CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 3
図一覧 20
略号及び用語の定義 24
2.7.6.1　臨床試験一覧表 27
2.7.6.2　個々の試験のまとめ 33
2.7.6.2.1　非日本人健康被験者を対象とした食事の影響試験（P036）：参考 33
2.7.6.2.2　非日本人健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験（P037）：評価 37
2.7.6.2.3　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）：評価 42
2.7.6.2.4　非日本人健康被験者を対象とした単回投与試験（P001）：参考 60
2.7.6.2.5　非日本人健康被験者を対象とした反復投与試験（P002）：参考 72
2.7.6.2.6　非日本人健康被験者を対象としたマスバランス試験（P007）：参考 82
2.7.6.2.7　非日本人健康若年女性被験者、健康高齢被験者及び肥満健康若年被験者を対象とした単回投与試験（P003）：参考 88
2.7.6.2.8　非日本人肥満健康被験者及び肥満2型糖尿病患者を対象とした反復投与試験（P004）：参考 100
2.7.6.2.9　非日本人腎機能障害者を対象とした単回投与試験（P009）：参考 111
2.7.6.2.10　非日本人肝機能障害者を対象とした単回投与試験（P031）：参考 120
2.7.6.2.11　非日本人健康女性被験者を対象とした経口避妊薬との薬物相互作用試験（P017）：参考 126
2.7.6.2.12　非日本人健康被験者を対象としたメトホルミンとの薬物相互作用試験(1)（P030）：参考 132
2.7.6.2.13　非日本人健康被験者を対象としたグリメピリドとの薬物相互作用試験（P034）：参考 139
2.7.6.2.14　非日本人健康被験者を対象としたアトルバスタチンとの薬物相互作用試験（P035）：参考 143
2.7.6.2.15　非日本人健康被験者を対象としたメトホルミンとの薬物相互作用試験(2)（P038）：参考 150
2.7.6.2.16　非日本人健康被験者を対象とした QT/QTc 評価試験（P010）：評価 155
2.7.6.3　個々の臨床試験のまとめ 166
2.7.6.3.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）：評価 166
2.7.6.3.2　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験の延長試験（P006-13）：評価 252
2.7.6.3.3　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）：評価 328

Confidential

2.7.6.3.4　　国内第Ⅲ相経口糖尿病治療薬への追加投与試験（P015）：評価.....403

Confidential

表一覧

頁

表 2.7.6.1: 1　臨床試験一覧表 27

表2.7.6.2: 1　治験薬の内容（P036） 34
表2.7.6.2: 2　被験者の内訳及び背景（P036） 35
表2.7.6.2: 3　健康被験者に MK-3102の FMC 25 mg 錠を空腹時（処置 A）及び食後 （処置 B）に単回経口投与した際の MK-3102の血漿中薬物動態パラメータの統計的比較（P036） 36
表2.7.6.2: 4　治験薬の内容（P037） 38
表2.7.6.2: 5　被験者の内訳及び背景（P037） 39
表2.7.6.2: 6　健康被験者に MK-3102の FMC 25 mg 錠及びカプセル製剤25 mg を 単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータの統計的比較（P037） 40
表2.7.6.2: 7　器官別大分類ごとの有害事象（臨床症状）発現例数（%）（P037） 41
表2.7.6.2: 8　器官別大分類ごとの副作用（臨床症状）を発現例数（%）（P037） 41
表2.7.6.2: 9　治験薬の内容（P005） 45
表2.7.6.2: 10　被験者の内訳及び背景（P005） 49
表2.7.6.2: 11　日本人健康男性被験者に MK-3102 5～100 mg を単回経口投与した際の 血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（パート1、P005） 50
表2.7.6.2: 12　日本人健康男性被験者に MK-3102 1～50 mg を週1回反復経口投与した際 の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（パート2、P005） 51
表2.7.6.2: 13　日本人健康男性被験者に MK-3102 5～100 mg 又はプラセボを 単回経口投与した際の投与168時間後のベースラインからの DPP-4阻害率及び プラセボとの差（パート1、P005） 52
表2.7.6.2: 14　日本人健康男性被験者に MK-3102 1～50 mg 又はプラセボを 週1回反復経口投与した際の投与168時間後のベースラインからの DPP-4阻害率及び プラセボとの差（パート2、P005） 53
表2.7.6.2: 15　器官別大分類ごとの有害事象（臨床症状）発現例数（%）（パート1、P005） 55
表2.7.6.2: 16　器官別大分類ごとの有害事象（臨床症状）発現例数（%）（パート2、P005） 56
表2.7.6.2: 17　器官別大分類ごとの副作用（臨床症状）発現例数（%）（パート1、P005） 57
表2.7.6.2: 18　器官別大分類ごとの副作用（臨床症状）発現例数（%）（パート2、P005） 58
表2.7.6.2: 19　治験薬の内容（P001） 63
表2.7.6.2: 20　被験者の内訳及び背景（P001） 67
表2.7.6.2: 21　健康男性被験者に MK-3102を空腹時単回経口投与した際の血漿中及び尿中

C Confidential

薬物動態パラメータの要約統計量 （パネル A 及びパネル B、P001）.....68
表2.7.6.2: 22　健康男性被験者に MK-3102 10 mg を空腹時及び食後に単回経口投与した際の 血漿中及び尿中薬物動態パラメータの統計的比較（パネル D、P001）.....69
表2.7.6.2: 23　健康男性被験者に MK-3102及びプラセボを単回経口投与した際の 投与168時間後の血漿中 DPP-4阻害率#（ベースラインで補正）（P001）.....70
表2.7.6.2: 24　治験薬の内容（P002）.....74
表2.7.6.2: 25　被験者の内訳及び背景（P002）.....77
表2.7.6.2: 26　健康男性被験者に MK-3102 10、25、50及び100 mg を週1回3週間反復経口投与した際の第1日及び第15日の血漿中及び尿中薬物動態パラメータの要約統計量（P002）.....78
表2.7.6.2: 27　健康男性被験者に MK-3102又はプラセボを週1回3週間反復経口投与した際の 第1日及び第15日の投与168時間後の血漿中 DPP-4阻害率（P002）.....79
表2.7.6.2: 28　健康男性被験者に MK-3102又はプラセボを週1回3週間反復経口投与した際の第15日の初回（投与4時間後）の食後2時間の活性型 GLP-1及び総 GLP-1 濃度の WAA（P002）.....80
表2.7.6.2: 29　健康男性被験者に MK-3102又はプラセボを週1回3週間反復経口投与した際の第15日の2回目（投与10時間後）の食後2時間の活性型 GLP-1及び総 GLP-1 濃度の WAA（P002）.....80
表2.7.6.2: 30　治験薬の内容（P007）.....83
表2.7.6.2: 31　被験者の内訳及び背景（P007）.....85
表2.7.6.2: 32　健康男性被験者に[^{14}C]-MK-3102 25 mg（約2.5 μCi）を単回経口投与した際の血漿中 MK-3102及び総放射能の薬物動態パラメータの統計的比較 並びに放射能排泄率（N＝6、P007）.....86
表2.7.6.2: 33　治験薬の内容（P003）.....90
表2.7.6.2: 34　被験者の内訳及び背景（P003）.....93
表2.7.6.2: 35　健康高齢男女被験者、健康男女被験者及び肥満健康男女被験者に MK-3102 10 mg を単回経口投与した際の $AUC_{0-\infty}$（μM·hr）の統計的比較（P003）.....94
表2.7.6.2: 36　健康高齢男女被験者、健康男女被験者及び肥満健康男女被験者に MK-3102 10 mg を単回経口投与した際の C_{max}（nM）の統計的比較（P003）.....95
表2.7.6.2: 37　健康高齢男女被験者、健康男女被験者及び肥満健康男女被験者に MK-3102 10 mg を単回経口投与した際の $AUC_{0-168\ hr}$（μM·hr）の統計的比較（P003）.....96
表2.7.6.2: 38　健康高齢男女被験者、健康男女被験者及び肥満健康男女被験者に MK-3102 10 mg を単回経口投与した際の $C_{168\ hr}$（nM）の統計的比較（P003）.....97
表2.7.6.2: 39　健康高齢男女被験者、健康男女被験者、肥満健康男女被験者に MK-3102 10 mg を単回経口投与した際の T_{max} 及び $t_{1/2}$（hr）の統計的比較（P003）.....98
表2.7.6.2: 40　治験薬の内容（P004）.....102
表2.7.6.2: 41　被験者の内訳及び背景（P004）.....106

C Confidential

表2.7.6.2: 42　肥満2型糖尿病患者に MK-3102 50 mg を週1回反復投与した際の 血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（P004）.....106
表2.7.6.2: 43　肥満健康被験者（パネル A）及び肥満2型糖尿病患者（パネル B）に MK-3102 又はプラセボを週1回反復投与した際の第15日の投与168時間後の DPP-4阻害率（P004）.....107
表2.7.6.2: 44　肥満2型糖尿病患者（パネル B）に MK-3102又はプラセボを週1回反復投与した際の第22日の投与168時間後の DPP-4阻害率（P004）.....107
表2.7.6.2: 45　肥満健康被験者（パネル A）及び肥満2型糖尿病患者（パネル B）に MK-3102 又はプラセボを週1回反復投与した際の第21日の活性型 GLP-1及び総 GLP-1 濃度の WAA（P004）.....108
表2.7.6.2: 46　肥満健康被験者（パネル A）及び肥満2型糖尿病患者（パネル B）に MK-3102 又はプラセボを週1回反復投与した際の第21日の食後4時間の血漿グルコース濃度の WAA（P004）.....108
表2.7.6.2: 47　肥満健康被験者（パネル A）及び肥満2型糖尿病患者（パネル B）に MK-3102 又はプラセボを週1回反復投与した際の第15日の投与168時間後の体重（kg）の ベースラインからの変動（P004）.....109
表2.7.6.2: 48　肥満健康被験者（パネル A）に MK-3102又はプラセボを週1回反復投与した際の 第22日の投与168時間後の体重(kg)のベースラインからの変動(P004).....109
表2.7.6.2: 49　eGFR に基づいたパート1及びパート2の腎機能の基準（P009）.....113
表2.7.6.2: 50　治験薬の内容（P009）.....113
表2.7.6.2: 51　被験者の内訳及び背景（P009）.....116
表2.7.6.2: 52　異なる重症度の腎機能障害者及び健康被験者に MK-3102 3 mg を 単回投与した際の MK-3102の血漿中 $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の統計的比較（P009）.....117
表2.7.6.2: 53　異なる重症度の腎機能障害者及び健康被験者に MK-3102 3 mg を 単回投与した際の投与168時間後の DPP-4阻害率の統計的比較（P009）.....118
表2.7.6.2: 54　治験薬の内容（P031）.....121
表2.7.6.2: 55　被験者の内訳及び背景（P031）.....123
表2.7.6.2: 56　中等度肝機能障害者及び健康被験者に MK-3102 25 mg を 単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータの統計的比較（P031）.....124
表2.7.6.2: 57　健康被験者に MK-3102 25 mg を単回経口投与した際の投与168時間後の DPP-4阻害率を蛍光法及び吸光光度法で測定した値の統計的比較（P031）.....124
表2.7.6.2: 58　治験薬の内容（P017）.....127
表2.7.6.2: 59　被験者の内訳及び背景（P017）.....129
表2.7.6.2: 60　健康女性被験者に EE/LNG 単独投与（対照群）及び EE/LNG と MK-3102を併用投与(被験群)した際の EE 及び LNG の血漿中薬物動態パラメータの 統計的比較（P017）.....130

C Confidential

表2.7.6.2: 61　治験薬の内容（P030）……134
表2.7.6.2: 62　被験者の内訳及び背景（P030）……136
表2.7.6.2: 63　健康被験者にメトホルミン1,000 mg を1日2回単独反復投与又は MK-3102 25 mg 週1回反復投与と併用した際のメトホルミンの 血漿中薬物動態パラメータの統計的比較（P030）……137
表2.7.6.2: 64　健康被験者に MK-3102 25 mg を単独単回投与又はメトホルミン1,000 mg 1日2回投与と併用した際の MK-3102の血漿中薬物動態パラメータの統計的比較（P030）……138
表2.7.6.2: 65　治験薬の内容（P034）……140
表2.7.6.2: 66　被験者の内訳及び背景（P034）……141
表2.7.6.2: 67　健康被験者にグリメピリド単独並びに MK-3102及びグリメピリドを併用投与した際のグリメピリドの血漿中薬物動態パラメータの統計的比較（P034）……142
表2.7.6.2: 68　治験薬の内容（P035）……144
表2.7.6.2: 69　被験者の内訳及び背景（P035）……146
表2.7.6.2: 70　健康被験者にアトルバスタチン20 mg 単回投与並びにアトルバスタチン 20 mg 及び MK-3102 25 mg 併用単回投与した際のアトルバスタチンの 血漿中薬物動態パラメータの統計的比較及び要約統計量（P035）……147
表2.7.6.2: 71　健康被験者にアトルバスタチン20 mg 単回投与並びにアトルバスタチン 20 mg 及び MK-3102 25 mg 併用単回投与した際のオルト位水酸化アトルバスタチンの 血漿中薬物動態パラメータの統計的比較及び要約統計量（P035）……148
表2.7.6.2: 72　治験薬の内容（P038）……151
表2.7.6.2: 73　被験者の内訳及び背景（P038）……153
表2.7.6.2: 74　健康被験者にメトホルミン1,000 mg を単独単回投与又は MK-3102 25 mg 単回投与と併用投与した際の血漿中メトホルミン薬物動態パラメータの統計的比較（P038）……153
表2.7.6.2: 75　治験薬の内容（P010）……157
表2.7.6.2: 76　被験者の内訳及び背景（P010）……159
表2.7.6.2: 77　MK-3102（第1日：25 mg 単回投与、第2日：175 mg 単回投与）投与時の QTcP のベースラインからの変化量のプラセボとの差に関する統計的比較（P010）……160
表2.7.6.2: 78　器官別大分類ごとの有害事象（臨床症状及び臨床検査値）発現例数（%）（P010）……163
表2.7.6.2: 79　器官別大分類ごとの副作用（臨床症状及び臨床検査値）発現例数（%）（P010）……164

C Confidential

表2.7.6.3.1: 1　治験薬の内容（P006-00）.....169
表2.7.6.3.1: 2　患者背景－人口統計学的特性及び他の基準値の特性－　（無作為化された全患者）（P006-00）.....173
表2.7.6.3.1: 3　患者背景－有効性評価項目のベースライン及び糖尿病歴－　（無作為化された全患者）（P006-00）.....175
表2.7.6.3.1: 4　患者の内訳（無作為化された全患者）（P006-00）.....177
表2.7.6.3.1: 5　治療期12週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）（FAS）　（P006-00）.....179
表2.7.6.3.1: 6　治療期12週時の食後2時間血糖値変化量（mg/dL）　（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）.....181
表2.7.6.3.1: 7　治療期12週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）.....182
表2.7.6.3.1: 8　治療期12週時の HbA1c 値の達成率（%）　（7.0%未満となった患者の割合）（FAS with LOCF）（P006-00）.....184
表2.7.6.3.1: 9　治療期12週時の HbA1c 値の達成率（%）　（6.5%未満となった患者の割合）（FAS with LOCF）（P006-00）.....185
表2.7.6.3.1: 10　治療期12週時の体重変化量（kg）（cLDA モデル）　（FAS）（P006-00）.....186
表2.7.6.3.1: 11　治療期12週時の HOMA-β 変化量（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）.....188
表2.7.6.3.1: 12　治療期12週時までにレスキュー治療を開始した患者の累積発現率　（無作為化された全患者）（P006-00）.....189
表2.7.6.3.1: 13　MK-3102の血漿中薬物濃度（トラフ値）の要約統計量（nM）（P006-00）.....190
表2.7.6.3.1: 14　DPP-4活性（残存活性）の要約統計量（mmOD/min）（P006-00）.....191
表2.7.6.3.1: 15　E_{max} モデルによるパラメータの推定値（P006-00）.....191
表2.7.6.3.1: 16　治療期12週時の HbA1c 値変化量（%）の推定値　（cLDA モデル及び E_{max} モデル）（FAS）（P006-00）.....192
表2.7.6.3.1: 17　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除く）（安全性解析対象集団）（P006-00）.....193
表2.7.6.3.1: 18　有害事象発現例数（%）（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）.....196
表2.7.6.3.1: 19　副作用発現例数（%）（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）.....209
表2.7.6.3.1: 20　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）.....214
表2.7.6.3.1: 21　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）.....216
表2.7.6.3.1: 22　低血糖症の有害事象発現率　（レスキュー治療開始後のデータを除く）（安全性解析対象集団）（P006-00）.....218

C Confidential

表2.7.6.3.1: 23　日本人集団の患者背景－人口統計学的特性及び他の基準値の特性－　（無作為化された全患者）（P006-00）.....221
表2.7.6.3.1: 24　日本人集団の患者背景―有効性評価項目のベースライン及び糖尿病歴―（無作為化された全患者）（P006-00）.....222
表2.7.6.3.1: 25　日本人集団の患者の内訳（無作為化された全患者）（P006-00）.....224
表2.7.6.3.1: 26　日本人集団の治療期12週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）.....226
表2.7.6.3.1: 27　治療期12週時の HbA1c 値変化量のプラセボとの差（%）の 全集団と日本人集団の一貫性（FAS）（P006-00）.....227
表2.7.6.3.1: 28　日本人集団の治療期12週時の食後2時間血糖値変化量（mg/dL）　（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）.....229
表2.7.6.3.1: 29　日本人集団の治療期12週時の空腹時血糖値変化量 (mg/dL)　（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）.....230
表2.7.6.3.1: 30　日本人集団の治療期12週時の HbA1c 値の達成率（%）　（7.0%未満となった患者の割合）（FAS with LOCF）（P006-00）.....232
表2.7.6.3.1: 31　日本人集団の治療期12週時の HbA1c 値の達成率（%）　（6.5%未満となった患者の割合）（FAS with LOCF）（P006-00）.....233
表2.7.6.3.1: 32　日本人集団の治療期12週時の体重変化量（kg）（cLDA モデル）　（FAS）（P006-00）.....234
表2.7.6.3.1: 33　日本人集団の治療期12週時の HOMA-β 変化量（cLDA モデル）　（FAS）（P006-00）.....236
表2.7.6.3.1: 34　治療期12週時 (トラフ値) の MK-3102の血漿中薬物濃度 (nM)　－試験全体、非日本人、日本人集団の比較－（P006-00）.....237
表2.7.6.3.1: 35　治療期12週時（トラフ）の DPP-4活性阻害率（%）　－試験全体、非日本人、日本人集団の比較－（P006-00）.....238
表2.7.6.3.1: 36　日本人集団の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除く）（安全性解析対象集団）（P006-00）.....239
表2.7.6.3.1: 37　日本人集団の有害事象発現例数 (%)（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）.....242
表2.7.6.3.1: 38　日本人集団の副作用発現例数（%）（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）.....245
表2.7.6.3.1: 39　日本人集団の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）.....247
表2.7.6.3.1: 40　日本人集団で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）.....249

表2.7.6.3.2: 1　治験薬の内容（P006-13）.....254

C Confidential

表2.7.6.3.2: 2　患者背景－人口統計学的特性及び他の基準値の特性－　（本試験に組み入れられた全患者）（P006-13）.....257
表2.7.6.3.2: 3　患者背景－有効性評価項目のベースライン及び糖尿病歴－　（本試験に組み入れられた全患者）（P006-13）.....258
表2.7.6.3.2: 4　患者の内訳（本試験に組み入れられた全患者）（P006-13）.....259
表2.7.6.3.2: 5　治療期78週時のHbA1c値変化量(%)(LDAモデル)(Extension FAS)(P006-13).....260
表2.7.6.3.2: 6　治療期78週時までのHbA1c値変化量（%）　（LDAモデル）（Extension FAS）（P006-13）.....260
表2.7.6.3.2: 7　治療期78週時の食後2時間血糖値変化量（mg/dL）　（LDAモデル）（Extension FAS）（P006-13）.....263
表2.7.6.3.2: 8　治療期78週時までの食後2時間血糖値変化量（mg/dL）　（LDAモデル）（Extension FAS）（P006-13）.....263
表2.7.6.3.2: 9　治療期78週時の空腹時血糖値変化量(mg/dL)（LDAモデル)(Extension FAS)（P006-13）.....264
表2.7.6.3.2: 10　治療期78週時までの空腹時血糖値変化量(mg/dL)（LDAモデル)(Extension FAS)（P006-13）.....265
表2.7.6.3.2: 11　治療期78週時のHbA1c値の達成率（%）　（7.0%未満となった患者の割合）（Extension FAS with LOCF）（P006-13）.....268
表2.7.6.3.2: 12　治療期78週時のHbA1c値の達成率（%）　（6.5%未満となった患者の割合）（Extension FAS with LOCF）（P006-13）.....268
表2.7.6.3.2: 13　治療期78週時の体重変化量（kg）（LDAモデル）（Extension FAS）（P006-13）.....269
表2.7.6.3.2: 14　治療期78週時のHOMA-β変化量（LDAモデル）（Extension FAS）（P006-13）.....270
表2.7.6.3.2: 15　治療期78週時までにレスキュー治療を開始した患者の累積発現率の解析（本試験に組み入れられた全患者）（P006-13）.....271
表2.7.6.3.2: 16　治療期14週時の血漿中MK-3102濃度（nM）.....272
表2.7.6.3.2: 17　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除く）（延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）.....273
表2.7.6.3.2: 18　有害事象発現例数（%）（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）.....275
表2.7.6.3.2: 19　副作用発現例数（%）（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）.....282
表2.7.6.3.2: 20　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）.....286
表2.7.6.3.2: 21　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

C Confidential

を含む）（延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）.....288
表2.7.6.3.2: 22　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）.....293
表2.7.6.3.2: 23　低血糖症の有害事象発現率　（レスキュー治療開始後のデータを除く）（延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）.....296
表2.7.6.3.2: 24　日本人集団の患者背景－人口統計学的特性及び他の基準値の特性－　（本試験に組み入れられた日本人患者）（P006-13）.....298
表2.7.6.3.2: 25　日本人集団の患者背景－有効性評価項目のベースライン及び糖尿病歴－（本試験に組み入れられた日本人患者）（P006-13）.....299
表2.7.6.3.2: 26　日本人集団の患者の内訳（本試験に組み入れられた日本人患者）(P006-13).....300
表2.7.6.3.2: 27　日本人集団の治療期78週時の HbA1c 値変化量(%)(LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）.....300
表2.7.6.3.2: 28　日本人集団の治療期78週時までの HbA1c 値変化量（%）（LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）.....301
表2.7.6.3.2: 29　日本人集団の治療期78週時の食後2時間血糖値変化量（mg/dL）　（LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）.....304
表2.7.6.3.2: 30　日本人集団の治療期78週時までの食後2時間血糖値変化量（mg/dL）　（LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）.....304
表2.7.6.3.2: 31　日本人集団の治療期78週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）　（LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）.....305
表2.7.6.3.2: 32　日本人集団の治療期78週時までの空腹時血糖値変化量（mg/dL）　（LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）.....306
表2.7.6.3.2: 33　日本人集団の治療期78週時の HbA1c 値の達成率（%）　（7.0%未満となった患者の割合）（Extension FAS with LOCF）（P006-13）.....309
表2.7.6.3.2: 34　日本人集団の治療期78週時の HbA1c 値の達成率（%）　（6.5%未満となった患者の割合）（Extension FAS with LOCF）（P006-13）.....309
表2.7.6.3.2: 35　日本人集団の治療期78週時の体重変化量(kg)(LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）.....310
表2.7.6.3.2: 36　日本人集団の治療期78週時の HOMA-β 変化量(LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）.....311
表2.7.6.3.2: 37　日本人集団で治療期78週時までにレスキュー治療を開始した患者の累積 発現率の解析（本試験に組み入れられた日本人患者）（P006-13）.....312
表2.7.6.3.2: 38　日本人集団の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除く）（延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）.....313
表2.7.6.3.2: 39　日本人集団の有害事象発現例数 (%)（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）

C Confidential

（P006-13）.....315
表2.7.6.3.2: 40　日本人集団の副作用発現例数（%）（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）.....319
表2.7.6.3.2: 41　日本人集団で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）.....321
表2.7.6.3.2: 42　日本人集団の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）.....323
表2.7.6.3.2: 43　日本人集団で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）.....325
表2.7.6.3.2: 44　日本人集団の低血糖症の有害事象発現率　（レスキュー治療開始後のデータを除く）（延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）.....326

表2.7.6.3.3: 1　治験薬の内容（P020）.....330
表2.7.6.3.3: 2　被験者背景－人口統計学的変数及び他の基準値の特性－　（無作為化された全被験者）（P020）.....334
表2.7.6.3.3: 3　被験者背景－有効性評価項目のベースライン値及び糖尿病歴－　（無作為化された全被験者）（P020）.....336
表2.7.6.3.3: 4　被験者の内訳（無作為化された全被験者）（二重盲検期）（P020）.....338
表2.7.6.3.3: 5　被験者の内訳（無作為化された全被験者†）（長期投与時）（P020）.....339
表2.7.6.3.3: 6　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）（FAS）（P020）.....340
表2.7.6.3.3: 7　治療期24週時の食後2時間血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P020）.....342
表2.7.6.3.3: 8　治療期24週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P020）.....342
表2.7.6.3.3: 9　治療期24週時の HbA1c 値の達成率（%）（7.0%未満となった被験者の割合）（FAS/Multiple Imputation）（P020）.....344
表2.7.6.3.3: 10　治療期24週時の HbA1c 値の達成率（%）（6.5%未満となった被験者の割合）（FAS/Multiple Imputation）（P020）.....344
表2.7.6.3.3: 11　治療期52週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）（FAS）（P020）.....345
表2.7.6.3.3: 12　治療期52週時の食後2時間血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P020）.....347
表2.7.6.3.3: 13　治療期52週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P020）.....347
表2.7.6.3.3: 14　治療期52週時の HbA1c 値の達成率（%）（7.0%未満となった被験者の割合）（FAS/Multiple Imputation）（P020）.....349
表2.7.6.3.3: 15　治療期52週時の HbA1c 値の達成率（%）（6.5%未満となった被験者の割合）

C Confidential

（FAS/Multiple Imputation）（P020）.....349
表2.7.6.3.3: 16　有害事象の要約の解析（二重盲検期）（安全性解析対象集団）（P020）.....350
表2.7.6.3.3: 17　有害事象及び副作用発現例数（%）（二重盲検期）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）.....352
表2.7.6.3.3: 18　低血糖症の有害事象発現率の解析（二重盲検期）（安全性解析対象集団）（P020）.....372
表2.7.6.3.3: 19　有害事象の要約（長期投与時）（安全性解析対象集団）（P020）.....374
表2.7.6.3.3: 20　有害事象及び副作用発現例数（%）（長期投与時）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）.....376
表2.7.6.3.3: 21　低血糖症の有害事象発現率の解析（長期投与時）（安全性解析対象集団）（P020）.....391
表2.7.6.3.3: 22　非致死性の重篤な有害事象発現症例一覧（二重盲検期＋非盲検期）（安全性解析対象集団）（P020）.....394
表2.7.6.3.3: 23　投与中止に至った有害事象発現症例一覧（二重盲検期＋非盲検期）（安全性解析対象集団）（P020）.....397
表2.7.6.3.3: 24　治療期24週時の体重変化量（kg）（cLDA モデル）（FAS）（P020）.....399
表2.7.6.3.3: 25　治療期52週時の体重変化量（kg）（cLDA モデル）（FAS）（P020）.....401

表2.7.6.3.4: 1　治験薬の内容（P015）.....405
表2.7.6.3.4: 2　被験者背景－人口統計学的特性及び他の基準値の特性－　全集団（無作為化された全被験者）（P015）.....409
表2.7.6.3.4: 3　被験者背景－人口統計学的特性及び他の基準値の特性－　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（無作為化された全被験者）（P015）.....410
表2.7.6.3.4: 4　被験者背景－人口統計学的特性及び他の基準値の特性－　基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤　（無作為化された全被験者）（P015）.....411
表2.7.6.3.4: 5　被験者背景－人口統計学的特性及び他の基準値の特性－　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（無作為化された全被験者）（P015）.....412
表2.7.6.3.4: 6　被験者背景－人口統計学的特性及び他の基準値の特性－　基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（無作為化された全被験者）（P015）.....413
表2.7.6.3.4: 7　被験者背景－人口統計学的特性及び他の基準値の特性－　基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤　（無作為化された全被験者）（P015）.....414
表2.7.6.3.4: 8　被験者背景－有効性評価項目のベースライン値及び糖尿病歴－　全集団（無作為化された全被験者）（P015）.....415
表2.7.6.3.4: 9　被験者背景－有効性評価項目のベースライン値及び糖尿病歴－　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（無作為化された全被験者）（P015）.....417
表2.7.6.3.4: 10　被験者背景－有効性評価項目のベースライン値及び糖尿病歴－　基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤　（無作為化された全被験者）（P015）.....419

