) | 2 | (1.8) |
| 尿路感染 | 1 | (0.9) | 2 | (1.8) | 3 | (2.6) | 2 | (1.8) | 3 | (2.6) | 0 | (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 | (0.9) | 2 | (1.8) | 3 | (2.6) | 2 | (1.8) | 5 | (4.3) | 3 | (2.6) |



Confidential

## 表 2.7.4: 13　有害事象の発現率
## （いずれかの投与群で発現率 2%以上）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## （安全性解析対象集団）（P006-00）（続き）

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 臨床検査 | 7 | (6.2) | 5 | (4.4) | 6 | (5.2) | 9 | (7.9) | 4 | (3.5) | 3 | (2.6) |
| 　アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 4 | (3.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 　血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 | (1.8) | 2 | (1.8) | 3 | (2.6) | 3 | (2.6) | 1 | (0.9) | 2 | (1.8) |
| 　血中尿酸増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (1.8) | 3 | (2.6) | 0 | (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 7 | (6.2) | 4 | (3.5) | 2 | (1.7) | 5 | (4.4) | 3 | (2.6) | 4 | (3.5) |
| 　脂質異常症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (2.6) |
| 　低血糖症 | 3 | (2.7) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 3 | (2.6) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 | (3.5) | 10 | (8.8) | 7 | (6.1) | 8 | (7.0) | 10 | (8.7) | 6 | (5.3) |
| 　関節痛 | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 3 | (2.6) | 0 | (0.0) |
| 　背部痛 | 2 | (1.8) | 2 | (1.8) | 2 | (1.7) | 4 | (3.5) | 3 | (2.6) | 2 | (1.8) |
| 神経系障害 | 5 | (4.4) | 5 | (4.4) | 7 | (6.1) | 4 | (3.5) | 6 | (5.2) | 7 | (6.1) |
| 　頭痛 | 3 | (2.7) | 3 | (2.7) | 3 | (2.6) | 1 | (0.9) | 3 | (2.6) | 3 | (2.6) |
| 精神障害 | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 4 | (3.5) | 2 | (1.8) |
| 　不眠症 | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (2.6) | 1 | (0.9) |
| 腎および尿路障害 | 4 | (3.5) | 3 | (2.7) | 3 | (2.6) | 1 | (0.9) | 3 | (2.6) | 2 | (1.8) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | (0.0) | 2 | (1.8) | 5 | (4.3) | 1 | (0.9) | 4 | (3.5) | 1 | (0.9) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 5 | (4.4) | 2 | (1.8) | 2 | (1.7) | 2 | (1.8) | 1 | (0.9) | 6 | (5.3) |
| 血管障害 | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 3 | (2.6) | 3 | (2.6) | 1 | (0.9) |

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA バージョン13.1



Confidential

## 表 2.7.4: 14　副作用の発現率
## （いずれかの投与群で発現率>0%）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## （安全性解析対象集団）（P006-00）

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Patients in population | 113 | | 113 | | 115 | | 114 | | 115 | | 114 | |
| with one or more drug related adverse events | 9 | (8.0) | 7 | (6.2) | 6 | (5.2) | 9 | (7.9) | 9 | (7.8) | 8 | (7.0) |
| with no drug related adverse events | 104 | (92.0) | 106 | (93.8) | 109 | (94.8) | 105 | (92.1) | 106 | (92.2) | 106 | (93.0) |
| 眼障害 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 眼部不快感 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 胃腸障害 | 1 | (0.9) | 3 | (2.7) | 1 | (0.9) | 4 | (3.5) | 2 | (1.7) | 4 | (3.5) |
| 腹部膨満 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| 上腹部痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| 口唇炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| 便秘 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| 下痢 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| 口内乾燥 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 消化不良 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| 嚥下障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 心窩部不快感 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 鼓腸 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 胃ポリープ | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| 悪心 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| 嘔吐 | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 疲労 | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 空腹 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |



C Confidential

表 2.7.4: 14　副作用の発現率
（いずれかの投与群で発現率>0%）
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
（安全性解析対象集団）（P006-00）（続き）

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 肝胆道系障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| 　肝機能異常 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| 　膀胱炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| 　急性腎盂腎炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| 　上気道感染 | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 　尿管炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| 　尿路感染 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 臨床検査 | 2 | (1.8) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 2 | (1.8) | 2 | (1.7) | 1 | (0.9) |
| 　血中ビリルビン増加 | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 　血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| 　血中ブドウ糖増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| 　血中尿酸増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 2 | (1.7) | 0 | (0.0) |
| 　体重増加 | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 4 | (3.5) | 4 | (3.5) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 2 | (1.7) | 0 | (0.0) |
| 　食欲減退 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| 　高血糖 | 2 | (1.8) | 2 | (1.8) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 　高尿酸血症 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 　低血糖症 | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| 　食欲亢進 | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| 　筋肉痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 　四肢痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| 神経系障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (1.7) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 2 | (1.8) |
| 　平衡障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 　浮動性めまい | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| 　頭痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 2 | (1.8) |
| 　傾眠 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 精神障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| 　無感情 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |



C Confidential

## 表 2.7.4: 14　副作用の発現率
## （いずれかの投与群で発現率>0%）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## （安全性解析対象集団）（P006-00）（続き）

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 腎および尿路障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 　ミクロアルブミン尿 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 　夜間頻尿 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 2 | (1.8) |
| 　湿疹 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| 　発疹 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| 　丘疹性皮疹 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA バージョン13.1
[資料5.3.5.1.1: P006-00] 表14-26から引用



Confidential

### 2.7.4.2.1.1.1.1.2　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）

二重盲検期（24週間）の有害事象の要約を[表2.7.4: 15]に示す。

有害事象発現率は、プラセボ群65.9%（54/82例）に対し、MK-3102群50.0%（83/166例）、シタグリプチン群49.4%（81/164例）であった。MK-3102群の有害事象発現率はシタグリプチン群と同程度で、MK-3102群及びシタグリプチン群の有害事象発現率は、プラセボ群より低かった（群間差の95%信頼区間は MK-3102群対プラセボ群、シタグリプチン群対プラセボ群のいずれも0を含まなかった）。

副作用発現率は、プラセボ群6.1%（5/82例）に対し、MK-3102群4.2%（7/166例）、シタグリプチン群3.7%（6/164例）であった。MK-3102群の副作用発現率はシタグリプチン群と同程度で、MK-3102群及びシタグリプチン群の両投与群の副作用発現率は、プラセボ群より数値上低かった。

重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群0.0%（0/82例）に対し、MK-3102群1.8%（3/166例）、シタグリプチン群1.8%（3/164例）であり、すべての投与群で低かった。重篤な副作用及び死亡例は報告されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群0.0%（0/82例）に対し、MK-3102群0.6%（1/166例）、シタグリプチン群1.2%（2/164例）であり、すべての投与群で低かった。

**表 2.7.4: 15　有害事象の要約**
**（安全性解析対象集団）（P020、二重盲検期）**

| | MK-3102 25 mg | | Sitagliptin 50 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 166 | | 164 | | 82 | | 412 | |
| with one or more adverse events | 83 | (50.0) | 81 | (49.4) | 54 | (65.9) | 218 | (52.9) |
| with no adverse event | 83 | (50.0) | 83 | (50.6) | 28 | (34.1) | 194 | (47.1) |
| with drug-related† adverse events | 7 | (4.2) | 6 | (3.7) | 5 | (6.1) | 18 | (4.4) |
| with serious adverse events | 3 | (1.8) | 3 | (1.8) | 0 | (0.0) | 6 | (1.5) |
| with serious drug-related adverse events | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| who died | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| discontinued‡ due to an adverse event | 1 | (0.6) | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.7) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 1 | (0.6) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| discontinued due to a serious adverse event | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.

二重盲検期（24週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用を[表2.7.4: 16]に示す。いずれかの投与群で発現したすべての有害事象を[付録2.7.4: 3]に示す。いずれかの投与群で4例以上発現した有害事象について、群間差（MK-3102群対プラセボ群及びシタグリプチン群対プラセボ群）及び95%信頼区間を[付録2.7.4: 4]及び[付録2.7.4: 5]に示す。

個々の有害事象のうち、MK-3102群で3%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎のみであった。鼻咽頭炎の発現率は、プラセボ群と比較して、MK-3102群及びシタグリプチン群で低かった（群間


C Confidential

差の95%信頼区間は MK-3102群対プラセボ群、シタグリプチン群対プラセボ群のいずれも0を含まなかった)。シタグリプチン群で3%以上発現した有害事象は、胃炎、インフルエンザ、鼻咽頭炎、上気道の炎症であった。プラセボ群で3%以上発現した有害事象は、下痢、気管支炎、インフルエンザ、鼻咽頭炎、咽頭炎であった。

発現率は3%未満であったが、ALT 増加の発現率は、プラセボ群（0/82例）と比較して MK-3102群（4/166例、2.4%）で数値上高かった（95%信頼区間は0を含んだ)。治験責任医師等により治験薬との因果関係は2件があり、2件がなしと判定された。これら4件の事象はすべて軽度であり、基準値上限の3倍未満の増加で、治験薬の投与中止に至らなかった。治験薬との因果関係なしと判定された2件は治験薬投与中に回復した。治験薬との因果関係ありと判定された2件のうち1件は治験薬投与中に回復し、もう1件は治験終了後に回復した。以上より、これらの有害事象が、MK-3102投与において臨床的に問題となるとは考えにくい。

低血糖症の有害事象発現率は、プラセボ群1.2%（1/82例）に対し、MK-3102群0.0%（0/166例)、シタグリプチン群0.6%（1/164例）で、すべての投与群で低かった。シタグリプチン群の低血糖症1件は治験責任医師等により軽度と判定され、治験薬の投与中止に至らなかった。重度の低血糖症は報告されなかった[2.7.4.2.1.5.1.1.2 項]。

MK-3102群で2例以上発現した副作用は、ALT 増加のみで、本事象は MK-3102群2例に報告され、シタグリプチン群及びプラセボ群では報告されなかった。上述のとおり、これら2件の副作用は、治験責任医師等により軽度と判定され、基準値上限の3倍未満の増加で、治験薬の投与中止に至らなかった。1件は治験薬投与中に回復し、もう1件は治験終了後に回復した。以上より、これらの副作用が臨床的に問題となるとは考えにくい。



C Confidential

## 表 2.7.4: 16　有害事象及び副作用の発現率
## （いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）
## （安全性解析対象集団）（P020、二重盲検期）

| | MK-3102 25 mg | | | | Sitagliptin 50 mg | | | | Placebo | | | | Total | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | | Overall | | Drug Related† | | Overall | | Drug Related† | | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 166 | | 166 | | 164 | | 164 | | 82 | | 82 | | 412 | | 412 | |
| with one or more adverse events | 83 | (50.0) | 7 | (4.2) | 81 | (49.4) | 6 | (3.7) | 54 | (65.9) | 5 | (6.1) | 218 | (52.9) | 18 | (4.4) |
| with no adverse events | 83 | (50.0) | 159 | (95.8) | 83 | (50.6) | 158 | (96.3) | 28 | (34.1) | 77 | (93.9) | 194 | (47.1) | 394 | (95.6) |
| 耳および迷路障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 5 | (3.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 5 | (1.2) | 0 | (0.0) |
| 眼障害 | 4 | (2.4) | 0 | (0.0) | 8 | (4.9) | 0 | (0.0) | 4 | (4.9) | 0 | (0.0) | 16 | (3.9) | 0 | (0.0) |
| 胃腸障害 | 15 | (9.0) | 2 | (1.2) | 23 | (14.0) | 4 | (2.4) | 9 | (11.0) | 3 | (3.7) | 47 | (11.4) | 9 | (2.2) |
| 便秘 | 2 | (1.2) | 1 | (0.6) | 4 | (2.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 6 | (1.5) | 1 | (0.2) |
| 下痢 | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 3 | (1.8) | 0 | (0.0) | 3 | (3.7) | 1 | (1.2) | 8 | (1.9) | 1 | (0.2) |
| 胃炎 | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 5 | (3.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 7 | (1.7) | 1 | (0.2) |
| 感染症および寄生虫症 | 43 | (25.9) | 1 | (0.6) | 36 | (22.0) | 1 | (0.6) | 37 | (45.1) | 0 | (0.0) | 116 | (28.2) | 2 | (0.5) |
| 気管支炎 | 3 | (1.8) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (3.7) | 0 | (0.0) | 6 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| 胃腸炎 | 4 | (2.4) | 0 | (0.0) | 4 | (2.4) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 9 | (2.2) | 0 | (0.0) |
| インフルエンザ | 3 | (1.8) | 0 | (0.0) | 5 | (3.0) | 0 | (0.0) | 4 | (4.9) | 0 | (0.0) | 12 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 21 | (12.7) | 0 | (0.0) | 18 | (11.0) | 0 | (0.0) | 25 | (30.5) | 0 | (0.0) | 64 | (15.5) | 0 | (0.0) |
| 咽頭炎 | 4 | (2.4) | 0 | (0.0) | 4 | (2.4) | 0 | (0.0) | 3 | (3.7) | 0 | (0.0) | 11 | (2.7) | 0 | (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 9 | (5.4) | 0 | (0.0) | 4 | (2.4) | 0 | (0.0) | 4 | (4.9) | 0 | (0.0) | 17 | (4.1) | 0 | (0.0) |



Confidential

## 表 2.7.4: 16　有害事象及び副作用の発現率
## （いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）
## （安全性解析対象集団）（P020、二重盲検期）（続き）

| | MK-3102 25 mg | | | | Sitagliptin 50 mg | | | | Placebo | | | | Total | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | | Overall | | Drug Related† | | Overall | | Drug Related† | | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 臨床検査 | 12 | (7.2) | 3 | (1.8) | 4 | (2.4) | 0 | (0.0) | 3 | (3.7) | 0 | (0.0) | 19 | (4.6) | 3 | (0.7) |
| 　アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 4 | (2.4) | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 4 | (1.0) | 2 | (0.5) |
| 　血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 3 | (1.8) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.4) | 0 | (0.0) | 5 | (1.2) | 0 | (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 2 | (1.2) | 1 | (0.6) | 2 | (2.4) | 1 | (1.2) | 5 | (1.2) | 2 | (0.5) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 17 | (10.2) | 0 | (0.0) | 8 | (4.9) | 0 | (0.0) | 5 | (6.1) | 0 | (0.0) | 30 | (7.3) | 0 | (0.0) |
| 　背部痛 | 4 | (2.4) | 0 | (0.0) | 4 | (2.4) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 9 | (2.2) | 0 | (0.0) |
| 　変形性脊椎症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.4) | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) | 0 | (0.0) |
| 神経系障害 | 4 | (2.4) | 1 | (0.6) | 8 | (4.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 13 | (3.2) | 1 | (0.2) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 7 | (4.2) | 0 | (0.0) | 9 | (5.5) | 0 | (0.0) | 3 | (3.7) | 0 | (0.0) | 19 | (4.6) | 0 | (0.0) |
| 　上気道の炎症 | 4 | (2.4) | 0 | (0.0) | 7 | (4.3) | 0 | (0.0) | 2 | (2.4) | 0 | (0.0) | 13 | (3.2) | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 4 | (2.4) | 1 | (0.6) | 8 | (4.9) | 0 | (0.0) | 4 | (4.9) | 1 | (1.2) | 16 | (3.9) | 2 | (0.5) |
| 血管障害 | 4 | (2.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 5 | (1.2) | 0 | (0.0) |

†Determined by the investigator to be related to the drug.
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA バージョン16.1
[資料5.3.5.1.3: P020] 表12-5及び表12-8から引用



Confidential

#### 2.7.4.2.1.1.1.2　併用療法（P015）

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

P015試験の結果を、基礎治療薬別に示す。全集団の結果は[2.7.6.3.4 項]に示す。

1）　スルホニルウレア剤

二重盲検期（24週間）の有害事象の要約を[表2.7.4: 17]に示す。

有害事象発現率は、プラセボ群60.3%（38/63例）に対し、MK-3102群59.5%（75/126例）であり、投与群間で同程度であった。

副作用発現率は、プラセボ群7.9%（5/63例）に対し、MK-3102群7.1%（9/126例）であり、投与群間で同程度であった。

重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群0.0%（0/63例）に対し、MK-3102群1.6%（2/126例）であり、両投与群で低かった。重篤な副作用、死亡例及び治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

**表 2.7.4: 17　有害事象の要約**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**基礎治療薬：スルホニルウレア剤**
**（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）**

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 126 | | 63 | | 189 | |
| with one or more adverse events | 75 | (59.5) | 38 | (60.3) | 113 | (59.8) |
| with no adverse event | 51 | (40.5) | 25 | (39.7) | 76 | (40.2) |
| with drug-related† adverse events | 9 | (7.1) | 5 | (7.9) | 14 | (7.4) |
| with serious adverse events | 2 | (1.6) | 0 | (0.0) | 2 | (1.1) |
| with serious drug-related adverse events | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| who died | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| discontinued‡ due to an adverse event | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a serious adverse event | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.

二重盲検期（24週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用を[表2.7.4: 18]に示す。いずれかの投与群で発現したすべての有害事象を[付録2.7.4: 6]に示す。いずれかの投与群で4例以上発現した有害事象について、群間差及び95%信頼区間を[付録2.7.4: 7]に示す。

個々の有害事象のうち、MK-3102群で3%以上発現した有害事象は、齲歯、鼻咽頭炎、低血糖症であった。齲歯及び低血糖症の発現率は、プラセボ群と比較してMK-3102群で数値上高かった（群間差の95%信頼区間は0を含んだ）。MK-3102群の齲歯の有害事象4件はいずれも軽度と判定され、治験薬の投与中止に至らなかった。低血糖症の発現率は、プラセボ群4.8%（3/63例）に対し、MK-3102群5.6%（7/126例）であった。MK-3102群で報告された低血糖症7例（10件）はいずれも


C Confidential

軽度と判定され、治験薬の投与中止に至らなかった。治験責任医師等により4例（6件）が治験薬との因果関係あり、3例（4件）が治験薬との因果関係なしと判定された。重度の低血糖症は報告されなかった[2.7.4.2.1.5.1.1.3 項]。鼻咽頭炎の発現率は、プラセボ群と比較して MK-3102群で低かった（群間差の95%信頼区間は0を含まなかった）。

MK-3102群で2例以上発現した副作用は、便秘及び低血糖症であった。便秘の副作用発現率は低く、両群で同程度であった［プラセボ群1.6%（1/63例）に対し、MK-3102群1.6%（2/126例）］。MK-3102群で発現した便秘の副作用2件は軽度と判定され、治験薬の投与中止には至らなかった。低血糖症の副作用発現率については、MK-3102群とプラセボ群で顕著な違いはみられなかった［プラセボ群4.8%（3/63例）に対し、MK-3102群3.2%（4/126例）］。上述のように、MK-3102群の4例（6件）で発現した低血糖症の副作用はいずれも軽度と判定され、治験薬の投与中止には至らなかった。重度の低血糖症は報告されなかった。

**表 2.7.4: 18　有害事象及び副作用の発現率**
**（いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**基礎治療薬：スルホニルウレア剤**
**（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）**

| | MK-3102 25 mg | | | | Placebo | | | | Total | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | | Overall | | Drug Related† | | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 126 | | 126 | | 63 | | 63 | | 189 | | 189 | |
| with one or more adverse events | 75 | (59.5) | 9 | (7.1) | 38 | (60.3) | 5 | (7.9) | 113 | (59.8) | 14 | (7.4) |
| with no adverse events | 51 | (40.5) | 117 | (92.9) | 25 | (39.7) | 58 | (92.1) | 76 | (40.2) | 175 | (92.6) |
| 眼障害 | 4 | (3.2) | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 0 | (0.0) | 5 | (2.6) | 0 | (0.0) |
| 糖尿病網膜症 | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| 胃腸障害 | 20 | (15.9) | 3 | (2.4) | 9 | (14.3) | 2 | (3.2) | 29 | (15.3) | 5 | (2.6) |
| 便秘 | 3 | (2.4) | 2 | (1.6) | 2 | (3.2) | 1 | (1.6) | 5 | (2.6) | 3 | (1.6) |
| 齲歯 | 4 | (3.2) | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 0 | (0.0) | 5 | (2.6) | 0 | (0.0) |
| 下痢 | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 3 | (4.8) | 1 | (1.6) | 4 | (2.1) | 1 | (0.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (3.2) | 0 | (0.0) | 2 | (1.1) | 0 | (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 36 | (28.6) | 0 | (0.0) | 21 | (33.3) | 0 | (0.0) | 57 | (30.2) | 0 | (0.0) |
| 気管支炎 | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 0 | (0.0) | 4 | (2.1) | 0 | (0.0) |
| ウイルス性胃腸炎 | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 15 | (11.9) | 0 | (0.0) | 15 | (23.8) | 0 | (0.0) | 30 | (15.9) | 0 | (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 6 | (4.8) | 0 | (0.0) | 7 | (11.1) | 0 | (0.0) | 13 | (6.9) | 0 | (0.0) |
| 挫傷 | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) | 3 | (4.8) | 0 | (0.0) | 6 | (3.2) | 0 | (0.0) |


C Confidential

**表 2.7.4: 18　有害事象及び副作用の発現率**
**（いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**基礎治療薬：スルホニルウレア剤**
**（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）（続き）**

| | MK-3102 25 mg | | | | Placebo | | | | Total | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | | Overall | | Drug Related† | | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 臨床検査 | 8 | (6.3) | 1 | (0.8) | 2 | (3.2) | 0 | (0.0) | 10 | (5.3) | 1 | (0.5) |
| 代謝および栄養障害 | 7 | (5.6) | 4 | (3.2) | 4 | (6.3) | 3 | (4.8) | 11 | (5.8) | 7 | (3.7) |
| 　低血糖症 | 7 | (5.6) | 4 | (3.2) | 3 | (4.8) | 3 | (4.8) | 10 | (5.3) | 7 | (3.7) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 9 | (7.1) | 0 | (0.0) | 7 | (11.1) | 0 | (0.0) | 16 | (8.5) | 0 | (0.0) |
| 　背部痛 | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 0 | (0.0) | 4 | (2.1) | 0 | (0.0) |
| 神経系障害 | 6 | (4.8) | 0 | (0.0) | 3 | (4.8) | 0 | (0.0) | 9 | (4.8) | 0 | (0.0) |
| 　浮動性めまい | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 | (0.8) | 1 | (0.8) | 2 | (3.2) | 0 | (0.0) | 3 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 5 | (4.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 0 | (0.0) | 6 | (3.2) | 0 | (0.0) |
| 　咳嗽 | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 | (4.8) | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 0 | (0.0) | 7 | (3.7) | 0 | (0.0) |
| 血管障害 | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| 　高血圧 | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (1.6) | 0 | (0.0) |

†Determined by the investigator to be related to the drug.
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA バージョン16.1
[資料5.3.5.1.4: P015] 表12-19及び表12-31から引用

2)　速効型インスリン分泌促進剤

二重盲検期（24週間）の有害事象の要約を[表2.7.4: 19]に示す。

有害事象発現率は、プラセボ群52.9%（18/34例）に対し、MK-3102群53.8%（35/65例）であり、投与群間で同程度であった。

副作用発現率は、プラセボ群5.9%（2/34例）に対し、MK-3102群7.7%（5/65例）であり、プラセボ群と比較して MK-3102群で数値上高かったが、この群間差は特定の副作用によるものではなかった。

重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群2.9%（1/34例）に対し、MK-3102群1.5%（1/65例）であり、両投与群で低かった。重篤な副作用及び死亡例は報告されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群2.9%（1/34例）に対し、MK-3102群3.1%（2/65例）であり、両投与群で低かった。


C Confidential

**表 2.7.4: 19　有害事象の要約**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤**
**（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）**

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | N | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 65 | | 34 | | 99 | |
| with one or more adverse events | 35 | (53.8) | 18 | (52.9) | 53 | (53.5) |
| with no adverse event | 30 | (46.2) | 16 | (47.1) | 46 | (46.5) |
| with drug-related† adverse events | 5 | (7.7) | 2 | (5.9) | 7 | (7.1) |
| with serious adverse events | 1 | (1.5) | 1 | (2.9) | 2 | (2.0) |
| with serious drug-related adverse events | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| who died | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| discontinued‡ due to an adverse event | 2 | (3.1) | 1 | (2.9) | 3 | (3.0) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| discontinued due to a serious adverse event | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.

二重盲検期（24週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用を[表2.7.4: 20]に示す。いずれかの投与群で発現したすべての有害事象を[付録2.7.4: 6]に示す。いずれかの投与群で4例以上発現した有害事象について、群間差及び95%信頼区間を[付録2.7.4: 7]に示す。

個々の有害事象のうち、MK-3102群で3%以上発現した有害事象は、便秘、胸痛、鼻咽頭炎、ALT増加、関節痛であった。鼻咽頭炎の発現率は、MK-3102群とプラセボ群で同程度であった。胸痛及びALT増加の発現率は、プラセボ群と比較してMK-3102群で数値上高かったが、MK-3102群でこれらの有害事象の発現率は低かった［MK-3102群3.1%（2/65例）、プラセボ群0.0%（0/34例）］。胸痛の有害事象2件は治験責任医師等により軽度と判定され、治験薬の投与中止に至らず、治験薬の投与中に回復した（2件中1件のみが副作用と判定された）。ALT増加の有害事象2件は治験責任医師等により軽度と判定され、基準値上限の3倍未満の増加で、治験薬の投与中止に至らなかった。これら2件の有害事象は治験薬の投与中に回復又は軽快した（2件中1件のみが副作用と判定された）。治験責任医師等により報告されたこれらの有害事象の性質（軽度、PDLCに該当しない、治験薬の投与中止に至らなかった）から、上記の有害事象が臨床的に問題となる可能性は低いと考えた。

低血糖症の発現率は、プラセボ群0.0%（0/34例）に対し、MK-3102群1.5%（1/65例）であり、両投与群で低かった。MK-3102群の1例で発現した低血糖症の有害事象は軽度と判定され、治験薬の投与中止に至らなかった。重度の低血糖症は報告されなかった[2.7.4.2.1.5.1.1.3 項]。

MK-3102群で2例以上発現した副作用はなかった。



Confidential

表 2.7.4: 20　有害事象及び副作用の発現率
（いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤
（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）

| | MK-3102 25 mg | | | | Placebo | | | | Total | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | | Overall | | Drug Related† | | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 65 | | 65 | | 34 | | 34 | | 99 | | 99 | |
| with one or more adverse events | 35 | (53.8) | 5 | (7.7) | 18 | (52.9) | 2 | (5.9) | 53 | (53.5) | 7 | (7.1) |
| with no adverse events | 30 | (46.2) | 60 | (92.3) | 16 | (47.1) | 32 | (94.1) | 46 | (46.5) | 92 | (92.9) |
| 心臓障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) | 1 | (1.0) |
| 心室性期外収縮 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) | 1 | (1.0) |
| 耳および迷路障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 耳鳴 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 眼障害 | 3 | (4.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 胃腸障害 | 9 | (13.8) | 3 | (4.6) | 2 | (5.9) | 0 | (0.0) | 11 | (11.1) | 3 | (3.0) |
| 便秘 | 2 | (3.1) | 1 | (1.5) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) | 1 | (1.0) |
| 口内炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 | (4.6) | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) | 1 | (1.0) |
| 胸痛 | 2 | (3.1) | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 1 | (1.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 17 | (26.2) | 0 | (0.0) | 14 | (41.2) | 0 | (0.0) | 31 | (31.3) | 0 | (0.0) |
| 気管支炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (8.8) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 丹毒 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 胃腸炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (5.9) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| インフルエンザ | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 14 | (21.5) | 0 | (0.0) | 7 | (20.6) | 0 | (0.0) | 21 | (21.2) | 0 | (0.0) |
| 口腔ヘルペス | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 外耳炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (5.9) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 靭帯捻挫 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 下肢骨折 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 臨床検査 | 3 | (4.6) | 1 | (1.5) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 4 | (4.0) | 1 | (1.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 | (3.1) | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 1 | (1.0) |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 3 | (4.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 7 | (10.8) | 0 | (0.0) | 4 | (11.8) | 0 | (0.0) | 11 | (11.1) | 0 | (0.0) |
| 関節痛 | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 背部痛 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 単関節炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 筋肉痛 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 弾発指 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |



C Confidential

表 2.7.4: 20　有害事象及び副作用の発現率
（いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤
（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）（続き）

| | MK-3102 25 mg | | | | Placebo | | | | Total | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | | Overall | | Drug Related† | | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 2 | (5.9) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 肝臓血管腫 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 子宮癌 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 神経系障害 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 2 | (5.9) | 1 | (2.9) | 3 | (3.0) | 1 | (1.0) |
| 脳梗塞 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 失神寸前の状態 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) | 1 | (1.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 4 | (11.8) | 0 | (0.0) | 5 | (5.1) | 0 | (0.0) |
| 喘息 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 咳嗽 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 睡眠時無呼吸症候群 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 上気道の炎症 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 2 | (5.9) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 4 | (6.2) | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 4 | (4.0) | 1 | (1.0) |
| 血管障害 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 高血圧 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |

†Determined by the investigator to be related to the drug.
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA バージョン16.1
[資料5.3.5.1.4: P015] 表12-20及び表12-32から引用

3)　ビグアナイド系薬剤

二重盲検期（24週間）の有害事象の要約を[表2.7.4: 21]に示す。

有害事象発現率は、プラセボ群63.6%（21/33例）に対し、MK-3102群54.5%（36/66例）であり、プラセボ群と比較して MK-3102群で数値上低かった。

副作用発現率は、プラセボ群0.0%（0/33例）に対し、MK-3102群4.5%（3/66例）であり、プラセボ群と比較して MK-3102群で数値上高かった。この群間差は、主に低血糖症の発現率の差によるものであった。

重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群3.0%（1/33例）に対し、MK-3102群1.5%（1/66例）であり、両投与群で低かった。重篤な副作用、死亡例及び治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。



C Confidential

**表 2.7.4: 21　有害事象の要約**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤**
**（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）**

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 66 | | 33 | | 99 | |
| with one or more adverse events | 36 | (54.5) | 21 | (63.6) | 57 | (57.6) |
| with no adverse event | 30 | (45.5) | 12 | (36.4) | 42 | (42.4) |
| with drug-related† adverse events | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) |
| with serious adverse events | 1 | (1.5) | 1 | (3.0) | 2 | (2.0) |
| with serious drug-related adverse events | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| who died | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| discontinued‡ due to an adverse event | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a serious adverse event | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.

二重盲検期（24週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用を[表2.7.4: 22]に示す。いずれかの投与群で発現したすべての有害事象を[付録2.7.4: 6]に示す。いずれかの投与群で4例以上発現した有害事象について、群間差及び95%信頼区間を[付録2.7.4: 7]に示す。

個々の有害事象のうち、MK-3102群で3%以上発現した有害事象は、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、ALT 増加、低血糖症、背部痛、頭痛であった。胃炎、胃腸炎、歯肉炎、背部痛、頭痛の発現率は、プラセボ群と比較して MK-3102群で数値上高かったが、MK-3102群でこれらの有害事象の発現率は低かった（プラセボ群0～1例に対し、MK-3102群2～4例）。MK-3102群で発現したこれらの有害事象（胃炎、胃腸炎、歯肉炎、背部痛、頭痛）はすべて軽度と判定され、治験薬の投与中止に至らなかった。鼻咽頭炎及び ALT 増加の発現率は、プラセボ群と比較して MK-3102群で数値上低かった。MK-3102群で3%以上発現した有害事象について、治験責任医師等により報告されたこれらの有害事象の性質（軽度、治験薬の投与中止に至らなかった）から、上記の有害事象が臨床的に問題となる可能性は低いと考えた。

低血糖症の有害事象発現率は、プラセボ群0.0%（0/33例）に対し、MK-3102群4.5%（3/66例）であり、プラセボ群と比較して MK-3102群で数値上高かったが、低血糖症の発現例数は両投与群で低かった。低血糖症の有害事象3例（4件）はいずれも軽度と判定され、治験薬の投与中止に至らなかった。治験責任医師等により2例（3件）が治験薬との因果関係あり、1例（1件）が治験薬との因果関係なしと判定された。重度の低血糖症は報告されなかった[2.7.4.2.1.5.1.1.3 項]。

MK-3102群で2例以上発現した副作用は、低血糖症［プラセボ群0.0%（0/33例）に対し、MK-3102群3.0%（2/66例）］であった。上述のとおり、MK-3102群で発現した低血糖症の副作用はいずれも軽度と判定され、治験薬の投与中止に至らなかった。


Confidential

## 表 2.7.4: 22　有害事象及び副作用の発現率
## （いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## 基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤
## （安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）

| | MK-3102 25 mg | | | | Placebo | | | | Total | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | | Overall | | Drug Related† | | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 66 | | 66 | | 33 | | 33 | | 99 | | 99 | |
| with one or more adverse events | 36 | (54.5) | 3 | (4.5) | 21 | (63.6) | 0 | (0.0) | 57 | (57.6) | 3 | (3.0) |
| with no adverse events | 30 | (45.5) | 63 | (95.5) | 12 | (36.4) | 33 | (100.0) | 42 | (42.4) | 96 | (97.0) |
| 耳および迷路障害 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 耳鳴 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 眼障害 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 胃腸障害 | 6 | (9.1) | 0 | (0.0) | 4 | (12.1) | 0 | (0.0) | 10 | (10.1) | 0 | (0.0) |
| 急性腹症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 齲歯 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (6.1) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 下痢 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 胃炎 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 発熱 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 21 | (31.8) | 0 | (0.0) | 13 | (39.4) | 0 | (0.0) | 34 | (34.3) | 0 | (0.0) |
| 急性副鼻腔炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 膀胱炎 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 胃腸炎 | 4 | (6.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 4 | (4.0) | 0 | (0.0) |
| 歯肉炎 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 11 | (16.7) | 0 | (0.0) | 9 | (27.3) | 0 | (0.0) | 20 | (20.2) | 0 | (0.0) |
| 歯周炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 咽頭炎 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 2 | (6.1) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 足部白癬 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 上気道感染 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) | 4 | (12.1) | 0 | (0.0) | 7 | (7.1) | 0 | (0.0) |
| 節足動物咬傷 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 挫傷 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 角膜損傷 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 肉離れ | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 臨床検査 | 3 | (4.5) | 1 | (1.5) | 2 | (6.1) | 0 | (0.0) | 5 | (5.1) | 1 | (1.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 | (3.0) | 1 | (1.5) | 2 | (6.1) | 0 | (0.0) | 4 | (4.0) | 1 | (1.0) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | (1.5) | 1 | (1.5) | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 1 | (1.0) |
| 代謝および栄養障害 | 3 | (4.5) | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) | 2 | (2.0) |
| 低血糖症 | 3 | (4.5) | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) | 2 | (2.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 | (7.6) | 0 | (0.0) | 5 | (15.2) | 0 | (0.0) | 10 | (10.1) | 0 | (0.0) |
| 背部痛 | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) | 4 | (4.0) | 0 | (0.0) |
| 筋肉痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (9.1) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 関節周囲炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 神経系障害 | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 頭痛 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |



C Confidential

表 2.7.4: 22　有害事象及び副作用の発現率
（いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤
（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）（続き）

| | MK-3102 25 mg | | | | Placebo | | | | Total | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | | Overall | | Drug Related† | | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 腎および尿路障害 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) | 2 | (6.1) | 0 | (0.0) | 4 | (4.0) | 0 | (0.0) |
| 喘息 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 上気道の炎症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 接触性皮膚炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 血管障害 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 高血圧 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |

†Determined by the investigator to be related to the drug.
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA バージョン16.1
[資料5.3.5.1.4: P015] 表12-21及び表12-33から引用

4)　チアゾリジン系薬剤

二重盲検期（24週間）の有害事象の要約を[表2.7.4: 23]に示す。

有害事象発現率は、プラセボ群52.9%（18/34例）に対し、MK-3102群60.0%（39/65例）であり、プラセボ群と比較して MK-3102群で数値上高かったが（群間差の95%信頼区間は0を含んだ)、この群間差は特定の有害事象によるものではなかった。

副作用発現率は、プラセボ群0.0%（0/34例）に対し、MK-3102群6.2%（4/65例）であり、プラセボ群と比較して MK-3102群で数値上高かったが（群間差の95%信頼区間は0を含んだ)、この群間差は特定の副作用によるものではなかった。

重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群0.0%（0/34例）に対し、MK-3102群6.2%（4/65例）であり、プラセボ群と比較して MK-3102群で数値上高かったが（群間差の95%信頼区間は0を含んだ)、この群間差は特定の有害事象によるものではなかった。重篤な副作用及び死亡例は報告されなかった。MK-3102群で報告された重篤な有害事象は、乳癌、虫垂炎、黄斑円孔、椎間板突出であった[2.7.4.2.1.3.2 項]。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群0.0%（0/34例）に対し、MK-3102群3.1%（2/65例）であり、両投与群で低かった。



C Confidential

**表 2.7.4: 23　有害事象の要約**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤**
**（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）**

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 65 | | 34 | | 99 | |
| with one or more adverse events | 39 | (60.0) | 18 | (52.9) | 57 | (57.6) |
| with no adverse event | 26 | (40.0) | 16 | (47.1) | 42 | (42.4) |
| with drug-related† adverse events | 4 | (6.2) | 0 | (0.0) | 4 | (4.0) |
| with serious adverse events | 4 | (6.2) | 0 | (0.0) | 4 | (4.0) |
| with serious drug-related adverse events | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| who died | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| discontinued‡ due to an adverse event | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a serious adverse event | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.

二重盲検期（24週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用を[表2.7.4: 24]に示す。いずれかの投与群で発現したすべての有害事象を[付録2.7.4: 6]に示す。いずれかの投与群で4例以上に発現した有害事象について、群間差及び95%信頼区間を[付録2.7.4: 7]に示す。

個々の有害事象のうち、MK-3102群で3%以上発現した有害事象は、齲歯、ヘリコバクター感染、インフルエンザ、鼻咽頭炎、関節痛、背部痛、頭痛、接触性皮膚炎、そう痒症であった。鼻咽頭炎の発現率は、プラセボ群14.7%（5/34例）に対し、MK-3102群16.9%（11/65例）であり、プラセボ群と比較して MK-3102群で数値上高かったが（群間差の95%信頼区間は0を含んだ）、群間差は小さく、治験責任医師等が報告した性質（治験薬との因果関係なし、軽度、治験薬の投与中止に至らなかった）は、プラセボ群と MK-3102群で同様であった。さらに、他の基礎治療薬では、鼻咽頭炎の発現率がプラセボ群と比較して MK-3102群で低い（スルホニルウレア剤）又は数値上低かった（ビグアナイド系薬剤、α-グルコシダーゼ阻害剤）ことから、チアゾリジン系薬剤へ追加投与した際の鼻咽頭炎の発現率の群間差に臨床的な意味がある可能性は低いと考えられた。齲歯、ヘリコバクター感染、関節痛、頭痛、接触性皮膚炎、そう痒症の発現率は、プラセボ群と比較して MK-3102群で数値上高かったが、MK-3102群における発現率は低かった（プラセボ群0例に対し、MK-3102群2～3例）。MK-3102群で発現率が数値上高かったこれらの有害事象で治験責任医師等により副作用と判定された事象はなく、すべての事象は軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。チアゾリジン系薬剤に関連する有害事象としては、末梢性浮腫がプラセボ群の1例のみで発現した。これらの結果から、上記の有害事象が臨床的に問題となる可能性は低いと考えた。

低血糖症の有害事象発現率は、プラセボ群0.0%（0/34例）に対し、MK-3102群1.5%（1/65例）であり、両投与群で低かった。MK-3102群の1件は軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。重度の低血糖症は報告されなかった[2.7.4.2.1.5.1.1.3 項]。

MK-3102群で2例以上発現した副作用はなかった。



C Confidential

## 表 2.7.4: 24　有害事象及び副作用の発現率
## （いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## 基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤
## （安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）

| | MK-3102 25 mg | | | | Placebo | | | | Total | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | | Overall | | Drug Related† | | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 65 | | 65 | | 34 | | 34 | | 99 | | 99 | |
| with one or more adverse events | 39 | (60.0) | 4 | (6.2) | 18 | (52.9) | 0 | (0.0) | 57 | (57.6) | 4 | (4.0) |
| with no adverse events | 26 | (40.0) | 61 | (93.8) | 16 | (47.1) | 34 | (100.0) | 42 | (42.4) | 95 | (96.0) |
| 眼障害 | 3 | (4.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 胃腸障害 | 7 | (10.8) | 1 | (1.5) | 4 | (11.8) | 0 | (0.0) | 11 | (11.1) | 1 | (1.0) |
| 上腹部痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 齲歯 | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 胃炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 悪心 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 歯周病 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 嘔吐 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 | (4.6) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 4 | (4.0) | 0 | (0.0) |
| 末梢性浮腫 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 肝胆道系障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 脂肪肝 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 免疫系障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 季節性アレルギー | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 19 | (29.2) | 0 | (0.0) | 13 | (38.2) | 0 | (0.0) | 32 | (32.3) | 0 | (0.0) |
| 気管支炎 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 2 | (5.9) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 膀胱炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| せつ | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 胃腸炎 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 歯肉炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (5.9) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| ヘリコバクター感染 | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| インフルエンザ | 3 | (4.6) | 0 | (0.0) | 2 | (5.9) | 0 | (0.0) | 5 | (5.1) | 0 | (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 11 | (16.9) | 0 | (0.0) | 5 | (14.7) | 0 | (0.0) | 16 | (16.2) | 0 | (0.0) |
| 咽頭炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 歯膿瘍 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 歯感染 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 靭帯捻挫 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 臨床検査 | 2 | (3.1) | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 1 | (1.0) |
| 代謝および栄養障害 | 2 | (3.1) | 1 | (1.5) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) | 1 | (1.0) |
| 高血糖 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |



C Confidential

表 2.7.4: 24　有害事象及び副作用の発現率
（いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤
（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）（続き）

| | MK-3102 25 mg | | | | Placebo | | | | Total | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | | Overall | | Drug Related† | | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 8 | (12.3) | 0 | (0.0) | 3 | (8.8) | 0 | (0.0) | 11 | (11.1) | 0 | (0.0) |
| 関節痛 | 3 | (4.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 背部痛 | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 筋痙縮 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 変形性脊椎症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 神経系障害 | 3 | (4.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 頭痛 | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 精神障害 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 不眠症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 3 | (8.8) | 0 | (0.0) | 4 | (4.0) | 0 | (0.0) |
| 喘息 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 鼻閉塞 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 口腔咽頭痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 | (9.2) | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 6 | (6.1) | 1 | (1.0) |
| 接触性皮膚炎 | 3 | (4.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| そう痒症 | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |

†Determined by the investigator to be related to the drug.
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA バージョン16.1
[資料5.3.5.1.4: P015] 表12-22及び表12-34から引用

5)　α-グルコシダーゼ阻害剤

二重盲検期（24週間）の有害事象の要約を[表2.7.4: 25]に示す。

有害事象発現率は、プラセボ群53.1%（17/32例）に対し、MK-3102群50.7%（34/67例）であり、投与群間で同程度であった。

副作用発現率は、プラセボ群3.1%（1/32例）に対し、MK-3102群0.0%（0/67例）であった。

重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群6.3%（2/32例）に対し、MK-3102群0.0%（0/67例）であり、重篤な副作用及び死亡例は報告されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群3.1%（1/32例）に対し、MK-3102群0.0%（0/67例）であった。



C Confidential

表 2.7.4: 25　有害事象の要約
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤
（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 67 | | 32 | | 99 | |
| with one or more adverse events | 34 | (50.7) | 17 | (53.1) | 51 | (51.5) |
| with no adverse event | 33 | (49.3) | 15 | (46.9) | 48 | (48.5) |
| with drug-related† adverse events | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 1 | (1.0) |
| with serious adverse events | 0 | (0.0) | 2 | (6.3) | 2 | (2.0) |
| with serious drug-related adverse events | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| who died | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| discontinued‡ due to an adverse event | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 1 | (1.0) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a serious adverse event | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 1 | (1.0) |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.

二重盲検期（24週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用を[表2.7.4: 26]に示す。いずれかの投与群で発現したすべての有害事象を[付録2.7.4: 6]に示す。いずれかの投与群で4例以上発現した有害事象について、群間差及び95%信頼区間を[付録2.7.4: 7]に示す。

個々の有害事象のうち、MK-3102群で3%以上発現した有害事象は、胃炎、気管支炎、鼻咽頭炎、歯周炎、背部痛、頭痛であった。胃炎、気管支炎、歯周炎、背部痛、頭痛の発現率は、プラセボ群と比較して MK-3102群で数値上高かったが、MK-3102群の発現率は低かった（プラセボ群0例に対し、MK-3102群2例）。治験責任医師等により副作用と判定された有害事象はなく、これらの有害事象はすべて軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。なお、低血糖症は、いずれの投与群においても認められなかった。これらの結果から、上記の有害事象が臨床的に問題となる可能性は低いと考えた。

MK-3102群で2例以上発現した副作用はなかった。



C Confidential

## 表 2.7.4: 26　有害事象及び副作用の発現率
## （いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## 基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤
## （安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）

| | MK-3102 25 mg | | | | Placebo | | | | Total | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | | Overall | | Drug Related† | | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 67 | | 67 | | 32 | | 32 | | 99 | | 99 | |
| with one or more adverse events | 34 | (50.7) | 0 | (0.0) | 17 | (53.1) | 1 | (3.1) | 51 | (51.5) | 1 | (1.0) |
| with no adverse events | 33 | (49.3) | 67 | (100.0) | 15 | (46.9) | 31 | (96.9) | 48 | (48.5) | 98 | (99.0) |
| 胃腸障害 | 10 | (14.9) | 0 | (0.0) | 3 | (9.4) | 0 | (0.0) | 13 | (13.1) | 0 | (0.0) |
| 腹部不快感 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 胃炎 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 舌炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 歯痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 20 | (29.9) | 0 | (0.0) | 8 | (25.0) | 0 | (0.0) | 28 | (28.3) | 0 | (0.0) |
| 気管支炎 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 13 | (19.4) | 0 | (0.0) | 8 | (25.0) | 0 | (0.0) | 21 | (21.2) | 0 | (0.0) |
| 歯周炎 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 5 | (7.5) | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) | 6 | (6.1) | 0 | (0.0) |
| 手首関節骨折 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 臨床検査 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 血中尿酸増加 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (6.3) | 1 | (3.1) | 2 | (2.0) | 1 | (1.0) |
| 高血糖 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (6.3) | 1 | (3.1) | 2 | (2.0) | 1 | (1.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 | (6.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) | 5 | (5.1) | 0 | (0.0) |
| 背部痛 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 関節周囲炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 2 | (6.3) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 膀胱癌 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 口唇および口腔内癌 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 神経系障害 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 頭痛 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 腎および尿路障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 尿管結石 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) | 0 | (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) | 4 | (4.0) | 0 | (0.0) |
| 上気道の炎症 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 4 | (6.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 4 | (4.0) | 0 | (0.0) |

†Determined by the investigator to be related to the drug.
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA バージョン16.1
[資料5.3.5.1.4: P015] 表12-23及び表12-35から引用



Confidential

### 2.7.4.2.1.1.1.3　プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団（P006-00、P020、P015）

プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団は、国際共同治験である P006-00試験（基礎試験）（12週間）並びに日本人のみを組み入れた P020及び P015試験の二重盲検期（24週間）でプラセボ又は MK-3102 25 mg を投与された日本人被験者で構成された。

プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団で発現したすべての有害事象及び副作用（レスキュー治療開始後のデータを除く）を[表2.7.4: 27]及び[表2.7.4: 28]に示す。いずれかの投与群で4例以上発現した有害事象及び副作用について、群間差及び95%信頼区間をそれぞれの表に示す。プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団の有害事象の要約（レスキュー治療開始後のデータを含む）及び各項目の群間差及び95%信頼区間を[表2.7.4: 29]に示す。

有害事象発現率（レスキュー治療開始後のデータを除く）は、プラセボ群57.2%（171/299例）に対し、MK-3102群53.5%（308/576例）であり、投与群間で類似していた。

副作用発現率（レスキュー治療開始後のデータを除く）は、プラセボ群4.7%（14/299例）に対し、MK-3102群4.9%（28/576例）であり、投与群間で類似していた。

重篤な有害事象の発現率（レスキュー治療開始後のデータを含む）は、プラセボ群1.3%（4/299例）に対し、MK-3102群2.1%（12/576例）であり、両投与群で低かった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（レスキュー治療開始後のデータを含む）は、プラセボ群1.3%（4/299例）に対し、MK-3102群1.7%（10/576例）であり、両投与群で低かった。

プラセボ群と比較して MK-3102群で発現率が高かった SOC は、「皮膚および皮下組織障害」SOC のみであった（群間差の95%信頼区間は0を含まなかった）。「感染症および寄生虫症」 SOC の発現率は、プラセボ群36.5%に対し、MK-3102群27.6%であり、プラセボ群と比較して MK-3102群で低かった（群間差の95%信頼区間は0を含まなかった）。

「皮膚および皮下組織障害」SOC の発現率は、プラセボ群（2.0%）と比較して MK-3102群（4.9%）で高かったが、個々の有害事象で群間差の95%信頼区間が0を含まない事象はなかった。個々の有害事象では、湿疹の発現率がプラセボ群（0.7%）と比較して MK-3102群（1.4%）で数値上高かったが、MK-3102群で発現した湿疹はいずれも治験責任医師等により軽度と判定され、治験薬の投与中止に至らなかった。MK-3102群の湿疹の有害事象8件中3件が治験薬との因果関係ありと判定された。

個々の有害事象の発現率の群間差は小さく、MK-3102群で群間差の95%信頼区間が0を含まないような顕著に高い発現率を示す有害事象はなかったが、潜在的な安全性の懸念事項として注目した SOC 及び有害事象について、以下に要約する。

「胃腸障害」 SOC の発現率は、プラセボ群（10.4%）と比較して MK-3102群（12.2%）で数値上高かった。個々の有害事象では、胃炎の発現率がプラセボ群（0.3%）と比較して MK-3102群（1.4%）で数値上高かった。MK-3102群で報告された胃炎は、治験責任医師等によりいずれも治験薬との因果関係はなしと判定され、程度は軽度であり、治験薬の投与中止に至らなかった。


C Confidential

「筋骨格系および結合組織障害」SOC の発現率は、プラセボ群（8.7%）と MK-3102群（8.9%）で同程度であった。個々の有害事象では、関節痛（プラセボ群0.7%、MK-3102群1.4%）、背部痛（プラセボ群1.7%、MK-3102群2.6%）及び四肢痛（プラセボ群0.0%、MK-3102群0.7%）の発現率がプラセボ群と比較して MK-3102群で数値上高かった。筋肉痛（プラセボ群2.0%、MK-3102群0.3%）の発現率はプラセボ群と比較して MK-3102群で低かった。これらの有害事象の発現率は両群とも低く、認められたわずかな群間差が MK-3102投与との臨床的な関連性を示唆するとは考えにくい。

肝機能の臨床検査値異常では、ALT 増加（プラセボ群0.7%、MK-3102群1.4%）の発現率がプラセボ群と比較して MK-3102群で数値上高かった。MK-3102群で報告された ALT 増加は、1件を除き、いずれも基準値上限の3倍未満の増加であり、治験責任医師等により軽度と判定され、治験薬の投与中止に至らなかった。1件の基準値上限10倍超の ALT 増加を発現した症例は、基準値上限5倍超の AST 増加を伴った。この被験者（AN[redacted]）は MK-3102及びビグアナイド系薬剤を併用していた。これらの有害事象は頭痛に対する塩酸チザニジンの投与開始後に発現したこと、また被験者は脂肪肝を有していたことから、治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判定された[2.7.4.2.1.4.2 項]。MK-3102群で報告された ALT 増加のうち3件は治験薬との因果関係ありと判定された。

「神経系障害」SOC の発現率は、プラセボ群（2.0%）と比較して MK-3102群（3.5%）で数値上高かった。個々の有害事象では、頭痛の発現率がプラセボ群（0.3%）と比較して MK-3102群（1.6%）で数値上高かった。MK-3102群で報告された頭痛は治験責任医師等によりいずれも軽度と判定され、治験薬の投与中止に至らなかった。MK-3102群で報告された頭痛のうち1件のみが治験薬との因果関係ありと判定された。治験責任医師等により報告された性質から、MK-3102投与において頭痛が臨床的に問題となる可能性は低いと考えた。「精神障害」SOC 及び「内分泌障害」SOC では、有害事象発現率に群間差は認められなかった。これらの結果は、中枢神経系における DPP-4 阻害の影響は限定的である（又は影響がない）という見解を支持するものであった。

MK-3102群で3%以上発現した有害事象は鼻咽頭炎のみであった。鼻咽頭炎の発現率はプラセボ群（23.7%）と比較して MK-3102群（14.9%）で低かった（群間差の95%信頼区間は0を含まなかった）。

MK-3102群で3例以上に発現した副作用は、便秘、ALT 増加、低血糖症、湿疹であった。MK-3102群の低血糖症の発現率は、プラセボ群と同程度であった。便秘、ALT 増加及び湿疹の発現率はプラセボ群と比較して MK-3102群で数値上高かったが、これらの副作用発現率はプラセボ群で0.0%～0.3%、MK-3102群で0.5%～0.9%と低かった。低血糖症、便秘、ALT 増加、湿疹の副作用はいずれも軽度と判定され、治験薬の投与中止に至った副作用はなかった。以上より、副作用の発現率に顕著な群間差が認められず、MK-3102群での発現率はいずれも低いことから、これらの副作用が臨床的に問題となる可能性は低いと考えた。


C Confidential

## 表 2.7.4: 27　有害事象の発現率
## （いずれかの投与群で発現率>0%）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## （プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団）
## （P006-00、P015、P020）

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Difference in % vs Placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | Estimate (95% CI)[†] |
| Subjects in population | 576 | | 299 | | |
| with one or more specific adverse events | 308 | (53.5) | 171 | (57.2) | -3.7 (-10.6, 3.2) |
| with no specific adverse events | 268 | (46.5) | 128 | (42.8) | 3.7 (-3.2, 10.6) |
| | | | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | |
| 鉄欠乏性貧血 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| リンパ節炎 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 心臓障害 | 3 | (0.5) | 1 | (0.3) | |
| 心房細動 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 第一度房室ブロック | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 洞性頻脈 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 心室性期外収縮 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 陰嚢水瘤 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 耳および迷路障害 | 3 | (0.5) | 3 | (1.0) | |
| 耳鳴 | 1 | (0.2) | 2 | (0.7) | |
| 回転性めまい | 1 | (0.2) | 1 | (0.3) | |
| 頭位性回転性めまい | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 眼障害 | 15 | (2.6) | 4 | (1.3) | 1.3 (-1.0, 3.2) |
| 白内障 | 1 | (0.2) | 1 | (0.3) | |
| 霰粒腫 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| アレルギー性結膜炎 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 糖尿病網膜症 | 7 | (1.2) | 0 | (0.0) | 1.2 (-0.1, 2.5) |
| 眼乾燥 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 角膜炎 | 3 | (0.5) | 0 | (0.0) | |
| 黄斑円孔 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 眼充血 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 潰瘍性角膜炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 硝子体浮遊物 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 胃腸障害 | 70 | (12.2) | 31 | (10.4) | 1.8 (-2.9, 6.0) |
| 腹部不快感 | 3 | (0.5) | 2 | (0.7) | |
| 腹部膨満 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 腹痛 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 下腹部痛 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 上腹部痛 | 4 | (0.7) | 1 | (0.3) | 0.4 (-1.2, 1.5) |
| 急性腹症 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |



Confidential

## 表 2.7.4: 27　有害事象の発現率
## （いずれかの投与群で発現率>0%）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## （プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団）
## （P006-00、P015、P020）（続き）

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Difference in % vs Placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | Estimate (95% CI)[†] |
| 胃腸障害 | 70 | (12.2) | 31 | (10.4) | 1.8 (-2.9, 6.0) |
| アフタ性口内炎 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 口唇炎 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 虚血性大腸炎 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 便秘 | 11 | (1.9) | 3 | (1.0) | 0.9 (-1.1, 2.6) |
| 齲歯 | 10 | (1.7) | 4 | (1.3) | 0.4 (-1.8, 2.1) |
| 下痢 | 7 | (1.2) | 7 | (2.3) | -1.1 (-3.6, 0.6) |
| 十二指腸ポリープ | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 消化不良 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 腸炎 | 2 | (0.3) | 1 | (0.3) | |
| 胃ポリープ | 4 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0.7 (-0.6, 1.8) |
| 胃潰瘍 | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | |
| 胃炎 | 8 | (1.4) | 1 | (0.3) | 1.1 (-0.6, 2.4) |
| 萎縮性胃炎 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 胃食道逆流性疾患 | 7 | (1.2) | 1 | (0.3) | 0.9 (-0.7, 2.2) |
| 舌炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 痔核 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 裂孔ヘルニア | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 大腸ポリープ | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 弛緩歯 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 口腔嚢胞 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 悪心 | 3 | (0.5) | 1 | (0.3) | |
| 歯周病 | 3 | (0.5) | 3 | (1.0) | |
| 口内炎 | 1 | (0.2) | 2 | (0.7) | |
| 埋伏歯 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 歯痛 | 1 | (0.2) | 2 | (0.7) | |
| 嘔吐 | 3 | (0.5) | 2 | (0.7) | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 | (1.0) | 4 | (1.3) | -0.3 (-2.4, 1.2) |
| 胸部不快感 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 胸痛 | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | |
| 疲労 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 末梢性浮腫 | 1 | (0.2) | 2 | (0.7) | |
| 発熱 | 2 | (0.3) | 1 | (0.3) | |
| 乾燥症 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 肝胆道系障害 | 3 | (0.5) | 1 | (0.3) | |
| 胆管結石 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 胆嚢ポリープ | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 脂肪肝 | 1 | (0.2) | 1 | (0.3) | |



Confidential

表 2.7.4: 27　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率>0%）
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
（プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団）
（P006-00、P015、P020）（続き）

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Difference in % vs Placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | Estimate (95% CI)[†] |
| 免疫系障害 | 1 | (0.2) | 2 | (0.7) | |
| 季節性アレルギー | 1 | (0.2) | 2 | (0.7) | |
| 感染症および寄生虫症 | 159 | (27.6) | 109 | (36.5) | -8.9 (-15.5, -2.4) |
| 腹部感染 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 急性副鼻腔炎 | 0 | (0.0) | 3 | (1.0) | |
| 急性扁桃炎 | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | |
| アデノウイルス結膜炎 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 虫垂炎 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 細菌性関節炎 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 細菌感染 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 気管支炎 | 9 | (1.6) | 9 | (3.0) | -1.4 (-4.2, 0.5) |
| 蜂巣炎 | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | |
| 結膜炎 | 1 | (0.2) | 1 | (0.3) | |
| 膀胱炎 | 2 | (0.3) | 3 | (1.0) | |
| 膿痂疹性湿疹 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 蓄膿 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 感染性小腸結腸炎 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 丹毒 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 毛包炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| せつ | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 胃腸炎 | 11 | (1.9) | 4 | (1.3) | 0.6 (-1.6, 2.3) |
| ウイルス性胃腸炎 | 3 | (0.5) | 0 | (0.0) | |
| 歯肉膿瘍 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 歯肉炎 | 5 | (0.9) | 3 | (1.0) | -0.1 (-2.1, 1.2) |
| ヘリコバクター感染 | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | |
| 帯状疱疹 | 2 | (0.3) | 1 | (0.3) | |
| 麦粒腫 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 感染性皮膚嚢腫 | 3 | (0.5) | 0 | (0.0) | |
| インフルエンザ | 9 | (1.6) | 8 | (2.7) | -1.1 (-3.7, 0.8) |
| 細菌性角膜炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 鼻咽頭炎 | 86 | (14.9) | 71 | (23.7) | -8.8 (-14.6, -3.4) |
| 爪真菌症 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 口腔ヘルペス | 1 | (0.2) | 1 | (0.3) | |
| 外耳炎 | 0 | (0.0) | 2 | (0.7) | |
| 細菌性中耳炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 慢性中耳炎 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 爪囲炎 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 耳下腺炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 歯冠周囲炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 歯周炎 | 6 | (1.0) | 3 | (1.0) | 0.0 (-1.9, 1.4) |
| 咽頭炎 | 8 | (1.4) | 7 | (2.3) | -1.0 (-3.5, 0.8) |



Confidential

## 表 2.7.4: 27　有害事象の発現率
## （いずれかの投与群で発現率>0%）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## （プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団）
## （P006-00、P015、P020）（続き）

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Difference in % vs Placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | Estimate (95% CI)[†] |
| 感染症および寄生虫症 | 159 | (27.6) | 109 | (36.5) | -8.9 (-15.5, -2.4) |
| 肺炎 | 1 | (0.2) | 1 | (0.3) | |
| 歯髄炎 | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | |
| 唾液腺炎 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 副鼻腔炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 皮膚感染 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 足部白癬 | 5 | (0.9) | 2 | (0.7) | 0.2 (-1.6, 1.5) |
| 扁桃炎 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 歯膿瘍 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 歯感染 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 上気道感染 | 3 | (0.5) | 2 | (0.7) | |
| 尿路感染 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 腟感染 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 24 | (4.2) | 19 | (6.4) | -2.2 (-5.8, 0.8) |
| 節足動物咬傷 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 節足動物刺傷 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 骨挫傷 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 第1度熱傷 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 挫傷 | 6 | (1.0) | 5 | (1.7) | -0.6 (-2.9, 0.9) |
| 擦過傷 | 2 | (0.3) | 1 | (0.3) | |
| 顔面損傷 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 足骨折 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 頭部損傷 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 熱中症 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 角膜損傷 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 関節損傷 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 裂傷 | 4 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0.7 (-0.6, 1.8) |
| 靭帯捻挫 | 3 | (0.5) | 3 | (1.0) | |
| 四肢損傷 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 下肢骨折 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 筋挫傷 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 筋損傷 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 肉離れ | 0 | (0.0) | 2 | (0.7) | |
| 橈骨骨折 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 肋骨骨折 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 蛇咬傷 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 脊椎圧迫骨折 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 熱傷 | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | |
| 創傷 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 手首関節骨折 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |



C Confidential

## 表 2.7.4: 27　有害事象の発現率
## （いずれかの投与群で発現率>0%）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## （プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団）
## （P006-00、P015、P020）（続き）

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Difference in % vs Placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | Estimate (95% CI)[†] |
| 臨床検査 | 30 | (5.2) | 12 | (4.0) | 1.2 (-2.0, 4.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 8 | (1.4) | 2 | (0.7) | 0.7 (-1.1, 2.2) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 | (0.3) | 1 | (0.3) | |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 血中非抱合ビリルビン増加 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 6 | (1.0) | 4 | (1.3) | -0.3 (-2.4, 1.2) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 血圧上昇 | 2 | (0.3) | 1 | (0.3) | |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 血中尿酸増加 | 6 | (1.0) | 1 | (0.3) | 0.7 (-0.9, 2.0) |
| 心電図 QT 延長 | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | |
| 好酸球数増加 | 1 | (0.2) | 1 | (0.3) | |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3 | (0.5) | 0 | (0.0) | |
| 肝酵素上昇 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 肝機能検査異常 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 便潜血陽性 | 1 | (0.2) | 1 | (0.3) | |
| 白血球数増加 | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | |
| 代謝および栄養障害 | 16 | (2.8) | 9 | (3.0) | -0.2 (-3.0, 2.0) |
| 食欲減退 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 脂質異常症 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 高コレステロール血症 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 高血糖 | 0 | (0.0) | 4 | (1.3) | -1.3 (-3.4, -0.5) |
| 高カリウム血症 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 高脂血症 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 高尿酸血症 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 低血糖症 | 12 | (2.1) | 4 | (1.3) | 0.7 (-1.5, 2.5) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 51 | (8.9) | 26 | (8.7) | 0.2 (-4.1, 3.9) |
| 関節痛 | 8 | (1.4) | 2 | (0.7) | 0.7 (-1.1, 2.2) |
| 関節炎 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 背部痛 | 15 | (2.6) | 5 | (1.7) | 0.9 (-1.4, 2.9) |
| 軟骨石灰化症 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 椎間板障害 | 3 | (0.5) | 1 | (0.3) | |
| 椎間板突出 | 1 | (0.2) | 1 | (0.3) | |
| 単関節炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 筋痙縮 | 1 | (0.2) | 1 | (0.3) | |
| 筋緊張 | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | |
| 筋骨格痛 | 3 | (0.5) | 2 | (0.7) | |
| 筋骨格硬直 | 1 | (0.2) | 1 | (0.3) | |
| 筋肉痛 | 2 | (0.3) | 6 | (2.0) | -1.7 (-4.0, -0.3) |



C Confidential

表 2.7.4: 27　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率>0%）
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
（プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団）
（P006-00、P015、P020）（続き）

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Difference in % vs Placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | Estimate (95% CI)[†] |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 51 | (8.9) | 26 | (8.7) | 0.2 (-4.1, 3.9) |
| 頚部痛 | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | |
| 結節性変形性関節症 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 変形性関節症 | 4 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0.7 (-0.6, 1.8) |
| 四肢痛 | 4 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0.7 (-0.6, 1.8) |
| 関節周囲炎 | 3 | (0.5) | 3 | (1.0) | |
| 変形性脊椎症 | 0 | (0.0) | 4 | (1.3) | -1.3 (-3.4, -0.5) |
| 滑液嚢腫 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 腱鞘炎 | 1 | (0.2) | 1 | (0.3) | |
| 弾発指 | 1 | (0.2) | 1 | (0.3) | |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 4 | (0.7) | 4 | (1.3) | -0.6 (-2.7, 0.7) |
| 膀胱癌 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 乳癌 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 子宮内膜癌 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 肝臓血管腫 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 下咽頭癌 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 口唇および口腔内癌 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 肺の悪性新生物 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 化膿性肉芽腫 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 神経系障害 | 20 | (3.5) | 6 | (2.0) | 1.5 (-1.1, 3.6) |
| 手根管症候群 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 脳梗塞 | 1 | (0.2) | 1 | (0.3) | |
| 浮動性めまい | 3 | (0.5) | 1 | (0.3) | |
| 頭部不快感 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 頭痛 | 9 | (1.6) | 1 | (0.3) | 1.2 (-0.4, 2.7) |
| 不全片麻痺 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 感覚鈍麻 | 2 | (0.3) | 1 | (0.3) | |
| 第4脳神経麻痺 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 神経痛 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 失神寸前の状態 | 1 | (0.2) | 1 | (0.3) | |
| 第7脳神経麻痺 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 精神障害 | 2 | (0.3) | 3 | (1.0) | |
| 不安 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 不眠症 | 1 | (0.2) | 2 | (0.7) | |
| 気力低下 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 腎および尿路障害 | 3 | (0.5) | 2 | (0.7) | |
| 尿管結石 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 緊張性膀胱 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 排尿異常 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 尿意切迫 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 腎嚢胞 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |



C Confidential

## 表 2.7.4: 27　有害事象の発現率
## （いずれかの投与群で発現率>0%）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## （プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団）
## （P006-00、P015、P020）（続き）

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Difference in % vs Placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | Estimate (95% CI)† |
| 生殖系および乳房障害 | 3 | (0.5) | 3 | (1.0) | |
| 良性前立腺肥大症 | 0 | (0.0) | 2 | (0.7) | |
| 月経困難症 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 女性化乳房 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 卵巣嚢胞 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 前立腺炎 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 19 | (3.3) | 14 | (4.7) | -1.4 (-4.6, 1.2) |
| 喘息 | 0 | (0.0) | 3 | (1.0) | |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 咳嗽 | 6 | (1.0) | 2 | (0.7) | 0.4 (-1.4, 1.7) |
| 鼻出血 | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | |
| 上気道分泌増加 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 鼻閉塞 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 口腔咽頭痛 | 2 | (0.3) | 1 | (0.3) | |
| 気道の炎症 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| アレルギー性鼻炎 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 睡眠時無呼吸症候群 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 上気道の炎症 | 7 | (1.2) | 6 | (2.0) | -0.8 (-3.2, 0.9) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 28 | (4.9) | 6 | (2.0) | 2.9 (0.2, 5.3) |
| 皮膚炎 | 1 | (0.2) | 1 | (0.3) | |
| アレルギー性皮膚炎 | 3 | (0.5) | 0 | (0.0) | |
| 接触性皮膚炎 | 4 | (0.7) | 2 | (0.7) | 0.0 (-1.8, 1.2) |
| 薬疹 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 湿疹 | 8 | (1.4) | 2 | (0.7) | 0.7 (-1.1, 2.2) |
| 皮下出血 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 過角化 | 1 | (0.2) | 1 | (0.3) | |
| メラノーシス | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| そう痒症 | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | |
| 紫斑 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 発疹 | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | |
| 皮膚亀裂 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 皮膚潰瘍 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 蕁麻疹 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 血管障害 | 9 | (1.6) | 2 | (0.7) | 0.9 (-1.0, 2.4) |
| 大動脈瘤 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 大動脈血栓症 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 高血圧 | 8 | (1.4) | 2 | (0.7) | 0.7 (-1.1, 2.2) |

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by ; if no subjects are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title.

Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.

For P006 base study (P006-00), Placebo and MK-3102 25 mg for 12 weeks data was included. For P015 double-blind period (Phase A), Placebo and MK-3102 25 mg for 24 weeks data was included. For P020 double-blind period (Phase A), Placebo and MK-3102 25 mg for 24 weeks data was included.

In P020, rescue therapy was not allowed during study.

MedDRA バージョン17.0



C Confidential

## 表 2.7.4: 28　副作用の発現率
## （いずれかの投与群で発現率>0%）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## （プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団）
## （P006-00、P015、P020）

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Difference in % vs Placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | Estimate (95% CI)† |
| Subjects in population | 576 | | 299 | | |
| with one or more drug related adverse events | 28 | (4.9) | 14 | (4.7) | 0.2 (-3.2, 3.0) |
| with no drug related adverse events | 548 | (95.1) | 285 | (95.3) | -0.2 (-3.0, 3.2) |
| 心臓障害 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 心室性期外収縮 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 胃腸障害 | 12 | (2.1) | 5 | (1.7) | 0.4 (-1.9, 2.2) |
| 腹部不快感 | 1 | (0.2) | 1 | (0.3) | |
| 上腹部痛 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 口唇炎 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 便秘 | 5 | (0.9) | 1 | (0.3) | 0.5 (-1.0, 1.7) |
| 下痢 | 2 | (0.3) | 2 | (0.7) | |
| 胃ポリープ | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 悪心 | 2 | (0.3) | 0 | (0.0) | |
| 口内炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 嘔吐 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 感染症および寄生虫症 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 上気道感染 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 臨床検査 | 4 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0.7 (-0.6, 1.8) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 | (0.5) | 0 | (0.0) | |
| 血中尿酸増加 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 白血球数増加 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 代謝および栄養障害 | 7 | (1.2) | 5 | (1.7) | -0.5 (-2.7, 1.1) |
| 高血糖 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 低血糖症 | 7 | (1.2) | 4 | (1.3) | -0.1 (-2.3, 1.4) |
| 神経系障害 | 2 | (0.3) | 1 | (0.3) | |
| 頭痛 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 失神寸前の状態 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 第7脳神経麻痺 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 生殖系および乳房障害 | 1 | (0.2) | 1 | (0.3) | |
| 女性化乳房 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 卵巣嚢胞 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 5 | (0.9) | 1 | (0.3) | 0.5 (-1.0, 1.7) |
| 皮膚炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) | |
| 湿疹 | 3 | (0.5) | 0 | (0.0) | |
| 紫斑 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |
| 発疹 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) | |

† Based on Miettinen & Nurminen method stratified by ; if no subjects are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title.
Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.
For P006 base study (P006-00), Placebo and MK-3102 25 mg for 12 weeks data was included. For P015 double-blind period (Phase A), Placebo and MK-3102 25 mg for 24 weeks data was included. For P020 double-blind period (Phase A), Placebo and MK-3102 25 mg for 24 weeks data was included.
In P020, rescue therapy was not allowed during study.

MedDRA バージョン17.0



C Confidential

## 表 2.7.4: 29　有害事象の要約の解析（レスキュー治療開始後のデータを含む）
## （プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団）
## （P006-00、P015、P020）

| Treatment | n | (%) | Difference in % vs Placebo<br>Estimate<br>(95% CI)[†] |
|---|---|---|---|
| Subjects in population | | | |
| MK-3102 25 mg | 576 | | |
| Placebo | 299 | | |
| with one or more adverse events | | | |
| MK-3102 25 mg | 309 | (53.6) | -3.5 (-10.4, 3.4) |
| Placebo | 171 | (57.2) | |
| with no adverse events | | | |
| MK-3102 25 mg | 267 | (46.4) | 3.5 (-3.4, 10.4) |
| Placebo | 128 | (42.8) | |
| with drug-related[‡] adverse events | | | |
| MK-3102 25 mg | 28 | (4.9) | -0.2 (-3.6, 2.7) |
| Placebo | 15 | (5.0) | |
| with serious adverse events | | | |
| MK-3102 25 mg | 12 | (2.1) | 0.7 (-1.5, 2.5) |
| Placebo | 4 | (1.3) | |
| with serious drug-related adverse events | | | |
| MK-3102 25 mg | 0 | (0.0) | 0.0 (-1.3, 0.7) |
| Placebo | 0 | (0.0) | |
| who died | | | |
| MK-3102 25 mg | 0 | (0.0) | 0.0 (-1.3, 0.7) |
| Placebo | 0 | (0.0) | |
| discontinued[§] due to an adverse event | | | |
| MK-3102 25 mg | 10 | (1.7) | 0.4 (-1.8, 2.1) |
| Placebo | 4 | (1.3) | |
| discontinued due to a drug-related adverse event | | | |
| MK-3102 25 mg | 3 | (0.5) | 0.2 (-1.4, 1.2) |
| Placebo | 1 | (0.3) | |
| discontinued due to a serious adverse event | | | |
| MK-3102 25 mg | 4 | (0.7) | 0.0 (-1.8, 1.2) |
| Placebo | 2 | (0.7) | |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | | | |
| MK-3102 25 mg | 0 | (0.0) | 0.0 (-1.3, 0.7) |
| Placebo | 0 | (0.0) | |

[†] Based on Miettinen & Nurminen method.
[‡] Determined by the investigator to be related to the drug.
[§] Study medication withdrawn.



C Confidential

### 2.7.4.2.1.1.2　長期投与時

本項では、MK-3102の長期投与時に発現した有害事象について検討する。長期投与とは、試験期間が24週間（6ヵ月）を超える場合と定義する。長期投与時の解析には、本承認申請に含まれる個々の試験の解析及び日本人被験者を対象とした併合解析が含まれる。長期投与時の解析の対象となる試験及び試験期間を[図2.7.4: 1]に示す。

長期投与時の検討では、いずれかの MK-3102群で5%以上発現した有害事象を「比較的よく見られる有害事象」と定義する。

副作用は、個々の試験で2例以上発現した事象を考察する。併合解析では、3例以上発現した事象を考察する。

長期投与時の解析では、P006-13試験のみ対照薬群が存在する。前述のとおり、群間差の95%信頼区間を詳細な検討を要する差を特定する手段とするが、特定された群間差が必ずしも治験薬投与との因果関係を意味するものではない。P006-13試験の考察で、プラセボ／メトホルミン群と比較して MK-3102併合群で有害事象の発現頻度が異なる場合、以下の用語を用いる。群間差の95%信頼区間が0を含まない場合、プラセボ／メトホルミン群と比較して当該有害事象の発現率が高い又は低いと記述する。群間差の95%信頼区間が0を含む場合、又は有害事象の発現率が低いために95%信頼区間の計算を行わなかった場合は、プラセボ／メトホルミン群と比較して当該有害事象の発現率が“数値上”高い又は低いと記述する。群間差の95%信頼区間は、いずれかの投与群で4例以上の被験者に発現した場合のみ算出した。

長期投与－個々の試験の解析（P006-13、P020及び P015）

P006-13試験（延長試験）の解析は、試験に参加した全被験者（日本人及び非日本人）の66週の投与期間のデータを対象とした。延長試験に参加した被験者は、MK-3102 25 mg 週1回（MK-3102併合群）又はメトホルミン（プラセボ／メトホルミン群）を投与された。MK-3102併合群は、基礎試験で低用量（0.25 mg、1 mg、3 mg、10 mg）の MK-3102を週1回投与され、延長試験で MK-3102 25 mg 週1回に切り替えられた被験者、及び基礎試験で MK-3102 25 mg を週1回投与され、延長試験でも同じ用量を継続した被験者から構成された。すなわち、基礎試験の MK-3102の5つの投与群が、延長試験では MK-3102併合群（MK-3102 25 mg 週1回投与）として1つの投与群に「併合」された。

P020試験の長期投与時の解析は、次の3つの投与群を対象とした。（1）MK/MK 群：二重盲検期及び非盲検期に MK-3102 25 mg を週1回投与された被験者（MK-3102を最大52週間投与）。（2）S/MK 群：二重盲検期にシタグリプチン50 mg を1日1回投与され、非盲検期に MK-3102 25 mg 週1回の単剤投与に切り替えられた被験者（MK-3102を最大28週間投与）。（3）P/MK 群：二重盲検期にプラセボを投与され、非盲検期に MK-3102 25 mg 週1回の単剤投与に切り替えられた被験者（MK-3102を最大28週間投与）。S/MK 群及び P/MK 群の長期投与時の解析は、MK-3102を投与された非盲検期（28週間）のデータのみを対象とした。

P015試験の長期投与時の解析は、基礎治療薬として投与された経口糖尿病治療薬（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又は α-グル


C Confidential

コシダーゼ阻害剤）ごとに行った。基礎治療薬別に次の2つの投与群を対象とした。（1）MK/MK群：二重盲検期及び非盲検期に MK-3102 25 mg を週1回投与された被験者（MK-3102を最大52週間投与）。（2）P/MK 群：二重盲検期にプラセボを投与され、非盲検期に MK-3102 25 mg 週1回に切り替えられた被験者（MK-3102を最大28週間投与）。P/MK 群の長期投与時の解析は、MK-3102を投与された非盲検期（28週間）のデータのみを対象とした。

投与群により MK-3102の投与期間が異なるため（52週間又は28週間）、投与群間の比較は慎重に行う必要がある。

長期投与－P006-00、P006-13、P015及び P020試験の併合解析

長期投与時の日本人併合解析対象集団は、P006-00、P006-13、P015及び P020試験で MK-3102 25 mg を投与された日本人被験者のみを対象とした。P006-00試験で25 mg 未満の MK-3102を投与された日本人被験者は対象としない。本集団の95%（1,031/1,084例）の被験者が6ヵ月を超えて MK-3102 25 mg を投与され、54%（585/1,084例）の被験者が約1年間にわたって MK-3102を投与された[2.7.4.1.2 項]。

#### 2.7.4.2.1.1.2.1　単剤療法（P006-13、P020）

##### 2.7.4.2.1.1.2.1.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-13）（延長試験）

本項では、延長試験（P006-13試験）で MK-3102 25 mg（MK-3102併合群）又はメトホルミン（プラセボ／メトホルミン群）を投与された被験者の有害事象を示す。試験ごとの解析では、延長試験（66週間投与）のデータのみを対象とし、基礎試験（12週間）のデータは含まない。前述のとおり、MK-3102併合群とは延長試験で MK-3102 25 mg を投与された被験者を指し、「併合群」としたのは基礎試験で投与された MK-3102の用量が異なるためである。プラセボ／メトホルミン群は基礎試験でプラセボを投与され、延長試験でメトホルミンに切り替えられた被験者を指す。MK-3102併合群及びプラセボ／メトホルミン群という用語は P006-13試験の治験総括報告書で使用している。前述のとおり、MK-3102群の被験者及びメトホルミン群の被験者の比は5 : 1であり、データを評価する際はこの不均衡に留意する必要がある。

延長試験（66週間）の有害事象の要約を[表2.7.4: 30]に示す。

有害事象発現率は、プラセボ／メトホルミン群65.8%（50/76例）に対し、MK-3102併合群66.8%（262/392例）であり、投与群間で同程度であった。

副作用発現率は、プラセボ／メトホルミン群18.4%（14/76例）に対し、MK-3102併合群16.6%（65/392例）であり、投与群間で同程度であった。

重篤な有害事象の発現率は、プラセボ／メトホルミン群3.9%（3/76例）に対し、MK-3102併合群5.6%（22/392例）であり、プラセボ／メトホルミン群と比較して MK-3102併合群で数値上高かった。しかしながら、MK-3102併合群で発現した重篤な有害事象は治験責任医師等により、いずれも治験薬との因果関係なしと判定された。また、この群間差は特定の有害事象によるものではなかった。


C Confidential

死亡例は、プラセボ／メトホルミン群1.3%（1/76例）に対し、MK-3102併合群0.8%（3/392例）で報告された。致死性の有害事象は治験責任医師等により、いずれも治験薬との因果関係なしと判定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ／メトホルミン群5.3%（4/76例）に対し、MK-3102併合群3.8%（15/392例）であり、投与群間で同程度であった。

**表 2.7.4: 30　有害事象の要約**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**（延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）**

| | Placebo/Metformin | | Pooled MK-3102 | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Patients in population | 76 | | 392 | | 468 | |
| with one or more adverse events | 50 | (65.8) | 262 | (66.8) | 312 | (66.7) |
| with no adverse event | 26 | (34.2) | 130 | (33.2) | 156 | (33.3) |
| with drug-related† adverse events | 14 | (18.4) | 65 | (16.6) | 79 | (16.9) |
| with serious adverse events | 3 | (3.9) | 22 | (5.6) | 25 | (5.3) |
| with serious drug-related adverse events | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| who died | 1 | (1.3) | 3 | (0.8) | 4 | (0.9) |
| discontinued‡ due to an adverse event | 4 | (5.3) | 15 | (3.8) | 19 | (4.1) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 3 | (3.9) | 6 | (1.5) | 9 | (1.9) |
| discontinued due to a serious adverse event | 2 | (2.6) | 7 | (1.8) | 9 | (1.9) |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.