C Confidential

表2.7.6.3.4: 11　被験者背景－有効性評価項目のベースライン値及び糖尿病歴－ 基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤 （無作為化された全被験者）（P015） 421
表2.7.6.3.4: 12　被験者背景－有効性評価項目のベースライン値及び糖尿病歴－ 基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤 （無作為化された全被験者）（P015） 423
表2.7.6.3.4: 13　被験者背景－有効性評価項目のベースライン値及び糖尿病歴－ 基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤 （無作為化された全被験者）（P015） 425
表2.7.6.3.4: 14　被験者の内訳 全集団（無作為化された全被験者）（二重盲検期）（P015） 427
表2.7.6.3.4: 15　被験者の内訳 全集団（無作為化された全被験者†）（長期投与時）（P015） 427
表2.7.6.3.4: 16　被験者の内訳 基礎治療薬:スルホニルウレア剤（無作為化された全被験者）（二重盲検期）（P015） 427
表2.7.6.3.4: 17　被験者の内訳 基礎治療薬:スルホニルウレア剤（無作為化された全被験者）（長期投与時）（P015） 428
表2.7.6.3.4: 18　被験者の内訳 基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤 （無作為化された全被験者）（二重盲検期）（P015） 428
表2.7.6.3.4: 19　被験者の内訳 基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤 （無作為化された全被験者）（長期投与時）（P015） 428
表2.7.6.3.4: 20　被験者の内訳 基礎治療薬:ビグアナイド系薬剤（無作為化された全被験者）（二重盲検期）（P015） 429
表2.7.6.3.4: 21　被験者の内訳 基礎治療薬:ビグアナイド系薬剤（無作為化された全被験者）（長期投与時）（P015） 429
表2.7.6.3.4: 22　被験者の内訳 基礎治療薬:チアゾリジン系薬剤（無作為化された全被験者）（二重盲検期）（P015） 429
表2.7.6.3.4: 23　被験者の内訳 基礎治療薬:チアゾリジン系薬剤（無作為化された全被験者）（長期投与時）（P015） 430
表2.7.6.3.4: 24　被験者の内訳 基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤 （無作為化された全被験者）（二重盲検期）（P015） 430
表2.7.6.3.4: 25　被験者の内訳 基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤 （無作為化された全被験者）（長期投与時）（P015） 430
表2.7.6.3.4: 26　治療期24週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）（FAS）（P015） 431
表2.7.6.3.4: 27　治療期24週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P015） 437
表2.7.6.3.4: 28　治療期24週時の HbA1c 値の達成率（%）（7.0%未満となった被験者の割合）基礎治療薬：スルホニルウレア剤 （FAS/Multiple Imputation）（P015） 443
表2.7.6.3.4: 29　治療期24週時の HbA1c 値の達成率（%）（7.0%未満となった被験者の割合）基礎治療薬:速効型インスリン分泌促進剤 （FAS/Multiple Imputation）（P015） 443
表2.7.6.3.4: 30　治療期24週時の HbA1c 値の達成率（%）（7.0%未満となった被験者の割合）

C Confidential

基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（FAS/Multiple Imputation）（P015）.....444
表2.7.6.3.4: 31　治療期24週時の HbA1c 値の達成率（%）（7.0%未満となった被験者の割合）
基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（FAS/Multiple Imputation）（P015）.....444
表2.7.6.3.4: 32　治療期24週時の HbA1c 値の達成率（%）（7.0%未満となった被験者の割合）
基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤　（FAS/Multiple Imputation）（P015）...445
表2.7.6.3.4: 33　治療期24週時の HbA1c 値の達成率（%）（6.5%未満となった被験者の割合）
基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（FAS/Multiple Imputation）（P015）.....445
表2.7.6.3.4: 34　治療期24週時の HbA1c 値の達成率（%）（6.5%未満となった被験者の割合）
基礎治療薬:速効型インスリン分泌促進剤　（FAS/Multiple Imputation）（P015）
.....446
表2.7.6.3.4: 35　治療期24週時の HbA1c 値の達成率（%）（6.5%未満となった被験者の割合）
基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（FAS/Multiple Imputation）（P015）.....446
表2.7.6.3.4: 36　治療期24週時の HbA1c 値の達成率（%）（6.5%未満となった被験者の割合）
基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（FAS/Multiple Imputation）（P015）.....447
表2.7.6.3.4: 37　治療期24週時の HbA1c 値の達成率（%）（6.5%未満となった被験者の割合）
基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤　（FAS/Multiple Imputation）（P015）...447
表2.7.6.3.4: 38　治療期52週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤（FAS）（P015）.....449
表2.7.6.3.4: 39　治療期52週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）　基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤（FAS）（P015）.....450
表2.7.6.3.4: 40　治療期52週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤（FAS）（P015）.....451
表2.7.6.3.4: 41　治療期52週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）　基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤（FAS）（P015）.....452
表2.7.6.3.4: 42　治療期52週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）　基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤（FAS）（P015）.....453
表2.7.6.3.4: 43　治療期52週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤（FAS）（P015）.....455
表2.7.6.3.4: 44　治療期52週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）　基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤（FAS）（P015）.....456
表2.7.6.3.4: 45　治療期52週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤（FAS）（P015）.....457
表2.7.6.3.4: 46　治療期52週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）　基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤（FAS）（P015）.....458
表2.7.6.3.4: 47　治療期52週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）　基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤（FAS）（P015）.....459
表2.7.6.3.4: 48　治療期52週時の HbA1c 値の達成率（%）（7.0%未満となった被験者の割合）

C Confidential

基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（FAS/Multiple Imputation）（P015）.....460
表2.7.6.3.4: 49　治療期52週時の HbA1c 値の達成率（%）（7.0%未満となった被験者の割合）基礎治療薬:速効型インスリン分泌促進剤　（FAS/Multiple Imputation）（P015）.....460
表2.7.6.3.4: 50　治療期52週時の HbA1c 値の達成率（%）（7.0%未満となった被験者の割合）基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（FAS/Multiple Imputation）（P015）.....461
表2.7.6.3.4: 51　治療期52週時の HbA1c 値の達成率（%）（7.0%未満となった被験者の割合）基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（FAS/Multiple Imputation）（P015）.....461
表2.7.6.3.4: 52　治療期52週時の HbA1c 値の達成率（%）（7.0%未満となった被験者の割合）基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤　（FAS/Multiple Imputation）（P015）...461
表2.7.6.3.4: 53　治療期52週時の HbA1c 値の達成率（%）（6.5%未満となった被験者の割合）基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（FAS/Multiple Imputation）（P015）.....462
表2.7.6.3.4: 54　治療期52週時の HbA1c 値の達成率（%）（6.5%未満となった被験者の割合）基礎治療薬:速効型インスリン分泌促進剤　（FAS/Multiple Imputation）（P015）.....462
表2.7.6.3.4: 55　治療期52週時の HbA1c 値の達成率（%）（6.5%未満となった被験者の割合）基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（FAS/Multiple Imputation）（P015）.....462
表2.7.6.3.4: 56　治療期52週時の HbA1c 値の達成率（%）（6.5%未満となった被験者の割合）基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（FAS/Multiple Imputation）（P015）.....463
表2.7.6.3.4: 57　治療期52週時の HbA1c 値の達成率（%）（6.5%未満となった被験者の割合）基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤　（FAS/Multiple Imputation）（P015）...463
表2.7.6.3.4: 58　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）.....466
表2.7.6.3.4: 59　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）.....467
表2.7.6.3.4: 60　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）.....468
表2.7.6.3.4: 61　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）.....469
表2.7.6.3.4: 62　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）.....470
表2.7.6.3.4: 63　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除く）全集団（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）.....471
表2.7.6.3.4: 64　有害事象及び副作用発現例数（%）（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）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（安

C Confidential

全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）.....476
表2.7.6.3.4: 65　有害事象及び副作用発現例数（%）（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）　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）.....483
表2.7.6.3.4: 66　有害事象及び副作用発現例数（%）（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）　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）.....488
表2.7.6.3.4: 67　有害事象及び副作用発現例数（%）（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）　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）.....493
表2.7.6.3.4: 68　有害事象及び副作用発現例数（%）（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）　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）.....497
表2.7.6.3.4: 69　有害事象及び副作用発現例数（%）（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）　全集団　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）.....501
表2.7.6.3.4: 70　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）.....513
表2.7.6.3.4: 71　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）.....514
表2.7.6.3.4: 72　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）.....515
表2.7.6.3.4: 73　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）.....516
表2.7.6.3.4: 74　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）　全集団　（安全性解析対象集団）（P015、二重盲検期）.....517
表2.7.6.3.4: 75　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、長期投与時）.....520
表2.7.6.3.4: 76　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、長期投与時）...520
表2.7.6.3.4: 77　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、長期投与時）.....521
表2.7.6.3.4: 78　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

C Confidential

アゾリジン系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、長期投与時）.....521
表2.7.6.3.4: 79　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、長期投与時）.....522
表2.7.6.3.4: 80　有害事象の要約（レスキュー治療開始後のデータを除く）　全集団　（安全性解析対象集団）（P015、長期投与時）.....522
表2.7.6.3.4: 81　有害事象及び副作用発現例数（%）（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）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（安全性解析対象集団）（P015、長期投与時）.....526
表2.7.6.3.4: 82　有害事象及び副作用発現例数（%）（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）　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、長期投与時）.....536
表2.7.6.3.4: 83　有害事象及び副作用発現例数（%）（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）　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、長期投与時）.....543
表2.7.6.3.4: 84　有害事象及び副作用発現例数（%）（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）　基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、長期投与時）.....551
表2.7.6.3.4: 85　有害事象及び副作用発現例数（%）（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）　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、長期投与時）.....559
表2.7.6.3.4: 86　有害事象及び副作用発現例数（%）（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）　全集団　（安全性解析対象集団）（P015、長期投与時）.....566
表2.7.6.3.4: 87　低血糖症の有害事象発現率　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（安全性解析対象集団）（P015、長期投与時）.....585
表2.7.6.3.4: 88　低血糖症の有害事象発現率　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　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、長期投与時）.....586
表2.7.6.3.4: 89　低血糖症の有害事象発現率　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、長期投与時）.....587
表2.7.6.3.4: 90　低血糖症の有害事象発現率　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（安全性解析対象集団）（P015、長期投与時）.....588
表2.7.6.3.4: 91　低血糖症の有害事象発現率　（レスキュー治療開始後のデータを除く）　全集団　（安全性解析対象集団）（P015、長期投与時）.....589

C Confidential

表2.7.6.3.4: 92　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）　.....592
表2.7.6.3.4: 93　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）　.....594
表2.7.6.3.4: 94　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）　.....595
表2.7.6.3.4: 95　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）　.....596
表2.7.6.3.4: 96　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）　.....597
表2.7.6.3.4: 97　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）　.....601
表2.7.6.3.4: 98　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）　.....602
表2.7.6.3.4: 99　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）　.....603
表2.7.6.3.4: 100　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）　.....604
表2.7.6.3.4: 101　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）　.....606
表2.7.6.3.4: 102　治療期24週時の体重変化量（kg）（cLDA モデル）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（FAS）（P015）　.....608
表2.7.6.3.4: 103　治療期24週時の体重変化量（kg）（cLDA モデル）　基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤　（FAS）（P015）　.....609
表2.7.6.3.4: 104　治療期24週時の体重変化量（kg）（cLDA モデル）　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（FAS）（P015）　.....610
表2.7.6.3.4: 105　治療期24週時の体重変化量（kg）（cLDA モデル）　基礎治療薬：チアゾリジ

C Confidential

ン系薬剤　（FAS）（P015）　.....611
表2.7.6.3.4: 106　治療期24週時の体重変化量（kg）（cLDA モデル）　基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤　（FAS）（P015）　.....612
表2.7.6.3.4: 107　治療期52週時の体重変化量（kg）（cLDA モデル）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（FAS）（P015）　.....614
表2.7.6.3.4: 108　治療期52週時の体重変化量（kg）（cLDA モデル）　基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤　（FAS）（P015）　.....615
表2.7.6.3.4: 109　治療期52週時の体重変化量（kg）（cLDA モデル）　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（FAS）（P015）　.....616
表2.7.6.3.4: 110　治療期52週時の体重変化量（kg）（cLDA モデル）　基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（FAS）（P015）　.....617
表2.7.6.3.4: 111　治療期52週時の体重変化量（kg）（cLDA モデル）　基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤　（FAS）（P015）　.....618

Confidential

図一覧

頁

図2.7.6.2: 1　MK-3102（第1日：25 mg 単回投与、第2日：175 mg 単回投与）投与時の 第2日の血漿中 MK-3102濃度に対する QTcP のベースラインからの変化量（MK-3102投与後の ECG 測定結果のある被験者、N=53）（P010） 161

図2.7.6.3.1: 1　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P006-00） 180
図2.7.6.3.1: 2　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P006-00） 183
図2.7.6.3.1: 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）（P006-00） 187
図2.7.6.3.1: 4　治療期12週時までにレスキュー治療を開始した患者の累積発現率（Kaplan-Meier 曲線）（無作為化された全患者）（P006-00） 189
図2.7.6.3.1: 5　治療期12週時の HbA1c 値変化量（%）における用量反応関係の推定　（推定±標準誤差）（FAS）（P006-00） 192
図2.7.6.3.1: 6　日本人集団の HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P006-00） 227
図2.7.6.3.1: 7　日本人集団の空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P006-00） 231
図2.7.6.3.1: 8　日本人集団の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）（P006-00） 235
図2.7.6.3.1: 9　治療期12週時（トラフ）における用量-DPP-4活性阻害率の関係 －全体、非日本人、日本人集団の比較－（P006-00） 238

図2.7.6.3.2: 1　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（LDA モデル）　（最小二乗平均±標準誤差）（Extension FAS）（P006-13） 262
図2.7.6.3.2: 2　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（LDA モデル）　（最小二乗平均±標準誤差）（Extension FAS）（P006-13） 267
図2.7.6.3.2: 3　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） 269
図2.7.6.3.2: 4　HOMA-β 変化量の経時推移（LDA モデル）　（最小二乗平均±標準誤差）（Extension FAS）（P006-13） 270
図2.7.6.3.2: 5　治療期78週時までにレスキュー治療を開始した患者の累積発現率（Kaplan-Meier 曲線）（P006-13） 271
図2.7.6.3.2: 6　日本人集団の HbA1c 値変化量の経時推移（%）（LDA モデル）　（最小二乗

C Confidential

平均±標準誤差）（Extension FAS）（P006-13）.....303
図2.7.6.3.2: 7　日本人集団の空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（LDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（Extension FAS）（P006-13）.....308
図2.7.6.3.2: 8　日本人集団の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）.....310
図2.7.6.3.2: 9　日本人集団の HOMA-β 変化量の経時推移（LDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（Extension FAS）（P006-13）.....311
図2.7.6.3.2: 10　日本人集団で治療期78週時までにレスキュー治療を開始した患者の 累積発現率（Kaplan-Meier 曲線）（P006-13）.....312

図2.7.6.3.3: 1　治療期24週時までの HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P020）.....341
図2.7.6.3.3: 2　治療期24週時までの空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P020）.....343
図2.7.6.3.3: 3　治療期52週時までの HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P020）.....346
図2.7.6.3.3: 4　治療期52週時までの空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P020）.....348
図2.7.6.3.3: 5　治療期24週時までの体重変化量の経時的推移（kg）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P020）.....400
図2.7.6.3.3: 6　治療期52週時までの体重変化量の経時的推移（kg）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P020）.....401

図2.7.6.3.4: 1　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル） 基礎治療薬：スルホニルウレア剤 （最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（二重盲検期）（P015）.....432
図2.7.6.3.4: 2　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル） 基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤（最小二乗平均±標準誤差）(FAS)（二重盲検期）(P015).....433
図2.7.6.3.4: 3　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル） 基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤 （最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（二重盲検期）（P015）.....434
図2.7.6.3.4: 4　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル） 基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤 （最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（二重盲検期）（P015）.....435
図2.7.6.3.4: 5　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル） 基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤 （最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（二重盲検期）（P015）....436
図2.7.6.3.4: 6　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル） 基礎治療薬：スルホニルウレア剤 （最小二乗平均±標準誤差）(FAS)（二重盲検期）(P015).....438

C Confidential

図2.7.6.3.4: 7　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）　基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（二重盲検期）（P015）　439
図2.7.6.3.4: 8　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（二重盲検期）（P015）　440
図2.7.6.3.4: 9　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）　基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（二重盲検期）（P015）　441
図2.7.6.3.4: 10　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）　基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（二重盲検期）（P015）　442
図2.7.6.3.4: 11　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（長期投与時）（P015）　449
図2.7.6.3.4: 12　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）　基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（長期投与時）（P015）　450
図2.7.6.3.4: 13　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（長期投与時）（P015）　451
図2.7.6.3.4: 14　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）　基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（長期投与時）（P015）　452
図2.7.6.3.4: 15　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）　基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（長期投与時）（P015）　453
図2.7.6.3.4: 16　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（長期投与時）（P015）　455
図2.7.6.3.4: 17　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）　基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（長期投与時）（P015）　456
図2.7.6.3.4: 18　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（長期投与時）（P015）　457
図2.7.6.3.4: 19　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）　基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（長期投与時）（P015）　458
図2.7.6.3.4: 20　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）　基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（長期投与時）

C Confidential

（P015）.....459
図2.7.6.3.4: 21　体重変化量の経時推移（kg）（cLDA モデル）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（二重盲検期）（P015）.....608
図2.7.6.3.4: 22　体重変化量の経時推移（kg）（cLDA モデル）　基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（二重盲検期）（P015）....609
図2.7.6.3.4: 23　体重変化量の経時推移（kg）（cLDA モデル）　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（二重盲検期）（P015）.....610
図2.7.6.3.4: 24　体重変化量の経時推移（kg）（cLDA モデル）　基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（二重盲検期）（P015）.....611
図2.7.6.3.4: 25　体重変化量の経時推移（kg）（cLDA モデル）　基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（二重盲検期）（P015）.....612
図2.7.6.3.4: 26　体重変化量の経時推移（kg）（cLDA モデル）　基礎治療薬：スルホニルウレア剤　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（長期投与時）（P015）.....614
図2.7.6.3.4: 27　体重変化量の経時推移（kg）（cLDA モデル）　基礎治療薬：速効型インスリン分泌促進剤　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（長期投与時）（P015）....615
図2.7.6.3.4: 28　体重変化量の経時推移（kg）（cLDA モデル）　基礎治療薬：ビグアナイド系薬剤　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（長期投与時）（P015）.....616
図2.7.6.3.4: 29　体重変化量の経時推移（kg）（cLDA モデル）　基礎治療薬：チアゾリジン系薬剤　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（長期投与時）（P015）.....617
図2.7.6.3.4: 30　体重変化量の経時推移（kg）（cLDA モデル）　基礎治療薬：α-グルコシダーゼ阻害剤　（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（長期投与時）（P015）.....618

C Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AHAs	Antihyperglycemic agents	血糖降下剤
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ†
APaT	All Patients as treated	少なくとも治験薬を1回以上投与された被験者集団（安全性解析対象集団）
AST	Asparagine aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	投与0時間後から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-12\ hr}$	Area under the concentration-time curve from time 0 to 12 hours postdose	投与0から12時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-168\ hr}$	Area under the concentration-time curve from time 0 to 168 hours postdose	投与0から168時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	Area under the concentration-time curve during the steady state dosing interval	投与0時間後から次投与までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
BMI	Body mass index	体格指数
$C_{168\ hr}$	Plasma drug concentration at 168 hours postdose	投与168時間後の血漿中濃度
CBC	Complete blood count	全血球計算
CL_{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent plasma clearance	見かけの血漿クリアランス
C_{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
C_{trough}	Plasma drug concentration at trough	トラフ血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DPP-4	Dipeptidyl peptidase 4	ジペプチジルペプチダーゼ4
ECG	Electrocardiogram	心電図
EE	Ethinyl estradiol	エチニルエストラジオール
E_{max}	Maximum effect	最大薬理効果
ESRD	End-stage renal disease	末期腎不全
FMC	Final market composition	-
FMI	Final market image	市販予定製剤
FPG	Fasting plasma glucose	空腹時血糖
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
GLP-1	Glucagon-like peptide 1	-
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol	HDL コレステロール

C Confidential

略号及び用語の定義（続き）

略号	定義	
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA
HOMA-β	Homeostatic model assessment of beta cell function	-
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IC_{80}	80% inhibitory concentration	80%阻害濃度
ICH	International conference on harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
cLDA	Constrained longitudinal data analysis	制約つき経時データ解析
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol	LDL コレステロール
LNG	Levonorgestrel	レボノルゲストレル
LOCF	Last observation carried forward	-
MATE	Multidrug and toxin extrusion	-
MDRD	Modification of diet in renal disease	-
MK-3102	－	オマリグリプチン
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NGSP	National glycohemoglobin standardization program	-
hOAT	Human organic anion transporter	ヒト有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
hOCT	Human organic cation transporter	ヒト有機カチオントランスポーター
P_{app}	Apparent permeability	見かけの透過係数
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PDLC	Pre-defined limit of change	事前に規定した範囲を超える変動
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMG	Post meal glucose	食後血糖
PPK	Population pharmacokinetic	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
QTc	QT interval corrected for heart rate	補正 QT 時間
QTcF	Fridericia’s heart rate correction for QT	Fridericia 法で補正した QT 間隔
QTcP	Population-specific heart rate correction for QT	試験集団固有のべき数で心拍数補正した QT 間隔
dQTcP	Delta QTcP	ベースラインからの QTcP 変化量
SOC	System organ class	器官別大分類
SULT	Sulfotransferase	硫酸転移酵素
$t_{1/2}$	(*Apparent terminal*) Half-life	消失半減期
TG	Triglyceride	トリグリセリド
T_{max}	Time to maximum concentration	最高血中濃度到達時間
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロン酸転移酵素

C Confidential

略号及び用語の定義（続き）

略号	定義	
V_z/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WAA	Weighted average augmentation	加重平均の増加
シタグリプチン	－	シタグリプチンリン酸塩水和物

†MedDRA 14.1までの有害事象名には「アラニン・アミノトランスフェラーゼ」を使用する。

Confidential

2.7.6.1　臨床試験一覧表

表 2.7.6.1: 1　臨床試験一覧表

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	試験の目的	対象	試験デザイン及び対照の種類	用量 （投与方法、投与経路）	投与期間	症例数 （例）	試験報告書の添付場所	試験の進行状況・報告書の種類
第 I 相 （参考資料）	P036 米国	薬物動態に対する食事の影響の検討	非日本人健康被験者	無作為化、非盲検、2期クロスオーバー	錠剤、単回投与、経口、空腹時及び食後 • MK-3102 25 mg	単回	14	[資料 5.3.1.1.1: P036]	完了 完全な報告書
第 I 相 （評価資料）	P037 米国	相対的バイオアベイラビリティの比較	非日本人健康被験者	非盲検、無作為化、単施設、2期クロスオーバー	カプセル及び錠剤、単回投与、経口、空腹時 • MK-3102 25 mg	単回	16	[資料 5.3.1.2.1: P037]	完了 完全な報告書
第 I 相 （評価資料）	P005 米国	安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	日本人健康被験者	無作為化、二重盲検、2パート、プラセボ対照	パート1 カプセル、単回投与、経口 • MK-3102 5、10、25、50及び100 mg（空腹時）並びに10 mg（食後） • プラセボ（空腹時又は食後） パート2 カプセル、週1回反復投与、経口、空腹時 • MK-3102 1、10、25及び50 mg • プラセボ	パート1 単回 パート2 反復	パート1 16 パート2 32	[資料 5.3.3.1.1: P005]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	P001 ベルギー	安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	非日本人健康被験者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、複数投与期、用量漸増 （パネル D：2期、投与順固定）	パネル A 及び B 液剤、単回投与、経口、空腹時 • MK-3102 0.5、1.5、5、12.5、25、50、100、200及び400 mg • プラセボ パネル D カプセル、単回投与、経口、空腹時及び食後 • MK-3102 10 mg • プラセボ	単回	24	[資料 5.3.3.1.2: P001]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	P002 ベルギー	安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	非日本人健康被験者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、連続パネル、用量漸増	カプセル、週1回反復投与、経口、空腹時 • MK-3102 10、25、50及び100 mg • プラセボ	反復	32	[資料 5.3.3.1.3: P002]	完了 完全な報告書

C Confidential

表 2.7.6.1: 1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	試験の目的	対象	試験デザイン及び対照の種類	用量 （投与方法、投与経路）	投与期間	症例数 （例）	試験報告書の添付場所	試験の進行状況・報告書の種類
第 I 相 （参考資料）	P007 米国	安全性、忍容性及び薬物動態（吸収、代謝、排泄及びマスバランス）の検討	非日本人健康被験者	非盲検	液剤、単回投与、経口 • [^{14}C]-MK-3102 25 mg（約2.5 μCi）	単回	6	[資料 5.3.3.1.4: P007]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	P003 米国	安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	非日本人健康被験者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4パネル	カプセル、単回投与、経口、空腹時 • MK-3102 10 mg • プラセボ	単回	32 （健康高齢男性及び女性：各8、健康若年女性：8、肥満健康若年男女：8）	[資料 5.3.3.3.1: P003]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	P004 米国	安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	非日本人健康被験者及び2型糖尿病患者	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	カプセル、週1回反復投与、経口、空腹時 • MK-3102 50 mg • プラセボ	反復	32 （肥満健康被験者：24、肥満2型糖尿病患者：8）	[資料 5.3.3.3.2: P004]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	P009 米国	安全性、忍容性及び薬物動態の検討	非日本人腎機能障害患者及び健康被験者	非盲検、2パート	カプセル、単回投与、経口 パート1 （腎機能障害患者及び健康被験者） • MK-3102 3 mg パート2 （血液透析を必要とする ESRD 患者） 第1及び2期： • MK-3102 3 mg （健康被験者） 第1期のみ： • MK-3102 3 mg	単回	49 （腎機能障害患者：24、健康被験者：25）	[資料 5.3.3.3.3: P009]	完了 完全な報告書
第 I 相 （参考資料）	P031 米国	安全性、忍容性及び薬物動態の検討	非日本人肝機能障害患者及び健康被験者	非盲検	カプセル、単回投与、経口 • MK-3102 25 mg	単回	16 （中等度肝機能障害患者：8、健康被験者：8）	[資料 5.3.3.3.4: P031]	完了 完全な報告書

C Confidential

表 2.7.6.1: 1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	試験の目的	対象	試験デザイン及び対照の種類	用量 （投与方法、投与経路）	投与期間	症例数 （例）	試験報告書の添付場所	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅰ相 （参考資料）	P017 米国	安全性、忍容性及び薬物動態（薬物相互作用）の検討	非日本人健康被験者	非盲検、2期、投与順固定、単施設	カプセル（MK-3102）、経口 第1期： • 0.03 mgエチニルエストラジオール／0.15 mg レボノルゲストレル（EE/LNG）（単回投与） 第2期： • MK-3102 25 mg（週1回反復投与、経口）及び EE/LNG（単回投与）	反復	34	[資料 5.3.3.4.1: P017]	完了 完全な報告書
第Ⅰ相 （参考資料）	P030 米国	安全性、忍容性及び薬物動態（薬物相互作用）の検討	非日本人健康被験者	非盲検、2期、投与順固定	カプセル（MK-3102）、経口 第1期： • メトホルミン1,000 mg（1日2回反復投与、第1～11日の朝）及び MK-3102 25 mg［週1回反復投与（第4及び第11日）］ 第2期： • MK-3102 25 mg（単回投与）	単回及び反復	12	[資料 5.3.3.4.2: P030]	完了 完全な報告書
第Ⅰ相 （参考資料）	P034 米国	安全性、忍容性及び薬物動態（薬物相互作用）の検討	非日本人健康被験者	非盲検、2期、投与順固定	カプセル（MK-3102）、単回投与、経口 第1期： • グリメピリド1 mg 第2期： • MK-3102 25 mg 及びグリメピリド 1 mg	単回	13	[資料 5.3.3.4.3: P034]	完了 完全な報告書
第Ⅰ相 （参考資料）	P035 米国	安全性、忍容性及び薬物動態（薬物相互作用）の検討	非日本人健康被験者	非盲検、2期、投与順固定	カプセル（MK-3102）、単回投与、経口 第1期： • アトルバスタチン20 mg 第2期： • MK-3102 25 mg 及びアトルバスタチン20 mg	単回	12	[資料 5.3.3.4.4: P035]	完了 完全な報告書
第Ⅰ相 （参考資料）	P038 米国	安全性、忍容性及び薬物動態（薬物相互作用）の検討	非日本人健康被験者	無作為化、非盲検、2期、クロスオーバー	カプセル（MK-3102）、単回投与、経口 処置 A • メトホルミン1,000 mg 処置 B • MK-3102 25 mg 及びメトホルミン 1,000 mg	単回	14	[資料 5.3.3.4.5: P038]	完了 完全な報告書

C Confidential

表 2.7.6.1: 1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	試験の目的	対象	試験デザイン及び対照の種類	用量 （投与方法、投与経路）	投与期間	症例数 （例）	試験報告書の添付場所	試験の進行状況・報告書の種類
第 I 相 （評価資料）	P010 米国	安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学（QTc 間隔）の検討	非日本人健康被験者	2用量、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照、3期クロスオーバー	カプセル（MK-3102）、各日単回で2日連続投与、経口 処置 A： • 第1日に MK-3102 25 mg、第2日に MK-3102 175 mg＋モキシフロキサシンのプラセボ 処置 B： • 第1日に MK-3102のプラセボ、第2日に MK-3102のプラセボ＋モキシフロキサシン400 mg 処置 C： • 第1日に MK-3102のプラセボ、第2日に MK-3102のプラセボ＋モキシフロキサシンのプラセボ	反復	60	[資料 5.3.4.1.1: P010]	完了 完全な報告書

C Confidential

表 2.7.6.1: 1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	試験の目的	対象	試験デザイン及び対照の種類	用量 （投与方法、投与経路）	投与期間	症例数 （例）	試験報告書の添付場所	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅱ相 （評価資料）	P006-00 日本、米国及び他諸国	単剤療法の用量反応性、有効性及び安全性の検討	日本人及び非日本人2型糖尿病患者	無作為化、プラセボ対照、二重盲検	カプセル、週1回投与、経口 • MK-3102 0.25、1、3、10、25 mg又はプラセボ	12週間	685（MK-3102 0.25 mg 113、1 mg 115、3 mg 114、10 mg 115、25 mg 114、プラセボ 114）	[資料 5.3.5.1.1: P006-00]	完了 完全な報告書
	P006-13 日本、米国及び他諸国	P006-00試験の延長試験、単剤療法の有効性及び安全性の検討	日本人及び非日本人2型糖尿病患者	実薬対照、二重盲検	カプセル（MK-3102）、週1回投与、経口 • MK-3102 25 mg又はプラセボ • メトホルミン1000 mg 1日2回（開始用量は、500 mg 1日1回）又はプラセボ • ピオグリタゾン30 mg 1日1回又はプラセボ	66週間	485（MK-3102 405、メトホルミン80）、ピオグリタゾンを投与されていた被験者は、全例メトホルミンに切り替えた。	[資料 5.3.5.1.2: P006-13]	完了 完全な報告書
第Ⅲ相 （評価資料）	P020 日本	単剤療法の有効性及び安全性の検討	日本人2型糖尿病患者	無作為化、実薬及びプラセボ対照、二重盲検	カプセル（MK-3102）、週1回投与、経口 二重盲検期： • MK-3102 25 mg又はプラセボ • シタグリプチン50 mg 1日1回又はプラセボ 非盲検期： • MK-3102 25 mg	52週間（二重盲検期24週間＋非盲検期28週間）	414（MK-3102 166、シタグリプチン165、プラセボ83）（シタグリプチン、プラセボを投与された被験者は非盲検期で MK-3102に切り替えた）	[資料 5.3.5.1.3: P020]	完了 完全な報告書

C Confidential

表 2.7.6.1: 1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 （資料の分類）	試験番号 （実施地域）	試験の目的	対象	試験デザイン及び 対照の種類	用量 （投与方法、投与経路）	投与期間	症例数 （例）	試験報告書の 添付場所	試験の 進行状況・ 報告書の種類
第Ⅲ相 （評価資料）	P015 日本	経口糖尿病治療薬との併用療法の有効性及び安全性の検討	日本人2型糖尿病患者	無作為化、プラセボ対照、二重盲検	カプセル（MK-3102）、週1回投与、経口 二重盲検期： • MK-3102 25 mg 又はプラセボ 非盲検期： • MK-3102 25 mg	52週間（二重盲検期24週間＋非盲検期28週間）	585（MK-3102 389、プラセボ 196）（プラセボを投与された被験者は非盲検期でMK-3102に切り替えた）	[資料5.3.5.1.4: P015]	完了 完全な報告書

C Confidential

2.7.6.2　個々の試験のまとめ

2.7.6.2.1　非日本人健康被験者を対象とした食事の影響試験（P036）：参考

治験総括報告書[資料5.3.1.1.1: P036]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.1.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

健康被験者を対象とした空腹時及び食後に MK-3102の Final Market Composition（FMC） 25 mg 錠を投与した際の in vivo の挙動を評価する試験／P036

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

投与期間

1)　処置 A：空腹時に MK-3102の FMC 25 mg 錠を単回経口投与

2)　処置 B：高脂肪食摂取後に MK-3102の FMC 25 mg 錠を単回経口投与

被験者は、処置 A、B 又は処置 B、A の順番で治験薬投与を受けた。MK-3102投与前夜に実施医療機関に入所し、第2日まで滞在した。第1期と第2期の間には、少なくとも14日間の休薬期間を設けた。試験期間は約6週間であった。

目的

高脂肪食が MK-3102の FMC 25 mg 錠の in vivo の挙動に及ぼす影響について評価する。

仮説

高脂肪食摂取後に投与した MK-3102の薬物動態（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ 及び C_{max} 等）に基づき、in vivo の挙動を推定する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者14例に空腹時及び食後に MK-3102を単回投与する、無作為化、非盲検、2期クロスオーバー試験である。

用法・用量／製剤番号

C Confidential

MK-3102の FMC 25 mg 錠1錠を空腹時（処置 A）及び高脂肪食摂取後（処置 B）に単回経口投与した。治験薬の内容を、[表2.7.6.2: 1]に示す。

表 2.7.6.2: 1　治験薬の内容（P036）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
MK-3102	25 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が30 kg/m^2以下で、18歳以上45歳以下の喫煙をしない健康男性及び女性。妊婦や授乳婦は不適格とし、妊娠可能な女性被験者には特定の避妊法の使用を義務付けた。

評価基準

【薬物動態】

健康被験者に空腹時及び食後に MK-3102の FMC 25 mg 錠を投与した際の薬物濃度測定用検体を、各投与期の投与前並びに投与0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12、24、48、96及び168時間後に採取し、薬物動態パラメータ［主要評価項目：$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ 及び C_{max}、その他の評価項目：$AUC_{0\text{-}\infty}$、T_{max}、見かけの全身クリアランス（CL/F）、MRT 及び $t_{1/2}$］を推定した。

【安全性】

安全性及び忍容性について、有害事象の評価及び臨床評価［バイタルサイン、身体所見、ECG及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）］を繰り返し実施することにより、試験を通じて厳密にモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ 及び C_{max} をそれぞれ解析した。各処置（空腹時及び食後）の $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ 及び C_{max} の個々の値を自然対数変換し、処置及び投与期を要因とする線形混合効果モデルを用いて評価した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、投与群間の不等分散を許容し、各被験者内で2処置の測定値間の相関をモデル化した。Kenward-Roger による方法を用いて、固定効果の分母の自由度を算出した（DDFM=KR）。

食事の影響を評価するため、対数変換した $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ 及び C_{max} の真の平均値の差（食後－空腹時）の両側90%信頼区間を、t-分布を用いて求めた。その後、90%信頼区間を逆変換し、$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ 及び C_{max} の真の幾何平均比（食後／空腹時）の90%信頼区間を得た。

【安全性】

安全性及び忍容性について、有害事象の評価及びその他の安全性パラメータの臨床評価により

C Confidential

検討した。また、バイタルサインの要約統計量も算出した。

2.7.6.2.1.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表2.7.6.2: 2]に示す

表 2.7.6.2: 2　被験者の内訳及び背景（P036）

組入数：合計	14
男性（年齢の範囲）	9（18～44歳）
女性（年齢の範囲）	5（19～45歳）
完了	14
中止：合計	0
有害事象（臨床症状）	0
有害事象（臨床検査値）	0
その他	0

2.7.6.2.1.3　薬物動態の結果

健康被験者に MK-3102の FMC 25 mg 錠を空腹時（処置 A）及び食後（処置 B）に単回経口投与した際の MK-3102の血漿中薬物動態パラメータの統計的比較を[表2.7.6.2: 3]に示す。MK-3102の C_{max}、$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均比（食後／空腹時）及び90%信頼区間はそれぞれ、0.95（0.91, 1.00）、1.01（0.96, 1.07）及び1.01（0.95, 1.07）であった。以上のことから、健康被験者に MK-3102の FMC 25 mg 錠を食後に単回投与した際、空腹時投与と比較して、MK-3102の吸収率及び吸収量に影響はみられなかった。

Confidential

表 2.7.6.2: 3　健康被験者に MK-3102 の FMC 25 mg 錠を空腹時（処置 A）及び食後（処置 B）に単回経口投与した際の MK-3102 の血漿中薬物動態パラメータの統計的比較（P036）

薬物動態パラメータ	処置 A（空腹時）			処置 B（食後）			食後／空腹時		被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
C_{max}‡ (nM)	14	549	(476, 635)	14	523	(461, 594)	0.95	(0.91, 1.00)	7
$AUC_{0\text{-}168\ hr}$‡ (μM·hr)	14	22.7	(20.1, 25.8)	14	23.0	(19.7, 26.8)	1.01	(0.96, 1.07)	8
$AUC_{0\text{-}\infty}$‡ (μM·hr)	14	24.8	(21.8, 28.2)	14	25.0	(21.5, 29.1)	1.01	(0.95, 1.07)	9
T_{max}§ (hr)	14	1.50	(1.00, 3.00)	14	3.00	(1.50, 6.00)			
$t_{1/2}$‖ (hr)	14	46.8	27	14	46.0	24			
CL/F‖ (L/hr)	14	2.53	20	14	2.51	30			
MRT‖ (hr)	14	60.7	25	14	62.5	20			

処置 A：空腹時に MK-3102の FMC 25 mg 錠1錠を単回経口投与
処置 B：食後に MK-3102の FMC 25 mg 錠1錠を単回経口投与
GM：幾何平均値、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比、CV：変動係数
† 被験者内%CV= 100×Sqrt[(σ^2_A+ σ^2_B - 2*σ_{AB})/2]。σ^2_A及び σ^2_Bは、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} は、共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値, 最大値）
‖ 幾何平均値及び%CV

2.7.6.2.1.4　安全性の結果

本試験で、健康被験者に空腹時及び食後に MK-3102の FMC 25 mg 錠を単回投与した際の忍容性は概して良好であった。重篤又は重度の有害事象は報告されず、有害事象による治験薬投与中止例はなく、死亡例もなかった。

被験者14例中3例で1件以上の有害事象が報告された（処置 A で2例、処置 B で1例）。処置 A の2例が副作用と判断された頭痛を発現したが、両被験者とも処置せず回復した。1例で、事後検査時に臨床的に重要であると考えられる ECG 異常（第一度房室ブロック）が発現したが、治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。すべての有害事象は軽度であった。有害事象（臨床検査値）は報告されなかった。バイタルサイン及び身体所見に臨床的に問題となる異常値はみられなかった。正常値の範囲を超える臨床検査値について、治験担当医師は臨床的に問題ではないと判断した。

2.7.6.2.1.5　結論

1) 高脂肪食摂取後に MK-3102の FMC 25 mg 錠を単回投与した際、MK-3102の $AUC_{0\text{-}168\ hr}$及び C_{max} に影響はみられなかった。したがって、MK-3102は食事の有無に関係なく投与することが可能である。
2) 食後に MK-3102の FMC 25 mg 錠を投与した際、T_{max}（中央値）は1.5時間から3.0時間に遅延した。
3) 空腹時及び食後に MK-3102の FMC 25 mg 錠を単回投与した際の忍容性は、概して良好であった。

C Confidential

2.7.6.2.2　非日本人健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験（P037）：評価

治験総括報告書[資料5.3.1.2.1: P037]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.2.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

健康被験者を対象としたMK-3102のFMC 25 mg錠とカプセル製剤25 mgの相対的バイオアベイラビリティを比較する、無作為化、非盲検、単施設、2期クロスオーバー、単回投与試験／P037

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

1)　処置A：MK-3102のFMC 25 mg錠を単回経口投与

2)　処置B：MK-3102のカプセル製剤25 mgを単回経口投与

被験者は、処置A、B又は処置B、Aの順番で治験薬投与を受けた。各投与期のMK-3102投与前夜に実施医療機関に入所し、第2日まで滞在した。空腹時にMK-3102のFMC 25 mg錠又はカプセル製剤25 mgを単回経口投与した。試験期間は、約6週間であった。

目的

【主要目的】

MK-3102のFMC 25 mg錠とカプセル製剤25 mg間の生物学的同等性を確認する。

【副次目的】

MK-3102のFMC 25 mg錠及びカプセル製剤25 mgを投与した際の薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、T_{max}及び$t_{1/2}$）を推定する。

仮説

単回投与したMK-3102のFMC 25 mg錠及びカプセル製剤25 mgは、生物学的に同等である。すなわち、$AUC_{0-168\ hr}$及びC_{max}の真の幾何平均比（錠剤／カプセル）は、(0.80, 1.25）の範囲内に含まれる。

Confidential

試験デザイン

本試験は、健康被験者に MK-3102を単回投与する無作為化、非盲検、単施設、2期クロスオーバー試験で、GCP に準拠して実施した。

用法・用量／製剤番号

空腹時に MK-3102の FMC 25 mg 錠1錠又はカプセル製剤25 mg 1カプセルを単回経口投与した。治験薬の内容を、[表2.7.6.2: 4]に示す。

表 2.7.6.2: 4　治験薬の内容（P037）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
MK-3102	25 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
MK-3102	25 mg	[redacted]	錠剤（FMC）	[redacted]

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が30 kg/m^{2}以下で、18歳以上45歳以下の喫煙をしない健康成人男性及び女性。妊婦や授乳婦は不適格とし、妊娠可能な女性被験者には特定の避妊法の使用を義務付けた。

評価基準

【薬物動態】

薬物動態測定用血液検体を、各投与期の投与前（0時間）並びに投与0.5、1、1.5、2、3、4、8、12、24、48、96及び168時間後に採取した。空腹時に MK-3102の FMC 25 mg 錠及びカプセル製剤 25 mg を投与した際の薬物動態パラメータ（主要評価項目：$AUC_{0\text{-}168\ hr}$、C_{max}、その他の評価項目：$AUC_{0\text{-}\infty}$、T_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、K_{el}、MRT 及び $AUC_{0\text{-}168\ hr}/AUC_{0\text{-}\infty}$）を算出した。

【安全性】

安全性及び忍容性について、有害事象の評価及び臨床評価［バイタルサイン、身体所見、ECG及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査)］を繰り返し実施することにより、試験を通じて厳密にモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ 及び C_{max} をそれぞれ解析した。各処置（錠剤及びカプセル）の $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ 及び C_{max} の個々の値を自然対数変換し、処置及び投与期を要因とする線形混合効果モデルを用いて評価した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、投与群間の不等分散を許容し、各被験者内で2処置の測定値間の相関をモデル化した。Kenward-Roger によ

C Confidential

る方法を用いて、固定効果の分母の自由度を算出した（DDFM=KR）。

主要仮説を検討し、カプセルと錠剤を比較するため、対数変換した $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ 及び C_{max} の真の平均値の差（錠剤－カプセル）の両側90%信頼区間を、t-分布を用いて求めた。その後、90%信頼区間を逆変換し、$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ 及び C_{max} の真の幾何平均比（錠剤／カプセル）の90%信頼区間を得た。これらの幾何平均比の90%信頼区間がいずれも（0.80, 1.25）の範囲内にある場合、仮説が支持されるものとした。

【安全性】

MK-3102の FMC 25 mg 錠及びカプセル製剤25 mg を投与した際の安全性及び忍容性について、有害事象の評価及びその他の安全性パラメータの臨床評価により検討した。また、臨床検査値、ECG 及びバイタルサインの要約統計量も算出した。

2.7.6.2.2.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表2.7.6.2: 5]に示す。

表 2.7.6.2: 5　被験者の内訳及び背景（P037）

組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	16 9（21～45歳） 7（20～42歳）
完了	15
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他†	1 0 0 1

† 被験者1例（AN[redacted]）は、第2期に来所がなかったことから、コンプライアンス違反により中止した。

2.7.6.2.2.3　薬物動態の結果

割付番号（AN）[redacted]は、第2期に来所しなかったことにより試験を完了しなかったため、処置A（MK-3102の FMC 25 mg 錠を単回経口投与）を受けた15例及び処置 B（MK-3102のカプセル製剤25 mg を単回経口投与）を受けた16例の統計的比較を[表2.7.6.2: 6]に示す。C_{max}、$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均比（錠剤／カプセル）並びに90%信頼区間は、それぞれ0.98（0.94, 1.01）、0.97（0.92, 1.02）及び0.97（0.92, 1.03）であった。これらの薬物動態パラメータの幾何平均比の90%信頼区間は、（0.80, 1.25）の範囲に含まれていた。

C Confidential

表 2.7.6.2: 6　健康被験者に MK-3102 の FMC 25 mg 錠及びカプセル製剤 25 mg を単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータの統計的比較（P037）

薬物動態パラメータ	FMC			カプセル製剤			FMC／カプセル		被験者内%CV†
	N¶	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
C_{max}‡ (nM)	15	552	(482, 631)	16	565	(494, 647)	0.98	(0.94, 1.01)	5.13
$AUC_{0\text{-}168\ hr}$‡ (μM·hr)	15	22.7	(19.7 26.1)	16	23.5	(21.0, 26.2)	0.97	(0.92, 1.02)	7.91
$AUC_{0\text{-}\infty}$‡ (μM·hr)	15	24.0	(20.8, 27.6)	16	24.7	(22.1, 27.6)	0.97	(0.92, 1.03)	8.55
T_{max}§ (hr)	15	3.00	(1.00, 4.00)	16	1.50	(1.00, 4.00)			
$t_{1/2}$‖ (hr)	15	39.4	22	16	37.9	16			
CL/F‖ (L/hr)	15	2.57	26	16	2.54	21			
MRT‖ (hr)	15	53.1	18	16	52.4	15			

GM：幾何平均値、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間、CV：変動係数
† 被験者内%CV= 100×Sqrt[(σ^2_A+ σ^2_B - 2*σ_{AB})/2]。σ^2_A及び σ^2_B は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値, 最大値）
‖ 幾何平均値及び%CV
¶ AN[redacted]の被験者は第2期に来所しなかったため、試験を完了できなかった。

2.7.6.2.2.1　安全性の結果

本試験で、健康被験者に MK-3102の FMC 25 mg 錠及びカプセル製剤25 mg を単回経口投与した際の忍容性は、概して良好であった。器官別大分類ごとの有害事象（臨床症状）発現例数（%）を[表2.7.6.2: 7]に、治験担当医師により副作用と判断された有害事象（臨床症状）発現例数（%）を[表2.7.6.2: 8]に示す。

有害事象による治験薬投与中止例及び死亡例はなく、重篤又は重度の有害事象も報告されなかった。被験者16例中5例に少なくとも1件以上の有害事象が発現（FMC 投与で4例、カプセル製剤投与で2例）し、そのうち、FMC 投与の2例は、処置を必要としたため、1例（頭痛）に対し冷湿布（薬物療法ではない）、もう1例（頭痛）に対しアスピリン1,050 mg 及びイブプロフェン400 mg を投与した。副作用は16例中5例で報告され、その内訳は FMC 投与時に4例、カプセル製剤投与時に2例で、いずれも回復した。すべての有害事象は軽度であった。また、有害事象（臨床検査値）は発現しなかった。バイタルサイン、ECG 及び身体所見に治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。また、いくつかの臨床検査値には基準値外の値がみられたが、治験担当医師は臨床的に意味のある変動ではないと判断した。

C Confidential

表 2.7.6.2: 7　器官別大分類ごとの有害事象（臨床症状）発現例数（%）（P037）

有害事象	FMC (N=15)		カプセル製剤 (N=16)		全体 (N=16)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の有害事象を発現した被験者	4	(26.67)	2	(12.50)	5	(31.25)
胃腸障害 悪心	3	(20.00)	0	(0.00)	3	(18.75)
一般・全身障害および投与部位の状態 悪寒	1	(6.67)	0	(0.00)	1	(6.25)
筋骨格系および結合組織障害 筋痙縮	1	(6.67)	0	(0.00)	1	(6.25)
神経系障害 頭痛	3	(20.00)	2	(12.50)	4	(25.00)
有害事象用語は MedDRA ver.15.0を参照						

表 2.7.6.2: 8　器官別大分類ごとの副作用（臨床症状）を発現例数（%）（P037）

副作用	FMC (N=15)		カプセル製剤 (N=16)		全体 (N=16)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の副作用を発現した被験者	4	(26.67)	2	(12.50)	5	(31.25)
胃腸障害 悪心	3	(20.00)	0	(0.00)	3	(18.75)
一般・全身障害および投与部位の状態 悪寒	1	(6.67)	0	(0.00)	1	(6.25)
神経系障害 頭痛	3	(20.00)	2	(12.50)	4	(25.00)
有害事象用語は MedDRA ver.15.0を参照						

2.7.6.2.2.2　結論

1) 健康被験者を対象として空腹時に単回経口投与した MK-3102の FMC 25 mg 錠及びカプセル製剤25 mg は、生物学的に同等であった。
2) 健康被験者を対象として、MK-3102の FMC 25 mg 錠及びカプセル製剤25 mg を単回経口投与した際の忍容性は、概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.3　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）：評価

治験総括報告書[資料5.3.3.1.1: P005]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.3.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

日本人健康男性被験者を対象としたオマリグリプチン（以下、MK-3102）の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する単回及び反復投与試験／P005

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]

公表文献

Saori Tsuchiya, Evan Friedman, Carol Addy, Akira Wakana, Daniel Tatosian, Eunkyung Kauh, et al. A Single and Multiple Dose Study of MK-3102 (omarigliptin), a novel DPP-4 inhibitor, in Healthy Japanese Subjects. The 57th Annual Meeting of the Japan Diabetes Society; May 22-24, 2014; Osaka Japan.

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

パート1：

2つのパネル（パネルA及びパネルB）で、それぞれ3つの投与期（第1～3期）にカプセルとしてMK-3102又はプラセボを用量漸増単回経口投与した。パネルAで10時間以上絶食後、MK-3102 5、25及び100 mg又はプラセボを単回経口投与した。パネルBで10時間以上絶食後、MK-3102 10 mg及び50 mg又はプラセボを単回経口投与した。パネルBの第3期では標準的和食摂取後にMK-3102 10 mg又はプラセボを投与した。各パネルの治験薬投与の間には少なくとも2週間の休薬期間を設けた。パート1の試験期間は、約12週間であった。

パート2：

パネルD、A、B及びCで10時間以上絶食後、それぞれMK-3102 1、10、25及び50 mg又はプラセボを週1回3週間（第1、8及び15日の合計3回）反復経口投与した。パート2の試験期間は、約9週間であった。

目的

【主要目的】

Confidential

パート1：

1) 日本人健康男性被験者にMK-3102を用量漸増単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
2) 日本人健康男性被験者に空腹時にMK-3102を単回投与した際のMK-3102の予備的な血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max}、T_{max}、$C_{168\ hr}$及び$t_{1/2}$等）を評価する。

パート2：

1) 日本人健康男性被験者にMK-3102を用量漸増反復経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
2) 日本人健康男性被験者にMK-3102を反復投与した際のMK-3102の予備的な血漿中薬物動態（$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max}、T_{max}、C_{trough}及び$t_{1/2}$等）を評価する。

【副次目的】

パート1：

1) 日本人健康男性被験者にMK-3102を単回投与した際の血漿中ジペプチジルペプチダーゼ4（DPP-4）活性を測定する。
2) 日本人健康男性被験者にMK-3102を単回投与した際の血漿中薬物動態に対する標準的和食の影響を予備的に評価する。

パート2：

1) 日本人健康男性被験者にMK-3102を反復経口投与した際の血漿中DPP-4活性を測定する。
2) 日本人健康男性被験者にMK-3102を反復経口投与した際の未変化体の尿中排泄についてデータを得る。

【探索的目的】

パート1：

日本人健康男性被験者にMK-3102を単回投与した際の予備的な血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max}、$C_{168\ hr}$及び$t_{1/2}$等）を非日本人健康男性被験者（P001試験）と比較する。

パート2：

日本人健康男性被験者に MK-3102を反復投与した際の予備的な血漿中薬物動態（$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max}、T_{max}、C_{trough}及び$t_{1/2}$等）を非日本人健康被験者（P002試験）と比較する。

<u>仮説</u>

【主要仮説】

パート1：

有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価から、MK-3102の経口投与は、十分に安全で、良好な忍容性を示し、日本人を対象に臨床開発を継続できる。

パート2：

有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価から、MK-3102の経口投与は、十分に安全で、良

C Confidential

好な忍容性を示し、日本人を対象に臨床開発を継続できる。

【副次仮説】

パート1：

1)　（推定）：安全で良好な忍容性が認められる1つ以上の用量の MK-3102を単回経口投与した際、$C_{168\ hr}$ の真の幾何平均値はモデルに基づく DPP-4活性に対する80%阻害濃度（IC_{80}）以上の値を示す。

2)　（推定）：日本人健康男性被験者に MK-3102を単回投与した際の薬物動態に標準的和食が及ぼす影響を推定する。

パート2：

安全で良好な忍容性が認められる1つ以上の用量の MK-3102投与では、最終投与168時間後のDPP-4阻害率がプラセボと比べ、大きく上昇する（プラセボとの差は約80%と予測される）。

試験デザイン

本試験は、日本人健康男性被験者を対象とした MK-3102の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、2パート、プラセボ対照試験である。

用法・用量／製剤番号

パート1：

パネル A の被験者8例（実薬6例、プラセボ2例）に MK-3102 5 mg（1 mg カプセル ×5カプセル）、25 mg（1 mg カプセル ×5カプセル及び10 mg カプセル ×2カプセル）及び100 mg（10 mg カプセル ×10カプセル）又はプラセボを10時間以上絶食後単回経口投与した。パネル B の被験者8例（実薬6例、プラセボ2例）に、MK-3102 10 mg（10 mg カプセル × 1カプセル）及び50 mg（10 mg カプセル ×5カプセル）又はプラセボを10時間以上絶食後単回経口投与した。パネル B の第3期には、標準的和食摂取後、MK-3102 10 mg（10 mg カプセル ×1カプセル）又はプラセボを投与した。パネル B の第1期及び第3期の MK-3102又はプラセボ投与には同じ被験者が割り付けられた。

パート2：

各パネル被験者8例（実薬6例、プラセボ2例）に、パネル D で MK-3102 1 mg（1 mg カプセル ×1カプセル）、パネル A で MK-3102 10 mg（10 mg カプセル ×1カプセル）、パネル B で25 mg（1 mg カプセル ×5カプセル及び10 mg カプセル ×2カプセル）及びパネル C で50 mg（10 mg カプセル ×5カプセル）又はプラセボを週1回3週間（第1、8及び15日の合計3回）10時間以上絶食後に投与した。

治験薬の内容を、[表2.7.6.2: 9]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2: 9　治験薬の内容（P005）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
MK-3102	1 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
MK-3102	10 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
MK-3102 1 mg / 10 mg プラセボ	0 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18～30 kg/m^2で、18歳以上45歳以下の喫煙をしない日本人健康男性。日本人とは、血縁関係のある両親及び祖父母が全員日本人で、かつ日本で生まれた者。家系を証明する適切な文書を入手し、保管することとした。本試験では日本人被験者として日系2世及び3世の被験者を組み入れてもよいとしたが、日本で生まれた被験者を優先して組み入れることとした。

評価基準

【薬物動態】

主要評価項目

パート1：

血漿中薬物動態測定用検体を、第1日の MK-3102単回投与前及び投与336時間後までの規定した時点で採取した。また、投与4時間及び24時間後の検体は、標準的食事摂取前に採取した。

パート2：

血漿中薬物動態測定用検体を、第1日及び第15日の MK-3102投与前及び投与336時間後までの規定した時点で採取した。また、投与4時間及び24時間後の検体は、標準的食事摂取前に採取した。

MK-3102を単回及び反復経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータ［$AUC_{0-\infty}$（パート1）、$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max}、$C_{168\ hr}$（パート1）、C_{trough}（パート2）、T_{max} 及び $t_{1/2}$］を算出した。