延長試験（66週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びいずれかの投与群で発現したすべての副作用を[表2.7.4: 31]及び[表2.7.4: 32]に示す。いずれかの投与群で発現したすべての有害事象を[付録2.7.4: 8]に示す。いずれかの投与群で4例以上発現した有害事象について、群間差の95%信頼区間を[付録2.7.4: 9]に示す。

個々の有害事象のうち、MK-3102併合群で5%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎及び高血糖であった。鼻咽頭炎及び高血糖の発現率はプラセボ／メトホルミン群と比較して MK-3102併合群で数値上高かった（群間差の95%信頼区間は0を含んだ）。

鼻咽頭炎の有害事象発現率は、プラセボ／メトホルミン群5.3%（4/76例）に対し、MK-3102併合群11.5%（45/392例）であった。MK-3102併合群で報告された鼻咽頭炎は、いずれも治験薬との因果関係はなしと判定され、程度は3件が中等度、1件が重度と判定された以外はいずれも軽度と判定された。治験薬の投与中止に至った事象はなかった。鼻咽頭炎に関する治験責任医師等の判定（程度、因果関係、治験薬に対する処置）から、本事象が臨床的に問題となる可能性は低いと考えた。さらに、本承認申請に含まれる他の試験において、MK-3102投与群の鼻咽頭炎の発現率はプラセボ群と比較して、低い（P020及び P015のスルホニルウレア剤併用）、数値上低い（P015のビグアナイド系薬剤併用、α-グルコシダーゼ阻害剤併用）、又は類似していた（P006-00及び P015


C Confidential

の速効型インスリン分泌促進剤併用及びチアゾリジン系薬剤併用)。これらの結果を総合すると、MK-3102投与により鼻咽頭炎の発現は増加しないことが示唆された。

「代謝および栄養障害」SOC において、MK-3102併合群及びプラセボ／メトホルミン群の有害事象発現率の数値上の群間差は主に低血糖症及び高血糖によるものであった。高血糖により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

低血糖症の発現率は、プラセボ／メトホルミン群0.0%（0/76例）に対し、MK-3102併合群3.8%（15/392例）であり、プラセボ／メトホルミン群と比較して MK-3102併合群で数値上高かった（群間差の95%信頼区間は0を含んだ)。MK-3102併合群で低血糖症の有害事象を発現した大部分の被験者（15例中11例）は、1件の事象を発現した。治験責任医師等により、低血糖症28件（15例）のうち、11件（8例）が治験薬との因果関係ありと判定され、17件（10例）が治験薬との因果関係なしと判定された。程度は中等度と判定された1件（治験薬との因果関係なし）を除き、すべて軽度と判定され、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。低血糖症の判定基準で重度と判定された事象は3件（3例）であった（3件中2件は治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判定された）[2.7.4.2.1.5.1.1.1 項]。延長試験（66週間）で MK-3102併合群の低血糖症の有害事象発現率がプラセボ／メトホルミン群と比較して数値上高かった理由の一つとして、66週間における有害事象の累積及び MK-3102併合群とプラセボ群の被験者数の不均衡（5：1）が影響している可能性がある。本試験と同じく単剤療法試験である、12週間の基礎試験（P006-00）又は P020試験の24週間の二重盲検期では、プラセボ群と比較して MK-3102群で低血糖症の発現率が高くなることはなかった。具体的には、P006-00試験の MK-3102 25 mg 群では低血糖症の有害事象は認められず、P020試験の二重盲検期では MK-3102群で低血糖症の有害事象は認められなかった。

個々の有害事象で5%以上発現した有害事象はなかったが、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」SOC の発現率はプラセボ／メトホルミン群と比較して MK-3102併合群で数値上高かった（群間差の95%信頼区間は0を含んだ)。しかしながら、本 SOC に含まれる有害事象は、咳嗽及び口腔咽頭痛等、様々であった。本 SOC における発現率のわずかな群間差が臨床的に意味のある安全性シグナルであるとは考えにくい。

MK-3102は脳へ分布する生理化学的性質を持つことから、「精神障害」SOC の有害事象発現率が低いことは注目すべき点である。MK-3102併合群でこの SOC に該当する有害事象を発現した11例のうち7例が不眠症を発現した（プラセボ／メトホルミン群では不眠症は発現しなかった)。ただし、本承認申請に含まれる他の試験では、プラセボ群やシタグリプチン群と比較して不眠症の発現率の増加は認められていない。また、基礎試験＋延長試験（P006-00及び P006-13）における曝露期間で補正した MK-3102に曝露した被験者における不眠症の発現率（[資料5.3.5.1.2: P006-13] 表14-14）は、シタグリプチンを投与した25試験の併合解析でのシタグリプチンに曝露した被験者の発現率と同程度であることが示唆された[資料5.4: 49]。MK-3102併合群で発現した「精神障害」SOC に該当するその他の有害事象は、ストレス（1例)、不安（2例)、不安障害（1例）及びうつ病（2例）であった。これらの有害事象は治験責任医師等により治験薬との因果関係なしと判定され、特定可能な原因（親族の死、夫婦間の不和、金銭問題など）があり、程度は軽度から中等度であり、治験薬の投与中止に至らなかった。これらの有害事象に関する治験責任医師等の判定、


C Confidential

並びに他の試験でプラセボ群及びシタグリプチン群と比較して MK-3102群でこれらの発現率が高くなる傾向が認められないことを踏まえると、精神障害に関連したこれらのまれな有害事象がMK-3102投与により臨床的に意味のある増加を示すとは考えにくい。

ALT 増加の有害事象発現率は、MK-3102併合群（2.8%、11/392例）、プラセボ／メトホルミン群（1.3%、1/76例）とも低かった（群間差の95%信頼区間は0を含んだ）。MK-3102併合群の1.3%（5/392例）が ALT の PDLC である基準値上限の3倍以上の増加に該当し、プラセボ／メトホルミン群（76例）では該当する被験者はいなかった。MK-3102併合群の5例のうち3例はスクリーニング時又は割付けの時点（治験薬投与前）で ALT の軽度異常を認めた。5例のうち3例は ALT 増加により治験薬投与を中止した。この3例で報告された基準値上限の3倍以上の ALT 増加の有害事象3件のうち2件は治験責任医師等により程度は軽度、治験薬との因果関係ありと判定された。残り1件の有害事象は中等度、治験薬との因果関係なしと判定された。PDLC に該当した5例中2例は治験薬の投与を完了した。この5例のうち Hy's law の基準に合致した被験者はいなかった。

MK-3102併合群で2例以上発現した副作用は、下痢、悪心、末梢性浮腫、ALT 増加、尿中アルブミン陽性、血中コレステロール増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中ブドウ糖増加、血中トリグリセリド増加、血中尿酸増加、グリコヘモグロビン増加、尿中アルブミン／クレアチニン比増加、高血糖、低血糖症であった。治験責任医師等により判定された程度は、下痢及び悪心の各1件が重度、グリコヘモグロビン増加4件、下痢及び血中ブドウ糖増加各3件、末梢性浮腫2件、高血糖1件が中等度で、他は軽度であった。MK-3102併合群で2例以上発現した副作用のうち、治験薬の投与中止に至った副作用は、下痢（中等度）、ALT 増加（軽度）、血中ブドウ糖増加（軽度）の各1件であった。いずれの副作用も発現率は低く、最も高頻度で発現した副作用は低血糖症であった［プラセボ／メトホルミン群0.0%（0/76例）に対し、MK-3102併合群2.0%（8/392例）］。MK-3102併合群の8例に発現した11件の低血糖症の副作用はいずれも軽度と判定され、治験薬の投与中止に至らなかった。

延長試験（66週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象の発現時期別の解析を[表 2.7.4: 33]に示す。長期投与に伴い、発現率が顕著に増加する有害事象は認められなかった。



C Confidential

## 表 2.7.4: 31　有害事象の発現率
## （いずれかの投与群で発現率 2%以上）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## （延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）

| | Placebo/Metformin | | Pooled MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| Patients in population | 76 | | 392 | |
| with one or more specific adverse events | 50 | (65.8) | 262 | (66.8) |
| with no specific adverse events | 26 | (34.2) | 130 | (33.2) |
| 心臓障害 | 2 | (2.6) | 6 | (1.5) |
| 耳および迷路障害 | 1 | (1.3) | 8 | (2.0) |
| 眼障害 | 4 | (5.3) | 10 | (2.6) |
| 白内障 | 2 | (2.6) | 2 | (0.5) |
| 胃腸障害 | 13 | (17.1) | 62 | (15.8) |
| 腹部膨満 | 2 | (2.6) | 1 | (0.3) |
| 下痢 | 3 | (3.9) | 18 | (4.6) |
| 胃炎 | 3 | (3.9) | 5 | (1.3) |
| 口内炎 | 2 | (2.6) | 2 | (0.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5 | (6.6) | 24 | (6.1) |
| インフルエンザ様疾患 | 2 | (2.6) | 3 | (0.8) |
| 末梢性浮腫 | 1 | (1.3) | 8 | (2.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 19 | (25.0) | 123 | (31.4) |
| 気管支炎 | 3 | (3.9) | 9 | (2.3) |
| インフルエンザ | 4 | (5.3) | 14 | (3.6) |
| 鼻咽頭炎 | 4 | (5.3) | 45 | (11.5) |
| 咽頭炎 | 3 | (3.9) | 7 | (1.8) |
| 上気道感染 | 3 | (3.9) | 9 | (2.3) |
| 尿路感染 | 3 | (3.9) | 5 | (1.3) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 7 | (9.2) | 30 | (7.7) |
| 眼外傷 | 2 | (2.6) | 0 | (0.0) |
| 臨床検査 | 12 | (15.8) | 67 | (17.1) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | (1.3) | 11 | (2.8) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 | (2.6) | 14 | (3.6) |
| 血中ブドウ糖増加 | 2 | (2.6) | 17 | (4.3) |
| 体重増加 | 2 | (2.6) | 1 | (0.3) |
| 代謝および栄養障害 | 5 | (6.6) | 47 | (12.0) |
| 高血糖 | 3 | (3.9) | 23 | (5.9) |
| 低血糖症 | 0 | (0.0) | 15 | (3.8) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 12 | (15.8) | 58 | (14.8) |
| 関節痛 | 1 | (1.3) | 12 | (3.1) |
| 背部痛 | 3 | (3.9) | 14 | (3.6) |
| 外骨腫 | 2 | (2.6) | 0 | (0.0) |
| 筋肉痛 | 2 | (2.6) | 1 | (0.3) |
| 神経系障害 | 7 | (9.2) | 38 | (9.7) |
| 浮動性めまい | 1 | (1.3) | 9 | (2.3) |
| 頭痛 | 3 | (3.9) | 13 | (3.3) |
| 精神障害 | 1 | (1.3) | 11 | (2.8) |
| 腎および尿路障害 | 2 | (2.6) | 9 | (2.3) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | (0.0) | 10 | (2.6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 | (2.6) | 28 | (7.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 4 | (5.3) | 19 | (4.8) |
| 汗腺炎 | 2 | (2.6) | 1 | (0.3) |
| 血管障害 | 4 | (5.3) | 18 | (4.6) |
| 高血圧 | 2 | (2.6) | 9 | (2.3) |

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA バージョン15.1
[資料5.3.5.1.2: P006-13] 表12-5から引用



Confidential

## 表 2.7.4: 32　副作用の発現率
## （いずれかの投与群で発現率>0%）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## （延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）

| | Placebo/Metformin | | Pooled MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| Patients in population | 76 | | 392 | |
| with one or more drug related adverse events | 14 | (18.4) | 65 | (16.6) |
| with no drug related adverse events | 62 | (81.6) | 327 | (83.4) |
| | | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 | (1.3) | 1 | (0.3) |
| 単球増加症 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 好中球減少症 | 1 | (1.3) | 1 | (0.3) |
| 心臓障害 | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| 頻脈 | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| 発作性頻脈 | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| 内分泌障害 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 甲状腺腫 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 眼障害 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 白内障 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 胃腸障害 | 7 | (9.2) | 21 | (5.4) |
| 腹部不快感 | 1 | (1.3) | 1 | (0.3) |
| 腹部膨満 | 2 | (2.6) | 0 | (0.0) |
| 腹痛 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 上腹部痛 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 空気嚥下 | 1 | (1.3) | 1 | (0.3) |
| 便秘 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 下痢 | 1 | (1.3) | 7 | (1.8) |
| 口内乾燥 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 消化不良 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 心窩部不快感 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 胃炎 | 2 | (2.6) | 1 | (0.3) |
| 萎縮性胃炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 胃腸障害 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 胃腸音異常 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 悪心 | 1 | (1.3) | 2 | (0.5) |
| 口腔扁平苔癬 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 嘔吐 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 | (1.3) | 7 | (1.8) |
| 医薬品副作用 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 低体温 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 倦怠感 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 浮腫 | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| 末梢性浮腫 | 0 | (0.0) | 4 | (1.0) |
| 肝胆道系障害 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 肝機能異常 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | (0.0) | 4 | (1.0) |
| 無症候性細菌尿 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 単純ヘルペス | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| インフルエンザ | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 歯感染 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |



C Confidential

## 表 2.7.4: 32　副作用の発現率
## （いずれかの投与群で発現率>0%）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## （延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）（続き）

| | Placebo/Metformin | | Pooled MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| 臨床検査 | 5 | (6.6) | 24 | (6.1) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | (0.0) | 4 | (1.0) |
| 尿中アルブミン陽性 | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 血中ビリルビン増加 | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| 血中コレステロール増加 | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 | (1.3) | 3 | (0.8) |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 | (1.3) | 6 | (1.5) |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 | (0.0) | 3 | (0.8) |
| 血中尿酸増加 | 1 | (1.3) | 4 | (1.0) |
| 腎クレアチニン・クリアランス減少 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 糸球体濾過率減少 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| グリコヘモグロビン増加 | 0 | (0.0) | 5 | (1.3) |
| リンパ球百分率増加 | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| 尿中アルブミン／クレアチニン比増加 | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| 体重増加 | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | (0.0) | 13 | (3.3) |
| 食欲減退 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 体液貯留 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 高血糖 | 0 | (0.0) | 3 | (0.8) |
| 低血糖症 | 0 | (0.0) | 8 | (2.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 筋痙縮 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 神経系障害 | 2 | (2.6) | 1 | (0.3) |
| 浮動性めまい | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 頭痛 | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| 意識消失 | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| 精神障害 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 不眠症 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 | (1.3) | 1 | (0.3) |
| 呼吸困難 | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 全身性そう痒症 | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA バージョン15.1
[資料5.3.5.1.2: P006-13] 表14-30から引用



Confidential

## 表 2.7.4: 33　発現時期別の有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## （延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）

| Subjects in population | Placebo/Metformin N= 76 | | | | | | Pooled MK-3102 N= 392 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| AE onset days | <=12w | 12< -<=24w | 24< -<=36w | 36< -<=48w | 48w< | median(min,max) | <=12w | 12< -<=24w | 24< -<=36w | 36< -<=48w | 48w< | median(min,max) |
| | n=76 | n=68 | n=67 | n=63 | n=60 | day | n=392 | n=388 | n=378 | n=355 | n=331 | day |
| with one or more adverse event | 21(27.6) | 15(22.1) | 19(28.4) | 15(23.8) | 18(30.0) | 213(2,485) | 133(33.9) | 97(25.0) | 105(27.8) | 84(23.7) | 66(19.9) | 174(1,484) |
| 心臓障害 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(1.6) | 1(1.7) | 279(266,485) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(0.3) | 2(0.6) | 3(0.9) | 352(215,406) |
| 耳および迷路障害 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(1.7) | 402(402,402) | 1(0.3) | 2(0.5) | 1(0.3) | 1(0.3) | 3(0.9) | 277.5(76,463) |
| 眼障害 | 1(1.3) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 3(5.0) | 353(60,421) | 5(1.3) | 1(0.3) | 1(0.3) | 3(0.8) | 1(0.3) | 159(13,417) |
| 白内障 | 1(1.3) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(1.7) | 206.5(60,353) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(0.3) | 1(0.3) | 375(333,417) |
| 胃腸障害 | 2(2.6) | 1(1.5) | 2(3.0) | 6(9.5) | 4(6.7) | 281(5,435) | 26(6.6) | 12(3.1) | 20(5.3) | 14(3.9) | 6(1.8) | 190(2,462) |
| 腹部膨満 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(1.6) | 1(1.7) | 322.5(281,364) | 1(0.3) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 82(82,82) |
| 下痢 | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(1.5) | 2(3.2) | 0(0.0) | 316(215,319) | 5(1.3) | 1(0.3) | 6(1.6) | 4(1.1) | 2(0.6) | 227.5(2,462) |
| 胃炎 | 0(0.0) | 1(1.5) | 1(1.5) | 1(1.6) | 0(0.0) | 201(153,272) | 3(0.8) | 0(0.0) | 2(0.5) | 0(0.0) | 0(0.0) | 80(7,248) |
| 口内炎 | 1(1.3) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(1.7) | 235.5(36,435) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(0.3) | 1(0.3) | 0(0.0) | 252(240,264) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3(3.9) | 0(0.0) | 1(1.5) | 0(0.0) | 1(1.7) | 24(4,443) | 9(2.3) | 5(1.3) | 8(2.1) | 0(0.0) | 3(0.9) | 113(4,407) |
| インフルエンザ様疾患 | 1(1.3) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(1.7) | 223.5(4,443) | 0(0.0) | 2(0.5) | 1(0.3) | 0(0.0) | 0(0.0) | 113(88,246) |
| 末梢性浮腫 | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(1.5) | 0(0.0) | 0(0.0) | 250(250,250) | 3(0.8) | 2(0.5) | 1(0.3) | 0(0.0) | 2(0.6) | 86.5(17,407) |
| 感染症および寄生虫症 | 3(3.9) | 3(4.4) | 8(11.9) | 5(7.9) | 6(10.0) | 250(12,462) | 44(11.2) | 40(10.3) | 28(7.4) | 15(4.2) | 23(6.9) | 161(9,484) |
| 気管支炎 | 1(1.3) | 0(0.0) | 2(3.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 182(76,252) | 4(1.0) | 3(0.8) | 1(0.3) | 0(0.0) | 1(0.3) | 117(9,429) |
| インフルエンザ | 0(0.0) | 0(0.0) | 2(3.0) | 2(3.2) | 0(0.0) | 262(200,286) | 6(1.5) | 4(1.0) | 2(0.5) | 1(0.3) | 1(0.3) | 129(10,388) |
| 鼻咽頭炎 | 1(1.3) | 0(0.0) | 2(3.0) | 0(0.0) | 1(1.7) | 223.5(12,362) | 11(2.8) | 18(4.6) | 4(1.1) | 4(1.1) | 8(2.4) | 110(16,469) |



Confidential

## 表 2.7.4: 33　発現時期別の有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## （延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）（続き）

| Subjects in population | Placebo/Metformin N= 76 | | | | | | Pooled MK-3102 N= 392 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| AE onset days | <=12w | 12< -<=24w | 24< -<=36w | 36< -<=48w | 48w< | median(min,max) | <=12w | 12< -<=24w | 24< -<=36w | 36< -<=48w | 48w< | median(min,max) |
| | n=76 | n=68 | n=67 | n=63 | n=60 | day | n=392 | n=388 | n=378 | n=355 | n=331 | day |
| 咽頭炎 | 1(1.3) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(1.6) | 1(1.7) | 284(27,405) | 2(0.5) | 3(0.8) | 0(0.0) | 0(0.0) | 2(0.6) | 153(35,414) |
| 上気道感染 | 0(0.0) | 0(0.0) | 2(3.0) | 0(0.0) | 1(1.7) | 250(230,377) | 2(0.5) | 1(0.3) | 3(0.8) | 1(0.3) | 2(0.6) | 233(27,396) |
| 尿路感染 | 0(0.0) | 1(1.5) | 0(0.0) | 1(1.6) | 1(1.7) | 307(96,462) | 3(0.8) | 0(0.0) | 1(0.3) | 0(0.0) | 1(0.3) | 77(45,372) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0(0.0) | 2(2.9) | 2(3.0) | 2(3.2) | 1(1.7) | 230(89,378) | 10(2.6) | 9(2.3) | 4(1.1) | 4(1.1) | 4(1.2) | 116(6,462) |
| 眼外傷 | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(1.5) | 1(1.6) | 0(0.0) | 267.5(230,305) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | --(--,--) |
| 臨床検査 | 6(7.9) | 2(2.9) | 3(4.5) | 1(1.6) | 2(3.3) | 43(14,379) | 20(5.1) | 10(2.6) | 18(4.8) | 13(3.7) | 12(3.6) | 236(8,464) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1(1.3) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 43(43,43) | 3(0.8) | 4(1.0) | 2(0.5) | 0(0.0) | 2(0.6) | 105(16,464) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2(2.6) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 29(15,43) | 5(1.3) | 5(1.3) | 2(0.5) | 0(0.0) | 2(0.6) | 98(15,463) |
| 血中ブドウ糖増加 | 2(2.6) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 14.5(14,15) | 6(1.5) | 0(0.0) | 6(1.6) | 4(1.1) | 1(0.3) | 218(15,392) |
| 体重増加 | 1(1.3) | 1(1.5) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 95.5(29,162) | 1(0.3) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 15(15,15) |
| 代謝および栄養障害 | 1(1.3) | 0(0.0) | 1(1.5) | 1(1.6) | 2(3.3) | 310(12,469) | 13(3.3) | 6(1.5) | 11(2.9) | 12(3.4) | 7(2.1) | 233(1,456) |
| 高血糖 | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(1.5) | 1(1.6) | 1(1.7) | 310(218,373) | 6(1.5) | 2(0.5) | 5(1.3) | 8(2.3) | 2(0.6) | 196(1,379) |
| 低血糖症 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | --(--,--) | 4(1.0) | 3(0.8) | 1(0.3) | 3(0.8) | 4(1.2) | 233(6,410) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2(2.6) | 5(7.4) | 2(3.0) | 2(3.2) | 1(1.7) | 161(23,384) | 23(5.9) | 10(2.6) | 15(4.0) | 9(2.5) | 10(3.0) | 150(3,449) |
| 関節痛 | 0(0.0) | 1(1.5) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 127(127,127) | 7(1.8) | 2(0.5) | 1(0.3) | 1(0.3) | 1(0.3) | 60.5(24,338) |
| 背部痛 | 1(1.3) | 0(0.0) | 1(1.5) | 1(1.6) | 0(0.0) | 215(31,302) | 5(1.3) | 0(0.0) | 5(1.3) | 2(0.6) | 2(0.6) | 221.5(3,449) |
| 外骨腫 | 1(1.3) | 1(1.5) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 92(23,161) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | --(--,--) |



C Confidential

## 表 2.7.4: 33　発現時期別の有害事象の発現率（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## （延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）（続き）

| Subjects in population<br>AE onset days | Placebo/Metformin<br>N= 76 | | | | | | Pooled MK-3102<br>N= 392 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | <=12w<br>n=76 | 12<br>-<=24w<br>n=68 | 24<<br>-<=36w<br>n=67 | 36<<br>-<=48w<br>n=63 | 48w<<br>n=60 | median(min,max)<br>day | <=12w<br>n=392 | 12<<br>-<=24w<br>n=388 | 24<<br>-<=36w<br>n=378 | 36<<br>-<=48w<br>n=355 | 48w<<br>n=331 | median(min,max)<br>day |
| 筋肉痛 | 1(1.3) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(1.6) | 0(0.0) | 142.5(25,260) | 0(0.0) | 1(0.3) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 95(95,95) |
| 神経系障害 | 4(5.3) | 1(1.5) | 0(0.0) | 1(1.6) | 1(1.7) | 71.5(2,377) | 14(3.6) | 8(2.1) | 9(2.4) | 8(2.3) | 2(0.6) | 167.5(2,463) |
| 浮動性めまい | 1(1.3) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 2(2,2) | 1(0.3) | 2(0.5) | 4(1.1) | 2(0.6) | 0(0.0) | 178(39,290) |
| 頭痛 | 1(1.3) | 1(1.5) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(1.7) | 104(14,377) | 5(1.3) | 3(0.8) | 4(1.1) | 1(0.3) | 0(0.0) | 164(3,290) |
| 精神障害 | 0(0.0) | 1(1.5) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 96(96,96) | 2(0.5) | 4(1.0) | 4(1.1) | 2(0.6) | 1(0.3) | 191(19,433) |
| 腎および尿路障害 | 1(1.3) | 0(0.0) | 1(1.5) | 0(0.0) | 0(0.0) | 87(5,169) | 1(0.3) | 2(0.5) | 2(0.5) | 3(0.8) | 1(0.3) | 177(16,462) |
| 生殖系および乳房障害 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | --(--,--) | 3(0.8) | 4(1.0) | 2(0.5) | 1(0.3) | 0(0.0) | 141.5(5,302) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1(1.3) | 0(0.0) | 1(1.5) | 0(0.0) | 0(0.0) | 123.5(5,242) | 10(2.6) | 7(1.8) | 4(1.1) | 5(1.4) | 3(0.9) | 119(8,463) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3(3.9) | 1(1.5) | 2(3.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 75(2,242) | 1(0.3) | 6(1.5) | 5(1.3) | 3(0.8) | 5(1.5) | 225.5(6,419) |
| 汗腺炎 | 1(1.3) | 0(0.0) | 1(1.5) | 0(0.0) | 0(0.0) | 121(27,215) | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(0.3) | 0(0.0) | 0(0.0) | 169(169,169) |
| 血管障害 | 3(3.9) | 0(0.0) | 1(1.5) | 1(1.6) | 0(0.0) | 40(9,264) | 3(0.8) | 6(1.5) | 7(1.9) | 1(0.3) | 2(0.6) | 169(35,401) |
| 高血圧 | 2(2.6) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 27(14,40) | 2(0.5) | 4(1.0) | 3(0.8) | 0(0.0) | 0(0.0) | 99(41,251) |

MedDRA バージョン15.1



C Confidential

### 2.7.4.2.1.1.2.1.2　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試験の長期投与時の解析は次の3つの投与群で構成される。(1) MK/MK 群：二重盲検期及び非盲検期に MK-3102 25 mg を週1回投与された被験者（MK-3102を最大52週間投与）(2) S/MK 群：二重盲検期にシタグリプチン50 mg を1日1回投与され、非盲検期に MK-3102 25 mg 週1回投与に切り替えられた被験者（MK-3102を最大28週間投与）(3) P/MK 群：二重盲検期にプラセボを投与され、非盲検期に MK-3102 25 mg 週1回投与に切り替えられた被験者（MK-3102を最大28週間投与）。S/MK 群及び P/MK 群の長期投与時の解析は、MK-3102を投与された非盲検期（28週間）のデータのみを対象とした。

MK-3102の52週間投与

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）に MK/MK 群で発現した有害事象の要約を[表2.7.4: 34]に示す。

MK/MK 群の有害事象発現率は69.9%（116/166例）、副作用発現率は7.8%（13/166例）であった。

重篤な有害事象の発現率は3.6%（6/166例）であり、このうち、1例の1件（前立腺癌）が重篤な副作用であった。死亡例は報告されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は2.4%（4/166例）であった。

**表 2.7.4: 34　有害事象の要約**
**（安全性解析対象集団）（P020、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）**

| | MK-3102/ MK-3102 | |
|---|---|---|
| | N | (%) |
| Subjects in population | 166 | |
| with one or more adverse events | 116 | (69.9) |
| with no adverse event | 50 | (30.1) |
| with drug-related† adverse events | 13 | (7.8) |
| with serious adverse events | 6 | (3.6) |
| with serious drug-related adverse events | 1 | (0.6) |
| who died | 0 | (0.0) |
| discontinued‡ due to an adverse event | 4 | (2.4) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 3 | (1.8) |
| discontinued due to a serious adverse event | 1 | (0.6) |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | 0 | (0.0) |

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
There was a drug-related SAE (prostate cancer) in extension period.

合計52週間の投与期間中に、いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用を[表2.7.4: 35]に示す。いずれかの投与群で発現したすべての有害事象を[付録2.7.4: 10]に示す。

個々の有害事象のうち、MK/MK 群で5%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎［27.1%（45/166例）］であった。鼻咽頭炎の有害事象はいずれも軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。

MK/MK 群（166例）で低血糖症の有害事象は認められなかった。


C Confidential

MK/MK 群で2例以上発現した副作用は、ALT 増加［2.4%（4/166例）］、血中ブドウ糖増加［1.2%（2/166例）］、グリコヘモグロビン増加［1.2%（2/166例）］であった。MK/MK 群4例で報告されたALT 増加のうち、2例は二重盲検期に発現した事象で、これらの詳細は[2.7.4.2.1.1.1.1.2 項]に記載した。非盲検期に発現した残りの2例はいずれも未回復で、程度は軽度で、基準値上限の3倍未満の増加であり、治験薬の投与中止に至らなかった。血中ブドウ糖増加とグリコヘモグロビン増加は、MK/MK 群の2例で同一被験者が血中ブドウ糖増加とグリコヘモグロビン増加をそれぞれ1件報告し、いずれも軽度で、そのうち1例が血中ブドウ糖増加とグリコヘモグロビン増加のために治験薬の投与中止に至った。

**表 2.7.4: 35　有害事象及び副作用の発現率**
**（いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）**
**（安全性解析対象集団）（P020、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）**

| | MK-3102/MK-3102 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 166 | | 166 | |
| with one or more adverse events | 116 | (69.9) | 13 | (7.8) |
| with no adverse events | 50 | (30.1) | 153 | (92.2) |
| 耳および迷路障害 | 4 | (2.4) | 0 | (0.0) |
| 眼障害 | 5 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 胃腸障害 | 29 | (17.5) | 2 | (1.2) |
| バレット食道 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| 便秘 | 4 | (2.4) | 1 | (0.6) |
| 下痢 | 5 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 胃炎 | 3 | (1.8) | 0 | (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 73 | (44.0) | 1 | (0.6) |
| 気管支炎 | 5 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 胃腸炎 | 7 | (4.2) | 0 | (0.0) |
| インフルエンザ | 4 | (2.4) | 0 | (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 45 | (27.1) | 0 | (0.0) |
| 咽頭炎 | 7 | (4.2) | 0 | (0.0) |
| 足部白癬 | 4 | (2.4) | 0 | (0.0) |
| 上気道感染 | 3 | (1.8) | 1 | (0.6) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 14 | (8.4) | 0 | (0.0) |
| 挫傷 | 6 | (3.6) | 0 | (0.0) |
| 臨床検査 | 20 | (12.0) | 6 | (3.6) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 7 | (4.2) | 4 | (2.4) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 5 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 25 | (15.1) | 0 | (0.0) |
| 関節痛 | 3 | (1.8) | 0 | (0.0) |
| 背部痛 | 6 | (3.6) | 0 | (0.0) |
| 関節周囲炎 | 4 | (2.4) | 0 | (0.0) |
| 神経系障害 | 11 | (6.6) | 1 | (0.6) |
| 頭痛 | 5 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 11 | (6.6) | 0 | (0.0) |
| 上気道の炎症 | 6 | (3.6) | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 12 | (7.2) | 2 | (1.2) |
| 血管障害 | 8 | (4.8) | 0 | (0.0) |
| 高血圧 | 6 | (3.6) | 0 | (0.0) |

†Determined by the investigator to be related to the drug.
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.3: P020] 表12-24及び表12-25から引用



C Confidential

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象の発現時期別の解析を[表2.7.4: 36]に示す。

MK/MK 群の「皮膚および皮下組織障害」SOC の発現率は、投与36～52週時で他の期間よりもやや高かったが、顕著な増加ではなかった［投与0～12週時1.2%（2/166例）、投与12～24週時1.2%（2/164例）、投与24～36週時0.6%（1/159例）、投与36～52週時4.6%（7/151例）］。

**表 2.7.4: 36　発現時期別の有害事象の発現率**
**（いずれかの投与群で発現率 2%以上）**
**（安全性解析対象集団）（P020、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）**

| Subjects in population | MK-3102/MK-3102 N = 166 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| AE onset days | ≤12 N=166 | >12 and ≤24 N=164 | >24 and ≤36 N=159 | >36 and ≤52 N=151 | Total N=166 |
| with one or more adverse events | 49 (29.5) | 32 (19.5) | 20 (12.6) | 15 (9.9) | 116 (69.9) |
| 耳および迷路障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 3 (2.0) | 4 (2.4) |
| 眼障害 | 1 (0.6) | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 2 (1.3) | 5 (3.0) |
| 胃腸障害 | 8 (4.8) | 7 (4.3) | 10 (6.3) | 4 (2.6) | 29 (17.5) |
| バレット食道 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1 (0.6) |
| 便秘 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 2 (1.3) | 4 (2.4) |
| 下痢 | 0 (0.0) | 2 (1.2) | 2 (1.3) | 1 (0.7) | 5 (3.0) |
| 胃炎 | 0 (0.0) | 2 (1.2) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 3 (1.8) |
| 感染症および寄生虫症 | 25 (15.1) | 18 (11.0) | 9 (5.7) | 21 (13.9) | 73 (44.0) |
| 気管支炎 | 2 (1.2) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.7) | 5 (3.0) |
| 胃腸炎 | 3 (1.8) | 0 (0.0) | 2 (1.3) | 2 (1.3) | 7 (4.2) |
| インフルエンザ | 3 (1.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 4 (2.4) |
| 鼻咽頭炎 | 10 (6.0) | 11 (6.7) | 8 (5.0) | 16 (10.6) | 45 (27.1) |
| 咽頭炎 | 2 (1.2) | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 3 (2.0) | 7 (4.2) |
| 足部白癬 | 0 (0.0) | 2 (1.2) | 2 (1.3) | 0 (0.0) | 4 (2.4) |
| 上気道感染 | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 3 (1.8) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 3 (1.8) | 6 (3.7) | 3 (1.9) | 2 (1.3) | 14 (8.4) |
| 挫傷 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 4 (2.6) | 6 (3.6) |
| 臨床検査 | 7 (4.2) | 3 (1.8) | 5 (3.1) | 5 (3.3) | 20 (12.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (1.3) | 3 (2.0) | 7 (4.2) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (1.3) | 5 (3.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 7 (4.2) | 10 (6.1) | 6 (3.8) | 2 (1.3) | 25 (15.1) |
| 関節痛 | 1 (0.6) | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (1.8) |
| 背部痛 | 2 (1.2) | 2 (1.2) | 1 (0.6) | 1 (0.7) | 6 (3.6) |
| 関節周囲炎 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (1.3) | 0 (0.0) | 4 (2.4) |
| 神経系障害 | 2 (1.2) | 2 (1.2) | 5 (3.1) | 2 (1.3) | 11 (6.6) |
| 頭痛 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 3 (1.9) | 1 (0.7) | 5 (3.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (1.2) | 5 (3.0) | 2 (1.3) | 2 (1.3) | 11 (6.6) |
| 上気道の炎症 | 2 (1.2) | 2 (1.2) | 1 (0.6) | 1 (0.7) | 6 (3.6) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (1.2) | 2 (1.2) | 1 (0.6) | 7 (4.6) | 12 (7.2) |
| 血管障害 | 1 (0.6) | 2 (1.2) | 2 (1.3) | 3 (2.0) | 8 (4.8) |
| 高血圧 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (1.3) | 2 (1.3) | 6 (3.6) |

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.3: P020] 表14-291から引用



C Confidential

MK-3102の28週間投与

非盲検期（28週間）に S/MK 群及び P/MK 群で発現した有害事象の要約を[表2.7.4: 37]に示す。

有害事象発現率は S/MK 群47.2%（76/161例）、P/MK 群56.3%（45/80例）、副作用発現率は S/MK 群2.5%（4/161例）、P/MK 群3.8%（3/80例）であった。

重篤な有害事象発現率は S/MK 群1.2%（2/161例）、P/MK 群0.0%（0/80例）であった。重篤な副作用は認められず、死亡例は報告されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は S/MK 群1.2%（2/161例）、P/MK 群1.3%（1/80例）であった。

**表 2.7.4: 37　有害事象の要約**

**（安全性解析対象集団）（P020、S/MK 群及び P/MK 群、非盲検期）**

| | Sitagliptin/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 161 | | 80 | |
| with one or more adverse events | 76 | (47.2) | 45 | (56.3) |
| with no adverse event | 85 | (52.8) | 35 | (43.8) |
| with drug-related† adverse events | 4 | (2.5) | 3 | (3.8) |
| with serious adverse events | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) |
| with serious drug-related adverse events | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| who died | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| discontinued‡ due to an adverse event | 2 | (1.2) | 1 | (1.3) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| discontinued due to a serious adverse event | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
There was a drug-related SAE (prostate cancer) in extension period.

非盲検期（28週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用を[表2.7.4: 38]に示す。いずれかの投与群で発現したすべての有害事象を[付録2.7.4: 10]に示す。

個々の有害事象のうち、S/MK 群又は P/MK 群の5%以上で発現した有害事象は、鼻咽頭炎であり、S/MK 群で14.3%（23/161例）、P/MK 群で21.3%（17/80例）であった。鼻咽頭炎の有害事象は、S/MK 群の1件の中等度の事象を除きいずれも軽度であり、治験薬の投与中止に至らなかった。

低血糖症の有害事象発現率は全般的に低く、S/MK 群0.6%（1/161例）、P/MK 群0.0%（0/80例）であった。S/MK 群で認められた低血糖症は1件であり、軽度と判定され、治験薬の投与中止に至らなかった。重度の低血糖症は認められなかった[2.7.4.2.1.5.1.1.2 項]。

S/MK 群又は P/MK 群で2例以上発現した副作用はなかった。



C Confidential

表 2.7.4: 38　有害事象及び副作用の発現率
（いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）
（安全性解析対象集団）（P020、S/MK 群及び P/MK 群、非盲検期）

| | Sitagliptin/MK-3102 | | | | Placebo/MK-3102 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 161 | | 161 | | 80 | | 80 | |
| with one or more adverse events | 76 | (47.2) | 4 | (2.5) | 45 | (56.3) | 3 | (3.8) |
| with no adverse events | 85 | (52.8) | 157 | (97.5) | 35 | (43.8) | 77 | (96.3) |
| 耳および迷路障害 | 3 | (1.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| 眼障害 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| 胃腸障害 | 14 | (8.7) | 0 | (0.0) | 9 | (11.3) | 0 | (0.0) |
| バレット食道 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.5) | 0 | (0.0) |
| 便秘 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.5) | 0 | (0.0) |
| 下痢 | 4 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| 胃炎 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 3 | (3.8) | 0 | (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 42 | (26.1) | 0 | (0.0) | 25 | (31.3) | 0 | (0.0) |
| 気管支炎 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 胃腸炎 | 4 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| インフルエンザ | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 23 | (14.3) | 0 | (0.0) | 17 | (21.3) | 0 | (0.0) |
| 咽頭炎 | 4 | (2.5) | 0 | (0.0) | 3 | (3.8) | 0 | (0.0) |
| 足部白癬 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 上気道感染 | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 2 | (2.5) | 0 | (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 5 | (3.1) | 0 | (0.0) | 3 | (3.8) | 0 | (0.0) |
| 挫傷 | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 臨床検査 | 7 | (4.3) | 1 | (0.6) | 2 | (2.5) | 2 | (2.5) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 17 | (10.6) | 0 | (0.0) | 6 | (7.5) | 0 | (0.0) |
| 関節痛 | 4 | (2.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| 背部痛 | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| 関節周囲炎 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| 神経系障害 | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| 頭痛 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 | (1.9) | 0 | (0.0) | 3 | (3.8) | 0 | (0.0) |
| 上気道の炎症 | 3 | (1.9) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 12 | (7.5) | 2 | (1.2) | 8 | (10.0) | 1 | (1.3) |
| 血管障害 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 高血圧 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

†Determined by the investigator to be related to the drug.
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.3: P020] 表12-24及び表12-25から引用

非盲検期（28週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象の発現時期別の解析を[表 2.7.4: 39]に示す。

長期投与に伴い、MK/MK 群、S/MK 群、P/MK 群で一貫して発現率が顕著に増加する有害事象は認められなかった。



C Confidential

## 表 2.7.4: 39　発現時期別の有害事象の発現率
## （いずれかの投与群で発現率 2%以上）
## （安全性解析対象集団）（P020、S/MK 群及び P/MK 群、非盲検期）

| Subjects in population | Sitagliptin/MK-3102 N = 161 | | | Placebo/MK-3102 N = 80 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| AE onset days | >24 and ≤36 N=161 | >36 and ≤52 N=156 | Total N=161 | >24 and ≤36 N=80 | >36 and ≤52 N=77 | Total N=80 |
| with one or more adverse events | 46 (28.6) | 30 (19.2) | 76 (47.2) | 21 (26.3) | 24 (31.2) | 45 (56.3) |
| 耳および迷路障害 | 1 (0.6) | 2 (1.3) | 3 (1.9) | 1 (1.3) | 0 (0.0) | 1 (1.3) |
| 眼障害 | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 1 (1.3) | 0 (0.0) | 1 (1.3) |
| 胃腸障害 | 5 (3.1) | 9 (5.8) | 14 (8.7) | 4 (5.0) | 5 (6.5) | 9 (11.3) |
| バレット食道 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (2.6) | 2 (2.5) |
| 便秘 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 2 (2.5) |
| 下痢 | 1 (0.6) | 3 (1.9) | 4 (2.5) | 0 (0.0) | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| 胃炎 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 2 (2.5) | 1 (1.3) | 3 (3.8) |
| 感染症および寄生虫症 | 21 (13.0) | 21 (13.5) | 42 (26.1) | 10 (12.5) | 15 (19.5) | 25 (31.3) |
| 気管支炎 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 胃腸炎 | 1 (0.6) | 3 (1.9) | 4 (2.5) | 1 (1.3) | 0 (0.0) | 1 (1.3) |
| インフルエンザ | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 9 (5.6) | 14 (9.0) | 23 (14.3) | 4 (5.0) | 13 (16.9) | 17 (21.3) |
| 咽頭炎 | 2 (1.2) | 2 (1.3) | 4 (2.5) | 2 (2.5) | 1 (1.3) | 3 (3.8) |
| 足部白癬 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 上気道感染 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 2 (2.6) | 2 (2.5) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 3 (1.9) | 2 (1.3) | 5 (3.1) | 2 (2.5) | 1 (1.3) | 3 (3.8) |
| 挫傷 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 2 (1.2) | 5 (3.2) | 7 (4.3) | 0 (0.0) | 2 (2.6) | 2 (2.5) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 (0.0) | 2 (1.3) | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 10 (6.2) | 7 (4.5) | 17 (10.6) | 2 (2.5) | 4 (5.2) | 6 (7.5) |
| 関節痛 | 2 (1.2) | 2 (1.3) | 4 (2.5) | 1 (1.3) | 0 (0.0) | 1 (1.3) |
| 背部痛 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| 関節周囲炎 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 1 (1.3) | 0 (0.0) | 1 (1.3) |
| 神経系障害 | 2 (1.2) | 0 (0.0) | 2 (1.2) | 1 (1.3) | 0 (0.0) | 1 (1.3) |
| 頭痛 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.6) | 2 (1.3) | 3 (1.9) | 1 (1.3) | 2 (2.6) | 3 (3.8) |
| 上気道の炎症 | 1 (0.6) | 2 (1.3) | 3 (1.9) | 0 (0.0) | 1 (1.3) | 1 (1.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 (3.7) | 6 (3.8) | 12 (7.5) | 4 (5.0) | 4 (5.2) | 8 (10.0) |
| 血管障害 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高血圧 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.3: P020] 表14-291から引用



Confidential

### 2.7.4.2.1.1.2.2　併用療法（P015）

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

P015試験の長期投与時の解析は、基礎治療薬別に示す。P015試験全体の結果は[2.7.6.3.4 項]に示す。

また基礎治療薬別に次の2つの投与群の有害事象データを示す。（1）MK/MK 群：二重盲検期及び非盲検期に MK-3102 25 mg を週1回投与された被験者（MK-3102を最大52週間投与）（2）P/MK 群：二重盲検期にプラセボを投与され、非盲検期に MK-3102 25 mg 週1回に切り替えられた被験者（MK-3102を最大28週間投与）。P/MK 群の長期投与時の解析は、MK-3102を投与された非盲検期（28週間）のデータのみを対象とした。

1）　スルホニルウレア剤

MK-3102の52週間投与

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）に MK/MK 群で発現した有害事象の要約を[表2.7.4: 40]に示す。

MK/MK 群の有害事象発現率は76.2%（96/126例）、副作用発現率は8.7%（11/126例）であった。

重篤な有害事象の発現率は4.8%（6/126例）であり、重篤な副作用及び死亡例は報告されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は0.8%（1/126例）であった。

**表 2.7.4: 40　有害事象の要約**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**基礎治療薬：スルホニルウレア剤**
**（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）**

| | MK-3102/ MK-3102 | |
|---|---|---|
| | n | (%) |
| Subjects in population | 126 | |
| with one or more adverse events | 96 | (76.2) |
| with no adverse event | 30 | (23.8) |
| with drug-related† adverse events | 11 | (8.7) |
| with serious adverse events | 6 | (4.8) |
| with serious drug-related adverse events | 0 | (0.0) |
| who died | 0 | (0.0) |
| discontinued‡ due to an adverse event | 1 | (0.8) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a serious adverse event | 1 | (0.8) |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | 0 | (0.0) |

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその



C Confidential

副作用を[表2.7.4: 41]に示す。いずれかの投与群で発現したすべての有害事象を[付録2.7.4: 11]に示す。

個々の有害事象のうち、MK/MK 群で5%以上発現した有害事象は、便秘［5.6%（7/126例)］、気管支炎［7.9%（10/126例)］、鼻咽頭炎［27.0%（34/126例)］、低血糖症［8.7%（11/126例)］であった。いずれも軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。11例中3例が各2件の低血糖症を発現し、他の被験者は各1件の低血糖症を発現した。重度の低血糖症は認められなかった[2.7.4.2.1.5.1.1.3 項]。

MK/MK 群で2例以上発現した副作用は、便秘［2.4%（3/126例)］及び低血糖症［4.0%（5/126例)］であった。いずれも軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。

**表 2.7.4: 41　有害事象及び副作用の発現率**
**（いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**基礎治療薬：スルホニルウレア剤**
**（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）**

| | MK-3102/MK-3102 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 126 | | 126 | |
| with one or more adverse events | 96 | (76.2) | 11 | (8.7) |
| with no adverse events | 30 | (23.8) | 115 | (91.3) |
| | | | | |
| 心臓障害 | 3 | (2.4) | 1 | (0.8) |
| 眼障害 | 7 | (5.6) | 0 | (0.0) |
| 白内障 | 4 | (3.2) | 0 | (0.0) |
| 糖尿病網膜症 | 6 | (4.8) | 0 | (0.0) |
| 胃腸障害 | 28 | (22.2) | 4 | (3.2) |
| 便秘 | 7 | (5.6) | 3 | (2.4) |
| 齲歯 | 4 | (3.2) | 0 | (0.0) |
| 下痢 | 4 | (3.2) | 0 | (0.0) |
| 胃炎 | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) |
| 肝胆道系障害 | 4 | (3.2) | 0 | (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 62 | (49.2) | 0 | (0.0) |
| 気管支炎 | 10 | (7.9) | 0 | (0.0) |
| ウイルス性胃腸炎 | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) |
| 帯状疱疹 | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) |
| インフルエンザ | 4 | (3.2) | 0 | (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 34 | (27.0) | 0 | (0.0) |
| 咽頭炎 | 4 | (3.2) | 0 | (0.0) |
| 足部白癬 | 2 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 13 | (10.3) | 0 | (0.0) |
| 挫傷 | 4 | (3.2) | 0 | (0.0) |
| 靭帯捻挫 | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) |



C Confidential

表 2.7.4: 41　有害事象及び副作用の発現率
（いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
基礎治療薬：スルホニルウレア剤
（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）（続き）

| | MK-3102/MK-3102 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) |
| 臨床検査 | 14 | (11.1) | 0 | (0.0) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) |
| 血中ブドウ糖増加 | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 14 | (11.1) | 5 | (4.0) |
| 低血糖症 | 11 | (8.7) | 5 | (4.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 22 | (17.5) | 0 | (0.0) |
| 背部痛 | 6 | (4.8) | 0 | (0.0) |
| 筋痙縮 | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) |
| 筋骨格硬直 | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) |
| 神経系障害 | 10 | (7.9) | 0 | (0.0) |
| 浮動性めまい | 4 | (3.2) | 0 | (0.0) |
| 頭痛 | 2 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 12 | (9.5) | 0 | (0.0) |
| 咳嗽 | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) |
| 上気道の炎症 | 5 | (4.0) | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 16 | (12.7) | 1 | (0.8) |
| 湿疹 | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) |
| 血管障害 | 4 | (3.2) | 0 | (0.0) |
| 高血圧 | 4 | (3.2) | 0 | (0.0) |

†Determined by the investigator to be related to the drug.
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015] 表12-92及び表12-98から引用

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象の発現時期別の解析を[表2.7.4: 42]に示す。

MK/MK 群の長期投与（52週間）では、基礎治療薬に追加投与した MK-3102の安全性プロファイルに臨床的に意味のある変化は認められなかった。MK/MK 群の「皮膚および皮下組織障害」SOC の発現率が、投与0～12週時及び12週～24週時と比較して、24～36週時及び36～52週時の方がやや高かった［投与0～12週時1.6%（2/126例）、12～24週時1.6%（2/124例）、24～36週時3.3%（4/123例）、36～52週時6.6%（8/121例）］が、二重盲検期（24週間）に発現した個々の事象が非盲検期（28週間）に顕著に増加することはなかった。また、非盲検期に MK/MK 群で、長期投与に伴う MK-3102の安全性プロファイルの変化を示唆する新たな有害事象は認められなかった。



Confidential

## 表 2.7.4: 42　発現時期別の有害事象の発現率
## （いずれかの投与群で発現率 2%以上）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## 基礎治療薬：スルホニルウレア剤
## （安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）

| Subjects in population | MK-3102/MK-3102 N = 126 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| AE onset days | ≤12 N=126 | >12 and ≤24 N=124 | >24 and ≤36 N=123 | >36 and ≤52 N=121 | Total N=126 |
| with one or more adverse events | 48 (38.1) | 24 (19.4) | 21 (17.1) | 3 (2.5) | 96 (76.2) |
| 心臓障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 3 (2.4) |
| 眼障害 | 2 (1.6) | 2 (1.6) | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 7 (5.6) |
| 白内障 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 2 (1.7) | 4 (3.2) |
| 糖尿病網膜症 | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 6 (4.8) |
| 胃腸障害 | 9 (7.1) | 11 (8.9) | 6 (4.9) | 2 (1.7) | 28 (22.2) |
| 便秘 | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 3 (2.4) | 1 (0.8) | 7 (5.6) |
| 齲歯 | 3 (2.4) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (3.2) |
| 下痢 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 3 (2.4) | 0 (0.0) | 4 (3.2) |
| 胃炎 | 0 (0.0) | 2 (1.6) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 3 (2.4) |
| 肝胆道系障害 | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (1.7) | 4 (3.2) |
| 感染症および寄生虫症 | 25 (19.8) | 11 (8.9) | 14 (11.4) | 12 (9.9) | 62 (49.2) |
| 気管支炎 | 3 (2.4) | 0 (0.0) | 5 (4.1) | 2 (1.7) | 10 (7.9) |
| ウイルス性胃腸炎 | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (2.4) |
| 帯状疱疹 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 3 (2.4) |
| インフルエンザ | 2 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.7) | 4 (3.2) |
| 鼻咽頭炎 | 11 (8.7) | 4 (3.2) | 11 (8.9) | 8 (6.6) | 34 (27.0) |
| 咽頭炎 | 2 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.7) | 4 (3.2) |
| 足部白癬 | 0 (0.0) | 2 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.6) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2 (1.6) | 4 (3.2) | 4 (3.3) | 3 (2.5) | 13 (10.3) |
| 挫傷 | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 4 (3.2) |
| 靭帯捻挫 | 0 (0.0) | 2 (1.6) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 3 (2.4) |
| 臨床検査 | 5 (4.0) | 2 (1.6) | 5 (4.1) | 2 (1.7) | 14 (11.1) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 (0.0) | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 3 (2.4) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 2 (1.7) | 3 (2.4) |
| 代謝および栄養障害 | 6 (4.8) | 1 (0.8) | 6 (4.9) | 1 (0.8) | 14 (11.1) |
| 低血糖症 | 6 (4.8) | 1 (0.8) | 4 (3.3) | 0 (0.0) | 11 (8.7) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (2.4) | 6 (4.8) | 8 (6.5) | 5 (4.1) | 22 (17.5) |
| 背部痛 | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 6 (4.8) |
| 筋痙縮 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 3 (2.4) |
| 筋骨格硬直 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 3 (2.4) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (2.4) | 0 (0.0) | 3 (2.4) |
| 神経系障害 | 2 (1.6) | 4 (3.2) | 2 (1.6) | 2 (1.7) | 10 (7.9) |
| 浮動性めまい | 1 (0.8) | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 4 (3.2) |
| 頭痛 | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 2 (1.6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 (2.4) | 2 (1.6) | 3 (2.4) | 4 (3.3) | 12 (9.5) |
| 咳嗽 | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (2.4) |
| 上気道の炎症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (1.6) | 3 (2.5) | 5 (4.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (1.6) | 2 (1.6) | 4 (3.3) | 8 (6.6) | 16 (12.7) |
| 湿疹 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 3 (2.4) |
| 血管障害 | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 4 (3.2) |
| 高血圧 | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 4 (3.2) |

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015] 表14-139から引用



Confidential

MK-3102の28週間投与

非盲検期（28週間）に P/MK 群で発現した有害事象の要約を[表2.7.4: 43]に示す。

P/MK 群の有害事象発現率は56.5%（35/62例）、副作用発現率は8.1%（5/62例）であった。

重篤な有害事象の発現率は4.8%（3/62例）であった。重篤な副作用及び死亡例は報告されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は1.6%（1/62例）であった。

**表 2.7.4: 43　有害事象の要約**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**基礎治療薬：スルホニルウレア剤**
**（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）**

| | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|
| | n | (%) |
| Subjects in population | 62 | |
| with one or more adverse events | 35 | (56.5) |
| with no adverse event | 27 | (43.5) |
| with drug-related† adverse events | 5 | (8.1) |
| with serious adverse events | 3 | (4.8) |
| with serious drug-related adverse events | 0 | (0.0) |
| who died | 0 | (0.0) |
| discontinued‡ due to an adverse event | 1 | (1.6) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a serious adverse event | 1 | (1.6) |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | 0 | (0.0) |

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.

非盲検期（28週間）にいずれかの投与群において2%以上発現した有害事象及び副作用を[表2.7.4: 44]に示す。いずれかの投与群で発現したすべての有害事象を[付録2.7.4: 11]に示す。

個々の有害事象のうち、P/MK 群で5%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎［17.7%（11/62例）］及び低血糖症［9.7%（6/62例）］であった。いずれも軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。低血糖症を発現した6例中1例は2件の低血糖症を発現し、他の被験者は各1件の低血糖症を発現した。重度の低血糖症は認められなかった[2.7.4.2.1.5.1.1.3 項]。

P/MK 群で2例以上発現した副作用は低血糖症［6.5%（4/62例）］であった。いずれも軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。



C Confidential

## 表 2.7.4: 44　有害事象及び副作用の発現率
## （いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## 基礎治療薬：スルホニルウレア剤
## （安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）

| | Placebo/MK-3102 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 62 | | 62 | |
| with one or more adverse events | 35 | (56.5) | 5 | (8.1) |
| with no adverse events | 27 | (43.5) | 57 | (91.9) |
| 心臓障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 眼障害 | 1 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| 白内障 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 糖尿病網膜症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 胃腸障害 | 6 | (9.7) | 0 | (0.0) |
| 便秘 | 1 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| 齲歯 | 1 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| 下痢 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 胃炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 肝胆道系障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 19 | (30.6) | 0 | (0.0) |
| 気管支炎 | 2 | (3.2) | 0 | (0.0) |
| ウイルス性胃腸炎 | 2 | (3.2) | 0 | (0.0) |
| 帯状疱疹 | 1 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| インフルエンザ | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 11 | (17.7) | 0 | (0.0) |
| 咽頭炎 | 2 | (3.2) | 0 | (0.0) |
| 足部白癬 | 2 | (3.2) | 0 | (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| 挫傷 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 靭帯捻挫 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 臨床検査 | 3 | (4.8) | 0 | (0.0) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 6 | (9.7) | 4 | (6.5) |
| 低血糖症 | 6 | (9.7) | 4 | (6.5) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 | (8.1) | 0 | (0.0) |
| 背部痛 | 2 | (3.2) | 0 | (0.0) |
| 筋痙縮 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 筋骨格硬直 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 | (3.2) | 0 | (0.0) |
| 神経系障害 | 4 | (6.5) | 0 | (0.0) |
| 浮動性めまい | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 頭痛 | 2 | (3.2) | 0 | (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 | (6.5) | 0 | (0.0) |
| 咳嗽 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 上気道の炎症 | 3 | (4.8) | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 4 | (6.5) | 1 | (1.6) |
| 湿疹 | 2 | (3.2) | 1 | (1.6) |
| 血管障害 | 1 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| 高血圧 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

†Determined by the investigator to be related to the drug.
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015] 表12-92及び表12-98から引用



Confidential

非盲検期（28週間）にいずれかの投与群において2%以上発現した有害事象の発現時期別の解析を[表2.7.4: 45]に要約する。

長期投与期間中（28週間）に P/MK 群で発現した有害事象の種類及びその発現率は、MK/MK 群（プラセボ対照期又は非盲検期）で示された MK-3102の安全性プロファイルとおおむね一貫していた。

**表 2.7.4: 45　発現時期別の有害事象の発現率**
**（いずれかの投与群で発現率 2%以上）**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**基礎治療薬：スルホニルウレア剤**
**（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）**

| Subjects in population | Placebo/MK-3102 N = 62 | | |
|---|---|---|---|
| AE onset days | >24 and ≤36 N=62 | >36 and ≤52 N=60 | Total N=62 |
| with one or more adverse events | 26 (41.9) | 9 (15.0) | 35 (56.5) |
| 心臓障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 眼障害 | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
| 白内障 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 糖尿病網膜症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 胃腸障害 | 3 (4.8) | 3 (5.0) | 6 (9.7) |
| 便秘 | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
| 齲歯 | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
| 下痢 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 胃炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 肝胆道系障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 12 (19.4) | 7 (11.7) | 19 (30.6) |
| 気管支炎 | 1 (1.6) | 1 (1.7) | 2 (3.2) |
| ウイルス性胃腸炎 | 0 (0.0) | 2 (3.3) | 2 (3.2) |
| 帯状疱疹 | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
| インフルエンザ | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 7 (11.3) | 4 (6.7) | 11 (17.7) |
| 咽頭炎 | 0 (0.0) | 2 (3.3) | 2 (3.2) |
| 足部白癬 | 2 (3.2) | 0 (0.0) | 2 (3.2) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 1 (1.6) |
| 挫傷 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 靭帯捻挫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 2 (3.2) | 1 (1.7) | 3 (4.8) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 3 (4.8) | 3 (5.0) | 6 (9.7) |
| 低血糖症 | 3 (4.8) | 3 (5.0) | 6 (9.7) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 (8.1) | 0 (0.0) | 5 (8.1) |
| 背部痛 | 2 (3.2) | 0 (0.0) | 2 (3.2) |
| 筋痙縮 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 筋骨格硬直 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (1.6) | 1 (1.7) | 2 (3.2) |
| 神経系障害 | 2 (3.2) | 2 (3.3) | 4 (6.5) |
| 浮動性めまい | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 頭痛 | 1 (1.6) | 1 (1.7) | 2 (3.2) |



C Confidential

**表 2.7.4: 45　発現時期別の有害事象の発現率**
**（いずれかの投与群で発現率 2%以上）**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**基礎治療薬：スルホニルウレア剤**
**（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）（続き）**

| Subjects in population | Placebo/MK-3102 N = 62 | | |
|---|---|---|---|
| AE onset days | >24 and ≤36 N=62 | >36 and ≤52 N=60 | Total N=62 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (3.2) | 2 (3.3) | 4 (6.5) |
| 咳嗽 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 上気道の炎症 | 2 (3.2) | 1 (1.7) | 3 (4.8) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (4.8) | 1 (1.7) | 4 (6.5) |
| 湿疹 | 1 (1.6) | 1 (1.7) | 2 (3.2) |
| 血管障害 | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 1 (1.6) |
| 高血圧 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015]  表14-139から引用

2)　速効型インスリン分泌促進剤

MK-3102の52週間投与

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）に MK/MK 群で発現した有害事象の要約を[表2.7.4: 46]に示す。

MK/MK 群の有害事象発現率は75.4%（49/65例）であり、副作用発現率は10.8%（7/65例）であった。

重篤な有害事象の発現率は4.6%（3/65例）であり、重篤な副作用及び死亡例は報告されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は4.6%（3/65例）であった。



Confidential

表 2.7.4: 46　有害事象の要約
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤
（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）

| | MK-3102/MK-3102 n | (%) |
|---|---|---|
| Subjects in population | 65 | |
| with one or more adverse events | 49 | (75.4) |
| with no adverse event | 16 | (24.6) |
| with drug-related† adverse events | 7 | (10.8) |
| with serious adverse events | 3 | (4.6) |
| with serious drug-related adverse events | 0 | (0.0) |
| who died | 0 | (0.0) |
| discontinued‡ due to an adverse event | 3 | (4.6) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 1 | (1.5) |
| discontinued due to a serious adverse event | 2 | (3.1) |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | 0 | (0.0) |

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用を[表2.7.4: 47]に示す。いずれかの投与群で発現したすべての有害事象を[付録2.7.4: 11]に示す。

個々の有害事象のうち、MK/MK 群で5%以上発現した有害事象は、便秘［7.7%（5/65例）］、鼻咽頭炎［35.4%（23/65例）］、関節痛［7.7%（5/65例）］及び背部痛［6.2%（4/65例）］であった。いずれも軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。

MK/MK 群での低血糖症の有害事象発現率は低かった［3.1%（2/65例）］。1例が2件の低血糖症を発現し、もう1例が1件の低血糖症を発現した。いずれも軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。なお、重度の低血糖症は報告されなかった[2.7.4.2.1.5.1.1.3 項]。

MK/MK 群で2例以上発現した副作用は、便秘［3.1%（2/65例）］であった。いずれも軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。



Confidential

## 表 2.7.4: 47　有害事象及び副作用の発現率
## （いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## 基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤
## （安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）

| | MK-3102/MK-3102 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 65 | | 65 | |
| with one or more adverse events | 49 | (75.4) | 7 | (10.8) |
| with no adverse events | 16 | (24.6) | 58 | (89.2) |
| | | | | |
| 心臓障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 発作性頻脈 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 眼障害 | 3 | (4.6) | 0 | (0.0) |
| 胃腸障害 | 14 | (21.5) | 4 | (6.2) |
| 腹部不快感 | 1 | (1.5) | 1 | (1.5) |
| 便秘 | 5 | (7.7) | 2 | (3.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 | (4.6) | 1 | (1.5) |
| 胸痛 | 2 | (3.1) | 1 | (1.5) |
| 肝胆道系障害 | 3 | (4.6) | 0 | (0.0) |
| 脂肪肝 | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 29 | (44.6) | 0 | (0.0) |
| 細気管支炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 結膜炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 胃腸炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 歯肉炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 帯状疱疹 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 23 | (35.4) | 0 | (0.0) |
| 口腔ヘルペス | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 歯周炎 | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 咽頭炎 | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 足部白癬 | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| 転位骨折 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 臨床検査 | 4 | (6.2) | 1 | (1.5) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 | (3.1) | 1 | (1.5) |
| 高比重リポ蛋白減少 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 5 | (7.7) | 1 | (1.5) |
| 低血糖症 | 2 | (3.1) | 1 | (1.5) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 11 | (16.9) | 0 | (0.0) |
| 関節痛 | 5 | (7.7) | 0 | (0.0) |
| 背部痛 | 4 | (6.2) | 0 | (0.0) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 4 | (6.2) | 0 | (0.0) |
| 神経系障害 | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 精神障害 | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 不眠症 | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 腎および尿路障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 腎嚢胞 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| 不規則月経 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |



C Confidential

**表 2.7.4: 47　有害事象及び副作用の発現率**
**（いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤**
**（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）（続き）**

| | MK-3102/MK-3102 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 | (6.2) | 0 | (0.0) |
| 気道の炎症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 上気道の炎症 | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 | (9.2) | 1 | (1.5) |
| 乾癬 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

†Determined by the investigator to be related to the drug.
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015] 表12-93及び表12-99から引用

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象の発現時期別の解析を[表2.7.4: 48]に示す。

MK/MK 群の長期投与（52週間）では、基礎治療薬に追加投与した MK-3102の安全性プロファイルに臨床的に意味のある変化は認められなかった。個々の事象でも、二重盲検期（24週間）に発現した事象が非盲検期（28週間）に顕著に増加することはなかった。また、非盲検期に MK/MK 群で、長期投与に伴う MK-3102の安全性プロファイルの変化を示唆する新たな有害事象は認められなかった。



Confidential

## 表 2.7.4: 48　発現時期別の有害事象の発現率
## （いずれかの投与群で発現率 2%以上）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## 基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤
## （安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）

| Subjects in population | MK-3102/MK-3102 N = 65 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| AE onset days | ≤12 N=65 | >12 and ≤24 N=63 | >24 and ≤36 N=62 | >36 and ≤52 N=62 | Total N=65 |
| with one or more adverse events | 21 (32.3) | 13 (20.6) | 10 (16.1) | 5 (8.1) | 49 (75.4) |
| 心臓障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 発作性頻脈 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 眼障害 | 3 (4.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (4.6) |
| 胃腸障害 | 4 (6.2) | 5 (7.9) | 1 (1.6) | 4 (6.5) | 14 (21.5) |
| 腹部不快感 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| 便秘 | 1 (1.5) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 2 (3.2) | 5 (7.7) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (1.5) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 3 (4.6) |
| 胸痛 | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 2 (3.1) |
| 肝胆道系障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 2 (3.2) | 3 (4.6) |
| 脂肪肝 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.2) | 2 (3.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 7 (10.8) | 10 (15.9) | 9 (14.5) | 3 (4.8) | 29 (44.6) |
| 細気管支炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 結膜炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 胃腸炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 歯肉炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 帯状疱疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 6 (9.2) | 8 (12.7) | 4 (6.5) | 5 (8.1) | 23 (35.4) |
| 口腔ヘルペス | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 歯周炎 | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 2 (3.1) |
| 咽頭炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.2) | 0 (0.0) | 2 (3.1) |
| 足部白癬 | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 2 (3.1) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| 転位骨折 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 1 (1.5) | 1 (1.6) | 2 (3.2) | 0 (0.0) | 4 (6.2) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 2 (3.1) |
| 高比重リポ蛋白減少 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (1.5) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 2 (3.2) | 5 (7.7) |
| 低血糖症 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 2 (3.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 (6.2) | 3 (4.8) | 2 (3.2) | 2 (3.2) | 11 (16.9) |
| 関節痛 | 1 (1.5) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 2 (3.2) | 5 (7.7) |
| 背部痛 | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 2 (3.2) | 4 (6.2) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 2 (3.2) | 4 (6.2) |
| 神経系障害 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 2 (3.1) |
| 精神障害 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 2 (3.1) |
| 不眠症 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 2 (3.1) |
| 腎および尿路障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 腎嚢胞 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| 不規則月経 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 2 (3.2) | 4 (6.2) |
| 気道の炎症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 上気道の炎症 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 2 (3.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (3.1) | 2 (3.2) | 0 (0.0) | 2 (3.2) | 6 (9.2) |
| 乾癬 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015] 表14-139から引用



C Confidential

MK-3102の28週間投与

非盲検期（28週間）に P/MK 群で発現した有害事象の要約を[表2.7.4: 49]に示す。

P/MK 群での有害事象発現率は59.4%（19/32例）であり、副作用発現率は6.3%（2/32例）であった。

重篤な有害事象の発現率は3.1%（1/32例）であり、重篤な副作用及び死亡例は報告されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

**表 2.7.4: 49　有害事象の要約**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤**
**（P015、P/MK 群、非盲検期）**

| | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|
| | n | (%) |
| Subjects in population | 32 | |
| with one or more adverse events | 19 | (59.4) |
| with no adverse event | 13 | (40.6) |
| with drug-related† adverse events | 2 | (6.3) |
| with serious adverse events | 1 | (3.1) |
| with serious drug-related adverse events | 0 | (0.0) |
| who died | 0 | (0.0) |
| discontinued‡ due to an adverse event | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a serious adverse event | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | 0 | (0.0) |

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.

非盲検期にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用を[表2.7.4:  50]に示す。いずれかの投与群で発現したすべての有害事象を[付録2.7.4: 11]に示す。

個々の有害事象のうち、P/MK 群で5%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎［21.9%（7/32例）］及び背部痛［9.4%（3/32例）］であった。いずれも軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。

P/MK 群で低血糖症の有害事象は報告されなかった。

P/MK 群で2例以上発現した副作用はなかった。



C Confidential

## 表 2.7.4: 50　有害事象及び副作用の発現率
## （いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## 基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤
## （安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）

| | Placebo/MK-3102 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 32 | | 32 | |
| with one or more adverse events | 19 | (59.4) | 2 | (6.3) |
| with no adverse events | 13 | (40.6) | 30 | (93.8) |
| 心臓障害 | 1 | (3.1) | 1 | (3.1) |
| 発作性頻脈 | 1 | (3.1) | 1 | (3.1) |
| 眼障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 胃腸障害 | 2 | (6.3) | 1 | (3.1) |
| 腹部不快感 | 1 | (3.1) | 1 | (3.1) |
| 便秘 | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 胸痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 肝胆道系障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 脂肪肝 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 11 | (34.4) | 0 | (0.0) |
| 細気管支炎 | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 結膜炎 | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 胃腸炎 | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 歯肉炎 | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 帯状疱疹 | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 7 | (21.9) | 0 | (0.0) |
| 口腔ヘルペス | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 歯周炎 | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 咽頭炎 | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 足部白癬 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 転位骨折 | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 臨床検査 | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 高比重リポ蛋白減少 | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 低血糖症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 | (9.4) | 0 | (0.0) |
| 関節痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 背部痛 | 3 | (9.4) | 0 | (0.0) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 神経系障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 精神障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 不眠症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 腎および尿路障害 | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 腎嚢胞 | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 | (3.1) | 1 | (3.1) |
| 不規則月経 | 1 | (3.1) | 1 | (3.1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 | (6.3) | 0 | (0.0) |
| 気道の炎症 | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 上気道の炎症 | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 乾癬 | 1 | (3.1) | 0 | (0.0) |

†Determined by the investigator to be related to the drug.
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015] 表12-93及び表12-99から引用



C Confidential

非盲検期（28週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象の発現時期別の解析を[表 2.7.4: 51]に示す。

長期投与期間中（28週間）に P/MK 群で発現した有害事象の種類及びその発現率は、MK/MK 群（プラセボ対照期又は非盲検期）で示された MK-3102の安全性プロファイルとおおむね一貫していた。

**表 2.7.4: 51　発現時期別の有害事象の発現率**
**（いずれかの投与群で発現率 2%以上）**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤**
**（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）**

| Subjects in population | Placebo/MK-3102 N = 32 | | |
|---|---|---|---|
| AE onset days | >24 and ≤36 N=32 | >36 and ≤52 N=32 | Total N=32 |
| with one or more adverse events | 10 (31.3) | 9 (28.1) | 19 (59.4) |
| 心臓障害 | 0 (0.0) | 1 (3.1) | 1 (3.1) |
| 発作性頻脈 | 0 (0.0) | 1 (3.1) | 1 (3.1) |
| 眼障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 胃腸障害 | 0 (0.0) | 2 (6.3) | 2 (6.3) |
| 腹部不快感 | 0 (0.0) | 1 (3.1) | 1 (3.1) |
| 便秘 | 0 (0.0) | 1 (3.1) | 1 (3.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 胸痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 肝胆道系障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 脂肪肝 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 6 (18.8) | 5 (15.6) | 11 (34.4) |
| 細気管支炎 | 0 (0.0) | 1 (3.1) | 1 (3.1) |
| 結膜炎 | 0 (0.0) | 1 (3.1) | 1 (3.1) |
| 胃腸炎 | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 1 (3.1) |
| 歯肉炎 | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 1 (3.1) |
| 帯状疱疹 | 0 (0.0) | 1 (3.1) | 1 (3.1) |
| 鼻咽頭炎 | 3 (9.4) | 4 (12.5) | 7 (21.9) |
| 口腔ヘルペス | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 1 (3.1) |
| 歯周炎 | 0 (0.0) | 1 (3.1) | 1 (3.1) |
| 咽頭炎 | 0 (0.0) | 1 (3.1) | 1 (3.1) |
| 足部白癬 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 (0.0) | 1 (3.1) | 1 (3.1) |
| 転位骨折 | 0 (0.0) | 1 (3.1) | 1 (3.1) |
| 臨床検査 | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 1 (3.1) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高比重リポ蛋白減少 | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 1 (3.1) |
| 代謝および栄養障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 低血糖症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |


C Confidential

**表 2.7.4: 51　発現時期別の有害事象の発現率**
**（いずれかの投与群で発現率 2%以上）**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤**
**（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）（続き）**

| Subjects in population | Placebo/MK-3102 N = 32 | | |
|---|---|---|---|
| AE onset days | >24 and ≤36 N=32 | >36 and ≤52 N=32 | Total N=32 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (6.3) | 1 (3.1) | 3 (9.4) |
| 関節痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 背部痛 | 2 (6.3) | 1 (3.1) | 3 (9.4) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 精神障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 不眠症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 腎および尿路障害 | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 1 (3.1) |
| 腎嚢胞 | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 1 (3.1) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 1 (3.1) |
| 不規則月経 | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 1 (3.1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (3.1) | 1 (3.1) | 2 (6.3) |
| 気道の炎症 | 0 (0.0) | 1 (3.1) | 1 (3.1) |
| 上気道の炎症 | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 1 (3.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 1 (3.1) |
| 乾癬 | 1 (3.1) | 0 (0.0) | 1 (3.1) |

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015] 表14-139から引用

3)　ビグアナイド系薬剤

<u>MK-3102の52週間投与</u>

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）に MK/MK 群で発現した有害事象の要約を[表2.7.4: 52]に示す。

MK/MK 群での有害事象発現率は80.3%（53/66例）であり、副作用発現率は3.0%（2/66例）であった。

重篤な有害事象の発現率は3.0%（2/66例）であり、重篤な副作用及び死亡例は報告されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は1.5%（1/66例）であった。



C Confidential

表 2.7.4: 52　有害事象の要約
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤
（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）

| | MK-3102/MK-3102 n | (%) |
|---|---|---|
| Subjects in population | 66 | |
| with one or more adverse events | 53 | (80.3) |
| with no adverse event | 13 | (19.7) |
| with drug-related† adverse events | 2 | (3.0) |
| with serious adverse events | 2 | (3.0) |
| with serious drug-related adverse events | 0 | (0.0) |
| who died | 0 | (0.0) |
| discontinued‡ due to an adverse event | 1 | (1.5) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a serious adverse event | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | 0 | (0.0) |

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用を[表2.7.4: 53]に示す。いずれかの投与群で発現したすべての有害事象を[付録2.7.4: 11]に示す。

個々の有害事象のうち、MK/MK 群で5%以上発現した有害事象は、胃腸炎［6.1%（4/66例）］、鼻咽頭炎［36.4%（24/66例）］、背部痛［6.1%（4/66例）］であった。いずれも軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。

MK/MK 群での低血糖症の有害事象発現率は低かった［4.5%（3/66例）］。1例が5件の低血糖症を発現し、他の2例が各1件の低血糖症を発現した。いずれも軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。なお、重度の低血糖症は報告されなかった[2.7.4.2.1.5.1.1.3 項]。

MK/MK 群で2例以上発現した副作用は、低血糖症［3.0%（2/66例）］であった。いずれも軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。



C Confidential

## 表 2.7.4: 53　有害事象及び副作用の発現率
## （いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## 基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤
## （安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）

| | MK-3102/MK-3102 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 66 | | 66 | |
| with one or more adverse events | 53 | (80.3) | 2 | (3.0) |
| with no adverse events | 13 | (19.7) | 64 | (97.0) |
| | | | | |
| 耳および迷路障害 | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) |
| 眼障害 | 8 | (12.1) | 0 | (0.0) |
| アレルギー性結膜炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 糖尿病網膜症 | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) |
| 網膜出血 | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) |
| 硝子体浮遊物 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 胃腸障害 | 10 | (15.2) | 0 | (0.0) |
| 大腸炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 便秘 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| 胃炎 | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) |
| 萎縮性胃炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| 肝胆道系障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 脂肪肝 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 35 | (53.0) | 0 | (0.0) |
| 気管支炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 胃腸炎 | 4 | (6.1) | 0 | (0.0) |
| 歯肉炎 | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) |
| ヘリコバクター感染 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 24 | (36.4) | 0 | (0.0) |
| 上気道感染 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 4 | (6.1) | 0 | (0.0) |
| 挫傷 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| 擦過傷 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| 足骨折 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 熱射病 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 半月板損傷 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 橈骨骨折 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 臨床検査 | 9 | (13.6) | 0 | (0.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 3 | (4.5) | 2 | (3.0) |
| 低血糖症 | 3 | (4.5) | 2 | (3.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 11 | (16.7) | 0 | (0.0) |
| 背部痛 | 4 | (6.1) | 0 | (0.0) |
| 筋骨格系胸痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 骨粗鬆症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 滑液嚢腫 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |



C Confidential

表 2.7.4: 53　有害事象及び副作用の発現率
（いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤
（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）（続き）

| | MK-3102/MK-3102 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) |
| 神経系障害 | 4 | (6.1) | 0 | (0.0) |
| 頭痛 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 腎および尿路障害 | 4 | (6.1) | 0 | (0.0) |
| 腎結石症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 腎嚢胞 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 5 | (7.6) | 0 | (0.0) |
| 咳嗽 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 上気道の炎症 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 5 | (7.6) | 0 | (0.0) |
| 湿疹 | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) |
| 血管障害 | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) |
| 高血圧 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |

†Determined by the investigator to be related to the drug.
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015] 表12-94及び表12-100から引用

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象の発現時期別の解析を[表2.7.4: 54]に示す。

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）に MK/MK 群で報告された個々の有害事象は、二重盲検期（合計24週間）に報告された有害事象と類似していた。遅発性の有害事象は認められず、「眼障害」SOC を除き、長期投与に伴う発現率の増加はなかった。

MK/MK 群の「眼障害」SOC の発現率は、投与36～52週時で他の時期よりもやや高かった［投与0～12週時1.5%（1/66例）、12～24週時1.5%（1/66例）、24～36週時3.1%（2/65例）、36～52週時6.3%（4/64例）］。「眼障害」SOC に分類される個々の事象では、網膜出血が投与36～52週時に認められた［投与0～12週時0.0%（0/66例）、12～24週時0.0%（0/66例）、24～36週時0.0%（0/65例）、36～52週時4.7%（3/64例）］。しかしながら、その他の基礎治療薬（P015）及び単剤療法（P006-13、P020）で同様の傾向は認められなかった。

また、非盲検期に MK/MK 群で長期投与に伴う MK-3102の安全性プロファイルの変化を示唆する新たな有害事象は認められなかった。



Confidential

## 表 2.7.4: 54　発現時期別の有害事象の発現率
## （いずれかの投与群で発現率 2%以上）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## 基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤
## （安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）

| Subjects in population | MK-3102/MK-3102 N = 66 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| AE onset days | ≤12 N=66 | >12 and ≤24 N=66 | >24 and ≤36 N=65 | >36 and ≤52 N=64 | Total N=66 |
| with one or more adverse events | 25 (37.9) | 10 (15.2) | 5 (7.7) | 13 (20.3) | 53 (80.3) |
| 耳および迷路障害 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (1.6) | 3 (4.5) |
| 眼障害 | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 2 (3.1) | 4 (6.3) | 8 (12.1) |
| アレルギー性結膜炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 糖尿病網膜症 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (1.6) | 3 (4.5) |
| 網膜出血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (4.7) | 3 (4.5) |
| 硝子体浮遊物 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 胃腸障害 | 2 (3.0) | 3 (4.5) | 3 (4.6) | 2 (3.1) | 10 (15.2) |
| 大腸炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 便秘 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| 胃炎 | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 3 (4.5) |
| 萎縮性胃炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 胃食道逆流性疾患 胃 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 1 (1.5) |
| 肝胆道系障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 脂肪肝 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 14 (21.2) | 7 (10.6) | 4 (6.2) | 10 (15.6) | 35 (53.0) |
| 気管支炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 胃腸炎 | 3 (4.5) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (6.1) |
| 歯肉炎 | 0 (0.0) | 2 (3.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 3 (4.5) |
| ヘリコバクター感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (1.6) | 2 (3.0) |
| 鼻咽頭炎 | 8 (12.1) | 3 (4.5) | 3 (4.6) | 10 (15.6) | 24 (36.4) |
| 上気道感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (1.5) | 2 (3.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 4 (6.1) |
| 挫傷 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| 擦過傷 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| 足骨折 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 2 (3.0) |
| 熱射病 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 半月板損傷 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 橈骨骨折 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 3 (4.6) | 4 (6.3) | 9 (13.6) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 1 (1.6) | 3 (4.5) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.1) | 1 (1.6) | 3 (4.5) |
| 代謝および栄養障害 | 2 (3.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (4.5) |
| 低血糖症 | 2 (3.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (4.5) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 (7.6) | 0 (0.0) | 4 (6.2) | 2 (3.1) | 11 (16.7) |
| 背部痛 | 3 (4.5) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 4 (6.1) |
| 筋骨格系胸痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 骨粗鬆症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 滑液嚢腫 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 2 (3.0) |
| 神経系障害 | 2 (3.0) | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 4 (6.1) |
| 頭痛 | 2 (3.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.0) |
| 腎および尿路障害 | 0 (0.0) | 2 (3.0) | 0 (0.0) | 2 (3.1) | 4 (6.1) |
| 腎結石症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 腎嚢胞 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 1 (1.5) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 2 (3.1) | 2 (3.1) | 5 (7.6) |
| 咳嗽 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (3.0) |
| 上気道の炎症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 1 (1.5) |



C Confidential

表 2.7.4: 54　発現時期別の有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤
（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）（続き）

| Subjects in population | MK-3102/MK-3102 N = 66 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| AE onset days | ≤12 N=66 | >12 and ≤24 N=66 | >24 and ≤36 N=65 | >36 and ≤52 N=64 | Total N=66 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 3 (4.7) | 5 (7.6) |
| 湿疹 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (1.6) | 3 (4.5) |
| 血管障害 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (1.6) | 3 (4.5) |
| 高血圧 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (3.0) |

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015] 表14-139から引用

MK-3102の28週間投与

非盲検期（28週間）に P/MK 群で発現した有害事象の要約を[表2.7.4: 55]に示す。

P/MK 群での有害事象発現率は66.7%（22/33例）であった。副作用は報告されなかった。

重篤な有害事象の発現率は3.0%（1/33例）であり、重篤な副作用及び死亡例は報告されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

表 2.7.4: 55　有害事象の要約
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤
（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）

| | Placebo/MK-3102 n | (%) |
|---|---|---|
| Subjects in population | 33 | |
| with one or more adverse events | 22 | (66.7) |
| with no adverse event | 11 | (33.3) |
| with drug-related† adverse events | 0 | (0.0) |
| with serious adverse events | 1 | (3.0) |
| with serious drug-related adverse events | 0 | (0.0) |
| who died | 0 | (0.0) |
| discontinued‡ due to an adverse event | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a serious adverse event | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | 0 | (0.0) |

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.