副次評価項目

パート1：

食後に MK-3102を単回経口投与した際の血漿中 MK-3102薬物動態パラメータを確認した。

パート2：

尿中 MK-3102濃度測定用検体を、最高用量（パネル C）の第1日及び第15日の投与前及び第15日の投与168時間後までの規定した間隔で採取し、各採取間隔及び実際の採取時間に基づく尿中 MK-3102濃度及び尿量（尿重量から算出）を用いて、尿中薬物動態パラメータ［尿中排泄量（Ae）、尿中排泄率（fe）及び腎クリアランス（CL_r）］を求めた。

【薬力学】

C Confidential

パート1：

血漿中 DPP-4活性測定用検体を、投与前及び投与336時間後までの規定した時点で採取した。また、投与4時間及び24時間後の検体は、標準的食事摂取前に採取した。

パート2：

血漿中 DPP-4活性測定用検体を、第1日及び第15日の投与前及び投与336時間後までの規定した時点で採取した。なお、第1日及び第15日の投与4時間及び24時間後の検体は、標準的食事摂取前に採取した。

MK-3102が DPP-4活性に及ぼす薬力学的影響について、すべての用量の実際の DPP-4活性及び投与168時間後までの血漿中 DPP-4阻害率（ベースラインで補正）をモニタリングすることにより評価した。

【安全性】

安全性及び忍容性について、有害事象の評価及び臨床評価［バイタルサイン、身体所見、ECG及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査)］を繰り返し実施することにより、試験を通じて厳密にモニタリングした。

<u>統計計画及び解析</u>

【薬物動態】

パート1：

薬物動態パラメータの推定：

解析に先立ち、血漿中 MK-3102薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max} 及び $C_{168\ hr}$）の個々の値を自然対数変換し、処置を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて求めた最小二乗平均値及び分散に基づき、各用量の $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max} 及び $C_{168\ hr}$ の幾何平均値及び95%信頼区間を算出した。

食事の影響：

$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max} 及び $C_{168\ hr}$ の幾何平均比（食後／空腹時）の90%信頼区間を算出し、MK-3102の食事の影響を評価した。

目標濃度：

最大薬理効果（E_{max}）、DPP-4活性に対する50%阻害濃度（IC_{50}）及び Hill 定数 γ を用いた E_{max} モデルを DPP-4活性及び血漿中濃度データに当てはめ、IC_{80}を推定した。「安全で良好な忍容性が認められる1つ以上の用量の MK-3102を単回経口投与した際、$C_{168\ hr}$ の真の幾何平均値はモデルに基づく DPP-4活性に対する80%阻害濃度（IC_{80}）以上の値を示す」という副次仮説について、ステップダウン法を用いて検討した。

用量比例性：

空腹時のデータのみを用いて、$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max} 及び $C_{168\ hr}$ の用量比例性を予備的に評価するため、探索的解析を実施した。ln(dose)を固定効果の共変量、被験者を変量効果とする線

C Confidential

形混合効果モデルを用いて、対数変換した $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max} 及び $C_{168\ hr}$ について ln(dose)の傾きを推定した。

日本人及び非日本人間の類似性：

日本人（P005試験）及び非日本人（P001試験）被験者に MK-3102を単回経口投与した際の薬物動態パラメータの類似性について探索的に検討した。$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max} 及び $C_{168\ hr}$ の個々の値を自然対数変換し、民族を固定効果、ln(dose)を固定効果の共変量、民族及び ln(dose)の交互作用を固定効果の項並びに被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。交互作用項が α=0.05で有意ではなかった場合、交互作用項を除いたモデルから最小二乗平均比（日本人／非日本人）及び90%信頼区間を得た。交互作用項が α=0.05で有意な場合には、交互作用項を含むモデルから日本人及び非日本人に投与した各用量の最小二乗平均比（日本人／非日本人）及び90%信頼区間を得た。

パート2：

薬物動態パラメータの推定：

解析に先立ち、血漿中 MK-3102薬物動態パラメータ（$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max} 及び C_{trough}）の個々の値を自然対数変換し、処置、時期及び処置と時期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて求めた最小二乗平均値及び分散に基づき、各用量及び時期の $AUC_{0-168\ hr}$、C_{max} 及び C_{trough} の幾何平均値及び95%信頼区間を算出した。$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max} 及び C_{trough} の幾何平均比（第15日／第1日）の90%信頼区間を算出し、MK-3102の蓄積性を評価した。

用量比例性：

第15日のデータのみを用い、$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max} 及び C_{trough} の用量比例性を予備的に評価するため、探索的解析を実施した。ln(dose)を連続量の共変量とする線形回帰モデルを用い、対数変換した $AUC_{0-168\ hr}$、C_{max} 及び C_{trough} についての ln(dose)の傾きを推定した。

日本人及び非日本人間の類似性：

日本人（P005試験）及び非日本人（P002試験）に MK-3102を反復経口投与した際の薬物動態パラメータの類似性を探索的に検討した。第15日の $AUC_{0-168\ hr}$、C_{max} 及び C_{trough} の個々の値を自然対数変換し、民族を固定効果、ln(dose)を固定効果の共変量、民族及び ln(dose)の交互作用を固定効果の項とする共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。交互作用項が α=0.05で有意ではなかった場合、交互作用項を除いたモデルから最小二乗平均比（日本人／非日本人）及び90%信頼区間を得た。交互作用項が α=0.05で有意な場合、交互作用を含むモデルから日本人及び非日本人に投与した各用量の最小二乗平均比（日本人／非日本人）及び90%信頼区間を得た。

尿中薬物動態：

MK-3102　50 mg を反復経口投与した際の尿中排泄（累積尿中排泄率及び CL_r）の要約統計量を示した。

【薬力学】

パート1：

C Confidential

DPP-4活性について、ベースラインを第1期の治験薬投与前の測定値とした。線形混合効果モデルを用い、MK-3102が投与168時間後のベースラインからの DPP-4阻害率に及ぼす影響を解析した。モデルには、固定効果として処置、変量効果として被験者を含めた。投与168時間後のベースラインからの DPP-4阻害率のプラセボとの差（MK-3102－プラセボ）の点推定値及び両側90%信頼区間を算出した。第2～3期のプラセボ投与のデータは持ち越し効果により DPP-4活性阻害が上昇したため、第1期の後のプラセボ投与データは本解析に含めなかった。

パート2：

DPP-4活性について、ベースラインを治験薬投与前の測定値とした。処置、時期及び処置と時期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用い、MK-3102が投与168時間後のベースラインからの DPP-4阻害率に及ぼす影響を解析した。DPP-4活性に関する第1の副次仮説について、ステップダウン法を用いて投与168時間後のベースラインからの DPP-4阻害率の差の90%信頼区間を用いて検討した。この90%信頼区間の下限（片側95%信頼区間の下限に等しい）が0を上回る場合、第1の副次仮説が支持されることとした（すなわち DPP-4阻害率の真の差が0を上回る）。前のステップで仮説が支持された場合、安全で忍容性の認められる次の低用量で同じ手順を実施することとした。特定の用量で90%信頼区間の下限が0を上回らなくなるまで（すなわち、投与168時間後の DPP-4阻害率の真の差がその用量以下の用量で0を上回らない）、本ステップダウン法の手順を続けることとした。ベースラインからの DPP-4阻害率の真の差が0を上回らない用量についても、効果を把握するために90%信頼区間を算出した。

【安全性】

安全性及び忍容性について、有害事象の評価及びその他の安全性パラメータの臨床評価［バイタルサイン、身体所見、ECG 及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）］により検討した。MK-3102の各用量及びプラセボごとにすべての有害事象について一覧にした。また、臨床検査値、ECG 及びバイタルサインについても要約統計量を算出した。

2.7.6.2.3.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表2.7.6.2: 10]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2: 10　　被験者の内訳及び背景（P005）

	パート1	パート2	合計
組入数：合計 男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	16 16（21～38歳） 該当なし	32 32（20～45歳） 該当なし	48 48（20～45歳） 該当なし
完了	16	26	42
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他†	0 0 0 0	6 0 0 6	6 0 0 6

† AN[redacted]、AN[redacted]及びAN[redacted]の被験者は事後検査に来所せず中止に至った。AN[redacted]及びAN[redacted]の被験者は同意を撤回した。AN[redacted]の被験者は、治験実施医療機関で問題ある振る舞いにより治験実施を妨害したため、治験依頼者合意のもと治験責任医師により中止した。

2.7.6.2.3.3　薬物動態の結果

日本人健康男性被験者に MK-3102 5～100 mg を単回経口投与及び1～50 mg を週1回反復経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量を、それぞれ[表2.7.6.2: 11] 及び[表2.7.6.2: 12]に示す。MK-3102は速やかに吸収され、T_{max} の実測値（中央値）の範囲は、単回投与時で1.00～4.00時間、反復投与時で0.50～2.00時間であった。MK-3102の血漿中濃度推移は二相性を示した。10～100 mg を単回投与した際の消失相の大半は α 相［α 相半減期は約40時間（33～50時間）］で、10 mg を超える用量では β 相半減期はみられなかった。一方、1～10 mg を反復投与した際の消失相の大半は β 相（β 相半減期は約140時間）であった。25～50 mg 反復投与時の血漿中濃度推移は α 相及び β 相が混在することから、$t_{1/2}$は33～50時間と140時間の間であった。

MK-3102を単回投与した際の薬物動態パラメータ $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-168\ hr}$ 及び C_{max} については、ほぼ用量に比例して増加するが、$C_{168\ hr}$ は、5～100 mg の用量範囲にわたり用量比を下回って増加した。反復投与時の C_{max} は、用量に比例して増加するが、$AUC_{0-168\ hr}$ 及び C_{trough} は、1～50 mg の用量範囲にわたり用量比を下回って増加した。

MK-3102 10 mg を空腹時及び食後に単回投与した際の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（食後／空腹時）並びに90%信頼区間は、それぞれ1.03（0.96、1.11）及び0.75（0.65、0.86）であった。本データにより、標準的和食摂取後に MK-3102を投与した際の T_{max} は遅延し、C_{max} はわずかに減少したことが示されたが、これらのわずかな変動は全体的な吸収に対して臨床的に意味のある差ではなかった。

1～50 mg を3週間反復投与した際の $AUC_{0-168\ hr}$、C_{max} 及び C_{trough} の蓄積はわずかで、$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max} 及び C_{trough} の累積係数［幾何平均比（第15日／第1日）］は、それぞれ1.03～1.35、0.87～1.36及び0.97～1.24であった。MK-3102 1～50 mg を投与した際の定常状態到達時間の中央値は、1日又は2日であった。いずれの被験者もすべての用量で1回目の投与後に理論上の定常状態に到達した。

日本人被験者に単回及び反復投与した際の薬物動態を、MK-3102の液剤又はカプセルを単回経口投与（P001試験）及びカプセルを3週間反復投与（P002試験）した非日本人被験者の薬物動態と比較した。日本人被験者に単回投与した際の $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-168\ hr}$ 及び $C_{168\ hr}$ は、非日本人被験

C Confidential

者と類似していた。$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-168\ hr}$及び$C_{168\ hr}$の幾何平均比（日本人／非日本人）並びに90%信頼区間は、それぞれ1.06（0.97、1.16）、1.14（1.05、1.23）及び0.94（0.78、1.14）であった。日本人被験者のC_{max}は、非日本人被験者よりもやや高く、幾何平均比（日本人／非日本人）及び90%信頼区間は1.42（1.25、1.62）～1.77（1.56、2.01）の範囲であった。反復投与時の$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max}及びC_{trough}も、概して非日本人被験者と類似していた。C_{max}、$AUC_{0-168\ hr}$及びC_{trough}の幾何平均比（日本人／非日本人）並びに90%信頼区間は、それぞれ1.28（1.16、1.42）、0.86（0.77、0.96）～1.11（0.99、1.25）及び0.69（0.51、0.93）～1.08（0.79、1.49）であった。なお、$t_{1/2}$は、β 相が観察された用量が異なっていたことから、非日本人との直接比較は困難であった。

MK-3102 50 mg を反復経口投与した際の定常状態時の168時間にわたる平均尿中排泄率及び変動係数%は、74.4%（13.4%）であった。0～168時間の尿中排泄データに基づいて算出されたMK-3102のCL_rの平均値（変動係数%）は、2.28 L/hr（15%）であった。

表 2.7.6.2: 11　日本人健康男性被験者に MK-3102 5～100 mg を単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（パート 1、P005）

パネル A				
薬物動態パラメータ	5 mg ¶ (N=6)	25 mg ¶ (N=6)††	100 mg ¶ (N=6)	
$AUC_{0-\infty}$ † (μM·hr)	6.27 (5.70, 6.90)	25.13 (22.85, 27.64)	98.87 (89.89, 108.75)	
$AUC_{0-168\ hr}$ † (μM·hr)	5.34 (4.85, 5.88)	23.81 (21.63, 26.21)	94.63 (85.96, 104.18)	
C_{max} † (nM)	141.51 (120.18, 166.62)	749.54 (636.57, 882.56)	2709.59 (2301.20, 3190.46)	
$C_{168\ hr}$ † (nM)	7.55 (5.86, 9.74)	19.98 (15.29, 26.11)	54.49 (42.28, 70.24)	
T_{max} ‖ (hr)	1.50 (0.50, 2.00)	1.00 (0.50, 4.00)	2.00 (1.00, 4.00)	
$t_{1/2}$ § (hr)	66.65 (34.10)	38.89 (25.78)	43.41 (33.73)	
パネル B				
薬物動態パラメータ	10 mg（空腹時）¶¶ (N=6)	50 mg ¶¶ (N=6)	10 mg（食後）¶¶ (N=6)	rMSE ‡
$AUC_{0-\infty}$ † (μM·hr)	9.78 (8.87, 10.78)	50.54 (45.94, 55.60)	10.07 (9.14, 11.10)	0.069
$AUC_{0-168\ hr}$ † (μM·hr)	9.07 (8.22, 10.00)	48.66 (44.19, 53.58)	8.75 (7.94, 9.65)	0.064
C_{max} † (nM)	297.84 (252.17, 351.78)	1712.32 (1453.67, 2016.99)	223.03 (188.83, 263.43)	0.138
$C_{168\ hr}$ † (nM)	8.10 (6.26, 10.49)	23.62 (18.32, 30.46)	9.16 (7.08, 11.86)	0.187
T_{max} ‖ (hr)	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (0.50, 4.00)	4.00 (2.00, 6.00)	
$t_{1/2}$ § (hr)	49.91 (32.62)	33.43 (9.99)	89.45 (45.07)	

† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び95%信頼区間の逆変換値
‡ rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内変動係数（%）の近似値。
§ 幾何平均値［変動係数（%）］
‖ 中央値（最小値, 最大値）
¶ パネル A の被験者を対象として、空腹時に MK-3102 5、25及び100 mg 又はプラセボを単回投与した
†† $C_{168\ hr}$は5例
¶¶ パネル B の被験者を対象として、空腹時に10 mg 及び50 mg 又はプラセボ、食後に10 mg 又はプラセボを単回投与した

Confidential

表 2.7.6.2: 12 日本人健康男性被験者に MK-3102 1～50 mg を週 1 回反復経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（パート 2、P005）

薬物動態パラメータ	1 mg (N=6) ††	10 mg (N=6)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6) ††
第1日				
$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ † (μM·hr)	1.03 (0.91, 1.17)	8.92 (7.85, 10.13)	21.19 (18.66, 24.07)	40.32 (35.50, 45.79)
C_{max} † (nM)	15.66 (12.76, 19.22)	236.65 (192.77, 290.50)	802.60 (653.81, 985.26)	1083.59 (882.71, 1330.20)
C_{trough} † (nM)	3.68 (2.80, 4.83)	10.36 (7.90, 13.60)	14.75 (11.24, 19.36)	27.09 (20.64, 35.55)
T_{max} ‖ (hr)	2.00 (1.00, 4.00)	1.50 (1.00, 6.00)	0.50 (0.50, 2.00)	1.58 (1.00, 4.00)
第15日				
$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ † (μM·hr)	1.40 (1.23, 1.60)	9.75 (8.59, 11.08)	22.31 (19.65, 25.34)	41.56 (36.50, 47.31)
C_{max} † (nM)	21.25 (16.78, 26.91)	278.21 (226.64, 341.53)	700.63 (570.74, 860.08)	1305.97 (1050.40, 1623.72)
C_{trough} † (nM)	4.56 (3.42, 6.08)	10.06 (7.67, 13.20)	16.40 (12.49, 21.52)	27.85 (21.09, 36.79)
T_{max} ‖ (hr)	2.00 (2.00, 8.00)	1.00 (1.00, 2.00)	1.50 (0.33, 2.17)	1.00 (0.50, 4.00)
$t_{1/2}$ § (hr)	144.88 (44.42)	143.52 (39.28)	82.48 (53.27)	73.73 (34.73)
累積係数（第15日／第1日）‡				
$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ (μM·hr)	1.35 (1.27, 1.44)	1.09 (1.04, 1.15)	1.05 (1.00, 1.11)	1.03 (0.97, 1.09)
C_{max} (nM)	1.36 (1.13, 1.63)	1.18 (1.00, 1.38)	0.87 (0.75, 1.02)	1.21 (1.02, 1.43)
C_{trough} (nM)	1.24 (1.06, 1.44)	0.97 (0.86, 1.10)	1.11 (0.98, 1.26)	1.03 (0.90, 1.18)

† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び95%信頼区間の逆変換値
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び90%信頼区間の逆変換値
§ 幾何平均値［変動係数（%）］
‖ 中央値（最小値, 最大値）
†† 第15日の1 mg 及び50 mg 用量はそれぞれ4例及び5例
線形混合効果モデルで得られた平均二乗誤差（残差）の平方根： $AUC_{0\text{-}168\ hr}$:0.053、C_{max}:0.156、C_{trough} :0.125。100を乗じることにより元の尺度での被験者内変動係数（%）の推定値を求めた。

2.7.6.2.3.4　薬力学の結果

日本人健康男性被験者に MK-3102 5～100 mg 又はプラセボを単回経口投与した際の投与168時間後のベースラインからの DPP-4阻害率及びプラセボとの差を[表2.7.6.2: 13]に示す。MK-3102を25 mg 以上の用量で単回経口投与した際、投与168時間後の DPP-4活性をベースラインから80%以上阻害したことから、DPP-4阻害効果の持続性が示された。MK-3102 5～100 mg を投与した際の投与168時間後のベースラインからの DPP-4阻害率は73.90～94.01%、プラセボとの差は、それぞれ82.59～102.70%であった。

C Confidential

表 2.7.6.2: 13 日本人健康男性被験者に MK-3102 5～100 mg 又はプラセボを単回経口投与した際の投与 168 時間後のベースラインからの DPP-4 阻害率及びプラセボとの差（パート 1、P005）

処置	N	ベースラインからの DPP-4阻害率 最小二乗平均値（95% CI）[†]	プラセボとの差 最小二乗平均値の差（90% CI）[‡]
プラセボ[§]	4	-8.69 (-28.82, 8.29)	
MK-3102 5 mg	6	79.20 (76.17, 81.85)	87.89 (80.96, 95.09)
MK-3102 10 mg（空腹時）	6	77.39 (74.14, 80.24)	86.09 (79.05, 93.38)
MK-3102 10 mg（食後）	6	73.90 (70.14, 77.18)	82.59 (75.36, 90.06)
MK-3102 25 mg	5[‖]	85.97 (83.66, 87.95)	94.66 (88.11, 101.49)
MK-3102 50 mg	5[¶]	86.76 (84.59, 88.63)	95.45 (88.95, 102.25)
MK-3102 100 mg	5[#]	94.01 (93.03, 94.85)	102.70 (96.60, 109.11)

CI：信頼区間
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 最小二乗平均値の差
§ 持ち越し効果により第1期の後プラセボ投与を受けた被験者のデータはパネル A 及びパネル B から除外した
‖ AN[redacted]の被験者はデータ欠測のため含めなかった
¶ AN[redacted]の被験者はデータ欠測のため含めなかった
# AN[redacted]の被験者はデータ欠測のため含めなかった

日本人健康男性被験者に MK-3102 1～50 mg 又はプラセボを週1回反復経口投与した際の投与168時間後のベースラインからの DPP-4阻害率及びプラセボとの差を[表2.7.6.2: 14]に示す。MK-3102を25 mg 以上の用量で週1回反復経口投与した際、第15日の投与168時間後の DPP-4活性をベースラインから80%以上阻害したことから、DPP-4阻害効果の持続性が示された。MK-3102 1～50 mg を反復投与した際の第15日の投与168時間後のベースラインからの DPP-4阻害率は51.33～90.23%、プラセボとの差は、42.48～81.37%であった。

Confidential

表 2.7.6.2: 14 日本人健康男性被験者に MK-3102 1～50 mg 又はプラセボを週 1 回反復経口投与した際の投与 168 時間後のベースラインからの DPP-4 阻害率及びプラセボとの差（パート 2、P005）

処置	時期	N	ベースラインからの DPP-4阻害率 最小二乗平均値（95% CI）†	プラセボとの差 最小二乗平均値の差（90% CI）‡
プラセボ	1	7§	19.41 (-4.07, 37.60)	
MK-3102 1 mg		6	42.91 (24.75, 56.69)	23.50 (12.19, 34.97)
MK-3102 10 mg		6	78.86 (72.13, 83.96)	59.44 (51.23, 68.06)
MK-3102 25 mg		6	84.46 (79.51, 88.21)	65.04 (57.31, 73.22)
MK-3102 50 mg		6	89.63 (86.33, 92.13)	70.21 (62.93, 77.98)
プラセボ	15	7§	8.85 (-17.71, 29.42)	
MK-3102 1 mg		4‖	51.33 (29.67, 66.32)	42.48 (31.06, 54.19)
MK-3102 10 mg		5¶	83.26 (77.03, 87.80)	74.41 (65.73, 83.59)
MK-3102 25 mg		6	87.52 (83.55, 90.53)	78.67 (70.36, 87.51)
MK-3102 50 mg		5#	90.23 (86.59, 92.88)	81.37 (73.30, 90.00)

CI：信頼区間
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 最小二乗平均値の差
§ AN[redacted]の被験者は試験中止のため含めなかった。
‖ AN[redacted]及び AN[redacted]の被験者は、試験中止のため含めなかった。
¶ AN[redacted]の被験者はデータ欠測のため含めなかった。
# AN[redacted]の被験者は試験中止のため含めなかった。

2.7.6.2.3.5　薬物動態／薬力学の結果

パート1の血漿中薬物濃度及び DPP-4阻害率を関連づけるため、3パラメータ E_{max} モデルに基づき IC_{80}を推定したところ、11.43 nM であった。また、血漿中薬物濃度及び Fridericia 法で補正した QT 間隔（QTcF）の関係を解析した結果、MK-3102は QTcF の延長に有意な影響を及ぼさないことが示唆された。本モデルから、血漿中薬物濃度に対する QTcF の傾き及び95%信頼区間は、0.00027（-0.0020, 0.0025）msec/nM と推定され、MK-3102 25 mg 投与時の C_{max}（約750 nM）で、QTcF が0.2 msec 延長することが本モデルにより推定されたが、臨床的に意味はなく、規制当局が関心を持つ基準値も下回っていた。

2.7.6.2.3.6　安全性の結果

パート1及びパート2の有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価から、本試験の日本人健康男性被験者での MK-3102の忍容性は、概して良好であった。パート1及びパート2の器官別大分類ごとの有害事象（臨床症状）発現例数（%）をそれぞれ、[表2.7.6.2: 15]及び[表2.7.6.2: 16]に、治験担当医師により副作用と判断された有害事象（臨床症状）発現例数（%）をそれぞれ、[表2.7.6.2: 17]及び[表2.7.6.2: 18]に示す。

有害事象による治験薬投与中止例はなく、有害事象（臨床検査値）、重篤な有害事象及び用量に関連した有害事象発現率の顕著な上昇はみられなかった。パート1に組み入れられた被験者16例中6例で合計8件の有害事象（臨床症状）が報告された。報告された8件の有害事象（臨床症状）のうち、6件が治験担当医師により副作用と判断され、このうち5件が MK-3102を投与された被験者から報告された。

C Confidential

パート2に組み入れられた被験者32例中9例で合計13件の有害事象（臨床症状）が報告された。報告された13件の有害事象（臨床症状）のうち8件が、治験担当医師により副作用と判断され、これらはすべて MK-3102を投与された被験者から報告された。

最も頻度が高かった副作用は、パート1では浮動性めまい2件、パート2では浮動性めまい2件、腹痛2件及び頭痛2件であった。

パート1及び2で、臨床検査、身体所見、バイタルサイン、神経学的評価、血糖モニタリング及び QTc を含む ECG パラメータに臨床的に問題となる異常値はみられなかった。

C Confidential

表 2.7.6.2: 15 器官別大分類ごとの有害事象（臨床症状）発現例数（%）（パート 1、P005）

有害事象	プラセボ		MK-3102 5 mg		MK-3102 10 mg		MK-3102 25 mg		MK-3102 50 mg		MK-3102 100 mg		プラセボ（食後）		MK-3102 10 mg（食後）	
	(N=10)		(N=6)		(N=6)		(N=6)		(N=6)		(N=6)		(N=2)		(N=6)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の有害事象を発現した被験者	1	(10.0)	2	(33.3)	1	(16.7)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
胃腸障害	1	(10.0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
悪心	1	(10.0)	0	(0)	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	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
疲労	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
感染症および寄生虫症	0	(0)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
口腔ヘルペス	0	(0)	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
上気道感染	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
神経系障害	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
浮動性めまい	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
頭痛	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
血管障害	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
起立性低血圧	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

同一被験者が2件以上の有害事象を発現した場合、同一分類内であれば1件とし、異なる分類であれば、それぞれ1件として集計した。
有害事象用語は MedDRA ® ver.14.0を参照

Confidential

表 2.7.6.2: 16 器官別大分類ごとの有害事象（臨床症状）発現例数（%）（パート 2、P005）

有害事象	プラセボ		MK-3102 1 mg		MK-3102 10 mg		MK-3102 25 mg		MK-3102 50 mg	
	(N=8)		(N=6)		(N=6)		(N=6)		(N=6)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の有害事象を発現した被験者	0	(0)	2	(33.3)	1	(16.7)	3	(50.0)	3	(50.0)
耳および迷路障害	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
耳鳴	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
胃腸障害	0	(0)	0	(0)	0	(0)	2	(33.3)	1	(16.7)
腹痛	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)
上腹部痛	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)
悪心	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(16.7)
感染症および寄生虫症	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(16.7)
口腔ヘルペス	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(16.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(16.7)
筋肉痛	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(16.7)
神経系障害	0	(0)	1	(16.7)	1	(16.7)	1	(16.7)	1	(16.7)
浮動性めまい	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)	1	(16.7)	1	(16.7)
頭痛	0	(0)	0	(0)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0)
皮膚および皮下組織障害	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
発疹	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

同一被験者が2件以上の有害事象を発現した場合、同一分類内であれば1件とし、異なる分類であれば、それぞれ1件として集計した。
有害事象用語は MedDRA® ver.14.0を参照

Confidential

表 2.7.6.2: 17 器官別大分類ごとの副作用（臨床症状）発現例数（%）（パート 1、P005）

副作用	プラセボ		MK-3102 5 mg		MK-3102 10 mg		MK-3102 25 mg		MK-3102 50 mg		MK-3102 100 mg		プラセボ（食後）		MK-3102 10 mg（食後）	
	(N=10)		(N=6)		(N=6)		(N=6)		(N=6)		(N=6)		(N=2)		(N=6)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の副作用を発現した被験者	1	(10.0)	1	(16.7)	0	(0)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
胃腸障害	1	(10.0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
悪心	1	(10.0)	0	(0)	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	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
疲労	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
神経系障害	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
浮動性めまい	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
頭痛	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
血管障害	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
起立性低血圧	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

同一被験者が2件以上の有害事象を発現した場合、同一分類内であれば1件とし、異なる分類であれば、それぞれ1件として集計した。
有害事象用語は MedDRA® ver.14.0を参照

Confidential

表 2.7.6.2: 18 器官別大分類ごとの副作用（臨床症状）発現例数（%）（パート 2、P005）

副作用	プラセボ		MK-3102 1 mg		MK-3102 10 mg		MK-3102 25 mg		MK-3102 50 mg	
	(N=8)		(N=6)		(N=6)		(N=6)		(N=6)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の副作用を発現した被験者	0	(0)	0	(0)	1	(16.7)	3	(50.0)	2	(33.3)
胃腸障害	0	(0)	0	(0)	0	(0)	2	(33.3)	1	(16.7)
腹痛	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)
上腹部痛	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(16.7)	0	(0)
悪心	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(16.7)
神経系障害	0	(0)	0	(0)	1	(16.7)	1	(16.7)	1	(16.7)
浮動性めまい	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(16.7)	1	(16.7)
頭痛	0	(0)	0	(0)	1	(16.7)	1	(16.7)	0	(0)

同一被験者が2件以上の有害事象を発現した場合、同一分類内であれば1件とし、異なる分類であれば、それぞれ1件として集計した。
有害事象用語は MedDRA® ver.14.0を参照

Confidential

2.7.6.2.3.7　結論

1) 日本人健康男性被験者に MK-3102 5～100 mg を単回投与及び1～50 mg を週1回反復投与した際の忍容性は良好であった。
2) MK-3102 5～100 mg 単回投与時の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、ほぼ用量に比例して増加した。MK-3102 1～50 mg 反復投与時の $AUC_{0-168\ hr}$ は、用量比をわずかに下回って増加したが、C_{max} は、用量に比例して増加した。
3) MK-3102の血漿中濃度推移は二相性を示し、消失相の大半は α 相で、α 相半減期は33～50時間、β 相半減期は約140時間であった。10 mg を超える用量では β 相はみられなかった。
4) MK-3102 1～50 mg を週1回反復投与した際、蓄積はわずかで、1回の投与で定常状態に到達した。
5) MK-3102 50 mg を週1回反復投与した際、投与量の約74%が未変化体として尿中に排泄された。
6) 標準的和食摂取後に MK-3102 10 mg を単回投与した際の T_{max} は遅延し、C_{max} はわずかに減少したが、全体的な吸収量（AUC）に臨床的に意味のある差はなかった。
7) MK-3102 25 mg 以上の用量を投与した際、モデルにより算出した $C_{168\ hr}$ での DPP-4活性の IC_{80}（11.43 nM）を上回った。
8) 日本人被験者に MK-3102 1～50 mg を反復投与した際の $AUC_{0-168\ hr}$、C_{max} 及び C_{trough} は非日本人被験者と概して類似していた。MK-3102 5～100 mg を単回投与した際の C_{max} は、非日本人被験者と比べ、1.42～1.77倍増加した。
9) MK-3102を25 mg 以上の用量で単回及び週1回反復経口投与した際、投与168時間後までDPP-4活性をベースラインから80%以上阻害し、DPP-4阻害効果が持続した。

C Confidential

2.7.6.2.4　非日本人健康被験者を対象とした単回投与試験（P001）：参考

治験総括報告書[資料5.3.3.1.2: P001]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.4.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

健康男性被験者を対象とした MK-3102の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する単回投与試験／P001

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]

公表文献

1) Krishna R, Addy C, Tatosian D, Hou XS, Gendrano IN III, Martucci A, et al. Single-/multiple-dose pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of omarigliptin, a once-weekly dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, in healthy subjects. 73rd Scientific Sessions American Diabetes Association (ADA); 2013 June 21-25; Chicago, Illinois, U.S.A.
2) Peng JZ, Tatosian D, Luo W-L, De Smet M, Robberechts M, Gendrano IN III, et al. Model-based QTc interval risk assessment in First-in-Man (FIM) studies for rapid decision making: A case example with a novel compound candidate. 2010 FIP Pharmaceutical Sciences World Congress and American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Annual Meeting and Exposition; 2010 Nov. 14-18; New Orleans, U.S.A.