C Confidential

非盲検期（28週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用を[表2.7.4: 56]に示す。いずれかの投与群で発現したすべての有害事象を[付録2.7.4: 11]に示す。

個々の有害事象のうち、P/MK 群で5%以上発現した有害事象は、気管支炎［6.1%（2/33例）］、鼻咽頭炎［30.3%（10/33例）］、上気道感染［6.1%（2/33例）］、背部痛［6.1%（2/33例）］及び上気道の炎症［6.1%（2/33例）］であった。いずれも軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。

P/MK 群での低血糖症の有害事象は報告されなかった。

個々の有害事象のうち、2例以上発現した副作用はなかった。

**表 2.7.4: 56　有害事象及び副作用の発現率**
**（いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤**
**（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）**

| | Placebo/MK-3102 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 33 | | 33 | |
| with one or more adverse events | 22 | (66.7) | 0 | (0.0) |
| with no adverse events | 11 | (33.3) | 33 | (100.0) |
| | | | | |
| 耳および迷路障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 眼障害 | 2 | (6.1) | 0 | (0.0) |
| アレルギー性結膜炎 | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 糖尿病網膜症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 網膜出血 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 硝子体浮遊物 | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 胃腸障害 | 3 | (9.1) | 0 | (0.0) |
| 大腸炎 | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 便秘 | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 胃炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 萎縮性胃炎 | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 肝胆道系障害 | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 脂肪肝 | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 14 | (42.4) | 0 | (0.0) |
| 気管支炎 | 2 | (6.1) | 0 | (0.0) |
| 胃腸炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 歯肉炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| ヘリコバクター感染 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 10 | (30.3) | 0 | (0.0) |
| 上気道感染 | 2 | (6.1) | 0 | (0.0) |


C Confidential

表 2.7.4: 56　有害事象及び副作用の発現率
（いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤
（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）（続き）

| | Placebo/MK-3102 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 5 | (15.2) | 0 | (0.0) |
| 挫傷 | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 擦過傷 | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 足骨折 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 熱射病 | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 半月板損傷 | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 橈骨骨折 | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 臨床検査 | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 低血糖症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 | (12.1) | 0 | (0.0) |
| 背部痛 | 2 | (6.1) | 0 | (0.0) |
| 筋骨格系胸痛 | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 骨粗鬆症 | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 滑液嚢腫 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 神経系障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 頭痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 腎および尿路障害 | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 腎結石症 | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 腎嚢胞 | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 | (6.1) | 0 | (0.0) |
| 咳嗽 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 上気道の炎症 | 2 | (6.1) | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 湿疹 | 1 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 血管障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 高血圧 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

†Determined by the investigator to be related to the drug.
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015] 表12-94及び表12-100から引用

非盲検期（28週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象の発現時期別の解析を[表 2.7.4: 57]に示す。

長期投与期間中（28週間）に P/MK 群で発現した有害事象の種類及びその発現率は、MK/MK 群（プラセボ対照期又は非盲検期）で示された MK-3102の安全性プロファイルとおおむね一貫していた。



C Confidential

## 表 2.7.4: 57　発現時期別の有害事象の発現率
## （いずれかの投与群で発現率 2%以上）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## 基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤
## （安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）

| Subjects in population | Placebo/MK-3102 N = 33 | | |
|---|---|---|---|
| AE onset days | >24 and ≤36 N=33 | >36 and ≤52 N=33 | Total N=33 |
| with one or more adverse events | 11 (33.3) | 11 (33.3) | 22 (66.7) |
| 耳および迷路障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 眼障害 | 2 (6.1) | 0 (0.0) | 2 (6.1) |
| アレルギー性結膜炎 | 1 (3.0) | 0 (0.0) | 1 (3.0) |
| 糖尿病網膜症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 網膜出血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 硝子体浮遊物 | 1 (3.0) | 0 (0.0) | 1 (3.0) |
| 胃腸障害 | 3 (9.1) | 0 (0.0) | 3 (9.1) |
| 大腸炎 | 1 (3.0) | 0 (0.0) | 1 (3.0) |
| 便秘 | 1 (3.0) | 0 (0.0) | 1 (3.0) |
| 胃炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 萎縮性胃炎 | 1 (3.0) | 0 (0.0) | 1 (3.0) |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (3.0) | 0 (0.0) | 1 (3.0) |
| 肝胆道系障害 | 0 (0.0) | 1 (3.0) | 1 (3.0) |
| 脂肪肝 | 0 (0.0) | 1 (3.0) | 1 (3.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 4 (12.1) | 10 (30.3) | 14 (42.4) |
| 気管支炎 | 1 (3.0) | 1 (3.0) | 2 (6.1) |
| 胃腸炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 歯肉炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| ヘリコバクター感染 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 3 (9.1) | 7 (21.2) | 10 (30.3) |
| 上気道感染 | 0 (0.0) | 2 (6.1) | 2 (6.1) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2 (6.1) | 3 (9.1) | 5 (15.2) |
| 挫傷 | 0 (0.0) | 1 (3.0) | 1 (3.0) |
| 擦過傷 | 0 (0.0) | 1 (3.0) | 1 (3.0) |
| 足骨折 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 熱射病 | 1 (3.0) | 0 (0.0) | 1 (3.0) |
| 半月板損傷 | 1 (3.0) | 0 (0.0) | 1 (3.0) |
| 橈骨骨折 | 0 (0.0) | 1 (3.0) | 1 (3.0) |
| 臨床検査 | 0 (0.0) | 1 (3.0) | 1 (3.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 (0.0) | 1 (3.0) | 1 (3.0) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 低血糖症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (3.0) | 3 (9.1) | 4 (12.1) |
| 背部痛 | 1 (3.0) | 1 (3.0) | 2 (6.1) |
| 筋骨格系胸痛 | 0 (0.0) | 1 (3.0) | 1 (3.0) |
| 骨粗鬆症 | 0 (0.0) | 1 (3.0) | 1 (3.0) |
| 滑液嚢腫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 頭痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 腎および尿路障害 | 0 (0.0) | 1 (3.0) | 1 (3.0) |
| 腎結石症 | 0 (0.0) | 1 (3.0) | 1 (3.0) |
| 腎嚢胞 | 0 (0.0) | 1 (3.0) | 1 (3.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (3.0) | 1 (3.0) | 2 (6.1) |
| 咳嗽 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 上気道の炎症 | 1 (3.0) | 1 (3.0) | 2 (6.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (3.0) | 0 (0.0) | 1 (3.0) |
| 湿疹 | 1 (3.0) | 0 (0.0) | 1 (3.0) |
| 血管障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高血圧 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015] 表14-139から引用



C Confidential

4)　チアゾリジン系薬剤

MK-3102の52週間投与

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）に MK/MK 群で発現した有害事象の要約を[表2.7.4: 58]に示す。

MK/MK 群での有害事象発現率は84.6%（55/65例）であり、副作用発現率は6.2%（4/65例）であった。

重篤な有害事象の発現率は6.2%（4/65例）であり、重篤な副作用及び死亡例は報告されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は6.2%（4/65例）であった。

**表 2.7.4: 58　有害事象の要約**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤**
**（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）**

| | MK-3102/MK-3102 | |
|---|---|---|
| | n | (%) |
| Subjects in population | 65 | |
| with one or more adverse events | 55 | (84.6) |
| with no adverse event | 10 | (15.4) |
| with drug-related† adverse events | 4 | (6.2) |
| with serious adverse events | 4 | (6.2) |
| with serious drug-related adverse events | 0 | (0.0) |
| who died | 0 | (0.0) |
| discontinued‡ due to an adverse event | 4 | (6.2) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 1 | (1.5) |
| discontinued due to a serious adverse event | 1 | (1.5) |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | 0 | (0.0) |

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用を[表2.7.4: 59]に示す。いずれかの投与群で発現したすべての有害事象を[付録2.7.4: 11]に示す。

個々の有害事象のうち、MK/MK 群で5%以上発現した有害事象は、インフルエンザ［6.2%（4/65例）］、鼻咽頭炎［29.2%（19/65例）］、背部痛［7.7%（5/65例）］及び頭痛［6.2%（4/65例）］であった。いずれも軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。

MK/MK 群での低血糖症の有害事象発現率は低かった［3.1%（2/65例）］。いずれの被験者も各1件の低血糖症を発現した。いずれも軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。なお、重度の低血糖症は報告されなかった[2.7.4.2.1.5.1.1.3 項]。

MK/MK 群で2例以上発現した副作用は、低血糖症［3.1%（2/65例）］であった。いずれも軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。



C Confidential

## 表 2.7.4: 59　有害事象及び副作用の発現率
## （いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## 基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤
## （安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）

| | MK-3102/MK-3102 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 65 | | 65 | |
| with one or more adverse events | 55 | (84.6) | 4 | (6.2) |
| with no adverse events | 10 | (15.4) | 61 | (93.8) |
| | | | | |
| 耳および迷路障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 耳出血 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 眼障害 | 4 | (6.2) | 0 | (0.0) |
| 白内障 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 胃腸障害 | 9 | (13.8) | 1 | (1.5) |
| 齲歯 | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| 嘔吐 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 | (6.2) | 0 | (0.0) |
| 局所腫脹 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 末梢性浮腫 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 30 | (46.2) | 0 | (0.0) |
| 気管支炎 | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 膀胱炎 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| ヘリコバクター感染 | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| インフルエンザ | 4 | (6.2) | 0 | (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 19 | (29.2) | 0 | (0.0) |
| 食道カンジダ症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 副鼻腔炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 足部白癬 | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 7 | (10.8) | 0 | (0.0) |
| 手骨折 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 爪損傷 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 外傷後頚部症候群 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 臨床検査 | 5 | (7.7) | 1 | (1.5) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 3 | (4.6) | 0 | (0.0) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 血中尿酸増加 | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 6 | (9.2) | 2 | (3.1) |
| 高脂血症 | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 低血糖症 | 2 | (3.1) | 2 | (3.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 13 | (20.0) | 0 | (0.0) |
| 関節痛 | 3 | (4.6) | 0 | (0.0) |
| 背部痛 | 5 | (7.7) | 0 | (0.0) |
| 椎間板障害 | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 筋骨格痛 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |



C Confidential

表 2.7.4: 59　有害事象及び副作用の発現率
（いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤
（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）（続き）

| | MK-3102/MK-3102 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む) | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| 　結腸癌 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 神経系障害 | 6 | (9.2) | 0 | (0.0) |
| 　頭痛 | 4 | (6.2) | 0 | (0.0) |
| 精神障害 | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 腎および尿路障害 | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 | (4.6) | 0 | (0.0) |
| 　喘息 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| 　過換気 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 　鼻中隔弯曲 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 　肥厚性鼻炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 　上気道の炎症 | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 10 | (15.4) | 1 | (1.5) |
| 　接触性皮膚炎 | 3 | (4.6) | 0 | (0.0) |
| 　湿疹 | 3 | (4.6) | 0 | (0.0) |
| 　過角化 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 　そう痒症 | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| 　発疹 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

†Determined by the investigator to be related to the drug.
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015] 表12-95及び表12-101から引用

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象の発現時期別の解析を[表2.7.4: 60]に示す。

MK/MK 群の長期投与（52週間）では、基礎治療薬に追加投与した MK-3102の安全性プロファイルに臨床的に意味のある変化は認められなかった。個々の事象でも、二重盲検期（24週間）に発現した事象が非盲検期（28週間）に顕著に増加することはなかった。また、非盲検期に MK/MK 群で長期投与に伴う MK-3102の安全性プロファイルの変化を示唆する新たな有害事象は認められなかった。



C Confidential

## 表 2.7.4: 60　発現時期別の有害事象の発現率
## （いずれかの投与群で発現率 2%以上）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## 基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤
## （安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）

| Subjects in population | MK-3102/MK-3102 N = 65 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| AE onset days | ≤12 N=65 | >12 and ≤24 N=64 | >24 and ≤36 N=63 | >36 and ≤52 N=60 | Total N=65 |
| with one or more adverse events | 21 (32.3) | 16 (25.0) | 10 (15.9) | 8 (13.3) | 55 (84.6) |
| 耳および迷路障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 耳出血 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 眼障害 | 0 (0.0) | 2 (3.1) | 2 (3.2) | 0 (0.0) | 4 (6.2) |
| 白内障 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 胃腸障害 | 4 (6.2) | 3 (4.7) | 1 (1.6) | 1 (1.7) | 9 (13.8) |
| 齲歯 | 1 (1.5) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.1) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| 嘔吐 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (3.1) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 4 (6.2) |
| 局所腫脹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 末梢性浮腫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 1 (1.5) |
| 感染症および寄生虫症 | 9 (13.8) | 10 (15.6) | 4 (6.3) | 7 (11.7) | 30 (46.2) |
| 気管支炎 | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 2 (3.1) |
| 膀胱炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 1 (1.5) |
| ヘリコバクター感染 | 0 (0.0) | 2 (3.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.1) |
| インフルエンザ | 2 (3.1) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 4 (6.2) |
| 鼻咽頭炎 | 6 (9.2) | 5 (7.8) | 1 (1.6) | 7 (11.7) | 19 (29.2) |
| 食道カンジダ症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 副鼻腔炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 足部白癬 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.2) | 0 (0.0) | 2 (3.1) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 4 (6.3) | 2 (3.3) | 7 (10.8) |
| 手骨折 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 爪損傷 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 外傷後頚部症候群 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 4 (6.3) | 0 (0.0) | 5 (7.7) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.2) | 1 (1.7) | 3 (4.6) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血中尿酸増加 | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 2 (3.1) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (1.5) | 1 (1.6) | 3 (4.8) | 1 (1.7) | 6 (9.2) |
| 高脂血症 | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 2 (3.1) |
| 低血糖症 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 2 (3.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 (7.7) | 3 (4.7) | 2 (3.2) | 3 (5.0) | 13 (20.0) |
| 関節痛 | 1 (1.5) | 2 (3.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (4.6) |
| 背部痛 | 0 (0.0) | 2 (3.1) | 2 (3.2) | 1 (1.7) | 5 (7.7) |
| 椎間板障害 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 2 (3.1) |
| 筋骨格痛 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| 結腸癌 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 2 (3.1) | 0 (0.0) | 4 (6.3) | 0 (0.0) | 6 (9.2) |
| 頭痛 | 2 (3.1) | 0 (0.0) | 2 (3.2) | 0 (0.0) | 4 (6.2) |
| 精神障害 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 2 (3.1) |
| 腎および尿路障害 | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 2 (3.1) |



C Confidential

表 2.7.4: 60　発現時期別の有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤
（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）（続き）

| Subjects in population | MK-3102/MK-3102 N = 65 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| AE onset days | ≤12 N=65 | >12 and ≤24 N=64 | >24 and ≤36 N=63 | >36 and ≤52 N=60 | Total N=65 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 1 (1.6) | 1 (1.7) | 3 (4.6) |
| 喘息 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| 過換気 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 鼻中隔弯曲 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 肥厚性鼻炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 上気道の炎症 | 0 (0.0) | 1 (1.6) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | 2 (3.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (3.1) | 4 (6.3) | 3 (4.8) | 1 (1.7) | 10 (15.4) |
| 接触性皮膚炎 | 0 (0.0) | 3 (4.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (4.6) |
| 湿疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (4.8) | 0 (0.0) | 3 (4.6) |
| 過角化 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| そう痒症 | 2 (3.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.1) |
| 発疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015] 表14-139から引用

MK-3102の28週間投与

非盲検期（28週間）に P/MK 群で発現した有害事象の要約を[表2.7.4: 61]に示す。

P/MK 群での有害事象発現率は58.8%（20/34例）であり、副作用は報告されなかった。

重篤な有害事象発現率は5.9%（2/34例）であり、重篤な副作用及び死亡例は報告されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は2.9%（1/34例）であった。

表 2.7.4: 61　有害事象の要約
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤
（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）

| | Placebo/MK-3102 n | (%) |
|---|---|---|
| Subjects in population | 34 | |
| with one or more adverse events | 20 | (58.8) |
| with no adverse event | 14 | (41.2) |
| with drug-related† adverse events | 0 | (0.0) |
| with serious adverse events | 2 | (5.9) |
| with serious drug-related adverse events | 0 | (0.0) |
| who died | 0 | (0.0) |
| discontinued‡ due to an adverse event | 1 | (2.9) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a serious adverse event | 1 | (2.9) |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | 0 | (0.0) |

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.



C Confidential

非盲検期（28週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用を[表2.7.4: 62]に示す。いずれかの投与群で発現したすべての有害事象を[付録2.7.4: 11]に示す。

個々の有害事象のうち、P/MK 群で5%以上発現した有害事象は、齲歯［5.9%（2/34例）］、気管支炎［8.8%（3/34例）］、鼻咽頭炎［14.7%（5/34例）］及び発疹［8.8%（3/34例）］であった。いずれも軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。

P/MK 群で低血糖症の有害事象は報告されなかった。

P/MK 群で2例以上発現した副作用はなかった。

**表 2.7.4: 62　有害事象及び副作用の発現率**
**（いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤**
**（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）**

| | Placebo/MK-3102 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 34 | | 34 | |
| with one or more adverse events | 20 | (58.8) | 0 | (0.0) |
| with no adverse events | 14 | (41.2) | 34 | (100.0) |
| | | | | |
| 耳および迷路障害 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 耳出血 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 眼障害 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 白内障 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 胃腸障害 | 4 | (11.8) | 0 | (0.0) |
| 齲歯 | 2 | (5.9) | 0 | (0.0) |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 嘔吐 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 | (5.9) | 0 | (0.0) |
| 局所腫脹 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 末梢性浮腫 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 10 | (29.4) | 0 | (0.0) |
| 気管支炎 | 3 | (8.8) | 0 | (0.0) |
| 膀胱炎 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| ヘリコバクター感染 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| インフルエンザ | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 5 | (14.7) | 0 | (0.0) |
| 食道カンジダ症 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 副鼻腔炎 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 足部白癬 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2 | (5.9) | 0 | (0.0) |
| 手骨折 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 爪損傷 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 外傷後頚部症候群 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |


C Confidential

表 2.7.4: 62　有害事象及び副作用の発現率
（いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤
（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）（続き）

| | Placebo/MK-3102 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) |
| 臨床検査 | 3 | (8.8) | 0 | (0.0) |
| 血中ビリルビン増加 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 血中尿酸増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 高脂血症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 低血糖症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 関節痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 背部痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 椎間板障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 筋骨格痛 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 結腸癌 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 神経系障害 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 頭痛 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 精神障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 腎および尿路障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 | (8.8) | 0 | (0.0) |
| 喘息 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 過換気 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 鼻中隔弯曲 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 肥厚性鼻炎 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 上気道の炎症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 5 | (14.7) | 0 | (0.0) |
| 接触性皮膚炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 湿疹 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| 過角化 | 1 | (2.9) | 0 | (0.0) |
| そう痒症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 発疹 | 3 | (8.8) | 0 | (0.0) |

†Determined by the investigator to be related to the drug.
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015] 表12-95及び表12-101から引用

非盲検期（28週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象の発現時期別の解析を[表 2.7.4: 63]に示す。

長期投与期間中（28週間）に P/MK 群で発現した有害事象の種類及びその発現率は、MK/MK 群（プラセボ対照期又は非盲検期）で示された MK-3102の安全性プロファイルとおおむね一貫していた。



C Confidential

## 表 2.7.4: 63　発現時期別の有害事象の発現率
## （いずれかの投与群で発現率 2%以上）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## 基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤
## （安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）

| Subjects in population | Placebo/MK-3102 N = 34 | | |
|---|---|---|---|
| AE onset days | >24 and ≤36 N=34 | >36 and ≤52 N=34 | Total N=34 |
| with one or more adverse events | 11 (32.4) | 9 (26.5) | 20 (58.8) |
| 耳および迷路障害 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 耳出血 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 眼障害 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 白内障 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 胃腸障害 | 3 (8.8) | 1 (2.9) | 4 (11.8) |
| 齲歯 | 2 (5.9) | 0 (0.0) | 2 (5.9) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 (0.0) | 1 (2.9) | 1 (2.9) |
| 嘔吐 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 (0.0) | 2 (5.9) | 2 (5.9) |
| 局所腫脹 | 0 (0.0) | 1 (2.9) | 1 (2.9) |
| 末梢性浮腫 | 0 (0.0) | 1 (2.9) | 1 (2.9) |
| 感染症および寄生虫症 | 5 (14.7) | 5 (14.7) | 10 (29.4) |
| 気管支炎 | 1 (2.9) | 2 (5.9) | 3 (8.8) |
| 膀胱炎 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| ヘリコバクター感染 | 0 (0.0) | 1 (2.9) | 1 (2.9) |
| インフルエンザ | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 3 (8.8) | 2 (5.9) | 5 (14.7) |
| 食道カンジダ症 | 0 (0.0) | 1 (2.9) | 1 (2.9) |
| 副鼻腔炎 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 足部白癬 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 (0.0) | 2 (5.9) | 2 (5.9) |
| 手骨折 | 0 (0.0) | 1 (2.9) | 1 (2.9) |
| 爪損傷 | 0 (0.0) | 1 (2.9) | 1 (2.9) |
| 外傷後頚部症候群 | 0 (0.0) | 1 (2.9) | 1 (2.9) |
| 臨床検査 | 2 (5.9) | 1 (2.9) | 3 (8.8) |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 (0.0) | 1 (2.9) | 1 (2.9) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 血中尿酸増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高脂血症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 低血糖症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 関節痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 背部痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 椎間板障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 筋骨格痛 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 結腸癌 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 神経系障害 | 0 (0.0) | 1 (2.9) | 1 (2.9) |
| 頭痛 | 0 (0.0) | 1 (2.9) | 1 (2.9) |
| 精神障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 腎および尿路障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |



C Confidential

表 2.7.4: 63　発現時期別の有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤
（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）（続き）

| Subjects in population | Placebo/MK-3102 N = 34 | | |
|---|---|---|---|
| AE onset days | >24 and ≤36 N=34 | >36 and ≤52 N=34 | Total N=34 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (2.9) | 2 (5.9) | 3 (8.8) |
| 喘息 | 0 (0.0) | 1 (2.9) | 1 (2.9) |
| 過換気 | 0 (0.0) | 1 (2.9) | 1 (2.9) |
| 鼻中隔弯曲 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 肥厚性鼻炎 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 上気道の炎症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (5.9) | 3 (8.8) | 5 (14.7) |
| 接触性皮膚炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 湿疹 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 1 (2.9) |
| 過角化 | 0 (0.0) | 1 (2.9) | 1 (2.9) |
| そう痒症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 発疹 | 1 (2.9) | 2 (5.9) | 3 (8.8) |

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015]  表14-139から引用

5)　α-グルコシダーゼ阻害剤

MK-3102の52週間投与

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）に MK/MK 群で発現した有害事象の要約を[表2.7.4: 64]に示す。

MK/MK 群での有害事象発現率は68.7%（46/67例）であり、副作用は報告されなかった。

重篤な有害事象の発現率は1.5%（1/67例）であり、重篤な副作用及び死亡例は報告されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。



Confidential

表 2.7.4: 64　有害事象の要約
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤
（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）

| | MK-3102/MK-3102 n | (%) |
|---|---|---|
| Subjects in population | 67 | |
| with one or more adverse events | 46 | (68.7) |
| with no adverse event | 21 | (31.3) |
| with drug-related† adverse events | 0 | (0.0) |
| with serious adverse events | 1 | (1.5) |
| with serious drug-related adverse events | 0 | (0.0) |
| who died | 0 | (0.0) |
| discontinued‡ due to an adverse event | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a serious adverse event | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | 0 | (0.0) |

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用を[表2.7.4: 65]に示す。いずれかの投与群で発現したすべての有害事象を[付録2.7.4: 11]に示す。

個々の有害事象のうち、MK/MK 群で5%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎［28.4%（19/67例）］及び背部痛［6.0%（4/67例）］であった。いずれも軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。

低血糖症の有害事象は報告されなかった。

個々の有害事象のうち、MK/MK 群で2例以上発現した副作用はなかった。



C Confidential

表 2.7.4: 65　有害事象及び副作用の発現率
（いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤
（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）

| | MK-3102/MK-3102 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 67 | | 67 | |
| with one or more adverse events | 46 | (68.7) | 0 | (0.0) |
| with no adverse events | 21 | (31.3) | 67 | (100.0) |
| | | | | |
| 心臓障害 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 眼障害 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 糖尿病網膜症 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| 胃腸障害 | 13 | (19.4) | 0 | (0.0) |
| 腹痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 口唇炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 便秘 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 下痢 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 胃炎 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 大腸ポリープ | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 26 | (38.8) | 0 | (0.0) |
| 気管支炎 | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) |
| 結膜炎 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 19 | (28.4) | 0 | (0.0) |
| 歯周炎 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 7 | (10.4) | 0 | (0.0) |
| 靭帯捻挫 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 四肢損傷 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 臨床検査 | 6 | (9.0) | 0 | (0.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 血中尿酸増加 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 12 | (17.9) | 0 | (0.0) |
| 関節痛 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |



C Confidential

表 2.7.4: 65　有害事象及び副作用の発現率
（いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤
（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）（続き）

| | MK-3102/MK-3102 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 12 | (17.9) | 0 | (0.0) |
| 背部痛 | 4 | (6.0) | 0 | (0.0) |
| 変形性脊椎症 | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| 神経系障害 | 4 | (6.0) | 0 | (0.0) |
| 頭痛 | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) |
| 腎および尿路障害 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| 腎結石症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 腺筋症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 5 | (7.5) | 0 | (0.0) |
| アレルギー性鼻炎 | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| 上気道の炎症 | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 9 | (13.4) | 0 | (0.0) |
| 皮膚炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 接触性皮膚炎 | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) |
| 湿疹 | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) |
| 蕁麻疹 | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) |
| 血管障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 高血圧 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

†Determined by the investigator to be related to the drug.
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015] 表12-96及び表12-102から引用

MK/MK 群での二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象の発現時期別の解析を[表2.7.4: 66]に示す。

MK/MK 群の長期投与（52週間）では、基礎治療薬に追加投与した MK-3102の安全性プロファイルに臨床的に意味のある変化は認められなかった。個々の事象でも、二重盲検期（24週間）に発現した事象が非盲検期（28週間）に顕著に増加することはなかった。また、非盲検期に MK/MK 群で長期投与に伴う MK-3102の安全性プロファイルの変化を示唆する新たな有害事象は認められなかった。



C Confidential

## 表 2.7.4: 66　発現時期別の有害事象の発現率
## （いずれかの投与群で発現率 2%以上）
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## 基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤
## （安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）

| Subjects in population | MK-3102/MK-3102 N = 67 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| AE onset days | ≤12 N=67 | >12 and ≤24 N=67 | >24 and ≤36 N=67 | >36 and ≤52 N=67 | Total N=67 |
| with one or more adverse events | 22 (32.8) | 12 (17.9) | 6 (9.0) | 6 (9.0) | 46 (68.7) |
| 心臓障害 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (3.0) |
| 眼障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.0) | 2 (3.0) |
| 糖尿病網膜症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (1.5) |
| 胃腸障害 | 8 (11.9) | 2 (3.0) | 2 (3.0) | 1 (1.5) | 13 (19.4) |
| 腹痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 口唇炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 便秘 | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.0) |
| 下痢 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 2 (3.0) |
| 胃炎 | 2 (3.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.0) |
| 大腸ポリープ | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (3.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 13 (19.4) | 7 (10.4) | 0 (0.0) | 6 (9.0) | 26 (38.8) |
| 気管支炎 | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 3 (4.5) |
| 結膜炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (1.5) |
| 鼻咽頭炎 | 10 (14.9) | 3 (4.5) | 2 (3.0) | 4 (6.0) | 19 (28.4) |
| 歯周炎 | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (1.5) | 4 (6.0) | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 7 (10.4) |
| 靭帯捻挫 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 2 (3.0) |
| 四肢損傷 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (3.0) |
| 臨床検査 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 3 (4.5) | 2 (3.0) | 6 (9.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (3.0) | 2 (3.0) |
| 血中尿酸増加 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (3.0) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 2 (3.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (4.5) | 1 (1.5) | 4 (6.0) | 4 (6.0) | 12 (17.9) |
| 関節痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (1.5) |
| 背部痛 | 2 (3.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 4 (6.0) |
| 変形性脊椎症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 2 (3.0) |
| 神経系障害 | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (3.0) | 4 (6.0) |
| 頭痛 | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 3 (4.5) |
| 腎および尿路障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| 腎結石症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 腺筋症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (3.0) | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 5 (7.5) |
| アレルギー性鼻炎 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (1.5) |
| 上気道の炎症 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 3 (4.5) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (1.5) | 3 (4.5) | 1 (1.5) | 4 (6.0) | 9 (13.4) |
| 皮膚炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 接触性皮膚炎 | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 1 (1.5) | 3 (4.5) |
| 湿疹 | 0 (0.0) | 1 (1.5) | 0 (0.0) | 2 (3.0) | 3 (4.5) |
| 蕁麻疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (4.5) | 3 (4.5) |
| 血管障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 高血圧 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015] 表14-139から引用



C Confidential

MK-3102の28週間投与

非盲検期（28週間）に P/MK 群で発現した有害事象の要約を[表2.7.4: 67]に示す。

P/MK 群での有害事象発現率は53.3%（16/30例）であり、副作用発現率は3.3%（1/30例）であった。

重篤な有害事象及び死亡例は報告されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

表 2.7.4: 67　有害事象の要約
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤
（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）

| | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|
| | n | (%) |
| Subjects in population | 30 | |
| with one or more adverse events | 16 | (53.3) |
| with no adverse event | 14 | (46.7) |
| with drug-related† adverse events | 1 | (3.3) |
| with serious adverse events | 0 | (0.0) |
| with serious drug-related adverse events | 0 | (0.0) |
| who died | 0 | (0.0) |
| discontinued‡ due to an adverse event | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a drug-related adverse event | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a serious adverse event | 0 | (0.0) |
| discontinued due to a serious drug-related adverse event | 0 | (0.0) |

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.

非盲検期（28週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象及びその副作用を[表2.7.4: 68]に示す。いずれかの投与群で発現したすべての有害事象を[付録2.7.4: 11]に示す。

個々の有害事象のうち、P/MK 群で5%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎［10.0%（3/30例）］及び背部痛［10.0%（3/30例）］であった。いずれも軽度で、治験薬の投与中止に至らなかった。

低血糖症の有害事象は報告されなかった。

P/MK 群で2例以上発現した副作用はなかった。



C Confidential

## 表 2.7.4: 68　有害事象及び副作用の発現率
## （いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象及びその副作用）
## 基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## （安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）

| | Placebo/MK-3102 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Overall | | Drug Related† | |
| | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 30 | | 30 | |
| with one or more adverse events | 16 | (53.3) | 1 | (3.3) |
| with no adverse events | 14 | (46.7) | 29 | (96.7) |
| 心臓障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 眼障害 | 1 | (3.3) | 0 | (0.0) |
| 糖尿病網膜症 | 1 | (3.3) | 0 | (0.0) |
| 胃腸障害 | 4 | (13.3) | 0 | (0.0) |
| 腹痛 | 1 | (3.3) | 0 | (0.0) |
| 口唇炎 | 1 | (3.3) | 0 | (0.0) |
| 便秘 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 下痢 | 1 | (3.3) | 0 | (0.0) |
| 胃炎 | 1 | (3.3) | 0 | (0.0) |
| 大腸ポリープ | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 4 | (13.3) | 0 | (0.0) |
| 気管支炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 結膜炎 | 1 | (3.3) | 0 | (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 3 | (10.0) | 0 | (0.0) |
| 歯周炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 靭帯捻挫 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 四肢損傷 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 臨床検査 | 1 | (3.3) | 0 | (0.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 血中尿酸増加 | 1 | (3.3) | 0 | (0.0) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 | (13.3) | 0 | (0.0) |
| 関節痛 | 1 | (3.3) | 0 | (0.0) |
| 背部痛 | 3 | (10.0) | 0 | (0.0) |
| 変形性脊椎症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 神経系障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 頭痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 腎および尿路障害 | 1 | (3.3) | 0 | (0.0) |
| 腎結石症 | 1 | (3.3) | 0 | (0.0) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 | (3.3) | 0 | (0.0) |
| 腺筋症 | 1 | (3.3) | 0 | (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 | (6.7) | 0 | (0.0) |
| アレルギー性鼻炎 | 1 | (3.3) | 0 | (0.0) |
| 上気道の炎症 | 1 | (3.3) | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 | (10.0) | 1 | (3.3) |
| 皮膚炎 | 1 | (3.3) | 0 | (0.0) |
| 接触性皮膚炎 | 1 | (3.3) | 0 | (0.0) |
| 湿疹 | 1 | (3.3) | 1 | (3.3) |
| 蕁麻疹 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 血管障害 | 1 | (3.3) | 0 | (0.0) |
| 高血圧 | 1 | (3.3) | 0 | (0.0) |

†Determined by the investigator to be related to the drug.
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015] 表12-96及び表12-102から引用



C Confidential

非盲検期（28週間）にいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象の発現時期別の解析を[表 2.7.4: 69]に示す。

長期投与期間中（28週間）に P/MK 群で発現した有害事象の種類及びその発現率は、MK/MK 群（プラセボ対照期又は非盲検期）で示された MK-3102の安全性プロファイルとおおむね一貫していた。

**表 2.7.4: 69　発現時期別の有害事象の発現率**
**（いずれかの投与群で発現率 2%以上）**
**基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）**

| Subjects in population | Placebo/MK-3102 N = 30 | | |
|---|---|---|---|
| AE onset days | >24 and ≤36 N=30 | >36 and ≤52 N=30 | Total N=30 |
| with one or more adverse events | 8 (26.7) | 8 (26.7) | 16 (53.3) |
| 心臓障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 眼障害 | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 1 (3.3) |
| 糖尿病網膜症 | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 1 (3.3) |
| 胃腸障害 | 3 (10.0) | 1 (3.3) | 4 (13.3) |
| 腹痛 | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 口唇炎 | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 便秘 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 下痢 | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 胃炎 | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 1 (3.3) |
| 大腸ポリープ | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (6.7) | 2 (6.7) | 4 (13.3) |
| 気管支炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 結膜炎 | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 1 (3.3) |
| 鼻咽頭炎 | 2 (6.7) | 1 (3.3) | 3 (10.0) |
| 歯周炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 靭帯捻挫 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 四肢損傷 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 臨床検査 | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 1 (3.3) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血中尿酸増加 | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 1 (3.3) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 (0.0) | 4 (13.3) | 4 (13.3) |
| 関節痛 | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 1 (3.3) |
| 背部痛 | 0 (0.0) | 3 (10.0) | 3 (10.0) |
| 変形性脊椎症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 神経系障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 頭痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 腎および尿路障害 | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 1 (3.3) |
| 腎結石症 | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 1 (3.3) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 1 (3.3) |
| 腺筋症 | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 1 (3.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (3.3) | 1 (3.3) | 2 (6.7) |
| アレルギー性鼻炎 | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 1 (3.3) |
| 上気道の炎症 | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |


C Confidential

表 2.7.4: 69　発現時期別の有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）
基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）（続き）

| Subjects in population | Placebo/MK-3102 N = 30 | | |
|---|---|---|---|
| AE onset days | >24 and ≤36 N=30 | >36 and ≤52 N=30 | Total N=30 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (6.7) | 1 (3.3) | 3 (10.0) |
| 皮膚炎 | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 接触性皮膚炎 | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 1 (3.3) |
| 湿疹 | 1 (3.3) | 0 (0.0) | 1 (3.3) |
| 蕁麻疹 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 血管障害 | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 1 (3.3) |
| 高血圧 | 0 (0.0) | 1 (3.3) | 1 (3.3) |

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015]　表14-139から引用

### 2.7.4.2.1.1.2.3　長期投与時の日本人併合解析対象集団（P006-00、P006-13、P020、P015）

長期投与時の日本人併合解析対象集団は、P006-00、P006-13、P020及び P015試験で MK-3102 25 mg を投与された日本人被験者で構成された。

長期投与時の日本人併合解析対象集団で発現したすべての有害事象及び副作用（レスキュー治療開始後のデータを除く）を[付録2.7.4: 12]及び[付録2.7.4: 13]に示す。長期投与時の日本人併合解析対象集団の有害事象の要約（レスキュー治療開始後のデータを含む）を[付録2.7.4: 14]に示す。

有害事象発現率（レスキュー治療開始後のデータを除く）は66.9%（725/1,084例）であり、副作用発現率（レスキュー治療開始後のデータを除く）は6.7%（73/1,084例）であった。重篤な有害事象の発現率（レスキュー治療開始後のデータを含む）は3.4%（37/1,084例）であり、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（レスキュー治療開始後のデータを含む）は2.4%（26/1,084例）であった。

個々の有害事象のうち、5%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎［24.9%（270/1,084例）］のみであった。プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団では、鼻咽頭炎の発現率はプラセボ群（23.7%）と比較して MK-3102群（14.9%）で低かった。長期投与時の日本人併合解析対象集団の投与期間を考慮すると、鼻咽頭炎の発現率に長期投与に伴う発現率の顕著な増加は認められなかった。同様に、他の有害事象も長期投与に伴う発現率の顕著な増加は認められなかった。

3例以上で発現した副作用は、低血糖症［1.5%（16/1,084例）］、便秘［0.7%（8/1,084例）］、下痢、ALT 増加、血中ブドウ糖増加、湿疹［以上、0.5%（5/1,084例）］、グリコヘモグロビン増加［0.3%（3/1,084例）］であった。3例以上で発現した副作用は、重度と判定された下痢1件（P006、AN[redacted]）を除き、いずれも軽度と判定された。また、治験薬の投与中止に至った1例（P020、AN[redacted]）で発現した血中ブドウ糖増加及びグリコヘモグロビン増加各1件を除き、いずれも治験薬の投与中止に至らなかった。3例以上で発現した副作用の種類は、プラセボ対照期の日本人併合解析対象集


C Confidential

団の結果とおおむね一致していた。長期投与時の日本人併合解析対象集団で新たに特定された、血中ブドウ糖増加及びグリコヘモグロビン増加の副作用の発現率は低かった（0.3～0.5%）ことから、プラセボ対照期と長期投与時の併合解析対象集団で臨床的に意味のある違いはないと考えられた。

#### 2.7.4.2.1.2　死亡

##### 2.7.4.2.1.2.1　単剤療法（P006-00、P006-13、P020）

###### 2.7.4.2.1.2.1.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）及びその延長試験（P006-13）

基礎試験（12週間）では、死亡は報告されなかった。延長試験（66週間）で報告された死亡に至った有害事象を[表2.7.4: 70]に示す。死亡例のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.4: AE_death]に示す。

延長試験では、プラセボ／メトホルミン群の1.3%（1/80例）で1件（深部静脈血栓症）、MK-3102併合群の1.0%（4/405例）で6件（急性冠動脈症候群、心原性ショック、処置合併症、脳梗塞、脳室内出血、急性心不全）の死亡に至った有害事象が報告された。急性心不全を発現したMK-3102併合群の1例（AN[redacted]）は日本人被験者であった。治験責任医師等により、いずれの有害事象も治験薬との因果関係はなしと判定された。MK-3102併合群で死亡に至った有害事象の経緯を以下に示す。

AN[redacted]は、良性前立腺肥大症、痔核及び左室肥大を有するMK-3102併合群の64歳アジア人（非日本人）男性であり、致死性の有害事象である急性冠動脈症候群及び心原性ショックを投与439日目に発現した。被験者は呼吸困難を伴う胸部中心部分の痛みを訴え、その後疼痛の悪化に伴い近隣の医療機関に救急来院した。心電図測定を行い、急性心筋梗塞を認めた。その後、被験者は心停止し、同日に救急救命室にて死亡した。死因は、急性冠動脈症候群及び心原性ショックであった。治験責任医師等により、急性冠動脈症候群及び心原性ショックと治験薬との因果関係はなしと判定された。

AN[redacted]は、腹部ヘルニア、表皮肥厚、アクロコルドン、結腸瘻造設、脂肪組織増加及び肥満を有するMK-3102併合群の47歳白人男性であり、結腸瘻造設の術後の結腸瘻閉鎖の合併症により、投与391日目に死亡した。被験者は投与365日目に予定されていた結腸瘻造設の術後に結腸瘻閉鎖の処置を受けたが、投与391日目に死亡した。治験責任医師等により、結腸瘻閉鎖の合併症による死亡と治験薬との因果関係はなしと判定された。

AN[redacted]は、動静脈奇形、胆嚢炎、胆石症、胃食道逆流性疾患、頭痛、高コレステロール血症及び高血圧症を有するMK-3102併合群の58歳白人女性であり、致死性の有害事象である脳梗塞及び脳室内出血を投与374日目に発現した。被験者は神経外科手術による多発性脳梗塞の合併症を発現した。被験者は、右中大脳動脈及び前大脳動脈の頭蓋内動静脈奇形、並びに右側脳室の脈絡叢からの少量の血流供給に対する選択的切除を行うため、投与374日目に入院した。手術直後に脈絡


C Confidential

叢の血管より少量の脳室内出血を認めた。手術室に引き返し、脈絡叢の血管を凝固させてクリップで止め、血管を分断して、残りの脳動静脈奇形を切除した。被験者は救命救急診療へ移送されたが、意識不明な状態であった。MRI にて複数の箇所で虚血性変化を認めた。被験者は神経外科の高度治療室へ移送された。再度の CT 検査でより広範囲の梗塞が認められた。投与385日目に被験者は死亡した。死因は、神経外科手術による多発性脳梗塞の合併症及び右脳室内出血であった。剖検が行われたか否かは不明であった。治験責任医師等により、多発性脳梗塞及び右脳室内出血と治験薬との因果関係はなしと判定された。

AN[redacted]は、椎間板突出、高尿酸血症及び感覚鈍麻を有する MK-3102併合群の67歳日本人男性であり、致死性の有害事象である急性心不全の疑いを投与489日目に発現した。被験者が自宅の床に倒れているのを家族が発見し、病院へ救急搬送した。被験者は心停止の状態であり、医療スタッフによる心肺蘇生が行われた。被験者の脈がなかったため、アドレナリンの投与及び気管内挿管による人工呼吸、及び心室細動に対する電気的除細動が行われたが、心拍の再開は得られなかった。医師は、救命することは困難であり成功しても脳機能不全の可能性が高いことを家族に説明した後、生命維持が中止され、同日に被験者は死亡した。剖検は行われなかった。死因は急性心不全の疑いと報告された。治験責任医師等により、急性心不全の疑いと治験薬との因果関係はなしと判定された。



C Confidential

## 表 2.7.4: 70　死亡に至った有害事象発現症例一覧
## （レスキュー治療開始後のデータを含む）
## （延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）

| AN | Epoch | Rel Day of Onset | Adverse Event | Duration | Intensity | Ser-ious | Related | Action Taken | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo/Metformin | | | | | | | | | |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=59 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=347 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 348 | 深部静脈血栓症 | 13 Days | Severe | Y | N | Discontinued | Fatal |
| Pooled MK-3102 | | | | | | | | | |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=64 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=397 | | | | | | | | | |
| [redacted] | Post- No Rescue Ext1 Treatment | 439 | 急性冠動脈症候群 | 1 Days | Severe | Y | N | None | Fatal |
| | | 439 | 心原性ショック | 1 Days | Severe | Y | N | Discontinued | Fatal |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=47 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=333 | | | | | | | | | |
| [redacted] | Post- Rescued Ext1 Treatment | 391 | 処置合併症 | 1 Days | Severe | Y | N | None | Fatal |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=372 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 374 | 脳梗塞 | 12 Days | Severe | Y | N | Discontinued | Fatal |
| | | 374 | 脳室内出血 | 12 Days | Severe | Y | N | N/A | Fatal |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=489 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 489 | 急性心不全 | 1 Days | Severe | Y | N | Discontinued | Fatal |

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the patient relative to the start of study medication.
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

MedDRA バージョン15.1
[資料5.3.5.4.4: AE_death]から引用



Confidential

#### 2.7.4.2.1.2.1.2　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）

二重盲検期（24週間）及び非盲検期（28週間）で死亡は報告されなかった。

#### 2.7.4.2.1.2.2　併用療法（P015）

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

二重盲検期（24週間）及び非盲検期（28週間）で死亡は報告されなかった。

### 2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

#### 2.7.4.2.1.3.1　単剤療法（P006-00、P006-13、P020）

#### 2.7.4.2.1.3.1.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）及びその延長試験（P006-13）

基礎試験（12週間）及び延長試験（66週間）で報告された非致死性の重篤な有害事象を[表2.7.4: 71]及び[表2.7.4:  72]に示す。重篤な有害事象を発現した被験者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.7: 3: AE_serious]に示す。

基礎試験（P006-00）

基礎試験では、MK-3102 1 mg 群で1例に1件（処置後感染）、MK-3102 10 mg 群で2例に2件（創傷感染、弾発指）、MK-3102 25 mg 群で3例に3件（虫垂炎、急性腎盂腎炎、子宮平滑筋腫）の非致死性の重篤な有害事象が報告された。MK-3102 10 mg 群で弾発指を発現した1例（AN[redacted]）は日本人被験者であった。MK-3102 25 mg 群の急性腎盂腎炎を除き、治験薬の投与中止には至らず、治験責任医師等により、治験薬との因果関係はなしと判定された。急性腎盂腎炎が報告された被験者で2件の非重篤な有害事象（膀胱炎及び尿管炎）が報告され、本被験者はこれら3件の有害事象により治験薬の投与中止に至った。これら3件の有害事象は、治験責任医師等により、いずれも治験薬との因果関係ありと判定され、抗生物質の投与により回復した。当該有害事象の経緯を以下に示す。すべての重篤な有害事象の叙述を[資料5.3.5.1.1: P006-00]に示す。

AN[redacted]は動脈性高血圧を有する MK-3102 25 mg 群の47歳白人女性であり、非重篤な有害事象である膀胱炎及び尿管炎、並びに重篤な有害事象である急性腎盂腎炎を発現した。投与69日目、被験者は急性膀胱炎を発現し、1週間に及ぶ下腹部の痛みを報告した。疼痛が悪化したため、被験者は排尿困難、頻尿及び左側腹部痛の症状で投与76日目に来院した。被験者は尿管感染及び急性腎盂腎炎の診断を受け、入院した。治験薬の最終投与日は投与71日目であった。抗生物質の投与を開始後、臨床的な症状は改善した。投与79日目に被験者は退院した。投与105日目に被験者は症状を残すことなく各有害事象から回復し、投与113日目にこれら3件の有害事象のために本治験を中止した。治験責任医師等により、これらの有害事象はすべて重度であり、治験薬との因果関係ありと判定された。



C Confidential

延長試験（P006-13）

延長試験では、プラセボ／メトホルミン群の2.5%（2/80例）で2件（肋骨骨折、意識消失）、MK-3102併合群の5.9%（24/405例）で26件（胆石症、急性心筋梗塞、気道感染、慢性副鼻腔炎、上腹部痛、膵炎、喘息、肺炎、転移性前立腺癌、インフルエンザ、糖尿病性ニューロパチー、半月板障害、くも膜下出血、糖尿病性網膜症、白内障、脂肪肉腫、耳帯状疱疹、頻脈性不整脈、胃食道逆流性疾患、低血糖症、節足動物刺傷各1件、基底細胞癌2件、脳血管発作3件）の非致死性の重篤な有害事象が報告された。意識消失を発現したプラセボ／メトホルミン群の1例（AN[redacted]）、半月板障害（AN[redacted]）、くも膜下出血（AN[redacted]）、糖尿病網膜症及び白内障（AN[redacted]）、脂肪肉腫（AN[redacted]）並びに耳帯状疱疹（AN[redacted]）を発現した MK-3102併合群の5例は日本人被験者であった。治験薬の投与中止に至った事象は、プラセボ／メトホルミン群の意識消失、MK-3102併合群の気道感染、くも膜下出血、脂肪肉腫、耳帯状疱疹であり、いずれも回復又は軽快した（脂肪肉腫は切除により回復した）。治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判定された事象は、プラセボ／メトホルミン群の意識消失のみであった。すべての重篤な有害事象の叙述を[資料5.3.5.1.2: P006-13]に示す。



Confidential

## 表 2.7.4: 71　非致死性の重篤な有害事象発現症例一覧
## （レスキュー治療開始後のデータを含む）
## （安全性解析対象集団）（P006-00）

| AN | Epoch | Rel Day of Onset | Adverse Event | Duration | Intensity | Ser-ious | Related | Action Taken | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MK-3102 1 mg | | | | | | | | | |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=56 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=253 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 24 | 処置後感染 | 2 Weeks | Severe | Y | N | None | Resolved |
| MK-3102 10 mg | | | | | | | | | |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=57 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=107 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 34 | 創傷感染 | 1.86 Weeks | Moderate | Y | N | None | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=64 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=253 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 20 | 弾発指 | 1.05 Months | Moderate | Y | N | None | Sequelae |
| MK-3102 25 mg | | | | | | | | | |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=46 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=77 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 73 | 虫垂炎 | 2 Days | Moderate | Y | N | None | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=47 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=71 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 76 | 急性腎盂腎炎 | 4.29 Weeks | Severe | Y | Y | Discontinued | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=57 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=246 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 35 | 子宮平滑筋腫 | Continuing | Moderate | Y | N | None | Not Resolved |

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the patient relative to the start of study medication.
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

MedDRA バージョン13.1
[資料5.3.5.1.1: P006-00] 表14-29から引用



Confidential

## 表 2.7.4: 72　非致死性の重篤な有害事象発現症例一覧
## （レスキュー治療開始後のデータを含む）
## （延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）

| AN | Epoch | Rel Day of Onset | Adverse Event | Duration | Intensity | Ser-ious | Related | Action Taken | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo/Metformin | | | | | | | | | |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=57 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=551 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 296 | 肋骨骨折 | 1.84 Months | Severe | Y | N | None | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=368 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 363 | 意識消失 | 2 Days | Severe | Y | Y | Discontinued | Resolved |
| Pooled MK-3102 | | | | | | | | | |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=F, Race=American Indian Or Alaska Native, Age=40 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=554 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 244 | 胆石症 | 2 Days | Severe | Y | N | None | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=F, Race=Black Or African American, Age=59 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=540 | | | | | | | | | |
| [redacted] | Rescued Ext1 Treatment | 553 | 頻脈性不整脈 | 2 Days | Mild | Y | N | N/A | Resolved |
| | | 556 | 胃食道逆流性疾患 | 2 Days | Mild | Y | N | N/A | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=47 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=533 | | | | | | | | | |
| [redacted] | Rescued Ext1 Treatment | 164 | 低血糖症 | 2.71 Weeks | Moderate | Y | N | None | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=American Indian Or Alaska Native, Age=45 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=547 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 399 | 急性心筋梗塞 | 4 Days | Severe | Y | N | None | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=52 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=558 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 410 | 脳血管発作 | 23 Hours | Severe | Y | N | None | Sequelae |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=393 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 400 | 気道感染 | 2.29 Weeks | Severe | Y | N | Discontinued | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=54 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=545 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 344 | 慢性副鼻腔炎 | 4.29 Weeks | Moderate | Y | N | Interrupted | Resolved |



C Confidential

## 表 2.7.4: 72　非致死性の重篤な有害事象発現症例一覧
## （レスキュー治療開始後のデータを含む）
## （延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）（続き）

| AN | Epoch | Rel Day of Onset | Adverse Event | Duration | Intensity | Ser-ious | Related | Action Taken | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=553 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 199 | 上腹部痛 | Continuing | Mild | Y | N | None | Not Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=57 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=290 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 124 | 基底細胞癌 | 4.7 Months | Mild | Y | N | None | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=51 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=546 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 310 | 膵炎 | 2.1 Months | Severe | Y | N | Interrupted | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=540 | | | | | | | | | |
| [redacted] | Rescued Ext1 Treatment | 399 | 基底細胞癌 | 1.25 Months | Moderate | Y | N | None | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=62 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=540 | | | | | | | | | |
| [redacted] | Rescued Ext1 Treatment | 471 | 脳血管発作 | 3.14 Weeks | Moderate | Y | N | None | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=Multi-Racial, Age=32 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=540 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 182 | 喘息 | 1.43 Weeks | Severe | Y | N | None | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=65 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=547 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 568 | 肺炎 | 1.86 Weeks | Moderate | Y | N | N/A | Sequelae |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=55 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=548 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 381 | 転移性前立腺癌 | Continuing | Moderate | Y | N | None | Not Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=F, Race=American Indian Or Alaska Native, Age=37 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=386 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 145 | インフルエンザ | 1.29 Weeks | Severe | Y | N | None | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=56 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=547 | | | | | | | | | |
| [redacted] | Rescued Ext1 Treatment | 489 | 節足動物刺傷 | 2 Days | Moderate | Y | N | None | Resolved |



Confidential

## 表 2.7.4: 72　非致死性の重篤な有害事象発現症例一覧
## （レスキュー治療開始後のデータを含む）
## （延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）（続き）

| AN | Epoch | Rel Day of Onset | Adverse Event | Duration | Intensity | Ser-ious | Related | Action Taken | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=68 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=547 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 262 | 脳血管発作 | 1.15 Months | Severe | Y | N | None | Sequelae |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=62 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=553 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 122 | 糖尿病性ニューロパチー | 6 Days | Mild | Y | N | None | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=64 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=547 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 415 | 半月板障害 | 2.27 Months | Moderate | Y | N | None | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=56 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=297 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 297 | くも膜下出血 | 1.38 Months | Severe | Y | N | Discontinued | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=544 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 97<br><br>498 | 糖尿病網膜症<br><br>白内障 | Continuing<br><br>8.05 Months | Moderate<br><br>Moderate | Y<br><br>Y | N<br><br>N | None<br><br>None | Resolving<br><br>Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=62 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=337 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 271 | 脂肪肉腫 | 4.3 Months | Moderate | Y | N | Discontinued | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=39 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=424 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 422 | 耳帯状疱疹 | Continuing | Moderate | Y | N | Discontinued | Resolving |

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the patient relative to the start of study medication.
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

MedDRA バージョン15.1
[資料5.3.7: 3: AE_serious]から引用



Confidential

### 2.7.4.2.1.3.1.2　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）

二重盲検期（24週間）及び非盲検期（28週間）に報告された非致死性の重篤な有害事象を[表2.7.4: 73]に示す。すべての重篤な有害事象の叙述を[資料5.3.5.1.3: P020]に示す。重篤な有害事象を発現した被験者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.7: 3: AE_serious]に示す。

二重盲検期に、MK-3102群の1.8%（3/166例）で5件（椎間板障害、大動脈瘤、胆管結石、以上各1件、弾発指2件）、シタグリプチン群の1.8%（3/164例）で4件（洞不全症候群、骨転移、腎癌、鼠径ヘルニア）の非致死性の重篤な有害事象が報告され、プラセボ群（82例）では報告されなかった。いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判定された。腎癌及び骨転移を発現したシタグリプチン群の1例（AN[redacted]）は骨転移のため二重盲検期に治験薬の投与中止に至った。腎摘除により腎癌は回復し、骨転移は未回復であった。洞不全症候群を発現したシタグリプチン群の1例（AN[redacted]）は、本事象のため非盲検期に治験薬の投与中止に至った。

二重盲検期に胆管結石の非致死性の重篤な有害事象を発現した MK-3102群の1例（AN[redacted]）は、ALT 値／AST 値の中止基準により二重盲検期に中止したが、二重盲検期のデータ固定後に、重篤な有害事象（胆管結石）による中止に情報が更新された。本事象は、治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判定された。

非盲検期に、MK/MK 群で3例に3件（四肢外傷性切断、肺炎、前立腺癌）、S/MK 群で2例に3件（不安定狭心症、鼻咽頭炎、急性胆嚢炎）の非致死性の重篤な有害事象が報告され、P/MK 群では報告されなかった。急性胆嚢炎を発現した S/MK 群の1例（AN[redacted]）は、本事象のため治験薬の投与中止に至った。治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判定された事象は、MK/MK 群の前立腺癌であった。本事象の経緯を以下に示す。

AN[redacted]は、両眼の乱視、慢性胃炎、便秘、先天性右冠動脈起始異常、皮膚真菌症、高血圧、右腎結石、脂肪肝、歯周病、花粉症、両腎嚢胞、口内炎、脂質異常症を有する MK/MK 群の72歳日本人男性であり、投与309日目に重篤な有害事象である前立腺癌を発現した。

投与309日目に実施された超音波検査及び血液検査（PSA 2.85 ng/mL）、投与336日目に実施された MRI により前立腺肥大が認められた。被験者の同意撤回で治験を中止し、投与358日目に精査のため他院に入院し、翌日退院した。投与358日目の精査の結果、投与374日目に前立腺癌と診断された。ビカルタミド及びゾラデックス LA の投与を受け、投与490日目の血液検査の結果 PSA 0.112 ng/mL であった。前立腺癌の転帰は未回復だが、被験者の状態が安定していたことから治験担当医師は本治験における追跡は必要なしと判断した。また、本事象と治験薬との因果関係はありと判定した。


C Confidential

## 表 2.7.4: 73　非致死性の重篤な有害事象発現症例一覧
## （安全性解析対象集団）（P020、二重盲検期＋非盲検期）

| Subject ID | Epoch‡ | Rel Day of Onset | Adverse Event | Duration | Intensity | Ser-ious | Related | Action Taken | Outcome | Therapy | Total Daily Dose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MK-3102/MK-3102 | | | | | | | | | | | |
| Trial Number=3102-020, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=64 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=358 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Extension | 334 | 四肢外傷性切断 | 2.3 Months | Severe | Y | N | None | Sequelae | 4 days since last dose | |
| Trial Number=3102-020, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=63 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=358 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Treatment | 50 | 椎間板障害 | 1.43 Weeks | Severe | Y | N | None | Resolved | MK-3102 | 25.00 milligram |
| Trial Number=3102-020, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=62 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=358 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Extension | 211 | 肺炎 | 1.08 Months | Severe | Y | N | None | Resolved | MK-3102 | 25.00 milligram |
| Trial Number=3102-020, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=72 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=344 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Extension | 309 | 前立腺癌 | Continuing | Severe | Y | Y | None | Not Resolved | MK-3102 | 25.00 milligram |
| Trial Number=3102-020, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=358 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Treatment | 124 | 弾発指 | 2.17 Months | Mild | Y | N | None | Resolved | placebo (unspecified) | 0.00 milligram |
| | | 144 | 弾発指 | 1.77 Months | Mild | Y | N | None | Resolved | placebo (unspecified) | 0.00 milligram |
| Trial Number=3102-020, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=154 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Treatment | 141 | 大動脈瘤 | 1.77 Months | Severe | Y | N | None | Resolved | MK-3102 | 25.00 milligram |
| | | 141 | 胆管結石 | 6 Days | Severe | Y | N | Discontinued | Resolved | MK-3102 | 25.00 milligram |



Confidential

## 表 2.7.4: 73　非致死性の重篤な有害事象発現症例一覧

## （安全性解析対象集団）（P020、二重盲検期＋非盲検期）（続き）

| Subject ID | Epoch‡ | Rel Day of Onset | Adverse Event | Duration | Intensity | Ser-ious | Related | Action Taken | Outcome | Therapy | Total Daily Dose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sitagliptin/MK-3102 | | | | | | | | | | | |
| Trial Number=3102-020, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=169 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Treatment | 167 | 洞不全症候群 | 3.86 Weeks | Mild | Y | N | Discontinued | Resolved | sitagliptin phosphate | 50.00 milligram |
| Trial Number=3102-020, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=17 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Treatment | 3 | 骨転移 | Continuing | Severe | Y | N | Discontinued | Not Resolved | sitagliptin phosphate | 50.00 milligram |
| | Post Treatment | 42 | 腎癌 | 1.08 Months | Severe | Y | N | None | Resolved | 25 days since last dose | |
| Trial Number=3102-020, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=358 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Extension | 166 | 不安定狭心症 | Continuing | Moderate | Y | N | None | Resolving | 5 days since last dose | |
| Trial Number=3102-020, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=358 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Treatment | 154 | 単径ヘルニア | 1.51 Months | Mild | Y | N | None | Resolved | sitagliptin phosphate | 50.00 milligram |
| Trial Number=3102-020, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=80 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=316 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Extension | 140 | 鼻咽頭炎 | 2 Weeks | Moderate | Y | N | None | Resolved | 6 days since last dose | |
| | | 149 | 急性胆嚢炎 | 3 Weeks | Moderate | Y | N | Discontinued | Resolved | 1 day since last dose | |

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.3: P020] 表 12-27及び表 12-28から引用
‡ 相対発現日が二重盲検期にある事象の Epoch は「Treatment」、非盲検期にある事象の Epoch は「Extension」とした。



Confidential

#### 2.7.4.2.1.3.2　併用療法（P015）

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

P015試験の結果を基礎治療薬別に示す。すべての重篤な有害事象の叙述を[資料5.3.5.1.4: P015]に示す。重篤な有害事象を発現した被験者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.7: 3: AE_serious]に示す。

1）　スルホニルウレア剤

二重盲検期（24週間）及び非盲検期（28週間）に報告された非致死性の重篤な有害事象を[表2.7.4: 74]に示す。

二重盲検期に、MK-3102群の1.6%（2/126例）で2件（脳梗塞、肺の悪性新生物）の非致死性の重篤な有害事象が報告され、プラセボ群（63例）では報告されなかった。いずれの事象も二重盲検期に治験薬の投与中止に至らず、治験責任医師等により、治験薬との因果関係はなしと判定された。肺の悪性新生物を発現したMK-3102群の1例（AN[redacted]）は、本事象のため非盲検期に治験薬の投与中止に至った。

なお、MK-3102群で二重盲検期に非重篤な有害事象として報告された白内障が、非盲検期に非致死性の重篤な有害事象に更新された。治験責任医師等により、本事象と治験薬との因果関係はなしと判定された。

非盲検期に MK/MK 群で3例に4件（白内障、体重増加、血中ブドウ糖増加、急性心筋梗塞）、P/MK 群で3例に3件（胃癌、回転性めまい、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症）の非致死性の重篤な有害事象が報告された。治験責任医師等により、いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判定された。P/MK 群で胃癌を発現した被験者は本事象のため治験薬の投与中止に至った。内視鏡的粘膜下層剥離術により胃癌の転帰は軽快となった。


C Confidential

## 表 2.7.4: 74　非致死性の重篤な有害事象発現症例一覧
## （レスキュー治療開始後のデータを含む）
## 基礎治療薬：スルホニルウレア剤
## （安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期＋非盲検期）

| Subject ID | Epoch‡ | Rel Day of Onset | Adverse Event | Duration | Intensity | Ser-ious | Related | Action Taken | Outcome | Therapy | Total Daily Dose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MK-3102/MK-3102 | | | | | | | | | | | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=358 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Extension | 269 | 白内障 | 1.28 Months | Severe | Y | N | None | Resolved | 2 days since last dose | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=65 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=358 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 29 | 白内障 | 7.16 Months | Severe | Y | N | None | Resolved | MK-3102 | 25.00 milligram |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=38 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=358 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Extension | 226 | 体重増加 | 5.49 Months | Mild | Y | N | None | Resolved | 1 day since last dose | |
| | Extension Rescue I | 254 | 血中ブドウ糖増加 | 4.57 Months | Mild | Y | N | None | Resolved | 2 days since last dose | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=63 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=358 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 85 | 脳梗塞 | Continuing | Severe | Y | N | None | Resolving | MK-3102 | 25.00 milligram |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=60 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=183 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 169 | 肺の悪性新生物 | Continuing | Moderate | Y | N | Discontinued | Not Resolved | MK-3102 | 25.00 milligram |



C Confidential

## 表 2.7.4: 74　非致死性の重篤な有害事象発現症例一覧
## （レスキュー治療開始後のデータを含む）
## 基礎治療薬：スルホニルウレア剤
## （安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期＋非盲検期）（続き）

| Subject ID | Epoch‡ | Rel Day of Onset | Adverse Event | Duration | Intensity | Ser-ious | Related | Action Taken | Outcome | Therapy | Total Daily Dose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MK-3102/MK-3102 | | | | | | | | | | | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=358 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Extension | 358 | 急性心筋梗塞 | 1.18 Months | Severe | Y | N | None | Resolved | MK-3102 | 25.00 milligram |
| Placebo/MK-3102 | | | | | | | | | | | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=190 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Extension | 23 | 胃癌 | Continuing | Mild | Y | N | Discontinued | Resolving | 1 day since last dose | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=72 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=359 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Extension | 170 | 回転性めまい | Continuing | Moderate | Y | N | None | Not Resolved | 1 day since last dose | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=64 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=358 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Extension | 30 | ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症 | 4 Weeks | Severe | Y | N | None | Resolved | 2 days since last dose | |

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015] 表12-110及び表12-111から引用

‡　相対発現日が二重盲検期にある事象の Epoch は「Treatment」、非盲検期にある事象の Epoch は「Extension」とした。さらに、相対発現日がレスキュー治療開始前の Epoch は「No Rescue」、1つめのレスキュー治療（基礎治療薬の増量）開始後の Epoch は「Rescue I」、2つめのレスキュー治療（他の経口糖尿病治療薬の追加投与）開始後の Epoch は「Rescue II」として区別した。



C Confidential

2)　速効型インスリン分泌促進剤

二重盲検期（24週間）及び非盲検期（28週間）に報告された非致死性の重篤な有害事象を[表2.7.4:75]に示す。

二重盲検期に、MK-3102群の1.5%（1/65例）で1件（下咽頭癌）、プラセボ群の2.9%（1/34例）で1件（子宮癌）の非致死性の重篤な有害事象が報告された。プラセボ群の子宮癌の事象名は、非盲検期に子宮内膜癌に更新された。いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判定された。下咽頭癌を発現したMK-3102群の1例（AN[redacted]）は、本事象のため二重盲検期に治験薬の投与中止に至った。子宮内膜癌を発現したMK-3102群の1例（AN[redacted]）は、本事象のため非盲検期に治験薬の投与中止に至った。下咽頭癌及び子宮内膜癌の転帰は未回復であった。

非盲検期にMK/MK群で2例に2件（結腸癌、移行上皮癌）、P/MK群で1例に1件（転位骨折）の非致死性の重篤な有害事象が報告された。治験責任医師等により、いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判定された。MK/MK 群で結腸癌を発現した被験者は当該事象のため治験薬の投与中止に至った。治験薬の投与中止後、腹腔鏡補助下S状結腸癌切除により、結腸癌の転帰は回復した。


Confidential

## 表 2.7.4: 75　非致死性の重篤な有害事象発現症例一覧
## （レスキュー治療開始後のデータを含む）
## 基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤
## （安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期＋非盲検期）

| Subject ID | Epoch‡ | Rel Day of Onset | Adverse Event | Duration | Intensity | Ser-ious | Related | Action Taken | Outcome | Therapy | Total Daily Dose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MK-3102/MK-3102 | | | | | | | | | | | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=267 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Extension | 240 | 結腸癌 | 8.64 Months | Severe | Y | N | Discontinued | Resolved | 1 day since last dose | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=62 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=148 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 121 | 下咽頭癌 | Continuing | Severe | Y | N | Discontinued | Not Resolved | 1 day since last dose | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=65 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=359 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Extension | 337 | 移行上皮癌 | 2.17 Months | Moderate | Y | N | None | Resolved | 7 days since last dose | |
| Placebo/MK-3102 | | | | | | | | | | | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=61 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=358 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Extension | 199 | 転位骨折 | Continuing | Severe | Y | N | None | Resolving | 9 days since last dose | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=63 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=309 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 77 | 子宮内膜癌 | Continuing | Severe | Y | N | Discontinued | Not Resolved | 6 days since last dose | |

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015] 表12-112及び表12-113から引用

‡　相対発現日が二重盲検期にある事象の Epoch は「Treatment」、非盲検期にある事象の Epoch は「Extension」とした。さらに、相対発現日がレスキュー治療開始前の Epoch は「No Rescue」、1つめのレスキュー治療（基礎治療薬の増量）開始後の Epoch は「Rescue I」、2つめのレスキュー治療（他の経口糖尿病治療薬の追加投与）開始後の Epoch は「Rescue II」として区別した。



C Confidential

3)　ビグアナイド系薬剤

二重盲検期（24週間）及び非盲検期（28週間）に報告された非致死性の重篤な有害事象を[表2.7.4:76]に示す。

二重盲検期に、MK-3102群の1.5%（1/66例）で1件（虚血性大腸炎）、プラセボ群の3.0%（1/33例）で1件（急性腹症）の非致死性の重篤な有害事象が報告された。いずれの事象も治験薬の投与中止に至らず、治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判定された。

非盲検期に MK/MK 群で2例に2件（「舌の悪性新生物、病期不明」、虚血性大腸炎）、P/MK 群で1例に1件（半月板損傷）の非致死性の重篤な有害事象が報告された。いずれの事象も治験薬の投与中止に至らず、治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判定された。



C Confidential

## 表 2.7.4: 76　非致死性の重篤な有害事象発現症例一覧
## （レスキュー治療開始後のデータを含む）
## 基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤
## （安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期＋非盲検期）

| Subject ID | Epoch‡ | Rel Day of Onset | Adverse Event | Duration | Intensity | Ser-ious | Related | Action Taken | Outcome | Therapy | Total Daily Dose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MK-3102/MK-3102 | | | | | | | | | | | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=358 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Extension | 341 | 舌の悪性新生物、病期不明 | 4.14 Months | Severe | Y | N | None | Resolved | 4 days since last dose | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=50 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=365 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 60 | 虚血性大腸炎 | 2 Weeks | Moderate | Y | N | Interrupted | Resolved | 3 days since last dose | |
| | No Rescue Extension | 282 | 虚血性大腸炎 | 1.14 Weeks | Moderate | Y | N | None | Resolved | 8 days since last dose | |
| Placebo/MK-3102 | | | | | | | | | | | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=358 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Extension | 36 | 半月板損傷 | 1.18 Months | Severe | Y | N | None | Resolved | MK-3102 | 25.00 milligram |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=358 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 30 | 急性腹症 | 3 Weeks | Moderate | Y | N | None | Resolved | 1 day since last dose | |

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015] 表12-114及び表12-115から引用

‡　相対発現日が二重盲検期にある事象の Epoch は「Treatment」、非盲検期にある事象の Epoch は「Extension」とした。さらに、相対発現日がレスキュー治療開始前の Epoch は「No Rescue」、1つめのレスキュー治療（基礎治療薬の増量）開始後の Epoch は「Rescue I」、2つめのレスキュー治療（他の経口糖尿病治療薬の追加投与）開始後の Epoch は「Rescue II」として区別した。



Confidential

4）　チアゾリジン系薬剤

二重盲検期（24週間）及び非盲検期（28週間）に報告された非致死性の重篤な有害事象を[表2.7.4:77]に示す。

二重盲検期に、MK-3102群の6.2%（4/65例）で4件（乳癌、虫垂炎、黄斑円孔、椎間板突出）の非致死性の重篤な有害事象が報告され、プラセボ群（34例）では報告されなかった。治験責任医師等により、いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判定された。椎間板突出を発現した被験者は当該事象のため二重盲検期に治験薬の投与中止に至った。椎間板突出の転帰は軽快であった。

非盲検期に P/MK 群で2例に2件（手骨折、結腸癌）の非致死性の重篤な有害事象が報告され、MK/MK 群では報告されなかった。治験責任医師等により、いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判定された。結腸癌を発現した被験者は本事象のため治験薬の投与中止に至った。治験薬の投与中止後、大腸内視鏡切除術により結腸癌は回復した。



C Confidential

## 表 2.7.4: 77　非致死性の重篤な有害事象発現症例一覧
## （レスキュー治療開始後のデータを含む）
## 基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤
## （安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期＋非盲検期）

| Subject ID | Epoch‡ | Rel Day of Onset | Adverse Event | Duration | Intensity | Ser-ious | Related | Action Taken | Outcome | Therapy | Total Daily Dose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MK-3102/MK-3102 | | | | | | | | | | | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=72 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=358 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 19 | 乳癌 | Continuing | Mild | Y | N | None | Resolving | 4 days since last dose | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=218 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 108 | 虫垂炎 | 1.22 Months | Severe | Y | N | None | Resolved | 2 days since last dose | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=59 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=358 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 134 | 黄斑円孔 | 2.57 Weeks | Moderate | Y | N | None | Resolved | MK-3102 | 25.00 milligram |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=54 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=43 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 29 | 椎間板突出 | Continuing | Severe | Y | N | Discontinued | Resolving | MK-3102 | 25.00 milligram |
| Placebo/MK-3102 | | | | | | | | | | | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=358 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Extension | 201 | 手骨折 | Continuing | Severe | Y | N | None | Resolving | 12 days since last dose | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=78 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=260 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Extension | 50 | 結腸癌 | 3.58 Months | Mild | Y | N | Discontinued | Resolved | MK-3102 | 25.00 milligram |

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015]  表12-116及び表12-117から引用
‡　相対発現日が二重盲検期にある事象の Epoch は「Treatment」、非盲検期にある事象の Epoch は「Extension」とした。さらに、相対発現日がレスキュー治療開始前の Epoch は「No Rescue」、1つめのレスキュー治療（基礎治療薬の増量）開始後の Epoch は「Rescue I」、2つめのレスキュー治療（他の経口糖尿病治療薬の追加投与）開始後の Epoch は「Rescue II」として区別した。



C Confidential

5）　α-グルコシダーゼ阻害剤

二重盲検期（24週間）及び非盲検期（28週間）に報告された非致死性の重篤な有害事象を[表2.7.4:78]に示す。

二重盲検期に、プラセボ群の6.3%（2/32例）で2件（膀胱癌、口唇および口腔内癌）の非致死性の重篤な有害事象が報告され、MK-3102群（67例）では報告されなかった。治験責任医師等により、いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判定された。膀胱癌を発現した被験者は本事象のため二重盲検期に治験薬の投与中止に至った。治験薬の投与中止後、経尿道的膀胱腫瘍切除術により膀胱癌は回復した。

非盲検期に MK/MK 群で1例に2件（白内障、糖尿病網膜症）の非致死性の重篤な有害事象が報告され、P/MK 群では報告されなかった。治験責任医師等により、いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判定された。



C Confidential

## 表 2.7.4: 78　非致死性の重篤な有害事象発現症例一覧
## （レスキュー治療開始後のデータを含む）
## 基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤
## （安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期＋非盲検期）

| Subject ID | Epoch‡ | Rel Day of Onset | Adverse Event | Duration | Intensity | Ser-ious | Related | Action Taken | Outcome | Therapy | Total Daily Dose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MK-3102/MK-3102 | | | | | | | | | | | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=38 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=358 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Extension | 272 | 白内障 | Continuing | Mild | Y | N | None | Resolving | 5 days since last dose | |
| | | 272 | 糖尿病網膜症 | Continuing | Mild | Y | N | None | Resolving | 5 days since last dose | |
| Placebo/MK-3102 | | | | | | | | | | | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=82 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=155 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 89 | 膀胱癌 | 7.95 Months | Severe | Y | N | Discontinued | Resolved | 4 days since last dose | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=71 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=358 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 110 | 口唇および口腔内癌 | 4.14 Months | Severe | Y | N | None | Resolved | 4 days since last dose | |

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015]　表12-118及び表12-119から引用

‡　相対発現日が二重盲検期にある事象の Epoch は「Treatment」、非盲検期にある事象の Epoch は「Extension」とした。さらに、相対発現日がレスキュー治療開始前の Epoch は「No Rescue」、1つめのレスキュー治療（基礎治療薬の増量）開始後の Epoch は「Rescue I」、2つめのレスキュー治療（他の経口糖尿病治療薬の追加投与）開始後の Epoch は「Rescue II」として区別した。



Confidential

#### 2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を「その他の重要な有害事象」と定義した。

##### 2.7.4.2.1.4.1　単剤療法（P006-00、P006-13、P020）

###### 2.7.4.2.1.4.1.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）及びその延長試験（P006-13）

基礎試験（12週間）及び延長試験（66週間）で報告された、治験薬の投与中止に至った有害事象を[表2.7.4: 79]及び[表2.7.4: 80]に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.5: AE_other]に示す。

基礎試験（P006-00）

基礎試験（12週間）では、プラセボ群で2例に2件（体重増加、糸球体濾過率減少）、MK-3102 0.25 mg 群で1例に1件（疲労）、MK-3102 3 mg 群で1例に1件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）、MK-3102 25 mg 群で4例に6件（腎不全、膀胱炎、急性腎盂腎炎、尿管炎、喘息、薬疹）の、治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された。腎不全の有害事象を発現した MK-3102 25 mg 群の1例（AN[redacted]）について、以下に経過を述べる。血中クレアチンホスホキナーゼ増加を発現した MK-3102 3 mg 群の1例（AN[redacted]）及び薬疹を発現した MK-3102 25 mg 群の1例（AN[redacted]）は日本人被験者であった。治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判定された事象は、MK-3102 3 mg 群1例の1件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）、MK-3102 25 mg 群1例の3件（膀胱炎、急性腎盂腎炎、尿管炎）であり、このうち MK-3102 25 mg 群の急性腎盂腎炎は重篤な有害事象であった[2.7.4.2.1.3.1.1項]。MK-3102 3 mg 群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加の程度は軽度で、治験薬の投与中止後に回復した。血中クレアチンホスホキナーゼ増加の有害事象を発現した1例（AN[redacted]）について、以下に経過を述べる。なお、プラセボ群で体重増加の副作用を発現した被験者（AN[redacted]）は基礎試験を完了したが、治験薬に対する処置を中止として報告し、解析に含まれた。しかしながら、実際には投与を中止せず基礎試験を完了後に延長試験へ移行したため、基礎試験のデータ固定後に治験薬に対する処置を「中止」から「なし」に修正した。

AN[redacted]は腎機能不全、高血圧、高脂血症、心電図 QRS 群延長及び心電図 T 波異常を有する MK-3102 25 mg 群の58歳のアメリカ（又はアラスカ）先住民男性であり、投与15日目に腎不全（症例報告書に記載された事象名は「腎機能不全の悪化」）の有害事象を発現した。本被験者の eGFR（mL/min/1.73 $m^2$）及び血清クレアチニン値（mg/dL）は、スクリーニング時に62及び1.2、割付け時（治験薬投与前）に52及び1.4であった。投与28日目に eGFR 及び血清クレアチニン値が48及び1.5となり、本被験者は治験実施計画書で規定された中止基準に従って治験を中止した。治験責任医師等により本事象は軽度であり、治験薬との因果関係はなしと判定された。治験薬の最終投与日は投与22日目であった。

AN[redacted]は糖尿病性ニューロパチー及び高尿酸血症を有する MK-3102 3 mg 群の48歳日本人男性であり、投与16日目に血中クレアチンホスホキナーゼ増加の有害事象を発現した。投与16日目


C Confidential

のクレアチンホスホキナーゼ値は3998 IU/L であった。スクリーニング時のクレアチンホスホキナーゼ値は138 IU/L であり、割付け時（治験薬投与前）は159 IU/L（基準値上限は207 IU/L）であった。投与16日目に、被験者は間欠性の下肢痛を発現し、特に激しい身体の活動はしていないと報告した。治験薬の最終投与日は投与22日目であった。投与26日目のクレアチンホスホキナーゼ値は151 IU/L であり、投与40日目は289 IU/L、被験者が治験を中止した投与58日目は147 IU/L であった。被験者に筋疾患の既往はなかった。本治験参加前のクレアチンホスホキナーゼ値は得られなかった。治験責任医師等により本事象は軽度であり、治験薬との因果関係はありと判定された。血中濃度が治療域に達していると考えられる治験薬最終投与の4日後（投与26日目）のクレアチンホスホキナーゼ値（151 IU/L）は割付け時（治験薬投与前）の値と同程度まで低下していた。

延長試験（P006-13）

延長試験（66週間）では、プラセボ／メトホルミン群の5.0%（4/80例）で4件（体重増加、空気嚥下、深部静脈血栓症、意識消失）、MK-3102併合群の4.4%（18/405例）で18件（血中ブドウ糖増加、不眠症、心原性ショック、気道感染、体液貯留、脳梗塞、下痢、C 型肝炎、口腔扁平苔癬、くも膜下出血、脂肪肉腫、急性心不全、耳帯状疱疹、椎間板突出、上腹部痛、高血糖各1件、ALT 増加2件）の、治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された。ALT 増加の有害事象を発現した2例（AN[redacted]及び AN[redacted]）について、以下に経過を述べる。意識消失を発現したプラセボ／メトホルミン群の1例（AN[redacted]）並びにくも膜下出血（AN[redacted]）、脂肪肉腫（AN[redacted]）、急性心不全（AN[redacted]）、耳帯状疱疹（AN[redacted]）及び椎間板突出（AN[redacted]）を発現した MK-3102 併合群の5例は日本人被験者であった。治験責任医師等により、治験薬との因果関係ありと判定された事象は、プラセボ／メトホルミン群3例の3件（体重増加、空気嚥下、意識消失）、MK-3102 併合群6例の6件（血中ブドウ糖増加、不眠症、ALT 増加、体液貯留、下痢、口腔扁平苔癬）であり、このうちプラセボ／メトホルミン群の意識消失は重篤な有害事象であった。プラセボ／メトホルミン群の体重増加、空気嚥下、意識消失はいずれも重度と判定され、体重増加以外は回復した。MK-3102併合群の不眠症は重度、体液貯留、下痢、口腔扁平苔癬は中等度、血中ブドウ糖増加、ALT 増加は軽度と判定され、血中ブドウ糖増加以外は治験薬の投与中止後に軽快又は回復した。

AN[redacted]は高血圧及び甲状腺機能低下症を有する MK-3102併合群の61歳白人男性であり、投与191日目に ALT 増加（144 IU/L）の有害事象を発現した。割付け時（治験薬投与前）の ALT 値は82 IU/L（ALT の正常範囲：10～40 IU/L）であり、基準値を上回っていた。試験期間中の ALT 値は、投与100日目に93 IU/L、投与107日目に81 IU/L、投与128日目に92 IU/L、投与184日目に147 IU/L、投与191日目に144 IU/L、投与205日目に80 IU/L、投与212日目に66 IU/L 及び投与223日目に55 IU/L であった。本事象は軽度であり、治験責任医師等により治験薬との因果関係はありと判定された。治験薬の最終投与日は投与204日目であり、投与205日目［血中濃度が最高血漿中濃度（$C_{max}$）に近いと考えられる最終投与の翌日］の ALT 値（80 IU/L）は割付け時（治験薬投与前）の値と同程度まで低下した。



C Confidential

AN[redacted]は高血圧を有する MK-3102併合群の50歳白人女性であり、投与468日目に ALT 増加（126 IU/L）の有害事象を発現した。割付け時（治験薬投与前）の ALT 値は16 IU/L（ALT の正常範囲:10～33 IU/L）であった。試験期間中の ALT 値は、投与99日目に18 IU/L、投与127日目に34 IU/L、投与183日目に56 IU/L、投与253日目に93 IU/L、投与323日目に79 IU/L、投与394日目に86 IU/L、投与468日目に126 IU/L、投与490日目に126 IU/L 及び投与505日目に108 IU/L であった。本事象は軽度であり、治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判定された。投与490日目のアルカリホスファターゼ値は193 IU/L（正常範囲：30～115 IU/L）であり、ビリルビン値は正常範囲であった（0.45 mg/dL、正常範囲：0.1～1.1 mg/dL）。超音波検査の結果、脂肪肝が認められた。治験薬の最終投与日は投与498日目であった。



C Confidential

## 表 2.7.4: 79　投与中止に至った有害事象発現症例一覧
## （レスキュー治療開始後のデータを含む）
## （安全性解析対象集団）（P006-00）

| AN | Epoch | Rel Day of Onset | Adverse Event | Duration | Intensity | Ser-ious | Related | Action Taken | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | | | | | | | | | |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=56 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=313 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 92 | 体重増加 | Continuing | Mild | N | Y | Discontinued | Not Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=60 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=57 | | | | | | | | | |
| [redacted] | Rescued Treatment | 58 | 糸球体濾過率減少 | 1.87 Months | Mild | N | N | Discontinued | Sequelae |
| MK-3102 0.25 mg | | | | | | | | | |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=65 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=23 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 15 | 疲労 | 1.12 Months | Moderate | N | N | Discontinued | Resolved |
| MK-3102 3 mg | | | | | | | | | |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=48 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=22 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 16 | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1.57 Weeks | Mild | N | Y | Discontinued | Resolved |
| MK-3102 25 mg | | | | | | | | | |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=American Indian Or Alaska Native, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=22 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 15 | 腎不全 | Continuing | Mild | N | N | Discontinued | Not Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=47 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=71 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 69 | 膀胱炎 | 1.22 Months | Severe | N | Y | Discontinued | Resolved |
| | | 76 | 急性腎盂腎炎 | 4.29 Weeks | Severe | Y | Y | Discontinued | Resolved |
| | | 76 | 尿管炎 | 4.29 Weeks | Severe | N | Y | Discontinued | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=57 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=48 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 61 | 喘息 | 23 Hours | Mild | N | N | Discontinued | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=22 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 6 | 薬疹 | 2.33 Months | Mild | N | N | Discontinued | Resolved |

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the patient relative to the start of study medication.
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

MedDRA バージョン13.1
[資料5.3.5.1.1: P006-00] 表12-14から引用



Confidential

## 表 2.7.4: 80　投与中止に至った有害事象発現症例一覧
## （レスキュー治療開始後のデータを含む）
## （延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）

| AN | Epoch | Rel Day of Onset | Adverse Event | Duration | Intensity | Ser-ious | Related | Action Taken | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo/Metformin | | | | | | | | | |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=65 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=260 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 113 | 体重増加 | Continuing | Severe | N | Y | Discontinued | Not Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=53 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=122 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 121 | 空気嚥下 | 1 Weeks | Severe | N | Y | Discontinued | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=59 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=347 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 348 | 深部静脈血栓症 | 13 Days | Severe | Y | N | Discontinued | Fatal |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=368 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 363 | 意識消失 | 2 Days | Severe | Y | Y | Discontinued | Resolved |
| Pooled MK-3102 | | | | | | | | | |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=393 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 394 | 血中ブドウ糖増加 | Continuing | Mild | N | Y | Discontinued | Not Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=65 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=242 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 235 | 不眠症 | 4.14 Weeks | Severe | N | Y | Discontinued | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=64 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=397 | | | | | | | | | |
| [redacted] | Post- No Rescue Ext1 Treatment | 439 | 心原性ショック | 1 Days | Severe | Y | N | Discontinued | Fatal |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=50 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=414 | | | | | | | | | |
| [redacted] | Rescued Ext1 Treatment | 376 | 上腹部痛 | 5 Days | Mild | N | N | Discontinued | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=393 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 400 | 気道感染 | 2.29 Weeks | Severe | Y | N | Discontinued | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=61 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=204 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 191 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3.14 Weeks | Mild | N | Y | Discontinued | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=50 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=498 | | | | | | | | | |
| [redacted] | Rescued Ext1 Treatment | 468 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | Continuing | Mild | N | N | Discontinued | Not Resolved |



Confidential

## 表 2.7.4: 80　投与中止に至った有害事象発現症例一覧
## （レスキュー治療開始後のデータを含む）
## （延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）（続き）

| AN | Epoch | Rel Day of Onset | Adverse Event | Duration | Intensity | Ser-ious | Related | Action Taken | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=57 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=290 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 288 | 体液貯留 | Continuing | Moderate | N | Y | Discontinued | Resolving |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=372 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 374 | 脳梗塞 | 12 Days | Severe | Y | N | Discontinued | Fatal |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=195 | | | | | | | | | |
| [redacted] | Rescued Ext1 Treatment | 184 | 高血糖 | 1.86 Weeks | Moderate | N | N | Discontinued | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=F, Race=American Indian Or Alaska Native, Age=37 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=386 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 348 | 下痢 | Continuing | Moderate | N | Y | Discontinued | Resolving |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=White, Age=54 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=167 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 134 | C 型肝炎 | Continuing | Mild | N | N | Discontinued | Resolving |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=F, Race=White, Age=57 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=260 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 259 | 口腔扁平苔癬 | 1.28 Months | Moderate | N | Y | Discontinued | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=56 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=297 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 297 | くも膜下出血 | 1.38 Months | Severe | Y | N | Discontinued | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=62 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=337 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 271 | 脂肪肉腫 | 4.3 Months | Moderate | Y | N | Discontinued | Resolved |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=489 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 489 | 急性心不全 | 1 Days | Severe | Y | N | Discontinued | Fatal |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=39 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=424 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 422 | 耳帯状疱疹 | Continuing | Moderate | Y | N | Discontinued | Resolving |
| Study Number=3102-006, Site Number=[redacted], AN=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=59 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=365 | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Ext1 Treatment | 261 | 椎間板突出 | Continuing | Moderate | N | N | Discontinued | Not Resolved |