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

投与期間

2つのパネル（パネル A 及びパネル B）に、それぞれ被験者を8例ずつ組み入れ、5つの投与期（第1～5期）に MK-3102（液剤）又はプラセボを用量漸増単回経口投与した。各用量の MK-3102 投与後、次の高用量へ移行する前に少なくとも2日間空けた。すべての投与期で、各パネルの治験薬投与の間には少なくとも2週間の休薬期間を設けた。

追加パネルのパネル D では、2期、投与順固定デザインで、被験者8例に MK-3102（カプセル）又はプラセボを単回経口投与した。パネル D の第1期は空腹時、第2期は標準的高脂肪食摂取後に投与した。第1期及び第2期の治験薬投与の間には少なくとも2週間の休薬期間を設けた。

試験期間は約22週間であった。

C Confidential

目的

【主要目的】

健康男性被験者に単回経口投与した際の MK-3102の安全性を評価する。

【副次目的】

1) 空腹時に投与した際の MK-3102の予備的な血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$C_{168\ hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$等）を評価する。
2) 標準的食事摂取後に MK-3102を単回経口投与した際の活性型 Glucagon-like peptide-1（GLP-1）及び総 GLP-1濃度に及ぼす影響を評価する。
3) 空腹時及び標準的高脂肪食摂取後に MK-3102を投与した際の予備的な血漿中薬物動態を評価する。
4) MK-3102を単回経口投与した際の尿中排泄について予備的なデータを得る。

【探索的目的】

MK-3102が QTc 間隔に及ぼす影響を検討する。

仮説

【主要仮説】

有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価から、MK-3102の単回経口投与は、十分に安全で、良好な忍容性を示し、臨床開発を継続できる。

【副次仮説】

1) （推定）：安全で良好な忍容性が認められる1つ以上の用量の MK-3102を単回投与した際、$C_{168\ hr}$の真の幾何平均値はモデルに基づく DPP-4活性に対するIC_{80}以上の値を示す。
2) 安全で良好な忍容性が認められる1つ以上の用量の MK-3102を単回投与した際の食後4時間の加重平均活性型 GLP-1濃度は、プラセボ投与時より大幅に高い（プラセボと比べて約2倍）と予測される［後続の他の試験の記述との整合をとるために、GLP-1濃度の解析での「加重平均の増加」を、以降では Weighted Average Augmentation（WAA）と記載する］。
3) （推定）：標準的高脂肪食摂取後及び空腹時に MK-3102を単回経口投与した際の血漿中薬物動態を推定する。

試験デザイン

本試験は、健康男性被験者を対象とした MK-3102の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、複数投与期、用量漸増単回経口投与試験である。健康男性被験者24例を組み入れた。

パネル A 及びパネル B に、それぞれ被験者を8例ずつ組み入れ、5つの投与期（第1～5期）で交

C Confidential

互に MK-3102（パネル A : 0.5、5、25、100及び400 mg、パネル B : 1.5、12.5、50、200及び400 mg）又はプラセボを、3:1の割合で空腹時に用量漸増単回経口投与した。第4期の100 mg 投与時の予備的な薬物動態データを検討した結果から、800 mg への用量漸増は exp-CTA の曝露量限界値を超えると考えられた。したがって、第5期のパネル B の予定用量800 mg は、400 mg に減量された。この用量は第5期のパネル A で投与された用量と同じであった。各用量の MK-3102投与後、次の高用量へ移行する前に少なくとも2日間空けた。

パネル A 及びパネル B で液剤を経口投与した際、製剤の味及び／又は容量に起因する忍容性の問題が生じた場合、すべてのパネルを中止し、パネル C を開始することとした。忍容性が認められた用量で投与を再開し、液剤を経鼻胃管を用いて投与することとしたが、パネル C は実施しなかった。

事前に実施された投与期の安全性及び低用量の予備的な薬物動態データの評価がいずれも良好であったため、追加パネルであるパネル D を実施した。パネル D では、2期、投与順固定デザインで、被験者8例（実薬6例、プラセボ2例）にカプセルとして MK-3102を単回経口投与した。第1期に、MK-3102 10 mg 又はプラセボを空腹時に投与し、第2期に標準的高脂肪食を摂取後投与した。

用法・用量／製剤番号

MK-3102の原薬（API）が実施医療機関に提供され、施設にて経口液剤に調製された（0.1 mg/mL 又は5 mg/mL）。パネル A では、第1～5期に MK-3102の0.5 mg（0.1 mg/mL × 5 mL）、5 mg（0.1 mg/mL × 50 mL）、25 mg（5 mg/mL × 5 mL）、100 mg（5 mg/mL × 20 mL）及び400 mg（5 mg/mL× 80 mL）又はプラセボを単回経口投与した。パネル B では、第1～5期に MK-3102の1.5 mg（0.1 mg/mL × 15 mL）、12.5 mg（0.1 mg/mL × 125 mL）、50 mg（5 mg/mL × 10 mL）、200 mg（5 mg/mL × 40 mL）及び400 mg（5 mg/mL × 80 mL）又はプラセボを単回経口投与した。パネル D では、MK-3102 10 mg（10 mg カプセル× 1カプセル）又はプラセボを単回経口投与した。治験薬の内容を、[表2.7.6.2: 19]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2: 19 治験薬の内容（P001）

治験薬	API ロット番号	剤型	管理番号
MK-3102 API†‡	[redacted]	[redacted]	N/A

N/A：該当なし、API：原薬
† API として提供
‡ 以下は MK-3102及びプラセボ溶液調製用に用いられた。[redacted]（[redacted]社製）、[redacted]（[redacted]社製）、[redacted]（[redacted]社製）。

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
MK-3102	10 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
プラセボ	N/A	[redacted]	カプセル	[redacted]

N/A：該当なし

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18～30 kg/m^{2}で、18歳以上45歳以下の喫煙をしない健康成人男性。

評価基準

【薬物動態】

パネル A 及びパネル B の血漿中 MK-3102濃度測定用検体を、第1～5期の投与前及び投与168時間後までの規定した時点で採取した。投与4時間及び24時間後の検体は、標準的食事摂取前に採取した。第2、3及び4期には、さらに投与240時間後に採取し、第5期には、投与240時間及び336時間後にも採取した。パネル D の血漿中 MK-3102濃度測定用検体を、第1期及び第2期の投与前及び投与336時間後までの規定した時点で採取した。投与4時間及び24時間後の検体は、標準的食事摂取前に採取した。

空腹時及び食後に MK-3102を単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、$AUC_{0-168\ hr}$、AUC_{0-last}、C_{max}、$C_{168\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を、必要に応じて算出した。また、尿中 MK-3102濃度測定用検体を、投与前及び投与48時間後までの規定した間隔で採取した。各採取間隔及び実際の採取時間に基づく尿中 MK-3102濃度及び尿量（尿重量から算出）を用いて、尿中薬物動態パラメータ（Ae、fe 及び CL_r）を求めた。

【薬力学】

血漿中 DPP-4活性測定用検体は、パネル A 及びパネル B の第2～5期並びにパネル D の第1期及び第2期の MK-3102投与前及び投与240時間後までの規定した時点で採取した。パネル A 及びパネル B の第1期では、投与240時間後の検体は採取しなかった。投与4時間及び24時間後の検体は、標準的食事摂取前に採取した。DPP-4活性は、すべての用量の実際の DPP-4活性及び DPP-4阻害率（投与前後）をモニタリングすることにより評価した。MK-3102が及ぼす薬力学的影響について、治験実施計画書に規定した方法に従って採取した投与168時間又は240時間後までの血漿中 DPP-4阻害率（ベースラインで補正）により評価した。ベースラインは第1期の投与前の値と定義した。

C Confidential

活性型 GLP-1及び総 GLP-1濃度測定用血液検体は、MK-3102投与前及び投与後の規定した時点で採取した。投与後の検体は、パネル A の第3期及び第5期並びにパネル B の第1期及び第4期のみの MK-3102投与4～8時間後にわたり採取した。投与4時間後の検体は、標準的食事摂取前に採取した。標準的食事摂取後及び空腹時に単回投与した MK-3102が、活性型 GLP-1及び総 GLP-1濃度の WAA に及ぼす薬力学的影響を評価した。

探索的な薬力学的評価項目として、パネル A 及びパネル B の第1～5期で ECG を MK-3102投与前及び投与24時間後までの規定した時点で測定し、QTc 間隔のベースラインからの変化量を評価した。

【安全性】

安全性及び忍容性について、有害事象の評価及び臨床評価［バイタルサイン、身体所見、ECG及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査)］を繰り返し実施することにより、試験を通じて厳密にモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

血漿中薬物動態：

血漿中 MK-3102薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、$AUC_{0-168\ hr}$、AUC_{0-last}、C_{max} 及び $C_{168\ hr}$）を自然対数変換し、交互パネル、用量漸増デザインに適した線形混合効果モデルを用いて解析した。モデルには、固定効果として処置（用量)、変量効果として被験者を含めた。各用量の結果を逆変換し、幾何平均値及び95%信頼区間を算出した。

用量比例性：

血漿中 MK-3102薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max} 及び $C_{168\ hr}$）の用量比例性を探索的に評価した。パネルの影響の可能性を探索するため、ln(dose)、パネル及び ln(dose)とパネルの交互作用を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて評価した。その結果、すべての薬物動態パラメータの ln(dose)とパネルの交互作用及びパネルの効果は、α=0.05で有意ではなかった。そのため ln(dose)のみを連続量の共変量とするモデルを用い、用量比例性を検討した。

食事の影響：

MK-3102単回経口投与時の高脂肪食の影響を検討するため、パネル D で空腹時又は食後に MK-3102を単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-168\ hr}$、AUC_{0-last}、C_{max} 及び $C_{168\ hr}$）を自然対数変換し、投与順固定デザインに適した線形混合効果モデルを用いて評価した。モデルには、固定効果として処置（空腹時及び食後)、変量効果として被験者を含めた。差及び90%信頼区間を逆変換して、元の尺度での幾何平均比（食後／空腹時）及び90%信頼区間を求めた。

C Confidential

尿中薬物動態：

尿中薬物動態パラメータ［CL_r 及びクレアチニン・クリアランス（CL_{cr}）］について、パラメータ（CL_r 及び CL_{cr}）を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。対数尺度で解析し、逆変換した結果を示した。パラメータごとの幾何平均値及び95%信頼区間並びに幾何平均比（CL_r／CL_{cr}）及び95%信頼区間を算出して、各用量の CL_r と CL_{cr} を比較した。

その他：

処置ごとに血漿中 MK-3102薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-24\ hr}$、$AUC_{0-168\ hr}$、AUC_{0-last}、C_{max}、$C_{168\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）の記述統計量を示した。さらに、尿中 MK-3102薬物動態パラメータ（Ae、fe 及び CL_r）について、処置ごとにモデルに基づかない統計量を示した。

【薬力学】

DPP-4阻害率：

高血漿中濃度による分析（蛍光法）及び低血漿中濃度による分析（吸光光度法）により測定した。MK-3102単回経口投与168時間後及びすべての時点の DPP-4阻害率（ベースラインで補正）に及ぼす MK-3102の薬力学的影響を、線形混合効果モデル（モデルに基づく要約統計量）を用いて解析した。モデルには、固定効果として処置（用量）、変量効果として被験者を含めた。対数尺度から阻害率の尺度へ変換し、各用量の最小二乗平均値に基づく差（MK-3102－プラセボ）及び90%信頼区間を示した。パネル間の処置とパネル A、B 及び D のプラセボを併合して、解析に用いた。パネル A 及びパネル B の連続した投与期で血漿中 MK-3102濃度の大きな持ち越し効果がみられたため、第1期の後プラセボ投与を受けた被験者のデータは本解析に含めなかった。

活性型 GLP-1及び総 GLP-1濃度の WAA：

食後4時間の活性型 GLP-1及び総 GLP-1濃度の WAA に及ぼす MK-3102の薬力学的影響を、線形混合効果モデルを用いて解析した。モデルには、固定効果として処置（用量）及び投与期、変量効果としてパネル内の被験者を含めた。すべての解析を対数変換後に実施し、最終的な結果を逆変換して示した。パネルと処置が交絡しているため、パネルを解析のモデルから除外した。パネル A 及びパネル B の連続した投与期で血漿中 MK-3102濃度の大きな持ち越し効果がみられたため、ベースライン及びプラセボ群の両方の結果が影響を受け、信頼性に欠ける結果となった（パネル B では第1期、パネル A では第3期にベースラインを測定した）。治験実施計画書に規定した、活性型 GLP-1及び総 GLP-1濃度の評価項目に関する実薬（MK-3102投与）及びプラセボ間の比較（投与後／ベースライン）を実施したが、信頼性に欠けると考えられた。したがって、「安全で良好な忍容性が認められる1つ以上の用量の MK-3102を単回投与した際の食後4時間の加重平均活性型 GLP-1濃度は、プラセボ投与時より大幅に高い（プラセボと比べて約2倍）と予測される」という第2の副次仮説は評価できないと考えられ、検討しなかった。

C Confidential

その他：

処置ごとに投与168時間後までの DPP-4の加重平均阻害率（WAI）の記述統計量を示した。また、各時点の DPP-4活性及び DPP-4阻害率の記述統計量も示した。処置及び時点ごとに食後4時間の活性型 GLP-1及び総 GLP-1濃度の WAA について、モデルに基づかない統計量を示した。

【薬物動態／薬力学】

DPP-4阻害の推定 IC_{80}：

希釈濃度及び外来基質濃度の効果で補正していない DPP-4阻害データを、各検体採取時点で被験者ごとに算出した。第1期の投与前（すべての治験薬投与前）をベースラインとして、DPP-4阻害率を算出した。E_{max}、IC_{50}及び Hill 定数 γ を用いた E_{max} モデルを DPP-4阻害データに当てはめた。治験薬の非存在下では最小の効果を0%とした。本モデルに基づいて、IC_{80}が推定された。

$C_{168\ hr}$ の比較：

MK-3102の $C_{168\ hr}$ に関する第1の副次仮説について、ステップワイズ法で検討した。自然対数変換後の $C_{168\ hr}$ を、処置（用量）を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。幾何平均値及び90%信頼区間を算出し、その結果を逆変換した。90%信頼区間の下限が IC_{80}を上回る場合のみ（有意水準5%で $C_{168\ hr}$ が IC_{80}を上回るという帰無仮説の片側検定に相当）、仮説は支持されることとした。仮説が支持されれば、上記と同様の手順で、次の低用量を検討した。最終的に、$C_{168\ hr}$ が IC_{80}を上回る最小用量を確認した。IC_{80}のばらつきは、本解析では考慮していない。

探索的薬物動態／薬力学（QTc 解析）：

パネル A 及びパネル B の各被験者で QT 間隔を各時点で3回測定し、平均した。QTc 間隔を補正するため、治験薬非存在下でのデータを用い、様々な補正法を検討したが、Fridericia 補正法が適していることが判明した。線形混合効果モデルを用い、MK-3102濃度に対する QTcF の傾向を評価することにより、QTcF 延長に及ぼす MK-3102の影響を探索的に評価した。また、T_{max} 時点の濃度のみを用い、これらの関係を探索した。QTcF が T_{max} 時点で測定できなかった場合、次に測定可能な時点を用い、回帰分析を実施した。

【安全性】

MK-3102を単回経口投与した際の安全性及び忍容性について、有害事象の評価及びその他の安全性パラメータの臨床評価により検討した。有害事象発現例数について記述的に要約し、処置ごとに一覧にした。また、臨床検査値、ECG 及びバイタルサインについても処置及び時点ごとに要約統計量を算出した。必要に応じて、臨床検査値、ECG 及びバイタルサインのベースラインからの変化量及び変化率も、処置及び時点ごとに要約した。

C Confidential

2.7.6.2.4.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表2.7.6.2: 20]に示す。

表 2.7.6.2: 20　被験者の内訳及び背景（P001）

組入数：合計 男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	24 24（21～45歳） 該当なし
完了	24
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他	0 0 0 0

2.7.6.2.4.3　薬物動態の結果

パネル A 及びパネル B で、健康男性被験者に MK-3102を空腹時単回経口投与した際の血漿中及び尿中薬物動態パラメータの要約統計量を[表2.7.6.2: 21]に示す。MK-3102は速やかに吸収され、T_{max} の中央値は約1時間（範囲：0.5～6.0時間）であった。MK-3102の血漿中濃度推移は二相性を示し、消失相の大半はα相であった。α相半減期は40～50時間、β相半減期は93～120時間で、低用量の薬物動態プロファイルに大きく影響した。$AUC_{0-\infty}$の実測値は、$AUC_{0-168\ hr}$ の実測値よりもわずかに上回ったが、このことは週1回反復投与による蓄積はわずかであることが示唆された。

治験実施計画書では、用量比例性についての評価を必須としていなかったが、$AUC_{0-168\ hr}$ に関して、傾きの95%信頼区間が1.00を含んだため、0.5～400 mg のいずれの用量でも用量比例性を示すと考えられた。C_{max} 及び $AUC_{0-24\ hr}$ は用量比をわずかに上回って増加した。また、$AUC_{0-\infty}$及び $C_{168\ hr}$ は、用量比をわずかに下回って増加した。

0.5 mg を投与した際のすべての測定間隔の尿中 MK-3102濃度のほとんどが、定量下限値未満（BLQ）であったが、その他の用量では検出可能であった。0～48時間の尿中排泄データから算出した MK-3102の CL_r（幾何平均値）は、1.56～2.72 L/hr であった。

Confidential

表 2.7.6.2: 21 健康男性被験者に MK-3102 を空腹時単回経口投与した際の血漿中及び尿中薬物動態パラメータの要約統計量（パネル A 及びパネル B、P001）

薬物動態パラメータ		$AUC_{0-\infty}$† (μM·hr)		AUC_{0-last}† (μM·hr)		$AUC_{0-24\ hr}$† (μM·hr)		$AUC_{0-168\ hr}$† (μM·hr)		C_{max}† (nM)	
パネル	用量 (mg)	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)	N	GM (95% CI)
A	0.5††	0	N/A	6	0.147 (0.124, 0.173)	6	0.0922 (0.0853, 0.0997)	0	N/A	6	6.45 (5.59, 7.43)
	5	6	5.34 (4.76, 6.00)	6	4.72 (3.98, 5.59)	6	1.50 (1.38, 1.62)	6	4.13 (3.77, 4.53)	6	88.2 (76.4, 102)
	25	6	22.5 (20.0, 25.3)	6	22.4 (18.9, 26.5)	6	8.15 (7.53, 8.82)	6	20.9 (19.1, 22.9)	6	484 (419, 559)
	100	6	86.9 (77.4, 97.6)	6	88.6 (74.8, 105)	6	34.5 (31.9, 37.3)	6	82.5 (75.3, 90.4)	6	2210 (1910, 2550)
B	1.5	6	1.70 (1.52, 1.91)	6	1.26 (1.07, 1.50)	6	0.343 (0.318, 0.371)	6	1.20 (1.10, 1.32)	6	20.7 (17.9, 23.8)
	12.5	6	11.9 (10.6, 13.3)	6	11.4 (9.59, 13.5)	6	4.17 (3.86, 4.51)	6	10.6 (9.68, 11.6)	6	219 (190, 253)
	50	6	41.6 (37.1, 46.7)	6	41.0 (34.6, 48.5)	6	16.4 (15.1, 17.7)	5	39.4 (35.9, 43.3)	6	904 (783, 1040)
	200	6	162 (145, 182)	6	158 (133, 187)	6	69.0 (63.8, 74.7)	6	155 (142, 170)	6	3850 (3340, 4440)
A 及び B	400	12	335 (304, 369)	12	334 (294, 378)	12	145 (135, 155)	12	323 (298, 349)	12	9290 (8300, 10400)
rMSE‡		0.081		0.157		0.052		0.059		0.118	

薬物動態パラメータ		$C_{168\ hr}$† (nM)		T_{max} (hr)		$t_{1/2}$‖ (hr)		CL_r(L/hr)	
パネル	用量 (mg)	N	GM (95% CI)	N	中央値（最小値, 最大値）	N	GM (GCV)	N	GM (95% CI)
A	0.5††	0	N/A	6	0.75 (0.50, 2.02)	0	N/A	0	N/A
	5	6	6.75 (5.21, 8.75)	6	2.00 (1.00, 6.00)	6	115.94¶ (62.36)	6	2.11 (1.90, 2.35)
	25	6	20.6 (15.9, 26.7)	6	0.75 (0.50, 2.02)	6	49.52 (24.94)	6	2.17 (1.93, 2.44)
	100	6	54.3 (41.9, 70.4)	6	0.75 (0.50, 4.00)	6	42.62 (26.46)	6	2.12 (1.84, 2.45)
B	1.5	6	3.27 (2.53, 4.22)	6	1.00 (1.00, 6.00)	6	93.30¶ (43.22)	6	1.56 (1.28, 1.90)
	12.5	6	10.8 (8.37, 14.0)	6	4.00 (1.00, 6.00)	6	68.88 (42.22)	6	2.30 (1.88, 2.83)
	50	5	26.7 (20.4, 35.0)	6	1.50 (1.00, 4.00)	6	47.65 (31.17)	6	2.39 (2.08, 2.74)
	200	6	79.5 (61.4, 103)	6	1.50 (0.50, 4.00)	6	45.19 (22.26)	6	2.72 (2.22, 3.33)
A 及び B	400	12	174 (142, 213)	12	1.00 (0.50, 1.00)	12	42.45 (21.46)	12	2.70 (2.44, 2.98)
rMSE‡.		0.203							

パネル A：液剤として MK-3102 0.5～100 mg を単回経口投与
パネル B：液剤として MK-3102 1.5～200 mg を単回経口投与
パネル A 及びパネル B：経口液剤として MK-3102 400 mg を単回経口投与
GM：幾何平均値、GCV：変動係数、CI：信頼区間、N/A：評価せず、BLQ：定量下限未満、LLOQ：定量下限値
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値。幾何平均値及び95%信頼区間で示す。
‡ rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内変動係数（%）の近似値。
‖ 幾何平均値［変動係数（%）］
¶ 1.5 mg 及び5 mg を投与した際の $t_{1/2}$は、入手可能データの3半減期を超えると推定されたため、近似値のみを考慮した。
†† パネル A の0.5 mg は、$C_{168\ hr}$及び尿検体のほとんどが BLQ であったため、LLOQ を超える十分な検体がないことから、$AUC_{0-168\ hr}$、$AUC_{0-\infty}$、$C_{168\ hr}$、$t_{1/2}$及び CL_rを推定できなかった。

Confidential

パネル D で、健康男性被験者に MK-3102 10 mg を空腹時及び食後に単回経口投与した際の血漿中及び尿中薬物動態パラメータの統計的比較を[表2.7.6.2: 22]に示す。MK-3102は速やかに吸収され、T_{max} の中央値は、空腹時投与で1.5時間、食後投与で4.00時間であった。$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max} 及び $C_{168\ hr}$ の幾何平均比（食後／空腹時）並びに90%信頼区間は、それぞれ1.02（1.00, 1.05）、1.04（1.01, 1.08）、1.04（1.00, 1.09）、0.95（0.81, 1.11）及び1.07（0.96, 1.19）であった。食後及び空腹時に投与した際の CL_r の幾何平均値及び95%信頼区間は、それぞれ、1.85（1.58, 2.17）及び1.81（1.50, 2.18）と同程度であった。以上のことから、高脂肪食摂取後に MK-3102のカプセルを投与した際、T_{max} は遅延することが示唆された。ただし、全体的な吸収率は同程度であった。

表 2.7.6.2: 22 健康男性被験者に MK-3102 10 mg を空腹時及び食後に単回経口投与した際の血漿中及び尿中薬物動態パラメータの統計的比較（パネル D、P001）

薬物動態パラメータ	10 mg（食後）			10 mg（空腹時）			食後／空腹時		rMSE‡
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$† (μM·hr)	6	11.8	(9.86, 14.1)	6	11.5	(9.63, 13.8)	1.02	(1.00, 1.05)	0.018
AUC_{0-last}† (μM·hr)	6	11.2	(9.41, 13.4)	6	10.8	(9.04, 12.8)	1.04	(1.01, 1.08)	0.030
$AUC_{0-168\ hr}$† (μM·hr)	6	9.99	(8.45, 11.8)	6	9.59	(8.11, 11.3)	1.04	(1.00, 1.09)	0.037
C_{max}† (nM)	6	195	(158, 241)	6	206	(167, 254)	0.95	(0.81, 1.11)	0.133
$C_{168\ hr}$† (nM)	6	12.3	(9.57, 15.9)	6	11.6	(8.97, 14.9)	1.07	(0.96, 1.19)	0.091
T_{max}§ (hr)	6	4.00	(1.00, 8.00)	6	1.50	(0.50, 6.00)			
$t_{1/2}$‖ (hr)	6	98.22	27.74	6	119.59	22.77			
CL_r (L/hr)	6	1.85	(1.58, 2.17)	6	1.81	(1.50, 2.18)			

10 mg（食後）：高脂肪食摂取後 MK-3102 10 mg（カプセル）を単回経口投与
10 mg（空腹時）：10時間絶食後 MK-3102 10 mg（カプセル）を単回経口投与
GM：幾何平均値、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内変動係数（%）の近似値。
§ 中央値（最小値, 最大値）
‖ 幾何平均値［変動係数（%）］

2.7.6.2.4.4　薬力学の結果

健康男性被験者に MK-3102及びプラセボを単回経口投与した際の投与168時間後の血漿中DPP-4阻害率（ベースラインで補正）を[表2.7.6.2: 23]に示す。その結果、MK-3102 0.5～400 mg の投与168時間後の DPP-4阻害率の点推定値は、用量とともに上昇し、32.22～96.67%であった。パネル A 及びパネル B の連続した投与期で MK-3102濃度の大きな持ち越し効果がみられたため、第1期の後プラセボ投与を受けた被験者のデータは本解析に含めなかった。MK-3102 0.5～400 mg を投与した際の DPP-4阻害率の差（MK-3102－プラセボ）は、26.45～90.90%の範囲であった。MK-3102 0.5～400 mg のいずれの用量でも90%信頼区間の下限が0を上回ったので、投与168時間