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the patient relative to the start of study medication.
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

MedDRA バージョン15.1
[資料5.3.5.1.2: P006-13] 表12-10から引用



Confidential

### 2.7.4.2.1.4.1.2　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）

二重盲検期（24週間）及び非盲検期（28週間）に報告された、治験薬の投与中止に至った有害事象を[表2.7.4: 81]に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.5: AE_other]に示す。

二重盲検期に、MK-3102群の0.6%（1/166例）で1件（上気道感染）、シタグリプチン群の1.2%（2/164例）で3件（骨転移、悪心、流涎過多）の、治験薬の投与中止に至った有害事象が報告され、プラセボ群（82例）では報告されなかった。治験責任医師等により、治験薬との因果関係ありと判定された事象は、MK-3102群の上気道感染（軽度）、シタグリプチン群の1例に発現した悪心、流涎過多（いずれも中等度）であった。骨転移以外はいずれも治験薬の投与中止後に回復した。

なお、二重盲検期のデータ固定後に、MK-3102群1例の1件（胆管結石）が、二重盲検期に治験薬の投与中止に至った有害事象として報告された。本事象は非致死性の重篤な有害事象であった[2.7.4.2.1.3.1.2 項]。二重盲検期のデータ固定時点では本被験者の中止理由は ALT 値／AST 値の中止基準と報告されていたが、二重盲検期のデータ固定後に重篤な有害事象（胆管結石）による中止に更新された。治験責任医師等により、本事象と治験薬との因果関係はなしと判定された。

プラセボ群の1例（皮膚炎）及びシタグリプチン群の1例（洞不全症候群）が、二重盲検期に発現した有害事象により、非盲検期に治験薬の投与中止に至った。シタグリプチン群の洞不全症候群は非致死性の重篤な有害事象であった[2.7.4.2.1.3.1.2 項]。プラセボ群の皮膚炎は治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判定された。程度は軽度で、治験薬の投与中止後に回復した。

非盲検期に、MK/MK 群で2例に3件（薬疹、血中ブドウ糖増加、グリコヘモグロビン増加）、S/MK 群で2例に2件（突発難聴、急性胆嚢炎）、P/MK 群で1例に1件（そう痒性皮疹）の、治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された。治験責任医師等により、治験薬との因果関係ありと判定された事象は、MK/MK 群の薬疹（軽度）、血中ブドウ糖増加（軽度）、グリコヘモグロビン増加（軽度）、P/MK 群のそう痒性皮疹（中等度）であり、MK/MK 群の血中ブドウ糖増加とグリコヘモグロビン増加を除き、治験薬の投与中止後に回復した。


Confidential

## 表 2.7.4: 81　投与中止に至った有害事象発現症例一覧
## （安全性解析対象集団）（P020、二重盲検期＋非盲検期）

| Subject ID | Epoch ‡ | Rel Day of Onset | Adverse Event | Duration | Intensity | Ser-ious | Related | Action Taken | Outcome | Therapy | Total Daily Dose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MK-3102/MK-3102 | | | | | | | | | | | |
| Trial Number=3102-020, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=69 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=70 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Treatment | 37 | 上気道感染 | 1.81 Months | Mild | N | Y | Discontinued | Resolved | placebo (unspecified) | 0.00 milligram |
| Trial Number=3102-020, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=85 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=204 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Extension | 195 | 薬疹 | 4.6 Months | Mild | N | Y | Discontinued | Resolved | 5 days since last dose | |
| Trial Number=3102-020, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=49 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=267 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Extension | 246 | 血中ブドウ糖増加 | Continuing | Mild | N | Y | Discontinued | Not Resolved | MK-3102 | 25.00 milligram |
| | | 246 | グリコヘモグロビン増加 | Continuing | Mild | N | Y | Discontinued | Not Resolved | MK-3102 | 25.00 milligram |
| Trial Number=3102-020, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=154 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Treatment | 141 | 胆管結石 | 6 Days | Severe | Y | N | Discontinued | Resolved | MK-3102 | 25.00 milligram |
| Sitagliptin/MK-3102 | | | | | | | | | | | |
| Trial Number=3102-020, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=169 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Treatment | 167 | 洞不全症候群 | 3.86 Weeks | Mild | Y | N | Discontinued | Resolved | sitagliptin phosphate | 50.00 milligram |
| Trial Number=3102-020, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=17 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Treatment | 3 | 骨転移 | Continuing | Severe | Y | N | Discontinued | Not Resolved | sitagliptin phosphate | 50.00 milligram |
| Trial Number=3102-020, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=65 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=37 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Treatment | 36 | 悪心 | 2 Days | Moderate | N | Y | Discontinued | Resolved | sitagliptin phosphate | 50.00 milligram |
| | | 36 | 流涎過多 | 2 Days | Moderate | N | Y | Discontinued | Resolved | sitagliptin phosphate | 50.00 milligram |
| Trial Number=3102-020, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=63 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=204 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Extension | 31 | 突発難聴 | 2.86 Weeks | Mild | N | N | Discontinued | Resolved | 2 days since last dose | |



Confidential

## 表 2.7.4: 81　投与中止に至った有害事象発現症例一覧
## （安全性解析対象集団）（P020、二重盲検期＋非盲検期）（続き）

| Subject ID | Epoch ‡ | Rel Day of Onset | Adverse Event | Duration | Intensity | Ser-ious | Related | Action Taken | Outcome | Therapy | Total Daily Dose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Trial Number=3102-020, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=80 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=316 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Extension | 149 | 急性胆嚢炎 | 3 Weeks | Moderate | Y | N | Discontinued | Resolved | 1 day since last dose | |
| Placebo/MK-3102 | | | | | | | | | | | |
| Trial Number=3102-020, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=288 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Extension | 101 | そう痒性皮疹 | 1.45 Months | Moderate | N | Y | Discontinued | Resolved | 1 day since last dose | |
| Trial Number=3102-020, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=225 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Treatment | 116 | 皮膚炎 | 4.76 Months | Mild | N | Y | Discontinued | Resolved | placebo (unspecified) | 0.00 milligram |

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.3: P020] 表12-29及び表12-30から引用
‡　相対発現日が二重盲検期にある事象の Epoch は「Treatment」、非盲検期にある事象の Epoch は「Extension」とした。



Confidential

#### 2.7.4.2.1.4.2　併用療法（P015）

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

P015試験の結果を基礎治療薬別に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.5: AE_other]に示す。

1）　スルホニルウレア剤

二重盲検期（24週間）及び非盲検期（28週間）に報告された、治験薬の投与中止に至った有害事象を[表2.7.4: 82]に示す。

二重盲検期（24週間）に、治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

MK-3102群の1例が、二重盲検期に発現した肺の悪性新生物により、非盲検期に治験薬の投与中止に至った。本事象は非致死性の重篤な有害事象であった[2.7.4.2.1.3.2.1 項]。治験責任医師等により、本事象と治験薬との因果関係はなしと判定された。

非盲検期に、MK/MK 群で1例に1件（アルコール性膵炎）、P/MK 群で1例に1件（胃癌）の、治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された。治験責任医師等により、いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判定された。



Confidential

## 表 2.7.4: 82　投与中止に至った有害事象発現症例一覧
## （レスキュー治療開始後のデータを含む）
## 基礎治療薬：スルホニルウレア剤
## （安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期＋非盲検期）

| Subject ID | Epoch‡ | Rel Day of Onset | Adverse Event | Duration | Intensity | Ser-ious | Related | Action Taken | Outcome | Therapy | Total Daily Dose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MK-3102/MK-3102 | | | | | | | | | | | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=56 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=351 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Extension Rescue I | 350 | アルコール性膵炎 | Continuing | Moderate | N | N | Discontinued | Not Resolved | 6 days since last dose | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=60 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=183 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 169 | 肺の悪性新生物 | Continuing | Moderate | Y | N | Discontinued | Not Resolved | MK-3102 | 25.00 milligram |
| Placebo/MK-3102 | | | | | | | | | | | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=190 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Extension | 23 | 胃癌 | Continuing | Mild | Y | N | Discontinued | Resolving | 1 day since last dose | |

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015] 表12-120及び表12-121から引用
‡　相対発現日が二重盲検期にある事象の Epoch は「Treatment」、非盲検期にある事象の Epoch は「Extension」とした。さらに、相対発現日がレスキュー治療開始前の Epoch は「No Rescue」、1つめのレスキュー治療（基礎治療薬の増量）開始後の Epoch は「Rescue I」、2つめのレスキュー治療（他の経口糖尿病治療薬の追加投与）開始後の Epoch は「Rescue II」として区別した。


Confidential

2)　速効型インスリン分泌促進剤

二重盲検期（24週間）及び非盲検期（28週間）に報告された、治験薬の投与中止に至った有害事象を[表2.7.4: 83]に示す。

二重盲検期に、MK-3102群の3.1%（2/65例）で2件（腹部不快感、下咽頭癌）、プラセボ群の2.9%（1/34例）で1件（脳梗塞）の、治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された。治験薬との因果関係ありと判定された事象は、MK-3102群の腹部不快感であり、軽度で治験薬の投与中止後に回復した。

プラセボ群の1例が、二重盲検期に発現した子宮内膜癌により、非盲検期に治験薬の投与中止に至った。本事象は非致死性の重篤な有害事象であった[2.7.4.2.1.3.2.1 項]。治験責任医師等により、本事象と治験薬との因果関係はなしと判定された。

非盲検期に、MK/MK 群で1例に1件（結腸癌）の、治験薬の投与中止に至った有害事象が報告され、P/MK 群では報告されなかった。治験責任医師等により、本事象と治験薬との因果関係はなしと判定された。



C Confidential

## 表 2.7.4: 83　投与中止に至った有害事象発現症例一覧
## （レスキュー治療開始後のデータを含む）
## 基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤
## （安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期＋非盲検期）

| Subject ID | Epoch‡ | Rel Day of Onset | Adverse Event | Duration | Intensity | Ser-ious | Related | Action Taken | Outcome | Therapy | Total Daily Dose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MK-3102/MK-3102 | | | | | | | | | | | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=267 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Extension | 240 | 結腸癌 | 8.64 Months | Severe | Y | N | Discontinued | Resolved | 1 day since last dose | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=64 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=43 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 19 | 腹部不快感 | 1.74 Months | Mild | N | Y | Discontinued | Resolved | 4 days since last dose | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=62 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=148 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 121 | 下咽頭癌 | Continuing | Severe | Y | N | Discontinued | Not Resolved | 1 day since last dose | |
| Placebo/MK-3102 | | | | | | | | | | | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=78 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 27 | 脳梗塞 | Continuing | Mild | N | N | Discontinued | Not Resolved | 5 days since last dose | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=63 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=309 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 77 | 子宮内膜癌 | Continuing | Severe | Y | N | Discontinued | Not Resolved | 6 days since last dose | |

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015]　表12-122及び表12-123から引用

‡　相対発現日が二重盲検期にある事象の Epoch は「Treatment」、非盲検期にある事象の Epoch は「Extension」とした。さらに、相対発現日がレスキュー治療開始前の Epoch は「No Rescue」、1つめのレスキュー治療（基礎治療薬の増量）開始後の Epoch は「Rescue I」、2つめのレスキュー治療（他の経口糖尿病治療薬の追加投与）開始後の Epoch は「Rescue II」として区別した。



C Confidential

3)　ビグアナイド系薬剤

二重盲検期（24週間）及び非盲検期（28週間）に報告された、治験薬の投与中止に至った有害事象を[表2.7.4: 83]に示す。

二重盲検期（24週間）に治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

二重盲検期のデータ固定後に、MK-3102群の1例で2件（ALT 増加、AST 増加）の有害事象が、二重盲検期に治験薬の投与中止に至った有害事象として報告された。本被験者（AN[redacted]）はALT 値／AST 値の中止基準により二重盲検期に中止したが、二重盲検期のデータ固定後に有害事象（ALT 増加、AST 増加）による中止に更新された。さらに、二重盲検期のデータ固定後にこれらの有害事象の治験薬との因果関係が「あり」から「なし」へ更新された。いずれも程度は軽度で、治験薬の投与中止後に回復した。本被験者（AN[redacted]）の経緯について以下に述べる。

AN[redacted]は脂肪肝、皮膚乾燥及び足部白癬を有する MK-3102群の49歳日本人女性であり、投与85日目に ALT 増加（457 IU/L）及び AST 増加（203 IU/L）の有害事象を発現した。割付け時（治験薬投与前）の ALT 値は84 IU/L、AST 値は49 IU/L であった（ALT 及び AST の正常範囲：10～40 IU/L）。治験期間中の ALT 値は、投与29日目に68 IU/L、投与57日目に87 IU/L、投与85日目（治験薬の最終投与日）に457 IU/L、投与88日目に496 IU/L、投与92日目に242 IU/L 及び投与98日目に88 IU/L であった。試験期間中の AST 値は、投与29日目に37 IU/L、投与57日目に44 IU/L、投与85日目に203 IU/L、投与88日目に207 IU/L、投与92日目に72 IU/L 及び投与98日目に37 IU/L であった。治験期間中のアルカリホスファターゼ値は正常値の範囲内であった。ビリルビン値は投与92日目に1.3 mg/dL（正常範囲：0.3～1.2 mg/dL）を示した以外は正常値の範囲内であった。治験薬の最終投与日は投与85日目であった。これらの事象は頭痛のために塩酸チザニジンの投与を開始した後に発現し、患者は脂肪肝を有していたため、治験責任医師等によりいずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。

非盲検期に治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。



C Confidential

## 表 2.7.4: 84　投与中止に至った有害事象発現症例一覧
## （レスキュー治療開始後のデータを含む）
## 基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤
## （安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期＋非盲検期）

| Subject ID | Epoch‡ | Rel Day of Onset | Adverse Event | Duration | Intensity | Ser-ious | Related | Action Taken | Outcome | Therapy | Total Daily Dose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MK-3102/MK-3102 | | | | | | | | | | | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=49 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=85 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 85 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 4.14 Weeks | Mild | N | N | Discontinued | Resolved | MK-3102 | 25.00 milligram |
| | | 85 | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 4.14 Weeks | Mild | N | N | Discontinued | Resolved | MK-3102 | 25.00 milligram |

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015] 表12-124から引用

‡　相対発現日が二重盲検期にある事象の Epoch は「Treatment」、非盲検期にある事象の Epoch は「Extension」とした。さらに、相対発現日がレスキュー治療開始前の Epoch は「No Rescue」、1つめのレスキュー治療（基礎治療薬の増量）開始後の Epoch は「Rescue I」、2つめのレスキュー治療（他の経口糖尿病治療薬の追加投与）開始後の Epoch は「Rescue II」として区別した。



Confidential

4）　チアゾリジン系薬剤

二重盲検期（24週間）及び非盲検期（28週間）に報告された、治験薬の投与中止に至った有害事象を[表2.7.4: 85]に示す。

二重盲検期に、MK-3102群の3.1%（2/65例）で2件（筋緊張、椎間板突出）の、治験薬の投与中止に至った有害事象が報告され、プラセボ群（34例）では報告されなかった。いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判定された。

MK-3102群の1例が、二重盲検期に発現した紫斑により、非盲検期に治験薬の投与中止に至った。治験責任医師等により本事象と治験薬との因果関係はありと判定され、程度は軽度で、治験薬の投与中止後に回復した。紫斑は両膝から下の前面に発現した。治験期間中、本被験者の血小板数（$10^4$/microL）は正常範囲内（13.1～36.2）であり、血液凝固検査等は実施されなかった。

非盲検期に、MK/MK 群で1例に1件（高血糖）、P/MK 群で2例に6件（疼痛、下痢、頭痛、倦怠感、回転性めまい、結腸癌）の、治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された。治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判定された事象は、P/MK 群1例の5件（疼痛、下痢、頭痛、倦怠感、回転性めまい）であり、疼痛、倦怠感、回転性めまいは中等度、下痢及び頭痛は軽度であり、いずれも回復した。


Confidential

## 表 2.7.4: 85　投与中止に至った有害事象発現症例一覧
## （レスキュー治療開始後のデータを含む）
## 基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤
## （安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期＋非盲検期）

| Subject ID | Epoch‡ | Rel Day of Onset | Adverse Event | Duration | Intensity | Ser-ious | Related | Action Taken | Outcome | Therapy | Total Daily Dose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MK-3102/MK-3102 | | | | | | | | | | | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=69 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=113 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 51 | 筋緊張 | Continuing | Moderate | N | N | Discontinued | Not Resolved | 1 day since last dose | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=69 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=183 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 141 | 紫斑 | 4.4 Months | Mild | N | Y | Discontinued | Resolved | MK-3102 | 25.00 milligram |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=63 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=190 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Extension | 195 | 高血糖 | 1.43 Weeks | Mild | N | N | Discontinued | Resolved | 5 days since last dose | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=54 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=43 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 29 | 椎間板突出 | Continuing | Severe | Y | N | Discontinued | Resolving | MK-3102 | 25.00 milligram |



Confidential

## 表 2.7.4: 85　投与中止に至った有害事象発現症例一覧
## （レスキュー治療開始後のデータを含む）
## 基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤
## （安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期＋非盲検期）（続き）

| Subject ID | Epoch‡ | Rel Day of Onset | Adverse Event | Duration | Intensity | Ser-ious | Related | Action Taken | Outcome | Therapy | Total Daily Dose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo/MK-3102 | | | | | | | | | | | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=44 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=295 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | Extension Rescue II | 57 | 疼痛 | 3.29 Months | Moderate | N | Y | Discontinued | Resolved | 4 days since last dose | |
| | | 90 | 下痢 | 3.43 Weeks | Mild | N | Y | Discontinued | Resolved | 2 days since last dose | |
| | | 90 | 頭痛 | 1.81 Months | Mild | N | Y | Discontinued | Resolved | 2 days since last dose | |
| | | 99 | 倦怠感 | 1.81 Months | Moderate | N | Y | Discontinued | Resolved | 4 days since last dose | |
| | | 105 | 回転性めまい | 1.02 Months | Moderate | N | Y | Discontinued | Resolved | 3 days since last dose | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=M, Race=Asian, Age=78 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=260 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Extension | 50 | 結腸癌 | 3.58 Months | Mild | Y | N | Discontinued | Resolved | MK-3102 | 25.00 milligram |

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015]　表12-125及び表12-126から引用
‡　相対発現日が二重盲検期にある事象の Epoch は「Treatment」、非盲検期にある事象の Epoch は「Extension」とした。さらに、相対発現日がレスキュー治療開始前の Epoch は「No Rescue」、1つめのレスキュー治療（基礎治療薬の増量）開始後の Epoch は「Rescue I」、2つめのレスキュー治療（他の経口糖尿病治療薬の追加投与）開始後の Epoch は「Rescue II」として区別した。


Confidential

5）　α-グルコシダーゼ阻害剤

二重盲検期（24週間）及び非盲検期（28週間）に報告された、治験薬の投与中止に至った有害事象を[表2.7.4: 86]に示す。

二重盲検期に、プラセボ群の3.1%（1/32例）で1件（膀胱癌）の、治験薬の投与中止に至った有害事象が報告され、MK-3102群（67例）では報告されなかった。本事象と治験薬との因果関係はなしと判定された。

非盲検期に治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。



C Confidential

## 表 2.7.4: 86　投与中止に至った有害事象発現症例一覧
## （レスキュー治療開始後のデータを含む）
## 基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤
## （安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期＋非盲検期）

| Subject ID | Epoch‡ | Rel Day of Onset | Adverse Event | Duration | Intensity | Ser-ious | Related | Action Taken | Outcome | Therapy | Total Daily Dose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo/MK-3102 | | | | | | | | | | | |
| Trial Number=3102-015, Site Number=[redacted], Subject ID=[redacted], Gender=F, Race=Asian, Age=82 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=155 | | | | | | | | | | | |
| [redacted] | No Rescue Treatment | 89 | 膀胱癌 | 7.95 Months | Severe | Y | N | Discontinued | Resolved | 4 days since last dose | |

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.

MedDRA バージョン17.0
[資料5.3.5.1.4: P015] 表12-127から引用
‡　相対発現日が二重盲検期にある事象の Epoch は「Treatment」、非盲検期にある事象の Epoch は「Extension」とした。さらに、相対発現日がレスキュー治療開始前の Epoch は「No Rescue」、1つめのレスキュー治療（基礎治療薬の増量）開始後の Epoch は「Rescue I」、2つめのレスキュー治療（他の経口糖尿病治療薬の追加投与）開始後の Epoch は「Rescue II」として区別した。



Confidential

#### 2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、[2.7.4.1.1.2 項]に示した安全性上の潜在的な懸念事項に関連する有害事象及びMedDRA の器官別大分類（SOC）について検討する。

#### 2.7.4.2.1.5.1　既承認の連日投与の DPP-4阻害剤の安全性プロファイルに関連する潜在的な懸念事項

##### 2.7.4.2.1.5.1.1　低血糖症

P006-00、P006-13、P020及び P015試験のプラセボ対照期では、特に関心のある安全性評価項目（「Tier 1」）として症候性低血糖症を評価し、群間差の P 値及び95%信頼区間を算出した[2.7.4.1.1.4.5 項]。

##### 2.7.4.2.1.5.1.1.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）及びその延長試験（P006-13）

プラセボ対照期

基礎試験（12週間）で報告された症候性低血糖症の有害事象発現率の解析を[表2.7.4: 87]に、低血糖症の有害事象発現率の解析を[表2.7.4: 88]に示す。

症候性低血糖症の有害事象発現率はすべての投与群で低く、プラセボ群0.9%（1例）に対し、MK-3102投与群では0.0%～1.8%（0～2例）であり、MK-3102 25 mg 群では0.0%であった（群間差の95%信頼区間は0を含んだ）。

低血糖症（症候性又は無症候性）の有害事象発現率も低く、プラセボ群2.7%（3例）に対し、MK-3102投与群では0.0%～2.6%（0～3例）であり、MK-3102 25 mg 群では0.0%であった。いずれの投与群でも重度の低血糖症は発現しなかった。

**表 2.7.4: 87　症候性低血糖症の有害事象発現率の解析**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**（安全性解析対象集団）（P006-00）**

| Treatment | N | n (%) | Difference in % vs Placebo† | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Estimate (95% CI) | p-Value |
| Placebo | 113 | 1 (0.9) | | |
| MK-3102 0.25 mg | 113 | 0 (0.0) | -0.9 (-4.9, 2.4) | 0.317 |
| MK-3102 1 mg | 115 | 1 (0.9) | -0.0 (-4.1, 4.0) | 0.990 |
| MK-3102 3 mg | 114 | 2 (1.8) | 0.9 (-3.3, 5.4) | 0.567 |
| MK-3102 10 mg | 115 | 1 (0.9) | -0.0 (-4.1, 4.0) | 0.990 |
| MK-3102 25 mg | 114 | 0 (0.0) | -0.9 (-4.9, 2.4) | 0.315 |

† Based on Miettinen & Nurminen method.
N = Patients in population; n = Number of patients with one or more events.
Symptomatic hypoglycemia: Episode with clinical symptoms attributed to hypoglycemia, without regard to glucose level.



C Confidential

## 表 2.7.4: 88　低血糖症の有害事象発現率の解析
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## （P006-00）

| | N | n (%) | Difference in % vs. Placebo Estimate (95% CI)† |
|---|---|---|---|
| Adverse events of hypoglycemia (symptomatic or asymptomatic) | | | |
| Placebo | 113 | 3 (2.7) | |
| MK-3102 0.25 mg | 113 | 0 (0.0) | -2.7 |
| MK-3102 1 mg | 115 | 1 (0.9) | -1.8 |
| MK-3102 3 mg | 114 | 3 (2.6) | -0.0 |
| MK-3102 10 mg | 115 | 1 (0.9) | -1.8 |
| MK-3102 25 mg | 114 | 0 (0.0) | -2.7 |
| Symptomatic | | | |
| Placebo | 113 | 1 (0.9) | |
| MK-3102 0.25 mg | 113 | 0 (0.0) | -0.9 |
| MK-3102 1 mg | 115 | 1 (0.9) | -0.0 |
| MK-3102 3 mg | 114 | 2 (1.8) | 0.9 |
| MK-3102 10 mg | 115 | 1 (0.9) | -0.0 |
| MK-3102 25 mg | 114 | 0 (0.0) | -0.9 |
| Severe | | | |
| Placebo | 113 | 0 (0.0) | |
| MK-3102 0.25 mg | 113 | 0 (0.0) | 0.0 |
| MK-3102 1 mg | 115 | 0 (0.0) | 0.0 |
| MK-3102 3 mg | 114 | 0 (0.0) | 0.0 |
| MK-3102 10 mg | 115 | 0 (0.0) | 0.0 |
| MK-3102 25 mg | 114 | 0 (0.0) | 0.0 |
| Requiring non-medical assistance | | | |
| Placebo | 113 | 0 (0.0) | |
| MK-3102 0.25 mg | 113 | 0 (0.0) | 0.0 |
| MK-3102 1 mg | 115 | 0 (0.0) | 0.0 |
| MK-3102 3 mg | 114 | 0 (0.0) | 0.0 |
| MK-3102 10 mg | 115 | 0 (0.0) | 0.0 |
| MK-3102 25 mg | 114 | 0 (0.0) | 0.0 |
| Requiring medical assistance | | | |
| Placebo | 113 | 0 (0.0) | |
| MK-3102 0.25 mg | 113 | 0 (0.0) | 0.0 |
| MK-3102 1 mg | 115 | 0 (0.0) | 0.0 |
| MK-3102 3 mg | 114 | 0 (0.0) | 0.0 |
| MK-3102 10 mg | 115 | 0 (0.0) | 0.0 |
| MK-3102 25 mg | 114 | 0 (0.0) | 0.0 |
| Asymptomatic | | | |
| Placebo | 113 | 2 (1.8) | |
| MK-3102 0.25 mg | 113 | 0 (0.0) | -1.8 |
| MK-3102 1 mg | 115 | 0 (0.0) | -1.8 |
| MK-3102 3 mg | 114 | 1 (0.9) | -0.9 |
| MK-3102 10 mg | 115 | 0 (0.0) | -1.8 |
| MK-3102 25 mg | 114 | 0 (0.0) | -1.8 |

† Based on Miettinen & Nurminen method. The 95% CI was computed only for those endpoints with at least 4 patients having events in one or more treatment groups.
N = Patients in population; n = Number of patients with one or more events.
Patients are counted a single time for each applicable category.
Symptomatic episode: Episode with clinical symptoms attributed to hypoglycemia, without regard to glucose level.
Asymptomatic episode: Episode without symptoms attributed to hypoglycemia, but with a glucose level ≤ 70 mg/dL.
Severe episode: Episode that required assistance, either medical or non-medical.　Episodes with a markedly depressed level of consciousness, a loss of consciousness, or seizure were classified as having required medical assistance, whether or not medical assistance was obtained.


C Confidential

長期投与時

延長試験（66週間）で報告された低血糖症の有害事象発現率の解析を[表2.7.4: 89]に示す。

症候性低血糖症の有害事象発現率は、プラセボ／メトホルミン群0.0%（0/76例）に対し、MK-3102併合群2.8%（11/392例）であり、両投与群で低かったが、プラセボ／メトホルミン群と比較してMK-3102併合群で数値上高かった（群間差の95%信頼区間は0を含んだ）。

低血糖症（症候性又は無症候性）の有害事象発現率は、プラセボ／メトホルミン群0.0%（0/76例）に対し、MK-3102併合群3.8%（15/392例）であり、プラセボ／メトホルミン群と比較してMK-3102併合群で数値上高かった（群間差の95%信頼区間は0を含んだ）。重度の低血糖症はMK-3102併合群の3例で報告され、いずれも医学的な介助を必要とした事象に分類された。なお、医学的又は非医学的な介助を必要とした症候性低血糖症を「重度の低血糖症」と判定した。意識水準の顕著な低下、意識消失、又は発作を含む症候性低血糖症は、医学的介助が実際に行われたかどうかにかかわらず、医学的な介助を必要とした事象に分類した。重度の低血糖症を発現した3例の詳細を以下に示す。このうち1例（AN[redacted]）は日本人被験者であった。

AN[redacted]は、MK-3102群の45歳白人男性であり、投与377日目に重度の低血糖症を発現した。本事象は医学的な介助を必要とした。低血糖評価の症例報告書では、低血糖の症状として意識水準の顕著な低下、意識消失、又は発作、その他の症状が選択可能であったが、本症例では、“その他の症状”が選択され、詳細は報告されなかった。指採血による血糖値は36 mg/dL であった。治験責任医師等により本有害事象は治験薬との因果関係あり、程度は軽度（徴候又は症状が認められるが、容易に耐えられるもの）と判定され、治験薬に対する処置として治験薬の減量が報告された。しかしながら、データ固定後に、実施医療機関からの報告により、実際には治験薬は減量されず、レスキュー治療薬のグリメピリドが休薬されていたことが判明した。実施医療機関からのClarification Letter を治験総括報告書に添付した（なお、P006-13試験総括報告書完成後に、本症例を含むレスキュー治療に関連した一部データの不足が判明した。詳細については、[2.7.6.3.1.3.6項]及び[資料5.3.5.4.3: P006_sensitivity]を参照）。本事象の持続時間は1時間52分であった。被験者はレスキュー治療開始前に低血糖の有害事象を他に4回、投与119日目、120日目、128日目及び130日目に発現し、事象の発現と同時に実施された指採血による血糖値はそれぞれ70 mg/dL、66 mg/dL、56 mg/dL 及び63 mg/dL であった。治験責任医師等により、投与119日目及び120日目の事象は治験薬との因果関係ありと判定され、投与128日目及び130日目の事象は治験薬との因果関係なしと判定された。4つの事象のすべてに関して程度は軽度（徴候又は症状が認められるが、容易に耐えられるもの）と判定され、治験薬の投与中止に至らなかった。投与128日目の事象の持続時間は30分、その他3つの事象の持続時間は5分であった。さらに、4つの事象はすべて無症候性であり、医学的な介助を必要としなかった。

AN[redacted]は、MK-3102群の65歳白人女性であり、投与464日目に重度の低血糖症を発現した。本事象に対する医学的な介助は行われなかったが、意識水準の顕著な低下が認められたため、医学的な介助を必要とした事象に分類された。指採血による血糖値は58 mg/dL であった。治験責任医


Confidential

師等により、本有害事象は治験薬との因果関係なし、程度は軽度（徴候又は症状が認められるが、容易に耐えられるもの）と判定され、治験薬の投与中止に至らなかった。本有害事象の持続時間は1時間30分であった。

AN[redacted]は、MK-3102群の67歳日本人女性であり、投与343日目に重度の低血糖症を発現した。本事象に対して医学的な介助は行われなかったが、意識消失が認められたため、医学的な介助を必要とした事象に分類された。本有害事象の持続時間は2分であった。考えられる増悪因子として低血糖評価の症例報告書の「食事又は間食を摂らなかった／摂るのが遅れた／量が少なかった」が選択された。指採血による血糖値は得られていない。治験責任医師等により、本有害事象は治験薬との因果関係あり、程度は軽度（徴候又は症状が認められるが、容易に耐えられるもの）と判定され、治験薬の投与中止に至らなかった。

**表 2.7.4: 89　低血糖症の有害事象発現率の解析**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**（延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）**

| | Placebo/ Metformin n (%) | Pooled MK-3102 n (%) | Difference in % vs. Placebo/Metformin Estimate (95% CI)† |
|---|---|---|---|
| Patients in population | 76 | 392 | |
| With one or more: | | | |
| Adverse events of hypoglycemia (symptomatic or asymptomatic) | 0 (0.0) | 15 (3.8) | 3.8 (-1.0, 6.2) |
| Symptomatic | 0 (0.0) | 11 (2.8) | 2.8 (-2.0, 5.0) |
| Severe | 0 (0.0) | 3 (0.8) | 0.8 |
| Requiring non-medical assistance | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0.0 |
| Requiring medical assistance | 0 (0.0) | 3 (0.8) | 0.8 |
| Asymptomatic | 0 (0.0) | 5 (1.3) | 1.3 (-3.6, 3.0) |

† Based on Miettinen & Nurminen method. The 95% CI was computed only for those endpoints with at least 4 patients having events in one or more treatment groups.
n = Number of patients with one or more events.
Patients are counted a single time for each applicable category.
Symptomatic episode: Episode with clinical symptoms attributed to hypoglycemia, without regard to glucose level.
Asymptomatic episode: Episode without symptoms attributed to hypoglycemia, but with a glucose level ≤ 70 mg/dL.
Severe episode: Episode that required assistance, either medical or non-medical.　Episodes with a markedly depressed level of consciousness, a loss of consciousness, or seizure were classified as having required medical assistance, whether or not medical assistance was obtained.


C Confidential

### 2.7.4.2.1.5.1.1.2　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）

プラセボ対照期

二重盲検期（24週間）に報告された症候性低血糖症の有害事象発現率の解析を[表2.7.4: 90]に、低血糖症の有害事象発現率の解析を[表2.7.4: 91]に示す。

症候性低血糖症の有害事象発現率は、プラセボ群0.0%（0/82例）に対し、MK-3102群0.0%（0/166例）、シタグリプチン群0.6%（1/164例）であり、すべての投与群で低かった。

低血糖症（症候性又は無症候性）の有害事象発現率も、プラセボ群1.2%（1/82例）に対し、MK-3102群0.0%（0/166例）、シタグリプチン群0.6%（1/164例）であり、すべての投与群で低かった。いずれの投与群でも重度の低血糖症は発現しなかった。

**表 2.7.4: 90　症候性低血糖症の有害事象発現率の解析**
**（安全性解析対象集団）（P020、二重盲検期）**

| Treatment | N | n (%) | Difference in % vs Placebo† | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Estimate (95% CI) | p-Value |
| MK-3102 25 mg | 166 | 0 (0.0) | 0.0 (-4.5, 2.3) | >0.999 |
| Sitagliptin 50 mg | 164 | 1 (0.6) | 0.6 (-3.9, 3.4) | 0.480 |
| Placebo | 82 | 0 (0.0) | | |

† Based on Miettinen & Nurminen method.
N = Subjects in population; n = Number of subjects with one or more events.
Symptomatic hypoglycemia: Episode with clinical symptoms attributed to hypoglycemia, without regard to glucose level.


C Confidential

表 2.7.4: 91　低血糖症の有害事象発現率の解析
（安全性解析対象集団）（P020、二重盲検期）

| | N | n (%) | Difference in % vs. Placebo Estimate (95% CI)† |
|---|---|---|---|
| Adverse events of hypoglycemia (symptomatic or asymptomatic) | | | |
| MK-3102 25 mg | 166 | 0 (0.0) | -1.2 |
| Sitagliptin 50 mg | 164 | 1 (0.6) | -0.6 |
| Placebo | 82 | 1 (1.2) | |
| Symptomatic | | | |
| MK-3102 25 mg | 166 | 0 (0.0) | 0.0 |
| Sitagliptin 50 mg | 164 | 1 (0.6) | 0.6 |
| Placebo | 82 | 0 (0.0) | |
| Severe | | | |
| MK-3102 25 mg | 166 | 0 (0.0) | 0.0 |
| Sitagliptin 50 mg | 164 | 0 (0.0) | 0.0 |
| Placebo | 82 | 0 (0.0) | |
| Requiring non-medical assistance | | | |
| MK-3102 25 mg | 166 | 0 (0.0) | 0.0 |
| Sitagliptin 50 mg | 164 | 0 (0.0) | 0.0 |
| Placebo | 82 | 0 (0.0) | |
| Requiring medical assistance | | | |
| MK-3102 25 mg | 166 | 0 (0.0) | 0.0 |
| Sitagliptin 50 mg | 164 | 0 (0.0) | 0.0 |
| Placebo | 82 | 0 (0.0) | |
| Asymptomatic | | | |
| MK-3102 25 mg | 166 | 0 (0.0) | -1.2 |
| Sitagliptin 50 mg | 164 | 0 (0.0) | -1.2 |
| Placebo | 82 | 1 (1.2) | |

† Based on Miettinen & Nurminen method. The 95% CI was computed only for those endpoints with at least 4 subjects having events in one or more treatment groups.
N = Subjects in population; n = Number of subjects with one or more events.
Subjects are counted a single time for each applicable category.
Symptomatic episode: Episode with clinical symptoms attributed to hypoglycemia, without regard to glucose level.
Asymptomatic episode: Episode without symptoms attributed to hypoglycemia, but with a glucose level ≤ 70 mg/dL.
Severe episode: Episode that required assistance, either medical or non-medical.　Episodes with a markedly depressed level of consciousness, a loss of consciousness, or seizure were classified as having required medical assistance, whether or not medical assistance was obtained.

長期投与時

MK-3102の52週間投与

MK/MK 群では二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）に低血糖症（症候性又は無症候性）の有害事象は発現しなかった。

MK-3102の28週間投与

S/MK 群及び P/MK 群で非盲検期（28週間）に報告された低血糖症の有害事象発現率を[表2.7.4: 92]に示す。

症候性低血糖症の有害事象発現率は、S/MK 群0.6%（1/161例）、P/MK 群0.0%（0/80例）であった。低血糖症（症候性又は無症候性）の有害事象発現率は、S/MK 群0.6%（1/161例）、P/MK 群0.0%（0/80例）であった。いずれの投与群でも重度の低血糖症は発現しなかった。


C Confidential

表 2.7.4: 92　低血糖症の有害事象発現率の解析
（安全性解析対象集団）（P020、S/MK 群及び P/MK 群、非盲検期）

| | N | n (%) |
|---|---|---|
| Adverse events of hypoglycemia (symptomatic or asymptomatic) | | |
| Sitagliptin/MK-3102 | 161 | 1 (0.6) |
| Placebo/MK-3102 | 80 | 0 (0.0) |
| Symptomatic | | |
| Sitagliptin/MK-3102 | 161 | 1 (0.6) |
| Placebo/MK-3102 | 80 | 0 (0.0) |
| Severe | | |
| Sitagliptin/MK-3102 | 161 | 0 (0.0) |
| Placebo/MK-3102 | 80 | 0 (0.0) |
| Requiring non-medical assistance | | |
| Sitagliptin/MK-3102 | 161 | 0 (0.0) |
| Placebo/MK-3102 | 80 | 0 (0.0) |
| Requiring medical assistance | | |
| Sitagliptin/MK-3102 | 161 | 0 (0.0) |
| Placebo/MK-3102 | 80 | 0 (0.0) |
| Asymptomatic | | |
| Sitagliptin/MK-3102 | 161 | 0 (0.0) |
| Placebo/MK-3102 | 80 | 0 (0.0) |

N = Subjects in population; n = Number of subjects with one or more events.
Subjects are counted a single time for each applicable category.
Symptomatic episode: Episode with clinical symptoms attributed to hypoglycemia, without regard to glucose level.
Asymptomatic episode: Episode without symptoms attributed to hypoglycemia, but with a glucose level ≤ 70 mg/dL.
Severe episode: Episode that required assistance, either medical or non-medical.　Episodes with a markedly depressed level of consciousness, a loss of consciousness, or seizure were classified as having required medical assistance, whether or not medical assistance was obtained.

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

P015試験の結果を基礎治療薬別に示す。

1）　スルホニルウレア剤

プラセボ対照期

二重盲検期（24週間）に報告された症候性低血糖症の有害事象発現率の解析を[表2.7.4:　93]に、低血糖症の有害事象発現率の解析を[表2.7.4: 94]に示す。

症候性低血糖症の有害事象発現率は、プラセボ群3.2%（2/63例）に対し、MK-3102群4.8%（6/126例）であり、プラセボ群と比較して MK-3102群で数値上高かった。

低血糖症（症候性又は無症候性）の有害事象発現率は、プラセボ群4.8%（3/63例）に対し、MK-3102群5.6%（7/126例）であり、プラセボ群と比較して MK-3102群で数値上高かった。いずれの投与群でも重度の低血糖症は発現しなかった。


C Confidential

## 表 2.7.4: 93　症候性低血糖症の有害事象発現率の解析
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## 基礎治療薬：スルホニルウレア剤
## （安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）

| Treatment | N | n (%) | Difference in % vs Placebo† | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Estimate (95% CI) | p-Value |
| MK-3102 25 mg | 126 | 6 (4.8) | 1.6 (-6.5, 7.5) | 0.610 |
| Placebo | 63 | 2 (3.2) | | |

† Based on Miettinen & Nurminen method.
N = Subjects in population; n = Number of subjects with one or more events.
Symptomatic hypoglycemia: Episode with clinical symptoms attributed to hypoglycemia, without regard to glucose level.

## 表 2.7.4: 94　低血糖症の有害事象発現率の解析
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## 基礎治療薬：スルホニルウレア剤
## （安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）

| | N | n (%) | Difference in % vs. Placebo Estimate (95% CI)† |
|---|---|---|---|
| Adverse events of hypoglycemia (symptomatic or asymptomatic) | | | |
| MK-3102 25 mg | 126 | 7 (5.6) | 0.8 (-8.0, 7.2) |
| Placebo | 63 | 3 (4.8) | |
| Symptomatic | | | |
| MK-3102 25 mg | 126 | 6 (4.8) | 1.6 (-6.5, 7.5) |
| Placebo | 63 | 2 (3.2) | |
| Severe | | | |
| MK-3102 25 mg | 126 | 0 (0.0) | 0.0 |
| Placebo | 63 | 0 (0.0) | |
| Requiring non-medical assistance | | | |
| MK-3102 25 mg | 126 | 0 (0.0) | 0.0 |
| Placebo | 63 | 0 (0.0) | |
| Requiring medical assistance | | | |
| MK-3102 25 mg | 126 | 0 (0.0) | 0.0 |
| Placebo | 63 | 0 (0.0) | |
| Asymptomatic | | | |
| MK-3102 25 mg | 126 | 1 (0.8) | -0.8 |
| Placebo | 63 | 1 (1.6) | |

† Based on Miettinen & Nurminen method. The 95% CI was computed only for those endpoints with at least 4 subjects having events in one or more treatment groups.
N = Subjects in population; n = Number of subjects with one or more events.
Subjects are counted a single time for each applicable category.
Symptomatic episode: Episode with clinical symptoms attributed to hypoglycemia, without regard to glucose level.
Asymptomatic episode: Episode without symptoms attributed to hypoglycemia, but with a glucose level ≤ 70 mg/dL.
Severe episode: Episode that required assistance, either medical or non-medical.　Episodes with a markedly depressed level of consciousness, a loss of consciousness, or seizure were classified as having required medical assistance, whether or not medical assistance was obtained.


C Confidential

長期投与時

MK-3102の52週間投与

MK/MK 群で二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）に報告された低血糖症の有害事象発現率を[表2.7.4: 95]に示す。

MK/MK 群での症候性低血糖症の有害事象発現率は、7.9%（10/126例）であった。低血糖症（症候性又は無症候性）の有害事象発現率は、8.7%（11/126例）であった。重度の低血糖症は発現しなかった。

**表 2.7.4: 95　低血糖症の有害事象発現率の解析**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**基礎治療薬：スルホニルウレア剤**
**（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）**

| | N | n (%) |
|---|---|---|
| Adverse events of hypoglycemia (symptomatic or asymptomatic) | | |
| MK-3102/MK-3102 | 126 | 11 (8.7) |
| Symptomatic | | |
| MK-3102/MK-3102 | 126 | 10 (7.9) |
| Severe | | |
| MK-3102/MK-3102 | 126 | 0 (0.0) |
| Requiring non-medical assistance | | |
| MK-3102/MK-3102 | 126 | 0 (0.0) |
| Requiring medical assistance | | |
| MK-3102/MK-3102 | 126 | 0 (0.0) |
| Asymptomatic | | |
| MK-3102/MK-3102 | 126 | 1 (0.8) |

N = Subjects in population; n = Number of subjects with one or more events.
Subjects are counted a single time for each applicable category.
Symptomatic episode: Episode with clinical symptoms attributed to hypoglycemia, without regard to glucose level.
Asymptomatic episode: Episode without symptoms attributed to hypoglycemia, but with a glucose level ≤ 70 mg/dL.
Severe episode: Episode that required assistance, either medical or non-medical.　Episodes with a markedly depressed level of consciousness, a loss of consciousness, or seizure were classified as having required medical assistance, whether or not medical assistance was obtained.

MK-3102の28週間投与

P/MK 群で非盲検期（28週間）に報告された低血糖症の有害事象発現率を[表2.7.4: 96]に示す。

P/MK 群での症候性低血糖症の有害事象発現率は、8.1%（5/62例）であった。低血糖症（症候性又は無症候性）の有害事象発現率は、9.7%（6/62例）であった。重度の低血糖症は発現しなかった。


C Confidential

表 2.7.4: 96　低血糖症の有害事象発現率の解析
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
基礎治療薬：スルホニルウレア剤
（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）

| | N | n (%) |
|---|---|---|
| Adverse events of hypoglycemia (symptomatic or asymptomatic) | | |
| Placebo/MK-3102 | 62 | 6 (9.7) |
| Symptomatic | | |
| Placebo/MK-3102 | 62 | 5 (8.1) |
| Severe | | |
| Placebo/MK-3102 | 62 | 0 (0.0) |
| Requiring non-medical assistance | | |
| Placebo/MK-3102 | 62 | 0 (0.0) |
| Requiring medical assistance | | |
| Placebo/MK-3102 | 62 | 0 (0.0) |
| Asymptomatic | | |
| Placebo/MK-3102 | 62 | 1 (1.6) |

N = Subjects in population; n = Number of subjects with one or more events.
Subjects are counted a single time for each applicable category.
Symptomatic episode: Episode with clinical symptoms attributed to hypoglycemia, without regard to glucose level.
Asymptomatic episode: Episode without symptoms attributed to hypoglycemia, but with a glucose level ≤ 70 mg/dL.
Severe episode: Episode that required assistance, either medical or non-medical.　Episodes with a markedly depressed level of consciousness, a loss of consciousness, or seizure were classified as having required medical assistance, whether or not medical assistance was obtained.

2)　速効型インスリン分泌促進剤

プラセボ対照期

二重盲検期（24週間）に報告された症候性低血糖症の有害事象発現率の解析を[表2.7.4: 97]に、低血糖症の有害事象発現率の解析を[表2.7.4: 98]に示す。

症候性低血糖症の有害事象発現率は、プラセボ群0.0%（0/34例）に対し、MK-3102群1.5%（1/65例）であり、両投与群で低かった。

低血糖症（症候性又は無症候性）の有害事象発現率も低く、プラセボ群0.0%（0/34例）に対し、MK-3102群1.5%（1/65例）であった。いずれの投与群でも重度の低血糖症は発現しなかった。

表 2.7.4: 97　症候性低血糖症の有害事象発現率の解析
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤
（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）

| | | | Difference in % vs Placebo[†] | |
|---|---|---|---|---|
| Treatment | N | n (%) | Estimate (95% CI) | p-Value |
| MK-3102 25 mg | 65 | 1 (1.5) | 1.5 (-8.8, 8.3) | 0.470 |
| Placebo | 34 | 0 (0.0) | | |

[†] Based on Miettinen & Nurminen method.
N = Subjects in population; n = Number of subjects with one or more events.
Symptomatic hypoglycemia: Episode with clinical symptoms attributed to hypoglycemia, without regard to glucose level.


C Confidential

表 2.7.4: 98　低血糖症の有害事象発現率の解析
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤
（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）

| | N | n (%) | Difference in % vs. Placebo Estimate (95% CI)† |
|---|---|---|---|
| Adverse events of hypoglycemia (symptomatic or asymptomatic) | | | |
| MK-3102 25 mg | 65 | 1 (1.5) | 1.5 |
| Placebo | 34 | 0 (0.0) | |
| Symptomatic | | | |
| MK-3102 25 mg | 65 | 1 (1.5) | 1.5 |
| Placebo | 34 | 0 (0.0) | |
| Severe | | | |
| MK-3102 25 mg | 65 | 0 (0.0) | 0.0 |
| Placebo | 34 | 0 (0.0) | |
| Requiring non-medical assistance | | | |
| MK-3102 25 mg | 65 | 0 (0.0) | 0.0 |
| Placebo | 34 | 0 (0.0) | |
| Requiring medical assistance | | | |
| MK-3102 25 mg | 65 | 0 (0.0) | 0.0 |
| Placebo | 34 | 0 (0.0) | |
| Asymptomatic | | | |
| MK-3102 25 mg | 65 | 0 (0.0) | 0.0 |
| Placebo | 34 | 0 (0.0) | |

† Based on Miettinen & Nurminen method. The 95% CI was computed only for those endpoints with at least 4 subjects having events in one or more treatment groups.
N = Subjects in population; n = Number of subjects with one or more events.
Subjects are counted a single time for each applicable category.
Symptomatic episode: Episode with clinical symptoms attributed to hypoglycemia, without regard to glucose level.
Asymptomatic episode: Episode without symptoms attributed to hypoglycemia, but with a glucose level ≤ 70 mg/dL.
Severe episode: Episode that required assistance, either medical or non-medical.　Episodes with a markedly depressed level of consciousness, a loss of consciousness, or seizure were classified as having required medical assistance, whether or not medical assistance was obtained.

長期投与期

MK-3102の52週間投与

MK/MK 群で二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）に報告された低血糖症の有害事象発現率を[表2.7.4: 99]に示す。

MK/MK 群での症候性低血糖症の有害事象発現率は、3.1%（2/65例）であった。低血糖症（症候性又は無症候性）の有害事象発現率は、3.1%（2/65例）であった。重度の低血糖症は発現しなかった。


Confidential

表 2.7.4: 99　低血糖症の有害事象発現率の解析
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤
（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）

| | N | n (%) |
|---|---|---|
| Adverse events of hypoglycemia (symptomatic or asymptomatic) | | |
| MK-3102/MK-3102 | 65 | 2 (3.1) |
| Symptomatic | | |
| MK-3102/MK-3102 | 65 | 2 (3.1) |
| Severe | | |
| MK-3102/MK-3102 | 65 | 0 (0.0) |
| Requiring non-medical assistance | | |
| MK-3102/MK-3102 | 65 | 0 (0.0) |
| Requiring medical assistance | | |
| MK-3102/MK-3102 | 65 | 0 (0.0) |
| Asymptomatic | | |
| MK-3102/MK-3102 | 65 | 0 (0.0) |

N = Subjects in population; n = Number of subjects with one or more events.
Subjects are counted a single time for each applicable category.
Symptomatic episode: Episode with clinical symptoms attributed to hypoglycemia, without regard to glucose level.
Asymptomatic episode: Episode without symptoms attributed to hypoglycemia, but with a glucose level ≤ 70 mg/dL.
Severe episode: Episode that required assistance, either medical or non-medical.　Episodes with a markedly depressed level of consciousness, a loss of consciousness, or seizure were classified as having required medical assistance, whether or not medical assistance was obtained.

MK-3102の28週間投与

P/MK 群（32例）では、非盲検期（28週間）に低血糖症（症候性又は無症候性）は報告されなかった。

3)　ビグアナイド系薬剤

プラセボ対照期

二重盲検期（24週間）に報告された症候性低血糖症の有害事象発現率の解析を[表2.7.4: 100]に、低血糖症の有害事象発現率の解析を[表2.7.4: 101]に示す。

症候性低血糖症の有害事象発現率は、プラセボ群0.0%（0/33例）に対し、MK-3102群3.0%（2/66例）であり、両投与群で低かったが、プラセボ群と比較して MK-3102群で数値上高かった。

低血糖症（症候性又は無症候性）の有害事象発現率も低く、プラセボ群0.0%（0/33例）に対し、MK-3102群4.5%（3/66例）であった。いずれの投与群でも重度の低血糖症は発現しなかった。


Confidential

## 表 2.7.4: 100　症候性低血糖症の有害事象発現率の解析
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## 基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤
## （安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）

| Treatment | N | n (%) | Difference in % vs Placebo† | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Estimate (95% CI) | p-Value |
| MK-3102 25 mg | 66 | 2 (3.0) | 3.0 (-7.6, 10.4) | 0.315 |
| Placebo | 33 | 0 (0.0) | | |

† Based on Miettinen & Nurminen method.
N = Subjects in population; n = Number of subjects with one or more events.
Symptomatic hypoglycemia: Episode with clinical symptoms attributed to hypoglycemia, without regard to glucose level.

## 表 2.7.4: 101　低血糖症の有害事象発現率の解析
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## 基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤
## （安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）

| | N | n (%) | Difference in % vs. Placebo Estimate (95% CI)† |
|---|---|---|---|
| Adverse events of hypoglycemia (symptomatic or asymptomatic) | | | |
| MK-3102 25 mg | 66 | 3 (4.5) | 4.5 |
| Placebo | 33 | 0 (0.0) | |
| Symptomatic | | | |
| MK-3102 25 mg | 66 | 2 (3.0) | 3.0 |
| Placebo | 33 | 0 (0.0) | |
| Severe | | | |
| MK-3102 25 mg | 66 | 0 (0.0) | 0.0 |
| Placebo | 33 | 0 (0.0) | |
| Requiring non-medical assistance | | | |
| MK-3102 25 mg | 66 | 0 (0.0) | 0.0 |
| Placebo | 33 | 0 (0.0) | |
| Requiring medical assistance | | | |
| MK-3102 25 mg | 66 | 0 (0.0) | 0.0 |
| Placebo | 33 | 0 (0.0) | |
| Asymptomatic | | | |
| MK-3102 25 mg | 66 | 2 (3.0) | 3.0 |
| Placebo | 33 | 0 (0.0) | |

† Based on Miettinen & Nurminen method. The 95% CI was computed only for those endpoints with at least 4 subjects having events in one or more treatment groups.
N = Subjects in population; n = Number of subjects with one or more events.
Subjects are counted a single time for each applicable category.
Symptomatic episode: Episode with clinical symptoms attributed to hypoglycemia, without regard to glucose level.
Asymptomatic episode: Episode without symptoms attributed to hypoglycemia, but with a glucose level ≤ 70 mg/dL.
Severe episode: Episode that required assistance, either medical or non-medical.　Episodes with a markedly depressed level of consciousness, a loss of consciousness, or seizure were classified as having required medical assistance, whether or not medical assistance was obtained.


C Confidential

長期投与期

MK-3102の52週間投与

MK/MK 群で二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）に報告された低血糖症の有害事象発現率を[表2.7.4: 102]に示す。

MK/MK 群での症候性低血糖症の有害事象発現率は、3.0%（2/66例）であった。低血糖症（症候性又は無症候性）の有害事象発現率は、4.5%（3/66例）であった。重度の低血糖症は発現しなかった。

**表 2.7.4: 102　低血糖症の有害事象発現率の解析**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤**
**（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）**

| | N | n (%) |
|---|---|---|
| Adverse events of hypoglycemia (symptomatic or asymptomatic) | | |
| MK-3102/MK-3102 | 66 | 3 (4.5) |
| Symptomatic | | |
| MK-3102/MK-3102 | 66 | 2 (3.0) |
| Severe | | |
| MK-3102/MK-3102 | 66 | 0 (0.0) |
| Requiring non-medical assistance | | |
| MK-3102/MK-3102 | 66 | 0 (0.0) |
| Requiring medical assistance | | |
| MK-3102/MK-3102 | 66 | 0 (0.0) |
| Asymptomatic | | |
| MK-3102/MK-3102 | 66 | 2 (3.0) |

N = Subjects in population; n = Number of subjects with one or more events.
Subjects are counted a single time for each applicable category.
Symptomatic episode: Episode with clinical symptoms attributed to hypoglycemia, without regard to glucose level.
Asymptomatic episode: Episode without symptoms attributed to hypoglycemia, but with a glucose level ≤ 70 mg/dL.
Severe episode: Episode that required assistance, either medical or non-medical.　Episodes with a markedly depressed level of consciousness, a loss of consciousness, or seizure were classified as having required medical assistance, whether or not medical assistance was obtained.

MK-3102の28週間投与

P/MK 群（33例）では、非盲検期（28週間）に低血糖症（症候性又は無症候性）は報告されなかった。


C Confidential

4)　チアゾリジン系薬剤

プラセボ対照期

二重盲検期（24週間）に報告された低血糖症の有害事象発現率の解析を[表2.7.4: 103]に示す。

プラセボ群、MK-3102群ともに、症候性低血糖症は発現しなかった。低血糖症（症候性又は無症候性）の有害事象発現率は、プラセボ群0.0%（0/34例）に対し、MK-3102群1.5%（1/65例）であり、両投与群で低かった。いずれの投与群でも重度の低血糖症は発現しなかった。

**表 2.7.4: 103　低血糖症の有害事象発現率の解析**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤**
**（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）**

| | N | n (%) | Difference in % vs. Placebo Estimate (95% CI)† |
|---|---|---|---|
| Adverse events of hypoglycemia (symptomatic or asymptomatic) | | | |
| MK-3102 25 mg | 65 | 1 (1.5) | 1.5 |
| Placebo | 34 | 0 (0.0) | |
| Symptomatic | | | |
| MK-3102 25 mg | 65 | 0 (0.0) | 0.0 |
| Placebo | 34 | 0 (0.0) | |
| Severe | | | |
| MK-3102 25 mg | 65 | 0 (0.0) | 0.0 |
| Placebo | 34 | 0 (0.0) | |
| Requiring non-medical assistance | | | |
| MK-3102 25 mg | 65 | 0 (0.0) | 0.0 |
| Placebo | 34 | 0 (0.0) | |
| Requiring medical assistance | | | |
| MK-3102 25 mg | 65 | 0 (0.0) | 0.0 |
| Placebo | 34 | 0 (0.0) | |
| Asymptomatic | | | |
| MK-3102 25 mg | 65 | 1 (1.5) | 1.5 |
| Placebo | 34 | 0 (0.0) | |

† Based on Miettinen & Nurminen method. The 95% CI was computed only for those endpoints with at least 4 subjects having events in one or more treatment groups.
N = Subjects in population; n = Number of subjects with one or more events.
Subjects are counted a single time for each applicable category.
Symptomatic episode: Episode with clinical symptoms attributed to hypoglycemia, without regard to glucose level.
Asymptomatic episode: Episode without symptoms attributed to hypoglycemia, but with a glucose level ≤ 70 mg/dL.
Severe episode: Episode that required assistance, either medical or non-medical.　Episodes with a markedly depressed level of consciousness, a loss of consciousness, or seizure were classified as having required medical assistance, whether or not medical assistance was obtained.



C Confidential

長期投与期

MK-3102の52週間投与

MK/MK 群で二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）に報告された低血糖症の有害事象発現率を[表2.7.4: 104]に示す。

症候性低血糖症の有害事象発現率は、1.5%（1/65例）であった。低血糖症（症候性又は無症候性）の有害事象発現率は、3.1%（2/65例）であった。重度の低血糖症は発現しなかった。

MK-3102の28週間投与

P/MK 群（34例）では、非盲検期（28週間）に低血糖症（症候性又は無症候性）は報告されなかった。

**表 2.7.4: 104　低血糖症の有害事象発現率の解析**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤**
**（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）**

| | N | n (%) |
|---|---|---|
| Adverse events of hypoglycemia (symptomatic or asymptomatic) | | |
| MK-3102/MK-3102 | 65 | 2 (3.1) |
| Symptomatic | | |
| MK-3102/MK-3102 | 65 | 1 (1.5) |
| Severe | | |
| MK-3102/MK-3102 | 65 | 0 (0.0) |
| Requiring non-medical assistance | | |
| MK-3102/MK-3102 | 65 | 0 (0.0) |
| Requiring medical assistance | | |
| MK-3102/MK-3102 | 65 | 0 (0.0) |
| Asymptomatic | | |
| MK-3102/MK-3102 | 65 | 1 (1.5) |

N = Subjects in population; n = Number of subjects with one or more events.
Subjects are counted a single time for each applicable category.
Symptomatic episode: Episode with clinical symptoms attributed to hypoglycemia, without regard to glucose level.
Asymptomatic episode: Episode without symptoms attributed to hypoglycemia, but with a glucose level ≤ 70 mg/dL.
Severe episode: Episode that required assistance, either medical or non-medical.　Episodes with a markedly depressed level of consciousness, a loss of consciousness, or seizure were classified as having required medical assistance, whether or not medical assistance was obtained.

5）　α-グルコシダーゼ阻害剤

プラセボ対照期

二重盲検期（24週間）に、プラセボ群（32例）、MK-3102群（67例）ともに、低血糖症（症候性又は無症候性）は発現しなかった。



C Confidential

長期投与期

MK-3102の52週間投与

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）においても MK/MK 群（67例）で低血糖症（症候性又は無症候性）は発現しなかった。

MK-3102の28週間投与

非盲検期（合計28週間）においても P/MK 群（30例）で低血糖症（症候性又は無症候性）は発現しなかった。

#### 2.7.4.2.1.5.1.1.4　プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団及び長期投与時の日本人併合解析対象集団

プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団における低血糖症（症候性又は無症候性）の有害事象発現率は、プラセボ群1.3%（4/299例）に対し、MK-3102群2.1%（12/576例）であり、両投与群で低かった（群間の差の95%信頼区間は0を含んだ）[表2.7.4: 27]。

長期投与時の日本人併合解析対象集団での低血糖症（症候性又は無症候性）の有害事象発現率も低く、2.5%（27/1,084例）であった[付録2.7.4: 12]。長期投与による低血糖症の有害事象発現率の顕著な増加は認められなかった。

### 2.7.4.2.1.5.1.2　胃腸障害

#### 2.7.4.2.1.5.1.2.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）及びその延長試験（P006-13）

基礎試験（12週間）の「胃腸障害」SOC の発現率は、プラセボ群と比較して MK-3102の複数の用量群で数値上高かったが、用量依存的な増加傾向はみられず、MK-3102の最大用量群である 25 mg 群（5.3%）の発現率は、プラセボ群（6.2%）と同程度であった。「胃腸障害」SOC の個々の有害事象の発現率は、すべての投与群で低かった。MK-3102投与群で用量依存的な有害事象の増加傾向はみられず、MK-3102投与群とプラセボ群で発現した有害事象に顕著な差はなかった[付録2.7.4: 1]。

延長試験（66週間）の「胃腸障害」SOC の発現率は、MK-3102併合群とプラセボ／メトホルミン群で同程度であった（MK-3102併合群：15.8%、プラセボ／メトホルミン群：17.1%）。「胃腸障害」SOC の個々の有害事象の発現率は低く、MK-3102併合群とプラセボ／メトホルミン群で発現した有害事象に顕著な差はなかった[付録2.7.4: 8]。慢性膵炎の既往歴を有する MK-3102併合群の1例の被験者が慢性膵炎の悪化の非重篤な有害事象を発現し、MK-3102併合群の1例の被験者が胆石（超音波で確認され、その後胆嚢摘出術が行われた）に起因する急性膵炎の重篤な有害事象を発現した。いずれの被験者も治験薬の投与を継続し、試験を完了した（膵炎については[2.7.4.2.1.5.2.1項]を参照）。


C Confidential

#### 2.7.4.2.1.5.1.2.2　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）

二重盲検期（24週間）の「胃腸障害」SOC の発現率は、MK-3102群及びプラセボ群で同程度であった（MK-3102群：9.0%、シタグリプチン群：14.0%、プラセボ群：11%）。「胃腸障害」SOC の個々の有害事象の発現率はすべての投与群で低く、有害事象の種類に投与群間で顕著な差は認められなかった[付録2.7.4: 3]。

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）で、MK/MK 群での「胃腸障害」SOC の発現率は、MK-3102の長期投与により顕著に増加しなかった[付録2.7.4: 10]。二重盲検期と比較して非盲検期で新たな有害事象が報告されたが、これらの新たな有害事象の発現頻度は1～2例と少数であった。MK-3102投与に切り替えた後の S/MK 群及び P/MK 群での有害事象発現率に顕著な増加は認められなかった。

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

二重盲検期（24週間）の「胃腸障害」SOC の発現率に、MK-3102群とプラセボ群で顕著な差は認められなかった。スルホニルウレア剤（MK-3102群：15.9%、プラセボ群：14.3%）、ビグアナイド系薬剤（MK-3102群：9.1%、プラセボ群：12.1%）及びチアゾリジン系薬剤（MK-3102群：10.8%、プラセボ群：11.8%）を基礎治療薬とした被験者では、MK-3102群とプラセボ群で同程度であった。速効型インスリン分泌促進剤（MK-3102群：13.8%、プラセボ群：5.9%）及び α-グルコシダーゼ阻害剤（MK-3102群：14.9%、プラセボ群：9.4%）を基礎治療薬とした被験者では、プラセボ群と比較して MK-3102群で数値上高かった。いずれの基礎治療薬でも個々の有害事象の種類に顕著な差はなく、速効型インスリン分泌促進剤及び α-グルコシダーゼ阻害剤を基礎治療薬とした被験者での本 SOC 発現率の群間差は、特定の有害事象によるものではなかった[付録2.7.4: 6]。速効型インスリン分泌促進剤を基礎治療薬とした被験者における1件の腹部不快感以外、治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）の MK/MK 群での基礎治療薬別の「胃腸障害」SOC の発現率に、長期投与による顕著な増加は認められなかった[付録2.7.4: 11]。非盲検期に発現した有害事象の種類は、二重盲検期と同様であった。MK-3102投与に切り替えた後の P/MK 群での有害事象発現率に顕著な増加は認められなかった。

#### 2.7.4.2.1.5.1.2.4　プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団及び長期投与時の日本人併合解析対象集団

プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団では、「胃腸障害」SOC の発現率はプラセボ群10.4%（31/299例）に対し、MK-3102群12.2%（70/576例）であり、MK-3102群で数値上高かった。既承認の DPP-4阻害剤の添付文書に記載されている有害事象（例：腹部不快感、腹部膨満、腹痛、上腹部痛、便秘、下痢、胃ポリープ、胃炎、胃食道逆流性疾患、悪心、口内炎及び嘔吐）を含む個々の有害事象の発現率は、両投与群で低く、これらの有害事象の発現率に顕著な群間差は認められなかった[表2.7.4: 27]。

長期投与時の日本人併合解析対象集団では、「胃腸障害」SOC の発現率は、15.6%（169/1,084


C Confidential

例）であった[付録2.7.4: 12]。長期投与による「胃腸障害」SOC の発現率の顕著な増加は認められなかった。

MK-3102は、一般的に用いられている作用機序の異なる経口糖尿病治療薬との併用及び単剤投与にかかわらず、安全性プロファイルに顕著な違いはないと考えられる。

#### 2.7.4.2.1.5.1.3　肝機能の臨床検査値異常

[2.7.4.1.1.2 項]で述べたとおり、ALT や AST などの肝機能検査値異常が既承認の DPP-4阻害剤の添付文書に記載されている。本項では、ALT 増加及び AST 増加の有害事象、またこれら肝機能検査の臨床検査値について述べる。

##### 2.7.4.2.1.5.1.3.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）及びその延長試験（P006-13）

基礎試験（12週間）の ALT 増加の有害事象発現率は、プラセボ群0.9%（1/113例）と比較して、MK-3102の全投与群で0.9%（5/571例）と同程度であった[付録2.7.4: 1]。MK-3102投与群で用量依存的な発現率の増加傾向はみられなかった。MK-3102投与群で ALT 増加の有害事象を発現した5例のうち、1 mg 群及び3 mg 群の各1例は基準値上限の3倍以上の増加を示した。2例（このうち1例は脂肪性肝炎を有していた）は治験薬投与前に軽度の ALT 値の増加があり、治験薬投与中にベースライン値まで減少した。MK-3102 0.25 mg、10 mg 群及び25 mg では、ALT 増加の有害事象は発現しなかった。プラセボ群の1例（0.9%）が基準値上限の5倍以上の ALT 増加の PDLC に該当した。

基礎試験（12週間）の AST 増加の有害事象発現率は、MK-3102投与群で全般的に低く、MK-3102の全投与群で0.5%（3/571例）、プラセボ群0.0%（0/113例）であった[付録2.7.4: 1]。MK-3102投与群で用量依存的な発現率の増加傾向はみられなかった。AST 増加の有害事象はいずれも治験薬との因果関係はなし、程度は軽度と治験責任医師等に判定され、治験薬の投与中止に至らなかった。MK-3102群の1例（3 mg 群）は、基準値上限の3倍以上の増加を示した。本症例は慢性肝損傷を有しており、スクリーニング時にも ALT 及び AST 値の軽度増加が認められた。本症例の基準値上限の3倍以上の AST 値はアルコール摂取によるものと治験責任医師等に判断され、治験薬投与中の6日後に正常範囲に回復した。基礎試験（12週間）で、ALT 若しくは AST の基準値上限の3倍以上の増加に該当した被験者で、薬剤性の肝障害を示唆するビリルビンやアルカリホスファターゼの異常は認められなかった。

延長試験（66週間）の ALT 増加の有害事象発現率はいずれの群でも低く、MK-3102併合群2.8%（11/392例）、プラセボ／メトホルミン群1.3%（1/76例）であった[付録2.7.4: 8]。MK-3102併合群の ALT 増加の有害事象11件のうち4件が治験薬との因果関係あり、程度は11件中1件が中等度で他は軽度と治験責任医師等に判定された。MK-3102併合群の ALT 増加の有害事象11件中3件が基準値上限の3倍以上の増加であった。1例は超音波で脂肪肝と診断されていた。3件はすべて、治験薬投与中にピーク時の値から減少し、薬剤性の肝障害を示唆するビリルビンやアルカリホスファタ


Confidential

ーゼの異常は認められなかった。

延長試験（66週間）の AST 増加の有害事象発現率はいずれの群でも低く、MK-3102併合群1.3%（5/392例）とプラセボ／メトホルミン群1.3%（1/76例）で同様であった[付録2.7.4: 8]。いずれも基準値上限の3倍未満の増加であった。

#### 2.7.4.2.1.5.1.3.2　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）

二重盲検期（24週間）の ALT 増加の有害事象発現率は、プラセボ群と比較して MK-3102群で数値上高かった［MK-3102群：2.4%（4/166例）、シタグリプチン群：0.0%（0/164例）、プラセボ群：0.0%（0/82例）］[付録2.7.4: 3]。MK-3102群の4件はいずれも基準値上限の3倍未満の増加であり、治験薬の投与中止に至らず、程度は軽度であった。2件が治験薬との因果関係ありと治験責任医師等に判定された。治験薬との因果関係なしと判定された2件は治験薬投与中に回復した。治験薬との因果関係ありと判定された2件のうち1件は治験薬投与中に回復し、もう1件は治験終了後に回復した。

二重盲検期（24週間）の AST 増加の有害事象発現率は、いずれの群も低かった［MK-3102群：0.6%（1/166例）、シタグリプチン群：0.0%（0/164例）、プラセボ群：0.0%（0/82例）］[付録2.7.4: 3]。MK-3102群の1件は基準値上限の3倍未満の増加で、治験薬との因果関係はなし、程度は軽度と治験責任医師等に判定され、治験薬の投与中止に至らず、回復した。

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）の MK/MK 群における ALT 増加の有害事象発現率は4.2%（7/166例）であった[付録2.7.4: 10]。このうち、非盲検期で報告された ALT 増加は3件であり、いずれも基準値上限の3倍未満の増加であった。2件は、治験薬との因果関係はあり、程度は軽度と治験責任医師等に判定され、治験薬の投与中止に至らず、転帰は未回復であった。1件は、治験薬との因果関係はなし、程度は軽度と治験責任医師等に判定され、治験薬の投与中止に至らず、転帰は回復であった。

非盲検期（28週間）の ALT 増加の有害事象発現率は S/MK 群で0.6%（1/161例）、P/MK 群で0.0%（0/80例）であった[付録2.7.4: 10]。S/MK 群の1件は基準値上限の3倍未満の増加で、治験薬との因果関係はなし、程度は軽度と治験責任医師等に判定された。治験薬の投与中止に至らず、転帰は回復であった。

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）の MK/MK 群における AST 増加の有害事象発現率は、1.2%（2/166例）であった[付録2.7.4: 10]。このうち、非盲検期で報告された AST 増加は1件であり、本事象は基準値上限の3倍未満の増加で、治験薬との因果関係はあり、程度は軽度と治験責任医師等に判定された。治験薬の投与中止に至らず、転帰は未回復であった。

非盲検期（28週間）の AST 増加の有害事象発現率は S/MK 群で0.6%（1/161例）、P/MK 群で0.0%


C Confidential

（0/80例）であった[付録2.7.4: 10]。本事象は基準値上限の3倍未満の増加で、治験薬との因果関係はあり、程度は軽度と治験責任医師等に判定された。治験薬の投与中止に至らず、転帰は未回復であった。

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

二重盲検期（24週間）の ALT 増加の有害事象発現率は、プラセボ群と比較して、MK-3102群の速効型インスリン分泌促進剤［MK-3102群：3.1%（2/65例）、プラセボ群：0.0%（0/34例）］を基礎治療薬とした被験者で数値上高く、MK-3102群のビグアナイド系薬剤［MK-3102群：3.0%（2/66例）、プラセボ群：6.1%（2/33例）］を基礎治療薬とした被験者で数値上低かった。その他の基礎治療薬では、ALT 増加の有害事象の発現はなかった[付録2.7.4: 6]。速効型インスリン分泌促進剤を基礎治療薬とした MK-3102群の2件は、基準値上限の3倍未満の増加で、治験薬の投与中止に至らなかった。転帰は回復又は軽快であった。ビグアナイド系薬剤を基礎治療薬とした MK-3102群の2件のうち、1件は基準値上限の10倍を超え、同時に AST も基準値上限の5倍を超え、治験薬の投与中止に至った。その後フォローアップ期間中に回復した。本症例（AN[redacted]）は、脂肪肝を有しており、ALT 増加の前に塩酸チザニジン（ALT 及び AST 増加と関連のある薬剤）の投与を開始していたため、治験責任医師等により本事象の治験薬との因果関係はなしと判定された[2.7.4.2.1.4.2.1 項]。その他の ALT 増加は、基準値上限の3倍未満の増加で、治験薬の投与中止に至らず、回復した。

二重盲検期（24週間）の AST 増加の有害事象発現率は、ビグアナイド系薬剤を基礎治療薬とした MK-3102群とプラセボ群でいずれも低かった［MK-3102群：1.5%（1/66例）、プラセボ群：3.0%（1/33例）］[付録2.7.4: 6]。その他の基礎治療薬で、AST 増加の有害事象の発現はなかった。ビグアナイド系薬剤を基礎治療薬とした MK-3102群の1例は、上記及び[2.7.4.2.1.4.2.1 項]に記載した症例（AN[redacted]）である。

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）の MK/MK 群の ALT 増加の有害事象発現率は、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の基礎治療薬別にそれぞれ、0.0%（0/126例）、3.1%（2/65例）、4.5%（3/66例）、0.0%（0/65例）及び3.0%（2/67例）であった[付録2.7.4: 11]。このうち、非盲検期で報告された ALT 増加は3件（ビグアナイド系薬剤：1件、α-グルコシダーゼ阻害剤：2件）であり、いずれも基準値上限の3倍未満の増加で、治験薬との因果関係はなし、程度は軽度と治験責任医師等に判定された。いずれも治験薬の投与中止に至らなかった。α-グルコシダーゼ阻害剤を基礎治療薬とした1件の転帰は回復で、それ以外は未回復であった。

非盲検期（28週間）の P/MK 群の ALT 増加の有害事象発現率は、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、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の基礎治療薬別にそれぞれ、1.6%（1/62例）、0.0%（0/32例）、0.0%


Confidential

（0/33例）、0.0%（0/34例）及び0.0%（0/30例）であった[付録2.7.4: 11]。スルホニルウレア剤を基礎治療薬とした1件の ALT 増加は基準値上限の3倍未満の増加で、治験薬との因果関係はなし、程度は軽度と治験責任医師等に判定された。治験薬の投与中止に至らず、転帰は回復であった。

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）の MK/MK 群の AST 増加の有害事象発現率は、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の基礎治療薬別にそれぞれ、0.0%（0/126例）、1.5%（1/65例）、1.5%（1/66例）、0.0%（0/65例）及び1.5%（1/67例）であった[付録2.7.4: 11]。このうち、非盲検期で報告された AST 増加は、速効型インスリン分泌促進剤及び α-グルコシダーゼ阻害剤を基礎治療薬とした1件ずつであった。いずれも基準値上限の3倍未満の増加で、程度は軽度と治験責任医師等に判定され、治験薬の投与中止に至らなかった。転帰は速効型インスリン分泌促進剤を基礎治療薬とした1件が回復、α-グルコシダーゼ阻害剤を基礎治療薬とした1件が未回復であった。速効型インスリン分泌促進剤を基礎治療とした1件のみ、治験薬との因果関係はありと治験責任医師等に判定された。

非盲検期（28週間）の P/MK 群の AST 増加の有害事象発現率は、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、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の基礎治療薬別にそれぞれ、1.6%（1/62例）、0.0%（0/32例）、0.0%（0/33例）、0.0%（0/34例）及び0.0%（0/30例）であった[付録2.7.4: 11]。スルホニルウレア剤を基礎治療薬とした1件の AST 増加は基準値上限の3倍未満の増加で、治験薬との因果関係はなし、程度は軽度と治験責任医師等に判定された。治験薬の投与中止に至らず、転帰は回復であった。

#### 2.7.4.2.1.5.1.3.4　プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団及び長期投与時の日本人併合解析対象集団

プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団の ALT 増加の有害事象発現率は、プラセボ群と比較して MK-3102群で数値上高かった［MK-3102群：1.4%（8/576例）、プラセボ群：0.7%（2/299例）］[表2.7.4: 27]。MK-3102群の8件のうち、5件は治験薬との因果関係なし、3件は治験薬との因果関係ありと治験責任医師等に判定された。8件の程度はすべて軽度と治験責任医師等に判定され、1件を除き、いずれも基準値上限の3倍未満の増加で、治験薬の投与中止に至らなかった。1件は、基準値上限の10倍を超える増加で、同時に AST も基準値上限の5倍を超え、治験薬の投与中止に至った（本症例については、[2.7.4.2.1.4.2.1 項]参照）。

プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団の AST 増加の発現率は、MK-3102群とプラセボ群のいずれも低かった［MK-3102群：0.3%（2/576例）、プラセボ群：0.3%（1/299例）］[表2.7.4: 27]。

長期投与時の日本人併合解析対象集団の ALT 増加及び AST 増加の有害事象発現率は、それぞれ1.7%（18/1,084例）及び0.7%（8/1,084例）であった。長期投与によるこれらの有害事象発現率の顕著な増加は認められなかった[付録2.7.4: 12]。


Confidential

#### 2.7.4.2.1.5.1.4　筋骨格系および結合組織障害

1剤以上の DPP-4阻害剤の添付文書に、関節痛、背部痛、筋肉痛及び四肢痛の発現率の増加が記載されている。これらの事象の生理学的な機序は明らかになっていない。

##### 2.7.4.2.1.5.1.4.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）及びその延長試験（P006-13）

基礎試験（12週間）の「筋骨格系および結合組織障害」SOC の発現率は、プラセボ群（3.5%）と比較して MK-3102投与群（5.3%～8.8%）で数値上高かったが、用量依存的な増加傾向はみられなかった。個々の有害事象の発現率はすべての投与群で低く、本 SOC の発現率における MK-3102投与群とプラセボ群の差は特定の有害事象によるものではなかった[付録2.7.4: 1]。

延長試験（66週間）の「筋骨格系および結合組織障害」SOC の発現率は、MK-3102併合群とプラセボ／メトホルミン群で同程度であった（MK-3102併合群：14.8%及びプラセボ／メトホルミン群：15.8%）。「筋骨格系および結合組織障害」SOC の個々の有害事象発現率は低く、数値上発現率の高かった関節痛（MK-3102併合群：3.1%、プラセボ群：1.3%）を除き、有害事象の発現率に顕著な投与群間の差はなかった[付録2.7.4: 8]。

##### 2.7.4.2.1.5.1.4.2　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）

二重盲検期（24週間）の「筋骨格系および結合組織障害」SOC の発現率は、プラセボ群と比較して MK-3102群で数値上高かった（MK-3102群：10.2%、シタグリプチン群：4.9%、プラセボ群：6.1%）。本 SOC の背部痛の有害事象発現率は、MK-3102群でプラセボ群と比較して数値上高かった（MK-3102群：2.4%、シタグリプチン群：2.4%、プラセボ群：1.2%）[付録2.7.4: 3]。

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）の MK/MK 群の「筋骨格系および結合組織障害」SOC 又は個々の有害事象発現率に、MK-3102の長期投与による顕著な増加は認められなかった[付録2.7.4: 10]。非盲検期に報告された有害事象の種類は、二重盲検期に報告された有害事象の種類と同様であった。MK-3102投与に切り替えた後の S/MK 群及び P/MK 群での有害事象発現率に顕著な増加は認められなかった。

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

二重盲検期（24週間）の「筋骨格系および結合組織障害」SOC の発現率は、チアゾリジン系薬剤（MK-3102群：12.3%、プラセボ群：8.8%）及び α-グルコシダーゼ阻害剤（MK-3102群：6.0%、プラセボ群：3.1%）を基礎治療薬とした MK-3102群で、プラセボ群と比較して数値上高かった。他の基礎治療薬では目立った群間差はみられなかった。個々の有害事象においては、関節痛の有害事象発現率が、チアゾリジン系薬剤（MK-3102群：4.6%、プラセボ群：0.0%）を基礎治療薬とした MK-3102群でプラセボ群と比較して数値上高く、背部痛の有害事象発現率が、α-グルコシダーゼ阻害剤（MK-3102群：3.0%、プラセボ群：0.0%）を基礎治療薬とした MK-3102群でプラセボ群と比較して数値上高かった[付録2.7.4: 6]。

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）の MK/MK 群の「筋骨格系および結合組織障害」SOC 又


C Confidential

は個々の有害事象発現率に、MK-3102の長期投与による顕著な増加は認められなかった[付録2.7.4: 11]。非盲検期に報告された有害事象の種類は、二重盲検期と同様であった。MK-3102投与に切り替えた後のP/MK群での有害事象発現率に顕著な増加は認められなかった。

#### 2.7.4.2.1.5.1.4.4　プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団及び長期投与時の日本人併合解析対象集団

プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団における「筋骨格系および結合組織障害」SOCの発現率は、MK-3102群とプラセボ群で同様であった（MK-3102群：8.9%、プラセボ群：8.7%）[表2.7.4: 27]。関節痛（MK-3102群：1.4%、プラセボ群：0.7%）、背部痛（MK-3102群：2.6、プラセボ群：1.7%）及び四肢痛（MK-3102群：0.7%、プラセボ群：0.0%）の有害事象発現率は、MK-3102群でプラセボ群と比較して数値上高かった。いずれも治験責任医師等に治験薬との因果関係はなし、程度は軽度と判定され、治験薬の投与中止に至らなかった。筋肉痛（MK-3102群：0.3%、プラセボ群：2.0%）の有害事象発現率は、MK-3102群でプラセボ群と比較して数値上低かった。

長期投与時の日本人併合解析対象集団での「筋骨格系および結合組織障害」SOC の発現率は14.3%（155/1,084例）であった。このSOC発現率に、長期投与による顕著な増加は認められなかった[付録2.7.4: 12]。

#### 2.7.4.2.1.5.1.5　皮膚および皮下組織障害

「皮膚および皮下組織障害」SOC の有害事象は、薬剤開発で一般的に認められる。複数のDPP-4阻害剤の添付文書に、発疹及び湿疹を含む「皮膚および皮下組織障害」SOCの事象が記載されている。

##### 2.7.4.2.1.5.1.5.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）及びその延長試験（P006-13）

基礎試験（12週間）の「皮膚および皮下組織障害」SOCの発現率は、MK-3102群（0.9%～5.3%）でプラセボ群（4.4%）と比較して数値上低い、若しくは同程度であった。湿疹（MK-3102 3 mg群の1例及び25 mg群の2例）、発疹（MK-3102 25 mg群の1例）、斑状丘疹状皮疹（MK-3102 1 mg群及び3 mg群の各1例）、並びに丘疹性皮疹（MK-3102 10 mg群の1例）の有害事象がMK-3102群で発現したが、プラセボ群では発現しなかった[付録2.7.4: 1]。これらの有害事象はMK-3102 25 mg群の湿疹1件が中等度、その他はいずれも軽度と判定され、治験薬の投与中止に至らなかった。湿疹（MK-3102 3 mg群及び25 mg群の各1件）、発疹（MK-3102 25 mg群）及び丘疹性皮疹（MK-3102 10 mg群）の有害事象は、治験責任医師等により治験薬との因果関係はありと判定された。

延長試験（66週間）の「皮膚および皮下組織障害」SOC の発現率は、MK-3102併合群（4.8%）とプラセボ／メトホルミン群（5.3%）で類似していた。湿疹の有害事象はMK-3102併合群の2例（0.5%）、皮脂欠乏性湿疹及び発疹の有害事象はプラセボ／メトホルミン群の各1例（1.3%）で報告された[付録2.7.4: 8]。MK-3102併合群における湿疹の有害事象はいずれも軽度と判定され、治験薬の投与中止に至らなかった。これらの事象は治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判定された。


C Confidential

### 2.7.4.2.1.5.1.5.2　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）

二重盲検期（24週間）の「皮膚および皮下組織障害」SOC の発現率は、プラセボ群と比較して MK-3102群で数値上低かった（MK-3102群 : 2.4%、シタグリプチン群 : 4.9%、プラセボ群 : 4.9%）。湿疹の有害事象は MK-3102群の2例（1.2%）、シタグリプチン群の3例（1.8%）及びプラセボ群の1例（1.2%）で報告された。発疹の有害事象はいずれの投与群でも報告されなかった[付録2.7.4: 3]。MK-3102群における湿疹の有害事象はいずれも軽度と報告され、治験薬の投与中止に至らなかった。2件中1件は、治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判定された。

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）の MK/MK 群の「皮膚および皮下組織障害」SOC の発現率は経時的に増加したが、「皮膚および皮下組織障害」SOC の個々の有害事象発現率に、MK-3102の長期投与による顕著な増加は認められなかった[付録2.7.4: 10]。二重盲検期と比べて非盲検期に新たな有害事象が報告されたが、これらの新たな有害事象の発現頻度は低く、1～2例のみであった。MK-3102投与に切り替えた後の S/MK 群及び P/MK 群での有害事象発現率に顕著な増加は認められなかった。

なお、MK/MK 群における湿疹及び発疹の発現率は、それぞれ1.8%（3/166例）及び0.0%（0/166例）であった。S/MK 群における湿疹及び発疹の発現率は、それぞれ1.2%（2/161例）及び0.6%（1/161例）であった。P/MK 群における湿疹及び発疹の発現率は、それぞれ1.3%（1/80例）及び1.3%（1/80例）であった。非盲検期の S/MK 群、P/MK 群の湿疹及び発疹の発現率は、二重盲検期の MK-3102群、シタグリプチン群及びプラセボ群と顕著な違いはなかった。

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

二重盲検期（24週間）の「皮膚および皮下組織障害」SOC の発現率は、スルホニルウレア剤（MK-3102群：4.8%、プラセボ群：1.6%）、速効型インスリン分泌促進剤（MK-3102群：6.2%、プラセボ群：0.0%）、チアゾリジン系薬剤（MK-3102群：9.2%、プラセボ群：0.0%）及び α-グルコシダーゼ阻害剤（MK-3102群：6.0%、プラセボ群：0.0%）を基礎治療薬とした MK-3102群でプラセボ群と比較して数値上高かった。本 SOC 発現率の群間差は特定の有害事象によるものではなかった。全集団において、湿疹の有害事象は MK-3102群の5例（1.3%）及びプラセボ群の1例（0.5%）で報告され、発疹は MK-3102群の1例（0.3%）で報告されたが、プラセボ群では報告されなかった[付録2.7.4: 6]。

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）の MK/MK 群の基礎治療薬別の「皮膚および皮下組織障害」SOC の発現率に顕著な増加は認められなかった[付録2.7.4: 11]。スルホニルウレア剤を基礎治療薬とした被験者では、二重盲検期と比べ、非盲検期で時間依存的な発現率の増加が認められたが、他の基礎治療薬では認められず、臨床的に意味のあるものとは考えられなかった。また、「皮膚および皮下組織障害」SOC の個々の有害事象発現率に、MK-3102の長期投与による顕著な増加は認められなかった。二重盲検期と比べて非盲検期に新たな有害事象が報告されたが、これらの新たな有害事象の発現頻度は低く、1～3例のみであった。MK-3102投与に切り替えた後の P/MK 群での有害事象発現率に顕著な増加は認められなかった。


C Confidential

スルホニルウレア剤を基礎治療薬とした被験者では、湿疹及び発疹の有害事象発現率はMK/MK 群ではそれぞれ2.4%（3/126例）及び0.8%（1/126例）、P/MK 群ではそれぞれ3.2%（2/62例）及び0.0%（0/62例）であった。

速効型インスリン分泌促進剤を基礎治療薬とした被験者では、湿疹及び発疹の有害事象発現率はMK/MK 群ではそれぞれ1.5%（1/65例）及び1.5%（1/65例）であり、P/MK 群では報告されなかった。

ビグアナイド系薬剤を基礎治療薬とした被験者では、湿疹及び発疹の有害事象発現率はMK/MK 群ではそれぞれ4.5%（3/66例）及び0.0%（0/66例）、P/MK 群ではそれぞれ3.0%（1/33例）及び0.0%（0/33例）であった。

チアゾリジン系薬剤を基礎治療薬とした被験者では、湿疹及び発疹の有害事象発現率はMK/MK 群ではそれぞれ4.6%（3/65例）及び0.0%（0/65例）、P/MK 群ではそれぞれ2.9%（1/34例）及び8.8%（3/34例）であった。

α-グルコシダーゼ阻害剤を基礎治療薬とした被験者では、湿疹及び発疹の有害事象発現率はMK/MK 群ではそれぞれ4.5%（3/67例）及び0.0%（0/67例）であり、P/MK 群ではそれぞれ3.3%（1/30例）及び0.0%（0/30例）であった。

#### 2.7.4.2.1.5.1.5.4　プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団及び長期投与時の日本人併合解析対象集団

プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団における「皮膚および皮下組織障害」SOC の発現率は、MK-3102群でプラセボ群と比較して高かった（MK-3102群：4.9%、プラセボ群：2.0%）（群間差の95%信頼区間は0を含まなかった）[表2.7.4: 27]。プラセボ群と比較して MK-3102群で顕著に発現率の高い個々の有害事象はなかった。湿疹の発現率は MK-3102群でプラセボ群と比較して数値上高かった（MK-3102群：1.4%、プラセボ群：0.7%）。ただし、MK-3102群における湿疹の事象はいずれも治験責任医師等により軽度と判定され、治験薬の投与中止に至らなかった。MK-3102群の湿疹の有害事象8件中3件が、治験薬との因果関係ありと判定された。発疹の有害事象は MK-3102群では2例（0.3%）で報告されたが、プラセボ群では報告されなかった。発疹の有害事象はいずれも軽度と判定され、治験薬の投与中止に至らなかった。2件中1件が、治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判定された。これらの有害事象の特徴から、「皮膚および皮下組織障害」SOC でみられた MK-3102群とプラセボ群のわずかな発現率の差は臨床的に意味のあるものとは考えられなかった。

長期投与時の日本人併合解析対象集団における「皮膚および皮下組織障害」SOC の発現率は9.3%であった。湿疹及び発疹の発現率は、それぞれ2.4%及び0.7%であった。この SOC や湿疹及び発疹の有害事象発現率に、長期投与による顕著な増加は認められなかった[付録2.7.4: 12]。


Confidential

#### 2.7.4.2.1.5.2　既承認の連日投与のDPP-4阻害剤の添付文書に記載されている市販後の医薬品安全性情報に関連する潜在的な懸念事項

##### 2.7.4.2.1.5.2.1　膵炎（急性及び慢性）及び膵新生物

日本人を対象とした P020及び P015試験を含む第Ⅲ相プログラムでは、外部の専門家からなる膵炎中央判定委員会による膵炎（急性及び慢性）の中央判定が実施されている。膵炎（急性及び慢性）の中央判定は第Ⅱ相試験（P006-00及び P006-13）では実施されなかったため、急性及び慢性膵炎に該当する有害事象の要約を治験責任医師等の報告に基づき提示する。P020及び P015では、外部専門家委員会による中央判定に基づき確定された膵炎のイベントを提示する。中央判定チャーターについては[資料5.4: 80]を参照のこと。

###### 2.7.4.2.1.5.2.1.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）及びその延長試験（P006-13）

基礎試験（12週間）では、急性又は慢性膵炎の有害事象は報告されなかった。延長試験（66週間）では、MK-3102併合群で胆石（超音波で確認され、その後胆嚢摘出術が行われた）に起因する急性膵炎が1件、慢性膵炎の悪化（慢性膵炎を有する被験者）が1件報告されたが、これらの事象は治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと報告された。両被験者は本試験の治験薬投与を完了した。本試験では膵癌（又はその他膵新生物）は報告されなかった。

###### 2.7.4.2.1.5.2.1.2　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）

二重盲検期（24週間）及び非盲検期（28週間）に、確定された膵炎（急性又は慢性）は報告されなかった。本試験では膵癌（又はその他膵新生物）は報告されなかった。

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

二重盲検期（24週間）及び非盲検期（28週間）に、確定された膵炎（急性又は慢性）は報告されなかった。本試験では膵癌（又はその他膵新生物）は報告されなかった。

なお、非盲検期（28週間）に、MK/MK 群でアルコール性膵炎（膵炎の既往歴を有する被験者）が1件報告された。本事象は治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判定されたが、治験実施計画書の中止基準に従って治験薬投与を中止した。

###### 2.7.4.2.1.5.2.1.4　プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団及び長期投与時の日本人併合解析対象集団

プラセボ対照期又は長期投与時の日本人併合解析対象集団において、確定された膵炎（急性又は慢性）又は膵癌（又はその他膵新生物）は報告されなかった。前述したとおり、アルコール性膵炎（膵炎の既往歴を有する被験者）が1件報告された。



C Confidential

#### 2.7.4.2.1.5.2.2　重篤な過敏症反応

日本人を対象とした P020及び P015試験を含む第Ⅲ相プログラムでは、外部の専門家からなる過敏症中央判定委員会による重篤な過敏症反応の中央判定が実施されている。過敏症の中央判定は第Ⅱ相試験（P006-00及び P006-13）では実施されなかったため、これらの事象に該当する有害事象の要約を治験責任医師等の報告に基づき提示する。P020及び P015試験では、外部専門家委員会による中央判定に基づき確定された重篤な過敏症反応を提示する。関心のある重篤な過敏症反応の有害事象の記述については[2.7.4.1.1.2 項]、中央判定チャーターについては[資料5.4: 81]を参照のこと。

##### 2.7.4.2.1.5.2.2.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）及びその延長試験（P006-13）

基礎試験（12週間）及び延長試験（66週間）で、MK-3102を投与された被験者において重篤な過敏症反応の有害事象は報告されなかった。

##### 2.7.4.2.1.5.2.2.2　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）

二重盲検期（24週間）及び非盲検期（28週間）に、確定された重篤な過敏症反応の有害事象は報告されなかった。

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

二重盲検期（24週間）及び非盲検期（28週間）に、確定された重篤な過敏症反応の有害事象は報告されなかった。

##### 2.7.4.2.1.5.2.2.4　プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団及び長期投与時の日本人併合解析対象集団

プラセボ対照期又は長期投与時の日本人併合解析対象集団において、確定された重篤な過敏症反応の有害事象は報告されなかった。

#### 2.7.4.2.1.5.3　MK-3102の生理化学的性質（中枢神経系を含む広範囲な組織分布）に関連する潜在的な懸念事項

#### 2.7.4.2.1.5.3.1　「神経系障害」、「精神障害」及び「内分泌障害」SOC

##### 2.7.4.2.1.5.3.1.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）及びその延長試験（P006-13）

基礎試験（12週間）の「神経系障害」（MK-3102投与群：3.5%～6.1%、プラセボ群：4.4%）及び「精神障害」SOC（MK-3102投与群：0.0%～3.5%、プラセボ群：0.9%）及び個々の有害事象発現率は低く、これらの有害事象に用量依存的な増加はみられなかった[付録2.7.4: 1]。基礎試験（12週間）で、「内分泌障害」SOC の有害事象（視床下部－下垂体軸の障害を示唆する事象）はいずれの投与群でも報告されなかった。

延長試験（66週間）の「神経系障害」（MK-3102併合群：9.7%、プラセボ／メトホルミン群：



C Confidential

9.2%)、「内分泌障害」(MK-3102併合群：0.5%、プラセボ／メトホルミン群：0.0%）及び「精神障害」(MK-3102併合群：2.8%、プラセボ／メトホルミン群：1.3%）SOC 及び個々の有害事象発現率は全般的に低く、MK-3102併合群とプラセボ／メトホルミン群で顕著な差は認められなかった[付録2.7.4: 8]。「精神障害」SOC のうち、不眠症の有害事象発現率にわずかな群間差が認められた（MK-3102併合群：1.8%、プラセボ／メトホルミン群：0.0%)。ただし、本承認申請資料に含めるその他の試験において不眠症発現率の増加は認められなかった。「精神障害」SOC のうち、MK-3102併合群でまれに認められた有害事象はストレス（1例)、不安（2例)、不安障害（1例）及びうつ病（2例）であった。いずれの有害事象も治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判定され、特定可能な原因（親族の死、夫婦間の不和、経済的問題など）があった。また、いずれの有害事象も軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。これらの有害事象に関する治験責任医師等の判定に加え、これらの事象の発現率が増加する傾向は他の試験では認められなかったことから、精神障害に関連したこのようなまれな有害事象は MK-3102投与において臨床的に意味があるとは考えにくい。

#### 2.7.4.2.1.5.3.1.2　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）

二重盲検期（24週間）の「神経系障害」(MK-3102群：2.4%、シタグリプチン群：4.9%、プラセボ群：1.2%)、「精神障害」SOC（MK-3102群：0.0%、シタグリプチン群：1.2%、プラセボ群：1.2%）及び個々の有害事象発現率はすべての投与群で低く、顕著な群間差は認められなかった[付録2.7.4: 3]。「内分泌障害」SOC の有害事象はいずれの投与群でも報告されなかった。

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）の MK/MK 群の「神経系障害」(6.6%)、「精神障害」SOC（0.6%）及び個々の有害事象発現率は低く、長期投与に伴う顕著な増加は認められなかった[付録2.7.4: 10]。「内分泌障害」SOC の有害事象は報告されなかった。MK/MK 群で非盲検期に報告された有害事象の種類は、二重盲検期に報告された有害事象の種類と同様であった。MK-3102投与に切り替えた後の S/MK 群及び P/MK 群での有害事象発現率に顕著な増加は認められなかった。

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

二重盲検期（24週間）の「神経系障害」(MK-3102群：1.5%～4.8%、プラセボ群：0.0%～5.9%)、「精神障害」SOC（MK-3102群：0.0%～1.5%、プラセボ群：0.0%～2.9%）及び個々の有害事象発現率はいずれの基礎治療薬でも両投与群で低く、顕著な群間差は認められなかった[付録2.7.4: 6]。「内分泌障害」SOC の有害事象はいずれの投与群でも報告されなかった。

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）の MK/MK 群の「神経系障害」(3.1%～9.2%）及び「精神障害」SOC（0.0%～3.1%）及び個々の有害事象発現率は低く、長期投与に伴う顕著な増加は認められなかった[付録2.7.4: 11]。「内分泌障害」SOC の有害事象は報告されなかった。MK/MK 群で非盲検期に報告された有害事象の種類は、二重盲検期に報告された有害事象の種類と同様であった。MK-3102投与に切り替えた後の P/MK 群での有害事象発現率に顕著な増加は認められなかった。


C Confidential

#### 2.7.4.2.1.5.3.1.4　プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団及び長期投与時の日本人併合解析対象集団

プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団における「精神障害」SOC（MK-3102群：0.3%、プラセボ群:1.0%）及び個々の有害事象発現率は低く、顕著な群間差は認められなかった[表2.7.4: 27]。「内分泌障害」SOC の有害事象（視床下部－下垂体軸の障害を示唆する事象）はいずれの投与群でも報告されなかった。「神経系障害」SOC の発現率の数値上のわずかな群間差（MK-3102群：3.5%、プラセボ群：2.0%）は、主として頭痛の有害事象発現率が MK-3102群でプラセボ群と比較して数値上高かったためであった［それぞれ1.6%（9/576例）、0.3%（1/299例）］。本事象の発現率は低く、治験責任医師等により程度は軽度と判定され、治験薬の投与中止に至らなかったことから、頭痛の発現率のわずかな群間差が臨床的に問題となる可能性は低いと考えた。

「精神障害」及び「内分泌障害」SOC における有害事象発現率の評価は、中枢神経系に分布する可能性のある MK-3102の生理化学的性質（膜透過性が高く、P-糖蛋白の基質ではない）に関連する[2.7.4.1.1.2 項]。プラセボ群と比較してこれらの SOC 発現率に意味のある差がなかったことは、中枢神経における DPP-4阻害の影響は限定的である（又は影響がない）という見解を支持するとともに、中枢神経に関連した安全性及び忍容性への臨床的な影響はないことを支持するものであった。

「神経系障害」、「精神障害」及び「内分泌障害」SOC 及び個々の有害事象発現率は長期投与時の日本人併合解析対象集団においても低かった。これらの SOC の発現率に、長期投与による顕著な増加は認められなかった[付録2.7.4: 12]。

### 2.7.4.2.1.5.4　DPP-4/CD26の蛋白質分解活性の阻害に関連する潜在的な懸念事項

#### 2.7.4.2.1.5.4.1　「血液およびリンパ系障害」、「免疫系障害」、「感染症および寄生虫症」及び「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」SOC

##### 2.7.4.2.1.5.4.1.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）及びその延長試験（P006-13）

基礎試験（12週間）において、「免疫系障害」、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び「血液およびリンパ系障害」SOC 及び個々の有害事象発現率はすべての投与群で低く、これらの有害事象に用量依存的な増加はみられなかった[付録2.7.4: 1]。

「感染症および寄生虫症」SOC で、気管支炎の発現率は MK-3102 0.25 mg 群で3.5%（4/113例）、プラセボ群で0.0%（0/113例）であった。他の MK-3102投与群では、MK-3102 3 mg 群で0.9%（1/114例）、10 mg 群で1.7%（2/115例）、1 mg 群及び25 mg 群はいずれも0.0%であった。上気道感染の発現率は MK-3102群でプラセボ群と比較して数値上高かった。鼻咽頭炎の発現率はプラセボ群と MK-3102群で類似していた。基礎試験で認められた1件の腎盂腎炎の重篤な有害事象（[2.7.4.2.1.3.1.1 項]で前述したとおり、膀胱炎及び尿管炎を併発）は、下部尿路感染として始まったと考えられる。また、基礎試験で報告された尿路感染の有害事象はいずれの MK-3102群でも少なく、発現率は用量依存的ではなかった。

延長試験（66週間）の「感染症および寄生虫症」SOC の発現率は、MK-3102併合群（31.4%）でプラセボ／メトホルミン群（25.0%）と比較して数値上高かった[付録2.7.4: 8]。この SOC にお


C Confidential

いてMK-3102併合群で最も発現率が高かった有害事象は鼻咽頭炎であり、プラセボ／メトホルミン群5.3%（4/76例）に対し、MK-3102併合群11.5%（45/392例）であった。MK-3102併合群で発現した鼻咽頭炎は、4件を除いて軽度であり（中等度3件及び重度1件）、いずれも治験薬の投与中止には至らなかった。延長試験の尿路感染の発現率は、プラセボ／メトホルミン群と比較してMK-3102併合群で数値上低かった（MK-3102併合群：1.3%、プラセボ／メトホルミン群：3.9%）。「免疫系障害」、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び「血液およびリンパ系障害」SOC及び個々の有害事象の発現率は、両投与群で低かった。

#### 2.7.4.2.1.5.4.1.2　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）

二重盲検期（24週間）の「感染症および寄生虫症」SOCの発現率は、MK-3102群とシタグリプチン群で同程度であり、MK-3102群及びシタグリプチン群の発現率はプラセボ群より低かった（MK-3102群とプラセボ群間、シタグリプチン群とプラセボ群間のいずれも、95%信頼区間は0を含まなかった）。鼻咽頭炎を除き、「感染症および寄生虫症」SOCの個々の有害事象発現率に顕著な群間差は認められなかった[付録2.7.4: 3]。鼻咽頭炎の発現率はMK-3102群及びシタグリプチン群のいずれもプラセボ群より低かった（群間差の95%信頼区間は0を含まなかった）。

二重盲検期（24週間）の「免疫系障害」、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び「血液およびリンパ系障害」SOC 及び個々の有害事象発現率はすべての投与群で低く、顕著な群間差は認められなかった。

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）のMK/MK群の「感染症および寄生虫症」SOCの個々の有害事象発現率に、MK-3102の長期投与による顕著な増加は認められなかった[付録2.7.4: 10]。MK-3102投与に切り替えた後のS/MK群及びP/MK群での有害事象発現率に顕著な増加は認められなかった。

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）のMK/MK群の「免疫系障害」、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び「血液およびリンパ系障害」SOC 及び個々の有害事象発現率は低く、MK-3102の長期投与による顕著な増加は認められなかった。非盲検期に報告された有害事象の種類は、二重盲検期に報告された有害事象の種類と同様であった。MK-3102投与に切り替えた後のS/MK群及びP/MK群での有害事象発現率に顕著な増加は認められなかった。

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

二重盲検期（24週間）の基礎治療薬別の「感染症および寄生虫症」SOCの発現率は、α-グルコシダーゼ阻害剤を基礎治療薬とした被験者を除き、プラセボ群と比較してMK-3102群で数値上低かった[付録2.7.4: 6]。α-グルコシダーゼ阻害剤を基礎治療薬とした被験者の「感染症および寄生虫症」SOCの発現率はプラセボ群と比較してMK-3102群で数値上高かったが、この差は特定の有害事象によるものではなかった。ビグアナイド系薬剤を基礎治療薬とした被験者の胃腸炎及びスルホニルウレア剤を基礎治療薬とした被験者の鼻咽頭炎を除き、「感染症および寄生虫症」SOCの個々の有害事象発現率に顕著な群間差は認められなかった。ビグアナイド系薬剤を基礎治療薬


C Confidential

とした被験者の胃腸炎の発現率はプラセボ群0.0%（0/33例）と比較してMK-3102群6.1%（4/66例）で数値上高かったが、MK-3102群の胃腸炎の有害事象はいずれも軽度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。スルホニルウレア剤を基礎治療薬とした被験者の鼻咽頭炎の発現率は、プラセボ群と比較してMK-3102群で低かった（群間差の95%信頼区間は0を含まなかった）。

二重盲検期（24週間）の「免疫系障害」、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び「血液およびリンパ系障害」SOC 及び個々の有害事象発現率は両投与群で低く、顕著な群間差は認められなかった。

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）のMK/MK 群の基礎治療薬別の「感染症および寄生虫症」SOC の有害事象発現率に、MK-3102の長期投与による顕著な増加は認められなかった[付録2.7.4: 11]。MK-3102に切り替えた後、P/MK 群における有害事象発現率に顕著な増加は認められなかった。

なお、二重盲検期のビグアナイド系薬剤を基礎治療薬とした被験者では、プラセボ群と比較してMK-3102群で胃腸炎の発現率が数値上高かったが、二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）に発現率が増加することはなかった（MK/MK 群：6.1%、4/66例、P/MK 群：0.0%、0/33例）。

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）のMK/MK 群の「免疫系障害」、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び「血液およびリンパ系障害」SOC 及び個々の有害事象発現率は低く、MK-3102の長期投与による顕著な増加は認められなかった。非盲検期に報告された有害事象の種類は、二重盲検期に報告された有害事象の種類と同様であった。MK-3102投与に切り替えた後のP/MK 群での有害事象発現率に顕著な増加は認められなかった。

#### 2.7.4.2.1.5.4.1.4　プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団及び長期投与時の日本人併合解析対象集団

プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団における「感染症および寄生虫症」SOC の発現率は、MK-3102群でプラセボ群と比較して低かった［MK-3102群：27.6%（159/576例］、プラセボ群：36.5%（109/299例）］（群間差の95%信頼区間は0を含まなかった）[表2.7.4: 27]。個々の有害事象では、鼻咽頭炎の発現率がMK-3102群でプラセボ群と比較して低かった（群間差の95%信頼区間に0を含まなかった）。「血液およびリンパ系障害」、「免疫障害」及び「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」SOC の発現率に群間差が認められないこと、さらに「感染症および寄生虫症」SOC の発現率が比較的低いことは、DPP-4/CD26の免疫機能に関連した薬剤開発上の潜在的な懸念が小さいことを示唆する結果である[2.7.4.1.1.2 項]。

長期投与時の日本人併合解析対象集団における「感染症および寄生虫症」SOC の発現率は39.2%（425/1,084例）であり、長期投与による顕著な増加は認められなかった[付録2.7.4: 12]。


Confidential

#### 2.7.4.2.1.5.5　2型糖尿病に関する一般的なリスクファクターに関連する潜在的な懸念事項

##### 2.7.4.2.1.5.5.1　心血管系有害事象

MK-3102の心血管系に対する安全性を評価するため、第Ⅱ相及び第Ⅲ相プログラム（日本人を対象としたP020及びP015試験を含む）で主要心血管イベント及び入院を要した不安定狭心症（いわゆる「MACE plus」）の併合解析を実施する予定である（併合解析の詳細については、[2.7.4.1.1.2項]参照）。

延長試験（P006-13試験）における確定された心血管系イベントは、治験総括報告書で報告しており、本項でも提示する。ただし、第Ⅲ相試験の中央判定結果は、治験依頼者へ開示されていないため、第Ⅲ相試験の治験総括報告書や本承認申請資料には含まれない。

P020及びP015試験で報告された以下の心血管系の重篤な有害事象には、中央判定のために提出された事象が含まれる。

中央判定チャーターについては[資料5.4: 82]を参照のこと。

###### 2.7.4.2.1.5.5.1.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）及びその延長試験（P006-13）

基礎試験（12週間）で心血管系の重篤な有害事象は報告されなかった。

延長試験（66週間）で発現した、心血管系リスクの併合解析に影響を及ぼすと考えられる、確定された心血管系の重篤な有害事象を[表2.7.4: 105]に示す。MK-3102併合群の7例に10件の確定された心血管系イベントが発現した。被験者（AN[redacted]）には2件、被験者（AN[redacted]）には3件の確定された心血管系イベントが認められた。AN[redacted]は、急性冠動脈症候群の症状（胸痛及び呼吸困難）により、救急救命室に搬送され、ストレプトキナーゼが投与された。救急救命室での心電図測定にて、急性心筋梗塞を認めた。その後、本被験者は救急救命室で心停止となり、蘇生を試みたが死亡した。これらは、タイプ1の急性心筋梗塞（致死性）と心血管死として確定された。AN[redacted]は、動静脈奇形の待機的治療のため入院し、多発性脳梗塞及び右脳室内出血の術後合併症を発現し、これらが本被験者の死亡につながった。これらの術後イベントは、虚血性脳卒中（致死性）と、出血性脳卒中若しくは出血性変化（致死性）として確定された。また、AN[redacted]は死亡したため、心血管死の例数にも含まれた。



C Confidential

表 2.7.4: 105　中央判定で確定された心血管系の重篤な有害事象の解析
（レスキュー治療開始後のデータを含む）
（延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）

| | Placebo/Metformin n (%) | Pooled MK-3102 n (%) | Difference in % vs. Placebo/Metformin Estimate (95% CI) † |
|---|---|---|---|
| Patients in population | 80 | 405 | |
| 心血管障害による死亡又は突然死 | 0 (0.0) | 2 (0.5) | 0.5 |
| 心血管障害による死亡 | 0 (0.0) | 2 (0.5) | 0.5 |
| 突然死 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0.0 |
| 心イベント（心不全を除く） | 0 (0.0) | 2 (0.5) | 0.5 |
| 急性心筋梗塞 | 0 (0.0) | 2 (0.5) | 0.5 |
| 心停止後蘇生 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0.0 |
| 不安定狭心症 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0.0 |
| 脳血管イベント | 0 (0.0) | 5 (1.2) | 1.2 (-3.4, 2.9) |
| 出血性卒中又は出血変化 | 0 (0.0) | 2 (0.5) | 0.5 |
| 虚血性脳卒中 | 0 (0.0) | 4 (1.0) | 1.0 (-3.6, 2.5) |
| 眼血管イベント | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0.0 |
| その他の脳画像診断の所見 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0.0 |
| 機序不明の脳卒中 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0.0 |
| 一過性脳虚血発作 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0.0 |
| 末梢血管イベント（末梢動脈血栓症/塞栓症） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0.0 |
| 心不全 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0.0 |

† Based on Miettinen & Nurminen method.
Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.

[資料5.3.5.1.2: P006-13] 表12-6から引用

### 2.7.4.2.1.5.5.1.2　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）

二重盲検期（24週間）に、シタグリプチン群の1例に心血管系の重篤な有害事象である洞不全症候群が発現した。

非盲検期（28週間）に、S/MK 群の1例に心血管系の重篤な有害事象である不安定狭心症が発現した。

いずれも、治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判定された。

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

二重盲検期（24週間）に、スルホニルウレア剤を基礎治療薬とした MK-3102群の1例に心血管系の重篤な有害事象である脳梗塞が発現した。

非盲検期（28週間）に、スルホニルウレア剤を基礎治療薬とした MK/MK 群の1例に重篤な有害事象である急性心筋梗塞が発現した。

いずれも、治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判定された。



C Confidential

#### 2.7.4.2.1.5.5.1.4　プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団及び長期投与時の日本人併合解析対象集団

プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団における心血管系の重篤な有害事象の発現率は両投与群で低く、MK-3102群0.2%（1/576例）（脳梗塞）、プラセボ群0.0%（0/299例）であった。

長期投与時の日本人併合解析対象集団においても心血管系の重篤な有害事象の発現率は低く、0.5%（5/1,084例）（急性心不全、くも膜下出血、不安定狭心症、脳梗塞及び急性心筋梗塞）であった。

心血管系の重篤な有害事象の発現率に、長期投与による顕著な増加は認められなかった。

#### 2.7.4.2.1.5.5.2　悪性腫瘍

本承認申請資料の個々の試験において、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」SOC の有害事象を検討した結果、悪性腫瘍が確認された。個々の試験のうち、P006-00、P006-13及び P015試験は、レスキュー治療開始後のデータを含む（P020ではレスキュー治療薬は使用していない）。

#### 2.7.4.2.1.5.5.2.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）及びその延長試験（P006-13）

基礎試験（12週間）で、悪性腫瘍の有害事象は MK-3102投与群、プラセボ群ともに報告されなかった。延長試験（66週間）では、MK-3102併合群（405例）の1例で転移性前立腺癌、1例で脂肪肉腫、2例で基底細胞癌が報告された。これらの事象は、治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと報告された。悪性腫瘍はプラセボ／メトホルミン群（80例）では報告されなかった。

#### 2.7.4.2.1.5.5.2.2　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）

二重盲検期（24週間）に、シタグリプチン群の1例で腎癌及び骨転移の有害事象が報告された。これらの有害事象は、治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと報告された。

非盲検期（28週間）に、MK/MK 群の1例で前立腺癌の有害事象が認められ、治験責任医師等により治験薬との因果関係はありと判定された。本事象の詳細を[2.7.4.2.1.3.1.2 項]に示す。

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

P015試験で報告された悪性腫瘍を基礎治療薬別に示す。

二重盲検期（24週間）に、MK-3102群の各1例に、肺の悪性新生物（スルホニルウレア剤）、下咽頭癌（速効型インスリン分泌促進剤）、乳癌（チアゾリジン系薬剤）、プラセボ群の各1例に、子宮内膜癌（速効型インスリン分泌促進剤）、膀胱癌（α-グルコシダーゼ阻害剤）、口唇および口腔内癌（α-グルコシダーゼ阻害剤）が発現した。

非盲検期（28週間）に、MK/MK 群の各1例に結腸癌（速効型インスリン分泌促進剤）、移行上皮癌（報告事象名は“尿路上皮癌”）（速効型インスリン分泌促進剤）、舌の悪性新生物、病期不明（ビグアナイド系薬剤）、P/MK 群の各1例に胃癌（スルホニルウレア剤）、結腸癌（チアゾリジン


C Confidential

系薬剤）が報告された。

いずれも、治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判定された。

#### 2.7.4.2.1.5.5.2.4　プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団及び長期投与時の日本人併合解析対象集団

プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団における悪性腫瘍の発現率は両投与群で低く、MK-3102群0.5%（3/576例）（乳癌、下咽頭癌、肺の悪性新生物）、プラセボ群1.0%（3/299例）（膀胱癌、口唇および口腔内癌、子宮内膜癌）であった。

長期投与時の日本人併合解析対象集団における悪性腫瘍の発現率も低く、0.9%（10/1,084例）（結腸癌2例、脂肪肉腫、乳癌、下咽頭癌、肺の悪性新生物、前立腺癌、移行上皮癌、舌の悪性新生物、病期不明及び胃癌各1例）であった。

悪性腫瘍の発現率に、長期投与による顕著な増加は認められなかった。

### 2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象の個別症例の叙述は各治験総括報告書に示す。

### 2.7.4.3　臨床検査値の評価

臨床検査項目のうち、ヘモグロビン、白血球数、好中球数、リンパ球数、血小板数、血中尿素窒素、クレアチンホスホキナーゼ、血清クレアチニン、総ビリルビン、AST、ALT、アルカリホスファターゼ、血清尿酸、血清ナトリウム、血清カリウム、血清カルシウムについて、事前に規定した範囲を超える変動（PDLC）を評価した。すべての臨床検査項目（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、血小板数、白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数、総蛋白質、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素、クレアチンホスホキナーゼ、血中尿素窒素、血清クレアチニン、血清尿酸、血清ナトリウム、血清カリウム、クロール、血清カルシウム、リン、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリド）について、ベースラインからの平均変化量を算出した。本項では、蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素を肝機能検査項目とし、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリドを脂質関連項目とした。

P006-00及び P006-13試験、並びに P020及び P015試験の二重盲検期のベースラインは治療期0週（治験薬初回投与前の臨床検査値）とする。P020及び P015試験の長期投与時のベースラインは、MK-3102を52週間投与された群（MK/MK 群）では治療期0週とし、プラセボ対照期にプラセボ又はシタグリプチンのいずれかを投与され、MK-3102の28週間投与に切り替えられた群（P/MK 群、S/MK 群）では治療期24週（MK-3102初回投与前の臨床検査値）とする。



C Confidential

本項では、群間差の95%信頼区間を詳細な検討を要する差を特定する手段とするが、特定された群間差が必ずしも治験薬投与との因果関係を意味するものではない。プラセボ群と MK-3102群で有害事象の発現頻度が異なる場合、以下の用語を用いる。群間差の95%信頼区間が0を含まない場合、プラセボ群と比較して当該有害事象の発現率が高い又は低いと記述する。群間差の95%信頼区間が0を含む場合、又は有害事象の発現率が低いために95%信頼区間の計算を行わなかった場合は、プラセボ群と比較して当該有害事象の発現率が“数値上”高い又は低いと記述する。

#### 2.7.4.3.1　プラセボ対照期

##### 2.7.4.3.1.1　単剤療法（P006-00、P020）

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

基礎試験（12週間）に臨床検査値の PDLC に該当した被験者の割合を[付録2.7.4: 15]に示す。白血球数を除くすべての臨床検査項目において、PDLC に該当した被験者の割合に投与群間で顕著な差は認められなかった。白血球数の PDLC（治験薬投与中の最後の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）に該当した被験者の割合は、プラセボ群0.0%（0/111例）に対し、MK-3102 0.25 mg 群0.9%（1/111例）、1 mg 群1.8%（2/114例）、3 mg 群0.9%（1/113例）、10 mg 群1.8%（2/114例）、25 mg 群3.6%（4/112例）であり、MK-3102 25 mg 群でプラセボ群より高かった（群間差の95%信頼区間は0を含まなかった）。しかしながら、この PDLC の発現率は低く、治療期12週時の MK-3102群における白血球数の平均変化量（cells/microL）は小さく（プラセボ群74.26に対し、MK-3102投与群86.41～380.56）、白血球数の PDLC に該当した MK-3102 25 mg 群の4例で白血球数増加の有害事象は報告されなかった。

すべての臨床検査項目の平均変化量を[資料5.3.5.1.1: P006-00]に示す。肝機能検査項目、クレアチニン／eGFR、クレアチンホスホキナーゼ、脂質関連項目を含む、いずれの項目でも平均変化量は小さく、投与群間で同程度あった。

###### 2.7.4.3.1.1.2　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）

二重盲検期（24週間）に臨床検査値の PDLC に該当した被験者の割合を[付録2.7.4: 16]に示す。好中球数を除くすべての臨床検査項目において、PDLC に該当した被験者の割合に投与群間で顕著な差は認められなかった（MK-3102群とプラセボ群間、シタグリプチン群とプラセボ群間のいずれでも、95%信頼区間は0を含んでいた）。好中球数の PDLC（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）に該当した被験者の割合は、プラセボ群0.0%（0/82例）に対し、MK-3102群5.4%（9/166例）、シタグリプチン群2.4%（4/164例）であり、MK-3102群でプラセボ群より高かった（群間差の95%信頼区間は0を含まなかった）。しかしながら、治療期24週時の MK-3102群における好中球数の平均変化量（cells/microL）は小さく、臨床的に意味があるとは考えられなかった（プラセボ群-93.15に対し、MK-3102群259.50及びシタグリプチン群185.19）。いずれの投与群でも好中球数増加の有害事象は報告されなかった。また、治療期24週時の MK-3102群における白血球数の平均変化量（cells/microL）は小さかった（プラセボ群-25.00に対し、MK-3102群293.25及びシタグリプチン群134.78）。なお、白血球数増加の有害事象を発現した MK-3102群の1例


C Confidential

（AN[redacted]）は、好中球数の PDLC に該当した被験者であった。本事象は治験薬との因果関係あり、程度は軽度と判定され、治験薬の投与中止に至らず回復した。

すべての臨床検査項目の平均変化量を[付録2.7.4: 17]に示す。肝機能検査項目、クレアチニン、クレアチンホスホキナーゼ、脂質関連項目を含む、いずれの項目でも平均変化量は小さく、投与群間で同程度であった。

#### 2.7.4.3.1.2　併用療法（P015）

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

二重盲検期（24週間）に臨床検査値の PDLC に該当した被験者の割合を基礎治療薬別に[付録2.7.4: 18]に示す。各検査項目の PDLC に該当した被験者の割合に投与群間で顕著な差は認められなかった。白血球数及び好中球数の平均変化量を基礎治療薬別に[表2.7.4: 106]に示す。治療期24週時の MK-3102群における白血球数及び好中球数の平均変化量は小さく、基礎治療薬にかかわらず臨床的に意味のある変動は認められなかった。なお、白血球数増加の有害事象を発現した MK-3102群の1例（AN[redacted]、スルホニルウレア剤併用）は、白血球数及び好中球数の PDLC（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）に該当した被験者であった。本事象は治験薬との因果関係なし、程度は軽度と判定され、治験薬の投与中止に至らなかった。転帰は未回復であった。

すべての臨床検査項目の平均変化量を基礎治療薬別に[付録2.7.4: 19]に示す。肝機能検査項目、クレアチニン、クレアチンホスホキナーゼ、脂質関連項目を含む、いずれの項目でも平均変化量は小さく、投与群間で同程度であった。



Confidential

表 2.7.4: 106　治療期 24 週時の白血球数及び好中球数の平均変化量
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
（安全性解析対象集団）（P015）

| Treatment | N | Baseline Mean (SD) | Week 24 Mean (SD) | Change from Baseline | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Mean (SE) | Median | Range |
| WBC (cells/microL) | | | | | | |
| Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) | | | | | | |
| MK-3102 | 122 | 5973.77 (1532.34) | 6149.18 (1501.86) | 175.41 (116.52) | 200.00 | -7600.00 to 2800.00 |
| Placebo | 62 | 5441.94 (1348.17) | 5645.16 (1542.05) | 203.23 (110.16) | 100.00 | -1600.00 to 2700.00 |
| Having Basal Medication: Glinides | | | | | | |
| MK-3102 | 61 | 5596.72 (1595.41) | 5857.38 (1444.47) | 260.66 (106.39) | 300.00 | -1500.00 to 2300.00 |
| Placebo | 31 | 5848.39 (1490.38) | 5570.97 (1153.02) | -277.42 (200.79) | -100.00 | -3700.00 to 2000.00 |
| Having Basal Medication: Biguanides (BGs) | | | | | | |
| MK-3102 | 65 | 6001.54 (1690.74) | 6186.15 (1567.63) | 184.62 (125.69) | 200.00 | -2300.00 to 3200.00 |
| Placebo | 33 | 5966.67 (1996.19) | 6045.45 (1722.12) | 78.79 (202.15) | 400.00 | -3800.00 to 2400.00 |
| Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs) | | | | | | |
| MK-3102 | 63 | 5904.76 (1713.74) | 5888.89 (1529.08) | -15.87 (179.79) | 200.00 | -6800.00 to 3200.00 |
| Placebo | 33 | 5333.33 (1552.95) | 5121.21 (1517.56) | -212.12 (89.27) | -200.00 | -1900.00 to 700.00 |
| Having Basal Medication:α-glucosidase inhibitors (α-GIs) | | | | | | |
| MK-3102 | 67 | 5949.25 (1926.17) | 6016.42 (1362.66) | 67.16 (167.84) | 300.00 | -7000.00 to 2600.00 |
| Placebo | 29 | 5634.48 (1539.08) | 5600.00 (1997.68) | -34.48 (268.88) | 100.00 | -2900.00 to 5500.00 |
| Neutrophil (cells/microL) | | | | | | |
| Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) | | | | | | |
| MK-3102 | 122 | 3505.86 (1235.02) | 3682.03 (1135.28) | 176.16 (107.52) | 225.25 | -7535.60 to 2872.80 |
| Placebo | 62 | 3168.36 (1038.29) | 3283.70 (1214.57) | 115.35 (103.81) | 50.30 | -1833.60 to 2491.20 |
| Having Basal Medication: Glinides | | | | | | |
| MK-3102 | 61 | 3191.41 (1181.59) | 3449.72 (1138.25) | 258.31 (82.83) | 261.00 | -954.70 to 2508.40 |
| Placebo | 31 | 3675.54 (1291.52) | 3279.49 (879.52) | -396.05 (210.84) | -297.00 | -3916.90 to 1636.80 |
| Having Basal Medication: Biguanides (BGs) | | | | | | |
| MK-3102 | 65 | 3577.62 (1304.44) | 3742.91 (1169.47) | 165.29 (105.73) | 168.00 | -1881.40 to 2187.10 |
| Placebo | 33 | 3492.26 (1796.63) | 3520.69 (1437.36) | 28.42 (165.06) | 252.60 | -3079.40 to 1703.80 |
| Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs) | | | | | | |
| MK-3102 | 63 | 3486.37 (1305.55) | 3477.36 (1069.85) | -9.00 (156.76) | 108.00 | -5822.40 to 2375.10 |
| Placebo | 33 | 3128.54 (1143.39) | 2910.53 (1197.00) | -218.01 (98.73) | -120.70 | -2027.30 to 832.00 |
| Having Basal Medication:α-glucosidase inhibitors (α-GIs) | | | | | | |
| MK-3102 | 67 | 3658.11 (1554.59) | 3615.98 (971.10) | -42.13 (147.43) | 109.40 | -6136.00 to 2010.30 |
| Placebo | 29 | 3197.21 (1205.62) | 3253.10 (1809.41) | 55.89 (252.44) | 78.70 | -2715.90 to 5502.20 |

### 2.7.4.3.2　長期投与時

#### 2.7.4.3.2.1　単剤療法（P006-13、P020）

##### 2.7.4.3.2.1.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験の延長試験（P006-13）

延長試験（66週間）で臨床検査値の PDLC に該当した被験者の割合を[付録2.7.4: 20]に示す。白血球数及び好中球数を除くすべての臨床検査項目において、PDLC に該当した被験者の割合に投与群間で顕著な差は認められなかった。白血球数の PDLC（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）及び好中球数の PDLC（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）に該当した被験者の割合は、プラセボ／メトホルミン群でいずれも0.0%（0/76例）に対し、MK-3102併合群で5.9%（23/392例）及び6.6%（26/392例）であり、MK-3102併合群でプラセボ群


C Confidential

より高かった（群間差の95%信頼区間は0を含まなかった）。しかしながら、治療期78週時の白血球数及び好中球数の平均変化量に投与群間で臨床的に意味のある差は認められず（プラセボ／メトホルミン群でそれぞれ469.77及び300.00 cells/microL に対し、MK-3102併合群でそれぞれ523.20及び365.46 cells/microL）、これらの PDLC に該当した被験者で白血球数又は好中球数増加の有害事象は報告されなかった。

すべての臨床検査項目の平均変化量を[資料5.3.5.1.2: P006-13]に示す。肝機能検査項目、クレアチニン／eGFR、クレアチンホスホキナーゼ、脂質関連項目を含む、いずれの項目でも平均変化量は小さく、投与群間で類似していた。

### 2.7.4.3.2.1.2　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）

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）に MK/MK 群で臨床検査値の PDLC に該当した被験者の割合及び非盲検期（28週間）に S/MK 群及び P/MK 群で臨床検査値の PDLC に該当した被験者の割合を[付録2.7.4: 21]に示す。

MK-3102の52週間投与

MK/MK 群で5%以上の被験者が該当した PDLC は、白血球数の PDLC（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）及び好中球数の PDLC（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）であった。白血球数の PDLC（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）に該当した被験者の割合は7.2%（12/166例）であった[表2.7.4: 107]。好中球数の PDLC（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）に該当した被験者の割合は7.8%（13/166例）であった[表2.7.4: 107]。治療期52週時の白血球数及び好中球数の平均変化量は小さかった[表2.7.4: 109]。非盲検期に白血球数増加又は好中球数増加の有害事象は報告されなかった。

MK-3102の28週間投与

S/MK 群で5%以上の被験者が該当した PDLC はなかった。P/MK 群で5%以上の被験者が該当した PDLC は、白血球数の PDLC（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）及び好中球数の PDLC（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）であった。白血球数の PDLC（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）に該当した被験者の割合は5.0%（4/80例）であった[表2.7.4: 108]。好中球数の PDLC（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）に該当した被験者の割合も5.0%（4/80例）[表2.7.4: 108]であった。治療期52週時の白血球数及び好中球数のベースライン（治療期24週時）からの平均変化量は S/MK 群及び P/MK 群で小さかった[表2.7.4: 109]。S/MK 群及び P/MK 群で、白血球数増加又は好中球数増加の有害事象は報告されなかった。

すべての臨床検査項目の平均変化量を[付録2.7.4: 22]に示す。肝機能検査項目、クレアチニン、クレアチンホスホキナーゼ、脂質関連項目を含む、いずれの項目でも平均変化量は小さかった。


Confidential

表 2.7.4: 107　白血球数及び好中球数の PDLC
（1 つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）に該当した被験者の解析
（安全性解析対象集団）（P020、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）

| | N | n (%) |
|---|---|---|
| WBC | | |
| One value with an increase >= 20% and value > ULN | | |
| MK-3102/MK-3102 | 166 | 12 ( 7.2) |
| Neutrophil | | |
| One value with an increase >= 20% and value > ULN | | |
| MK-3102/MK-3102 | 166 | 13 ( 7.8) |

Baseline is defined as Week 0 for the MK-3102/MK-3102 group.
Percentages represent data collected over a 52-week time period for the MK-3102/MK-3102 group (Week 0 to Week 52).
Increases and decreases are relative to baseline; last value=last on-treatment value from Baseline to Week 52.
N = Subjects in population.
ULN=Upper Limit of Normal.

表 2.7.4: 108　白血球数及び好中球数の PDLC
（1 つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）に該当した被験者の解析
（安全性解析対象集団）（P020、S/MK 群及び P/MK 群、非盲検期）

| | N | n (%) |
|---|---|---|
| WBC | | |
| One value with an increase >= 20% and value > ULN | | |
| Sitagliptin/MK-3102 | 161 | 5 ( 3.1) |
| Placebo/MK-3102 | 80 | 4 ( 5.0) |
| Neutrophil | | |
| One value with an increase >= 20% and value > ULN | | |
| Sitagliptin/MK-3102 | 161 | 4 ( 2.5) |
| Placebo/MK-3102 | 80 | 4 ( 5.0) |

Baseline is defined as Week 24 for the Sitagliptin/MK-3102 and Placebo/MK-3102 groups.
Percentages represent data collected over a 28-week time period for the Sitagliptin/MK-3102 and Placebo/MK-3102 groups (Week 24 to Week 52).
Increases and decreases are relative to baseline; last value=last on-treatment value from Baseline to Week 52.
N = Subjects in population.
ULN=Upper Limit of Normal.


C Confidential

表 2.7.4: 109　治療期 52 週時の白血球数及び好中球数の平均変化量
（安全性解析対象集団）（P020）

| Treatment | N | Baseline Mean (SD) | Week 52 Mean (SD) | Change from Baseline Mean (SE) | Median | Range |
|---|---|---|---|---|---|---|
| WBC (cells/microL) | | | | | | |
| MK-3102/MK-3102 | 148 | 5501.36 (1657.61) | 5884.46 (1701.93) | 393.20 (98.30) | 400.00 | -4600.00 to 4700.00 |
| Sitagliptin/MK-3102 | 149 | 6027.52 (1652.76) | 6074.50 (1742.75) | 46.98 (94.87) | 0.00 | -7200.00 to 3400.00 |
| Placebo/MK-3102 | 76 | 5801.32 (1491.08) | 6018.42 (1701.11) | 217.11 (116.75) | 100.00 | -2400.00 to 3300.00 |
| Neutrophil (cells/microL) | | | | | | |
| MK-3102/MK-3102 | 148 | 3254.31 (1333.76) | 3603.52 (1353.30) | 357.57 (88.62) | 305.00 | -4128.80 to 4280.50 |
| Sitagliptin/MK-3102 | 149 | 3602.96 (1300.82) | 3657.13 (1305.08) | 54.17 (83.75) | 38.40 | -6759.00 to 3111.60 |
| Placebo/MK-3102 | 76 | 3369.80 (1155.57) | 3701.72 (1440.11) | 331.92 (109.92) | 325.85 | -2586.90 to 3524.90 |
| Baseline is defined as Week 0 for the MK-3102/MK-3102 group and Week 24 for the Sitagliptin/MK-3102 and Placebo/MK-3102 groups. | | | | | | |

### 2.7.4.3.2.2　併用療法（P015）

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

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）に MK/MK 群で臨床検査値の PDLC に該当した被験者の割合及び非盲検期（28週間）に P/MK 群で臨床検査値の PDLC に該当した被験者の割合を基礎治療薬別に[付録2.7.4: 23]に示す。

MK-3102の52週間投与

MK/MK 群で5%以上の被験者が該当した PDLC は、スルホニルウレア剤を基礎治療薬とした被験者では白血球数の PDLC（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）、速効型インスリン分泌促進剤を基礎治療薬とした被験者ではヘモグロビンの PDLC（治験薬投与中の最後の測定値:減少≥1.5 gm/dL）、ビグアナイド系薬剤を基礎治療薬とした被験者では白血球数の PDLC（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）及び好中球数の PDLC（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）、チアゾリジン系薬剤を基礎治療薬とした被験者では白血球数の PDLC（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）、α-グルコシダーゼ阻害剤を基礎治療薬とした被験者では白血球数の PDLC（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）及び好中球数の PDLC（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）であった。MK/MK 群で白血球数が PDLC（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）及び好中球数が PDLC（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）に該当した被験者の割合を[表2.7.4: 110]に示す。

MK/MK 群の治療期52週時の白血球数及び好中球数の平均変化量は、すべての基礎治療で小さかった[表2.7.4: 112]。非盲検期に白血球数増加又は好中球数増加の有害事象は報告されなかった。


Confidential

MK-3102の28週間投与

P/MK 群で5%以上の被験者が該当した PDLC は、速効型インスリン分泌促進剤を基礎治療薬とした被験者で、白血球数の PDLC（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）、及び白血球数の別の PDLC（治験薬投与中の最後の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）であった。スルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤及び α-グルコシダーゼ阻害剤を基礎治療薬とした被験者では、いずれの臨床検査項目でも PDLC に該当した被験者の割合は5%未満であった。P/MK 群で白血球数が PDLC（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）及び好中球数が PDLC（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）に該当した被験者の割合を[表2.7.4: 111]に示す。

速効型インスリン分泌促進剤を基礎治療薬とした被験者で白血球数が PDLC（1つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）に該当した被験者の割合は6.5%（2/31例）であった[表2.7.4: 111]。速効型インスリン分泌促進剤を基礎治療薬とした被験者で白血球数が別の PDLC（治験薬投与中の最後の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）に該当した被験者の割合は6.5%（2/31例）であった[付録2.7.4: 23]。

P/MK 群の治療期52週時の白血球数及び好中球数のベースライン（治療期24週時）からの平均変化量を[表2.7.4: 112]に示す。平均変化量は、速効型インスリン分泌促進剤を基礎治療薬とした被験者を除き小さかった。速効型インスリン分泌促進剤を基礎治療薬とした被験者では、白血球数及び好中球数が二重盲検期の24週間にわたって減少していた[付録2.7.4: 19]。

P/MK 群では白血球数増加又は好中球数増加の有害事象は報告されなかった。

すべての臨床検査値の平均変化量を[付録2.7.4: 24]に示す。肝機能検査項目、クレアチニン、クレアチンホスホキナーゼ、脂質関連項目を含む、いずれの項目でも平均変化量は小さかった。



C Confidential

表 2.7.4: 110　白血球数及び好中球数の PDLC
（1 つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）に該当した被験者の解析
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）

| | N | n (%) |
|---|---|---|
| WBC | | |
| Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) | | |
| One value with an increase >= 20% and value > ULN MK-3102/MK-3102 | 126 | 7 ( 5.6) |
| Having Basal Medication: Glinides | | |
| One value with an increase >= 20% and value > ULN MK-3102/MK-3102 | 65 | 3 ( 4.6) |
| Having Basal Medication: Biguanides (BGs) | | |
| One value with an increase >= 20% and value > ULN MK-3102/MK-3102 | 66 | 6 ( 9.1) |
| Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs) | | |
| One value with an increase >= 20% and value > ULN MK-3102/MK-3102 | 65 | 5 ( 7.7) |
| Having Basal Medication:α-glucosidase inhibitors (α-GIs) | | |
| One value with an increase >= 20% and value > ULN MK-3102/MK-3102 | 67 | 5 ( 7.5) |
| Neutrophil | | |
| Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) | | |
| One value with an increase >= 20% and value > ULN MK-3102/MK-3102 | 126 | 5 ( 4.0) |
| Having Basal Medication: Glinides | | |
| One value with an increase >= 20% and value > ULN MK-3102/MK-3102 | 65 | 3 ( 4.6) |
| Having Basal Medication: Biguanides (BGs) | | |
| One value with an increase >= 20% and value > ULN MK-3102/MK-3102 | 66 | 5 ( 7.6) |
| Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs) | | |
| One value with an increase >= 20% and value > ULN MK-3102/MK-3102 | 65 | 3 ( 4.6) |
| Having Basal Medication:α-glucosidase inhibitors (α-GIs) | | |
| One value with an increase >= 20% and value > ULN MK-3102/MK-3102 | 67 | 6 ( 9.0) |

Baseline is defined as Week 0 for the MK-3102/ MK-3102 group.
Percentages represent data collected over a 52-week time period for the MK-3102/ MK-3102 group (Week 0 to Week 52).
Increases and decreases are relative to baseline; last value=last on-treatment value from Baseline to Week 52.
N = Subjects in population.
ULN=Upper Limit of Normal.


C Confidential

表 2.7.4: 111　白血球数及び好中球数の PDLC
（1 つ以上の測定値：増加≥20%、かつ測定値>基準値上限）に該当した被験者の解析
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）

| | N | n (%) |
|---|---|---|
| WBC | | |
| Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) | | |
| One value with an increase >= 20% and value > ULN<br>Placebo/MK-3102 | 61 | 0 ( 0.0) |
| Having Basal Medication: Glinides | | |
| One value with an increase >= 20% and value > ULN<br>Placebo/MK-3102 | 31 | 2 ( 6.5) |
| Having Basal Medication: Biguanides (BGs) | | |
| One value with an increase >= 20% and value > ULN<br>Placebo/MK-3102 | 33 | 0 ( 0.0) |
| Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs) | | |
| One value with an increase >= 20% and value > ULN<br>Placebo/MK-3102 | 33 | 0 ( 0.0) |
| Having Basal Medication:α-glucosidase inhibitors (α-GIs) | | |
| One value with an increase >= 20% and value > ULN<br>Placebo/MK-3102 | 28 | 1 ( 3.6) |
| Neutrophil | | |
| Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) | | |
| One value with an increase >= 20% and value > ULN<br>Placebo/MK-3102 | 61 | 1 ( 1.6) |
| Having Basal Medication: Glinides | | |
| One value with an increase >= 20% and value > ULN<br>Placebo/MK-3102 | 31 | 1 ( 3.2) |
| Having Basal Medication: Biguanides (BGs) | | |
| One value with an increase >= 20% and value > ULN<br>Placebo/MK-3102 | 33 | 1 ( 3.0) |
| Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs) | | |
| One value with an increase >= 20% and value > ULN<br>Placebo/MK-3102 | 33 | 0 ( 0.0) |
| Having Basal Medication:α-glucosidase inhibitors (α-GIs) | | |
| One value with an increase >= 20% and value > ULN<br>Placebo/MK-3102 | 28 | 1 ( 3.6) |

Baseline is defined as Week 24 for the Placebo/MK-3102 group.
Percentages represent data collected over a 28-week time period for the Placebo/MK-3102 group (Week 24 to Week 52).
Increases and decreases are relative to baseline; last value=last on-treatment value from Baseline to Week 52.
N = Subjects in population.
ULN=Upper Limit of Normal.



C Confidential

## 表 2.7.4: 112　治療期 52 週時の白血球数及び好中球数の平均変化量
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## （安全性解析対象集団）（P015）

| Treatment | N | Baseline Mean (SD) | Week 52 Mean (SD) | Change from Baseline Mean (SE) | Median | Range |
|---|---|---|---|---|---|---|
| WBC (cells/microL) | | | | | | |
| Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) | | | | | | |
| MK-3102/MK-3102 | 112 | 5913.39 (1505.69) | 6225.89 (1462.12) | 312.50 (139.84) | 250.00 | -6900.00 to 4600.00 |
| Placebo/MK-3102 | 56 | 5585.45 (1605.82) | 5880.36 (1461.06) | 296.36 (122.93) | 400.00 | -2400.00 to 2300.00 |
| Having Basal Medication: Glinides | | | | | | |
| MK-3102/MK-3102 | 59 | 5581.36 (1612.72) | 5864.41 (1407.46) | 283.05 (136.14) | 400.00 | -3000.00 to 3000.00 |
| Placebo/MK-3102 | 30 | 5546.67 (1164.63) | 6293.33 (1615.00) | 746.67 (202.61) | 550.00 | -1600.00 to 3000.00 |
| Having Basal Medication: Biguanides (BGs) | | | | | | |
| MK-3102/MK-3102 | 64 | 5998.44 (1703.92) | 6382.81 (1811.04) | 384.38 (146.42) | 300.00 | -2500.00 to 4300.00 |
| Placebo/MK-3102 | 33 | 6045.45 (1722.12) | 6118.18 (1582.02) | 72.73 (180.29) | 200.00 | -2700.00 to 1700.00 |
| Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs) | | | | | | |
| MK-3102/MK-3102 | 60 | 5880.00 (1732.52) | 5975.00 (1934.05) | 95.00 (184.76) | 300.00 | -4700.00 to 5800.00 |
| Placebo/MK-3102 | 32 | 5078.13 (1521.19) | 5496.88 (1554.08) | 418.75 (137.26) | 350.00 | -800.00 to 2200.00 |
| Having Basal Medication:α-glucosidase inhibitors (α-GIs) | | | | | | |
| MK-3102/MK-3102 | 65 | 5929.23 (1934.45) | 6290.77 (1463.16) | 361.54 (185.53) | 300.00 | -4700.00 to 5100.00 |
| Placebo/MK-3102 | 28 | 5603.57 (2034.24) | 5646.43 (1978.49) | 42.86 (390.48) | -150.00 | -6500.00 to 7800.00 |
| Neutrophil (cells/microL) | | | | | | |
| Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) | | | | | | |
| MK-3102/MK-3102 | 112 | 3443.83 (1211.92) | 3791.03 (1131.05) | 347.19 (129.26) | 319.45 | -7013.70 to 5049.60 |
| Placebo/MK-3102 | 56 | 3262.41 (1263.34) | 3617.96 (1055.63) | 345.82 (115.69) | 342.50 | -2178.20 to 2201.40 |
| Having Basal Medication: Glinides | | | | | | |
| MK-3102/MK-3102 | 59 | 3188.08 (1201.58) | 3508.36 (1154.44) | 320.27 (111.08) | 307.00 | -1985.80 to 3204.00 |
| Placebo/MK-3102 | 30 | 3252.73 (881.62) | 3977.04 (1327.51) | 724.31 (195.07) | 388.40 | -1442.50 to 3131.00 |
| Having Basal Medication: Biguanides (BGs) | | | | | | |
| MK-3102/MK-3102 | 64 | 3575.39 (1314.63) | 3939.67 (1371.34) | 364.27 (129.16) | 286.50 | -1984.40 to 4273.40 |
| Placebo/MK-3102 | 33 | 3520.69 (1437.36) | 3649.14 (1213.53) | 128.45 (154.67) | 329.20 | -2331.00 to 1901.80 |
| Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs) | | | | | | |
| MK-3102/MK-3102 | 60 | 3471.29 (1298.94) | 3647.75 (1585.02) | 176.46 (187.99) | 292.85 | -4687.00 to 6957.40 |
| Placebo/MK-3102 | 32 | 2888.35 (1209.24) | 3295.72 (1117.86) | 407.37 (115.21) | 314.60 | -727.80 to 1724.40 |
| Having Basal Medication:α-glucosidase inhibitors (α-GIs) | | | | | | |
| MK-3102/MK-3102 | 65 | 3644.90 (1562.82) | 3905.88 (1190.47) | 260.99 (177.85) | 118.20 | -4576.60 to 4397.90 |
| Placebo/MK-3102 | 28 | 3217.25 (1832.09) | 3404.96 (1717.16) | 187.72 (366.75) | 99.10 | -6341.40 to 7462.40 |

Baseline is defined as Week 0 for the MK-3102/MK-3102 group and Week 24 for the Placebo/MK-3102 group.



Confidential

#### 2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

体重、バイタルサイン（拡張期圧、収縮期圧及び脈拍数）並びに心電図検査項目（心房拍動数、心室拍動数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QRS 軸及び QTc 間隔）について、平均変化量を算出した。また、心電図検査項目（QTc 間隔）の PDLC を評価した。

体重の変化量は、FAS を対象に、cLDA 又は LDA モデルを用いて解析した。体重のベースラインは、いずれの試験も治験薬初回投与前の治療期0週に測定した値とした（P006-13試験のベースラインは、P006-00試験の治療期0週に測定した値とする）。その他のバイタルサイン及び心電図検査項目では、P006-00及び P006-13試験、並びに P020及び P015試験の二重盲検期のベースラインは治療期0週（治験薬初回投与前の臨床検査値）とした。P020及び P015試験の長期投与時のベースラインは、MK-3102を52週間投与された群（MK/MK 群）では治療期0週とし、プラセボ対照期にプラセボ又はシタグリプチンのいずれかを投与され、MK-3102の28週間投与に切り替えられた群（P/MK 群、S/MK 群）では治療期24週（MK-3102初回投与前の臨床検査値）とした。

##### 2.7.4.4.1　体重

###### 2.7.4.4.1.1　プラセボ対照期

####### 2.7.4.4.1.1.1　単剤療法（P006-00、P020）

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

治療期12週時の体重変化量を cLDA モデルを用いて解析し、[表2.7.4: 113]に示す。MK-3102 25 mg 群ではベースラインからの変化はなく、MK-3102のその他の用量群では、ベースラインからの変化量は小さかった。プラセボ群ではベースラインと比較してわずかに減少した。プラセボ群と比較して、MK-3102投与群で臨床的に意味のある違いは認められなかった。



C Confidential

表 2.7.4: 113　治療期 12 週時の体重変化量（kg）（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）

| Treatment | N | Change from Baseline at Week 12 LS Mean (95% CI) |
|---|---|---|
| Placebo | 113 | -0.6 (-1.0, -0.2) |
| MK-3102 0.25 mg | 113 | -0.2 (-0.6, 0.1) |
| MK-3102 1 mg | 115 | -0.4 (-0.8, -0.0) |
| MK-3102 3 mg | 114 | 0.2 (-0.2, 0.5) |
| MK-3102 10 mg | 115 | -0.1 (-0.5, 0.2) |
| MK-3102 25 mg | 114 | -0.0 (-0.4, 0.3) |

| Step-down Trend Test Results | |
|---|---|
| Doses Included in Test | p-Value |
| Placebo to MK-3102 25 mg | 0.026 |
| Placebo to MK-3102 10 mg | 0.035 |
| Placebo to MK-3102 3 mg | 0.016 |
| Placebo to MK-3102 1 mg | 0.479 |
| Placebo to MK-3102 0.25 mg | 0.213 |

| Pairwise Comparison | Difference in LS Means (95% CI) |
|---|---|
| MK-3102 25 mg versus Placebo | 0.5 (0.0, 1.1) |
| MK-3102 10 mg versus Placebo | 0.4 (-0.1, 1.0) |
| MK-3102 3 mg versus Placebo | 0.7 (0.2, 1.3) |
| MK-3102 1 mg versus Placebo | 0.2 (-0.3, 0.7) |
| MK-3102 0.25 mg versus Placebo | 0.3 (-0.2, 0.9) |
| MK-3102 25 mg versus MK-3102 0.25 mg | 0.2 (-0.3, 0.7) |
| MK-3102 10 mg versus MK-3102 0.25 mg | 0.1 (-0.4, 0.6) |
| MK-3102 3 mg versus MK-3102 0.25 mg | 0.4 (-0.1, 0.9) |
| MK-3102 1 mg versus MK-3102 0.25 mg | -0.1 (-0.7, 0.4) |
| MK-3102 25 mg versus MK-3102 1 mg | 0.4 (-0.2, 0.9) |
| MK-3102 10 mg versus MK-3102 1 mg | 0.2 (-0.3, 0.8) |
| MK-3102 3 mg versus MK-3102 1 mg | 0.5 (0.0, 1.1) |
| MK-3102 25 mg versus MK-3102 3 mg | -0.2 (-0.7, 0.3) |
| MK-3102 10 mg versus MK-3102 3 mg | -0.3 (-0.8, 0.2) |
| MK-3102 25 mg versus MK-3102 10 mg | 0.1 (-0.4, 0.6) |

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.

### 2.7.4.4.1.1.1.2　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）

治療期24週時の体重変化量を cLDA モデルを用いて解析し、[表2.7.4: 114]に示す。MK-3102群及びシタグリプチン群のいずれも、臨床的に意味のある変化は認められなかった。プラセボ群で軽度の体重減少が認められた。プラセボ群と比較して、MK-3102群及びシタグリプチン群のいずれも、臨床的に意味のある違いは認められなかった。



C Confidential

表 2.7.4: 114　治療期 24 週時の体重変化量（kg）（cLDA モデル）
（FAS）（P020）

| Treatment | N | Change from Baseline at Week 24<br>LS Mean (95% CI)† | |
|---|---|---|---|
| MK-3102 25 mg | 166 | 0.04 (-0.25, 0.32) | |
| Sitagliptin 50 mg | 164 | -0.01 (-0.31, 0.28) | |
| Placebo | 82 | -0.74 (-1.15, -0.32) | |
| Pairwise Comparison | | Difference in LS Means (95% CI)† | p-Value† |
| MK-3102 25 mg versus Placebo | | 0.77 (0.27, 1.27) | 0.003 |
| Sitagliptin 50 mg versus Placebo | | 0.72 (0.22, 1.23) | 0.005 |
| MK-3102 25 mg versus Sitagliptin 50 mg | | 0.05 (-0.36, 0.46) | 0.815 |

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.

### 2.7.4.4.1.1.2　併用療法（P015）

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

治療期24週時の体重変化量を cLDA モデルを用いて解析し、基礎治療薬別に[表2.7.4: 115]に示す。基礎治療薬にかかわらず、MK-3102群で臨床的に意味のある変化は認められなかった。プラセボ群では、チアゾリジン系薬剤を基礎治療薬とした被験者を除き、体重にわずかな減少が認められた。基礎治療薬にかかわらず、MK-3102群では、プラセボ群と比較して臨床的に意味のある違いは認められなかった。


Confidential

表 2.7.4: 115　治療期 24 週時の体重変化量（kg）（cLDA モデル）
（FAS）（P015）

| | | | |
|---|---|---|---|
| Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) | | | |
| Treatment | N | Change from Baseline LS Mean (95% CI)† | |
| MK-3102 25 mg | 126 | 0.18 (-0.14, 0.49) | |
| Placebo | 63 | -1.09 (-1.54, -0.65) | |
| Pairwise Comparison | | Difference in LS Means (95% CI)† | p-Value† |
| MK-3102 25 mg versus Placebo | | 1.27 (0.73, 1.81) | <0.001 |
| Having Basal Medication: Glinides | | | |
| Treatment | N | Change from Baseline LS Mean (95% CI)† | |
| MK-3102 25 mg | 65 | 0.23 (-0.37, 0.82) | |
| Placebo | 34 | -0.50 (-1.53, 0.53) | |
| Pairwise Comparison | | Difference in LS Means (95% CI)† | p-Value† |
| MK-3102 25 mg versus Placebo | | 0.73 (-0.46, 1.91) | 0.229 |
| Having Basal Medication: Biguanides (BGs) | | | |
| Treatment | N | Change from Baseline LS Mean (95% CI)† | |
| MK-3102 25 mg | 66 | -0.19 (-0.67, 0.28) | |
| Placebo | 33 | -1.03 (-2.02, -0.03) | |
| Pairwise Comparison | | Difference in LS Means (95% CI)† | p-Value† |
| MK-3102 25 mg versus Placebo | | 0.83 (-0.27, 1.93) | 0.139 |
| Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs) | | | |
| Treatment | N | Change from Baseline LS Mean (95% CI)† | |
| MK-3102 25 mg | 65 | 0.56 (0.10, 1.01) | |
| Placebo | 34 | 0.23 (-0.51, 0.97) | |
| Pairwise Comparison | | Difference in LS Means (95% CI)† | p-Value† |
| MK-3102 25 mg versus Placebo | | 0.33 (-0.54, 1.19) | 0.462 |
| Having Basal Medication: α-glucosidase inhibitors (α-GIs) | | | |
| Treatment | N | Change from Baseline LS Mean (95% CI)† | |
| MK-3102 25 mg | 67 | 0.09 (-0.36, 0.54) | |
| Placebo | 32 | -1.27 (-1.91, -0.62) | |
| Pairwise Comparison | | Difference in LS Means (95% CI)† | p-Value† |
| MK-3102 25 mg versus Placebo | | 1.36 (0.57, 2.14) | <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

#### 2.7.4.4.1.2　長期投与時

##### 2.7.4.4.1.2.1　単剤療法（P006-13、P020）

###### 2.7.4.4.1.2.1.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験の延長試験（P006-13）

ベースラインから治療期78週時までの体重変化量の経時推移を LDA モデルを用いて評価し、[図2.7.4: 2]に示す。治療期78週時の体重変化量を LDA モデルを用いて評価し、[付録2.7.4: 27]に示す。治療期78週時の変化量（最小二乗平均）は、プラセボ／メトホルミン群の0.4 kg に対し、MK-3102 0.25 mg/25 mg 群で0.8 kg、1 mg/25 mg 群で0.3 kg、3 mg/25 mg 群で-0.1 kg、10 mg/25 mg 群で0.5 kg、25 mg/25 mg 群で0.7 kg であった。全般的に MK-3102投与群では延長試験中に体重の軽度増加が認められた。プラセボ群では、基礎試験中に体重の減少が認められたが、この体重減少は延長試験でのメトホルミン投与後は回復した。延長試験中のプラセボ／メトホルミン群で体重の増減が認められたが、これは延長試験で治験実施計画書を改訂しメトホルミンを導入する前にピオグリタゾンを服用していた（血糖コントロールを維持するため）ことに起因する可能性がある（ピオグリタゾンからメトホルミンに切り替えた詳細については、[表2.7.4: 1]の脚注を参照）。

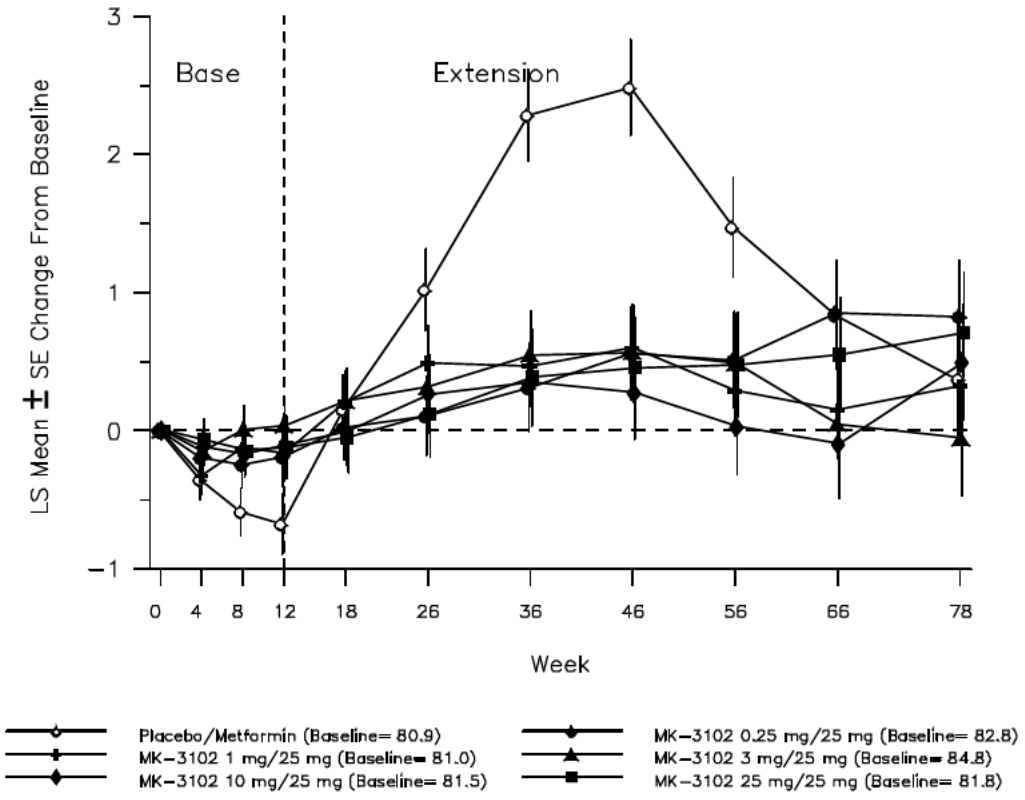



**図 2.7.4: 2　体重変化量の経時推移（kg）（LDA モデル）**
**（最小二乗平均±標準誤差）**
**（Extension FAS）（P006-13）**



Confidential

### 2.7.4.4.1.2.1.2　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）

ベースラインから治療期52週時までの体重変化量の経時推移を cLDA モデルを用いて評価し、[図2.7.4: 3]に示す。治療期52週時の体重変化量を cLDA モデルを用いて評価し、[付録2.7.4: 28]に示す。治療期52週時の体重変化量（最小二乗平均）は、MK/MK 群0.37 kg、S/MK 群0.50 kg、P/MK 群0.17 kg であった。二重盲検期にプラセボ群で体重減少が認められたが、MK-3102が投与された非盲検期で体重はベースライン近くまで戻った。

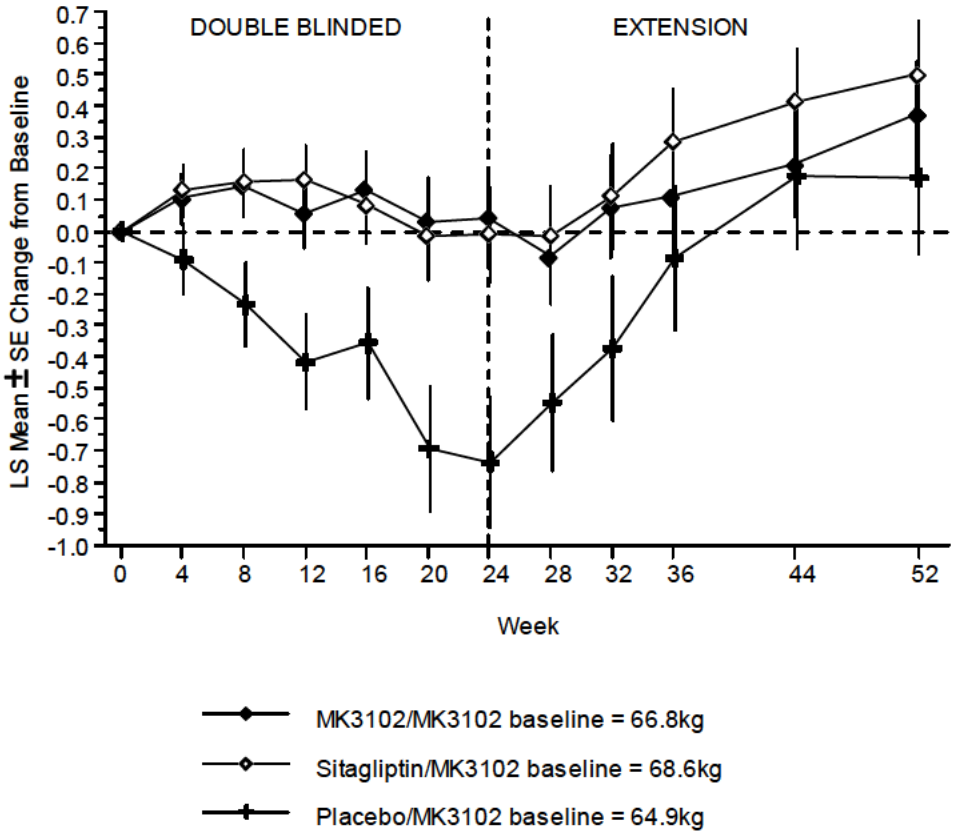



図 2.7.4: 3　　体重変化量の経時推移（kg）（cLDA モデル）
（最小二乗平均±標準誤差）
（FAS）（P020）



Confidential

### 2.7.4.4.1.2.2　併用療法（P015）

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

ベースラインから治療期52週時までの体重変化量の経時推移を cLDA モデルを用いて評価し、[図2.7.4: 4]、[図2.7.4: 5]、[図2.7.4: 6]、[図2.7.4: 7]、[図2.7.4: 8]に示す。治療期52週時の体重変化量を cLDA モデルを用いて評価し、[付録2.7.4: 29]に示す。全般的にすべての基礎治療で、二重盲検期よりも MK-3102が投与された非盲検期で、体重の軽度増加が認められた。それぞれの基礎治療における体重変化量（最小二乗平均）は小さかった。プラセボを投与した被験者では、体重が二重盲検期に減少する傾向が認められたが、MK-3102が投与された非盲検期で体重はベースライン近くまで戻った。例外として、チアゾリジン系薬剤を基礎治療薬とした被験者では、軽度で一定の体重増加が試験期間を通して認められ、α-グルコシダーゼ阻害剤を基礎治療薬とした被験者では、体重は非盲検期を通して安定していた。

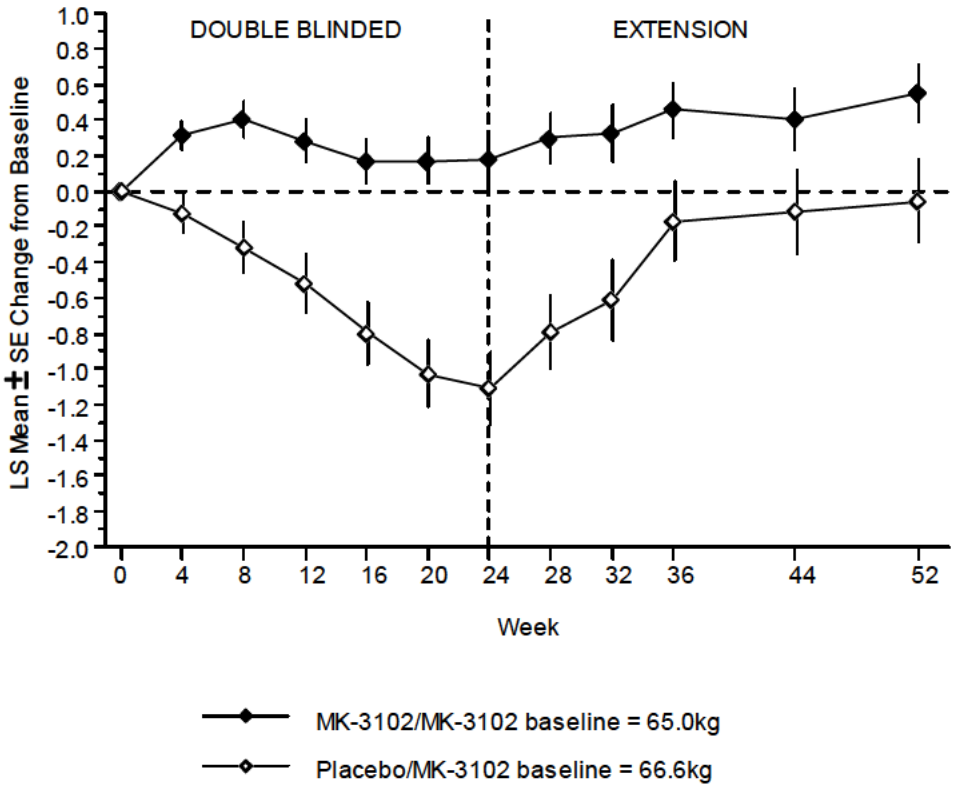



**図 2.7.4: 4　体重変化量の経時推移（kg）（cLDA モデル）**
**（最小二乗平均±標準誤差）**
**基礎治療薬：スルホニルウレア剤**
**（FAS）（P015）**



C Confidential

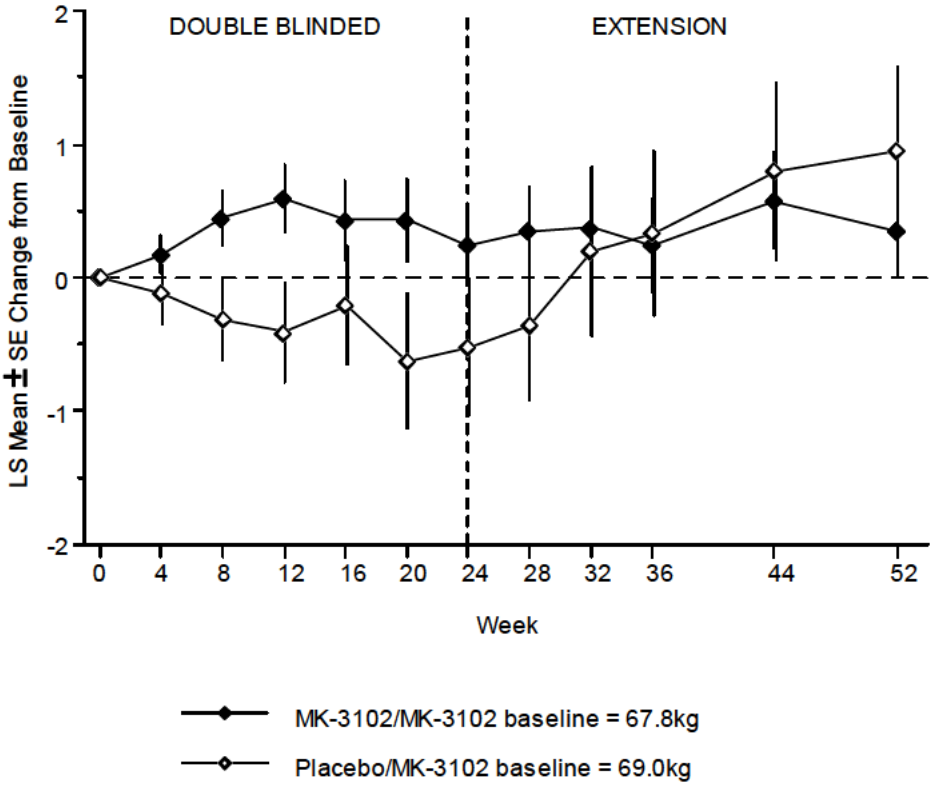



**図 2.7.4: 5　　体重変化量の経時推移（kg）（cLDA モデル）**
**（最小二乗平均±標準誤差）**
**基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤**
**（FAS）（P015）**