C Confidential

後の DPP-4阻害率は、プラセボよりも明らかに高いことが示された。

表 2.7.6.2: 23 健康男性被験者に MK-3102 及びプラセボを単回経口投与した際の投与 168 時間後の血漿中 DPP-4 阻害率#（ベースラインで補正）（P001）

処置	N	最小二乗平均値 (95% CI)†	差 (90% CI) ‡
MK-3102 0.5 mg（パネル A）	6	32.22 (26.50, 37.50)	26.45 (15.54, 37.48)
MK-3102 1.5 mg（パネル B）	6	48.93 (44.62, 52.91)	43.16 (33.42, 53.10)
MK-3102 5 mg（パネル A）	6	76.61 (74.63, 78.43)	70.84 (63.09, 78.90)
MK-3102 10 mg 空腹時投与（パネル D）	6	84.68 (83.31, 85.93)	78.90 (71.22, 86.99)
MK-3102 10 mg 食後投与（パネル D）	6	85.18 (83.85, 86.39)	79.40 (71.76, 87.46)
MK-3102 12.5 mg（パネル B）	6	85.54 (84.32, 86.67)	79.77 (72.65, 87.25)
MK-3102 25 mg（パネル A）	6	88.06 (87.06, 88.99)	82.29 (75.34, 89.61)
MK-3102 50 mg（パネル B）	5¶	91.58 (90.81, 92.29)	85.81 (78.74, 93.31)
MK-3102 100 mg（パネル A）	6	93.38 (92.82, 93.89)	87.61 (81.03, 94.58)
MK-3102 200 mg（パネル B）	6	95.23 (94.83, 95.60)	89.46 (83.01, 96.32)
MK-3102 400 mg（パネル A 及びパネル B）§	12	96.67 (96.47, 96.86)	90.90 (85.44, 96.65)
プラセボ（パネル A、B 及び D）‖	8	5.77 (-1.31, 12.35)	

CI：信頼区間
† 対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値（阻害率）
‡ 最小二乗平均値に基づく差（MK-3102－プラセボ）
§ パネル A 及びパネル B を併合した
‖ パネル A、B 及び D のプラセボを併合した。パネル A 及びパネル B で持ち越し効果がみられたため、第1期の後プラセボ投与を受けた被験者のデータは本解析に含めなかった。パネル D でプラセボ投与を受けた2例の2つの投与期（すなわち、空腹時及び食後投与）の4つの測定値は含めた
¶ AN[redacted]の被験者の50 mg 投与168時間後については欠測値
# 吸光光度法により測定した

2.7.6.2.4.5　薬物動態／薬力学の結果

第1の副次仮説を推定するため、400 mg までのすべての入手可能なデータを用い、DPP-4阻害率及び血漿中 MK-3102濃度の間の PK-PD 関係を評価した。PK-PD 関係は、阻害能を検討する E_{max} モデルにより関連づけることができ、E_{max} は96.75%、IC_{50}は2.45 nM、IC_{80}は9.99 nM であった。「安全で良好な忍容性が認められる1つ以上の用量の MK-3102を単回投与した際に、$C_{168\ hr}$ の真の幾何平均値はモデルに基づく DPP-4活性の IC_{80}値以上の値を示す」という第1の副次仮説は、MK-3102 25 mg で支持され、90%信頼区間の下限は16.83 nM と推定された。

MK-3102が QTc 間隔に及ぼす影響を検討する探索的解析により、MK-3102 0.5～400 mg を単回投与した際、QTc 間隔に有意な影響を及ぼさないことが示された。QTcF と MK-3102濃度の回帰直線の傾き及び95%信頼区間は、0.2797（-0.2523, 0.8117）で、0からの有意な差はなかった（P 値 =0.302）。

2.7.6.2.4.6　安全性の結果

有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価から、健康男性被験者に MK-3102 0.5～400 mg を

C Confidential

単回投与した際の忍容性は、概して良好であった。重篤な有害事象、有害事象による治験薬投与中止例はなく、死亡例もなかった。

被験者24例中19例で、投与前（スクリーニング時）に発現した2件を含め合計50件の有害事象（臨床症状）が報告された。このうち15件が治験担当医師により副作用と判断され、その内訳は、MK-3102投与時に7件、プラセボ投与時に8件であった。

ほとんどの有害事象は軽度から中等度で、いずれも試験終了までに回復した。治験担当医師により治験薬との因果関係がないと判断された重度の有害事象（頭痛）が1件発現した。最も頻度が高かった副作用は、頭痛、口内乾燥、悪心及び片頭痛であった。本試験で有害事象（臨床検査値）は発現しなかった。臨床検査、バイタルサイン、立位バイタルサイン、血糖モニタリング及びECGパラメータに治験薬投与又は用量との関連が示唆される一貫した変動はみられず、MK-3102投与後の神経学的評価にも変動はなかった。

2.7.6.2.4.7　結論

1) 有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価から、健康男性被験者に MK-3102 0.5～400 mg を単回投与した際の忍容性は、概して良好であった。
2) MK-3102を単回経口投与した際の $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ は、0.5～400 mg のいずれの用量でも用量比例性を示したが、$AUC_{0\text{-}\infty}$は、用量比をわずかに下回って増加し、C_{max} は用量比をわずかに上回って増加した。
3) MK-3102の血漿中濃度推移は二相性を示し、消失相の大半は α 相で、α 相半減期は40～50時間、β 相半減期は93～120時間であった。
4) 標準的高脂肪食摂取後に MK-3102を投与した際、T_{max} は遅延するが、全体的な吸収率は同程度であった。
5) MK-3102を単回経口投与した際の CL_r は、すべての用量で約1.6～2.7 L/hr であった。
6) MK-3102 25 mg 以上の単回投与では、$C_{168\ hr}$ がモデルに基づく DPP-4活性に対する IC_{80}（9.99 nM）を上回った。
7) MK-3102 0.5～400 mg を単回経口投与した際、QTc 間隔に有意な影響がないことが示された。

Confidential

2.7.6.2.5　非日本人健康被験者を対象とした反復投与試験（P002）：参考

治験総括報告書[資料5.3.3.1.3: P002]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.5.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

健康男性被験者を対象とした MK-3102の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する反復投与試験／P002

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]

公表文献

Krishna R, Addy C, Tatosian D, Hou XS, Gendrano IN III, Martucci A, et al. Single-/multiple-dose pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of omarigliptin, a once-weekly dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, in healthy subjects. 73rd Scientific Sessions American Diabetes Association (ADA); 2013 June 21-25; Chicago, Illinois, U.S.A.

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

投与期間

4つの連続パネル（パネル A、B、C 及び D）に、それぞれ被験者を8例ずつ組み入れ、MK-3102（カプセル）又はプラセボを週1回3週間（第1、8及び15日に合計3回）反復経口投与した。試験期間は、約20週間であった。

目的

【主要目的】

健康男性被験者に週1回反復経口投与した際の MK-3102の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

1) 健康男性被験者に週1回反復経口投与した際の MK-3102の予備的な血漿中薬物動態を評価する。
2) 健康男性被験者に週1回反復経口投与した際の血漿中 DPP-4活性を測定する。
3) 定常状態時に MK-3102を週1回反復経口投与した際の未変化体の尿中排泄について予備的

C Confidential

なデータを得る。

4) 標準的食事摂取後及び一晩絶食後に MK-3102を週1回反復経口投与した際の経時的活性型 GLP-1濃度の増加に及ぼす影響を評価する。

【探索的目的】

MK-3102を週1回反復経口投与した際の活性型 GLP-1の安定化に及ぼす影響（すなわち、投与間隔にわたる総 GLP-1濃度に対する活性型 GLP-1濃度の比の変化率）を評価する。

仮説

【主要仮説】

有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価から、MK-3102の週1回反復経口投与は、十分に安全で、良好な忍容性を示し、臨床開発を継続できる。

【副次仮説】

安全で良好な忍容性が認められる1つ以上の用量の MK-3102投与では、最終投与168時間後の DPP-4阻害率がプラセボと比べ、大きく上昇する（プラセボとの差は約80%と予測される）。

試験デザイン

本試験は、健康男性被験者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、連続パネル、用量漸増反復経口投与試験である。健康男性被験者32例を無作為に4つのパネル（パネル A、B、C 及び D）に8例ずつ組み入れた。

各パネルで、それぞれ被験者6例に MK-3102（パネル A：10 mg、パネル B：25 mg、パネル C：50 mg、パネル D：100 mg）を、2例にプラセボを週1回3週間（第1、8及び15日に合計3回）反復経口投与した。前のパネル及び P001試験で得られた安全性、薬物動態及び薬力学のデータに基づき、前のパネルの終了後にパネル D を開始することとした。

用法・用量／製剤番号

パネル A では MK-3102 10 mg（10 mg カプセル × 1カプセル）又はプラセボ、パネル B では MK-3102 25 mg（10 mg カプセル ×2カプセル ＋1 mg カプセル ×5カプセル）又はプラセボ、パネル C では MK-3102 50 mg（10 mg カプセル ×5カプセル）又はプラセボ、パネル D では MK-3102 100 mg（100 mg カプセル ×1カプセル）又はプラセボを投与した。治験薬の内容を、[表2.7.6.2: 24] に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2: 24 治験薬の内容（P002）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
MK-3102	1 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
MK-3102	10 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
MK-3102	100 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
MK-3102 1 mg/10 mg プラセボ	0 mg	[redacted] / N/A	カプセル	[redacted]
MK-3102 100 mg プラセボ	0 mg	[redacted] / N/A	カプセル	[redacted]
N/A：該当なし				

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18～30 kg/m^{2}で、18歳以上45歳以下の喫煙をしない健康成人男性。

評価基準

【薬物動態】

血漿中 MK-3102濃度測定用検体を、投与前、第1日の初回投与168時間後及び第15日の最終投与336時間後までの規定した時点で採取した。また、第1日の投与後のトラフ時点以降も、216時間、264時間及び312時間後に採取した。第1日及び第15日の投与4時間及び24時間後の検体は、標準的食事摂取前に採取した。MK-3102 10、25、50及び100 mg を週1回反復経口投与した際の第1日及び第15日の血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、$AUC_{0\text{-}168\ hr}$、C_{max}、$C_{168\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）について算出した。尿中 MK-3102濃度測定用検体を、第1日及び第15日の投与前並びに第15日の投与168時間後までの規定した間隔で採取した。各採取間隔及び実際の採取時間に基づく尿中 MK-3102濃度及び尿量（尿重量から算出）を用いて、尿中薬物動態パラメータ（Ae、fe 及び CL_r）を求めた。

【薬力学】

血漿中 DPP-4活性測定用検体を、投与前、第1日の投与168時間後及び第15日の投与336時間後までの規定した時点で採取した。また、第1日の投与後のトラフ時点以降も、216時間、264時間（及び312時間後に採取した。第1日及び第15日の投与4時間及び24時間後の検体は、標準的食事摂取前に採取した。すべての用量について、第1日及び第15日の投与168時間後までの血漿中 DPP-4阻害率（ベースライン補正）をモニタリングし、MK-3102が DPP-4活性に及ぼす薬力学的影響を評価した。

活性型 GLP-1及び総 GLP-1濃度測定用血液検体を、第1日及び第15日の投与前並びに第15日の投与後の規定した時点で採取した。GLP-1濃度測定用検体の解析を完了した際、ほとんどの検体で、活性型 GLP-1濃度が総 GLP-1濃度よりも高いことが明らかになった。これは、分析に用いられた標準物質中の濃度に差があったためと考えられる。したがって、GLP-1濃度の比（活性型 GLP-1／総 GLP-1）は生物学的意味を持たないため、報告しなかった。第15日の投与後初回及び2回目の標準的食事摂取後2時間の活性型 GLP-1及び総 GLP-1濃度の WAA を用い、食後及び一晩絶食後に

C Confidential

反復投与したMK-3102が、経時的活性型GLP-1及び総GLP-1濃度の増加に及ぼす影響について評価した。

【安全性】

安全性及び忍容性について、有害事象の評価及び臨床評価［バイタルサイン、身体所見、ECG及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）］を繰り返し実施することにより、試験を通じて厳密にモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

血漿中薬物動態：

MK-3102を週1回反復経口投与した際の血漿中MK-3102薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$、C_{max}及び$C_{168\ hr}$）を自然対数変換し、処置（10、25、50及び100 mg）、時期（第1日及び第15日）及び処置と時期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。上記のモデルに基づき、自然対数変換後の$AUC_{0\text{-}168\ hr}$、C_{max}及び$C_{168\ hr}$の最小二乗幾何平均値及び95%信頼区間を処置及び時期ごとに算出後、最小二乗平均値の差（第15日－第1日）及び90%信頼区間を処置ごとに算出した。それを逆変換して、最小二乗幾何平均値及び95%信頼区間を処置及び時期ごとに示した。さらに、$AUC_{0\text{-}168\ hr}$、C_{max}及び$C_{168\ hr}$の幾何平均比（第15日／第1日）及び90%信頼区間を処置ごとに示した。$AUC_{0\text{-}168\ hr}$、C_{max}及び$C_{168\ hr}$の幾何平均比（第15日／第1日）及び90%信頼区間により、MK-3102の蓄積について評価した。

定常状態：

各用量（10、25、50及び100 mg）について定常状態到達時間を評価した。定常状態への到達を推定するため、$AUC_{0\text{-}168\ hr}$の累積係数から、各被験者のEffective rateを求めた。

用量比例性：

用量比例性を評価するため、第15日のデータのみを用い探索的解析を実施した。冪モデルを用いて、$AUC_{0\text{-}168\ hr}$の用量比例性を解析した。自然対数変換した$AUC_{0\text{-}168\ hr}$に対する自然対数変換した用量の傾きの95%信頼区間が1を含むかどうかについて検討した。C_{max}及び$C_{168\ hr}$の用量比例性についても$AUC_{0\text{-}168\ hr}$と同様の方法で評価した。

尿中薬物動態：

尿中薬物動態パラメータ（CL_r及びCL_{cr}）について、パラメータ（CL_r及びCL_{cr}）を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて比較した。対数尺度上で解析し、逆変換した結果を示した。パラメータごとの幾何平均値及び95%信頼区間並びに幾何平均比（CL_r／CL_{cr}）及び95%信頼区間を算出して、各用量のCL_rとCL_{cr}を比較した。

C Confidential

その他：

時期及び処置ごとに血漿中 MK-3102薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$、$AUC_{0\text{-}168\ hr}$、C_{max}、$C_{168\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）の記述統計量を示した。さらに、尿中 MK-3102薬物動態パラメータ（Ae、fe 及び CL_r）について、処置ごとにモデルに基づかない統計量を示した。

【薬力学】

DPP-4阻害率：

プラセボと比較した、MK-3102週1回反復経口投与の初回投与（第1日）及び最終投与（第15日）168時間後の DPP-4阻害率に及ぼす MK-3102の薬力学的影響を、処置（10、25、50及び100 mg 並びにプラセボ）、投与日（第1日及び第15日）、処置と投与日の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。ベースラインは、第1日の治験薬投与前の値と定義した。無構造型の共分散行列を用い、投与群間の不等分散を許容した。パネル／時期の効果はわずかであると仮定し、すべてのパネルのプラセボ群の被験者を併合した。自然対数変換して統計解析を実施し、結果を逆変換して百分率で示した。時期及び処置ごとに幾何平均値及び95%信頼区間を算出し、実薬とプラセボの幾何平均値の差及び90%信頼区間を時期ごとに示した。最終投与168時間後の DPP-4阻害率のプラセボとの差に関係のある MK-3102の用量を確認するため、ステップダウン法を用いた。DPP-4阻害率の実薬とプラセボの差の両側90%信頼区間を算出し、その下限が0を含むかどうかについて最も高用量から各用量について検討した。さらに各信頼区間について、下限が80%より上回るか否かを検討した。

活性型 GLP-1及び総 GLP-1濃度の WAA：

最終投与後（第15日）の初回（投与4時間後）及び2回目（投与10時間後）の標準的食事摂取後2時間の活性型 GLP-1及び総 GLP-1濃度の WAA を用い、週1回反復経口投与した MK-3102が、食後及び一晩絶食後の経時的活性型 GLP-1及び総 GLP-1濃度の増加に及ぼす薬力学的影響を評価した。第1日の投与前の測定値をベースラインとした。処置（10、25、50及び100 mg 並びにプラセボ）を固定効果とする ANOVA モデルを用いて解析した。すべての解析を自然対数変換後に実施し、逆変換して最終的な結果を示した。第15日の初回及び2回目の標準的食事摂取後2時間の活性型 GLP-1及び総 GLP-1濃度に関する解析の結果［すなわち、処置ごとの幾何平均値及び95%信頼区間、幾何平均比（MK-3102／プラセボ）及び90%信頼区間］を示した。

その他：

処置ごとに初回及び最終投与168時間後までの DPP-4の WAI の記述統計量を示した。また、各時点の DPP-4阻害率の記述統計量も示した。処置ごとの第15日の初回及び2回目の標準的食事摂取後2時間並びに最終投与168時間後までの活性型 GLP-1及び総 GLP-1濃度の WAA、処置ごとの活性型 GLP-1及び総 GLP-1濃度のピーク（被験者ごとの投与後のすべての測定時点にわたるピーク）、並びに処置、時期及び時点ごとの活性型 GLP-1及び総 GLP-1濃度について、モデルに基づかない統計量を示した。

C Confidential

【安全性】

MK-3102を週1回反復経口投与した際の安全性及び忍容性について、有害事象の評価及びその他の安全性パラメータの臨床評価により検討した。有害事象発現例数について記述的に要約し、処置ごとに一覧にした。また、臨床検査値、ECG 及びバイタルサインについても処置及び時点ごとに要約統計量を算出した。必要に応じて、臨床検査値、ECG 及びバイタルサインのベースラインからの変化量又は変化率も、処置及び時点ごとに要約した。

2.7.6.2.5.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表2.7.6.2: 25]に示す。

表 2.7.6.2: 25　被験者の内訳及び背景（P002）

組入数：合計 男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	32 32（19～44歳） 該当なし
完了	32
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他	0 0 0 0

2.7.6.2.5.3　薬物動態の結果

健康男性被験者に MK-3102 10、25、50及び100 mg を週1回3週間反復経口投与した際の第1日及び第15日の血漿中及び尿中薬物動態パラメータの要約統計量を[表2.7.6.2: 26]に示す。MK-3102は速やかに吸収され、第1日の T_{max} の中央値はすべての用量で1.00～4.00時間であった。第15日の T_{max} の中央値は第1日の T_{max} と概して同程度であり、1.00～4.01時間であった。MK-3102の血漿中濃度推移は二相性を示し、50 mg 及び100 mg を投与した際、消失相の大半は α 相で、α 相半減期は41.74～48.30時間、β 相半減期は83.18時間（10 mg 用量の $t_{1/2}$の推定値）を超えた。これは、10～100 mg 投与時の全体の薬物動態プロファイルにほとんど影響を及ぼさなかった。$AUC_{0\text{-}168\ hr}$、C_{max} 及び $C_{168\ hr}$ の蓄積はわずかであった。10～100 mg 投与時の実測値の幾何平均値の累積係数は、$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ で1.00～1.19、C_{max} で0.93～1.09、$C_{168\ hr}$ で0.91～1.36であった。

MK-3102 10、25、50及び100 mg を投与した際の T_{90}の中央値は、それぞれ2、1、1及び2週間であった。すべての用量で2回目の投与後に80%以上の被験者で理論上の定常状態に到達し、すべての被験者で3回目の投与後に定常状態に到達した。したがって、第3週（第15日）の薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$、C_{max} 及び $C_{168\ hr}$）は、定常状態時の曝露量を示している。$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ 及び C_{max} には用量比例性からの逸脱はみられなかったため、10～100 mg のすべての用量で用量比例性を示すと考えられた。しかし、$C_{168\ hr}$ については用量比をわずかに下回って増加した。

Confidential

第15日の定常状態時に投与168時間後までの採取期間にわたり、MK-3102の投与量の57.5～73.6%が未変化体として尿中に排泄された。投与168時間後までの尿中排泄データから算出したMK-3102の CL_r は、1.64～2.07 L/hr で、低い値を示した25 mg を除き、すべての用量で同程度であった。しかし、25 mg の CL_{cr} も他の用量と比べて低い推定値であったため、比（CL_r／CL_{cr}）は0.21～0.25となり、25 mg を含めたすべての用量で同程度であった。

表 2.7.6.2: 26 健康男性被験者に MK-3102 10、25、50 及び 100 mg を週 1 回 3 週間反復経口投与した際の第 1 日及び第 15 日の血漿中及び尿中薬物動態パラメータの要約統計量（P002）

	10 mg N = 6		25 mg N = 6		50 mg N = 6		100 mg N = 6	
第1日（初回投与）								
薬物動態パラメータ	GM (95% CI)		GM (95% CI)		GM (95% CI)		GM (95% CI)	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	3.05 (2.69, 3.44)		9.18 (8.12, 10.4)		17.7 (15.6, 20.0)		35.1 (31.1, 39.8)	
$AUC_{0\text{-}168\ hr}$‡ (μM·hr)	7.37 (6.38, 8.50)		22.0 (19.1, 25.4)		40.7 (35.3, 47.0)		82.3 (71.3, 94.9)	
C_{max}‡ (nM)	184 (158, 214)		610 (524, 712)		988 (847, 1150)		2320 (1990, 2700)	
$C_{168\ hr}$‡ (nM)	8.77 (5.77, 13.3)		18.8 (12.4, 28.6)		26.5 (17.4, 40.3)		51.5 (33.9, 78.3)	
T_{max}§ (hr)	3.00 (0.50, 4.02)		1.00 (0.50, 4.00)		4.00 (1.00, 4.00)		2.50 (0.50, 4.00)	
第15日（最終投与）								
薬物動態パラメータ	GM (95% CI)		GM (95% CI)		GM (95% CI)		GM (95% CI)	
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (μM·hr)	3.45 (3.05, 3.90)		9.82 (8.68, 11.1)		19.9 (17.6, 22.5)		37.1 (32.8, 41.9)	
$AUC_{0\text{-}168\ hr}$‡ (μM·hr)	8.76 (7.59, 10.1)		22.0 (19.1, 25.4)		47.8 (41.4, 55.1)		87.8 (76.1, 101)	
C_{max}‡ (nM)	195 (167, 227)		565 (485, 659)		1080 (927, 1260)		2400 (2060, 2800)	
$C_{168\ hr}$‡ (nM)	11.9 (7.82, 18.1)		17.1 (11.2, 25.9)		32.8 (21.6, 49.9)		61.1 (40.2, 92.8)	
T_{max}§ (hr)	4.00 (1.00, 8.00)		1.50 (1.00, 4.05)		4.01 (1.00, 6.00)		1.00 (0.42, 6.00)	
$t_{1/2}$‖ (hr)	83.18 (59.30)		66.74 (37.06)		48.30 (25.85)		41.74 (19.70)	
fe‖ (%)	70.1 (14.1)		57.5 (15.7)		73.6 (4.26)		72.2 (7.67)	
CL_r‡ (L/hr)	2.01 (1.76, 2.29)		1.64 (1.40, 1.91)		1.92 (1.66, 2.22)		2.07 (1.78, 2.39)	
累積係数（第15日／第1日）								
薬物動態パラメータ	rMSE†	GMR (90% CI)	rMSE†	GMR (90% CI)	rMSE†	GMR (90% CI)	rMSE†	GMR (90% CI)
$AUC_{0\text{-}168\ hr}$‡ (μM·hr)	0.090	1.19 (1.09, 1.30)	0.090	1.00 (0.91, 1.09)	0.090	1.17 (1.07, 1.28)	0.090	1.07 (0.98, 1.17)
C_{max}‡ (nM)	0.113	1.06 (0.95, 1.19)	0.113	0.93 (0.83, 1.04)	0.113	1.09 (0.98, 1.22)	0.113	1.04 (0.93, 1.16)
$C_{168\ hr}$‡ (nM)	0.239	1.36 (1.07, 1.72)	0.239	0.91 (0.71, 1.15)	0.239	1.24 (0.98, 1.57)	0.239	1.19 (0.93, 1.50)

10 mg：第1、8及び15日に MK-3102 10 mg を週1回反復経口投与（処置 A）
25 mg：第1、8及び15日に MK-3102 25 mg を週1回反復経口投与（処置 B）
50 mg：第1、8及び15日に MK-3102 50 mg を週1回反復経口投与（処置 C）
100 mg：第1、8及び15日に MK-3102 100 mg を週1回反復経口投与（処置 D）
GM：幾何平均値、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内変動係数（%）の近似値
‡ 自然対数変換後に ANOVA モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値, 最大値）
‖ 幾何平均値［変動係数（%）］

2.7.6.2.5.4　薬力学の結果

健康男性被験者に MK-3102 10、25、50及び100 mg 又はプラセボを週1回3週間反復経口投与した際の第1日及び第15日の投与168時間後の血漿中 DPP-4阻害率を[表2.7.6.2: 27]に示す。その結果、

Confidential

MK-3102を週1回3週間反復経口投与した際の第1日及び第15日の投与168時間後の DPP-4阻害率がプラセボと比べて明らかな用量依存性を示したことから、副次仮説は支持された。10～100 mg を投与した際の第1日及び第15日の DPP-4阻害率の平均値の差（MK-3102－プラセボ）及び90%信頼区間は、それぞれ77.34%（65.09%, 90.49%）～90.90%（76.38%, 100.00%）及び77.73%（69.39%, 86.53%）～88.30%（72.33%, 100.00%）であった。

表 2.7.6.2: 27 健康男性被験者に MK-3102 又はプラセボを週 1 回 3 週間反復経口投与した際の第 1 日及び第 15 日の投与 168 時間後の血漿中 DPP-4 阻害率（P002）

処方	N	GM (95%CI)†	差（90%CI）‡
第1日			
プラセボ§	8	2.47 (-1.68, 6.45)	
MK-3102 10 mg（パネル A）	6	79.81 (70.66, 86.11)	77.34 (65.09, 90.49)
MK-3102 25 mg（パネル B）	6	86.73 (83.29, 89.46)	84.26 (77.05, 91.85)
MK-3102 50 mg（パネル C）	6	89.15 (87.87, 90.30)	86.68 (83.12, 90.34)
MK-3102 100 mg（パネル D）	6	93.36 (88.88, 96.04)	90.90 (76.38, 100.00)
第15日			
プラセボ§	8	5.76 (-3.26, 13.99)	
MK-3102 10 mg（パネル A）	6	83.49 (78.58, 87.27)	77.73 (69.39, 86.53)
MK-3102 25 mg（パネル B）	6	84.42 (79.83, 87.97)	78.66 (70.45, 87.33)
MK-3102 50 mg（パネル C）	6	91.92 (87.96, 94.58)	86.16 (74.83, 98.66)
MK-3102 100 mg（パネル D）	6	94.06 (89.25, 96.72)	88.30 (72.33, 100.00)

第1日のベースライン値：プラセボ及びすべての用量の投与前の阻害率（幾何平均値）= 0.00%
第15日のベースライン値：プラセボ、10、25、50及び100 mg 投与前の阻害率（幾何平均値）=13.21、84.22、86.25、90.92及び93.83%
† GM：幾何平均値、CI：信頼区間（対数尺度から逆変換）
‡ 幾何平均値に基づく差（MK-3102－プラセボ）
§ すべてのパネルの被験者を併合した

健康男性被験者に MK-3102又はプラセボを週1回3週間反復経口投与した際の第15日の初回（投与4時間後）及び2回目（投与10時間後）の標準的食事摂取後2時間の活性型 GLP-1及び総 GLP-1濃度の WAA を[表2.7.6.2: 28]及び[表2.7.6.2: 29]に示す。初回（投与4時間後）の加重平均活性型 GLP-1濃度は、プラセボと比べて明らかに増加し、WAA の幾何平均比（MK-3102／プラセボ）は1.67～2.06で、90%信頼区間の下限はいずれの処置でも1を上回った。総 GLP-1濃度の WAA はプラセボと同程度で、幾何平均比は0.77～1.02であった。2回目（投与10時間後）の標準的食事摂取後の加重平均活性型 GLP-1濃度はプラセボと比べて明らかに増加し、幾何平均比は2.05～2.57で、90%信頼区間の下限はいずれの処置でも1を上回った。総 GLP-1濃度の WAA にはプラセボと意味のある差はなく、幾何平均比は0.77～1.06であった。

C Confidential

表 2.7.6.2: 28 健康男性被験者に MK-3102 又はプラセボを週 1 回 3 週間反復経口投与した際の第 15 日の初回（投与 4 時間後）の食後 2 時間の活性型 GLP-1 及び総 GLP-1 濃度の WAA（P002）

処置	N	GM (95% CI)†	GMR (90% CI)‡	rMSE‖
活性型 GLP-1				
プラセボ§	8	1.23 (0.97, 1.58)		0.3348
MK-3102 10 mg（パネル A）	6	2.06 (1.55, 2.73)	1.67 (1.23, 2.27)	
MK-3102 25 mg（パネル B）	6	2.20 (1.65, 2.91)	1.78 (1.31, 2.42)	
MK-3102 50 mg（パネル C）	6	2.43 (1.82, 3.25)	1.97 (1.43, 2.71)	
MK-3102 100 mg（パネル D）	6	2.54 (1.91, 3.37)	2.06 (1.51, 2.81)	
総 GLP-1				
プラセボ§	8	1.70 (1.27, 2.27)		0.4017
MK-3102 10 mg（パネル A）	6	1.47 (1.04, 2.07)	0.87 (0.60, 1.26)	
MK-3102 25 mg（パネル B）	6	1.31 (0.93, 1.84)	0.77 (0.53, 1.12)	
MK-3102 50 mg（パネル C）	6	1.53 (1.08, 2.17)	0.90 (0.62, 1.31)	
MK-3102 100 mg（パネル D）	6	1.72 (1.23, 2.41)	1.02 (0.70, 1.47)	

第1日のベースライン値：プラセボ及び10、25、50及び100 mg 投与前の GLP-1濃度の WAA（幾何平均値）= 2.56、2.58、2.50、3.02及び2.83 pM
第15日のベースライン値：プラセボ、10、25、50及び100 mg 投与前の GLP-1濃度の WAA（幾何平均値）= 3.18、3.44、3.16、5.23及び6.95 pM
† GM：幾何平均値、CI：信頼区間（対数尺度から逆変換）
‡ 幾何平均比（MK-3102／プラセボ）
§ すべてのパネルの被験者を併合した
‖ rMSE：線形混合効果モデルから得られた対数尺度上の平均二乗誤差の平方根

表 2.7.6.2: 29 健康男性被験者に MK-3102 又はプラセボを週 1 回 3 週間反復経口投与した際の第 15 日の 2 回目（投与 10 時間後）の食後 2 時間の活性型 GLP-1 及び総 GLP-1 濃度の WAA（P002）

処置	N	GM (95% CI)†	GMR (90% CI)‡	rMSE‖
活性型 GLP-1				
プラセボ§	8	1.50 (1.21, 1.85)		0.2904
MK-3102 10 mg（パネル A）	6	3.84 (3.01, 4.91)	2.57 (1.96, 3.35)	
MK-3102 25 mg（パネル B）	6	3.07 (2.40, 3.92)	2.05 (1.57, 2.67)	
MK-3102 50 mg（パネル C）	6	3.78 (2.94, 4.87)	2.52 (1.91, 3.33)	
MK-3102 100 mg（パネル D）	6	3.62 (2.84, 4.63)	2.42 (1.85, 3.17)	
総 GLP-1				
プラセボ§	8	2.61 (2.01, 3.39)		0.3586
MK-3102 10 mg（パネル A）	6	2.76 (2.03, 3.74)	1.06 (0.76, 1.48)	
MK-3102 25 mg（パネル B）	6	2.02 (1.49, 2.73)	0.77 (0.55, 1.08)	
MK-3102 50 mg（パネル C）	6	2.27 (1.66, 3.11)	0.87 (0.62, 1.22)	
MK-3102 100 mg（パネル D）	6	2.18 (1.61, 2.94)	0.83 (0.60, 1.16)	

第1日のベースライン値：プラセボ及び10、25、50及び100 mg 投与前の GLP-1濃度の WAA（幾何平均値）= 2.56、2.58、2.50、3.02及び2.83 pM
第15日のベースライン値：プラセボ、10、25、50及び100 mg 投与前の GLP-1濃度の WAA（幾何平均値）= 3.18、3.44、3.16、5.23及び6.95 pM
† GM：幾何平均値、CI：信頼区間（対数尺度から逆変換）
‡ 幾何平均比（MK-3102／プラセボ）
§ すべてのパネルの被験者を併合した
‖ rMSE：線形混合効果モデルから得られた対数尺度上の平均二乗誤差の平方根

C Confidential

2.7.6.2.5.5　安全性の結果

有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価から、健康男性被験者に MK-3102 10～100 mg を週1回反復経口投与した際の忍容性は、概して良好であった。重篤な有害事象及び有害事象による治験薬投与中止例はなく、死亡例もなかった。

被験者32例中26例で、投与前（スクリーニング時又は投与前）に発現した6件を含め合計93件の有害事象（臨床症状）が報告された。このうち54件が治験担当医師により副作用と判断され、その内訳は、プラセボを投与した際に14件、MK-3102を投与した際に40件であった。

有害事象の発現率及び重症度は、プラセボ及び MK-3102投与間で同程度であり、発現率又は重症度と用量増加の間に一定の傾向はみられなかった。ほとんどの有害事象は軽度で、試験終了までに回復した。最も頻度が高かった副作用は、頭痛、浮動性めまい、体位性めまい、頭部不快感、悪心及び下痢であった。

被験者32例中10例で、ブドウ糖増加1件を含め合計13件の有害事象（臨床検査値）が報告されたが、副作用と判断された事象はなかった。臨床検査、バイタルサイン、立位バイタルサイン、血糖モニタリング及び ECG パラメータに治験薬投与及び用量との関連が示唆される一貫した変動はみられず、MK-3102投与後の神経学的評価にも変動はなかった。

2.7.6.2.5.6　結論

1) MK-3102を週1回反復経口投与した際の $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ 及び C_{max} は、10～100 mg のいずれの用量でも用量に比例して増加したが、$C_{168\ hr}$ は、用量比をわずかに下回って増加した。
2) MK-3102を週1回反復経口投与した際、投与量の57.5～73.6%が未変化体として尿中に排泄された。
3) MK-3102 10～100 mg を単回及び週1回反復経口投与した際、プラセボと比べて高い DPP-4 阻害率を示した。MK-3102 10、25、50及び100 mg を週1回反復経口投与した際の最終投与（第15日）168時間後の DPP-4阻害率の差（MK-3102－プラセボ）は、それぞれ77.73、78.66、86.16及び88.30%であった
4) 第15日の初回（投与4時間後）及び2回目（投与10時間後）の標準的食事摂取後2時間の加重平均活性型 GLP-1濃度は、プラセボと比べていずれの用量でも顕著に増加し、幾何平均比はそれぞれ1.67～2.06及び2.05～2.57であった。
5) 有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価から、健康男性被験者に MK-3102 10～100 mg を週1回反復経口投与した際の忍容性は、概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.6　非日本人健康被験者を対象としたマスバランス試験（P007）：参考

治験総括報告書[資料5.3.3.1.4: P007]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.6.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

健康男性被験者を対象とした MK-3102の吸収、代謝、排泄及びマスバランスを評価する試験／P007

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

投与期間

第1日に[^{14}C]-MK-3102 25 mg（約2.5 μCi）を単回経口投与した。実際の投与量は、平均27.4 mg（2.3 μCi）［範囲：27～28 mg（2.26～2.35 μCi）］であった。試験期間は5週間であった。

目的

【主要目的】

1) 健康男性被験者に[^{14}C]-MK-3102 25 mg（約2.5 μCi）を単回経口投与した際の MK-3102の排泄経路及びマスバランスを検討する。
2) 健康男性被験者に[^{14}C]-MK-3102 25 mg（約2.5 μCi）を単回経口投与した際の血漿中総放射能及び MK-3102濃度を定量する。
3) ヒトでの MK-3102の代謝を検討し、生体試料中の主要代謝物を同定する。

【副次目的】

健康男性被験者に[^{14}C]-MK-3102 25 mg（約2.5 μCi）を単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

仮説

【主要仮説】

1) （推定）：健康男性被験者に[^{14}C]-MK-3102 25 mg（約2.5 μCi）を単回経口投与した際の尿及び糞中の平均総放射能排泄率を推定する。

Confidential

2)　（推定）：健康男性被験者に[^{14}C]-MK-3102 25 mg（約2.5 μCi）を単回経口投与した際の血漿中総放射能及び MK-3102濃度を推定する。

試験デザイン

本試験は、[^{14}C]-MK-3102の吸収、代謝及び排泄を検討する非盲検、単回投与試験である。健康男性被験者6例を対象に、一晩絶食後、水240 mL とともに[^{14}C]-MK-3102 25 mg（約2.5 μCi）を単回経口投与した。投与後の規定した間隔で血液、尿及び糞を採取した。被験者は、投与された放射能の累積排泄率が約90%以上となった場合、投与された放射能の尿及び糞中排泄率が24時間間隔採取で2日連続それぞれ1%以下を示した場合、又は最長入所期間（投与44日後）に達した場合に退所した（退所基準）。投与20日後まで血液、尿及び糞を採取した。

用法・用量／製剤番号

原末として[^{14}C]-MK-3102の API を実施医療機関に提供し、経口液剤に調製された（5 mg/mL）。放射能用量は、約2.5 μCi（25 mg）を予定していたが、実際の投与量は平均27.4 mg（2.3 μCi）［範囲：27～28 mg（2.26～2.35 μCi）］であった。治験薬の内容を[表2.7.6.2: 30]に示す。

表 2.7.6.2: 30 治験薬の内容（P007）

治験薬	力価	バッチ番号	剤型	管理番号
MK-3102 API†	400 mg	[redacted]	[redacted]	N/A

N/A：該当なし、API：原薬
† API として提供
以下は経口液剤調製用に実施医療機関が準備した。
a) [redacted]（[redacted]社製）
b) [redacted]（[redacted]社製）
c) [redacted]（[redacted]社製）

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が20～30 kg/m^{2}で、18歳以上45歳以下の喫煙をしない健康男性。

評価基準

【薬物動態】

血漿中総放射能、MK-3102濃度測定及び代謝物プロファイル検討用血液検体を、投与前及び退所するまでの規定した時点に採取し、最終採血は投与461時間後であった。血漿中 MK-3102及び薬物由来の総放射能の薬物動態［$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max}、CL/F、見かけの分布容積（V_d/F）、T_{max} 及び $t_{1/2}$］を要約した。総放射能測定及び代謝物プロファイル検討用尿検体を、投与前から投与456～480時間後までの規定した間隔で採取した。また、可能な場合、総放射能測定及び代謝物プロファイル検討用糞検体を、投与48時間前から投与456～480時間後の間隔まで1日1回採取した。各採取間隔の尿及び糞中排泄率を確認した。MK-3102のマスバランスについて、尿

C Confidential

及び糞中の合計累積放射能排泄量を算出し、投与量に対する百分率で表示した。

試験中に採取した血漿及び尿検体について代謝物プロファイルを検討した。その結果から、代謝物を同定し、総薬物関連化合物として MK-3102及びその代謝物の相対的割合を定量化した。糞中代謝物は放射能排泄率が低かったため評価しなかった。

【安全性】

安全性及び忍容性について、有害事象の評価及び臨床評価［バイタルサイン、身体所見、ECG及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）］を繰り返し実施することにより、試験を通じて厳密にモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

MK-3102及び総放射能の $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-168 hr}}$、C_{max}、CL/F 及び V_d/F の個々の値を自然対数変換し、測定対象を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて評価した。上記モデルに基づき、MK-3102及び総放射能の $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-168 hr}}$、C_{max}、CL/F 及び V_d/F の幾何平均値及び95%信頼区間を算出した。実際の血液採取時間及び投与量を用い、各被験者の薬物動態パラメータを求めた。血漿中の総放射能濃度に占める MK-3102濃度の割合を推定するため、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比（MK-3102／総放射能）及び95%信頼区間を算出した。$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-168 hr}}$、CL/F 及び V_d/F についても同様の方法で解析した。健康男性被験者に[^{14}C]-MK-3102を単回経口投与した際の投与放射能に対する割合として尿中及び糞中総放射能排泄率並びに尿中と糞中の合計総放射能排泄率の算術平均値及び95%信頼区間を示した。測定対象ごとに各薬物動態パラメータの記述統計量を示し、被験者数、算術平均値、標準偏差、算術平均値に基づく変動係数、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何平均値に基づく変動係数を求めた。代謝物プロファイルデータについて統計解析は実施しなかった。

【安全性】

MK-3102の安全性及び忍容性について、有害事象の評価及びその他の安全性に関する臨床評価を実施した。臨床検査値、バイタルサイン及び ECG に治験薬投与との関連が示唆される一貫した変化はみられなかったため、要約統計量は不要と判断し、示さなかった。

2.7.6.2.6.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表2.7.6.2: 31]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2: 31 被験者の内訳及び背景（P007）

組入数：合計 男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	6 6（25～44歳） 該当なし
完了	3
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他	3 0 0 3†
各被験者は最新の被験者背景データに基づき、1回集計された。 † 被験者3例（AN[redacted]、AN[redacted]及びAN[redacted]）は、治験薬投与に関連のない理由で同意を撤回した。これらの被験者は、治験実施計画書に規定した退所基準を満たしたことを通知される前に中止した。	

2.7.6.2.6.3　薬物動態の結果

健康男性被験者に[^{14}C]-MK-3102 25 mg［約2.5 µCi 含有。実際の平均投与量：27.4 mg（2.3 µCi）［範囲：27～28 mg（2.26～2.35 µCi）］を単回経口投与した際の血漿中 MK-3102及び総放射能の薬物動態パラメータの統計的比較並びに放射能排泄率を[表2.7.6.2: 32]に示す。いずれの被験者からも、投与360時間後まで（1例では最長で投与461時間後まで）の全採血期間を通して、血漿中MK-3102及び総放射能濃度（当量）は定量可能であった。また、いずれの被験者からも、投与408～432時間後まで（4例では最長で投与456～480時間後まで）の全採取期間を通して、尿中放射能濃度が定量され、投与時から投与360～384時間後まで(2例では最長で投与456～480時間後まで)、糞中放射能濃度が定量された。概して、総放射能排泄率（算術平均値）及び95%信頼区間は投与放射能の77.8%（71.7%, 83.9%）で、尿中に74.4%（68.2%, 80.6%）、糞中に3.36%（2.92%, 3.81%）が排泄された。

また、AUC の値から、血漿中総放射能の約93%は MK-3102の未変化体であることが示され［$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（未変化体／総放射能）及び95%信頼区間：0.93（0.86, 1.01）］、C_{max} では、血漿中総放射能の約90%が MK-3102の未変化体であった［C_{max} の幾何平均比（未変化体／総放射能）及び95%信頼区間：0.90（0.86, 0.95）］。以上のことから、血漿中の主要な化合物は MK-3102の未変化体で、血漿中代謝物プロファイルの結果と一致していた。MK-3102及び総放射能のいずれも1時間（中央値）で C_{max} に到達した。

代謝物プロファイルの結果から、血漿中に主な代謝物は認められず、MK-3102の未変化体が主要化合物であることが示された。尿中でも主に MK-3102の未変化体が認められ、尿中に排泄された総放射能の89.1%であった。いくつかの酸化型代謝物（M1、M3、M5及び M6）も、尿中に認められたが、それぞれ尿中総放射能の3%未満であった。糞中代謝物の評価は糞中の放射能排泄率が低かったため実施しなかった。以上のデータから、MK-3102は主に腎排泄により消失し、代謝の寄与はわずかであった。

C Confidential

表 2.7.6.2: 32 健康男性被験者に[^{14}C]-MK-3102 25 mg（約 2.5 μCi）を単回経口投与した際の血漿中 MK-3102 及び総放射能の薬物動態パラメータの統計的比較並びに放射能排泄率（N＝6、P007）

血漿中 MK-3102及び総放射能の薬物動態				
薬物動態パラメータ	MK-3102 GM (95% CI)	総放射能 GM (95% CI)	MK-3102／総放射能 GMR (95% CI)	rMSE‡
$AUC_{0-\infty}$† (μM·hr 又は μM Eq·hr)	21.8 (19.7, 24.1)	23.5 (21.2, 25.9)	0.93 (0.86, 1.01)	0.055
$AUC_{0\text{-last}}$† (μM·hr 又は μM Eq·hr)	21.0 (18.6, 23.7)	22.5 (19.9, 25.3)	0.93 (0.86, 1.02)	0.058
$AUC_{0\text{-}168\ hr}$† (μM·hr 又は μM Eq·hr)	19.1 (16.7, 21.9)	20.6 (17.9, 23.5)	0.93 (0.85, 1.01)	0.057
C_{max}† (nM 又は nM Eq)	568 (479, 674)	631 (532, 748)	0.90 (0.86, 0.95)	0.033
CL/F† (L/hr)	3.16 (2.85, 3.49)	2.94 (2.65, 3.25)	1.07 (0.99, 1.17)	0.055
V_d/F† (L)	591 (472, 740)	671 (536, 840)	0.88 (0.65, 1.20)	0.209
T_{max}§ (hr)	1.00 (0.50, 2.00)	1.00 (0.50, 2.00)		
$t_{1/2}$§ (hr)	129.72 (22.49)	158.33 (6.96)		

放射能排泄率‖			
	尿	糞便	合計
放射能排泄率（%）	74.4	3.36	77.8
95% CI	(68.2, 80.6)	(2.92, 3.81)	(71.7, 83.9)

GM：幾何平均値、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより得られた最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者内変動係数（%）の近似値。
§ T_{max}：中央値（最小値, 最大値）、$t_{1/2}$：幾何平均値（%変動係数）
‖ 算術平均値及び95%CI

2.7.6.2.6.4　安全性の結果

本試験で、健康男性被験者に[^{14}C]-MK-3102 25 mg（約2.5 μCi）を単回経口投与した際の忍容性は、概して良好であった。重篤な有害事象（臨床症状及び臨床検査値）及び有害事象による治験薬投与中止例はなく、死亡例もなかった。

被験者6例中2例に合計3件の非重篤な有害事象（臨床症状）がみられた。いずれの有害事象も軽度で、一過性のものであり、試験完了までに回復した。同じ被験者で発現した2件の有害事象（臨床症状）（便秘及び腹部不快感）が、治験担当医師により副作用と判断された。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.6.5　結論

1) 健康男性被験者に[^{14}C]-MK-3102 25 mg（約2.5 μCi）を単回経口投与した際の尿及び糞中の平均総放射能排泄率及び95%信頼区間は、投与20日後までの採取期間で投与量の77.8%（71.7%, 83.9%）であった。
2) MK-3102は速やかに吸収され、投与1時間後に C_{max} に到達した。
3) 排泄及び代謝物プロファイルデータから、MK-3102は主に腎排泄により消失し、代謝の寄

C Confidential

与はわずかであることが示された。

- $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} から、血漿中総放射能の主要な化合物は MK-3102で、それぞれ約93%及び90%であった。血漿中に主な代謝物は認められなかった。
- 放射能の大部分が尿中に排泄され（投与量の約74.4%）、糞中に排泄されたのはわずかであった（投与量の約3.36%）ことから、吸収が良好であることが示された。尿中の主要な化合物は MK-3102で、尿中に排泄された総放射能の約89.1%であった。また、代謝物（M1、M3、M5及び M6）も尿中に認められたが、それぞれ尿中総放射能の3%未満であった。

4) 有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価に基づくと、健康男性被験者に[^{14}C]-MK-3102 25 mg（約2.5 μCi）を単回経口投与した際の忍容性は、概して良好であった。

C Confidential

2.7.6.2.7　非日本人健康若年女性被験者、健康高齢被験者及び肥満健康若年被験者を対象とした単回投与試験（P003）：参考

治験総括報告書[資料5.3.3.3.1: P003]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.7.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

健康若年女性被験者、健康高齢男女被験者及び肥満健康若年男女被験者を対象とした MK-3102 の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する単回投与試験／P003

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]

公表文献

Addy C, Tatosian D, Hou XS, Gendrano III IN, Martucci A, Wagner JA, et al. Effects of age, gender and obesity on the single dose pharmacokinetics (PK) of omarigliptin, a novel once-weekly dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor. 73rd Scientific Sessions American Diabetes Association; 2013 June 21 - 25; Chicago, Illinois, USA.

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

投与期間

健康高齢男性被験者（パネル A）、健康高齢女性被験者（パネル B）、健康若年女性被験者（パネル C）及び肥満健康若年男女被験者（パネル D）にそれぞれ、第1日に MK-3102 10 mg 又はプラセボを単回経口投与した。試験期間は、約5週間であった。

目的

【主要目的】

健康若年女性被験者（以下、若年を省略）、健康高齢男女被験者及び肥満健康若年男女被験者（以下、若年を省略）に単回経口投与した際の MK-3102の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

1) 健康女性被験者に単回経口投与した際の MK-3102の血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）を、過去の健康男性被験者のデータと比較する。

Confidential

2) 健康高齢男女被験者に単回経口投与した際の MK-3102の血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）を、健康男女被験者と比較する。
3) 肥満健康男女被験者に単回経口投与した際の MK-3102の血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）を、健康男女被験者と比較する。
4) MK-3102を単回経口投与した際の尿中排泄に関するデータを得る。

仮説

【主要仮説】

有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価から、健康女性被験者、健康高齢男女被験者及び肥満健康男女被験者に MK-3102を単回経口投与した際、十分に安全で、良好な忍容性を示し、臨床開発を継続できる。

【副次仮説】

1) 健康女性及び男性被験者に MK-3102を単回経口投与した際の $AUC_{0-\infty}$に臨床的に意味のある差はない。すなわち、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比は、(0.50, 2.00）に含まれる。
2) 健康高齢被験者と健康被験者に MK-3102を単回経口投与した際の $AUC_{0-\infty}$に臨床的に意味のある差はない。すなわち、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比は、(0.50, 2.00）に含まれる。
3) 肥満健康被験者及び健康被験者に MK-3102を単回経口投与した際の $AUC_{0-\infty}$に臨床的に意味のある差はない。すなわち、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比は、(0.50, 2.00）に含まれる。
4) 単回投与した際の MK-3102の尿中排泄を推定する。

試験デザイン

本試験は、健康女性被験者、健康高齢男女被験者及び肥満健康男女被験者を対象とした MK-3102の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4パネル、単回投与試験である。被験者32例を無作為に4つのパネルに、それぞれ8例ずつ組み入れた［パネル A：健康高齢男性被験者、パネル B：健康高齢女性被験者、パネル C：健康女性被験者、パネル D：肥満健康男女被験者（男性4例、女性4例)］。パネル A、B、C 及び D は並行して実施された。第1日に MK-3102　10 mg 又はプラセボを単回経口投与した。各パネルで、それぞれ被験者6例に MK-3102又は2例にプラセボを一晩絶食後に投与した。

用法・用量／製剤番号

各パネルで､MK-3102 10 mg カプセル1カプセル又はプラセボを単回投与した｡治験薬の内容を、[表2.7.6.2: 33]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2: 33 治験薬の内容（P003）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
MK-3102	10 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
プラセボ	0 mg	[redacted]/N/A	カプセル	[redacted]
N/A：該当なし				

診断／選択基準

パネル A：BMI が18.5～27.0 kg/m^{2}で、65歳以上80歳以下の健康高齢男性
パネル B：BMI が18.5～27.0 kg/m^{2}で、65歳以上80歳以下の健康高齢女性
パネル C：BMI が18.5～27.0 kg/m^{2}で、18歳以上45歳以下の健康女性
パネル D：BMI が30.0～35.0 kg/m^{2}で、18歳以上45歳以下の肥満健康男女
妊娠可能な女性被験者には特定の避妊法の使用を義務付けた。

評価基準

【薬物動態】

血漿中 MK-3102濃度測定用検体を、すべてのパネルで投与前及び投与504時間後までの規定した時点で採取した。投与4時間及び24時間後の検体は、標準的食事摂取前に採取した。MK-3102を単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max}、$C_{168\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）について算出した。尿中 MK-3102濃度測定用検体を、投与前及び投与48時間後までの規定した間隔で採取した。各採取間隔に基づく尿中 MK-3102濃度及び尿量（尿重量から算出）を用いて、被験者ごとの各パネルの尿中薬物動態パラメータを求めた。Ae は、48時間後までの採取間隔ごとの尿中濃度に尿量を乗じた合計、CL_r は Ae 及び $AUC_{0-48\ hr}$ の比により算出した。

【薬力学】

血漿中 DPP-4活性測定用検体を、投与前及び投与504時間後までの規定した時点で採取した。投与4時間及び24時間後の検体は、標準的食事摂取前に採取した。DPP-4測定用検体は後に実施する可能性のある解析のために採取・保管することとした。

【安全性】

安全性及び忍容性について、有害事象の評価及び臨床評価［バイタルサイン、身体所見、ECG及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査)］を繰り返し実施することにより、試験を通じて厳密にモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

本試験の健康高齢男女被験者、健康女性被験者及び肥満健康男女被験者のデータ、並びに過去に実施した P001試験（パネル D の空腹時投与）の健康男性被験者のデータを用いて、血漿中

C Confidential

MK-3102薬物動態パラメータに関する3つの副次仮説を検討した。$AUC_{0-\infty}$の個々の値を自然対数変換し、集団（健康高齢男性被験者、健康高齢女性被験者、健康女性被験者、健康男性被験者、肥満健康男性被験者及び肥満健康女性被験者）を固定効果とする一元配置 ANOVA モデルを用いて解析した。上記モデルより、各集団の幾何平均値及び幾何平均比の点推定値及び信頼区間を得た。

副次目的1)：健康女性被験者及び健康男性被験者

対数変換後の各パラメータの真の平均値の差（健康女性被験者－健康男性被験者）の両側90%信頼区間をモデルに基づき算出した。90%信頼区間を逆変換し、真の幾何平均比の90%信頼区間を求めた。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（健康女性被験者／健康男性被験者）の90%信頼区間が、(0.50, 2.00)の範囲内にある場合、「健康女性及び男性被験者に MK-3102を単回経口投与した際の $AUC_{0-\infty}$に臨床的に意味のある差はない」という第1の副次仮説が支持されるものとした。

併合基準:以下の基準に従って、2つの投与群の薬物動態データの併合が可能かどうか評価した。

1)　モデルから求めた両群の幾何平均比の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内ある場合

2)　両群の比較の P 値が0.05を超える場合

上記の基準が両方満たされた場合、両群の薬物動態データを併合した。

副次目的2)：健康高齢被験者及び健康被験者

上記併合基準に従って、健康高齢男性被験者と健康高齢女性被験者の薬物動態データ並びに健康男性被験者及び健康女性被験者の薬物動態データを併合した場合、併合した健康高齢男女被験者及び健康男女被験者の間の年齢の影響を評価することとした。

対数変換後の各パラメータの真の平均値の差（健康高齢被験者－健康被験者）の両側90%信頼区間をモデルに基づき算出した。90%信頼区間を逆変換し、真の幾何平均比の90%信頼区間を求めた。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（健康高齢被験者／健康被験者）の90%信頼区間が、(0.50, 2.00）の範囲内にある場合、「健康高齢被験者と健康被験者に MK-3102を単回経口投与した際の $AUC_{0-\infty}$に臨床的に意味のある差はない」という第2の副次仮説が支持されるものとした。併合基準に基づき、健康高齢男性被験者と健康高齢女性被験者又は健康男性被験者及び健康女性被験者(第1の副次仮説）の併合ができなかった場合、性別ごとにそれぞれ報告することとした（健康高齢女性被験者と健康女性被験者、健康高齢男性被験者と健康男性被験者)。

副次目的3)：肥満健康被験者及び健康被験者

上記併合基準に従って、肥満健康男性被験者と肥満健康女性被験者の薬物動態データ並びに健康男性被験者及び健康女性被験者の薬物動態データを併合した場合、併合した肥満健康男女被験者及び健康男女被験者の間の肥満の影響を評価することとした。

対数変換後の各パラメータの真の平均値の差（肥満健康被験者－健康被験者）の両側90%信頼区間をモデルに基づき算出した。90%信頼区間を逆変換し、真の幾何平均比の90%信頼区間を求めた。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（肥満健康被験者／健康被験者）の90%信頼区間が、(0.50, 2.00）の範

C Confidential

囲内にある場合、「肥満健康被験者及び健康被験者に MK-3102を単回経口投与した際の $AUC_{0-\infty}$に臨床的に意味のある差はない」という第3の副次仮説が支持されるものとした。併合基準に基づき、肥満健康男性被験者と肥満健康女性被験者又は健康男性被験者及び健康女性被験者の併合ができなかった場合、性別ごとにそれぞれ報告することとした（肥満健康女性被験者と健康女性被験者、肥満健康男性被験者と健康男性被験者）。