Confidential

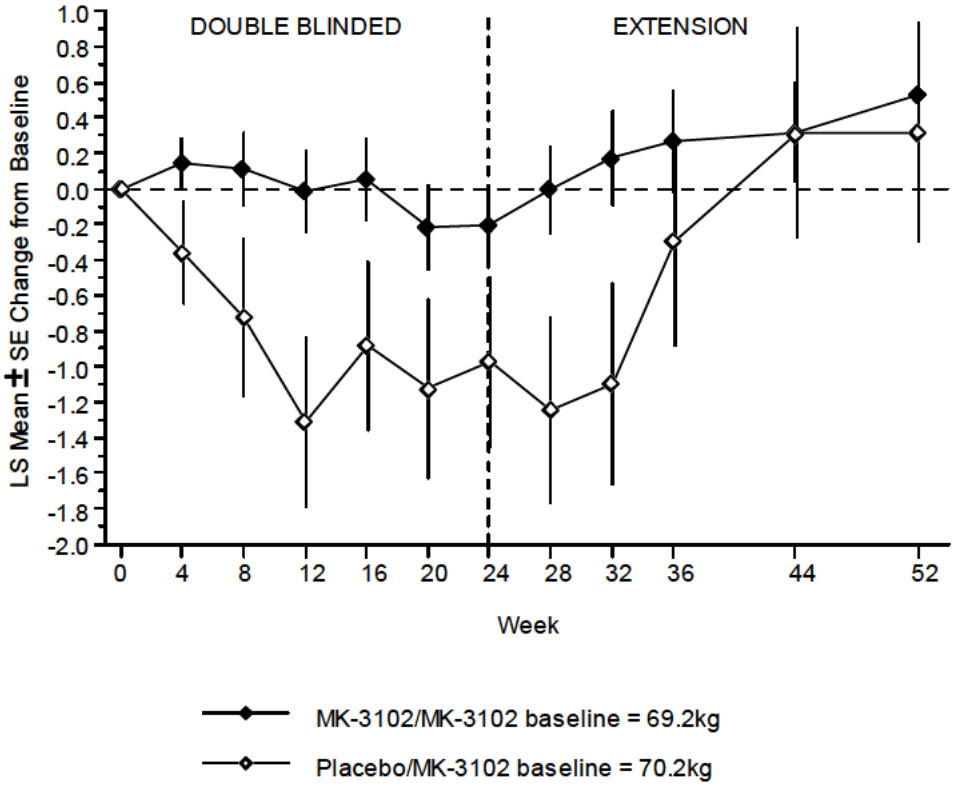



**図 2.7.4: 6　　体重変化量の経時推移（kg）（cLDA モデル）**
**（最小二乗平均±標準誤差）**
**基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤**
**（FAS）（P015）**



Confidential

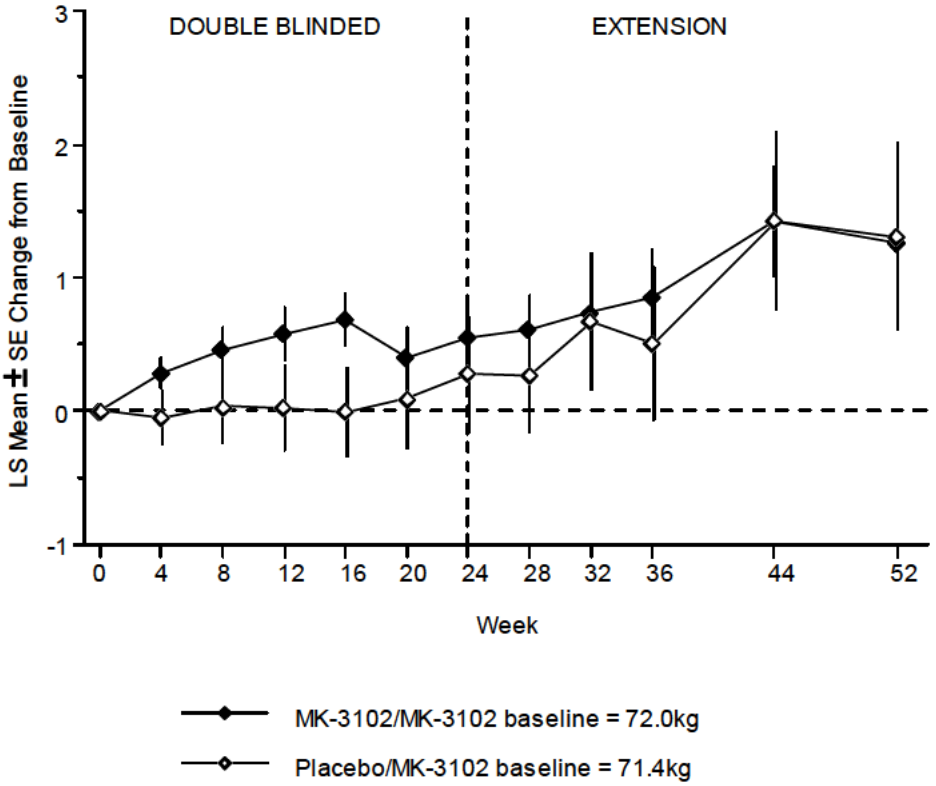



図 2.7.4: 7　　体重変化量の経時推移（kg）（cLDA モデル）
（最小二乗平均±標準誤差）
基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤
（FAS）（P015）



Confidential

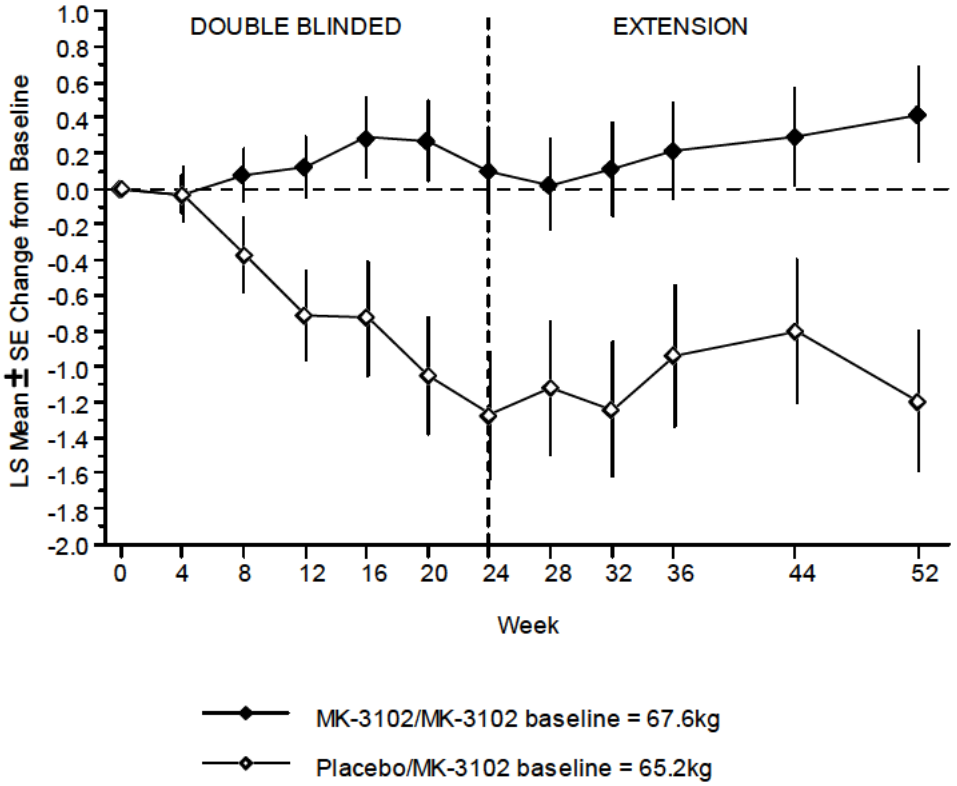



**図 2.7.4: 8　　体重変化量の経時推移（kg）（cLDA モデル）**
**（最小二乗平均±標準誤差）**
**基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤**
**（FAS）（P015）**



Confidential

#### 2.7.4.4.2　その他のバイタルサイン

##### 2.7.4.4.2.1　プラセボ対照期

###### 2.7.4.4.2.1.1　単剤療法（P006-00、P020）

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

血圧（拡張期血圧、収縮期血圧）及び脈拍数について、治療期12週時の平均変化量を[表2.7.4: 116]に示す。すべてのバイタルサインの平均変化量を[資料5.3.5.1.1: P006-00]に示す。いずれの投与群でも、バイタルサインの平均変化量は、顕著でなかった。

表 2.7.4: 116　治療期 12 週時の血圧及び脈拍数の平均変化量
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
（安全性解析対象集団）（P006-00）

| Treatment | N | Baseline Mean (SD) | Week 12 Mean (SD) | Change from Baseline at Timepoint Mean (SE) | Median | Range |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Diastolic Blood Pressure (mmHg) | | | | | | |
| Placebo | 101 | 76.70 (8.51) | 76.06 (9.90) | -0.64 (0.78) | 0.00 | -24.00 to 26.00 |
| MK-3102 0.25 mg | 101 | 76.69 (8.26) | 76.97 (9.17) | 0.28 (0.84) | 0.00 | -22.00 to 30.00 |
| MK-3102 1 mg | 107 | 76.83 (8.49) | 76.74 (9.33) | -0.09 (0.77) | 0.00 | -21.00 to 16.00 |
| MK-3102 3 mg | 103 | 78.15 (8.07) | 76.97 (8.14) | -1.17 (0.77) | -1.00 | -25.00 to 20.00 |
| MK-3102 10 mg | 110 | 77.24 (7.83) | 77.29 (7.66) | 0.05 (0.86) | 0.00 | -30.00 to 28.00 |
| MK-3102 25 mg | 97 | 76.67 (9.37) | 76.40 (8.85) | -0.27 (0.80) | 0.00 | -22.00 to 21.00 |
| Systolic Blood Pressure (mmHg) | | | | | | |
| Placebo | 101 | 127.74 (13.82) | 125.41 (14.97) | -2.34 (1.06) | -1.00 | -31.00 to 22.00 |
| MK-3102 0.25 mg | 101 | 129.28 (13.00) | 126.23 (12.06) | -3.05 (1.23) | -2.00 | -35.00 to 23.00 |
| MK-3102 1 mg | 107 | 127.48 (12.12) | 126.50 (14.35) | -0.98 (1.19) | -1.00 | -38.00 to 37.00 |
| MK-3102 3 mg | 103 | 127.77 (13.11) | 125.64 (12.89) | -2.13 (1.07) | -2.00 | -24.00 to 31.00 |
| MK-3102 10 mg | 110 | 126.99 (13.34) | 126.87 (12.52) | -0.12 (1.22) | 0.00 | -38.00 to 28.00 |
| MK-3102 25 mg | 97 | 125.72 (12.32) | 124.80 (13.59) | -0.92 (1.12) | 0.00 | -25.00 to 28.00 |
| Pulse Rate (beats/min) | | | | | | |
| Placebo | 101 | 71.05 (10.94) | 71.33 (9.12) | 0.28 (0.77) | 0.00 | -21.00 to 24.00 |
| MK-3102 0.25 mg | 102 | 74.75 (11.15) | 74.66 (10.11) | -0.09 (0.89) | 1.00 | -29.00 to 20.00 |
| MK-3102 1 mg | 108 | 72.93 (9.76) | 72.21 (9.61) | -0.71 (0.79) | 0.00 | -20.00 to 25.00 |
| MK-3102 3 mg | 103 | 72.25 (9.95) | 72.39 (9.26) | 0.14 (0.84) | 0.00 | -30.00 to 19.00 |
| MK-3102 10 mg | 110 | 71.51 (9.38) | 71.18 (8.82) | -0.33 (0.73) | 0.00 | -22.00 to 20.00 |
| MK-3102 25 mg | 97 | 73.42 (9.06) | 72.23 (9.18) | -1.20 (0.77) | -2.00 | -19.00 to 15.00 |

####### 2.7.4.4.2.1.1.2　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）

血圧（拡張期圧、収縮期圧）及び脈拍数について、治療期24週時の平均変化量を[表2.7.4: 117]に示す。すべてのバイタルサインの平均変化量を[付録2.7.4: 25]に示す。バイタルサインの平均変化量に、シタグリプチン群やプラセボ群と比較して MK-3102群で顕著な差は認められなかった。


C Confidential

表 2.7.4: 117　治療期 24 週時の血圧及び脈拍数の平均変化量
（安全性解析対象集団）（P020）

| Treatment | N | Baseline Mean (SD) | Week 24 Mean (SD) | Change from Baseline at Timepoint Mean (SE) | Median | Range |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Diastolic Blood Pressure (mmHg) | | | | | | |
| MK-3102 25 mg | 162 | 75.19 (8.25) | 72.96 (9.17) | -2.23 (0.52) | -1.75 | -20.00 to 14.00 |
| Sitagliptin 50 mg | 161 | 76.75 (7.92) | 74.88 (9.34) | -1.86 (0.51) | -2.00 | -16.50 to 22.00 |
| Placebo | 80 | 74.80 (8.03) | 73.38 (9.88) | -1.42 (0.88) | -1.25 | -28.50 to 23.00 |
| Systolic Blood Pressure (mmHg) | | | | | | |
| MK-3102 25 mg | 162 | 127.27 (12.65) | 123.58 (13.76) | -3.69 (0.77) | -2.25 | -26.50 to 18.00 |
| Sitagliptin 50 mg | 161 | 128.13 (12.03) | 125.46 (12.97) | -2.67 (0.75) | -3.00 | -31.50 to 29.00 |
| Placebo | 80 | 124.65 (12.75) | 121.59 (15.52) | -3.06 (1.34) | -3.25 | -38.00 to 25.00 |
| Pulse Rate (beats/min) | | | | | | |
| MK-3102 25 mg | 162 | 70.68 (9.52) | 70.93 (9.87) | 0.24 (0.52) | -0.50 | -14.50 to 17.00 |
| Sitagliptin 50 mg | 161 | 70.55 (9.14) | 70.55 (8.95) | 0.01 (0.50) | 0.00 | -22.30 to 18.50 |
| Placebo | 80 | 71.21 (9.38) | 71.69 (9.66) | 0.48 (0.66) | 0.00 | -18.00 to 14.00 |

### 2.7.4.4.2.1.2　併用療法（P015）

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

血圧（拡張期圧、収縮期圧）及び脈拍数について、治療期24週時の平均変化量を基礎治療薬別に[表2.7.4: 118]に示す。すべてのバイタルサインの平均変化量を基礎治療薬別に[付録2.7.4: 26]に示す。すべての基礎治療で、バイタルサインの平均変化量に、プラセボ群と比較して MK-3102群で顕著な差は認められなかった。



C Confidential

## 表 2.7.4: 118　治療期 24 週時の血圧及び脈拍数の平均変化量
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## （安全性解析対象集団）（P015）

| Treatment | N | Baseline Mean (SD) | Week 24 Mean (SD) | Change from Baseline at Timepoint Mean (SE) | Median | Range |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) | | | | | | |
| Diastolic Blood Pressure (mmHg) | | | | | | |
| MK-3102 25 mg | 122 | 75.29 (7.86) | 74.70 (9.57) | -0.59 (0.61) | -0.75 | -20.00 to 16.00 |
| Placebo | 62 | 74.31 (9.04) | 72.95 (9.68) | -1.36 (0.82) | 0.00 | -18.00 to 14.50 |
| Systolic Blood Pressure (mmHg) | | | | | | |
| MK-3102 25 mg | 122 | 131.14 (13.03) | 128.20 (14.14) | -2.94 (0.87) | -3.50 | -28.00 to 32.50 |
| Placebo | 62 | 127.92 (12.00) | 125.24 (13.66) | -2.68 (1.32) | -1.75 | -23.50 to 18.00 |
| Pulse Rate (beats/min) | | | | | | |
| MK-3102 25 mg | 122 | 71.23 (10.06) | 69.89 (10.26) | -1.35 (0.61) | -1.00 | -30.00 to 20.00 |
| Placebo | 62 | 71.28 (9.43) | 69.68 (12.76) | -1.60 (0.85) | -2.00 | -25.50 to 19.00 |
| Having Basal Medication: Glinides | | | | | | |
| Diastolic Blood Pressure (mmHg) | | | | | | |
| MK-3102 25 mg | 61 | 76.57 (8.09) | 75.48 (9.27) | -1.10 (0.72) | -1.00 | -15.80 to 12.50 |
| Placebo | 31 | 76.35 (8.48) | 75.39 (9.77) | -0.96 (1.01) | -0.50 | -14.80 to 9.70 |
| Systolic Blood Pressure (mmHg) | | | | | | |
| MK-3102 25 mg | 61 | 129.53 (12.53) | 127.54 (13.73) | -1.99 (1.19) | 0.20 | -22.30 to 16.00 |
| Placebo | 31 | 127.95 (12.05) | 123.23 (14.33) | -4.72 (2.06) | -4.30 | -31.30 to 13.70 |
| Pulse Rate (beats/min) | | | | | | |
| MK-3102 25 mg | 61 | 70.80 (9.31) | 70.98 (10.15) | 0.18 (0.83) | -0.30 | -15.50 to 19.00 |
| Placebo | 31 | 72.71 (10.40) | 71.74 (10.23) | -0.97 (1.52) | -1.30 | -16.50 to 16.00 |
| Having Basal Medication: Biguanides (BGs) | | | | | | |
| Diastolic Blood Pressure (mmHg) | | | | | | |
| MK-3102 25 mg | 65 | 77.09 (7.79) | 75.28 (9.02) | -1.81 (0.90) | -2.50 | -15.50 to 20.50 |
| Placebo | 33 | 77.26 (8.05) | 75.73 (6.41) | -1.53 (1.01) | -3.50 | -11.00 to 12.70 |
| Systolic Blood Pressure (mmHg) | | | | | | |
| MK-3102 25 mg | 65 | 129.42 (11.38) | 126.08 (13.78) | -3.34 (1.27) | -4.00 | -25.80 to 26.50 |
| Placebo | 33 | 128.34 (11.42) | 125.09 (10.44) | -3.25 (1.45) | -4.30 | -17.50 to 18.20 |
| Pulse Rate (beats/min) | | | | | | |
| MK-3102 25 mg | 65 | 71.74 (7.10) | 71.65 (8.92) | -0.09 (0.77) | -0.30 | -17.80 to 19.70 |
| Placebo | 33 | 70.39 (9.26) | 70.15 (10.52) | -0.24 (1.09) | 0.00 | -12.80 to 12.50 |
| Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs) | | | | | | |
| Diastolic Blood Pressure (mmHg) | | | | | | |
| MK-3102 25 mg | 63 | 75.02 (7.60) | 72.95 (9.87) | -2.07 (0.97) | -1.50 | -21.50 to 15.50 |
| Placebo | 33 | 75.74 (7.87) | 74.58 (9.50) | -1.17 (1.14) | -2.80 | -17.30 to 13.70 |
| Systolic Blood Pressure (mmHg) | | | | | | |
| MK-3102 25 mg | 63 | 130.03 (11.65) | 125.14 (14.50) | -4.89 (1.43) | -3.30 | -27.50 to 16.20 |
| Placebo | 33 | 132.01 (10.94) | 129.82 (13.76) | -2.19 (1.72) | -3.00 | -22.30 to 14.00 |
| Pulse Rate (beats/min) | | | | | | |
| MK-3102 25 mg | 63 | 71.06 (8.70) | 70.43 (10.12) | -0.63 (1.03) | -0.30 | -22.50 to 23.00 |
| Placebo | 33 | 70.07 (9.35) | 69.03 (11.43) | -1.04 (1.43) | -4.00 | -14.00 to 15.50 |
| Having Basal Medication:α-glucosidase inhibitors (α-GIs) | | | | | | |
| Diastolic Blood Pressure (mmHg) | | | | | | |
| MK-3102 25 mg | 67 | 76.35 (7.67) | 72.48 (9.33) | -3.87 (0.88) | -3.00 | -22.80 to 12.70 |
| Placebo | 29 | 73.38 (6.76) | 71.07 (7.54) | -2.31 (0.95) | -3.50 | -10.00 to 10.00 |
| Systolic Blood Pressure (mmHg) | | | | | | |
| MK-3102 25 mg | 67 | 127.47 (10.31) | 121.15 (13.45) | -6.32 (1.41) | -6.00 | -30.50 to 34.00 |
| Placebo | 29 | 122.92 (10.66) | 116.07 (10.42) | -6.85 (1.84) | -6.00 | -26.00 to 11.50 |
| Pulse Rate (beats/min) | | | | | | |
| MK-3102 25 mg | 67 | 70.73 (9.03) | 71.63 (10.43) | 0.90 (0.99) | 0.70 | -14.50 to 32.50 |
| Placebo | 29 | 70.45 (7.15) | 69.93 (9.16) | -0.52 (1.41) | -2.50 | -20.00 to 23.00 |



C Confidential

#### 2.7.4.4.2.2　長期投与時

##### 2.7.4.4.2.2.1　単剤療法（P006-13、P020）

###### 2.7.4.4.2.2.1.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験の延長試験（P006-13）

血圧（拡張期圧、収縮期圧）及び脈拍数について、治療期78週時の平均変化量を[表2.7.4: 119]に示す。すべてのバイタルサインの平均変化量を[資料5.3.5.1.2: P006-13]に示す。バイタルサインの平均変化量に、MK-3102併合群とプラセボ／メトホルミン群で顕著な差は認められなかった。

**表 2.7.4: 119　治療期 78 週時の血圧及び脈拍数の平均変化量**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**（延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）**

| Treatment | N | Baseline Mean (SD) | Week 78 Mean (SD) | Change from Baseline at Timepoint Mean (SE) | Median | Range |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Diastolic Blood Pressure (mmHg) | | | | | | |
| Placebo/Metformin | 46 | 76.33 (8.97) | 76.02 (8.65) | -0.30 (1.52) | 0.00 | -26.00 to 23.00 |
| Pooled MK-3102 | 201 | 77.06 (8.73) | 78.17 (8.55) | 1.11 (0.62) | 1.00 | -22.00 to 37.00 |
| Systolic Blood Pressure (mmHg) | | | | | | |
| Placebo/Metformin | 46 | 125.76 (12.50) | 124.20 (12.37) | -1.57 (1.96) | 0.00 | -41.00 to 30.00 |
| Pooled MK-3102 | 201 | 127.53 (12.72) | 128.79 (13.57) | 1.25 (0.90) | 0.00 | -32.00 to 41.00 |
| Pulse Rate (beats/min) | | | | | | |
| Placebo/Metformin | 46 | 70.17 (9.62) | 70.09 (9.75) | -0.09 (1.22) | -0.50 | -18.00 to 19.00 |
| Pooled MK-3102 | 201 | 73.28 (9.15) | 72.08 (8.87) | -1.20 (0.58) | -1.00 | -20.00 to 24.00 |

###### 2.7.4.4.2.2.1.2　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）

血圧（拡張期圧、収縮期圧）及び脈拍数について、治療期52週時の平均変化量を[表2.7.4: 120]に示す。ベースラインから治療期52週時までの拡張期圧、収縮期圧及び脈拍数の平均変化量の経時推移を[付録2.7.4: 30]に示す。

体重にわずかな増加が認められたように、二重盲検期と比較して非盲検期に拡張期圧及び収縮期圧にわずかな上昇が認められた[付録2.7.4: 30]。しかし、拡張期圧及び収縮期圧の平均変化量は小さかった[表2.7.4: 120]。

他のバイタルサインの平均変化量を[付録2.7.4: 31]に示す。他のバイタルサインの平均変化量も小さかった。


C Confidential

表 2.7.4: 120　治療期 52 週時の血圧及び脈拍数の平均変化量
（安全性解析対象集団）（P020）

| Lab Test | Treatment | N | Baseline Mean (SD) | Week 52 Mean (SD) | Change from Baseline Mean (SE) | Median | Range |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Diastolic BP (mmHg) | MK-3102/MK-3102 | 145 | 74.13 (8.84) | 75.57 (9.52) | 1.44 (0.61) | 0.00 | -19.00 to 26.00 |
| | Sitagliptin/MK-3102 | 147 | 74.98 (9.30) | 77.01 (8.90) | 2.03 (0.60) | 1.00 | -18.00 to 18.00 |
| | Placebo/MK-3102 | 76 | 73.08 (9.95) | 74.80 (9.18) | 1.72 (0.84) | 1.50 | -20.00 to 19.00 |
| Systolic BP (mmHg) | MK-3102/MK-3102 | 145 | 126.06 (14.66) | 128.61 (14.65) | 2.54 (1.05) | 3.00 | -39.00 to 38.00 |
| | Sitagliptin/MK-3102 | 147 | 125.22 (12.53) | 129.07 (12.26) | 3.85 (0.96) | 4.00 | -26.00 to 32.00 |
| | Placebo/MK-3102 | 76 | 121.72 (15.64) | 124.14 (13.72) | 2.42 (1.35) | 4.00 | -33.00 to 25.00 |
| Pulse Rate (beats/min) | MK-3102/MK-3102 | 145 | 69.99 (10.27) | 70.13 (9.47) | 0.14 (0.65) | 0.00 | -26.00 to 25.00 |
| | Sitagliptin/MK-3102 | 147 | 70.09 (8.96) | 70.84 (9.39) | 0.76 (0.60) | 0.00 | -25.00 to 23.00 |
| | Placebo/MK-3102 | 76 | 71.96 (9.14) | 73.39 (9.91) | 1.43 (0.83) | 0.00 | -16.00 to 22.00 |

Baseline is defined as Week 0 for the MK-3102/MK-3102 group and Week 24 for the Sitagliptin/MK-3102 and Placebo/MK-3102 groups.

### 2.7.4.4.2.2.2　併用療法（P015）

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

血圧（拡張期圧、収縮期圧）及び脈拍数について、治療期52週時の平均変化量を基礎治療薬別に[表2.7.4: 121]に示す。ベースラインから治療期52週時までの拡張期圧、収縮期圧及び脈拍数の平均変化量の経時推移を基礎治療薬別に[付録2.7.4: 32]に示す。

非盲検期の P/MK 群で、拡張期圧及び収縮期圧にベースライン（治療期24週時）からのわずかな増加が認められた[表2.7.4: 121]。しかし、拡張期圧及び収縮期圧の治療期0週時からの平均変化量は、MK/MK 群及び P/MK 群のいずれも小さかった[付録2.7.4: 32]。

他のバイタルサインの平均変化量を[付録2.7.4: 33]に示す。他のバイタルサインの平均変化量も小さかった。



C Confidential

## 表 2.7.4: 121　治療期 52 週時の血圧及び脈拍数の平均変化量
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## （安全性解析対象集団）（P015）

| Lab Test | Treatment | N | Baseline Mean (SD) | Week 52 Mean (SD) | Change from Baseline Mean (SE) | Median | Range |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) | | | | | | | |
| Diastolic BP (mmHg) | MK-3102/MK-3102 | 112 | 75.30 (7.99) | 75.54 (9.96) | 0.23 (0.71) | 0.50 | -24.30 to 26.00 |
| | Placebo/MK-3102 | 56 | 72.22 (9.77) | 72.89 (9.31) | 0.64 (0.84) | 0.00 | -14.00 to 22.00 |
| Systolic BP (mmHg) | MK-3102/MK-3102 | 112 | 131.08 (13.33) | 131.60 (14.63) | 0.52 (1.00) | 0.60 | -24.30 to 29.00 |
| | Placebo/MK-3102 | 56 | 124.35 (13.45) | 128.29 (13.12) | 4.00 (1.77) | 3.00 | -23.00 to 35.00 |
| Pulse Rate (beats/min) | MK-3102/MK-3102 | 112 | 70.90 (10.07) | 70.46 (10.79) | -0.44 (0.60) | 0.00 | -19.50 to 17.00 |
| | Placebo/MK-3102 | 56 | 68.71 (12.03) | 68.29 (10.76) | -0.36 (1.00) | 0.00 | -30.00 to 15.00 |
| Having Basal Medication: Glinides | | | | | | | |
| Diastolic BP (mmHg) | MK-3102/MK-3102 | 59 | 76.62 (8.16) | 75.69 (8.61) | -0.92 (0.78) | -0.30 | -18.50 to 11.00 |
| | Placebo/MK-3102 | 30 | 75.70 (9.78) | 74.67 (9.50) | -1.03 (1.14) | -2.00 | -14.00 to 10.00 |
| Systolic BP (mmHg) | MK-3102/MK-3102 | 59 | 129.81 (12.59) | 131.58 (13.27) | 1.77 (1.33) | 2.70 | -33.50 to 23.70 |
| | Placebo/MK-3102 | 30 | 123.00 (14.52) | 126.00 (12.93) | 3.00 (1.71) | 1.50 | -11.00 to 23.00 |
| Pulse Rate (beats/min) | MK-3102/MK-3102 | 59 | 70.85 (9.45) | 73.76 (9.34) | 2.91 (0.82) | 2.50 | -10.50 to 17.00 |
| | Placebo/MK-3102 | 30 | 71.73 (10.41) | 72.77 (11.54) | 1.03 (1.74) | 2.00 | -16.00 to 30.00 |
| Having Basal Medication: Biguanides (BGs) | | | | | | | |
| Diastolic BP (mmHg) | MK-3102/MK-3102 | 64 | 77.04 (7.84) | 77.16 (9.14) | 0.12 (0.81) | 0.00 | -21.00 to 19.50 |
| | Placebo/MK-3102 | 32 | 75.59 (6.47) | 78.66 (8.73) | 3.06 (1.31) | 3.00 | -15.00 to 14.00 |
| Systolic BP (mmHg) | MK-3102/MK-3102 | 64 | 129.59 (11.38) | 129.34 (12.94) | -0.25 (1.10) | -2.00 | -16.50 to 23.50 |
| | Placebo/MK-3102 | 32 | 125.44 (10.41) | 129.84 (11.40) | 4.41 (1.78) | 6.00 | -15.00 to 28.00 |
| Pulse Rate (beats/min) | MK-3102/MK-3102 | 64 | 71.77 (7.15) | 73.25 (9.40) | 1.48 (0.91) | 0.75 | -12.00 to 31.00 |
| | Placebo/MK-3102 | 32 | 70.00 (10.65) | 71.16 (10.04) | 1.16 (1.41) | 2.00 | -14.00 to 23.00 |
| Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs) | | | | | | | |
| Diastolic BP (mmHg) | MK-3102/MK-3102 | 60 | 75.13 (7.68) | 74.85 (8.35) | -0.28 (0.80) | -0.50 | -20.00 to 15.20 |
| | Placebo/MK-3102 | 32 | 74.66 (9.64) | 75.44 (9.80) | 0.78 (1.45) | 0.00 | -20.00 to 24.00 |
| Systolic BP (mmHg) | MK-3102/MK-3102 | 60 | 130.61 (11.46) | 129.37 (12.83) | -1.25 (1.39) | -2.15 | -23.50 to 19.20 |
| | Placebo/MK-3102 | 32 | 130.13 (13.87) | 130.66 (10.49) | 0.53 (1.82) | 0.50 | -17.00 to 21.00 |
| Pulse Rate (beats/min) | MK-3102/MK-3102 | 60 | 70.81 (8.63) | 72.18 (10.21) | 1.37 (0.79) | 1.50 | -15.80 to 16.70 |
| | Placebo/MK-3102 | 32 | 69.13 (11.60) | 72.09 (11.10) | 2.97 (1.39) | 2.00 | -14.00 to 31.00 |
| Having Basal Medication:α-glucosidase inhibitors (α-GIs) | | | | | | | |
| Diastolic BP (mmHg) | MK-3102/MK-3102 | 65 | 76.40 (7.68) | 76.82 (10.03) | 0.42 (0.91) | 0.00 | -14.80 to 21.00 |
| | Placebo/MK-3102 | 28 | 71.11 (7.68) | 74.07 (10.59) | 2.96 (1.20) | 3.50 | -13.00 to 15.00 |
| Systolic BP (mmHg) | MK-3102/MK-3102 | 65 | 127.68 (10.30) | 128.40 (13.44) | 0.72 (1.57) | -1.00 | -22.00 to 34.20 |
| | Placebo/MK-3102 | 28 | 115.71 (10.43) | 120.04 (11.02) | 4.32 (1.85) | 6.00 | -14.00 to 26.00 |
| Pulse Rate (beats/min) | MK-3102/MK-3102 | 65 | 70.50 (8.90) | 72.88 (10.61) | 2.38 (0.89) | 3.00 | -14.50 to 20.50 |
| | Placebo/MK-3102 | 28 | 69.93 (9.33) | 68.75 (8.20) | -1.18 (1.58) | 0.00 | -23.00 to 14.00 |

Baseline is defined as Week 0 for the MK-3102/MK-3102 group and Week 24 for the Placebo/MK-3102 group.



C Confidential

#### 2.7.4.4.3　心電図検査項目

##### 2.7.4.4.3.1　プラセボ対照期

###### 2.7.4.4.3.1.1　単剤療法（P006-00、P020）

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

基礎試験（12週間）で QTc 間隔の PDLC に該当した被験者の割合を[付録2.7.4: 15]に示す。

QTc 間隔の PDLC に該当した被験者の割合に、投与群間で顕著な差は認められなかった。

治療期12週時の QTc 間隔の平均変化量を[表2.7.4: 122]に示す。すべての心電図検査項目の平均変化量を[資料5.3.5.1.1: P006-00]に示す。いずれの投与群でも、心電図検査項目に顕著な変動は認められなかった。

**表 2.7.4: 122　治療期 12 週時の QTc 間隔の平均変化量**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**（安全性解析対象集団）（P006-00）**

| Treatment | N | Baseline Mean (SD) | Week 12 Mean (SD) | Change from Baseline at Timepoint | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Mean (SE) | Median | Range |
| QTc Interval (msec) | | | | | | |
| Placebo | 87 | 421.62 (22.95) | 423.14 (21.51) | 1.52 (1.86) | 0.00 | -52.00 to 38.00 |
| MK-3102 0.25 mg | 90 | 422.64 (22.12) | 424.84 (20.92) | 2.20 (1.59) | 0.00 | -52.00 to 49.50 |
| MK-3102 1 mg | 97 | 421.66 (19.52) | 419.97 (21.04) | -1.70 (1.62) | -2.00 | -45.00 to 38.00 |
| MK-3102 3 mg | 88 | 423.50 (23.43) | 421.08 (22.02) | -2.42 (1.63) | -1.00 | -42.00 to 35.00 |
| MK-3102 10 mg | 92 | 423.26 (26.75) | 424.09 (24.25) | 0.83 (1.80) | -1.50 | -36.00 to 46.00 |
| MK-3102 25 mg | 82 | 422.12 (22.97) | 424.52 (21.19) | 2.41 (2.04) | 3.00 | -55.50 to 46.00 |

####### 2.7.4.4.3.1.1.2　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）

治療期24週時に QTc 間隔の PDLC に該当した被験者の割合を[表2.7.4: 123]に示す。QTc 間隔の PDLC（治験薬投与中の最後の測定値：延長 ≥30 msec、かつ測定値>性別基準値上限）に該当した被験者の割合は、MK-3102群（1.2%）と比較して、プラセボ群（3.7%）及びシタグリプチン群（2.4%）で数値上高かった。

治療期24週時の QTc 間隔の平均変化量を[表2.7.4: 124]に示す。すべての心電図検査項目の平均変化量を[付録2.7.4: 25]に示す。MK-3102群の心電図検査項目の平均変化量に、シタグリプチン群やプラセボ群と比較して顕著な差は認められなかった。



C Confidential

表 2.7.4: 123　QTc 間隔の PDLC に該当した被験者の解析
（安全性解析対象集団）（P020、二重盲検期）

| | N | n (%) | Difference in % vs. Placebo Estimate (95% CI†) |
|---|---|---|---|
| QTc (milliseconds) | | | |
| Last value >= 500 msec | | | |
| MK-3102 25 mg | 166 | 0 ( 0.0) | -1.2 |
| Sitagliptin 50 mg | 164 | 0 ( 0.0) | -1.2 |
| Placebo | 82 | 1 ( 1.2) | |
| Last value with an increase >= 30 msec and value > gender specific ULN | | | |
| MK-3102 25 mg | 166 | 2 ( 1.2) | -2.5 (-9.1, 1.3) |
| Sitagliptin 50 mg | 164 | 4 ( 2.4) | -1.2 (-8.0, 3.2) |
| Placebo | 82 | 3 ( 3.7) | |
| Last value with an increase >= 60 msec and value > gender specific ULN | | | |
| MK-3102 25 mg | 166 | 0 ( 0.0) | 0.0 |
| Sitagliptin 50 mg | 164 | 1 ( 0.6) | 0.6 |
| Placebo | 82 | 0 ( 0.0) | |

† Based on Miettinen & Nurminen method. The 95% CI was computed only for those endpoints with at least 4 subjects having events in one or more treatment groups.
Increases and decreases are relative to baseline; last value=last on-treatment value from Baseline to Week 24.
N = Subjects in population.
LLN=Lower Limit of Normal, ULN=Upper Limit of Normal.

表 2.7.4: 124　治療期 24 週時の QTc 間隔の平均変化量
（安全性解析対象集団）（P020）

| Treatment | N | Baseline Mean (SD) | Week 24 Mean (SD) | Change from Baseline at Timepoint Mean (SE) | Median | Range |
|---|---|---|---|---|---|---|
| QTc Interval (msec) | | | | | | |
| MK-3102 25 mg | 166 | 421.16 (22.49) | 420.16 (22.45) | -1.00 (1.20) | -1.00 | -56.00 to 56.00 |
| Sitagliptin 50 mg | 164 | 418.54 (27.61) | 419.46 (25.54) | 0.93 (1.44) | 0.00 | -48.00 to 63.00 |
| Placebo | 82 | 420.22 (20.36) | 421.09 (20.74) | 0.87 (1.61) | -0.50 | -35.00 to 39.00 |

### 2.7.4.4.3.1.2　併用療法（P015）

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

治療期24週時に QTc 間隔の PDLC に該当した被験者の割合を基礎治療薬別に[表2.7.4: 125]に示す。QTc 間隔の PDLC（治験薬投与中の最後の測定値：延長 ≥30 msec、かつ測定値>性別基準値上限）に該当した被験者の割合は、すべての基礎治療で、プラセボ群と比較して MK-3102群で数値上高かった。全集団でも、QTc 間隔の PDLC（治験薬投与中の最後の測定値：延長 ≥30 msec、かつ測定値>性別基準値上限）に該当した被験者の割合は、プラセボ群と比較して MK-3102群で高かった（MK-3102群：3.9%、プラセボ群：0.5%、群間差の95%信頼区間は0を含まなかった）[資料5.3.5.1.4: P015]。QTc 間隔の PDLC に該当した被験者の中で、QT 延長の有害事象が MK-3102群の1例のみで報告された。本被験者は α-グルコシダーゼ阻害剤を基礎治療薬としていた。本事象は、治験責任医師等により治験薬との因果関係はなし、程度は軽度と報告され、治験薬の投与中止に至らず回復した。QTc 間隔の他の2つの PDLC［（治験薬投与中の最後の測定値：延長 ≥


C Confidential

60　msec、かつ測定値>性別基準値上限）及び（治験薬投与中の最後の測定値：延長 ≥500 msec）］に該当した被験者の割合は、すべての投与群で低く、これらの PDLC に該当した被験者に QT 延長や電解質異常の有害事象の報告はなかった。MK-3102群における、治療期24週時の QTc 間隔の平均変化量は小さかった[表2.7.4: 126]。非盲検期に MK-3102を継続した MK/MK 群では、治療期52週時の QTc 間隔の平均変化量は小さいままであった（-0.82～3.22 msec）[表2.7.4: 133]。なお、本承認申請資料に含まれている他の試験では、MK-3102群の QTc 間隔の PDLC（治験薬投与中の最後の測定値：延長 ≥30 msec、かつ測定値>性別基準値上限）に該当した被験者の割合に、プラセボ群と比較して顕著な差は認められなかった（P006-00試験ではプラセボ群2.1%に対し MK-3102 25 mg 群4.5%、P020試験ではプラセボ群3.7%に対し MK-3102群1.2%）。さらに別の試験と比較すると、P015試験では各基礎治療薬のプラセボ群での PDLC に該当した被験者の割合が0である場合が多く、これは恐らく基礎治療薬ごとの症例数が少なかったためと考えられる。以上より、P015試験で QTc 間隔の PDLC（治験薬投与中の最後の測定値：延長 ≥30 msec、かつ測定値>性別基準値上限）に該当した被験者の割合がプラセボ群と比較して MK-3102群で高かったが、臨床的に意味がある可能性は低いと考えられる。

治療期24週時の QTc 間隔の平均変化量を基礎治療薬別に[表2.7.4: 126]に示す。すべての心電図検査項目の平均変化量を基礎治療薬別に[付録2.7.4: 26]に示す。すべての基礎治療薬で、心電図検査項目の平均変化量に、プラセボ群と比較して MK-3102群で顕著な差は認められなかった。



C Confidential

## 表 2.7.4: 125　QTc 間隔の PDLC に該当した被験者の解析
## （レスキュー治療開始後のデータを除く）
## （安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）

| | N | n (%) | Difference in % vs. Placebo Estimate (95% CI†) |
|---|---|---|---|
| Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) | | | |
| Last value >= 500 msec | | | |
| MK-3102 25 mg | 124 | 1 ( 0.8) | 0.8 |
| Placebo | 63 | 0 ( 0.0) | |
| Last value with an increase >= 30 msec and value > gender specific ULN | | | |
| MK-3102 25 mg | 124 | 4 ( 3.2) | 1.6 (-5.5, 6.7) |
| Placebo | 63 | 1 ( 1.6) | |
| Last value with an increase >= 60 msec and value > gender specific ULN | | | |
| MK-3102 25 mg | 124 | 1 ( 0.8) | 0.8 |
| Placebo | 63 | 0 ( 0.0) | |
| Having Basal Medication: Glinides | | | |
| Last value >= 500 msec | | | |
| MK-3102 25 mg | 64 | 0 ( 0.0) | 0.0 |
| Placebo | 34 | 0 ( 0.0) | |
| Last value with an increase >= 30 msec and value > gender specific ULN | | | |
| MK-3102 25 mg | 64 | 2 ( 3.1) | 3.1 |
| Placebo | 34 | 0 ( 0.0) | |
| Last value with an increase >= 60 msec and value > gender specific ULN | | | |
| MK-3102 25 mg | 64 | 0 ( 0.0) | 0.0 |
| Placebo | 34 | 0 ( 0.0) | |
| Having Basal Medication: Biguanides (BGs) | | | |
| Last value >= 500 msec | | | |
| MK-3102 25 mg | 66 | 0 ( 0.0) | 0.0 |
| Placebo | 33 | 0 ( 0.0) | |
| Last value with an increase >= 30 msec and value > gender specific ULN | | | |
| MK-3102 25 mg | 66 | 4 ( 6.1) | 6.1 (-4.7, 14.6) |
| Placebo | 33 | 0 ( 0.0) | |
| Last value with an increase >= 60 msec and value > gender specific ULN | | | |
| MK-3102 25 mg | 66 | 0 ( 0.0) | 0.0 |
| Placebo | 33 | 0 ( 0.0) | |


C Confidential

表 2.7.4: 125　QTc 間隔の PDLC に該当した被験者の解析
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）（続き）

| | N | n (%) | Difference in % vs. Placebo Estimate (95% CI†) |
|---|---|---|---|
| Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs) | | | |
| Last value >= 500 msec | | | |
| MK-3102 25 mg | 65 | 0 ( 0.0) | 0.0 |
| Placebo | 34 | 0 ( 0.0) | |
| Last value with an increase >= 30 msec and value > gender specific ULN | | | |
| MK-3102 25 mg | 65 | 1 ( 1.5) | 1.5 |
| Placebo | 34 | 0 ( 0.0) | |
| Last value with an increase >= 60 msec and value > gender specific ULN | | | |
| MK-3102 25 mg | 65 | 0 ( 0.0) | 0.0 |
| Placebo | 34 | 0 ( 0.0) | |
| Having Basal Medication:α-glucosidase inhibitors (α-GIs) | | | |
| Last value >= 500 msec | | | |
| MK-3102 25 mg | 67 | 2 ( 3.0) | 3.0 |
| Placebo | 31 | 0 ( 0.0) | |
| Last value with an increase >= 30 msec and value > gender specific ULN | | | |
| MK-3102 25 mg | 67 | 4 ( 6.0) | 6.0 (-5.4, 14.4) |
| Placebo | 31 | 0 ( 0.0) | |
| Last value with an increase >= 60 msec and value > gender specific ULN | | | |
| MK-3102 25 mg | 67 | 1 ( 1.5) | 1.5 |
| Placebo | 31 | 0 ( 0.0) | |

† Based on Miettinen & Nurminen method. The 95% CI was computed only for those endpoints with at least 4 subjects having events in one or more treatment groups.
Increases and decreases are relative to baseline; last value=last on-treatment value from Baseline to Week 24.
N = Subjects in population
LLN=Lower Limit of Normal, ULN=Upper Limit of Normal.


Confidential

表 2.7.4: 126　治療期 24 週時の QTc 間隔の平均変化量
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
（安全性解析対象集団）（P015）

| Treatment | N | Baseline Mean (SD) | Week 24 Mean (SD) | Change from Baseline at Timepoint | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Mean (SE) | Median | Range |
| Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) | | | | | | |
| QTc Interval (msec) | | | | | | |
| MK-3102 25 mg | 124 | 421.35 (22.86) | 424.98 (32.80) | 3.63 (2.72) | 1.50 | -52.00 to 297.00 |
| Placebo | 63 | 421.06 (22.57) | 421.25 (22.46) | 0.19 (1.89) | 1.00 | -56.00 to 31.00 |
| Having Basal Medication: Glinides | | | | | | |
| QTc Interval (msec) | | | | | | |
| MK-3102 25 mg | 63 | 415.68 (22.25) | 418.81 (20.49) | 3.13 (2.11) | 1.00 | -38.00 to 53.00 |
| Placebo | 33 | 422.06 (20.90) | 421.91 (20.51) | -0.15 (2.76) | 4.00 | -31.00 to 25.00 |
| Having Basal Medication: Biguanides (BGs) | | | | | | |
| QTc Interval (msec) | | | | | | |
| MK-3102 25 mg | 66 | 419.91 (21.95) | 420.52 (23.61) | 0.61 (2.27) | -1.00 | -40.00 to 57.00 |
| Placebo | 33 | 414.76 (23.89) | 410.52 (23.28) | -4.24 (3.42) | 0.00 | -62.00 to 23.00 |
| Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs) | | | | | | |
| QTc Interval (msec) | | | | | | |
| MK-3102 25 mg | 65 | 415.11 (21.95) | 419.05 (21.08) | 3.94 (2.23) | 1.00 | -27.00 to 95.00 |
| Placebo | 33 | 418.09 (19.75) | 414.76 (21.28) | -3.33 (2.25) | -4.00 | -30.00 to 19.00 |
| Having Basal Medication:α-glucosidase inhibitors (α-GIs) | | | | | | |
| QTc Interval (msec) | | | | | | |
| MK-3102 25 mg | 67 | 414.00 (25.94) | 421.69 (32.27) | 7.69 (2.98) | 6.00 | -32.00 to 151.00 |
| Placebo | 29 | 415.38 (19.91) | 413.41 (22.73) | -1.97 (2.34) | -1.00 | -30.00 to 23.00 |

### 2.7.4.4.3.2　長期投与時

#### 2.7.4.4.3.2.1　単剤療法（P006-13、P020）

##### 2.7.4.4.3.2.1.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験の延長試験（P006-13）

延長試験（66週間）で QTc 間隔の PDLC に該当した被験者の割合を[付録2.7.4: 20]に示す。QTc 間隔の PDLC に該当した被験者の割合に、投与群間で顕著な差は認められなかった。

治療期78週時の QTc 間隔の平均変化量を[表2.7.4: 127]に示す。すべての心電図検査項目の平均変化量を[資料5.3.5.1.2: P006-13]に示す。心電図検査項目の平均変化量に、MK-3102併合群とプラセボ／メトホルミン群で顕著な差は認められなかった。

表 2.7.4: 127　治療期 78 週時の QTc 間隔の平均変化量
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
（延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）

| Treatment | N | Baseline Mean (SD) | Week 78 Mean (SD) | Change from Baseline at Timepoint | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Mean (SE) | Median | Range |
| QTc Interval (msec) | | | | | | |
| Placebo/Metformin | 41 | 415.01 (22.64) | 416.29 (21.89) | 1.28 (3.29) | 6.67 | -49.00 to 35.00 |
| Pooled MK-3102 | 183 | 422.63 (21.99) | 425.59 (21.29) | 2.95 (1.33) | 2.00 | -73.00 to 50.00 |


C Confidential

### 2.7.4.4.3.2.1.2　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）

MK-3102の52週間投与

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）に QTc 間隔の PDLC に該当した、MK/MK 群の被験者の割合を[表2.7.4: 128]に示す。QTc 間隔の PDLC のいずれかに該当した被験者は、MK/MK 群で1例のみであった。

表 2.7.4: 128　QTc 間隔の PDLC に該当した被験者の解析
（安全性解析対象集団）（P020、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）

| | N | n (%) |
|---|---|---|
| Last value >= 500 msec | | |
| MK-3102/MK-3102 | 166 | 0 ( 0.0) |
| Last value with an increase >= 30 msec and value > gender specific ULN | | |
| MK-3102/MK-3102 | 166 | 1 ( 0.6) |
| Last value with an increase >= 60 msec and value > gender specific ULN | | |
| MK-3102/MK-3102 | 166 | 0 ( 0.0) |

Baseline is defined as Week 0 for the MK-3102/MK-3102 group.
Percentages represent data collected over a 52-week time period for the MK-3102/MK-3102 group (Week 0 to Week 52).
‡ Increases and decreases are relative to baseline; last value=last on-treatment value from Baseline to Week 52.

MK-3102の28週間投与

非盲検期（28週間）に QTc 間隔の PDLC に該当した、S/MK 群及び P/MK 群の被験者の割合を[表2.7.4: 129]に示す。S/MK 群の3.7%（6/161例）及び P/MK 群の3.8%（3/80例）で、QTc 間隔の PDLC（治験薬投与中の最後の測定値 : 延長≥ 30 msec、かつ測定値>性別基準値上限）に該当した。MK-3102投与に切り替えた後の S/MK 群及び P/MK 群で、QTc 間隔の PDLC に該当した被験者の割合が顕著に増加することはなかった。

表 2.7.4: 129　QTc 間隔の PDLC に該当した被験者の解析
（安全性解析対象集団）（P020、S/MK 群及び P/MK 群、非盲検期）

| | N | n (%) |
|---|---|---|
| Last value >= 500 msec | | |
| Sitagliptin/MK-3102 | 161 | 2 ( 1.2) |
| Placebo/MK-3102 | 80 | 1 ( 1.3) |
| Last value with an increase >= 30 msec and value > gender specific ULN | | |
| Sitagliptin/MK-3102 | 161 | 6 ( 3.7) |
| Placebo/MK-3102 | 80 | 3 ( 3.8) |
| Last value with an increase >= 60 msec and value > gender specific ULN | | |
| Sitagliptin/MK-3102 | 161 | 3 ( 1.9) |
| Placebo/MK-3102 | 80 | 0 ( 0.0) |

Baseline is defined as Week 24 for the Sitagliptin/MK-3102 and Placebo/MK-3102 groups.
Percentages represent data collected over a 28-week time period for the Sitagliptin/MK-3102 and Placebo/MK-3102 groups (Week 24 to Week 52).
Increases and decreases are relative to baseline; last value=last on-treatment value from Baseline to Week 52.


C Confidential

治療期52週時の QTc 間隔の平均変化量を[表2.7.4: 130]に示す。ベースラインから治療期52週時までの QTc 間隔の平均変化量の経時推移を[付録2.7.4: 30]に示す。

すべての心電図検査項目の平均変化量を[付録2.7.4: 31]に示す。心電図検査項目の平均変化量はいずれも小さかった。

**表 2.7.4: 130　治療期 52 週時の QTc 間隔の平均変化量**
**（安全性解析対象集団）（P020）**

| Treatment | N | Baseline Mean (SD) | Week 52 Mean (SD) | Change from Baseline | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Mean (SE) | Median | Range |
| QTc Interval (msec) | | | | | | |
| MK-3102/MK-3102 | 159 | 421.33 (22.29) | 420.50 (19.69) | -0.84 (1.15) | 1.00 | -59.00 to 51.00 |
| Sitagliptin/MK-3102 | 159 | 420.14 (25.38) | 421.18 (28.96) | 1.04 (1.72) | 0.00 | -72.00 to 98.00 |
| Placebo/MK-3102 | 80 | 420.91 (20.70) | 424.84 (23.30) | 3.93 (1.85) | 4.00 | -32.00 to 49.00 |
| Baseline is defined as Week 0 for the MK-3102/MK-3102 group and Week 24 for the Sitagliptin/MK-3102 and Placebo/MK-3102 groups. | | | | | | |

### 2.7.4.4.3.2.2　併用療法（P015）

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

MK-3102の52週間投与

二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）に QTc 間隔の PDLC に該当した、MK/MK 群の被験者の割合を基礎治療薬別に[表2.7.4: 131]に示す。QTc 間隔の PDLC（治験薬投与中の最後の測定値：延長 ≥30 msec、かつ測定値>性別基準値上限）に該当した被験者の割合は、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤及びチアゾリジン系薬剤を基礎治療薬とした被験者で増加し、ビグアナイド系薬剤及び α-グルコシダーゼ阻害剤を基礎治療薬とした被験者で減少したが、全体的には顕著な増加はなかった。QTc 間隔に関して規定した他の2つの PDLC に該当した被験者の割合も、長期投与により顕著な増加は認められなかった。なお、QTc 間隔の PDLC に該当した被験者で、QT 延長の有害事象又は電解質異常の有害事象は報告されなかった。


C Confidential

表 2.7.4: 131　QTc 間隔の PDLC に該当した被験者の解析
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
（安全性解析対象集団）（P015、MK/MK 群、二重盲検期＋非盲検期）

| | N | n (%) |
|---|---|---|
| Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) | | |
| Last value >= 500 msec<br>MK-3102/MK-3102 | 124 | 2 ( 1.6) |
| Last value with an increase >= 30 msec and value > gender specific ULN<br>MK-3102/MK-3102 | 124 | 5 ( 4.0) |
| Last value with an increase >= 60 msec and value > gender specific ULN<br>MK-3102/MK-3102 | 124 | 2 ( 1.6) |
| Having Basal Medication: Glinides | | |
| Last value >= 500 msec<br>MK-3102/MK-3102 | 64 | 0 ( 0.0) |
| Last value with an increase >= 30 msec and value > gender specific ULN<br>MK-3102/MK-3102 | 64 | 5 ( 7.8) |
| Last value with an increase >= 60 msec and value > gender specific ULN<br>MK-3102/MK-3102 | 64 | 0 ( 0.0) |
| Having Basal Medication: Biguanides (BGs) | | |
| Last value >= 500 msec<br>MK-3102/MK-3102 | 66 | 0 ( 0.0) |
| Last value with an increase >= 30 msec and value > gender specific ULN<br>MK-3102/MK-3102 | 66 | 1 ( 1.5) |
| Last value with an increase >= 60 msec and value > gender specific ULN<br>MK-3102/MK-3102 | 66 | 0 ( 0.0) |
| Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs) | | |
| Last value >= 500 msec<br>MK-3102/MK-3102 | 65 | 0 ( 0.0) |
| Last value with an increase >= 30 msec and value > gender specific ULN<br>MK-3102/MK-3102 | 65 | 3 ( 4.6) |
| Last value with an increase >= 60 msec and value > gender specific ULN<br>MK-3102/MK-3102 | 65 | 0 ( 0.0) |
| Having Basal Medication:α-glucosidase inhibitors (α-GIs) | | |
| Last value >= 500 msec<br>MK-3102/MK-3102 | 67 | 1 ( 1.5) |
| Last value with an increase >= 30 msec and value > gender specific ULN<br>MK-3102/MK-3102 | 67 | 2 ( 3.0) |
| Last value with an increase >= 60 msec and value > gender specific ULN<br>MK-3102/MK-3102 | 67 | 0 ( 0.0) |

Baseline is defined as Week 0 for the MK-3102/MK-3102 group.
Percentages represent data collected over a 52-week time period for the MK-3102/MK-3102 group (Week 0 to Week 52).
Increases and decreases are relative to baseline; last value=last on-treatment value from Baseline to Week 52.

MK-3102の28週間投与

非盲検期（28週間）に QTc 間隔の PDLC に該当した、P/MK 群の被験者の割合を基礎治療薬別に[表2.7.4: 132]に示す。QTc 間隔に関する PDLC に該当した被験者の割合は、いずれの基礎治療薬でも低かった。なお、QTc 間隔の PDLC に該当した被験者で、QT 延長の有害事象又は電解質異常の有害事象は報告されなかった。


C Confidential

表 2.7.4: 132　QTc 間隔の PDLC に該当した被験者の解析
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
（安全性解析対象集団）（P015、P/MK 群、非盲検期）

| | N | n (%) |
|---|---|---|
| Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) | | |
| Last value >= 500 msec<br>Placebo/MK-3102 | 62 | 1 ( 1.6) |
| Last value with an increase >= 30 msec and value > gender specific ULN<br>Placebo/MK-3102 | 61 | 1 ( 1.6) |
| Last value with an increase >= 60 msec and value > gender specific ULN<br>Placebo/MK-3102 | 61 | 1 ( 1.6) |
| Having Basal Medication: Glinides | | |
| Last value >= 500 msec<br>Placebo/MK-3102 | 31 | 0 ( 0.0) |
| Last value with an increase >= 30 msec and value > gender specific ULN<br>Placebo/MK-3102 | 31 | 0 ( 0.0) |
| Last value with an increase >= 60 msec and value > gender specific ULN<br>Placebo/MK-3102 | 31 | 0 ( 0.0) |
| Having Basal Medication: Biguanides (BGs) | | |
| Last value >= 500 msec<br>Placebo/MK-3102 | 33 | 0 ( 0.0) |
| Last value with an increase >= 30 msec and value > gender specific ULN<br>Placebo/MK-3102 | 33 | 2 ( 6.1) |
| Last value with an increase >= 60 msec and value > gender specific ULN<br>Placebo/MK-3102 | 33 | 0 ( 0.0) |
| Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs) | | |
| Last value >= 500 msec<br>Placebo/MK-3102 | 33 | 0 ( 0.0) |
| Last value with an increase >= 30 msec and value > gender specific ULN<br>Placebo/MK-3102 | 33 | 1 ( 3.0) |
| Last value with an increase >= 60 msec and value > gender specific ULN<br>Placebo/MK-3102 | 33 | 0 ( 0.0) |
| Having Basal Medication:α-glucosidase inhibitors (α-GIs) | | |
| Last value >= 500 msec<br>Placebo/MK-3102 | 28 | 0 ( 0.0) |
| Last value with an increase >= 30 msec and value > gender specific ULN<br>Placebo/MK-3102 | 28 | 0 ( 0.0) |
| Last value with an increase >= 60 msec and value > gender specific ULN<br>Placebo/MK-3102 | 28 | 0 ( 0.0) |

Baseline is defined as Week 24 for the Placebo/MK-3102 group.
Percentages represent data collected over a 28-week time period for the Placebo/MK-3102 group (Week 24 to Week 52).
Increases and decreases are relative to baseline; last value=last on-treatment value from Baseline to Week 52.

治療期52週時の QTc 間隔の平均変化量を[表2.7.4: 133]に示す。ベースラインから治療期52週時までの QTc 間隔の平均変化量の経時推移を[付録2.7.4: 32]に示す。

心電図検査項目の平均変化量を[付録2.7.4: 33]に示す。心電図検査項目の平均変化量はいずれも小さかった。



C Confidential

表 2.7.4: 133　治療期 52 週時の QTc 間隔の平均変化量
（レスキュー治療開始後のデータを除く）（安全性解析対象集団）（P015）

| Treatment | N | Baseline Mean (SD) | Week 52 Mean (SD) | Change from Baseline Mean (SE) | Median | Range |
|---|---|---|---|---|---|---|
| QTc Interval (msec) | | | | | | |
| Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) | | | | | | |
| MK-3102/MK-3102 | 116 | 421.31 (22.65) | 424.11 (25.64) | 2.80 (2.00) | 1.50 | -58.00 to 159.00 |
| Placebo/MK-3102 | 58 | 420.93 (22.36) | 418.69 (27.39) | -1.42 (2.32) | -3.00 | -35.00 to 80.00 |
| Having Basal Medication: Glinides | | | | | | |
| MK-3102/MK-3102 | 60 | 416.12 (22.69) | 418.75 (21.09) | 2.63 (2.34) | 0.50 | -37.00 to 38.00 |
| Placebo/MK-3102 | 30 | 422.73 (20.55) | 423.60 (19.14) | 0.87 (2.40) | -2.00 | -23.00 to 29.00 |
| Having Basal Medication: Biguanides (BGs) | | | | | | |
| MK-3102/MK-3102 | 65 | 420.02 (22.10) | 419.20 (22.45) | -0.82 (1.84) | -2.00 | -34.00 to 51.00 |
| Placebo/MK-3102 | 33 | 410.52 (23.28) | 417.67 (22.58) | 7.15 (2.97) | 5.00 | -24.00 to 50.00 |
| Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs) | | | | | | |
| MK-3102/MK-3102 | 63 | 416.75 (20.46) | 419.97 (24.22) | 3.22 (2.19) | 1.00 | -80.00 to 39.00 |
| Placebo/MK-3102 | 33 | 414.76 (21.28) | 416.91 (20.10) | 2.15 (2.61) | 3.00 | -30.00 to 36.00 |
| Having Basal Medication:α-glucosidase inhibitors (α-GIs) | | | | | | |
| MK-3102/MK-3102 | 65 | 414.12 (25.93) | 416.46 (28.97) | 2.34 (2.09) | 3.00 | -75.00 to 50.00 |
| Placebo/MK-3102 | 28 | 412.39 (22.46) | 410.79 (20.94) | -1.61 (2.98) | -3.00 | -33.00 to 26.00 |
| Baseline is defined as Week 0 for the MK-3102/MK-3102 group and Week 24 for the Placebo/MK-3102 group. | | | | | | |

### 2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

#### 2.7.4.5.1　内因性要因

内因性要因が MK-3102の安全性に及ぼす影響を評価するため、プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団における年齢、性別、合併症及び腎機能の部分集団別の有害事象発現率を MK-3102群とプラセボ群で比較した。部分集団は年齢（65歳未満、65歳以上）、性別（男性、女性）、合併症（高血圧、脂質代謝異常、狭心症、心筋梗塞）及び腎機能（eGFR が30以上60未満、60以上80未満、80以上）とした[表2.7.4: 134]。

年齢、性別、合併症及び腎機能別の有害事象発現率で、MK-3102群とプラセボ群で顕著な差は認められなかった。

65歳以上の被験者の有害事象発現率は、プラセボ群と比較して MK-3102群で数値上高かった（95%信頼区間は0を含んだ）。65歳未満の被験者では、プラセボ群と比較して MK-3102群で低かった（95%信頼区間は0を含まなかった）。

男女別の有害事象発現率において、プラセボ群と MK-3102群で顕著な差は認められなかった。男性と比較して女性で若干発現率が高い傾向がみられた。

腎機能別の有害事象発現率で、プラセボ群と MK-3102群で顕著な差は認められなかった。軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者で、正常な腎機能を有する被験者と比較して、有害事象発現率に顕著な差は認められなかった。

部分集団解析は限界のある検討であるが、これらの内因性要因について注意喚起するべき所見は認められなかった。腎機能障害者における MK-3102の薬物動態及び安全性を、非日本人を対象とした第 I 相薬物動態試験（P009）で検討した。その結果、軽度及び中等度腎機能障害患者に対する用量調節は不要で、重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に対しては、用量を50%減量（す


C Confidential

なわち、12.5 mg 週1回投与）するという臨床推奨用量を支持するものであった[2.7.2.3.2.3 項]。

**表 2.7.4: 134　被験者背景別の有害事象発現率**
**（レスキュー治療開始後のデータを除く）**
**（プラセボ対照期の日本人併合解析対象集団）**
**（P006-00、P015、P020）**

| | MK-3102 25 mg | | | Placebo | | | Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | | 576 | | | 299 | | |
| Number of subjects with one or more adverse events | | 308 | (53.5) | | 171 | (57.2) | |
| Number of events | | 550 | | | 315 | | |
| | N | n | (%) | N | n | (%) | |
| Age(yr) | | | | | | | |
| <65 | 358 | 175 | (48.9) | 188 | 113 | (60.1) | -11.2 (-19.8, -2.4) |
| ≥65 | 218 | 133 | (61.0) | 111 | 58 | (52.3) | 8.8 (-2.5, 20.0) |
| Gender | | | | | | | |
| Female | 190 | 120 | (63.2) | 82 | 53 | (64.6) | -1.5 (-13.4, 11.2) |
| Male | 386 | 188 | (48.7) | 217 | 118 | (54.4) | -5.7 (-13.9, 2.6) |
| Complications | | | | | | | |
| Hypertension | 289 | 169 | (58.5) | 156 | 84 | (53.8) | 4.6 (-5.0, 14.3) |
| Dyslipidaemia | 397 | 220 | (55.4) | 198 | 120 | (60.6) | -5.2 (-13.4, 3.3) |
| Angina pectoris, Myocardial infarction | 24 | 13 | (54.2) | 10 | 4 | (40.0) | 14.2 (-22.0, 45.9) |
| Renal disorder(eGFR mL/min/1.73 $m^2$) | | | | | | | |
| Normal(eGFR≥80) | 281 | 155 | (55.2) | 143 | 85 | (59.4) | -4.3 (-14.0, 5.7) |
| Mild(60≤eGFR<80) | 253 | 128 | (50.6) | 133 | 74 | (55.6) | -5.0 (-15.3, 5.4) |
| Moderate(30≤eGFR<60) | 42 | 25 | (59.5) | 23 | 12 | (52.2) | 7.3 (-17.3, 31.7) |

For P006 base study (P006-00), Placebo and MK-3102 25 mg for 12 weeks data was included. For P015 double-blind period (Phase A), Placebo and MK-3102 25 mg for 24 weeks data was included.
For P020 double-blind period (Phase A), Placebo and MK-3102 25 mg for 24 weeks data was included.
In P020, rescue therapy was not allowed during study.
N: number of subjects in population　n: number of subjects with one or more specific adverse events

P006-00及び P006-13試験は国際共同治験であることから、日本人集団と試験全体集団の結果を比較検討した[2.7.6.3.1 項] [2.7.6.3.2 項]。その結果、日本人集団と全集団の安全性はおおむね類似していた。

### 2.7.4.5.2　外因性要因

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験では、外因性要因の影響は検討しなかった。

### 2.7.4.5.3　薬物相互作用

薬物相互作用のリスクを非臨床試験、外国人健康成人を対象とした複数の臨床薬理試験、並びに第 II 相及び第 III 相試験のデータを含む母集団薬物動態解析により評価した。これらの結果、MK-3102と併用されることが多い薬剤（メトホルミン、スルホニルウレア剤、速効型インスリン


C Confidential

分泌促進剤、チアゾリジン系薬剤又はα-グルコシダーゼ阻害剤）との間に薬物相互作用が生じる可能性は低いことが示された[2.7.2.3.3 項]。

#### 2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊娠中の女性、出産の可能性がある女性、授乳中の女性は、P006-00、P006-13、P020及びP015試験には含まれておらず、妊娠中及び授乳中のMK-3102の使用に関する臨床データは得られていない。

ラットを用いた動物試験（TT #[redacted]-7000）で、100 mg/kg/日（臨床用量である25 mg/週の約645倍の曝露量）を経口投与したところ、胎児の体重減少、過剰肋骨を有する胎児数の軽度な増加、仙尾椎骨の骨化数の減少が認められた。母動物毒性及び発生毒性の無毒性量は10 mg/kg/日で、この用量での妊娠ラットの曝露量は、25 mg を投与したヒトの曝露量の約85倍であった。また、MK-3102は授乳ラットの母乳中に移行することが、報告されている（TT #[redacted]-7130）[2.4.4.5 項]。

#### 2.7.4.5.5　過量投与

P006-00、P006-13、P020及びP015試験では、各治験実施計画書で規定された用量を超える治験薬の投与（偶発的又は意図的）を過量投与と定義した。過量投与により有害事象が発現した場合、重篤な有害事象として報告した。被験者3例に偶発的過量投与が4件報告されたが、いずれも有害事象の発現には至らなかった。

#### 2.7.4.5.6　薬物乱用

実施した非臨床試験（標準的な毒性試験及び詳細な行動試験）並びに臨床試験では、MK-3102投与に関連した中枢神経系の所見、神経行動学的所見又は依存性の所見はみられていない。

#### 2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

国内及び海外で、離脱症状又は反跳現象を評価した臨床試験は実施していない。また、P006-00、P006-13、P020及びP015試験で、離脱症状又は反跳現象を示唆する有害事象は報告されていない。

#### 2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

国内及び海外で、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価した臨床試験は実施していない。また、P006-00、P006-13、P020及びP015試験で、自動車運転及び機械操作に影響する又は精神機能の障害に影響する可能性がある有害事象は、報告されていない。本承認申請に含まれる試験において、MK-3102による明らかな低血糖リスクの増加は認められていないが、DPP-4阻害剤と低血糖を引き起こすことが知られている薬剤（インスリン、スルホニルウレア剤等）との併用時に低血糖のリスクが増加することが報告されている。意識消失等の低血糖症状により、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害が生じる可能性があるため、高所作業、自動車運転等に従事している患者に投与する際は、注意が必要である。



C Confidential

### 2.7.4.6　市販後データ

2014年11月現在、MK-3102の承認を取得している国はないため、市販後データは存在しない。

### 2.7.4.7　考察

本2.7.4（臨床的安全性）項では、MK-3102 25 mg 週1回投与の安全性を、プラセボ対照期と長期投与時の結果に基づき、包括的に評価した。

プラセボ対照期の解析として、P006-00試験（基礎試験）、P020及び P015試験の二重盲検期の解析及びプラセボ対照期の日本人併合解析を実施した。これらの解析において、MK-3102の安全性をプラセボ及び連日投与の DPP-4阻害剤（P020）と比較した。

長期投与時の解析として、P006-13試験（延長試験）、P020及び P015試験の長期投与時の解析及び長期投与時の日本人併合解析を実施した。これらの解析において、MK-3102の長期投与時の安全性を評価した。

プラセボ（シタグリプチン）対照期及び長期投与時の解析結果から、臨床推奨用量である MK-3102 25 mg 週1回投与の良好な安全性及び忍容性が確認された。

<u>プラセボ対照期：P006-00試験（基礎試験）、P020及び P015試験の二重盲検期及びプラセボ対照期の日本人併合解析対象集団</u>

P006-00試験（基礎試験）は12週間の用量設定試験であり、有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率に用量依存的な増加はみられなかった。同様に、個々の有害事象発現率も用量依存的な増加はみられなかった。低血糖症（症候性及び無症候性）の発現率はすべての MK-3102投与群で低く、プラセボ群と同程度であった。

P020試験（プラセボ及びシタグリプチン対照単剤投与試験）の二重盲検期では、MK-3102群の有害事象の発現率はシタグリプチン群と同程度で、プラセボ群より低かった。同様に、MK-3102群の副作用の発現率はシタグリプチン群と同程度で、プラセボ群より数値上低かった。重篤な有害事象の発現率はすべての投与群で低く、重篤な副作用及び死亡例は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はすべての投与群で低かった。MK-3102群で3%以上発現した有害事象は鼻咽頭炎のみで、MK-3102群及びシタグリプチン群の鼻咽頭炎の発現率はいずれもプラセボ群より低かった。プラセボ群で3%以上発現した有害事象は、下痢、気管支炎、インフルエンザ、鼻咽頭炎、咽頭炎であった。低血糖症の発現率はすべての投与群で低く、重度の低血糖症は報告されなかった。

P015試験では、一般的に用いられている作用機序の異なる5つ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及び α-グルコシダーゼ阻害剤）に MK-3102を追加投与した際の安全性を検討した。P015試験の二重盲検期では、すべての基礎治療薬で MK-3102群とプラセボ群の有害事象及び副作用の発現率に顕著な差は認められなかった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率も、すべての基礎治療薬で MK-3102群とプラセボ群に顕著な差は認められなかった。すべての基礎治療薬で MK-3102群の低血糖症の発現率は低く、プラセボ群と同程度であった。重度の低血糖症は報告


C Confidential

されなかった。スルホニルウレア剤投与時の低血糖症発現率は他の基礎治療薬投与時と比較して高かったが、上述のように、MK-3102群の発現率はプラセボ群と同程度であった。

MK-3102群とプラセボ群の有害事象発現率を比較する上で、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のプラセボ対照期に MK-3102 25 mg を投与された日本人被験者を対象とした、プラセボ対照期の日本人併合解析は重要な解析である。プラセボ対照期の日本人併合解析における、個々の有害事象発現率は概して個々の試験結果と一致していた。本併合解析の有害事象及び副作用の発現率は、MK-3102群とプラセボ群で同程度であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率に MK-3102群とプラセボ群で顕著な差はみられなかった。様々な種類の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象が発現したが、プラセボ群と比較して MK-3102群で高頻度に発現した有害事象はなかった。SOC 別の有害事象発現率も、以下の SOC 以外は MK-3102群とプラセボ群で顕著な差は認められなかった。「皮膚および皮下組織障害」SOC の発現率は、プラセボ群（2.0%）と比較して MK-3102群（4.9%）で高かった。「感染症および寄生虫症」SOC の発現率は、プラセボ群（36.5%）と比較して MK-3102群（27.6%）で低かった。「皮膚および皮下組織障害」SOC における群間差は様々な有害事象の群間差を反映しており、特定の有害事象又は関連する有害事象で高い発現率を示した事象はなかった。個々の有害事象で、プラセボ群と比較して MK-3102群で高い発現率を示した事象はなかった。発現率の群間差の95%信頼区間が0を含まなかった有害事象は鼻咽頭炎のみであり、鼻咽頭炎の発現率はプラセボ群と比較して MK-3102群で低かった。MK-3102群で3例以上に発現した副作用は、低血糖症、便秘、ALT 増加、湿疹であった。MK-3102群の低血糖症の発現率は、プラセボ群と同程度であった。便秘、ALT 増加及び湿疹の発現率はプラセボ群と比較して MK-3102群で数値上高かったが、これらの副作用発現率はプラセボ群で0.0%～0.3%、MK-3102群で0.5%～0.9%と低かった。低血糖症、便秘、ALT 増加、湿疹の副作用はいずれも軽度と判定され、治験薬の投与中止に至った副作用はなかった。

<u>長期投与時：P006-13試験（延長試験）、P020及び P015試験の長期投与時及び長期投与時の日本人併合解析対象集団</u>

P006-13試験を除き、長期投与時の解析では対照群を置かなかった。また、P006-13試験では MK-3102群と対照薬群（ピオグリタゾン又はメトホルミン）の比が5：1であったことから、群間比較には限界がある。P020及び P015試験の長期投与時の解析には、MK-3102の曝露期間の異なる投与群が含まれた。そのため、P020及び P015試験の長期投与時の解析は、二重盲検期に MK-3102群に割り付けられ、非盲検期に継続して MK-3102の投与を受けた被験者については、二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）のデータを対象とし、二重盲検期にプラセボ群（又は P020試験のシタグリプチン群）に割り付けられ、非盲検期に MK-3102に切り替えられた被験者は、非盲検期（28週間）のデータのみを対象とした。これらの点に注意する必要があるものの、長期投与時の解析は MK-3102の長期投与時の安全性を検討する上で重要である。長期投与に伴う有害事象発現率の顕著な増加を評価するため、いずれかの投与群で2%以上発現した有害事象を発現時期別に集計した。

P006-13試験（延長試験）において、有害事象、副作用及び治験薬の投与中止に至った有害事象


C Confidential

の発現率はMK-3102併合群とプラセボ／メトホルミン群で同程度であった。重篤な有害事象の発現率は、プラセボ／メトホルミン群3.9%（3/76例）と比較してMK-3102併合群5.6%（22/392例）で数値上高かったものの、MK-3102併合群の重篤な有害事象は治験責任医師等により、いずれも治験薬との因果関係なしと判定された。また、この群間差は特定の有害事象によるものではなかった。MK-3102併合群の1.0%（4/405例）及びプラセボ／メトホルミン群の1.3%（1/80例）で死亡に至った有害事象が報告された。死亡に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。

P020及びP015試験の二重盲検期＋非盲検期（合計52週間）で報告された有害事象は、二重盲検期（24週間）で報告された有害事象と類似しており、遅発性の有害事象は認められなかった。また、長期投与に伴い、発現率が顕著に増加する有害事象も認められなかった。MK-3102に切り替えて28週間投与したP/MK群で発現した有害事象の種類は、MK-3102を52週間投与したMK/MK群と類似していた。

体重、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値

各試験の結果を通じて、MK-3102は体重、バイタルサイン及び心電図の検査項目の変動に臨床的に意味のある影響を与えなかった。白血球数及び好中球数以外の臨床検査値についても、肝機能検査項目、腎機能検査項目、筋肉酵素、脂質関連項目を含む、いずれの項目でも有意な変動は認められなかった。P006-00試験の白血球数、P020試験の好中球数は、PDLCに該当した被験者の割合がプラセボ群と比較してMK-3102 25 mg群で高かった。しかしながら、P020試験では、治療期24週時の好中球数及び白血球数の平均変動は小さく、シタグリプチン群と同程度であった。白血球数増加の有害事象及び潜在的に関連する「感染症および寄生虫症」及び「免疫系障害」SOCの有害事象の発現率の増加は認められなかったことから、好中球数及び白血球数のわずかな変動が臨床的に意味があるとは考えられなかった。白血球数のわずかな変動は、既存のDPP-4阻害剤でも報告されている。

開発プログラムで評価した、薬剤クラス、化合物又は疾患に関連した安全性上の潜在的な懸念事項

[2.7.4.1.1.2 項]で述べたとおり、MK-3102の臨床開発プログラムで考慮した安全性上の潜在的な懸念事項は、1）既承認の連日投与のDPP-4阻害剤の安全性プロファイル、2）既承認の連日投与のDPP-4阻害剤の添付文書に記載されている市販後の医薬品安全性情報、3）MK-3102の生理化学的性質、4）DPP-4/CD26の蛋白質分解活性の阻害、5）2型糖尿病に関する一般的なリスクファクターを考慮して設定した。これらの潜在的な懸念事項を評価するため、関連する有害事象及び臨床検査値の変動を精査し、以下に考察した。本承認申請に含めた第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の安全性データに基づき、以下の結論を得た。


C Confidential

1）　既承認の DPP-4阻害剤の安全性プロファイルに関連する潜在的な懸念事項

a）　低血糖症

P006-00試験（12週間）、P020及び P015試験の二重盲検期（24週間）では、MK-3102群の症候性低血糖症の発現率は低く、プラセボ群又は P020試験のシタグリプチン群の発現率と比較して顕著な差は認められなかった。P006-13試験（66週間）、P020及び P015試験の長期投与時（最大52週間）、並びに長期投与時の日本人併合解析（最大78週間）では、長期投与による低血糖症発現率の顕著な増加は認められなかった。重度の低血糖症の発現はまれで、いずれも治験薬の投与中止に至らなかった。これらの結果は、DPP-4阻害剤の作用機序が血糖依存的であることと一致する。

P015試験の二重盲検期では、一般的に用いられている作用機序の異なる5つの経口糖尿病治療薬に MK-3102を追加投与した際の症候性低血糖症の発現率をプラセボと比較した。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に MK-3102を追加投与した際の症候性低血糖症の発現率は、プラセボ群と同程度であった。スルホニルウレア剤への追加投与では、プラセボ群3.2%（2/63例）に対し、MK-3102群4.8%（6/126例）であり、プラセボ群と MK-3102群の発現率に顕著な差は認められなかった。しかしながら、既存の DPP-4阻害剤の添付文書上で、インスリン又はスルホニルウレア剤と併用する際は慎重に投与するよう注意喚起されている。また、MK-3102をスルホニルウレア剤と併用した際、プラセボと比較して顕著な症候性低血糖症の発現率の増加は認められなかったものの、既存の DPP-4阻害剤でインスリン又はスルホニルウレア剤と併用した際に低血糖症のリスクが増加することが報告されていることから、MK-3102でも同様に臨床現場において低血糖症のリスクが増加することが予想される。

b）　胃腸障害

「胃腸障害」SOC において、各試験のプラセボ対照期及びプラセボ対照期の併合解析で、プラセボ群と比較して顕著に発現率の高い有害事象は認められなかった。同様に、長期投与時の検討でも、特に注意すべき顕著な有害事象の増加は認められなかった。

c）　肝機能の臨床検査値異常

P020試験及び P015試験の速効型インスリン分泌促進剤を基礎治療薬とした被験者並びにプラセボ対照期の併合解析で、MK-3102群の ALT 増加の有害事象発現率がプラセボ群と比較して数値上高かった。多くの事象が基準値上限の3倍未満の増加で、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止に至らなかった。肝機能検査値の平均変化量に顕著な変動は認められず、AST 及び ALT の PDLC に該当した被験者の割合は、プラセボ群と MK-3102群で顕著な差は認められなかった。P015試験のビグアナイド系薬剤を基礎治療薬とした1例が基準値上限の10倍超の ALT 増加を発現したが、脂肪肝を合併しており、治験薬以外の要因が考えられた。以上より、ALT 増加の有害事象発現率に、わずかな数値上の群間差が認められたものの、臨床的に意味があるとは考えにくい。


C Confidential

d)　筋骨格系および結合組織障害

「筋骨格系および結合組織障害」SOC において、各試験のプラセボ対照期及びプラセボ対照期の併合解析でプラセボ群と比較して顕著に発現率の高い有害事象は認められなかった。同様に、長期投与時の検討でも、特に注意すべき顕著な有害事象の増加は認められなかった。

e)　皮膚および皮下組織障害

プラセボ対照期の併合解析で、MK-3102群の「皮膚および皮下組織障害」SOC の発現率はプラセボ群と比較して高かった。この群間差は様々な低頻度の有害事象によるもので、個々の有害事象で最も高頻度で報告された事象は湿疹であった（プラセボ群0.7%に対し MK-3102群1.4%）。長期投与時の日本人併合解析の湿疹の発現率は2.4%であり、これは有害事象の集積期間が長くなることにより予期される増加の範疇であった。

2)　既承認の DPP-4阻害剤の添付文書に記載されている市販後の医薬品安全性情報に関連する潜在的な懸念事項

a)　膵炎（急性及び慢性）

本承認申請に含まれる臨床試験で、急性膵炎（重篤な有害事象）、アルコール性膵炎及び慢性膵炎が各1件報告された。いずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判定され、根拠となる情報が提供された。限定的なデータであるが、MK-3102の投与による膵炎（急性及び慢性）に関する懸念は認められなかった。

b)　重篤な過敏症反応

本承認申請に含まれる臨床試験で、MK-3102投与による重篤な過敏症反応は報告されなかった。

3)　MK-3102の生理化学的性質（中枢神経系を含む広範囲な組織分布）に関連する潜在的な懸念事項

プラセボ対照期の併合解析で、MK-3102群の「精神障害」SOC の発現率は低く、プラセボ群と比較して顕著な差は認められなかった。「内分泌障害」SOC で、視床下部・下垂体軸の障害を示唆する有害事象は報告されなかった。「神経系障害」SOC の発現率はプラセボ群2.0%に対し MK-3102群3.5%であり、わずかな数値上の群間差が認められた。これは主として頭痛の有害事象発現率が MK-3102群でプラセボ群と比較して数値上高かったためであった［それぞれ1.6%（9/576例）、0.3%（1/299例）］。本事象の発現率は低く、治験責任医師等により程度は軽度と判定され、治験薬の投与中止に至らなかったことから、頭痛が臨床的に問題となる可能性は低いと考えた。「神経系障害」、「精神障害」及び「内分泌障害」SOC の発現率に、長期投与による顕著な増加は認められなかった。以上より、「神経系障害」SOC の発現率は低く、「精神障害」及び「内分泌障害」SOC では、有害事象発現率に群間差は認められなかった。これらの結果は、中枢神経系に対する DPP-4阻害の影響は限定的である（又は影響がない）という見解を支持するものであった。



C Confidential

4）　DPP-4/CD26の蛋白質分解活性の阻害に関連する潜在的な懸念事項

「血液およびリンパ系障害」、「免疫系障害」、「感染症および寄生虫症」、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」SOC、並びに各 SOC の個々の有害事象の発現率に臨床的に意味のある群間差は認められなかった。これらの結果から、DPP-4/CD26の酵素活性（ペプチド分解作用）の阻害が、活性型 GLP-1を増加させること以外に臨床的な影響を及ぼさないという見解を支持するものであった。

5）　2型糖尿病に関する一般的なリスクファクターに関連する潜在的な懸念事項

a）　心血管系疾患

MK-3102が心血管リスクに与える影響に関して、現時点で得られている情報から明確な結論を導き出すことはできないため、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（日本で実施した試験を含む）全体で中央判定で確定された心血管イベントの併合解析を実施し、本邦での製造販売後も継続して評価する予定である。

b）　悪性腫瘍

「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」SOC を精査した結果、悪性腫瘍のリスクの増加は認められなかった。

以上、第Ⅱ相及びⅢ相試験の結果並びに日本人併合解析対象集団の解析結果から、MK-3102の良好な忍容性が確認された。MK-3102の投与により、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、並びに個々の臨床症状及び臨床検査値の有害事象の発現率は臨床的に意味のある増加を示さなかった。いくつかの臨床検査値で軽微な変動が認められたものの、臨床検査値の顕著な変動（関連する臨床検査値の有害事象の発現率の増加）は認められず、臨床症状に対する影響（臨床症状の有害事象の発現率の増加）も認められなかった。

### 2.7.4.8　安全性のまとめ

<u>プラセボ対照期（P006-00、P020、P015）及びプラセボ対照期の日本人併合解析対象集団</u>

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単剤療法試験（P006-00、P020）において、以下の結論を得た。

- プラセボ対照期（最大24週間）では、MK-3102 25 mg 週1回投与により、プラセボ［及び、シタグリプチン（P020）］と比較して臨床的に意味のある有害事象の増加は認められなかった。
- プラセボ対照期（最大24週間）では、MK-3102 25 mg 週1回投与時の症候性低血糖症の発現率は低く、プラセボ［及び、シタグリプチン（P020）］と類似していた。重度の低血糖症は報告されなかった。

食事／運動療法に加え、作用機序の異なる5つの経口糖尿病治療薬（スルホニルウレア剤、速効


C Confidential

型インスリン分泌促進薬、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)の単剤療法で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者を対象とした併用療法試験（P015）において、以下の結論を得た。

- プラセボ対照期（最大24週間）では、MK-3102 25 mg 週1回投与により、プラセボと比較して臨床的に意味のある有害事象の増加は認められなかった。
- プラセボ対照期（最大24週間）では、MK-3102 25 mg 週1回をスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進薬、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と併用した際の症候性低血糖症の発現率は、プラセボと類似していた。重度の低血糖症は報告されなかった。

日本人被験者を対象としたプラセボ対照期の併合解析では、以下の結論を得た。

- 「皮膚および皮下組織障害」SOC の発現率は、プラセボと比較して MK-3102で高く、「感染症および寄生虫症」SOC の発現率は、プラセボと比較して MK-3102で低かった。「皮膚および皮下組織障害」SOC における群間差は様々な低頻度の有害事象によるものであり、特定の有害事象に起因するものではなかった。
- 部分集団（年齢、性別、合併症、腎機能）別の解析で、MK-3102 25 mg 週1回投与による有害事象発現率に部分集団間で顕著な違いは認められず、これらの内因性要因について注意喚起すべき所見は認められなかった。

<u>長期投与時（P006-13、P020、P015）及び長期投与時の日本人併合解析対象集団</u>

- 長期投与時では、MK-3102 25 mg 週1回の長期投与（最大66週間）に伴い発現率が顕著に増加する有害事象、又は遅発性の有害事象は認められなかった。
- 長期投与時の日本人併合解析では、MK-3102 25 mg 週1回の長期投与（最大78週間）に伴い発現率が顕著に増加する有害事象、又は遅発性の有害事象は認められなかった。

<u>薬剤クラス、化合物又は疾患に関連した安全性上の潜在的な懸念事項</u>

- 「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」SOC では、プラセボと比較して SOC の発現率及び個々の有害事象の発現率の増加は認められなかった。「皮膚および皮下組織障害」SOC の発現率がプラセボと比較して高かったが、低頻度の様々な有害事象によるもので、特定の有害事象に起因するものではなかった。
- ALT 増加の有害事象発現率に、プラセボと比較してわずかな数値上の差がみられたが、報告された事象はほとんどが軽度（自然治癒性、軽度の増加）であり、肝機能検査値の平均変化量に顕著な変動は認められず、肝機能検査値（AST、ALT、ビリルビン、ALP）の PDLC に該当した被験者の割合にプラセボ群と MK-3102群で顕著な差は認められなかったことから、臨床的に意味があるとは考えにくい。
- MK-3102群で報告された膵炎（急性及び慢性）の有害事象は少なく、MK-3102以外の要因（胆石、アルコール）が報告されていることから、これらの事象が MK-3102投与と関連し


C Confidential

ているとは考えにくい。膵癌は報告されなかった。

- MK-3102群で重篤な過敏症反応は報告されなかった。
- MK-3102は、中枢神経に関連した有害事象発現率に臨床的に意味のある影響を与えなかった。
- MK-3102は、免疫機能に臨床的に意味のある影響を与えなかった。好中球数及び白血球数にわずかな変動が認められたが、臨床的に意味があるとは考えにくい。
- 心血管リスクについては、開発プログラム全体で第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の併合解析を実施し、本邦での製造販売後も継続して評価する予定である。
- MK-3102群で種類の異なる悪性腫瘍の有害事象がいくつか報告されたが、発現率は低く、ほとんどは1例ずつの発現であった。

安全性の総合評価として、以下の結論を得た。

- 本承認申請の主要な安全性データセットにおける有害事象を詳細に検討した結果、MK-3102 25 mg 週1回投与の安全性プロファイルに、プラセボと意味のある違いは認められず、MK-3102の忍容性は概して良好であった。
- MK-3102 25 mg 週1回の単剤療法及び併用療法の臨床試験では、低血糖症の発現率にプラセボと意味のある違いは認められなかった。しかしながら、既存の DPP-4阻害剤でインスリン又はスルホニルウレア剤との併用時に低血糖症が多く発現していることから、臨床現場で MK-3102をこれらの薬剤と併用した際に低血糖症のリスクが増加することが予想された。
- MK-3102 25 mg 週1回投与により、臨床検査値、体重、バイタルサイン又は心電図検査項目に臨床的に意味のある変動は認められず、これらの検査項目におけるプロファイルは既存の連日投与の DPP-4阻害剤と類似していた。



Confidential

## 2.7.4.9　付録



Confidential

付録 2.7.4: 1　　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率>0%）
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
（安全性解析対象集団）
（P006-00）



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Patients in population | 113 | | 113 | | 115 | | 114 | | 115 | | 114 | |
| with one or more specific adverse events | 35 | (31.0) | 42 | (37.2) | 50 | (43.5) | 42 | (36.8) | 42 | (36.5) | 38 | (33.3) |
| with no specific adverse events | 78 | (69.0) | 71 | (62.8) | 65 | (56.5) | 72 | (63.2) | 73 | (63.5) | 76 | (66.7) |
| **Blood and lymphatic system disorders** | **1** | **(0.9)** | **1** | **(0.9)** | **1** | **(0.9)** | **1** | **(0.9)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** |
| Leukocytosis | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Lymphocytosis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Macrocytosis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Neutropenia | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| **Cardiac disorders** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **2** | **(1.7)** | **2** | **(1.8)** | **1** | **(0.9)** | **1** | **(0.9)** |
| Atrioventricular block first degree | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Cardiac disorders** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **2** | **(1.7)** | **2** | **(1.8)** | **1** | **(0.9)** | **1** | **(0.9)** |
| Cardiovascular insufficiency | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Congestive cardiomyopathy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Left ventricular hypertrophy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Mitral valve incompetence | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Sinus arrhythmia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Sinus tachycardia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| **Ear and labyrinth disorders** | **0** | **(0.0)** | **2** | **(1.8)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.9)** | **1** | **(0.9)** |
| Cerumen impaction | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Ear congestion | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Otorrhoea | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Vertigo | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Eye disorders** | **1** | **(0.9)** | **1** | **(0.9)** | **1** | **(0.9)** | **2** | **(1.8)** | **1** | **(0.9)** | **0** | **(0.0)** |
| Diabetic blindness | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Eyelid pain | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Glaucoma | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Ocular discomfort | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Vision blurred | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| **Gastrointestinal disorders** | **7** | **(6.2)** | **9** | **(8.0)** | **11** | **(9.6)** | **10** | **(8.8)** | **10** | **(8.7)** | **6** | **(5.3)** |
| Abdominal discomfort | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Abdominal distension | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 3 | (2.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Abdominal pain | 0 | (0.0) | 2 | (1.8) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Abdominal pain upper | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Aphthous stomatitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Cheilitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Constipation | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 2 | (1.7) | 2 | (1.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Dental caries | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Diarrhoea | 2 | (1.8) | 1 | (0.9) | 4 | (3.5) | 3 | (2.6) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) |



Confidential

*Patients With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Gastrointestinal disorders** | 7 | **(6.2)** | **9** | **(8.0)** | **11** | **(9.6)** | **10** | **(8.8)** | **10** | **(8.7)** | **6** | **(5.3)** |
| Dry mouth | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Dyspepsia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 2 | (1.7) | 0 | (0.0) |
| Dysphagia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Epigastric discomfort | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Flatulence | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Food poisoning | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Gastric polyps | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Gastritis | 0 | (0.0) | 2 | (1.8) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (1.7) | 0 | (0.0) | 2 | (1.7) | 1 | (0.9) |
| Gingivitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Haematochezia | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Inguinal hernia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Mouth ulceration | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Nausea | 1 | (0.9) | 2 | (1.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) |
| Periodontitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Gastrointestinal disorders** | 7 | **(6.2)** | **9** | **(8.0)** | **11** | **(9.6)** | **10** | **(8.8)** | **10** | **(8.7)** | **6** | **(5.3)** |
| Toothache | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Vomiting | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| **General disorders and administration site conditions** | **4** | **(3.5)** | **3** | **(2.7)** | **5** | **(4.3)** | **2** | **(1.8)** | **2** | **(1.7)** | **5** | **(4.4)** |
| Asthenia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) |
| Device material issue | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Fatigue | 1 | (0.9) | 2 | (1.8) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (2.6) |
| Gravitational oedema | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Hunger | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Influenza like illness | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Malaise | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Oedema peripheral | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Polyp | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Pyrexia | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **General disorders and administration site conditions** | **4** | **(3.5)** | **3** | **(2.7)** | **5** | **(4.3)** | **2** | **(1.8)** | **2** | **(1.7)** | **5** | **(4.4)** |
| Vessel puncture site haematoma | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| **Hepatobiliary disorders** | **1** | **(0.9)** | **1** | **(0.9)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.9)** | **0** | **(0.0)** |
| Bile duct stone | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Hepatic function abnormal | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| **Immune system disorders** | **1** | **(0.9)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** |
| Allergy to arthropod bite | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| **Infections and infestations** | **13** | **(11.5)** | **17** | **(15.0)** | **24** | **(20.9)** | **13** | **(11.4)** | **14** | **(12.2)** | **15** | **(13.2)** |
| Acute sinusitis | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Infections and infestations** | **13** | **(11.5)** | **17** | **(15.0)** | **24** | **(20.9)** | **13** | **(11.4)** | **14** | **(12.2)** | **15** | **(13.2)** |
| Adenoviral conjunctivitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Appendicitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Bacteriuria | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Bronchitis | 0 | (0.0) | 4 | (3.5) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 2 | (1.7) | 0 | (0.0) |
| Cystitis | 2 | (1.8) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (1.8) |
| Enterocolitis infectious | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Furuncle | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Gastroenteritis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (1.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Infected dermal cyst | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Influenza | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (1.7) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) |
| Laryngitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Nasopharyngitis | 4 | (3.5) | 4 | (3.5) | 4 | (3.5) | 4 | (3.5) | 4 | (3.5) | 6 | (5.3) |
| Onychomycosis | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Oral candidiasis | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Oral herpes | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |



Confidential

*Patients With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Infections and infestations** | **13** | **(11.5)** | **17** | **(15.0)** | **24** | **(20.9)** | **13** | **(11.4)** | **14** | **(12.2)** | **15** | **(13.2)** |
| Paronychia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Pharyngitis | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 2 | (1.7) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Pneumonia | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Post procedural infection | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Pyelonephritis acute | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Pyelonephritis chronic | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Respiratory tract infection | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Respiratory tract infection viral | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Rhinitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Sialoadenitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Sinusitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Upper respiratory tract infection | 1 | (0.9) | 3 | (2.7) | 5 | (4.3) | 5 | (4.4) | 2 | (1.7) | 2 | (1.8) |
| Ureteritis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Infections and infestations** | **13** | **(11.5)** | **17** | **(15.0)** | **24** | **(20.9)** | **13** | **(11.4)** | **14** | **(12.2)** | **15** | **(13.2)** |
| Urinary tract infection | 1 | (0.9) | 2 | (1.8) | 3 | (2.6) | 2 | (1.8) | 3 | (2.6) | 0 | (0.0) |
| Urinary tract infection fungal | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Vaginal infection | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Viral infection | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Viral upper respiratory tract infection | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Vulvovaginal candidiasis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Vulvovaginitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Wound infection | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **1** | **(0.9)** | **2** | **(1.8)** | **3** | **(2.6)** | **2** | **(1.8)** | **5** | **(4.3)** | **3** | **(2.6)** |
| Animal bite | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Arthropod sting | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **1** | **(0.9)** | **2** | **(1.8)** | **3** | **(2.6)** | **2** | **(1.8)** | **5** | **(4.3)** | **3** | **(2.6)** |
| Back injury | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Burns second degree | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Contusion | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Epicondylitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Foreign body | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Ligament sprain | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (1.7) | 0 | (0.0) |
| Limb injury | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Muscle injury | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Muscle strain | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Nail avulsion | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Thermal burn | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| **Investigations** | 7 | **(6.2)** | **5** | **(4.4)** | **6** | **(5.2)** | **9** | **(7.9)** | **4** | **(3.5)** | **3** | **(2.6)** |



Confidential

*Patients With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Investigations** | 7 | **(6.2)** | **5** | **(4.4)** | **6** | **(5.2)** | **9** | **(7.9)** | **4** | **(3.5)** | **3** | **(2.6)** |
| Alanine aminotransferase increased | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 4 | (3.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Albumin urine present | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 2 | (1.8) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Blood bilirubin increased | 2 | (1.8) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Blood bilirubin unconjugated increased | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Blood cholesterol increased | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 2 | (1.8) | 2 | (1.8) | 3 | (2.6) | 3 | (2.6) | 1 | (0.9) | 2 | (1.8) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Investigations** | 7 | **(6.2)** | 5 | **(4.4)** | 6 | **(5.2)** | 9 | **(7.9)** | 4 | **(3.5)** | 3 | **(2.6)** |
| Blood creatinine increased | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Blood glucose increased | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Blood pressure increased | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Blood triglycerides increased | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Blood uric acid increased | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (1.8) | 3 | (2.6) | 0 | (0.0) |
| Cardiac murmur | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Creatinine urine increased | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Fungal test positive | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Glomerular filtration rate decreased | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Transaminases increased | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Urine albumin/creatinine ratio increased | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Investigations** | 7 | **(6.2)** | 5 | **(4.4)** | 6 | **(5.2)** | 9 | **(7.9)** | 4 | **(3.5)** | 3 | **(2.6)** |
| Weight increased | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| White blood cell count decreased | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | 7 | **(6.2)** | 4 | **(3.5)** | 2 | **(1.7)** | 5 | **(4.4)** | 3 | **(2.6)** | 4 | **(3.5)** |
| Decreased appetite | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Dyslipidaemia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (2.6) |
| Hypercalcaemia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Hypercholesterolaemia | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Hyperglycaemia | 2 | (1.8) | 2 | (1.8) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Hypertriglyceridaemia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Hyperuricaemia | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 2 | (1.8) |
| Hypoglycaemia | 3 | (2.7) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 3 | (2.6) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Hypokalaemia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Increased appetite | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **4** | **(3.5)** | **10** | **(8.8)** | 7 | **(6.1)** | **8** | **(7.0)** | **10** | **(8.7)** | **6** | **(5.3)** |
| Arthralgia | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 3 | (2.6) | 0 | (0.0) |
| Arthritis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Back pain | 2 | (1.8) | 2 | (1.8) | 2 | (1.7) | 4 | (3.5) | 3 | (2.6) | 2 | (1.8) |
| Flank pain | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Gouty arthritis | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Joint swelling | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Muscle spasms | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Muscular weakness | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Musculoskeletal chest pain | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Musculoskeletal pain | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Musculoskeletal stiffness | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Myalgia | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Myalgia intercostal | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **4** | **(3.5)** | **10** | **(8.8)** | 7 | **(6.1)** | **8** | **(7.0)** | **10** | **(8.7)** | **6** | **(5.3)** |
| Neck pain | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) |
| Osteoarthritis | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Pain in extremity | 0 | (0.0) | 2 | (1.8) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 2 | (1.8) |
| Plantar fasciitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Rotator cuff syndrome | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Tenosynovitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Trigger finger | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.9)** | **2** | **(1.8)** |
| Uterine leiomyoma | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 2 | (1.8) |



Confidential

*Patients With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Nervous system disorders** | **5** | **(4.4)** | **5** | **(4.4)** | 7 | **(6.1)** | **4** | **(3.5)** | **6** | **(5.2)** | 7 | **(6.1)** |
| Balance disorder | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Cerebrovascular insufficiency | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Diabetic neuropathy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Dizziness | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 2 | (1.7) | 2 | (1.8) |
| Dysgeusia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Headache | 3 | (2.7) | 3 | (2.7) | 3 | (2.6) | 1 | (0.9) | 3 | (2.6) | 3 | (2.6) |
| Hypersomnia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Migraine | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Neuropathy peripheral | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Paraesthesia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) |
| Poor quality sleep | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Sedation | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Somnolence | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Tension headache | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Tremor | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Psychiatric disorders** | **1** | **(0.9)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.9)** | **4** | **(3.5)** | **2** | **(1.8)** |
| Anxiety | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Apathy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Depression | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) |
| Insomnia | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (2.6) | 1 | (0.9) |
| Somnambulism | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| **Renal and urinary disorders** | **4** | **(3.5)** | **3** | **(2.7)** | **3** | **(2.6)** | **1** | **(0.9)** | **3** | **(2.6)** | **2** | **(1.8)** |
| Albuminuria | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Diabetic nephropathy | 0 | (0.0) | 2 | (1.8) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Dysuria | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Glycosuria | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Hypercalciuria | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Ketonuria | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Microalbuminuria | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Nocturia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Pollakiuria | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Renal and urinary disorders** | **4** | **(3.5)** | **3** | **(2.7)** | **3** | **(2.6)** | **1** | **(0.9)** | **3** | **(2.6)** | **2** | **(1.8)** |
| Proteinuria | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Renal colic | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Renal failure | 2 | (1.8) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 2 | (1.8) |
| **Reproductive system and breast disorders** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **2** | **(1.7)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.9)** | **2** | **(1.8)** |
| Atrophic vulvovaginitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Benign prostatic hyperplasia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Dysmenorrhoea | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Erectile dysfunction | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Menopausal symptoms | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **0** | **(0.0)** | **2** | **(1.8)** | **5** | **(4.3)** | **1** | **(0.9)** | **4** | **(3.5)** | **1** | **(0.9)** |



Confidential

*Patients With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **0** | **(0.0)** | **2** | **(1.8)** | **5** | **(4.3)** | **1** | **(0.9)** | **4** | **(3.5)** | **1** | **(0.9)** |
| Asthma | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Bronchiectasis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Cough | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (1.7) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Nasal congestion | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Oropharyngeal pain | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Pulmonary hypertension | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Rhinitis allergic | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 2 | (1.7) | 0 | (0.0) |
| Rhinorrhoea | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Upper respiratory tract inflammation | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **5** | **(4.4)** | **2** | **(1.8)** | **2** | **(1.7)** | **2** | **(1.8)** | **1** | **(0.9)** | **6** | **(5.3)** |
| Acne | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Alopecia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **5** | **(4.4)** | **2** | **(1.8)** | **2** | **(1.7)** | **2** | **(1.8)** | **1** | **(0.9)** | **6** | **(5.3)** |
| Dermatitis | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Drug eruption | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Dry skin | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Ecchymosis | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Eczema | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 2 | (1.8) |
| Macule | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Pigmentation disorder | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Pruritus | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Rash | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) |
| Rash maculo-papular | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Rash papular | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| Swelling face | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| **Vascular disorders** | **1** | **(0.9)** | **1** | **(0.9)** | **1** | **(0.9)** | **3** | **(2.6)** | **3** | **(2.6)** | **1** | **(0.9)** |
| Aortic arteriosclerosis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Haematoma | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| | Placebo | | MK-3102 0.25 mg | | MK-3102 1 mg | | MK-3102 3 mg | | MK-3102 10 mg | | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Vascular disorders** | **1** | **(0.9)** | **1** | **(0.9)** | **1** | **(0.9)** | **3** | **(2.6)** | **3** | **(2.6)** | **1** | **(0.9)** |
| Hypertension | 1 | (0.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 2 | (1.8) | 2 | (1.7) | 1 | (0.9) |
| Varicose ulceration | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.



Confidential

# 付録 2.7.4: 2　　有害事象の発現率の解析
（いずれかの投与群で 4 例以上発現）
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
（安全性解析対象集団）
（P006-00）
（MK-3102 vs プラセボ群）



Confidential

*Analysis of Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence ≥4 Patients in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data after Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| Treatment | n | (%) | Difference in % vs Placebo<br>Estimate<br>(95% CI)[†] |
|---|---|---|---|
| **Patients in population** | | | |
| Placebo | 113 | | |
| MK-3102 0.25 mg | 113 | | |
| MK-3102 1 mg | 115 | | |
| MK-3102 3 mg | 114 | | |
| MK-3102 10 mg | 115 | | |
| MK-3102 25 mg | 114 | | |
| **with one or more specific adverse events** | | | |
| Placebo | 35 | (31.0) | |
| MK-3102 0.25 mg | 42 | (37.2) | 6.2 (-6.2, 18.4) |
| MK-3102 1 mg | 50 | (43.5) | 12.5 (-0.1, 24.7) |
| MK-3102 3 mg | 42 | (36.8) | 5.9 (-6.5, 18.0) |
| MK-3102 10 mg | 42 | (36.5) | 5.5 (-6.8, 17.7) |
| MK-3102 25 mg | 38 | (33.3) | 2.4 (-9.8, 14.5) |
| **with no specific adverse events** | | | |
| Placebo | 78 | (69.0) | |
| MK-3102 0.25 mg | 71 | (62.8) | -6.2 (-18.4, 6.2) |
| MK-3102 1 mg | 65 | (56.5) | -12.5 (-24.7, 0.1) |
| MK-3102 3 mg | 72 | (63.2) | -5.9 (-18.0, 6.5) |
| MK-3102 10 mg | 73 | (63.5) | -5.5 (-17.7, 6.8) |
| MK-3102 25 mg | 76 | (66.7) | -2.4 (-14.5, 9.8) |
| **Gastrointestinal disorders** | | | |
| Placebo | 7 | (6.2) | |
| MK-3102 0.25 mg | 9 | (8.0) | 1.8 (-5.3, 9.1) |
| MK-3102 1 mg | 11 | (9.6) | 3.4 (-3.9, 11.0) |
| MK-3102 3 mg | 10 | (8.8) | 2.6 (-4.6, 10.0) |
| MK-3102 10 mg | 10 | (8.7) | 2.5 (-4.7, 9.9) |
| MK-3102 25 mg | 6 | (5.3) | -0.9 (-7.7, 5.7) |
| Diarrhoea | | | |
| Placebo | 2 | (1.8) | |
| MK-3102 0.25 mg | 1 | (0.9) | -0.9 (-5.5, 3.3) |



C Confidential

*Analysis of Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence ≥4 Patients in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data after Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| Treatment | n | (%) | Difference in % vs Placebo<br>Estimate<br>(95% CI)† |
|---|---|---|---|
| Diarrhoea | | | |
| MK-3102 1 mg | 4 | (3.5) | 1.7 (-3.2, 7.1) |
| MK-3102 3 mg | 3 | (2.6) | 0.9 (-3.9, 5.9) |
| MK-3102 10 mg | 1 | (0.9) | -0.9 (-5.5, 3.2) |
| MK-3102 25 mg | 1 | (0.9) | -0.9 (-5.5, 3.2) |
| **General disorders and administration site conditions** | | | |
| Placebo | 4 | (3.5) | |
| MK-3102 0.25 mg | 3 | (2.7) | -0.9 (-6.5, 4.4) |
| MK-3102 1 mg | 5 | (4.3) | 0.8 (-5.0, 6.7) |
| MK-3102 3 mg | 2 | (1.8) | -1.8 (-7.2, 3.1) |
| MK-3102 10 mg | 2 | (1.7) | -1.8 (-7.2, 3.0) |
| MK-3102 25 mg | 5 | (4.4) | 0.8 (-5.0, 6.8) |
| **Infections and infestations** | | | |
| Placebo | 13 | (11.5) | |
| MK-3102 0.25 mg | 17 | (15.0) | 3.5 (-5.5, 12.7) |
| MK-3102 1 mg | 24 | (20.9) | 9.4 (-0.2, 19.1) |
| MK-3102 3 mg | 13 | (11.4) | -0.1 (-8.7, 8.5) |
| MK-3102 10 mg | 14 | (12.2) | 0.7 (-8.0, 9.4) |
| MK-3102 25 mg | 15 | (13.2) | 1.7 (-7.2, 10.5) |
| Bronchitis | | | |
| Placebo | 0 | (0.0) | |
| MK-3102 0.25 mg | 4 | (3.5) | 3.5 (0.2, 8.8) |
| MK-3102 1 mg | 0 | (0.0) | 0.0 (-3.3, 3.2) |
| MK-3102 3 mg | 1 | (0.9) | 0.9 (-2.4, 4.8) |
| MK-3102 10 mg | 2 | (1.7) | 1.7 (-1.6, 6.1) |
| MK-3102 25 mg | 0 | (0.0) | 0.0 (-3.3, 3.3) |
| Nasopharyngitis | | | |
| Placebo | 4 | (3.5) | |
| MK-3102 0.25 mg | 4 | (3.5) | 0.0 (-5.7, 5.7) |
| MK-3102 1 mg | 4 | (3.5) | -0.1 (-5.7, 5.5) |
| MK-3102 3 mg | 4 | (3.5) | -0.0 (-5.7, 5.6) |



C Confidential

*Analysis of Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence ≥4 Patients in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data after Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| Treatment | n | (%) | Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†] |
|---|---|---|---|
| Nasopharyngitis | | | |
| MK-3102 10 mg | 4 | (3.5) | -0.1 (-5.7, 5.5) |
| MK-3102 25 mg | 6 | (5.3) | 1.7 (-4.2, 8.0) |
| Upper respiratory tract infection | | | |
| Placebo | 1 | (0.9) | |
| MK-3102 0.25 mg | 3 | (2.7) | 1.8 (-2.5, 6.8) |
| MK-3102 1 mg | 5 | (4.3) | 3.5 (-1.0, 9.0) |
| MK-3102 3 mg | 5 | (4.4) | 3.5 (-0.9, 9.1) |
| MK-3102 10 mg | 2 | (1.7) | 0.9 (-3.3, 5.3) |
| MK-3102 25 mg | 2 | (1.8) | 0.9 (-3.3, 5.4) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | | | |
| Placebo | 1 | (0.9) | |
| MK-3102 0.25 mg | 2 | (1.8) | 0.9 (-3.3, 5.5) |
| MK-3102 1 mg | 3 | (2.6) | 1.7 (-2.5, 6.6) |
| MK-3102 3 mg | 2 | (1.8) | 0.9 (-3.3, 5.4) |
| MK-3102 10 mg | 5 | (4.3) | 3.5 (-1.0, 9.0) |
| MK-3102 25 mg | 3 | (2.6) | 1.7 (-2.5, 6.7) |
| **Investigations** | | | |
| Placebo | 7 | (6.2) | |
| MK-3102 0.25 mg | 5 | (4.4) | -1.8 (-8.4, 4.6) |
| MK-3102 1 mg | 6 | (5.2) | -1.0 (-7.7, 5.6) |
| MK-3102 3 mg | 9 | (7.9) | 1.7 (-5.4, 9.0) |
| MK-3102 10 mg | 4 | (3.5) | -2.7 (-9.2, 3.3) |
| MK-3102 25 mg | 3 | (2.6) | -3.6 (-10.0, 2.1) |
| Alanine aminotransferase increased | | | |
| Placebo | 1 | (0.9) | |
| MK-3102 0.25 mg | 0 | (0.0) | -0.9 (-4.9, 2.4) |
| MK-3102 1 mg | 1 | (0.9) | -0.0 (-4.1, 4.0) |
| MK-3102 3 mg | 4 | (3.5) | 2.6 (-1.7, 7.9) |
| MK-3102 10 mg | 0 | (0.0) | -0.9 (-4.9, 2.4) |
| MK-3102 25 mg | 0 | (0.0) | -0.9 (-4.9, 2.4) |



C Confidential

*Analysis of Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence ≥4 Patients in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data after Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| Treatment | n | (%) | Difference in % vs Placebo<br>Estimate<br>(95% CI)[†] |
|---|---|---|---|
| **Metabolism and nutrition disorders** | | | |
| Placebo | 7 | (6.2) | |
| MK-3102 0.25 mg | 4 | (3.5) | -2.7 (-9.2, 3.4) |
| MK-3102 1 mg | 2 | (1.7) | -4.5 (-10.7, 0.7) |
| MK-3102 3 mg | 5 | (4.4) | -1.8 (-8.4, 4.5) |
| MK-3102 10 mg | 3 | (2.6) | -3.6 (-10.0, 2.0) |
| MK-3102 25 mg | 4 | (3.5) | -2.7 (-9.2, 3.3) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | | | |
| Placebo | 4 | (3.5) | |
| MK-3102 0.25 mg | 10 | (8.8) | 5.3 (-1.1, 12.5) |
| MK-3102 1 mg | 7 | (6.1) | 2.5 (-3.5, 9.0) |
| MK-3102 3 mg | 8 | (7.0) | 3.5 (-2.7, 10.2) |
| MK-3102 10 mg | 10 | (8.7) | 5.2 (-1.2, 12.2) |
| MK-3102 25 mg | 6 | (5.3) | 1.7 (-4.2, 8.0) |
| Back pain | | | |
| Placebo | 2 | (1.8) | |
| MK-3102 0.25 mg | 2 | (1.8) | 0.0 (-4.7, 4.7) |
| MK-3102 1 mg | 2 | (1.7) | -0.0 (-4.7, 4.6) |
| MK-3102 3 mg | 4 | (3.5) | 1.7 (-3.1, 7.1) |
| MK-3102 10 mg | 3 | (2.6) | 0.8 (-3.9, 5.9) |
| MK-3102 25 mg | 2 | (1.8) | -0.0 (-4.7, 4.6) |
| **Nervous system disorders** | | | |
| Placebo | 5 | (4.4) | |
| MK-3102 0.25 mg | 5 | (4.4) | 0.0 (-6.1, 6.1) |
| MK-3102 1 mg | 7 | (6.1) | 1.7 (-4.7, 8.2) |
| MK-3102 3 mg | 4 | (3.5) | -0.9 (-6.9, 4.9) |
| MK-3102 10 mg | 6 | (5.2) | 0.8 (-5.4, 7.1) |
| MK-3102 25 mg | 7 | (6.1) | 1.7 (-4.6, 8.3) |
| **Psychiatric disorders** | | | |
| Placebo | 1 | (0.9) | |
| MK-3102 0.25 mg | 0 | (0.0) | -0.9 (-4.9, 2.4) |



C Confidential

*Analysis of Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence ≥4 Patients in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data after Glycemic Rescue*
*(APaT)*

| Treatment | n | (%) | Difference in % vs Placebo<br>Estimate<br>(95% CI)[†] |
|---|---|---|---|
| **Psychiatric disorders** | | | |
| MK-3102 1 mg | 0 | (0.0) | -0.9 (-4.9, 2.4) |
| MK-3102 3 mg | 1 | (0.9) | -0.0 (-4.1, 4.0) |
| MK-3102 10 mg | 4 | (3.5) | 2.6 (-1.7, 7.8) |
| MK-3102 25 mg | 2 | (1.8) | 0.9 (-3.3, 5.4) |
| **Renal and urinary disorders** | | | |
| Placebo | 4 | (3.5) | |
| MK-3102 0.25 mg | 3 | (2.7) | -0.9 (-6.5, 4.4) |
| MK-3102 1 mg | 3 | (2.6) | -0.9 (-6.5, 4.3) |
| MK-3102 3 mg | 1 | (0.9) | -2.7 (-8.0, 1.6) |
| MK-3102 10 mg | 3 | (2.6) | -0.9 (-6.5, 4.3) |
| MK-3102 25 mg | 2 | (1.8) | -1.8 (-7.2, 3.1) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | | | |
| Placebo | 0 | (0.0) | |
| MK-3102 0.25 mg | 2 | (1.8) | 1.8 (-1.6, 6.2) |
| MK-3102 1 mg | 5 | (4.3) | 4.3 (1.0, 9.8) |
| MK-3102 3 mg | 1 | (0.9) | 0.9 (-2.4, 4.8) |
| MK-3102 10 mg | 4 | (3.5) | 3.5 (0.1, 8.6) |
| MK-3102 25 mg | 1 | (0.9) | 0.9 (-2.4, 4.8) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | | | |
| Placebo | 5 | (4.4) | |
| MK-3102 0.25 mg | 2 | (1.8) | -2.7 (-8.4, 2.4) |
| MK-3102 1 mg | 2 | (1.7) | -2.7 (-8.4, 2.3) |
| MK-3102 3 mg | 2 | (1.8) | -2.7 (-8.4, 2.3) |
| MK-3102 10 mg | 1 | (0.9) | -3.6 (-9.2, 0.8) |
| MK-3102 25 mg | 6 | (5.3) | 0.8 (-5.4, 7.2) |

[†] Based on Miettinen & Nurminen method.

Every patient is counted a single time for each applicable row.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the treatment groups meets the incidence criterion in the report title.



C Confidential

付録 2.7.4: 3　　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率>0%）
（安全性解析対象集団）
（P020、プラセボ対照期）



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Sitagliptin 50 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 166 | | 164 | | 82 | | 412 | |
| with one or more specific adverse events | 83 | (50.0) | 81 | (49.4) | 54 | (65.9) | 218 | (52.9) |
| with no specific adverse events | 83 | (50.0) | 83 | (50.6) | 28 | (34.1) | 194 | (47.1) |
| **Blood and lymphatic system disorders** | **1** | **(0.6)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.2)** |
| Lymphadenitis | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| **Cardiac disorders** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.6)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.2)** |
| Sick sinus syndrome | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| **Ear and labyrinth disorders** | **0** | **(0.0)** | **5** | **(3.0)** | **0** | **(0.0)** | **5** | **(1.2)** |
| Sudden hearing loss | 0 | (0.0) | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Vertigo | 0 | (0.0) | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Vertigo positional | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| **Eye disorders** | **4** | **(2.4)** | **8** | **(4.9)** | **4** | **(4.9)** | **16** | **(3.9)** |



Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Sitagliptin 50 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Eye disorders** | **4** | **(2.4)** | **8** | **(4.9)** | **4** | **(4.9)** | **16** | **(3.9)** |
| Conjunctival haemorrhage | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Conjunctivitis | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 2 | (0.5) |
| Conjunctivitis allergic | 1 | (0.6) | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.7) |
| Diabetic retinopathy | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Keratitis | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Ocular hyperaemia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.2) |
| Posterior capsule opacification | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Pterygium | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Retinal haemorrhage | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Ulcerative keratitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.2) |
| Visual impairment | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Vitreous floaters | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 1 | (1.2) | 2 | (0.5) |
| **Gastrointestinal disorders** | **15** | **(9.0)** | **23** | **(14.0)** | **9** | **(11.0)** | **47** | **(11.4)** |
| Abdominal discomfort | 0 | (0.0) | 3 | (1.8) | 1 | (1.2) | 4 | (1.0) |
| Abdominal pain | 1 | (0.6) | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 3 | (0.7) |
| Abdominal pain lower | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.2) |



C Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Sitagliptin 50 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Gastrointestinal disorders** | **15** | **(9.0)** | **23** | **(14.0)** | **9** | **(11.0)** | **47** | **(11.4)** |
| Abdominal pain upper | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Cheilitis | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Constipation | 2 | (1.2) | 4 | (2.4) | 0 | (0.0) | 6 | (1.5) |
| Dental caries | 2 | (1.2) | 1 | (0.6) | 1 | (1.2) | 4 | (1.0) |
| Diarrhoea | 2 | (1.2) | 3 | (1.8) | 3 | (3.7) | 8 | (1.9) |
| Dyspepsia | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Enterocolitis | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Gastric ulcer | 1 | (0.6) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Gastritis | 2 | (1.2) | 5 | (3.0) | 0 | (0.0) | 7 | (1.7) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Glossodynia | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Haemorrhoids | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Inguinal hernia | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Large intestine polyp | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Nausea | 0 | (0.0) | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Periodontal disease | 1 | (0.6) | 1 | (0.6) | 1 | (1.2) | 3 | (0.7) |
| Salivary hypersecretion | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |



C Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Sitagliptin 50 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Gastrointestinal disorders** | **15** | **(9.0)** | **23** | **(14.0)** | **9** | **(11.0)** | **47** | **(11.4)** |
| Stomatitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.2) |
| Tooth impacted | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.2) |
| Vomiting | 0 | (0.0) | 2 | (1.2) | 1 | (1.2) | 3 | (0.7) |
| **General disorders and administration site conditions** | **0** | **(0.0)** | **3** | **(1.8)** | **0** | **(0.0)** | **3** | **(0.7)** |
| Local swelling | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Malaise | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Pyrexia | 0 | (0.0) | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| **Hepatobiliary disorders** | **1** | **(0.6)** | **2** | **(1.2)** | **0** | **(0.0)** | **3** | **(0.7)** |
| Bile duct stone | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Cholelithiasis | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Hepatic steatosis | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| **Immune system disorders** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.2)** | **1** | **(0.2)** |
| Seasonal allergy | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.2) |



C Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Sitagliptin 50 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Infections and infestations** | **43** | **(25.9)** | **36** | **(22.0)** | **37** | **(45.1)** | **116** | **(28.2)** |
| Acute sinusitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.2) |
| Adenoviral conjunctivitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Ascariasis | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Bacterial prostatitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Bronchitis | 3 | (1.8) | 0 | (0.0) | 3 | (3.7) | 6 | (1.5) |
| Cellulitis | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Cystitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 1 | (1.2) | 2 | (0.5) |
| Gastroenteritis | 4 | (2.4) | 4 | (2.4) | 1 | (1.2) | 9 | (2.2) |
| Gingival abscess | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.2) |
| Gingivitis | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Helicobacter infection | 0 | (0.0) | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Herpes zoster | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 1 | (1.2) | 2 | (0.5) |
| Hordeolum | 1 | (0.6) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Infected dermal cyst | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Influenza | 3 | (1.8) | 5 | (3.0) | 4 | (4.9) | 12 | (2.9) |
| Nasopharyngitis | 21 | (12.7) | 18 | (11.0) | 25 | (30.5) | 64 | (15.5) |
| Onychomycosis | 0 | (0.0) | 2 | (1.2) | 1 | (1.2) | 3 | (0.7) |



C Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Sitagliptin 50 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Infections and infestations** | **43** | **(25.9)** | **36** | **(22.0)** | **37** | **(45.1)** | **116** | **(28.2)** |
| Oral herpes | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Otitis externa | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.2) |
| Otitis media acute | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Otitis media bacterial | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.2) |
| Parotitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.2) |
| Periodontitis | 1 | (0.6) | 2 | (1.2) | 1 | (1.2) | 4 | (1.0) |
| Pharyngitis | 4 | (2.4) | 4 | (2.4) | 3 | (3.7) | 11 | (2.7) |
| Sialoadenitis | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Sinusitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Skin bacterial infection | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Tinea pedis | 2 | (1.2) | 1 | (0.6) | 1 | (1.2) | 4 | (1.0) |
| Tonsillitis | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Upper respiratory tract infection | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 3 | (0.7) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **9** | **(5.4)** | **4** | **(2.4)** | **4** | **(4.9)** | **17** | **(4.1)** |
| Arthropod sting | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |



Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Sitagliptin 50 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **9** | **(5.4)** | **4** | **(2.4)** | **4** | **(4.9)** | **17** | **(4.1)** |
| Contusion | 2 | (1.2) | 3 | (1.8) | 1 | (1.2) | 6 | (1.5) |
| Excoriation | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Head injury | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Laceration | 3 | (1.8) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (0.7) |
| Ligament sprain | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.2) |
| Muscle contusion | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.2) |
| Muscle injury | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Rib fracture | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.2) |
| Thermal burn | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| **Investigations** | **12** | **(7.2)** | **4** | **(2.4)** | **3** | **(3.7)** | **19** | **(4.6)** |
| Alanine aminotransferase increased | 4 | (2.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 4 | (1.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 3 | (1.8) | 0 | (0.0) | 2 | (2.4) | 5 | (1.2) |



C Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Sitagliptin 50 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Investigations** | **12** | **(7.2)** | **4** | **(2.4)** | **3** | **(3.7)** | **19** | **(4.6)** |
| Blood glucose increased | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 1 | (1.2) | 2 | (0.5) |
| Blood pressure increased | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Blood triglycerides increased | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Blood uric acid increased | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Blood urine present | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 1 | (0.6) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Liver function test abnormal | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| White blood cell count increased | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **1** | **(0.6)** | **2** | **(1.2)** | **2** | **(2.4)** | **5** | **(1.2)** |
| Electrolyte imbalance | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Hypercholesterolaemia | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Hyperglycaemia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.2) |
| Hypoglycaemia | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 1 | (1.2) | 2 | (0.5) |



C Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Sitagliptin 50 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **17** | **(10.2)** | **8** | **(4.9)** | **5** | **(6.1)** | **30** | **(7.3)** |
| Arthralgia | 3 | (1.8) | 2 | (1.2) | 1 | (1.2) | 6 | (1.5) |
| Arthritis | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Back pain | 4 | (2.4) | 4 | (2.4) | 1 | (1.2) | 9 | (2.2) |
| Intervertebral disc disorder | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Intervertebral disc protrusion | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.2) |
| Muscle spasms | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Muscle tightness | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Musculoskeletal pain | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 2 | (0.5) |
| Myalgia | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Osteoarthritis | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Pain in extremity | 1 | (0.6) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Periarthritis | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Spinal osteoarthritis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.4) | 2 | (0.5) |
| Tenosynovitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Trigger finger | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |



C Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Sitagliptin 50 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.6)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.2)** |
| Metastases to bone | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Renal cancer | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| **Nervous system disorders** | **4** | **(2.4)** | **8** | **(4.9)** | **1** | **(1.2)** | **13** | **(3.2)** |
| Amnesia | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Carpal tunnel syndrome | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Cervicobrachial syndrome | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Dizziness | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.2) |
| Dizziness postural | 0 | (0.0) | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Headache | 1 | (0.6) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Hypoaesthesia | 1 | (0.6) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Migraine | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Presyncope | 0 | (0.0) | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| VIIth nerve paralysis | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |



C Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Sitagliptin 50 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Psychiatric disorders** | **0** | **(0.0)** | **2** | **(1.2)** | **1** | **(1.2)** | **3** | **(0.7)** |
| Anxiety | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.2) |
| Insomnia | 0 | (0.0) | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| **Renal and urinary disorders** | **0** | **(0.0)** | **3** | **(1.8)** | **1** | **(1.2)** | **4** | **(1.0)** |
| Calculus ureteric | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Haematuria | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Hydronephrosis | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Micturition urgency | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.2) |
| Nocturia | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Pollakiuria | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| **Reproductive system and breast disorders** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.2)** | **1** | **(0.2)** |
| Benign prostatic hyperplasia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.2) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **7** | **(4.2)** | **9** | **(5.5)** | **3** | **(3.7)** | **19** | **(4.6)** |



C Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Sitagliptin 50 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **7** | **(4.2)** | **9** | **(5.5)** | **3** | **(3.7)** | **19** | **(4.6)** |
| Chronic obstructive pulmonary disease | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Cough | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 2 | (0.5) |
| Epistaxis | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Oropharyngeal pain | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Rhinitis allergic | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Upper respiratory tract inflammation | 4 | (2.4) | 7 | (4.3) | 2 | (2.4) | 13 | (3.2) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **4** | **(2.4)** | **8** | **(4.9)** | **4** | **(4.9)** | **16** | **(3.9)** |
| Dermatitis | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 2 | (0.5) |
| Dermatitis allergic | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Dermatitis contact | 0 | (0.0) | 2 | (1.2) | 1 | (1.2) | 3 | (0.7) |
| Eczema | 2 | (1.2) | 3 | (1.8) | 1 | (1.2) | 6 | (1.5) |
| Hyperkeratosis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.2) |
| Pruritus | 0 | (0.0) | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |



C Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Sitagliptin 50 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **4** | **(2.4)** | **8** | **(4.9)** | **4** | **(4.9)** | **16** | **(3.9)** |
| Urticaria | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| **Vascular disorders** | **4** | **(2.4)** | **1** | **(0.6)** | **0** | **(0.0)** | **5** | **(1.2)** |
| Aortic aneurysm | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Aortic thrombosis | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| Hypertension | 3 | (1.8) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 4 | (1.0) |

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.



Confidential

# 付録 2.7.4: 4　　有害事象の発現率の解析
## （いずれかの投与群で 4 例以上発現）
## （安全性解析対象集団）
## （P020、プラセボ対照期）
## （MK-3102 群 vs プラセボ群）



C Confidential

# Analysis of Subjects With Adverse Events
# (Incidence ≥4 Subjects in One or More Treatment Groups)
# (ASaT) (Week 0 to Week 24)
# (MK-3102 vs Placebo)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Difference in % vs Placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | Estimate (95% CI)[†] |
| Subjects in population | 166 | | 82 | | |
| with one or more specific adverse events | 83 | (50.0) | 54 | (65.9) | -15.9 (-28.1, -2.7) |
| with no specific adverse events | 83 | (50.0) | 28 | (34.1) | 15.9 (2.7, 28.1) |
| **Eye disorders** | **4** | **(2.4)** | **4** | **(4.9)** | **-2.5 (-9.7, 2.2)** |
| **Gastrointestinal disorders** | **15** | **(9.0)** | **9** | **(11.0)** | **-1.9 (-11.3, 5.5)** |
| **Infections and infestations** | **43** | **(25.9)** | **37** | **(45.1)** | **-19.2 (-31.8, -6.7)** |
| Gastroenteritis | 4 | (2.4) | 1 | (1.2) | 1.2 (-4.3, 5.0) |
| Influenza | 3 | (1.8) | 4 | (4.9) | -3.1 (-10.2, 1.3) |
| Nasopharyngitis | 21 | (12.7) | 25 | (30.5) | -17.8 (-29.5, -7.2) |
| Pharyngitis | 4 | (2.4) | 3 | (3.7) | -1.2 (-8.0, 3.1) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **9** | **(5.4)** | **4** | **(4.9)** | **0.5 (-6.9, 6.1)** |
| **Investigations** | **12** | **(7.2)** | **3** | **(3.7)** | **3.6 (-3.6, 9.3)** |
| Alanine aminotransferase increased | 4 | (2.4) | 0 | (0.0) | 2.4 (-2.1, 6.0) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **17** | **(10.2)** | **5** | **(6.1)** | **4.1 (-4.1, 10.9)** |
| Back pain | 4 | (2.4) | 1 | (1.2) | 1.2 (-4.3, 5.0) |
| **Nervous system disorders** | **4** | **(2.4)** | **1** | **(1.2)** | **1.2 (-4.3, 5.0)** |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **7** | **(4.2)** | **3** | **(3.7)** | **0.6 (-6.3, 5.5)** |
| Upper respiratory tract inflammation | 4 | (2.4) | 2 | (2.4) | -0.0 (-6.2, 4.1) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **4** | **(2.4)** | **4** | **(4.9)** | **-2.5 (-9.7, 2.2)** |



C Confidential

# Analysis of Subjects With Adverse Events
# (Incidence ≥4 Subjects in One or More Treatment Groups)
# (ASaT) (Week 0 to Week 24)
# (MK-3102 vs Placebo)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Difference in % vs Placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | Estimate (95% CI)[†] |
| **Vascular disorders** | **4** | **(2.4)** | **0** | **(0.0)** | **2.4 (-2.1, 6.0)** |

[†] Based on Miettinen & Nurminen method stratified by ; if no subjects are in one of the treatment groups involved in a comparison for a particular stratum, then that stratum is excluded from the treatment comparison.

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title.

Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.



C Confidential

# 付録 2.7.4: 5　　有害事象の発現率の解析
## （いずれかの投与群で 4 例以上発現）
## （安全性解析対象集団）
## （P020、プラセボ対照期）
## （シタグリプチン群 vs プラセボ群）



Confidential

# Analysis of Subjects With Adverse Events
# (Incidence ≥4 Subjects in One or More Treatment Groups)
# (ASaT) (Week 0 to Week 24)
# (Sitagliptin vs Placebo)

| | Sitagliptin 50 mg | | Placebo | | Difference in % vs Placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | Estimate (95% CI)[†] |
| Subjects in population | 164 | | 82 | | |
| with one or more specific adverse events | 81 | (49.4) | 54 | (65.9) | -16.5 (-28.7, -3.3) |
| with no specific adverse events | 83 | (50.6) | 28 | (34.1) | 16.5 (3.3, 28.7) |
| **Ear and labyrinth disorders** | **5** | **(3.0)** | **0** | **(0.0)** | **3.0 (-1.5, 6.9)** |
| **Eye disorders** | **8** | **(4.9)** | **4** | **(4.9)** | **0.0 (-7.4, 5.4)** |
| **Gastrointestinal disorders** | **23** | **(14.0)** | **9** | **(11.0)** | **3.0 (-6.6, 11.2)** |
| Constipation | 4 | (2.4) | 0 | (0.0) | 2.4 (-2.1, 6.1) |
| Gastritis | 5 | (3.0) | 0 | (0.0) | 3.0 (-1.5, 6.9) |
| **Infections and infestations** | **36** | **(22.0)** | **37** | **(45.1)** | **-23.2 (-35.5, -10.8)** |
| Gastroenteritis | 4 | (2.4) | 1 | (1.2) | 1.2 (-4.3, 5.1) |
| Influenza | 5 | (3.0) | 4 | (4.9) | -1.8 (-9.1, 3.1) |
| Nasopharyngitis | 18 | (11.0) | 25 | (30.5) | -19.5 (-31.0, -9.0) |
| Pharyngitis | 4 | (2.4) | 3 | (3.7) | -1.2 (-8.0, 3.2) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **4** | **(2.4)** | **4** | **(4.9)** | **-2.4 (-9.7, 2.2)** |
| **Investigations** | **4** | **(2.4)** | **3** | **(3.7)** | **-1.2 (-8.0, 3.2)** |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **8** | **(4.9)** | **5** | **(6.1)** | **-1.2 (-9.0, 4.5)** |
| Back pain | 4 | (2.4) | 1 | (1.2) | 1.2 (-4.3, 5.1) |
| **Nervous system disorders** | **8** | **(4.9)** | **1** | **(1.2)** | **3.7 (-2.0, 8.4)** |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **9** | **(5.5)** | **3** | **(3.7)** | **1.8 (-5.2, 7.2)** |
| Upper respiratory tract inflammation | 7 | (4.3) | 2 | (2.4) | 1.8 (-4.5, 6.6) |



C Confidential

# Analysis of Subjects With Adverse Events
# (Incidence ≥4 Subjects in One or More Treatment Groups)
# (ASaT) (Week 0 to Week 24)
# (Sitagliptin vs Placebo)

| | Sitagliptin 50 mg | | Placebo | | Difference in % vs Placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | Estimate (95% CI)[†] |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **8** | **(4.9)** | **4** | **(4.9)** | **0.0 (-7.4, 5.4)** |

[†] Based on Miettinen & Nurminen method.

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title.

Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.



C Confidential

付録 2.7.4: 6　　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率>0%）
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
（安全性解析対象集団）
（P015、プラセボ対照期）



Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 126 | | 63 | | 189 | |
| with one or more specific adverse events | 75 | (59.5) | 38 | (60.3) | 113 | (59.8) |
| with no specific adverse events | 51 | (40.5) | 25 | (39.7) | 76 | (40.2) |
| **Cardiac disorders** | **1** | **(0.8)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.5)** |
| Atrial fibrillation | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| **Congenital, familial and genetic disorders** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.6)** | **1** | **(0.5)** |
| Hydrocele | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| **Ear and labyrinth disorders** | **2** | **(1.6)** | **1** | **(1.6)** | **3** | **(1.6)** |
| Tinnitus | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Vertigo | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| Vertigo positional | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| **Eye disorders** | **4** | **(3.2)** | **1** | **(1.6)** | **5** | **(2.6)** |
| Cataract | 1 | (0.8) | 1 | (1.6) | 2 | (1.1) |
| Diabetic retinopathy | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) | 3 | (1.6) |
| **Gastrointestinal disorders** | **20** | **(15.9)** | **9** | **(14.3)** | **29** | **(15.3)** |
| Abdominal discomfort | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Aphthous stomatitis | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Constipation | 3 | (2.4) | 2 | (3.2) | 5 | (2.6) |
| Dental caries | 4 | (3.2) | 1 | (1.6) | 5 | (2.6) |
| Diarrhoea | 1 | (0.8) | 3 | (4.8) | 4 | (2.1) |
| Duodenal polyp | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Dyspepsia | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Enterocolitis | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| Gastric polyps | 2 | (1.6) | 0 | (0.0) | 2 | (1.1) |
| Gastritis | 2 | (1.6) | 0 | (0.0) | 2 | (1.1) |
| Gastritis atrophic | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Gastrointestinal disorders** | **20** | **(15.9)** | **9** | **(14.3)** | **29** | **(15.3)** |
| Gastrooesophageal reflux disease | 1 | (0.8) | 1 | (1.6) | 2 | (1.1) |
| Loose tooth | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Mouth cyst | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Nausea | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Periodontal disease | 1 | (0.8) | 1 | (1.6) | 2 | (1.1) |
| Stomatitis | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Toothache | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| Vomiting | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| **General disorders and administration site conditions** | **0** | **(0.0)** | **2** | **(3.2)** | **2** | **(1.1)** |
| Chest discomfort | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| Oedema peripheral | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| **Hepatobiliary disorders** | **1** | **(0.8)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.5)** |
| Hepatic steatosis | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| **Infections and infestations** | **36** | **(28.6)** | **21** | **(33.3)** | **57** | **(30.2)** |
| Acute sinusitis | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| Acute tonsillitis | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Arthritis bacterial | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Bacterial infection | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Bronchitis | 3 | (2.4) | 1 | (1.6) | 4 | (2.1) |
| Cystitis | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Folliculitis | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| Gastroenteritis | 2 | (1.6) | 0 | (0.0) | 2 | (1.1) |
| Gastroenteritis viral | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) | 3 | (1.6) |
| Gingivitis | 2 | (1.6) | 1 | (1.6) | 3 | (1.6) |
| Herpes zoster | 2 | (1.6) | 0 | (0.0) | 2 | (1.1) |
| Influenza | 2 | (1.6) | 1 | (1.6) | 3 | (1.6) |
| Keratitis bacterial | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Infections and infestations** | **36** | **(28.6)** | **21** | **(33.3)** | **57** | **(30.2)** |
| Nasopharyngitis | 15 | (11.9) | 15 | (23.8) | 30 | (15.9) |
| Otitis media chronic | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Pericoronitis | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| Periodontitis | 1 | (0.8) | 1 | (1.6) | 2 | (1.1) |
| Pharyngitis | 2 | (1.6) | 1 | (1.6) | 3 | (1.6) |
| Pulpitis dental | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Sinusitis | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| Skin infection | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Tinea pedis | 2 | (1.6) | 0 | (0.0) | 2 | (1.1) |
| Urinary tract infection | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **6** | **(4.8)** | **7** | **(11.1)** | **13** | **(6.9)** |
| Contusion | 3 | (2.4) | 3 | (4.8) | 6 | (3.2) |
| Excoriation | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| Face injury | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Heat illness | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| Laceration | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Ligament sprain | 2 | (1.6) | 0 | (0.0) | 2 | (1.1) |
| Muscle strain | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| Radius fracture | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Spinal compression fracture | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| Wound | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| **Investigations** | **8** | **(6.3)** | **2** | **(3.2)** | **10** | **(5.3)** |
| Blood creatine phosphokinase increased | 2 | (1.6) | 0 | (0.0) | 2 | (1.1) |
| Blood pressure increased | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| Blood uric acid increased | 2 | (1.6) | 0 | (0.0) | 2 | (1.1) |
| Eosinophil count increased | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Hepatic enzyme increased | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Investigations** | **8** | **(6.3)** | **2** | **(3.2)** | **10** | **(5.3)** |
| Occult blood positive | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| White blood cell count increased | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **7** | **(5.6)** | **4** | **(6.3)** | **11** | **(5.8)** |
| Decreased appetite | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Dyslipidaemia | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| Hypoglycaemia | 7 | (5.6) | 3 | (4.8) | 10 | (5.3) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **9** | **(7.1)** | **7** | **(11.1)** | **16** | **(8.5)** |
| Arthritis | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Back pain | 3 | (2.4) | 1 | (1.6) | 4 | (2.1) |
| Chondrocalcinosis | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Intervertebral disc disorder | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| Musculoskeletal pain | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| Musculoskeletal stiffness | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| Myalgia | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| Osteoarthritis | 2 | (1.6) | 0 | (0.0) | 2 | (1.1) |
| Pain in extremity | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Periarthritis | 1 | (0.8) | 1 | (1.6) | 2 | (1.1) |
| Spinal osteoarthritis | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| Tenosynovitis | 1 | (0.8) | 1 | (1.6) | 2 | (1.1) |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)** | **1** | **(0.8)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(0.5)** |
| Lung neoplasm | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| **Nervous system disorders** | **6** | **(4.8)** | **3** | **(4.8)** | **9** | **(4.8)** |
| Cerebral infarction | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Dizziness | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) | 3 | (1.6) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Nervous system disorders** | **6** | **(4.8)** | **3** | **(4.8)** | **9** | **(4.8)** |
| Head discomfort | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| Headache | 1 | (0.8) | 1 | (1.6) | 2 | (1.1) |
| Hemiparesis | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Hypoaesthesia | 1 | (0.8) | 1 | (1.6) | 2 | (1.1) |
| **Psychiatric disorders** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.6)** | **1** | **(0.5)** |
| Insomnia | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| **Reproductive system and breast disorders** | **1** | **(0.8)** | **2** | **(3.2)** | **3** | **(1.6)** |
| Benign prostatic hyperplasia | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| Gynaecomastia | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| Ovarian cyst | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **5** | **(4.0)** | **1** | **(1.6)** | **6** | **(3.2)** |
| Chronic obstructive pulmonary disease | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Cough | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) | 3 | (1.6) |
| Epistaxis | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Increased upper airway secretion | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) | 1 | (0.5) |
| Oropharyngeal pain | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **6** | **(4.8)** | **1** | **(1.6)** | **7** | **(3.7)** |
| Dermatitis allergic | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Eczema | 2 | (1.6) | 1 | (1.6) | 3 | (1.6) |
| Melanosis | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Skin ulcer | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| Urticaria | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) |
| **Vascular disorders** | **3** | **(2.4)** | **0** | **(0.0)** | **3** | **(1.6)** |



C Confidential

## Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Vascular disorders** | **3** | **(2.4)** | **0** | **(0.0)** | **3** | **(1.6)** |
| Hypertension | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) | 3 | (1.6) |

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: Glinides Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 65 | | 34 | | 99 | |
| with one or more specific adverse events | 35 | (53.8) | 18 | (52.9) | 53 | (53.5) |
| with no specific adverse events | 30 | (46.2) | 16 | (47.1) | 46 | (46.5) |
| **Cardiac disorders** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(2.9)** | **1** | **(1.0)** |
| Ventricular extrasystoles | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| **Ear and labyrinth disorders** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(2.9)** | **1** | **(1.0)** |
| Tinnitus | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| **Eye disorders** | **3** | **(4.6)** | **0** | **(0.0)** | **3** | **(3.0)** |
| Chalazion | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Diabetic retinopathy | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Keratitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Gastrointestinal disorders** | **9** | **(13.8)** | **2** | **(5.9)** | **11** | **(11.1)** |
| Abdominal discomfort | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Constipation | 2 | (3.1) | 1 | (2.9) | 3 | (3.0) |
| Dental caries | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Diarrhoea | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Gastric polyps | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Hiatus hernia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Nausea | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Stomatitis | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Vomiting | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **General disorders and administration site conditions** | **3** | **(4.6)** | **0** | **(0.0)** | **3** | **(3.0)** |
| Chest pain | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: Glinides Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **General disorders and administration site conditions** | **3** | **(4.6)** | **0** | **(0.0)** | **3** | **(3.0)** |
| Oedema peripheral | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Infections and infestations** | **17** | **(26.2)** | **14** | **(41.2)** | **31** | **(31.3)** |
| Bronchitis | 0 | (0.0) | 3 | (8.8) | 3 | (3.0) |
| Cellulitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Erysipelas | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Gastroenteritis | 0 | (0.0) | 2 | (5.9) | 2 | (2.0) |
| Influenza | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Nasopharyngitis | 14 | (21.5) | 7 | (20.6) | 21 | (21.2) |
| Oral herpes | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Otitis externa | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Periodontitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Tinea pedis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **0** | **(0.0)** | **2** | **(5.9)** | **2** | **(2.0)** |
| Ligament sprain | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Lower limb fracture | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| **Investigations** | **3** | **(4.6)** | **1** | **(2.9)** | **4** | **(4.0)** |
| Alanine aminotransferase increased | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) |
| Blood pressure increased | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Blood triglycerides increased | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **3** | **(4.6)** | **0** | **(0.0)** | **3** | **(3.0)** |
| Hyperkalaemia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Hyperuricaemia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Hypoglycaemia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: Glinides Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **7** | **(10.8)** | **4** | **(11.8)** | **11** | **(11.1)** |
| Arthralgia | 2 | (3.1) | 1 | (2.9) | 3 | (3.0) |
| Back pain | 1 | (1.5) | 1 | (2.9) | 2 | (2.0) |
| Monarthritis | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Musculoskeletal pain | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Myalgia | 1 | (1.5) | 1 | (2.9) | 2 | (2.0) |
| Nodal osteoarthritis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Osteoarthritis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Pain in extremity | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Trigger finger | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)** | **1** | **(1.5)** | **2** | **(5.9)** | **3** | **(3.0)** |
| Haemangioma of liver | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Hypopharyngeal cancer | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Uterine cancer | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| **Nervous system disorders** | **1** | **(1.5)** | **2** | **(5.9)** | **3** | **(3.0)** |
| Cerebral infarction | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| IVth nerve paralysis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Presyncope | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| **Psychiatric disorders** | **1** | **(1.5)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.0)** |
| Insomnia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Reproductive system and breast disorders** | **1** | **(1.5)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.0)** |
| Prostatitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **1** | **(1.5)** | **4** | **(11.8)** | **5** | **(5.1)** |
| Asthma | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: Glinides Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **1** | **(1.5)** | **4** | **(11.8)** | **5** | **(5.1)** |
| Cough | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Sleep apnoea syndrome | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Upper respiratory tract inflammation | 1 | (1.5) | 2 | (5.9) | 3 | (3.0) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **4** | **(6.2)** | **0** | **(0.0)** | **4** | **(4.0)** |
| Dermatitis allergic | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Eczema | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Hyperkeratosis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Rash | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Vascular disorders** | **1** | **(1.5)** | **1** | **(2.9)** | **2** | **(2.0)** |
| Hypertension | 1 | (1.5) | 1 | (2.9) | 2 | (2.0) |

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: Biguanides (BGs) Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 66 | | 33 | | 99 | |
| with one or more specific adverse events | 36 | (54.5) | 21 | (63.6) | 57 | (57.6) |
| with no specific adverse events | 30 | (45.5) | 12 | (36.4) | 42 | (42.4) |
| **Cardiac disorders** | **1** | **(1.5)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.0)** |
| Sinus tachycardia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Ear and labyrinth disorders** | **1** | **(1.5)** | **1** | **(3.0)** | **2** | **(2.0)** |
| Tinnitus | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 1 | (1.0) |
| Vertigo | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Eye disorders** | **2** | **(3.0)** | **0** | **(0.0)** | **2** | **(2.0)** |
| Diabetic retinopathy | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Dry eye | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Gastrointestinal disorders** | **6** | **(9.1)** | **4** | **(12.1)** | **10** | **(10.1)** |
| Abdominal pain upper | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Acute abdomen | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 1 | (1.0) |
| Colitis ischaemic | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Constipation | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Dental caries | 0 | (0.0) | 2 | (6.1) | 2 | (2.0) |
| Diarrhoea | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 1 | (1.0) |
| Gastritis | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) |
| Toothache | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **General disorders and administration site conditions** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(3.0)** | **1** | **(1.0)** |
| Pyrexia | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 1 | (1.0) |
| **Immune system disorders** | **1** | **(1.5)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.0)** |
| Seasonal allergy | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: Biguanides (BGs) Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Infections and infestations** | **21** | **(31.8)** | **13** | **(39.4)** | **34** | **(34.3)** |
| Abdominal infection | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Acute sinusitis | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 1 | (1.0) |
| Acute tonsillitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Cystitis | 1 | (1.5) | 1 | (3.0) | 2 | (2.0) |
| Gastroenteritis | 4 | (6.1) | 0 | (0.0) | 4 | (4.0) |
| Gingivitis | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) |
| Nasopharyngitis | 11 | (16.7) | 9 | (27.3) | 20 | (20.2) |
| Paronychia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Periodontitis | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 1 | (1.0) |
| Pharyngitis | 1 | (1.5) | 2 | (6.1) | 3 | (3.0) |
| Pneumonia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Pulpitis dental | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Tinea pedis | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 1 | (1.0) |
| Upper respiratory tract infection | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 1 | (1.0) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **3** | **(4.5)** | **4** | **(12.1)** | **7** | **(7.1)** |
| Arthropod bite | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 1 | (1.0) |
| Arthropod sting | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Contusion | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 1 | (1.0) |
| Excoriation | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Foot fracture | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Injury corneal | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 1 | (1.0) |
| Muscle strain | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 1 | (1.0) |
| **Investigations** | **3** | **(4.5)** | **2** | **(6.1)** | **5** | **(5.1)** |
| Alanine aminotransferase increased | 2 | (3.0) | 2 | (6.1) | 4 | (4.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | 1 | (1.5) | 1 | (3.0) | 2 | (2.0) |
| Eosinophil count increased | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: Biguanides (BGs) Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Investigations** | **3** | **(4.5)** | **2** | **(6.1)** | **5** | **(5.1)** |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **3** | **(4.5)** | **0** | **(0.0)** | **3** | **(3.0)** |
| Hypoglycaemia | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **5** | **(7.6)** | **5** | **(15.2)** | **10** | **(10.1)** |
| Back pain | 3 | (4.5) | 1 | (3.0) | 4 | (4.0) |
| Myalgia | 0 | (0.0) | 3 | (9.1) | 3 | (3.0) |
| Neck pain | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Periarthritis | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 1 | (1.0) |
| Synovial cyst | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Nervous system disorders** | **3** | **(4.5)** | **0** | **(0.0)** | **3** | **(3.0)** |
| Headache | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) |
| Neuralgia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Renal and urinary disorders** | **2** | **(3.0)** | **0** | **(0.0)** | **2** | **(2.0)** |
| Hypertonic bladder | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Micturition disorder | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Reproductive system and breast disorders** | **1** | **(1.5)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.0)** |
| Dysmenorrhoea | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **2** | **(3.0)** | **2** | **(6.1)** | **4** | **(4.0)** |
| Asthma | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 1 | (1.0) |
| Cough | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Respiratory tract inflammation | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |



C Confidential

## Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: Biguanides (BGs) Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **2** | **(3.0)** | **2** | **(6.1)** | **4** | **(4.0)** |
| Upper respiratory tract inflammation | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 1 | (1.0) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **1** | **(1.5)** | **1** | **(3.0)** | **2** | **(2.0)** |
| Dermatitis contact | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) | 1 | (1.0) |
| Eczema | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Vascular disorders** | **1** | **(1.5)** | **1** | **(3.0)** | **2** | **(2.0)** |
| Hypertension | 1 | (1.5) | 1 | (3.0) | 2 | (2.0) |

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs) Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 65 | | 34 | | 99 | |
| with one or more specific adverse events | 39 | (60.0) | 18 | (52.9) | 57 | (57.6) |
| with no specific adverse events | 26 | (40.0) | 16 | (47.1) | 42 | (42.4) |
| **Blood and lymphatic system disorders** | **1** | **(1.5)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.0)** |
| Iron deficiency anaemia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Eye disorders** | **3** | **(4.6)** | **0** | **(0.0)** | **3** | **(3.0)** |
| Diabetic retinopathy | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Keratitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Macular hole | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Gastrointestinal disorders** | **7** | **(10.8)** | **4** | **(11.8)** | **11** | **(11.1)** |
| Abdominal discomfort | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Abdominal distension | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Abdominal pain upper | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Dental caries | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) |
| Diarrhoea | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Gastritis | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Nausea | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Periodontal disease | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Vomiting | 1 | (1.5) | 1 | (2.9) | 2 | (2.0) |
| **General disorders and administration site conditions** | **3** | **(4.6)** | **1** | **(2.9)** | **4** | **(4.0)** |
| Chest pain | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Oedema peripheral | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Pyrexia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs) Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **General disorders and administration site conditions** | **3** | **(4.6)** | **1** | **(2.9)** | **4** | **(4.0)** |
| Xerosis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Hepatobiliary disorders** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(2.9)** | **1** | **(1.0)** |
| Hepatic steatosis | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| **Immune system disorders** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(2.9)** | **1** | **(1.0)** |
| Seasonal allergy | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| **Infections and infestations** | **19** | **(29.2)** | **13** | **(38.2)** | **32** | **(32.3)** |
| Appendicitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Bronchitis | 1 | (1.5) | 2 | (5.9) | 3 | (3.0) |
| Cystitis | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Furuncle | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Gastroenteritis | 1 | (1.5) | 1 | (2.9) | 2 | (2.0) |
| Gingivitis | 0 | (0.0) | 2 | (5.9) | 2 | (2.0) |
| Helicobacter infection | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) |
| Infected dermal cyst | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Influenza | 3 | (4.6) | 2 | (5.9) | 5 | (5.1) |
| Nasopharyngitis | 11 | (16.9) | 5 | (14.7) | 16 | (16.2) |
| Periodontitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Pharyngitis | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Tooth abscess | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Tooth infection | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Upper respiratory tract infection | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **1** | **(1.5)** | **1** | **(2.9)** | **2** | **(2.0)** |
| Burns first degree | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Ligament sprain | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs) Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Investigations** | **2** | **(3.1)** | **0** | **(0.0)** | **2** | **(2.0)** |
| Blood creatine phosphokinase increased | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Blood uric acid increased | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **2** | **(3.1)** | **1** | **(2.9)** | **3** | **(3.0)** |
| Hyperglycaemia | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Hyperlipidaemia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Hypoglycaemia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **8** | **(12.3)** | **3** | **(8.8)** | **11** | **(11.1)** |
| Arthralgia | 3 | (4.6) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) |
| Back pain | 2 | (3.1) | 1 | (2.9) | 3 | (3.0) |
| Intervertebral disc disorder | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Intervertebral disc protrusion | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Muscle spasms | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Muscle tightness | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Musculoskeletal pain | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Spinal osteoarthritis | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)** | **1** | **(1.5)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.0)** |
| Breast cancer | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Nervous system disorders** | **3** | **(4.6)** | **0** | **(0.0)** | **3** | **(3.0)** |
| Headache | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) |
| Presyncope | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Psychiatric disorders** | **1** | **(1.5)** | **1** | **(2.9)** | **2** | **(2.0)** |
| Insomnia | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Listless | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs) Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Renal and urinary disorders** | **1** | **(1.5)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.0)** |
| Renal cyst | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **1** | **(1.5)** | **3** | **(8.8)** | **4** | **(4.0)** |
| Asthma | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Nasal obstruction | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Oropharyngeal pain | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) | 1 | (1.0) |
| Upper respiratory tract inflammation | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **6** | **(9.2)** | **0** | **(0.0)** | **6** | **(6.1)** |
| Dermatitis contact | 3 | (4.6) | 0 | (0.0) | 3 | (3.0) |
| Pruritus | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) |
| Purpura | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: α-glucosidase inhibitors (α-GIs) Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 67 | | 32 | | 99 | |
| with one or more specific adverse events | 34 | (50.7) | 17 | (53.1) | 51 | (51.5) |
| with no specific adverse events | 33 | (49.3) | 15 | (46.9) | 48 | (48.5) |
| **Cardiac disorders** | **1** | **(1.5)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.0)** |
| Atrioventricular block first degree | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Gastrointestinal disorders** | **10** | **(14.9)** | **3** | **(9.4)** | **13** | **(13.1)** |
| Abdominal discomfort | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 1 | (1.0) |
| Abdominal pain lower | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Abdominal pain upper | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Constipation | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Dental caries | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Diarrhoea | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Gastric ulcer | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Gastritis | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Glossitis | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 1 | (1.0) |
| Haemorrhoids | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Large intestine polyp | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Nausea | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Periodontal disease | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Toothache | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 1 | (1.0) |
| **General disorders and administration site conditions** | **1** | **(1.5)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.0)** |
| Fatigue | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Pyrexia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: α-glucosidase inhibitors (α-GIs) Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Hepatobiliary disorders** | **1** | **(1.5)** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(1.0)** |
| Gallbladder polyp | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Infections and infestations** | **20** | **(29.9)** | **8** | **(25.0)** | **28** | **(28.3)** |
| Bronchitis | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) |
| Eczema impetiginous | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Empyema | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Influenza | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Nasopharyngitis | 13 | (19.4) | 8 | (25.0) | 21 | (21.2) |
| Periodontitis | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) |
| Pharyngitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **5** | **(7.5)** | **1** | **(3.1)** | **6** | **(6.1)** |
| Bone contusion | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Contusion | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Joint injury | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Ligament sprain | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Limb injury | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Snake bite | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Wrist fracture | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 1 | (1.0) |
| **Investigations** | **2** | **(3.0)** | **1** | **(3.1)** | **3** | **(3.0)** |
| Blood uric acid increased | 1 | (1.5) | 1 | (3.1) | 2 | (2.0) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **0** | **(0.0)** | **2** | **(6.3)** | **2** | **(2.0)** |
| Hyperglycaemia | 0 | (0.0) | 2 | (6.3) | 2 | (2.0) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **4** | **(6.0)** | **1** | **(3.1)** | **5** | **(5.1)** |
| Back pain | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: α-glucosidase inhibitors (α-GIs) Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **4** | **(6.0)** | **1** | **(3.1)** | **5** | **(5.1)** |
| Musculoskeletal stiffness | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Neck pain | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Periarthritis | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 1 | (1.0) |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)** | **1** | **(1.5)** | **2** | **(6.3)** | **3** | **(3.0)** |
| Bladder cancer | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 1 | (1.0) |
| Lip and/or oral cavity cancer | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 1 | (1.0) |
| Pyogenic granuloma | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| **Nervous system disorders** | **2** | **(3.0)** | **0** | **(0.0)** | **2** | **(2.0)** |
| Headache | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) | 2 | (2.0) |
| **Renal and urinary disorders** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(3.1)** | **1** | **(1.0)** |
| Calculus ureteric | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) | 1 | (1.0) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **3** | **(4.5)** | **1** | **(3.1)** | **4** | **(4.0)** |
| Cough | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Rhinitis allergic | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Upper respiratory tract inflammation | 1 | (1.5) | 1 | (3.1) | 2 | (2.0) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **4** | **(6.0)** | **0** | **(0.0)** | **4** | **(4.0)** |
| Dermatitis contact | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Eczema | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |
| Haemorrhage subcutaneous | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events
# (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
# Having Basal Medication: α-glucosidase inhibitors (α-GIs)
# Excluding Data after Glycemic Rescue
# (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **4** | **(6.0)** | **0** | **(0.0)** | **4** | **(4.0)** |
| Skin fissures | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) | 1 | (1.0) |

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.



C Confidential

付録 2.7.4: 7　　有害事象の発現率の解析
（いずれかの投与群で 4 例以上発現）
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
（安全性解析対象集団）
（P015、プラセボ対照期）
（MK-3102 群 vs プラセボ群）



C Confidential

# Analysis of Subjects With Adverse Events (Incidence ≥4 Subjects in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Difference in % vs Placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | Estimate (95% CI)[†] |
| Subjects in population | 126 | | 63 | | |
| with one or more specific adverse events | 75 | (59.5) | 38 | (60.3) | -0.8 (-15.2, 14.2) |
| with no specific adverse events | 51 | (40.5) | 25 | (39.7) | 0.8 (-14.2, 15.2) |
| **Eye disorders** | **4** | **(3.2)** | **1** | **(1.6)** | **1.6 (-5.5, 6.6)** |
| **Gastrointestinal disorders** | **20** | **(15.9)** | **9** | **(14.3)** | **1.6 (-10.4, 11.7)** |
| Dental caries | 4 | (3.2) | 1 | (1.6) | 1.6 (-5.5, 6.6) |
| **Infections and infestations** | **36** | **(28.6)** | **21** | **(33.3)** | **-4.8 (-19.2, 8.8)** |
| Nasopharyngitis | 15 | (11.9) | 15 | (23.8) | -11.9 (-24.8, -0.8) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **6** | **(4.8)** | **7** | **(11.1)** | **-6.3 (-16.9, 1.3)** |
| **Investigations** | **8** | **(6.3)** | **2** | **(3.2)** | **3.2 (-5.0, 9.5)** |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **7** | **(5.6)** | **4** | **(6.3)** | **-0.8 (-10.2, 6.0)** |
| Hypoglycaemia | 7 | (5.6) | 3 | (4.8) | 0.8 (-8.0, 7.2) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **9** | **(7.1)** | **7** | **(11.1)** | **-4.0 (-14.7, 4.2)** |
| **Nervous system disorders** | **6** | **(4.8)** | **3** | **(4.8)** | **0.0 (-8.8, 6.2)** |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **5** | **(4.0)** | **1** | **(1.6)** | **2.4 (-4.8, 7.7)** |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **6** | **(4.8)** | **1** | **(1.6)** | **3.2 (-4.0, 8.7)** |

[†] Based on Miettinen & Nurminen method.

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title.

Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.



C Confidential

# Analysis of Subjects With Adverse Events (Incidence ≥4 Subjects in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: Glinides Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Difference in % vs Placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | Estimate (95% CI)[†] |
| Subjects in population | 65 | | 34 | | |
| with one or more specific adverse events | 35 | (53.8) | 18 | (52.9) | 0.9 (-19.2, 21.3) |
| with no specific adverse events | 30 | (46.2) | 16 | (47.1) | -0.9 (-21.3, 19.2) |
| **Gastrointestinal disorders** | **9** | **(13.8)** | **2** | **(5.9)** | **8.0 (-6.7, 19.7)** |
| **Infections and infestations** | **17** | **(26.2)** | **14** | **(41.2)** | **-15.0 (-34.5, 4.1)** |
| Nasopharyngitis | 14 | (21.5) | 7 | (20.6) | 1.0 (-17.5, 16.8) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **7** | **(10.8)** | **4** | **(11.8)** | **-1.0 (-17.1, 11.5)** |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **1** | **(1.5)** | **4** | **(11.8)** | **-10.2 (-25.3, -1.2)** |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **4** | **(6.2)** | **0** | **(0.0)** | **6.2 (-4.3, 14.8)** |

[†] Based on Miettinen & Nurminen method.

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title.

Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.



C Confidential

# Analysis of Subjects With Adverse Events (Incidence ≥4 Subjects in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: Biguanides (BGs) Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Difference in % vs Placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | Estimate (95% CI)[†] |
| Subjects in population | 66 | | 33 | | |
| with one or more specific adverse events | 36 | (54.5) | 21 | (63.6) | -9.1 (-28.2, 11.7) |
| with no specific adverse events | 30 | (45.5) | 12 | (36.4) | 9.1 (-11.7, 28.2) |
| **Gastrointestinal disorders** | **6** | **(9.1)** | **4** | **(12.1)** | **-3.0 (-19.3, 9.1)** |
| **Infections and infestations** | **21** | **(31.8)** | **13** | **(39.4)** | **-7.6 (-27.7, 11.7)** |
| Gastroenteritis | 4 | (6.1) | 0 | (0.0) | 6.1 (-4.7, 14.6) |
| Nasopharyngitis | 11 | (16.7) | 9 | (27.3) | -10.6 (-29.4, 5.9) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **3** | **(4.5)** | **4** | **(12.1)** | **-7.6 (-23.4, 3.1)** |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **5** | **(7.6)** | **5** | **(15.2)** | **-7.6 (-24.3, 4.8)** |

[†] Based on Miettinen & Nurminen method.

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title.

Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.



C Confidential

# Analysis of Subjects With Adverse Events (Incidence ≥4 Subjects in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs) Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Difference in % vs Placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | Estimate (95% CI)[†] |
| Subjects in population | 65 | | 34 | | |
| with one or more specific adverse events | 39 | (60.0) | 18 | (52.9) | 7.1 (-13.1, 27.2) |
| with no specific adverse events | 26 | (40.0) | 16 | (47.1) | -7.1 (-27.2, 13.1) |
| **Gastrointestinal disorders** | **7** | **(10.8)** | **4** | **(11.8)** | **-1.0 (-17.1, 11.5)** |
| **Infections and infestations** | **19** | **(29.2)** | **13** | **(38.2)** | **-9.0 (-28.8, 10.0)** |
| Nasopharyngitis | 11 | (16.9) | 5 | (14.7) | 2.2 (-15.0, 16.3) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **8** | **(12.3)** | **3** | **(8.8)** | **3.5 (-12.0, 15.6)** |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **6** | **(9.2)** | **0** | **(0.0)** | **9.2 (-1.3, 18.8)** |

[†] Based on Miettinen & Nurminen method.

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title.

Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.



C Confidential

# Analysis of Subjects With Adverse Events (Incidence ≥4 Subjects in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: α-glucosidase inhibitors (α-GIs) Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Week 0 to Week 24)

| | MK-3102 25 mg | | Placebo | | Difference in % vs Placebo |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | Estimate (95% CI)[†] |
| Subjects in population | 67 | | 32 | | |
| with one or more specific adverse events | 34 | (50.7) | 17 | (53.1) | -2.4 (-22.7, 18.4) |
| with no specific adverse events | 33 | (49.3) | 15 | (46.9) | 2.4 (-18.4, 22.7) |
| **Gastrointestinal disorders** | **10** | **(14.9)** | **3** | **(9.4)** | **5.6 (-10.8, 18.2)** |
| **Infections and infestations** | **20** | **(29.9)** | **8** | **(25.0)** | **4.9 (-15.1, 22.1)** |
| Nasopharyngitis | 13 | (19.4) | 8 | (25.0) | -5.6 (-24.8, 10.8) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **5** | **(7.5)** | **1** | **(3.1)** | **4.3 (-9.0, 13.9)** |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **4** | **(6.0)** | **1** | **(3.1)** | **2.8 (-10.4, 12.0)** |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **4** | **(6.0)** | **0** | **(0.0)** | **6.0 (-5.1, 14.4)** |

[†] Based on Miettinen & Nurminen method.

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title.

Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.



C Confidential

付録 2.7.4: 8　　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率>0%）
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
（延長試験の安全性解析対象集団）
（P006-13）



Confidential

*Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(Extension APaT)*

| | Placebo/Metformin | | Pooled MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| Patients in population | 76 | | 392 | |
| with one or more specific adverse events | 50 | (65.8) | 262 | (66.8) |
| with no specific adverse events | 26 | (34.2) | 130 | (33.2) |
| **Blood and lymphatic system disorders** | **1** | **(1.3)** | **3** | **(0.8)** |
| Leukocytosis | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Monocytosis | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Neutropenia | 1 | (1.3) | 2 | (0.5) |
| **Cardiac disorders** | **2** | **(2.6)** | **6** | **(1.5)** |
| Acute coronary syndrome | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Acute myocardial infarction | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Arrhythmia | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Atrial fibrillation | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Cardiac failure acute | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Cardiogenic shock | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Left ventricular hypertrophy | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Tachycardia | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Tachycardia paroxysmal | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Ventricular extrasystoles | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| **Ear and labyrinth disorders** | **1** | **(1.3)** | **8** | **(2.0)** |
| Cerumen impaction | 1 | (1.3) | 1 | (0.3) |
| Ear pain | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Middle ear effusion | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Tinnitus | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Vertigo | 0 | (0.0) | 3 | (0.8) |
| Vertigo positional | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| **Endocrine disorders** | **0** | **(0.0)** | **2** | **(0.5)** |
| Goitre | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Thyroiditis subacute | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| **Eye disorders** | **4** | **(5.3)** | **10** | **(2.6)** |
| Angle closure glaucoma | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(Extension APaT)*

| | Placebo/Metformin | | Pooled MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| **Eye disorders** | **4** | **(5.3)** | **10** | **(2.6)** |
| Blepharitis | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Cataract | 2 | (2.6) | 2 | (0.5) |
| Conjunctivitis | 1 | (1.3) | 2 | (0.5) |
| Conjunctivitis allergic | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Diabetic retinopathy | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Dry eye | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Lacrimation increased | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Macular fibrosis | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Retinal artery occlusion | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Vision blurred | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Vitreous detachment | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Vitreous opacities | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| **Gastrointestinal disorders** | **13** | **(17.1)** | **62** | **(15.8)** |
| Abdominal discomfort | 1 | (1.3) | 2 | (0.5) |
| Abdominal distension | 2 | (2.6) | 1 | (0.3) |
| Abdominal pain | 0 | (0.0) | 3 | (0.8) |
| Abdominal pain upper | 0 | (0.0) | 7 | (1.8) |
| Aerophagia | 1 | (1.3) | 1 | (0.3) |
| Aphthous stomatitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Colitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Colonic polyp | 1 | (1.3) | 1 | (0.3) |
| Constipation | 0 | (0.0) | 4 | (1.0) |
| Dental caries | 0 | (0.0) | 4 | (1.0) |
| Diarrhoea | 3 | (3.9) | 18 | (4.6) |
| Dry mouth | 0 | (0.0) | 3 | (0.8) |
| Duodenal ulcer | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Dyspepsia | 0 | (0.0) | 4 | (1.0) |
| Epigastric discomfort | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Food poisoning | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Gastric ulcer | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Gastritis | 3 | (3.9) | 5 | (1.3) |
| Gastritis atrophic | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Gastritis erosive | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(Extension APaT)*

| | Placebo/Metformin | | Pooled MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| **Gastrointestinal disorders** | **13** | **(17.1)** | **62** | **(15.8)** |
| Gastrointestinal disorder | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Gastrointestinal sounds abnormal | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Gastrooesophageal heterotopia | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 0 | (0.0) | 4 | (1.0) |
| Haemorrhoids | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Inguinal hernia | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Nausea | 1 | (1.3) | 5 | (1.3) |
| Oral lichen planus | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Pancreatitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Pancreatitis chronic | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Periodontal disease | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Stomatitis | 2 | (2.6) | 2 | (0.5) |
| Toothache | 0 | (0.0) | 5 | (1.3) |
| Vomiting | 0 | (0.0) | 5 | (1.3) |
| **General disorders and administration site conditions** | **5** | **(6.6)** | **24** | **(6.1)** |
| Adverse drug reaction | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Asthenia | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Chest discomfort | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Chest pain | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Fatigue | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Gait disturbance | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Hypothermia | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Influenza like illness | 2 | (2.6) | 3 | (0.8) |
| Malaise | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Oedema | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Oedema peripheral | 1 | (1.3) | 8 | (2.0) |
| Pain | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Pyrexia | 1 | (1.3) | 2 | (0.5) |
| **Hepatobiliary disorders** | **0** | **(0.0)** | **5** | **(1.3)** |
| Cholelithiasis | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Gallbladder polyp | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(Extension APaT)*

| | Placebo/Metformin | | Pooled MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| **Hepatobiliary disorders** | **0** | **(0.0)** | **5** | **(1.3)** |
| Hepatic function abnormal | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Hepatic steatosis | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Non-alcoholic steatohepatitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| **Immune system disorders** | **1** | **(1.3)** | **4** | **(1.0)** |
| Hypersensitivity | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Seasonal allergy | 0 | (0.0) | 4 | (1.0) |
| **Infections and infestations** | **19** | **(25.0)** | **123** | **(31.4)** |
| Adenoiditis | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Asymptomatic bacteriuria | 0 | (0.0) | 4 | (1.0) |
| Balanitis candida | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Bronchitis | 3 | (3.9) | 9 | (2.3) |
| Candidiasis | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Cellulitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Chronic sinusitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Cystitis | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Ear infection | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Eczema impetiginous | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Enterocolitis infectious | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Fungal infection | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Fungal skin infection | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Gastroenteritis | 1 | (1.3) | 5 | (1.3) |
| Gastroenteritis viral | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Helicobacter infection | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Hepatitis C | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Herpes simplex | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Herpes zoster | 0 | (0.0) | 3 | (0.8) |
| Herpes zoster oticus | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Hordeolum | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Impetigo | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Influenza | 4 | (5.3) | 14 | (3.6) |
| Laryngitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Lower respiratory tract infection | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(Extension APaT)*

| | Placebo/Metformin | | Pooled MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| **Infections and infestations** | **19** | **(25.0)** | **123** | **(31.4)** |
| Nasal vestibulitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Nasopharyngitis | 4 | (5.3) | 45 | (11.5) |
| Oral candidiasis | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Otitis externa | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Parotitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Periodontitis | 1 | (1.3) | 4 | (1.0) |
| Pharyngitis | 3 | (3.9) | 7 | (1.8) |
| Pharyngitis bacterial | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Pneumonia | 1 | (1.3) | 2 | (0.5) |
| Post procedural infection | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Pulpitis dental | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Respiratory tract infection | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Respiratory tract infection viral | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Rhinitis | 0 | (0.0) | 3 | (0.8) |
| Sinusitis | 0 | (0.0) | 6 | (1.5) |
| Subcutaneous abscess | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Tooth abscess | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Tooth infection | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Upper respiratory tract infection | 3 | (3.9) | 9 | (2.3) |
| Urinary tract infection | 3 | (3.9) | 5 | (1.3) |
| Urosepsis | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Viral infection | 1 | (1.3) | 3 | (0.8) |
| Vulval abscess | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Wound infection | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | 7 | **(9.2)** | **30** | **(7.7)** |
| Accidental overdose | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Animal bite | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Arthropod bite | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Arthropod sting | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Bite | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Contusion | 0 | (0.0) | 5 | (1.3) |
| Epicondylitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Excoriation | 1 | (1.3) | 1 | (0.3) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(Extension APaT)*

| | Placebo/Metformin | | Pooled MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | 7 | **(9.2)** | **30** | **(7.7)** |
| Eye injury | 2 | (2.6) | 0 | (0.0) |
| Fracture | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Hand fracture | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Head injury | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Joint dislocation | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Laceration | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Ligament injury | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Ligament sprain | 0 | (0.0) | 4 | (1.0) |
| Meniscus lesion | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Muscle rupture | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Muscle strain | 0 | (0.0) | 3 | (0.8) |
| Open wound | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Radius fracture | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Rib fracture | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Spinal compression fracture | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Traumatic fracture | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Wound | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Wrist fracture | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| **Investigations** | **12** | **(15.8)** | **67** | **(17.1)** |
| Alanine aminotransferase increased | 1 | (1.3) | 11 | (2.8) |
| Albumin urine present | 0 | (0.0) | 5 | (1.3) |
| Aspartate aminotransferase increased | 1 | (1.3) | 5 | (1.3) |
| Blood bilirubin increased | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Blood cholesterol increased | 1 | (1.3) | 4 | (1.0) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 2 | (2.6) | 14 | (3.6) |
| Blood glucose increased | 2 | (2.6) | 17 | (4.3) |
| Blood pressure increased | 0 | (0.0) | 4 | (1.0) |
| Blood triglycerides increased | 0 | (0.0) | 3 | (0.8) |
| Blood uric acid increased | 1 | (1.3) | 4 | (1.0) |
| Creatinine renal clearance decreased | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Creatinine urine increased | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Differential white blood cell count abnormal | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Electrocardiogram PR prolongation | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(Extension APaT)*

| | Placebo/Metformin | | Pooled MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| **Investigations** | **12** | **(15.8)** | **67** | **(17.1)** |
| Eosinophil count increased | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Glomerular filtration rate decreased | 1 | (1.3) | 4 | (1.0) |
| Glycosylated haemoglobin increased | 0 | (0.0) | 6 | (1.5) |
| Haematocrit decreased | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Haemoglobin decreased | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| High density lipoprotein decreased | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Lymphocyte percentage increased | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Prostatic specific antigen increased | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Red blood cell count decreased | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Red blood cells urine positive | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Transaminases increased | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Urine albumin/creatinine ratio increased | 0 | (0.0) | 3 | (0.8) |
| Weight decreased | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Weight increased | 2 | (2.6) | 1 | (0.3) |
| White blood cells urine positive | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **5** | **(6.6)** | **47** | **(12.0)** |
| Decreased appetite | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Dyslipidaemia | 1 | (1.3) | 2 | (0.5) |
| Fluid retention | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Gout | 1 | (1.3) | 3 | (0.8) |
| Hypercholesterolaemia | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Hyperglycaemia | 3 | (3.9) | 23 | (5.9) |
| Hyperlipidaemia | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Hypertriglyceridaemia | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Hypoglycaemia | 0 | (0.0) | 15 | (3.8) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **12** | **(15.8)** | **58** | **(14.8)** |
| Arthralgia | 1 | (1.3) | 12 | (3.1) |
| Arthritis | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Back pain | 3 | (3.9) | 14 | (3.6) |
| Bursitis | 1 | (1.3) | 2 | (0.5) |
| Costochondritis | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(Extension APaT)*

| | Placebo/Metformin | | Pooled MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **12** | **(15.8)** | **58** | **(14.8)** |
| Exostosis | 2 | (2.6) | 0 | (0.0) |
| Foot deformity | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Haemarthrosis | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Intervertebral disc disorder | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Intervertebral disc protrusion | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Joint effusion | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Joint stiffness | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Joint swelling | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Muscle spasms | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Muscular weakness | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Musculoskeletal chest pain | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Musculoskeletal pain | 0 | (0.0) | 6 | (1.5) |
| Myalgia | 2 | (2.6) | 1 | (0.3) |
| Myositis | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Neck pain | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Osteoarthritis | 0 | (0.0) | 6 | (1.5) |
| Osteoporosis | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Pain in extremity | 0 | (0.0) | 3 | (0.8) |
| Periarthritis | 1 | (1.3) | 2 | (0.5) |
| Periostitis | 1 | (1.3) | 1 | (0.3) |
| Rotator cuff syndrome | 0 | (0.0) | 3 | (0.8) |
| Sensation of heaviness | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Spinal osteoarthritis | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Synovial cyst | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Tendonitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Tenosynovitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Trigger finger | 0 | (0.0) | 3 | (0.8) |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)** | **0** | **(0.0)** | **6** | **(1.5)** |
| Basal cell carcinoma | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Lipoma | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Liposarcoma | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Prostate cancer metastatic | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(Extension APaT)*

| | Placebo/Metformin | | Pooled MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)** | **0** | **(0.0)** | **6** | **(1.5)** |
| Thyroid neoplasm | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Uterine leiomyoma | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| **Nervous system disorders** | 7 | **(9.2)** | **38** | **(9.7)** |
| Cerebral infarction | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Cerebrovascular accident | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Cerebrovascular disorder | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Diabetic neuropathy | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Dizziness | 1 | (1.3) | 9 | (2.3) |
| Dizziness postural | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Headache | 3 | (3.9) | 13 | (3.3) |
| Hypoaesthesia | 1 | (1.3) | 3 | (0.8) |
| Intracranial pressure increased | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Intraventricular haemorrhage | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Loss of consciousness | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Memory impairment | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Migraine | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Nerve compression | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Paraesthesia | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Presyncope | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Radiculitis lumbosacral | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Sciatica | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Sinus headache | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Subarachnoid haemorrhage | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Syncope | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Tension headache | 1 | (1.3) | 2 | (0.5) |
| Tremor | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| **Psychiatric disorders** | **1** | **(1.3)** | **11** | **(2.8)** |
| Anxiety | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Anxiety disorder | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Bipolar disorder | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Depression | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(Extension APaT)*

| | Placebo/Metformin | | Pooled MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| **Psychiatric disorders** | **1** | **(1.3)** | **11** | **(2.8)** |
| Insomnia | 0 | (0.0) | 7 | (1.8) |
| Stress | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| **Renal and urinary disorders** | **2** | **(2.6)** | **9** | **(2.3)** |
| Dysuria | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Haematuria | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Incontinence | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Microalbuminuria | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Nephrolithiasis | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Nocturia | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Pollakiuria | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Polyuria | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Proteinuria | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Renal colic | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| **Reproductive system and breast disorders** | **0** | **(0.0)** | **10** | **(2.6)** |
| Benign prostatic hyperplasia | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Breast pain | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Breast tenderness | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Dysfunctional uterine bleeding | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Erectile dysfunction | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Menopausal symptoms | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Nipple swelling | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Scrotal cyst | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **2** | **(2.6)** | **28** | **(7.1)** |
| Asthma | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Asthma exercise induced | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Cough | 0 | (0.0) | 7 | (1.8) |
| Dyspnoea | 1 | (1.3) | 1 | (0.3) |
| Dyspnoea exertional | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Epistaxis | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Nasal obstruction | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Oropharyngeal pain | 0 | (0.0) | 5 | (1.3) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(Extension APaT)*

| | Placebo/Metformin | | Pooled MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **2** | **(2.6)** | **28** | **(7.1)** |
| Pleural effusion | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Respiratory disorder | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Respiratory tract congestion | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Rhinitis allergic | 0 | (0.0) | 3 | (0.8) |
| Rhinorrhoea | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Sinus congestion | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Tonsillar hypertrophy | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Upper respiratory tract congestion | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Upper respiratory tract inflammation | 1 | (1.3) | 3 | (0.8) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **4** | **(5.3)** | **19** | **(4.8)** |
| Acne | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Dermal cyst | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Dermatitis | 0 | (0.0) | 4 | (1.0) |
| Dermatitis allergic | 1 | (1.3) | 1 | (0.3) |
| Dermatitis contact | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Eczema | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Eczema asteatotic | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Erythema | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Hidradenitis | 2 | (2.6) | 1 | (0.3) |
| Hyperhidrosis | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| Hyperkeratosis | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Nail dystrophy | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Pruritus generalised | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Rash | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Skin lesion | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Urticaria | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| **Social circumstances** | **0** | **(0.0)** | **2** | **(0.5)** |
| Family stress | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |
| **Vascular disorders** | **4** | **(5.3)** | **18** | **(4.6)** |
| Deep vein thrombosis | 1 | (1.3) | 0 | (0.0) |
| Haematoma | 0 | (0.0) | 2 | (0.5) |



C Confidential

*Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(Extension APaT)*

| | Placebo/Metformin | | Pooled MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| **Vascular disorders** | **4** | **(5.3)** | **18** | **(4.6)** |
| Hypertension | 2 | (2.6) | 9 | (2.3) |
| Hypotension | 1 | (1.3) | 1 | (0.3) |
| Pallor | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Peripheral arterial occlusive disease | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Spider vein | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Varicose ulceration | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| Venous insufficiency | 1 | (1.3) | 4 | (1.0) |

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.



C Confidential

付録 2.7.4: 9　　有害事象の発現率の解析
（いずれかの投与群で 4 例以上発現）
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
（延長試験の安全性解析対象集団）
（P006-13）
（MK-3102 併合群 vs プラセボ／メトホルミン群）



C Confidential

*Analysis of Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence ≥4 Patients in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(Extension APaT)*

| Treatment | n | (%) | Difference in % vs Placebo/Metformin<br>Estimate<br>(95% CI)[†] |
|---|---|---|---|
| **Patients in population** | | | |
| Placebo/Metformin | 76 | | |
| Pooled MK-3102 | 392 | | |
| **with one or more specific adverse events** | | | |
| Placebo/Metformin | 50 | (65.8) | |
| Pooled MK-3102 | 262 | (66.8) | 1.0 (-9.8, 13.1) |
| **with no specific adverse events** | | | |
| Placebo/Metformin | 26 | (34.2) | |
| Pooled MK-3102 | 130 | (33.2) | -1.0 (-13.1, 9.8) |
| **Cardiac disorders** | | | |
| Placebo/Metformin | 2 | (2.6) | |
| Pooled MK-3102 | 6 | (1.5) | -1.1 (-7.6, 1.5) |
| **Ear and labyrinth disorders** | | | |
| Placebo/Metformin | 1 | (1.3) | |
| Pooled MK-3102 | 8 | (2.0) | 0.7 (-5.1, 3.0) |
| **Eye disorders** | | | |
| Placebo/Metformin | 4 | (5.3) | |
| Pooled MK-3102 | 10 | (2.6) | -2.7 (-10.3, 1.1) |
| **Gastrointestinal disorders** | | | |
| Placebo/Metformin | 13 | (17.1) | |
| Pooled MK-3102 | 62 | (15.8) | -1.3 (-11.8, 6.7) |
| Abdominal pain upper | | | |
| Placebo/Metformin | 0 | (0.0) | |
| Pooled MK-3102 | 7 | (1.8) | 1.8 (-3.0, 3.6) |
| Constipation | | | |



C Confidential

*Analysis of Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence ≥4 Patients in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(Extension APaT)*

| Treatment | n | (%) | Difference in % vs Placebo/Metformin Estimate (95% CI)[†] |
|---|---|---|---|
| Constipation | | | |
| Placebo/Metformin | 0 | (0.0) | |
| Pooled MK-3102 | 4 | (1.0) | 1.0 (-3.8, 2.6) |
| Dental caries | | | |
| Placebo/Metformin | 0 | (0.0) | |
| Pooled MK-3102 | 4 | (1.0) | 1.0 (-3.8, 2.6) |
| Diarrhoea | | | |
| Placebo/Metformin | 3 | (3.9) | |
| Pooled MK-3102 | 18 | (4.6) | 0.6 (-6.6, 4.4) |
| Dyspepsia | | | |
| Placebo/Metformin | 0 | (0.0) | |
| Pooled MK-3102 | 4 | (1.0) | 1.0 (-3.8, 2.6) |
| Gastritis | | | |
| Placebo/Metformin | 3 | (3.9) | |
| Pooled MK-3102 | 5 | (1.3) | -2.7 (-9.8, 0.4) |
| Gastrooesophageal reflux disease | | | |
| Placebo/Metformin | 0 | (0.0) | |
| Pooled MK-3102 | 4 | (1.0) | 1.0 (-3.8, 2.6) |
| Nausea | | | |
| Placebo/Metformin | 1 | (1.3) | |
| Pooled MK-3102 | 5 | (1.3) | -0.0 (-5.9, 2.0) |
| Toothache | | | |
| Placebo/Metformin | 0 | (0.0) | |
| Pooled MK-3102 | 5 | (1.3) | 1.3 (-3.6, 3.0) |
| Vomiting | | | |



C Confidential

*Analysis of Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence ≥4 Patients in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(Extension APaT)*

| Treatment | n | (%) | Difference in % vs Placebo/Metformin<br>Estimate<br>(95% CI)† |
|---|---|---|---|
| Vomiting | | | |
| Placebo/Metformin | 0 | (0.0) | |
| Pooled MK-3102 | 5 | (1.3) | 1.3 (-3.6, 3.0) |
| **General disorders and administration site conditions** | | | |
| Placebo/Metformin | 5 | (6.6) | |
| Pooled MK-3102 | 24 | (6.1) | -0.5 (-8.6, 4.3) |
| Oedema peripheral | | | |
| Placebo/Metformin | 1 | (1.3) | |
| Pooled MK-3102 | 8 | (2.0) | 0.7 (-5.1, 3.0) |
| **Hepatobiliary disorders** | | | |
| Placebo/Metformin | 0 | (0.0) | |
| Pooled MK-3102 | 5 | (1.3) | 1.3 (-3.6, 3.0) |
| **Immune system disorders** | | | |
| Placebo/Metformin | 1 | (1.3) | |
| Pooled MK-3102 | 4 | (1.0) | -0.3 (-6.1, 1.7) |
| Seasonal allergy | | | |
| Placebo/Metformin | 0 | (0.0) | |
| Pooled MK-3102 | 4 | (1.0) | 1.0 (-3.8, 2.6) |
| **Infections and infestations** | | | |
| Placebo/Metformin | 19 | (25.0) | |
| Pooled MK-3102 | 123 | (31.4) | 6.4 (-5.3, 16.1) |
| Asymptomatic bacteriuria | | | |
| Placebo/Metformin | 0 | (0.0) | |
| Pooled MK-3102 | 4 | (1.0) | 1.0 (-3.8, 2.6) |
| Bronchitis | | | |



C Confidential

*Analysis of Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence ≥4 Patients in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(Extension APaT)*

| Treatment | n | (%) | Difference in % vs Placebo/Metformin Estimate (95% CI)† |
|---|---|---|---|
| Bronchitis | | | |
| Placebo/Metformin | 3 | (3.9) | |
| Pooled MK-3102 | 9 | (2.3) | -1.7 (-8.8, 1.7) |
| Gastroenteritis | | | |
| Placebo/Metformin | 1 | (1.3) | |
| Pooled MK-3102 | 5 | (1.3) | -0.0 (-5.9, 2.0) |
| Influenza | | | |
| Placebo/Metformin | 4 | (5.3) | |
| Pooled MK-3102 | 14 | (3.6) | -1.7 (-9.3, 2.3) |
| Nasopharyngitis | | | |
| Placebo/Metformin | 4 | (5.3) | |
| Pooled MK-3102 | 45 | (11.5) | 6.2 (-1.7, 11.2) |
| Periodontitis | | | |
| Placebo/Metformin | 1 | (1.3) | |
| Pooled MK-3102 | 4 | (1.0) | -0.3 (-6.1, 1.7) |
| Pharyngitis | | | |
| Placebo/Metformin | 3 | (3.9) | |
| Pooled MK-3102 | 7 | (1.8) | -2.2 (-9.3, 1.0) |
| Sinusitis | | | |
| Placebo/Metformin | 0 | (0.0) | |
| Pooled MK-3102 | 6 | (1.5) | 1.5 (-3.3, 3.3) |
| Upper respiratory tract infection | | | |
| Placebo/Metformin | 3 | (3.9) | |
| Pooled MK-3102 | 9 | (2.3) | -1.7 (-8.8, 1.7) |
| Urinary tract infection | | | |


C Confidential

*Analysis of Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence ≥4 Patients in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(Extension APaT)*

| Treatment | n | (%) | Difference in % vs Placebo/Metformin Estimate (95% CI)† |
|---|---|---|---|
| Urinary tract infection | | | |
| Placebo/Metformin | 3 | (3.9) | |
| Pooled MK-3102 | 5 | (1.3) | -2.7 (-9.8, 0.4) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | | | |
| Placebo/Metformin | 7 | (9.2) | |
| Pooled MK-3102 | 30 | (7.7) | -1.6 (-10.5, 4.1) |
| Contusion | | | |
| Placebo/Metformin | 0 | (0.0) | |
| Pooled MK-3102 | 5 | (1.3) | 1.3 (-3.6, 3.0) |
| Ligament sprain | | | |
| Placebo/Metformin | 0 | (0.0) | |
| Pooled MK-3102 | 4 | (1.0) | 1.0 (-3.8, 2.6) |
| **Investigations** | | | |
| Placebo/Metformin | 12 | (15.8) | |
| Pooled MK-3102 | 67 | (17.1) | 1.3 (-9.1, 9.1) |
| Alanine aminotransferase increased | | | |
| Placebo/Metformin | 1 | (1.3) | |
| Pooled MK-3102 | 11 | (2.8) | 1.5 (-4.4, 4.0) |
| Albumin urine present | | | |
| Placebo/Metformin | 0 | (0.0) | |
| Pooled MK-3102 | 5 | (1.3) | 1.3 (-3.6, 3.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | | | |
| Placebo/Metformin | 1 | (1.3) | |
| Pooled MK-3102 | 5 | (1.3) | -0.0 (-5.9, 2.0) |
| Blood cholesterol increased | | | |



C Confidential

*Analysis of Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence ≥4 Patients in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(Extension APaT)*

| Treatment | n | (%) | Difference in % vs Placebo/Metformin<br>Estimate<br>(95% CI)[†] |
|---|---|---|---|
| Blood cholesterol increased | | | |
| Placebo/Metformin | 1 | (1.3) | |
| Pooled MK-3102 | 4 | (1.0) | -0.3 (-6.1, 1.7) |
| Blood creatine phosphokinase increased | | | |
| Placebo/Metformin | 2 | (2.6) | |
| Pooled MK-3102 | 14 | (3.6) | 0.9 (-5.7, 4.1) |
| Blood glucose increased | | | |
| Placebo/Metformin | 2 | (2.6) | |
| Pooled MK-3102 | 17 | (4.3) | 1.7 (-4.9, 5.0) |
| Blood pressure increased | | | |
| Placebo/Metformin | 0 | (0.0) | |
| Pooled MK-3102 | 4 | (1.0) | 1.0 (-3.8, 2.6) |
| Blood uric acid increased | | | |
| Placebo/Metformin | 1 | (1.3) | |
| Pooled MK-3102 | 4 | (1.0) | -0.3 (-6.1, 1.7) |
| Glomerular filtration rate decreased | | | |
| Placebo/Metformin | 1 | (1.3) | |
| Pooled MK-3102 | 4 | (1.0) | -0.3 (-6.1, 1.7) |
| Glycosylated haemoglobin increased | | | |
| Placebo/Metformin | 0 | (0.0) | |
| Pooled MK-3102 | 6 | (1.5) | 1.5 (-3.3, 3.3) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | | | |
| Placebo/Metformin | 5 | (6.6) | |
| Pooled MK-3102 | 47 | (12.0) | 5.4 (-2.9, 10.8) |
| Hyperglycaemia | | | |



Confidential

*Analysis of Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence ≥4 Patients in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(Extension APaT)*

| Treatment | n | (%) | Difference in % vs Placebo/Metformin Estimate (95% CI)[†] |
|---|---|---|---|
| Hyperglycaemia | | | |
| Placebo/Metformin | 3 | (3.9) | |
| Pooled MK-3102 | 23 | (5.9) | 1.9 (-5.3, 5.9) |
| Hypoglycaemia | | | |
| Placebo/Metformin | 0 | (0.0) | |
| Pooled MK-3102 | 15 | (3.8) | 3.8 (-1.0, 6.2) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | | | |
| Placebo/Metformin | 12 | (15.8) | |
| Pooled MK-3102 | 58 | (14.8) | -1.0 (-11.3, 6.7) |
| Arthralgia | | | |
| Placebo/Metformin | 1 | (1.3) | |
| Pooled MK-3102 | 12 | (3.1) | 1.7 (-4.1, 4.3) |
| Back pain | | | |
| Placebo/Metformin | 3 | (3.9) | |
| Pooled MK-3102 | 14 | (3.6) | -0.4 (-7.5, 3.2) |
| Musculoskeletal pain | | | |
| Placebo/Metformin | 0 | (0.0) | |
| Pooled MK-3102 | 6 | (1.5) | 1.5 (-3.3, 3.3) |
| Osteoarthritis | | | |
| Placebo/Metformin | 0 | (0.0) | |
| Pooled MK-3102 | 6 | (1.5) | 1.5 (-3.3, 3.3) |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)** | | | |
| Placebo/Metformin | 0 | (0.0) | |
| Pooled MK-3102 | 6 | (1.5) | 1.5 (-3.3, 3.3) |
| **Nervous system disorders** | | | |



Confidential

*Analysis of Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence ≥4 Patients in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(Extension APaT)*

| Treatment | n | (%) | Difference in % vs Placebo/Metformin Estimate (95% CI)[†] |
|---|---|---|---|
| **Nervous system disorders** | | | |
| Placebo/Metformin | 7 | (9.2) | |
| Pooled MK-3102 | 38 | (9.7) | 0.5 (-8.5, 6.3) |
| Dizziness | | | |
| Placebo/Metformin | 1 | (1.3) | |
| Pooled MK-3102 | 9 | (2.3) | 1.0 (-4.9, 3.4) |
| Headache | | | |
| Placebo/Metformin | 3 | (3.9) | |
| Pooled MK-3102 | 13 | (3.3) | -0.6 (-7.8, 2.9) |
| **Psychiatric disorders** | | | |
| Placebo/Metformin | 1 | (1.3) | |
| Pooled MK-3102 | 11 | (2.8) | 1.5 (-4.4, 4.0) |
| Insomnia | | | |
| Placebo/Metformin | 0 | (0.0) | |
| Pooled MK-3102 | 7 | (1.8) | 1.8 (-3.0, 3.6) |
| **Renal and urinary disorders** | | | |
| Placebo/Metformin | 2 | (2.6) | |
| Pooled MK-3102 | 9 | (2.3) | -0.3 (-6.9, 2.5) |
| **Reproductive system and breast disorders** | | | |
| Placebo/Metformin | 0 | (0.0) | |
| Pooled MK-3102 | 10 | (2.6) | 2.6 (-2.3, 4.6) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | | | |
| Placebo/Metformin | 2 | (2.6) | |
| Pooled MK-3102 | 28 | (7.1) | 4.5 (-2.2, 8.2) |
| Cough | | | |



Confidential

*Analysis of Patients With Specific Adverse Events*
*(Incidence ≥4 Patients in One or More Treatment Groups)*
*Excluding Data After Glycemic Rescue*
*(Extension APaT)*

| Treatment | n | (%) | Difference in % vs Placebo/Metformin<br>Estimate<br>(95% CI)[†] |
|---|---|---|---|
| Cough | | | |
| Placebo/Metformin | 0 | (0.0) | |
| Pooled MK-3102 | 7 | (1.8) | 1.8 (-3.0, 3.6) |
| Oropharyngeal pain | | | |
| Placebo/Metformin | 0 | (0.0) | |
| Pooled MK-3102 | 5 | (1.3) | 1.3 (-3.6, 3.0) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | | | |
| Placebo/Metformin | 4 | (5.3) | |
| Pooled MK-3102 | 19 | (4.8) | -0.4 (-8.1, 3.8) |
| Dermatitis | | | |
| Placebo/Metformin | 0 | (0.0) | |
| Pooled MK-3102 | 4 | (1.0) | 1.0 (-3.8, 2.6) |
| **Vascular disorders** | | | |
| Placebo/Metformin | 4 | (5.3) | |
| Pooled MK-3102 | 18 | (4.6) | -0.7 (-8.4, 3.5) |
| Hypertension | | | |
| Placebo/Metformin | 2 | (2.6) | |
| Pooled MK-3102 | 9 | (2.3) | -0.3 (-6.9, 2.5) |
| Venous insufficiency | | | |
| Placebo/Metformin | 1 | (1.3) | |
| Pooled MK-3102 | 4 | (1.0) | -0.3 (-6.1, 1.7) |

[†] Based on Miettinen & Nurminen method.

Every patient is counted a single time for each applicable row.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the treatment groups meets the incidence criterion in the report title.

Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.



C Confidential

付録 2.7.4: 10　　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率>0%）
（安全性解析対象集団）
（P020、長期投与時）



C Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Sitagliptin/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 166 | | 161 | | 80 | |
| with one or more specific adverse events | 116 | (69.9) | 76 | (47.2) | 45 | (56.3) |
| with no specific adverse events | 50 | (30.1) | 85 | (52.8) | 35 | (43.8) |
| **Blood and lymphatic system disorders** | **1** | **(0.6)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** |
| Lymphadenitis | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| **Cardiac disorders** | **2** | **(1.2)** | **3** | **(1.9)** | **0** | **(0.0)** |
| Angina unstable | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Atrial fibrillation | 1 | (0.6) | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) |
| Bundle branch block right | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Ventricular extrasystoles | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| **Ear and labyrinth disorders** | **4** | **(2.4)** | **3** | **(1.9)** | **1** | **(1.3)** |
| Deafness neurosensory | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Motion sickness | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Sudden hearing loss | 0 | (0.0) | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) |
| Tinnitus | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Vertigo | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| **Eye disorders** | **5** | **(3.0)** | **1** | **(0.6)** | **1** | **(1.3)** |
| Asthenopia | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Conjunctivitis allergic | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Diabetic retinopathy | 2 | (1.2) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Dry eye | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| Keratitis | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Posterior capsule opacification | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |



C Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Sitagliptin/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Gastrointestinal disorders** | **29** | **(17.5)** | **14** | **(8.7)** | **9** | **(11.3)** |
| Abdominal discomfort | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| Abdominal pain | 1 | (0.6) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Abdominal pain upper | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Anal fissure | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Aphthous stomatitis | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Barrett's oesophagus | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 2 | (2.5) |
| Cheilitis | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Constipation | 4 | (2.4) | 0 | (0.0) | 2 | (2.5) |
| Dental caries | 3 | (1.8) | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) |
| Diarrhoea | 5 | (3.0) | 4 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| Diverticulum intestinal | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| Enterocolitis | 3 | (1.8) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Flatulence | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Functional gastrointestinal disorder | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| Gastric polyps | 1 | (0.6) | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) |
| Gastric ulcer | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Gastritis | 3 | (1.8) | 1 | (0.6) | 3 | (3.8) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Haemorrhoids | 1 | (0.6) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Hiatus hernia | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 1 | (1.3) |
| Irritable bowel syndrome | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Large intestine polyp | 2 | (1.2) | 1 | (0.6) | 1 | (1.3) |
| Oesophageal polyp | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Periodontal disease | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Stomatitis | 2 | (1.2) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Vomiting | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |



C Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Sitagliptin/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **General disorders and administration site conditions** | **2** | **(1.2)** | **1** | **(0.6)** | **1** | **(1.3)** |
| Chest discomfort | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Chest pain | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Fatigue | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Local swelling | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| **Hepatobiliary disorders** | **1** | **(0.6)** | **2** | **(1.2)** | **1** | **(1.3)** |
| Bile duct stone | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Cholecystitis acute | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Cholelithiasis | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Hepatic function abnormal | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Hepatic steatosis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| **Immune system disorders** | **1** | **(0.6)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** |
| Seasonal allergy | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| **Infections and infestations** | **73** | **(44.0)** | **42** | **(26.1)** | **25** | **(31.3)** |
| Bronchitis | 5 | (3.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Cellulitis | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Chronic sinusitis | 0 | (0.0) | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) |
| Conjunctivitis | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Cystitis | 1 | (0.6) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Eczema infected | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Gastroenteritis | 7 | (4.2) | 4 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| Gastroenteritis viral | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Gingivitis | 1 | (0.6) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |



Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Sitagliptin/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Infections and infestations** | **73** | **(44.0)** | **42** | **(26.1)** | **25** | **(31.3)** |
| Helicobacter infection | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Herpes zoster | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 1 | (1.3) |
| Hordeolum | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Infected dermal cyst | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| Influenza | 4 | (2.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Nasopharyngitis | 45 | (27.1) | 23 | (14.3) | 17 | (21.3) |
| Onychomycosis | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Oral herpes | 1 | (0.6) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Otitis media acute | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Paronychia | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Periodontitis | 2 | (1.2) | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) |
| Pharyngitis | 7 | (4.2) | 4 | (2.5) | 3 | (3.8) |
| Pneumonia | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Pneumonia mycoplasmal | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| Proctitis herpes | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Rash pustular | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| Rhinitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Sialoadenitis | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Sinusitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| Tinea pedis | 4 | (2.4) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Tonsillitis | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| Upper respiratory tract infection | 3 | (1.8) | 2 | (1.2) | 2 | (2.5) |
| Urinary tract infection | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **14** | **(8.4)** | **5** | **(3.1)** | **3** | **(3.8)** |



Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Sitagliptin/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **14** | **(8.4)** | **5** | **(3.1)** | **3** | **(3.8)** |
| Animal bite | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Arthropod bite | 3 | (1.8) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Arthropod sting | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Contusion | 6 | (3.6) | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) |
| Excoriation | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Foot fracture | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Hand fracture | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Head injury | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Heat illness | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| Heat stroke | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| Laceration | 3 | (1.8) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Ligament injury | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| Ligament sprain | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Limb traumatic amputation | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Muscle injury | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Thermal burn | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| **Investigations** | **20** | **(12.0)** | **7** | **(4.3)** | **2** | **(2.5)** |
| Alanine aminotransferase increased | 7 | (4.2) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | 2 | (1.2) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 5 | (3.0) | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) |
| Blood glucose increased | 2 | (1.2) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Blood pressure increased | 1 | (0.6) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Blood triglycerides increased | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |



C Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Sitagliptin/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Investigations** | **20** | **(12.0)** | **7** | **(4.3)** | **2** | **(2.5)** |
| Blood uric acid increased | 3 | (1.8) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Blood urine present | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 2 | (1.2) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Glycosylated haemoglobin increased | 2 | (1.2) | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) |
| Liver function test abnormal | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Occult blood | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| White blood cell count increased | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **1** | **(0.6)** | **3** | **(1.9)** | **0** | **(0.0)** |
| Gout | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Hypercholesterolaemia | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Hyperglycaemia | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Hypoglycaemia | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **25** | **(15.1)** | **17** | **(10.6)** | **6** | **(7.5)** |
| Arthralgia | 3 | (1.8) | 4 | (2.5) | 1 | (1.3) |
| Arthritis | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Back pain | 6 | (3.6) | 2 | (1.2) | 1 | (1.3) |
| Groin pain | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Intervertebral disc disorder | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Intervertebral disc protrusion | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| Muscle spasms | 1 | (0.6) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Muscle tightness | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Musculoskeletal pain | 3 | (1.8) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |



C Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Sitagliptin/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **25** | **(15.1)** | **17** | **(10.6)** | **6** | **(7.5)** |
| Musculoskeletal stiffness | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Myalgia | 2 | (1.2) | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) |
| Osteoarthritis | 3 | (1.8) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Osteoporosis | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Pain in extremity | 2 | (1.2) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Periarthritis | 4 | (2.4) | 1 | (0.6) | 1 | (1.3) |
| Spinal osteoarthritis | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 1 | (1.3) |
| Spondylolisthesis | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Temporomandibular joint syndrome | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Tendonitis | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Tenosynovitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| Trigger finger | 1 | (0.6) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)** | **1** | **(0.6)** | **1** | **(0.6)** | **1** | **(1.3)** |
| Colon adenoma | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| Prostate cancer | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Thyroid adenoma | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| **Nervous system disorders** | **11** | **(6.6)** | **2** | **(1.2)** | **1** | **(1.3)** |
| Carpal tunnel syndrome | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Cervicobrachial syndrome | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Dizziness | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| Headache | 5 | (3.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Hypoaesthesia | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |



C Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Sitagliptin/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Nervous system disorders** | **11** | **(6.6)** | **2** | **(1.2)** | **1** | **(1.3)** |
| Post herpetic neuralgia | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Syncope | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| VIIth nerve paralysis | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| **Psychiatric disorders** | **1** | **(0.6)** | **0** | **(0.0)** | **0** | **(0.0)** |
| Insomnia | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| **Renal and urinary disorders** | **1** | **(0.6)** | **2** | **(1.2)** | **1** | **(1.3)** |
| Calculus urinary | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Nocturia | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| Pollakiuria | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Renal impairment | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| **Reproductive system and breast disorders** | **1** | **(0.6)** | **1** | **(0.6)** | **1** | **(1.3)** |
| Atrophic vulvovaginitis | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| Benign prostatic hyperplasia | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Pruritus genital | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **11** | **(6.6)** | **3** | **(1.9)** | **3** | **(3.8)** |
| Asthma | 2 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Cough | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| Epistaxis | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Oropharyngeal pain | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Rhinitis allergic | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| Upper respiratory tract inflammation | 6 | (3.6) | 3 | (1.9) | 1 | (1.3) |



Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Sitagliptin/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **12** | **(7.2)** | **12** | **(7.5)** | **8** | **(10.0)** |
| Acne | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Alopecia areata | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| Asteatosis | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Dermal cyst | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 1 | (1.3) |
| Dermatitis | 3 | (1.8) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Dermatitis allergic | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| Dermatitis contact | 2 | (1.2) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Drug eruption | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Dyshidrotic eczema | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Eczema | 3 | (1.8) | 2 | (1.2) | 1 | (1.3) |
| Eczema asteatotic | 1 | (0.6) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Miliaria | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Pruritus | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 1 | (1.3) |
| Pruritus generalised | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Rash | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 1 | (1.3) |
| Rash pruritic | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (1.3) |
| Urticaria | 0 | (0.0) | 1 | (0.6) | 1 | (1.3) |
| **Vascular disorders** | **8** | **(4.8)** | **1** | **(0.6)** | **0** | **(0.0)** |
| Aortic aneurysm | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Aortic thrombosis | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| Arteriosclerosis | 1 | (0.6) | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) |
| Hypertension | 6 | (3.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |



Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Sitagliptin/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| **Vascular disorders** | **8** | **(4.8)** | **1** | **(0.6)** | **0** | **(0.0)** |
| Vascular calcification | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.



Confidential

付録 2.7.4: 11　　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率>0%）
（レスキュー治療開始後のデータを除く）
（安全性解析対象集団）
（P015、長期投与時）



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events
# (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
# Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs)
# Excluding Data after Glycemic Rescue
# (ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 126 | | 62 | |
| with one or more specific adverse events | 96 | (76.2) | 35 | (56.5) |
| with no specific adverse events | 30 | (23.8) | 27 | (43.5) |
| **Cardiac disorders** | **3** | **(2.4)** | **0** | **(0.0)** |
| Acute myocardial infarction | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Atrial fibrillation | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Supraventricular extrasystoles | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| **Ear and labyrinth disorders** | **2** | **(1.6)** | **1** | **(1.6)** |
| Tinnitus | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Vertigo | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) |
| Vertigo positional | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| **Eye disorders** | **7** | **(5.6)** | **1** | **(1.6)** |
| Cataract | 4 | (3.2) | 0 | (0.0) |
| Diabetic retinopathy | 6 | (4.8) | 0 | (0.0) |
| Eyelid oedema | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) |
| Vitreous floaters | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| **Gastrointestinal disorders** | **28** | **(22.2)** | **6** | **(9.7)** |
| Abdominal discomfort | 1 | (0.8) | 1 | (1.6) |
| Abdominal pain upper | 2 | (1.6) | 1 | (1.6) |
| Aphthous stomatitis | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Constipation | 7 | (5.6) | 1 | (1.6) |
| Dental caries | 4 | (3.2) | 1 | (1.6) |
| Diarrhoea | 4 | (3.2) | 0 | (0.0) |
| Duodenal polyp | 2 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| Dyspepsia | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Gastric polyps | 2 | (1.6) | 1 | (1.6) |
| Gastritis | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) |
| Gastritis atrophic | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 1 | (0.8) | 1 | (1.6) |
| Haemorrhoids | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Large intestine polyp | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Loose tooth | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Mouth cyst | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Nausea | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Periodontal disease | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Stomatitis | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Vomiting | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| **Hepatobiliary disorders** | **4** | **(3.2)** | **0** | **(0.0)** |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events
# (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
# Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs)
# Excluding Data after Glycemic Rescue
# (ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| **Hepatobiliary disorders** | **4** | **(3.2)** | **0** | **(0.0)** |
| Alcoholic liver disease | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Cholelithiasis | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Hepatic steatosis | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Liver disorder | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| **Infections and infestations** | **62** | **(49.2)** | **19** | **(30.6)** |
| Acute sinusitis | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) |
| Acute tonsillitis | 2 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| Arthritis bacterial | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Bacterial infection | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Bronchiolitis | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Bronchitis | 10 | (7.9) | 2 | (3.2) |
| Conjunctivitis | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Cystitis | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Gastroenteritis | 2 | (1.6) | 1 | (1.6) |
| Gastroenteritis viral | 3 | (2.4) | 2 | (3.2) |
| Genital herpes | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) |
| Gingivitis | 2 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| Helicobacter gastritis | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) |
| Helicobacter infection | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Herpes zoster | 3 | (2.4) | 1 | (1.6) |
| Infected dermal cyst | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Influenza | 4 | (3.2) | 0 | (0.0) |
| Nasopharyngitis | 34 | (27.0) | 11 | (17.7) |
| Otitis externa | 1 | (0.8) | 1 | (1.6) |
| Otitis media chronic | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Periodontitis | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Pharyngitis | 4 | (3.2) | 2 | (3.2) |
| Pneumonia | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Pulpitis dental | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Rhinitis | 1 | (0.8) | 1 | (1.6) |
| Scrotal abscess | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) |
| Skin infection | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Tinea pedis | 2 | (1.6) | 2 | (3.2) |
| Upper respiratory tract infection | 1 | (0.8) | 1 | (1.6) |
| Urinary tract infection | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **13** | **(10.3)** | **1** | **(1.6)** |
| Animal bite | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Arthropod bite | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Chillblains | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs) Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **13** | **(10.3)** | **1** | **(1.6)** |
| Contusion | 4 | (3.2) | 0 | (0.0) |
| Face injury | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Injury corneal | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Laceration | 2 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| Ligament sprain | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) |
| Meniscus injury | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) |
| Radius fracture | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Thermal burn | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Wound | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| **Investigations** | **14** | **(11.1)** | **3** | **(4.8)** |
| Alanine aminotransferase increased | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) |
| Aspartate aminotransferase increased | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) |
| Blood glucose increased | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) |
| Blood pressure increased | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) |
| Blood uric acid increased | 2 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| Blood urine present | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 1 | (0.8) | 1 | (1.6) |
| Hepatic enzyme increased | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Occult blood positive | 2 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| Weight increased | 2 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| White blood cell count increased | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **14** | **(11.1)** | **6** | **(9.7)** |
| Decreased appetite | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Hyperglycaemia | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Hypertriglyceridaemia | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Hyperuricaemia | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Hypoglycaemia | 11 | (8.7) | 6 | (9.7) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **22** | **(17.5)** | **5** | **(8.1)** |
| Arthralgia | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Arthritis | 2 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| Back pain | 6 | (4.8) | 2 | (3.2) |
| Chondrocalcinosis | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Chondrocalcinosis pyrophosphate | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) |
| Muscle spasms | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) |
| Musculoskeletal pain | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Musculoskeletal stiffness | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) |


C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events
# (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
# Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs)
# Excluding Data after Glycemic Rescue
# (ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **22** | **(17.5)** | **5** | **(8.1)** |
| Neck pain | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) |
| Osteoarthritis | 2 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| Osteoporosis | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Pain in extremity | 2 | (1.6) | 1 | (1.6) |
| Periarthritis | 2 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| Spinal osteoarthritis | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) |
| Tenosynovitis | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)** | **3** | **(2.4)** | **2** | **(3.2)** |
| Gastric cancer | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) |
| Haemangioma of liver | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) |
| Lung neoplasm malignant | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Neoplasm skin | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Oral neoplasm benign | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| **Nervous system disorders** | **10** | **(7.9)** | **4** | **(6.5)** |
| Cerebral infarction | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Diabetic neuropathy | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Dizziness | 4 | (3.2) | 0 | (0.0) |
| Headache | 2 | (1.6) | 2 | (3.2) |
| Hemiparesis | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Hypoaesthesia | 1 | (0.8) | 1 | (1.6) |
| Intercostal neuralgia | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Paraesthesia | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) |
| Sciatica | 1 | (0.8) | 1 | (1.6) |
| **Psychiatric disorders** | **1** | **(0.8)** | **0** | **(0.0)** |
| Insomnia | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| **Reproductive system and breast disorders** | **2** | **(1.6)** | **1** | **(1.6)** |
| Benign prostatic hyperplasia | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Gynaecomastia | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) |
| Ovarian cyst | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **12** | **(9.5)** | **4** | **(6.5)** |
| Chronic obstructive pulmonary disease | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Cough | 3 | (2.4) | 0 | (0.0) |
| Dyspnoea exertional | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events
# (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
# Having Basal Medication: Sulfonylureas (SUs)
# Excluding Data after Glycemic Rescue
# (ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **12** | **(9.5)** | **4** | **(6.5)** |
| Epistaxis | 1 | (0.8) | 1 | (1.6) |
| Oropharyngeal pain | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Rhinitis allergic | 2 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| Sleep apnoea syndrome | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Upper respiratory tract inflammation | 5 | (4.0) | 3 | (4.8) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **16** | **(12.7)** | **4** | **(6.5)** |
| Dermatitis | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Dermatitis allergic | 2 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| Eczema | 3 | (2.4) | 2 | (3.2) |
| Erythema multiforme | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Melanosis | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Nail bed bleeding | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Nail discolouration | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Pruritus | 1 | (0.8) | 1 | (1.6) |
| Pruritus generalised | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Rash | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Skin ulcer | 1 | (0.8) | 0 | (0.0) |
| Urticaria | 2 | (1.6) | 0 | (0.0) |
| Xeroderma | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) |
| **Vascular disorders** | **4** | **(3.2)** | **1** | **(1.6)** |
| Essential hypertension | 0 | (0.0) | 1 | (1.6) |
| Hypertension | 4 | (3.2) | 0 | (0.0) |

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.


C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) Having Basal Medication: Glinides Excluding Data after Glycemic Rescue (ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 65 | | 32 | |
| with one or more specific adverse events | 49 | (75.4) | 19 | (59.4) |
| with no specific adverse events | 16 | (24.6) | 13 | (40.6) |
| **Cardiac disorders** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(3.1)** |
| Tachycardia paroxysmal | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) |
| **Eye disorders** | **3** | **(4.6)** | **0** | **(0.0)** |
| Chalazion | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Diabetic retinopathy | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Keratitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Gastrointestinal disorders** | **14** | **(21.5)** | **2** | **(6.3)** |
| Abdominal discomfort | 1 | (1.5) | 1 | (3.1) |
| Abdominal pain | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Constipation | 5 | (7.7) | 1 | (3.1) |
| Dental caries | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Diarrhoea | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Gastric polyps | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Gastritis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Haemorrhoids | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Hiatus hernia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Large intestine polyp | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Nausea | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Vomiting | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **General disorders and administration site conditions** | **3** | **(4.6)** | **0** | **(0.0)** |
| Chest pain | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| Non-cardiac chest pain | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Oedema peripheral | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Hepatobiliary disorders** | **3** | **(4.6)** | **0** | **(0.0)** |
| Cholelithiasis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Hepatic steatosis | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| **Infections and infestations** | **29** | **(44.6)** | **11** | **(34.4)** |
| Bronchiolitis | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) |
| Bronchitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Cellulitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Conjunctivitis | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) |
| Gastroenteritis | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events
# (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
# Having Basal Medication: Glinides
# Excluding Data after Glycemic Rescue
# (ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| **Infections and infestations** | **29** | **(44.6)** | **11** | **(34.4)** |
| Gingivitis | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) |
| Herpes zoster | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) |
| Nasopharyngitis | 23 | (35.4) | 7 | (21.9) |
| Oral herpes | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) |
| Periodontitis | 2 | (3.1) | 1 | (3.1) |
| Pharyngitis | 2 | (3.1) | 1 | (3.1) |
| Tinea pedis | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| Upper respiratory tract infection | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **1** | **(1.5)** | **1** | **(3.1)** |
| Fracture displacement | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) |
| Heat stroke | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Investigations** | **4** | **(6.2)** | **1** | **(3.1)** |
| Alanine aminotransferase increased | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Blood pressure increased | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Blood uric acid increased | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| High density lipoprotein decreased | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **5** | **(7.7)** | **0** | **(0.0)** |
| Dyslipidaemia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Hyperkalaemia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Hyperuricaemia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Hypoglycaemia | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **11** | **(16.9)** | **3** | **(9.4)** |
| Arthralgia | 5 | (7.7) | 0 | (0.0) |
| Back pain | 4 | (6.2) | 3 | (9.4) |
| Muscle spasms | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Musculoskeletal pain | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Myalgia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Nodal osteoarthritis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Osteoarthritis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Pain in extremity | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)** | **4** | **(6.2)** | **0** | **(0.0)** |
| Colon cancer | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events
# (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
# Having Basal Medication: Glinides
# Excluding Data after Glycemic Rescue
# (ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)** | **4** | **(6.2)** | **0** | **(0.0)** |
| Haemangioma of liver | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Hypopharyngeal cancer | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Transitional cell carcinoma | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Uterine leiomyoma | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Nervous system disorders** | **2** | **(3.1)** | **0** | **(0.0)** |
| Diabetic neuropathy | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| IVth nerve paralysis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Psychiatric disorders** | **2** | **(3.1)** | **0** | **(0.0)** |
| Insomnia | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| **Renal and urinary disorders** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(3.1)** |
| Renal cyst | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) |
| **Reproductive system and breast disorders** | **1** | **(1.5)** | **1** | **(3.1)** |
| Menstruation irregular | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) |
| Prostatitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **4** | **(6.2)** | **2** | **(6.3)** |
| Cough | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Emphysema | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Respiratory tract inflammation | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) |
| Upper respiratory tract inflammation | 2 | (3.1) | 1 | (3.1) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **6** | **(9.2)** | **1** | **(3.1)** |
| Dermatitis allergic | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Dry skin | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Eczema | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Hyperkeratosis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Psoriasis | 0 | (0.0) | 1 | (3.1) |
| Rash | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Urticaria | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Vascular disorders** | **1** | **(1.5)** | **0** | **(0.0)** |
| Hypertension | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.


C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events
# (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
# Having Basal Medication: Biguanides (BGs)
# Excluding Data after Glycemic Rescue
# (ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 66 | | 33 | |
| with one or more specific adverse events | 53 | (80.3) | 22 | (66.7) |
| with no specific adverse events | 13 | (19.7) | 11 | (33.3) |
| **Cardiac disorders** | **1** | **(1.5)** | **0** | **(0.0)** |
| Sinus tachycardia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Ear and labyrinth disorders** | **3** | **(4.5)** | **0** | **(0.0)** |
| Ear discomfort | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Meniere's disease | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Vertigo | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Eye disorders** | **8** | **(12.1)** | **2** | **(6.1)** |
| Conjunctivitis allergic | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) |
| Diabetic retinopathy | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) |
| Dry eye | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Keratitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Retinal haemorrhage | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) |
| Vitreous floaters | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) |
| **Gastrointestinal disorders** | **10** | **(15.2)** | **3** | **(9.1)** |
| Abdominal discomfort | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Abdominal distension | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Abdominal pain upper | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Colitis | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) |
| Colitis ischaemic | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Constipation | 1 | (1.5) | 1 | (3.0) |
| Diarrhoea | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Gastric polyps | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Gastritis | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) |
| Gastritis atrophic | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 1 | (1.5) | 1 | (3.0) |
| Haemorrhoids | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Hiatus hernia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Nausea | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Stomatitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Toothache | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **General disorders and administration site conditions** | **1** | **(1.5)** | **0** | **(0.0)** |
| Oedema peripheral | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Hepatobiliary disorders** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(3.0)** |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events
# (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
# Having Basal Medication: Biguanides (BGs)
# Excluding Data after Glycemic Rescue
# (ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| **Hepatobiliary disorders** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(3.0)** |
| Hepatic steatosis | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) |
| **Immune system disorders** | **1** | **(1.5)** | **0** | **(0.0)** |
| Seasonal allergy | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Infections and infestations** | **35** | **(53.0)** | **14** | **(42.4)** |
| Abdominal infection | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Acute tonsillitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Bronchitis | 0 | (0.0) | 2 | (6.1) |
| Conjunctivitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Cystitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Gastroenteritis | 4 | (6.1) | 0 | (0.0) |
| Gingivitis | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) |
| Helicobacter infection | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| Hordeolum | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Nasopharyngitis | 24 | (36.4) | 10 | (30.3) |
| Onychomycosis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Paronychia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Pharyngitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Pneumonia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Pulpitis dental | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Purulence | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Tinea pedis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Upper respiratory tract infection | 0 | (0.0) | 2 | (6.1) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **4** | **(6.1)** | **5** | **(15.2)** |
| Arthropod sting | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Contusion | 1 | (1.5) | 1 | (3.0) |
| Excoriation | 1 | (1.5) | 1 | (3.0) |
| Foot fracture | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| Heat stroke | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) |
| Meniscus injury | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) |
| Radius fracture | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) |
| **Investigations** | **9** | **(13.6)** | **1** | **(3.0)** |
| Alanine aminotransferase increased | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) |
| Blood pressure increased | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Blood urine present | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events
# (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
# Having Basal Medication: Biguanides (BGs)
# Excluding Data after Glycemic Rescue
# (ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| **Investigations** | **9** | **(13.6)** | **1** | **(3.0)** |
| Eosinophil count increased | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) |
| Occult blood positive | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **3** | **(4.5)** | **0** | **(0.0)** |
| Hypoglycaemia | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **11** | **(16.7)** | **4** | **(12.1)** |
| Arthralgia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Back pain | 4 | (6.1) | 2 | (6.1) |
| Musculoskeletal chest pain | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) |
| Musculoskeletal stiffness | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Neck pain | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Osteoporosis | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) |
| Pain in extremity | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Periarthritis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Synovial cyst | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| Tenosynovitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)** | **1** | **(1.5)** | **0** | **(0.0)** |
| Tongue neoplasm malignant stage unspecified | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Nervous system disorders** | **4** | **(6.1)** | **0** | **(0.0)** |
| Headache | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| Neuralgia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Sciatica | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Renal and urinary disorders** | **4** | **(6.1)** | **1** | **(3.0)** |
| Hypertonic bladder | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Micturition disorder | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Nephrolithiasis | 0 | (0.0) | 1 | (3.0) |
| Pollakiuria | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Renal cyst | 1 | (1.5) | 1 | (3.0) |
| **Reproductive system and breast disorders** | **1** | **(1.5)** | **0** | **(0.0)** |
| Dysmenorrhoea | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events
# (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
# Having Basal Medication: Biguanides (BGs)
# Excluding Data after Glycemic Rescue
# (ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **5** | **(7.6)** | **2** | **(6.1)** |
| Cough | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| Respiratory tract inflammation | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Rhinitis allergic | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Upper respiratory tract inflammation | 1 | (1.5) | 2 | (6.1) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **5** | **(7.6)** | **1** | **(3.0)** |
| Dermatitis contact | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Dry skin | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Eczema | 3 | (4.5) | 1 | (3.0) |
| **Vascular disorders** | **3** | **(4.5)** | **0** | **(0.0)** |
| Hypertension | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| Peripheral vascular disorder | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events
# (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
# Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs)
# Excluding Data after Glycemic Rescue
# (ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 65 | | 34 | |
| with one or more specific adverse events | 55 | (84.6) | 20 | (58.8) |
| with no specific adverse events | 10 | (15.4) | 14 | (41.2) |
| **Blood and lymphatic system disorders** | **1** | **(1.5)** | **0** | **(0.0)** |
| Iron deficiency anaemia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Cardiac disorders** | **1** | **(1.5)** | **0** | **(0.0)** |
| Arteriosclerosis coronary artery | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Ear and labyrinth disorders** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(2.9)** |
| Ear haemorrhage | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) |
| **Eye disorders** | **4** | **(6.2)** | **1** | **(2.9)** |
| Cataract | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) |
| Chalazion | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Diabetic retinopathy | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Keratitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Macular hole | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Gastrointestinal disorders** | **9** | **(13.8)** | **4** | **(11.8)** |
| Abdominal discomfort | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Abdominal distension | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Constipation | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Dental caries | 2 | (3.1) | 2 | (5.9) |
| Diarrhoea | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Dyspepsia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 1 | (1.5) | 1 | (2.9) |
| Toothache | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Vomiting | 1 | (1.5) | 1 | (2.9) |
| **General disorders and administration site conditions** | **4** | **(6.2)** | **2** | **(5.9)** |
| Chest pain | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Local swelling | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) |
| Oedema peripheral | 1 | (1.5) | 1 | (2.9) |
| Pyrexia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Xerosis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Infections and infestations** | **30** | **(46.2)** | **10** | **(29.4)** |
| Adenoiditis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Appendicitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Bronchitis | 2 | (3.1) | 3 | (8.8) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events
# (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
# Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs)
# Excluding Data after Glycemic Rescue
# (ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| **Infections and infestations** | **30** | **(46.2)** | **10** | **(29.4)** |
| Cystitis | 1 | (1.5) | 1 | (2.9) |
| Gastroenteritis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Helicobacter infection | 2 | (3.1) | 1 | (2.9) |
| Herpes zoster | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Infected dermal cyst | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Influenza | 4 | (6.2) | 0 | (0.0) |
| Nasopharyngitis | 19 | (29.2) | 5 | (14.7) |
| Oesophageal candidiasis | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) |
| Otitis externa | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Periodontitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Pharyngitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Sinusitis | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) |
| Tinea pedis | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| Upper respiratory tract infection | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **7** | **(10.8)** | **2** | **(5.9)** |
| Burns first degree | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Conjunctival abrasion | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Hand fracture | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) |
| Heat illness | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Joint injury | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Ligament sprain | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Muscle strain | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Nail injury | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) |
| Post-traumatic neck syndrome | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) |
| Wound | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Investigations** | **5** | **(7.7)** | **3** | **(8.8)** |
| Blood bilirubin increased | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 3 | (4.6) | 1 | (2.9) |
| Blood creatinine increased | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) |
| Blood uric acid increased | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **6** | **(9.2)** | **0** | **(0.0)** |
| Decreased appetite | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Hyperglycaemia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Hyperlipidaemia | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| Hypoglycaemia | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events
# (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
# Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs)
# Excluding Data after Glycemic Rescue
# (ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **13** | **(20.0)** | **1** | **(2.9)** |
| Arthralgia | 3 | (4.6) | 0 | (0.0) |
| Back pain | 5 | (7.7) | 0 | (0.0) |
| Intervertebral disc disorder | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| Intervertebral disc protrusion | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Muscle tightness | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Musculoskeletal pain | 1 | (1.5) | 1 | (2.9) |
| Myalgia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Trigger finger | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)** | **1** | **(1.5)** | **1** | **(2.9)** |
| Breast cancer | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Colon cancer | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) |
| **Nervous system disorders** | **6** | **(9.2)** | **1** | **(2.9)** |
| Diabetic neuropathy | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Headache | 4 | (6.2) | 1 | (2.9) |
| Presyncope | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Psychiatric disorders** | **2** | **(3.1)** | **0** | **(0.0)** |
| Insomnia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Listless | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Renal and urinary disorders** | **2** | **(3.1)** | **0** | **(0.0)** |
| Nephrolithiasis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Renal cyst | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **3** | **(4.6)** | **3** | **(8.8)** |
| Asthma | 1 | (1.5) | 1 | (2.9) |
| Hyperventilation | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) |
| Nasal septum deviation | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) |
| Rhinitis hypertrophic | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) |
| Upper respiratory tract inflammation | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **10** | **(15.4)** | **5** | **(14.7)** |
| Dermatitis contact | 3 | (4.6) | 0 | (0.0) |
| Dry skin | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Eczema | 3 | (4.6) | 1 | (2.9) |
| Hyperkeratosis | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) |
| Pruritus | 2 | (3.1) | 0 | (0.0) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events
# (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
# Having Basal Medication: Thiazolidinediones (TZDs)
# Excluding Data after Glycemic Rescue
# (ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **10** | **(15.4)** | **5** | **(14.7)** |
| Purpura | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Rash | 0 | (0.0) | 3 | (8.8) |
| Urticaria | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Vascular disorders** | **1** | **(1.5)** | **0** | **(0.0)** |
| Arteriosclerosis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events
# (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
# Having Basal Medication: α-glucosidase inhibitors (α-GIs)
# Excluding Data after Glycemic Rescue
# (ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| Subjects in population | 67 | | 30 | |
| with one or more specific adverse events | 46 | (68.7) | 16 | (53.3) |
| with no specific adverse events | 21 | (31.3) | 14 | (46.7) |
| **Cardiac disorders** | **2** | **(3.0)** | **0** | **(0.0)** |
| Atrioventricular block first degree | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Left ventricular hypertrophy | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Eye disorders** | **2** | **(3.0)** | **1** | **(3.3)** |
| Cataract | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Chalazion | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Diabetic retinopathy | 1 | (1.5) | 1 | (3.3) |
| Retinal haemorrhage | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Gastrointestinal disorders** | **13** | **(19.4)** | **4** | **(13.3)** |
| Abdominal distension | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Abdominal pain | 0 | (0.0) | 1 | (3.3) |
| Abdominal pain upper | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Cheilitis | 0 | (0.0) | 1 | (3.3) |
| Constipation | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| Dental caries | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Diarrhoea | 2 | (3.0) | 1 | (3.3) |
| Dyspepsia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Gastric ulcer | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Gastritis | 2 | (3.0) | 1 | (3.3) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Haemorrhoids | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Large intestine polyp | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| Nausea | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Periodontal disease | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **General disorders and administration site conditions** | **1** | **(1.5)** | **0** | **(0.0)** |
| Fatigue | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Pyrexia | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Hepatobiliary disorders** | **1** | **(1.5)** | **0** | **(0.0)** |
| Gallbladder polyp | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Infections and infestations** | **26** | **(38.8)** | **4** | **(13.3)** |
| Bronchitis | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) |
| Conjunctivitis | 1 | (1.5) | 1 | (3.3) |
| Eczema impetiginous | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events
# (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
# Having Basal Medication: α-glucosidase inhibitors (α-GIs)
# Excluding Data after Glycemic Rescue
# (ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| **Infections and infestations** | **26** | **(38.8)** | **4** | **(13.3)** |
| Empyema | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Gastroenteritis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Herpes zoster | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Influenza | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Nasopharyngitis | 19 | (28.4) | 3 | (10.0) |
| Periodontitis | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| Pharyngitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Tinea pedis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Upper respiratory tract infection | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Urinary tract infection | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **7** | **(10.4)** | **0** | **(0.0)** |
| Bone contusion | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Contusion | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Joint injury | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Ligament sprain | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| Limb injury | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| Snake bite | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Investigations** | **6** | **(9.0)** | **1** | **(3.3)** |
| Alanine aminotransferase increased | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| Aspartate aminotransferase increased | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Blood triglycerides increased | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Blood uric acid increased | 2 | (3.0) | 1 | (3.3) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **12** | **(17.9)** | **4** | **(13.3)** |
| Arthralgia | 1 | (1.5) | 1 | (3.3) |
| Back pain | 4 | (6.0) | 3 | (10.0) |
| Joint swelling | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Musculoskeletal pain | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Musculoskeletal stiffness | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Neck pain | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Osteoarthritis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Plantar fasciitis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Spinal osteoarthritis | 2 | (3.0) | 0 | (0.0) |
| Spondylolysis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |



C Confidential

# Subjects With Specific Adverse Events
# (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
# Having Basal Medication: α-glucosidase inhibitors (α-GIs)
# Excluding Data after Glycemic Rescue
# (ASaT) (Extension)

| | MK-3102/MK-3102 | | Placebo/MK-3102 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)** | **1** | **(1.5)** | **0** | **(0.0)** |
| Pyogenic granuloma | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Nervous system disorders** | **4** | **(6.0)** | **0** | **(0.0)** |
| Carotid artery stenosis | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Headache | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) |
| **Renal and urinary disorders** | **1** | **(1.5)** | **1** | **(3.3)** |
| Haematuria | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Nephrolithiasis | 0 | (0.0) | 1 | (3.3) |
| **Reproductive system and breast disorders** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(3.3)** |
| Adenomyosis | 0 | (0.0) | 1 | (3.3) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | **5** | **(7.5)** | **2** | **(6.7)** |
| Cough | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Rhinitis allergic | 1 | (1.5) | 1 | (3.3) |
| Upper respiratory tract inflammation | 3 | (4.5) | 1 | (3.3) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | **9** | **(13.4)** | **3** | **(10.0)** |
| Dermatitis | 0 | (0.0) | 1 | (3.3) |
| Dermatitis contact | 3 | (4.5) | 1 | (3.3) |
| Eczema | 3 | (4.5) | 1 | (3.3) |
| Haemorrhage subcutaneous | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Skin fissures | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| Urticaria | 3 | (4.5) | 0 | (0.0) |
| Xeroderma | 1 | (1.5) | 0 | (0.0) |
| **Vascular disorders** | **0** | **(0.0)** | **1** | **(3.3)** |
| Hypertension | 0 | (0.0) | 1 | (3.3) |

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.



C Confidential

付録 2.7.4: 12　　有害事象の発現率
（いずれかの投与群で発現率>0%）
（長期投与時の日本人併合解析対象集団、P006-00、P006-13、P015、P020）
（レスキュー治療開始後のデータを除く）



Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Pooled Japanese Subjects (P006, P015, P020) [Double-Blind and Extension Periods]
(Excluding Data after Glycemic Rescue)
(ASaT)

| | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|
| | n | (%) |
| Subjects in population | 1,084 | |
| with one or more specific adverse events | 725 | (66.9) |
| with no specific adverse events | 359 | (33.1) |
| **Blood and lymphatic system disorders** | **2** | **(0.2)** |
| Iron deficiency anaemia | 1 | (0.1) |
| Lymphadenitis | 1 | (0.1) |
| **Cardiac disorders** | **16** | **(1.5)** |
| Acute myocardial infarction | 1 | (0.1) |
| Angina unstable | 1 | (0.1) |
| Arrhythmia | 1 | (0.1) |
| Arteriosclerosis coronary artery | 1 | (0.1) |
| Atrial fibrillation | 5 | (0.5) |
| Atrioventricular block first degree | 1 | (0.1) |
| Bundle branch block right | 1 | (0.1) |
| Cardiac failure acute | 1 | (0.1) |
| Left ventricular hypertrophy | 1 | (0.1) |
| Sinus tachycardia | 1 | (0.1) |
| Supraventricular extrasystoles | 1 | (0.1) |
| Tachycardia paroxysmal | 1 | (0.1) |
| Ventricular extrasystoles | 1 | (0.1) |
| **Ear and labyrinth disorders** | **18** | **(1.7)** |
| Deafness neurosensory | 1 | (0.1) |



Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Pooled Japanese Subjects (P006, P015, P020) [Double-Blind and Extension Periods]
(Excluding Data after Glycemic Rescue)
(ASaT)

| | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|
| | n | (%) |
| **Ear and labyrinth disorders** | **18** | **(1.7)** |
| Ear discomfort | 1 | (0.1) |
| Ear haemorrhage | 1 | (0.1) |
| Meniere's disease | 1 | (0.1) |
| Motion sickness | 1 | (0.1) |
| Sudden hearing loss | 2 | (0.2) |
| Tinnitus | 3 | (0.3) |
| Vertigo | 6 | (0.6) |
| Vertigo positional | 2 | (0.2) |
| **Endocrine disorders** | **1** | **(0.1)** |
| Thyroiditis subacute | 1 | (0.1) |
| **Eye disorders** | **41** | **(3.8)** |
| Asthenopia | 1 | (0.1) |
| Cataract | 8 | (0.7) |
| Chalazion | 3 | (0.3) |
| Conjunctivitis allergic | 3 | (0.3) |
| Diabetic retinopathy | 17 | (1.6) |
| Dry eye | 2 | (0.2) |
| Eyelid oedema | 1 | (0.1) |
| Keratitis | 4 | (0.4) |
| Lacrimation increased | 1 | (0.1) |
| Macular hole | 1 | (0.1) |
| Posterior capsule opacification | 1 | (0.1) |



C Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Pooled Japanese Subjects (P006, P015, P020) [Double-Blind and Extension Periods]
(Excluding Data after Glycemic Rescue)
(ASaT)

| | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|
| | n | (%) |
| **Eye disorders** | **41** | **(3.8)** |
| Retinal artery occlusion | 1 | (0.1) |
| Retinal haemorrhage | 4 | (0.4) |
| Vitreous floaters | 2 | (0.2) |
| **Gastrointestinal disorders** | **169** | **(15.6)** |
| Abdominal discomfort | 8 | (0.7) |
| Abdominal distension | 3 | (0.3) |
| Abdominal pain | 5 | (0.5) |
| Abdominal pain upper | 10 | (0.9) |
| Anal fissure | 1 | (0.1) |
| Aphthous stomatitis | 3 | (0.3) |
| Barrett's oesophagus | 3 | (0.3) |
| Cheilitis | 2 | (0.2) |
| Colitis | 2 | (0.2) |
| Colitis ischaemic | 1 | (0.1) |
| Constipation | 28 | (2.6) |
| Dental caries | 18 | (1.7) |
| Diarrhoea | 25 | (2.3) |
| Diverticulum intestinal | 1 | (0.1) |
| Duodenal polyp | 2 | (0.2) |
| Duodenal ulcer | 1 | (0.1) |
| Dyspepsia | 4 | (0.4) |
| Enterocolitis | 4 | (0.4) |
| Flatulence | 1 | (0.1) |



C Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Pooled Japanese Subjects (P006, P015, P020) [Double-Blind and Extension Periods]
(Excluding Data after Glycemic Rescue)
(ASaT)

| | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|
| | n | (%) |
| **Gastrointestinal disorders** | **169** | **(15.6)** |
| Functional gastrointestinal disorder | 1 | (0.1) |
| Gastric polyps | 9 | (0.8) |
| Gastric ulcer | 3 | (0.3) |
| Gastritis | 20 | (1.8) |
| Gastritis atrophic | 4 | (0.4) |
| Gastritis erosive | 1 | (0.1) |
| Gastrooesophageal heterotopia | 1 | (0.1) |
| Gastrooesophageal reflux disease | 12 | (1.1) |
| Haemorrhoids | 6 | (0.6) |
| Hiatus hernia | 4 | (0.4) |
| Irritable bowel syndrome | 1 | (0.1) |
| Large intestine polyp | 9 | (0.8) |
| Loose tooth | 1 | (0.1) |
| Mouth cyst | 1 | (0.1) |
| Nausea | 4 | (0.4) |
| Oesophageal polyp | 1 | (0.1) |
| Periodontal disease | 5 | (0.5) |
| Stomatitis | 7 | (0.6) |
| Toothache | 3 | (0.3) |
| Vomiting | 6 | (0.6) |
| **General disorders and administration site conditions** | **18** | **(1.7)** |
| Chest discomfort | 1 | (0.1) |
| Chest pain | 4 | (0.4) |



C Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Pooled Japanese Subjects (P006, P015, P020) [Double-Blind and Extension Periods]
(Excluding Data after Glycemic Rescue)
(ASaT)

| | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|
| | n | (%) |
| **General disorders and administration site conditions** | **18** | **(1.7)** |
| Fatigue | 2 | (0.2) |
| Gait disturbance | 1 | (0.1) |
| Local swelling | 2 | (0.2) |
| Malaise | 1 | (0.1) |
| Non-cardiac chest pain | 1 | (0.1) |
| Oedema peripheral | 4 | (0.4) |
| Pyrexia | 3 | (0.3) |
| Xerosis | 1 | (0.1) |
| **Hepatobiliary disorders** | **16** | **(1.5)** |
| Alcoholic liver disease | 1 | (0.1) |
| Bile duct stone | 1 | (0.1) |
| Cholecystitis acute | 1 | (0.1) |
| Cholelithiasis | 3 | (0.3) |
| Gallbladder polyp | 2 | (0.2) |
| Hepatic function abnormal | 2 | (0.2) |
| Hepatic steatosis | 6 | (0.6) |
| Liver disorder | 1 | (0.1) |
| **Immune system disorders** | **4** | **(0.4)** |
| Seasonal allergy | 4 | (0.4) |
| **Infections and infestations** | **425** | **(39.2)** |
| Abdominal infection | 1 | (0.1) |



C Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Pooled Japanese Subjects (P006, P015, P020) [Double-Blind and Extension Periods]
(Excluding Data after Glycemic Rescue)
(ASaT)

| | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|
| | n | (%) |
| **Infections and infestations** | **425** | **(39.2)** |
| Acute sinusitis | 1 | (0.1) |
| Acute tonsillitis | 3 | (0.3) |
| Adenoiditis | 2 | (0.2) |
| Adenoviral conjunctivitis | 1 | (0.1) |
| Appendicitis | 1 | (0.1) |
| Arthritis bacterial | 1 | (0.1) |
| Bacterial infection | 1 | (0.1) |
| Bronchiolitis | 2 | (0.2) |
| Bronchitis | 31 | (2.9) |
| Cellulitis | 2 | (0.2) |
| Chronic sinusitis | 2 | (0.2) |
| Conjunctivitis | 7 | (0.6) |
| Cystitis | 6 | (0.6) |
| Eczema impetiginous | 2 | (0.2) |
| Eczema infected | 1 | (0.1) |
| Empyema | 1 | (0.1) |
| Enterocolitis infectious | 2 | (0.2) |
| Gastroenteritis | 23 | (2.1) |
| Gastroenteritis viral | 6 | (0.6) |
| Genital herpes | 1 | (0.1) |
| Gingivitis | 8 | (0.7) |
| Helicobacter gastritis | 1 | (0.1) |
| Helicobacter infection | 8 | (0.7) |
| Herpes zoster | 11 | (1.0) |



Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Pooled Japanese Subjects (P006, P015, P020) [Double-Blind and Extension Periods]
(Excluding Data after Glycemic Rescue)
(ASaT)

| | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|
| | n | (%) |
| **Infections and infestations** | **425** | **(39.2)** |
| Herpes zoster oticus | 1 | (0.1) |
| Hordeolum | 3 | (0.3) |
| Impetigo | 1 | (0.1) |
| Infected dermal cyst | 5 | (0.5) |
| Influenza | 14 | (1.3) |
| Nasal vestibulitis | 1 | (0.1) |
| Nasopharyngitis | 270 | (24.9) |
| Oesophageal candidiasis | 1 | (0.1) |
| Onychomycosis | 2 | (0.2) |
| Oral herpes | 3 | (0.3) |
| Otitis externa | 4 | (0.4) |
| Otitis media acute | 1 | (0.1) |
| Otitis media chronic | 1 | (0.1) |
| Paronychia | 2 | (0.2) |
| Parotitis | 1 | (0.1) |
| Periodontitis | 13 | (1.2) |
| Pharyngitis | 31 | (2.9) |
| Pneumonia | 3 | (0.3) |
| Pneumonia mycoplasmal | 1 | (0.1) |
| Proctitis herpes | 1 | (0.1) |
| Pulpitis dental | 3 | (0.3) |
| Purulence | 1 | (0.1) |
| Rash pustular | 1 | (0.1) |
| Rhinitis | 3 | (0.3) |



C Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Pooled Japanese Subjects (P006, P015, P020) [Double-Blind and Extension Periods]
(Excluding Data after Glycemic Rescue)
(ASaT)

| | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|
| | n | (%) |
| **Infections and infestations** | **425** | **(39.2)** |
| Scrotal abscess | 1 | (0.1) |
| Sialoadenitis | 1 | (0.1) |
| Sinusitis | 2 | (0.2) |
| Skin infection | 1 | (0.1) |
| Tinea pedis | 15 | (1.4) |
| Tonsillitis | 2 | (0.2) |
| Upper respiratory tract infection | 15 | (1.4) |
| Urinary tract infection | 3 | (0.3) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **72** | **(6.6)** |
| Animal bite | 2 | (0.2) |
| Arthropod bite | 5 | (0.5) |
| Arthropod sting | 3 | (0.3) |
| Bone contusion | 1 | (0.1) |
| Burns first degree | 1 | (0.1) |
| Chillblains | 1 | (0.1) |
| Conjunctival abrasion | 1 | (0.1) |
| Contusion | 18 | (1.7) |
| Excoriation | 3 | (0.3) |
| Face injury | 1 | (0.1) |
| Foot fracture | 3 | (0.3) |
| Fracture displacement | 1 | (0.1) |
| Hand fracture | 2 | (0.2) |
| Head injury | 2 | (0.2) |



C Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Pooled Japanese Subjects (P006, P015, P020) [Double-Blind and Extension Periods]
(Excluding Data after Glycemic Rescue)
(ASaT)

| | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|
| | n | (%) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | **72** | **(6.6)** |
| Heat illness | 2 | (0.2) |
| Heat stroke | 3 | (0.3) |
| Injury corneal | 1 | (0.1) |
| Joint injury | 2 | (0.2) |
| Laceration | 5 | (0.5) |
| Ligament injury | 1 | (0.1) |
| Ligament sprain | 7 | (0.6) |
| Limb injury | 2 | (0.2) |
| Limb traumatic amputation | 1 | (0.1) |
| Meniscus injury | 4 | (0.4) |
| Muscle injury | 1 | (0.1) |
| Muscle strain | 1 | (0.1) |
| Nail injury | 1 | (0.1) |
| Post-traumatic neck syndrome | 1 | (0.1) |
| Radius fracture | 2 | (0.2) |
| Snake bite | 1 | (0.1) |
| Spinal compression fracture | 1 | (0.1) |
| Thermal burn | 3 | (0.3) |
| Wound | 3 | (0.3) |
| **Investigations** | **91** | **(8.4)** |
| Alanine aminotransferase increased | 18 | (1.7) |
| Albumin urine present | 2 | (0.2) |
| Aspartate aminotransferase increased | 8 | (0.7) |



Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Pooled Japanese Subjects (P006, P015, P020) [Double-Blind and Extension Periods]
(Excluding Data after Glycemic Rescue)
(ASaT)

| | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|
| | n | (%) |
| **Investigations** | **91** | **(8.4)** |
| Blood alkaline phosphatase increased | 1 | (0.1) |
| Blood bilirubin increased | 1 | (0.1) |
| Blood cholesterol increased | 1 | (0.1) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 21 | (1.9) |
| Blood creatinine increased | 1 | (0.1) |
| Blood glucose increased | 8 | (0.7) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 2 | (0.2) |
| Blood pressure increased | 8 | (0.7) |
| Blood triglycerides increased | 3 | (0.3) |
| Blood uric acid increased | 12 | (1.1) |
| Blood urine present | 3 | (0.3) |
| Differential white blood cell count abnormal | 1 | (0.1) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 2 | (0.2) |
| Eosinophil count increased | 1 | (0.1) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 10 | (0.9) |
| Glycosylated haemoglobin increased | 4 | (0.4) |
| Hepatic enzyme increased | 1 | (0.1) |
| High density lipoprotein decreased | 1 | (0.1) |
| Liver function test abnormal | 1 | (0.1) |
| Occult blood | 1 | (0.1) |
| Occult blood positive | 3 | (0.3) |
| Urine albumin/creatinine ratio increased | 2 | (0.2) |
| Weight increased | 2 | (0.2) |
| White blood cell count increased | 2 | (0.2) |



C Confidential

Subjects With Specific Adverse Events (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Pooled Japanese Subjects (P006, P015, P020) [Double-Blind and Extension Periods]
(Excluding Data after Glycemic Rescue)
(ASaT)

| | MK-3102 25 mg | |
|---|---|---|
| | n | (%) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | **40** | **(3.7)** |
| Decreased appetite | 2 | (0.2) |
| Dyslipidaemia | 1 | (0.1) |
| Gout | 1 | (0.1) |
| Hypercholesterolaemia | 1 | (0.1) |
| Hyperglycaemia | 3 | (0.3) |
| Hyperkalaemia | 1 | (0.1) |
| Hyperlipidaemia | 2 | (0.2) |
| Hypertriglyceridaemia | 1 | (0.1) |
| Hyperuricaemia | 2 | (0.2) |
| Hypoglycaemia | 27 | (2.5) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | **155** | **(14.3)** |
| Arthralgia | 22 | (2.0) |
| Arthritis | 3 | (0.3) |
| Back pain | 44 | (4.1) |
| Chondrocalcinosis | 1 | (0.1) |
| Chondrocalcinosis pyrophosphate | 1 | (0.1) |
| Costochondritis | 1 | (0.1) |
| Groin pain | 1 | (0.1) |
| Intervertebral disc disorder | 5 | (0.5) |
| Intervertebral disc protrusion | 3 | (0.3) |
| Joint effusion | 1 | (0.1) |
| Joint stiffness | 1 | (0.1) |
| Joint swelling | 1 | (0.1) |



Confidential