副次目的4)：

尿中薬物動態パラメータ（Ae 及び CL_r 等）の要約統計量を示した。CL_r 及び CL_{cr} の個々の値を自然対数変換し、各集団（健康高齢男性被験者、健康高齢女性被験者、健康女性被験者、肥満健康男性被験者及び肥満健康女性被験者）ごとに線形混合効果モデルを用いて解析した。モデルには、固定効果として薬物動態パラメータ（CL_r 及び CL_{cr}）を含めた。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、不等分散を許容し、各被験者内で2つのパラメータ間の相関をモデル化した。Kenward-Roger 法を用いて、固定効果の分母の自由度を算出した（DDFM=KR）。対数尺度上での2つのパラメータ間の最小二乗平均値の差の95%信頼区間を算出した。その後、95%信頼区間を逆変換し、各集団内の幾何平均比（CL_r／CL_{cr}）の95%信頼区間を得た。各集団内の CL_r 及び CL_{cr} の幾何平均値及び95%信頼区間を示した。

その他：

$AUC_{0-\infty}$と同様に $AUC_{0-168\ hr}$、C_{max}、$C_{168\ hr}$ についても解析した。4つのパネルの全薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max}、$C_{168\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）について記述統計量を示した。

【安全性】

MK-3102の安全性及び忍容性について、有害事象の評価及び臨床評価［身体所見、バイタルサイン（心拍数及び血圧）、立位バイタルサイン、ECG 及び臨床検査（グルコースを含む血液生化学検査及び血液学的検査並びに尿検査）］に基づいて評価した。有害事象発現例数について記述的に要約し、集団ごとに一覧にした。また、臨床検査値、ECG 及びバイタルサインについても処置及び時点ごとに要約統計量を算出した。必要に応じて、臨床検査値、ECG 及びバイタルサインのベースラインからの変化量及び変化率も、処置及び時点ごとに要約した。

2.7.6.2.7.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表2.7.6.2: 34]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2: 34 被験者の内訳及び背景（P003）

	パネル A 高齢男性	パネル B 高齢女性	パネル C 女性	パネル D 肥満男女
組入数：合計 男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	8 8（65～74歳） 該当なし	8 該当なし 8（65～75歳）	8 該当なし 8（26～45歳）	8 4（33～41歳） 4（22～41歳）
完了	8	8	8	8
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0

2.7.6.2.7.3　薬物動態の結果

健康高齢男女被験者、健康男女被験者及び肥満健康男女被験者に MK-3102 10 mg を単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、$AUC_{0-168\ hr}$、$C_{168\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）に性別、年齢及び肥満が及ぼす影響について解析した結果をそれぞれ[表2.7.6.2: 35]、[表2.7.6.2: 36]、[表2.7.6.2: 37]、[表2.7.6.2: 38]及び[表2.7.6.2: 39]に示す。

「健康男女被験者に MK-3102を単回経口投与した際の $AUC_{0-\infty}$に臨床的に意味のある差はない」という第1の副次仮説は支持された。[表2.7.6.2: 35]に示すとおり、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（健康女性被験者／健康男性被験者）及び90%信頼区間は0.91（0.73, 1.12）で、90%信頼区間は（0.50, 2.00）の範囲内に含まれた。

「健康高齢被験者と健康被験者に MK-3102を単回経口投与した際の $AUC_{0-\infty}$に臨床的に意味のある差はない」という第2の副次仮説は支持された。[表2.7.6.2: 35]に示すとおり、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（健康高齢被験者／健康被験者）及び90%信頼区間は1.15（0.99, 1.34）で、90%信頼区間は（0.50, 2.00）の範囲内に含まれた。

「肥満健康被験者及び健康被験者に MK-3102を単回経口投与した際の $AUC_{0-\infty}$に臨床的に意味のある差はない」という第3の副次仮説は支持された。[表2.7.6.2: 35]に示すとおり、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（肥満健康被験者／健康被験者）及び90%信頼区間は0.95（0.79, 1.14）で、90%信頼区間は（0.50, 2.00）の範囲内に含まれた。

Confidential

表 2.7.6.2: 35 健康高齢男女被験者、健康男女被験者及び肥満健康男女被験者に MK-3102 10 mg を単回経口投与した際の $AUC_{0-\infty}$（μM·hr）の統計的比較（P003）

対象被験者集団	N	GM[†]	95% CI	rMSE[‡]
個々の集団				
健康高齢男性	6	12.1	(10.1, 14.5)	0.215
健康高齢女性	6	13.2	(11.0, 15.8)	
健康女性	6	10.5	(8.73, 12.5)	
肥満男性	3	10.1	(7.85, 13.1)	
肥満女性	3	10.7	(8.25, 13.8)	
健康男性[§]	6	11.5	(9.62, 13.8)	
併合した集団[‖]				
健康男女	12	11.0	(9.67, 12.5)	
健康高齢男女	12	12.6	(11.1, 14.4)	
肥満男女	6	10.4	(8.67, 12.4)	
集団間の比較				
比較			GMR[†]	90% CI
性別				
健康女性／健康男性			0.91	(0.73, 1.12)
肥満女性／肥満男性			1.05	(0.78, 1.42)
健康高齢女性／健康高齢男性			1.09	(0.88, 1.35)
年齢				
健康高齢男性／健康男性			1.05	(0.85, 1.30)
健康高齢女性／健康女性			1.26	(1.02, 1.56)
健康高齢男女／健康男女			1.15	(0.99, 1.34)
肥満				
肥満男性／健康男性			0.88	(0.68, 1.14)
肥満女性／健康女性			1.02	(0.78, 1.32)
肥満男女／健康男女			0.95	(0.79, 1.14)

第1日に MK-3102 10 mg を単回経口投与
GM：幾何平均値、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† 自然対数変換後に ANOVA モデルにより解析した最小二乗平均値、最小二乗平均の比及び信頼区間の逆変換値
‡ rMSE：ANOVA モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者間変動係数（%）の近似値。
§ P001試験の MK-3102 10 mg 投与のデータ
‖ 以下の基準に従って、性別間の薬物動態データの併合を評価した。
1) モデルから求めた両群の幾何平均比の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内ある場合
2) 両群の比較の P 値が0.05を超える場合
上記の基準が両方満たされた場合、両群の薬物動態データを併合した。

[表2.7.6.2: 36]に示すとおり、健康女性被験者の C_{max} は、健康男性被験者（P001試験のデータ）と比べ約41%増加し、幾何平均比及び90%信頼区間は1.41（1.19, 1.67）であった。また、健康高齢女性被験者の C_{max} は、健康高齢男性被験者と比べ約40%増加し、幾何平均比及び90%信頼区間は1.40（1.18, 1.66）であった。

Confidential

表 2.7.6.2: 36 健康高齢男女被験者、健康男女被験者及び肥満健康男女被験者に MK-3102 10 mg を単回経口投与した際の C_{max}（nM）の統計的比較（P003）

対象被験者集団	N	GM†	95% CI	rMSE‡
個々の集団				
健康高齢男性	6	213	(184, 247)	0.173
健康高齢女性	6	298	(258, 345)	
健康女性	6	290	(251, 336)	
肥満男性	3	193	(157, 238)	
肥満女性	3	222	(180, 272)	
健康男性§	6	206	(178, 238)	
併合した集団‖				
健康男女	12	併合基準を満たさなかった（P 値<0.05）		
健康高齢男女	12	併合基準を満たさなかった（P 値<0.05）		
肥満男女	6	207	(179, 240)	

集団間の比較		
比較	GMR†	90% CI
性別		
健康女性／健康男性	1.41	(1.19, 1.67)
肥満女性／肥満男性	1.15	(0.90, 1.46)
健康高齢女性／健康高齢男性	1.40	(1.18, 1.66)
年齢		
健康高齢男性／健康男性	1.03	(0.87, 1.23)
健康高齢女性／健康女性	1.03	(0.87, 1.22)
健康高齢男女／健康男女	健康高齢男女及び健康男女は、併合基準を満たさなかった	
肥満		
肥満男性／健康男性	0.94	(0.76, 1.16)
肥満女性／健康女性	0.76	(0.62, 0.94)
肥満男女／健康男女	健康男女は併合基準を満たさなかった	

第1日に MK-3102 10 mg を単回経口投与
GM：幾何平均値、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† 自然対数変換後に ANOVA モデルにより解析した最小二乗平均値、最小二乗平均の比及び信頼区間の逆変換値
‡ rMSE：ANOVA モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者間変動係数（%）の近似値。
§ P001試験の MK-3102 10 mg 投与のデータ
‖ 以下の基準に従って、性別間の薬物動態データの併合を評価した。
1) モデルから求めた両群の幾何平均比の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内ある場合
2) 両群の比較の P 値が0.05を超える場合
上記の基準が両方満たされた場合、両群の薬物動態データを併合した。

[表2.7.6.2: 37]に示すとおり、$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ の結果は、$AUC_{0\text{-}\infty}$の結果と同程度であった。

Confidential

表 2.7.6.2: 37 健康高齢男女被験者、健康男女被験者及び肥満健康男女被験者に MK-3102 10 mg を単回経口投与した際の $AUC_{0\text{-}168\ hr}$（μM·hr）の統計的比較（P003）

対象被験者集団	N	GM[†]	95% CI	rMSE[‡]
個々の集団				
健康高齢男性	6	9.93	(8.38, 11.8)	0.202
健康高齢女性	6	11.2	(9.47, 13.3)	
健康女性	6	9.59	(8.09, 11.4)	
肥満男性	3	8.34	(6.56, 10.6)	
肥満女性	3	9.08	(7.14, 11.6)	
健康男性[§]	6	9.59	(8.09, 11.4)	
併合した集団[‖]				
健康男女	12	9.59	(8.50, 10.8)	
健康高齢男女	12	10.6	(9.36, 11.9)	
肥満男女	6	8.70	(7.34, 10.3)	

集団間の比較		
比較	GMR[†]	90% CI
性別		
健康女性／健康男性	1.00	(0.82, 1.22)
肥満女性／肥満男性	1.09	(0.82, 1.44)
健康高齢女性／健康高齢男性	1.13	(0.93, 1.38)
年齢		
健康高齢男性／健康男性	1.04	(0.85, 1.26)
健康高齢女性／健康女性	1.17	(0.96, 1.43)
健康高齢男女／健康男女	1.10	(0.96, 1.27)
肥満		
肥満男性／健康男性	0.87	(0.68, 1.11)
肥満女性／健康女性	0.95	(0.74, 1.21)
肥満男女／健康男女	0.91	(0.76, 1.08)

第1日に MK-3102 10 mg を単回経口投与
GM：幾何平均値、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† 自然対数変換後に ANOVA モデルにより解析した最小二乗平均値、最小二乗平均の比及び信頼区間の逆変換値
‡ rMSE：ANOVA モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者間変動係数（%）の近似値。
§ P001試験の MK-3102 10 mg 投与のデータ
‖ 以下の基準に従って、性別間の薬物動態データの併合を評価した。
1) モデルから求めた両群の幾何平均比の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内ある場合
2) 両群の比較の P 値が0.05を超える場合
上記の基準が両方満たされた場合、両群の薬物動態データを併合した。

[表2.7.6.2: 38]に示すとおり、健康女性被験者の $C_{168\ hr}$ は、健康男性被験者（P001試験のデータ）と比べ、約36%減少し、幾何平均比及び90%信頼区間は、0.64（0.45, 0.92）であった。また、健康高齢女性被験者の $C_{168\ hr}$ は、健康女性被験者と比べ、約52%増加し、幾何平均比及び90%信頼区間は、1.52（1.07, 2.16）であった。

Confidential

表 2.7.6.2: 38 健康高齢男女被験者、健康男女被験者及び肥満健康男女被験者に MK-3102 10 mg を単回経口投与した際の $C_{168\ hr}$（nM）の統計的比較（P003）

対象被験者集団	N	GM†	95% CI	rMSE‡
個々の集団				
健康高齢男性	6	12.1	(8.99, 16.4)	0.355
健康高齢女性	6	11.3	(8.40, 15.3)	
健康女性	6	7.46	(5.53, 10.1)	
肥満男性	3	11.2	(7.34, 17.1)	
肥満女性	3	9.37	(6.13, 14.3)	
健康男性§	6	11.6	(8.57, 15.6)	
併合した集団‖				
健康男女	12	併合基準を満たさなかった［P 値が0.05未満で、90%CI が（0.50, 2.00）の範囲に含まれない］		
健康高齢男女	12	11.7	(9.49, 14.5)	
肥満男女	6	10.2	(7.60, 13.8)	

集団間の比較		
比較	GMR†	90% CI
性別		
健康女性／健康男性	0.64	(0.45, 0.92)
肥満女性／肥満男性	0.84	(0.51, 1.37)
健康高齢女性／健康高齢男性	0.93	(0.66, 1.33)
年齢		
健康高齢男性／健康男性	1.05	(0.74, 1.49)
健康高齢女性／健康女性	1.52	(1.07, 2.16)
健康高齢男女／健康男女	健康男女は併合基準を満たさなかった	
肥満		
肥満男性／健康男性	0.97	(0.63, 1.49)
肥満女性／健康女性	1.26	(0.82, 1.93)
肥満男女／健康男女	健康男女は併合基準を満たさなかった	

第1日に MK-3102 10 mg を単回経口投与
GM：幾何平均値、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† 自然対数変換後に ANOVA モデルにより解析した最小二乗平均値、最小二乗平均の比及び信頼区間の逆変換値
‡ rMSE：ANOVA モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者間変動係数（%）の近似値。
§ P001試験の MK-3102 10 mg 投与のデータ
‖ 以下の基準に従って、性別間の薬物動態データの併合を評価した。
1) モデルから求めた両群の幾何平均比の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内ある場合
2) 両群の比較の P 値が0.05を超える場合
上記の基準が両方満たされた場合、両群の薬物動態データを併合した。

T_{max} 及び $t_{1/2}$の統計的比較を[表2.7.6.2: 39]に示す。本試験の T_{max} の実測値（中央値）は、集団間で同程度であった。$t_{1/2}$の実測値（幾何平均値）は健康男性被験者、健康高齢男性被験者、健康高齢女性被験者及び肥満健康男性被験者で同程度であった（114～123時間）が、健康女性被験者及び肥満健康女性被験者では短かった（63.6時間及び101時間）。

4パネル全体での CL_r 及び CL_{cr} の幾何平均値は、それぞれ1.38～1.96 L/hr 及び4.02～9.16 L/hr であった。肥満健康男女被験者のクリアランスの実測値の比（CL_r／CL_{cr}）は、他の集団と比べ小さかった。クリアランスの幾何平均比は、0.18～0.40で、95%信頼区間は1.00を含まなかった。これは、健康男性被験者でみられた結果（P001試験のパネル D の空腹時投与のデータ）と一貫していた。

Confidential

表 2.7.6.2: 39 健康高齢男女被験者、健康男女被験者、肥満健康男女被験者に MK-3102 10 mg を単回経口投与した際の T_{max} 及び $t_{1/2}$（hr）の統計的比較（P003）

被験者集団	N	T_{max}		$t_{1/2}$	
個々の集団		中央値	最小値-最大値	GM	GCV
健康男性†	6	1.50	0.50-6.00	120	22.8
健康女性	6	2.00	1.00-4.00	63.6	51.0
健康高齢男性	6	2.00	1.00-2.00	123	52.5
健康高齢女性	6	2.00	1.00-2.00	116	49.5
肥満男性	3	1.00	1.00-2.00	114	21.5
肥満女性	3	2.00	2.00-4.00	101	99.3

第1日に MK-3102 10 mg を単回経口投与
GM：幾何平均値、GCV：変動係数。100×sqrt [exp(s^2) - 1]。s^2は、自然対数尺度上の分散の推定値。
† P001試験の MK-3102 10 mg 投与のデータ

2.7.6.2.7.4　安全性の結果

有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価から、健康女性被験者、健康高齢被験者及び肥満健康被験者に MK-3102 10 mg を単回経口投与した際の忍容性は、概して良好であった。重篤な有害事象及び有害事象による治験薬投与中止例はなく、死亡例もなかった。また、低血糖症の有害事象は発現しなかった。

被験者32例中8例で、投与前に発現した2件を含め合計12件の有害事象（臨床症状）が報告された。投与後に発現した10件中8件が治験担当医師により副作用と判断され、その内訳は、MK-3102を投与した際に7件、プラセボを投与した際に1件であった。

中等度の頭痛1件を除いて、すべての有害事象は軽度で、いずれも試験終了までに回復した。最も頻度が高かった（2例以上で発現）副作用（臨床症状）は、頭痛及び鼻閉であった（各2例）。その他の副作用（臨床症状）は、腹痛、下痢、背部痛及び口腔咽頭痛であった（各1例）。本試験で有害事象（臨床検査値）は発現しなかった。臨床検査、バイタルサイン、立位バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.7.5　結論

1) 有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価から、健康女性被験者、健康高齢被験者及び肥満健康被験者に MK-3102 10 mg を単回経口投与した際の忍容性は、概して良好であった。
2) 健康男女被験者に MK-3102を単回投与した際の $AUC_{0-\infty}$に性別による影響はみられず、健康女性被験者の $t_{1/2}$は、健康男性被験者と比べ短かった。
3) 年齢にかかわらず、健康女性被験者の C_{max} は、健康男性被験者よりも約40%高かった。
4) 健康高齢被験者及び健康被験者に MK-3102を単回投与した際の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} に年齢による影響はみられなかった。
5) 肥満健康被験者に MK-3102を単回投与した際の $AUC_{0-\infty}$に肥満の影響はみられず、肥満健康女性被験者の C_{max} は、健康女性被験者と比べ約24%低かった。
6) MK-3102の CL_r の実測値は1.38～1.96 L/hr と推定され、総薬物濃度に基づく推定 CL_{cr} の40%

C Confidential

以下であった。

Confidential

2.7.6.2.8　非日本人肥満健康被験者及び肥満2型糖尿病患者を対象とした反復投与試験（P004）：参考

治験総括報告書[資料5.3.3.3.2: P004]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.8.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

肥満健康被験者及び肥満2型糖尿病患者を対象とした MK-3102の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する反復投与試験／P004

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]

公表文献

Addy C, Tatosian D, Hou XS, Gendrano IN III, Martucci A, Wagner JA, et al. Pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) effects of multiple-dose administration of omarigliptin, a novel once-weekly dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, in obese subjects with and without type 2 diabetes mellitus (T2DM). 73rd Scientific Sessions American Diabetes Association; 2013 June 21-25; Chicago, Illinois, USA.

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

肥満健康被験者（パネル A）及び肥満2型糖尿病患者（パネル B）に、MK-3102 50 mg 又はプラセボを週1回4週間（合計4回）、無作為に経口投与した。試験期間は約12週間であった。

目的

【主要目的】

肥満健康被験者及び肥満2型糖尿病患者に週1回4週間反復経口投与した際の MK-3102の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

1)　肥満2型糖尿病患者に週1回反復経口投与した際の MK-3102の予備的な血漿中薬物動態（AUC、C_{max}、$C_{168\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）を評価する。

Confidential

2) 肥満健康被験者及び肥満2型糖尿病患者に MK-3102を週1回反復経口投与した際の血漿中DPP-4活性に及ぼす影響を評価する。
3) 肥満健康被験者及び肥満2型糖尿病患者に MK-3102を週1回反復経口投与した際の食後の活性型 GLP-1濃度に及ぼす影響を評価する。
4) 肥満健康被験者及び肥満2型糖尿病患者に MK-3102を週1回反復経口投与した際の食後の血漿グルコース濃度に及ぼす影響を評価する。

【探索的目的】

肥満健康被験者及び肥満2型糖尿病患者に MK-3102を週1回反復経口投与した際の体重に及ぼす影響を評価する。

仮説

【主要仮説】

有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価から、肥満健康被験者及び肥満2型糖尿病患者にMK-3102を週1回反復経口投与した際、十分に安全で良好な忍容性を示し、臨床開発を継続できる。

【副次仮説】

1) 肥満健康被験者及び肥満2型糖尿病患者に MK-3102を週1回反復経口投与した際の最終投与168時間後の DPP-4阻害率のプラセボとの差は、少なくとも80%（絶対値で示した百分率）である。
2) 肥満健康被験者及び肥満2型糖尿病患者に MK-3102を週1回反復経口投与した際の食後4時間の加重平均活性型 GLP-1濃度は、プラセボと比べ増加する。すなわち、食後の活性型GLP-1濃度の WAA の真の幾何平均比（MK-3102／プラセボ）は、ほぼ2.00以上と推定される。
3) （推定）：肥満健康被験者及び肥満2型糖尿病患者に MK-3102を週1回反復経口投与した際の食後4時間の血漿グルコース濃度の WAA のプラセボとの差を推定する。（血漿グルコース解析の「食後4時間の加重平均のベースラインからの変動」を「食後4時間の WAA」とする）。

試験デザイン

本試験は、肥満健康被験者及び肥満2型糖尿病患者を対象とした MK-3102の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与試験である。32例の男性及び妊娠の可能性のない女性を2つのパネルに組み入れた。その内訳は、パネル A に肥満健康被験者24例（実薬18例、プラセボ6例）、パネル B に未治療又は血糖降下剤（AHAs）投与中でない肥満2型糖尿病患者8例（実薬6例、プラセボ2例）であった。

一晩絶食後、各被験者及び患者に MK-3102 50 mg 又はプラセボを無作為に週1回4週間（第1、8、15及び22日に合計4回）反復経口投与した。第21日には実施医療機関で標準的朝食を摂取した。

C Confidential

用法・用量／製剤番号

パネル A 及びパネル B では、それぞれ MK-3102 10 mg カプセル5カプセル又はプラセボを投与した。治験薬の内容を、[表2.7.6.2: 40]に示す。

表 2.7.6.2: 40 治験薬の内容（P004）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
MK-3102	10 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
プラセボ	0 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]

診断／選択基準

45歳以上65歳以下の成人男性及び妊娠の可能性のない女性。治験責任医師の決定により、最高で70歳までの男女を組入れ可能とした。

パネル A：BMI が30～40 kg/m^{2}の肥満健康被験者

パネル B：BMI が30～40 kg/m^{2}の肥満2型糖尿病患者。未治療か、現在 AHAs 投与中ではない患者で、スクリーニング時のヘモグロビン A1c（HbA1c）値が6.5%以上10.0%以下、C-ペプチド値が0.8 ng/mL を超える者。

評価基準

【薬物動態】

肥満健康被験者（パネル A）の血漿中 MK-3102濃度測定用検体を、第1、8、15及び22日の投与前に採取した。第21日にも標準的朝食摂取前に採取した。第22日のみ、投与2、24（第23日）及び168時間後（第29日）に採取した。

肥満2型糖尿病患者（パネル B）の血漿中 MK-3102濃度測定用検体を、第1日の投与前及び投与168時間後（第8日の投与前）までの規定した時点、第15日の投与前、第21日の標準的食事摂取前並びに第22日の投与前及び投与168時間後（第29日）までの規定した時点、240時間後（第32日）及び336時間後（第36日）に採取した。投与4時間及び24時間後の検体は、標準的食事摂取前に採取した。標準的食事は第21日に摂取した。必要に応じて、肥満2型糖尿病患者に MK-3102を週1回反復経口投与した際の第1日及び第22日の血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$、C_{max}、$C_{168\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）について算出した。

【薬力学】

肥満健康被験者（パネル A）の血漿中 DPP-4活性測定用検体を、第1、8、15及び22日の投与前に採取した。第21日にも標準的朝食摂取前に採取した。

肥満2型糖尿病患者（パネル B）の血漿中 DPP-4活性測定用検体を、第1日の MK-3102投与前及び投与168時間後（第8日の投与前）までの規定した時点、第15日の投与前、第21日の標準的食事

C Confidential

摂取前並びに第22日の投与前及び投与168時間後（第29日）までの規定した時点、240時間後（第32日）及び336時間後（第36日）に採取した。投与4時間及び24時間後の時点で、標準的食事摂取前に検体を採取した。第15日（パネル A 及びパネル B）及び第22日（パネル B）の最終投与168時間後の DPP-4阻害率のプラセボとの差を評価した。

肥満健康被験者及び肥満2型糖尿病患者の活性型 GLP-1及び総 GLP-1濃度測定用血液検体を、第1日の投与前並びに第21日の標準的朝食摂取2時間前及び1時間前、食直前、並びに食後4時間後までの規定した時点で採取した。第21日の活性型GLP-1及び総GLP-1濃度の WAA を評価した。GLP-1濃度測定用検体の解析を完了した際、ほとんどの検体で、活性型 GLP-1濃度が総 GLP-1濃度よりも高いことが明らかになった。これは、分析に用いられた標準物質中の濃度に差があったためと考えられる。したがって、GLP-1濃度の比（活性型 GLP-1／総 GLP-1）は生物学的意味を持たないため、報告しなかった。

肥満健康被験者及び肥満2型糖尿病患者の血漿グルコース濃度測定用検体を、第1日の投与前並びに第21日の標準的朝食摂取2時間前及び1時間前、食直前、並びに食後4時間後までの規定した時点で採取した。被験者を併合し、第21日の食後4時間の血漿グルコース濃度の WAA のプラセボとの差を評価した。

第1、8、15及び22日の投与前、並びに第29日（パネル A のみ）及び第36日（パネル A のみ）に加え、スクリーニング時及び事後検査時にも体重を測定した。体重測定は来所中に実施した。第15日の MK-3102投与168時間後（パネル A 及びパネル B）及び第22日の投与168時間後（パネル A）の体重のベースラインからの変動を評価した。

【安全性】

安全性及び忍容性について、有害事象の評価及び臨床評価［バイタルサイン、身体所見、ECG及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）］を繰り返し実施することにより、試験を通じて厳密にモニタリングした。

<u>統計計画及び解析</u>

【薬物動態】

反復投与時の薬物動態：

肥満2型糖尿病患者（パネル B）に MK-3102 50 mg を反復経口投与した際の血漿中 MK-3102薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$、C_{max} 及び $C_{168\ hr}$）を自然対数変換し、時期（第1日及び第22日）を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。上記モデルに基づき、自然対数変換後の $AUC_{0\text{-}168\ hr}$、C_{max} 及び $C_{168\ hr}$ の最小二乗平均値及び95%信頼区間を時期ごとに算出後、最小二乗平均値の差（第22日－第1日）及び90%信頼区間を算出した。それを逆変換して、肥満2型糖尿病患者の血漿中 MK-3102薬物動態パラメータとして示した。$AUC_{0\text{-}168\ hr}$、C_{max} 及び $C_{168\ hr}$ の幾何平均比（第22日／第1日）の90%信頼区間により、MK-3102の蓄積について評価した。

C Confidential

定常状態：

各パネル（肥満健康被験者及び肥満2型糖尿病患者）の定常状態到達時間を、2つの方法を用いて評価した。主要な方法として、$AUC_{0\text{-}168\ hr}$の累積係数から、各被験者のEffective rateを算出し、その値を用いて、定常状態への到達を推定した。また、副次的な方法として、非線形混合効果モデルに基づき、反復投与中に測定した$C_{168\ hr}$をモデル化した。検体が少ないため、肥満健康被験者の$AUC_{0\text{-}168\ hr}$は算出できなかった。本パネルの定常状態到達時間については、$C_{168\ hr}$のみ（すなわち、副次的方法）により評価した。

その他：

肥満2型糖尿病患者の血漿中MK-3102薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$、C_{max}、$C_{168\ hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$等）について記述統計量を示した。

【薬力学】

DPP-4阻害率：

第15日の投与168時間後のベースラインからのDPP-4阻害率について、パネルA及びパネルBの被験者を併合して、処置（MK-3102及びプラセボ）を固定効果、DPP-4活性のベースラインを共変量とするANCOVAモデルを用いて解析した。自然対数尺度上で解析を実施し、逆変換して最終的な結果を百分率で示した。上記のモデルより、処置ごとに幾何平均値及び95%信頼区間を算出後、幾何平均値に基づく差（MK-3102－プラセボ）及び両側90%信頼区間を示した。さらに、両側90%信頼区間について、その下限が80%を上回るか否かについても検討した。肥満2型糖尿病患者の第22日の投与168時間後のベースラインからのDPP-4阻害率について、上記に述べたモデルと同様のモデルを用いて解析した。

活性型GLP-1及び総GLP-1濃度：

DPP-4阻害率の解析で述べたのと同様のANCOVAモデルを用い、パネルA及びパネルBの被験者を併合して、第21日の活性型GLP-1濃度のWAAを解析した。自然対数尺度上で解析を実施し、逆変換して最終的な結果を元の尺度で示した。処置ごとに幾何平均値及び95%信頼区間を算出後、幾何平均比（MK-3102／プラセボ）及び90%信頼区間も示した。さらに、逆変換した両側90%信頼区間について、その下限が1を上回るかどうかについても検討した。第21日の総GLP-1濃度のWAAについても同様の解析を実施した。

血漿グルコース濃度：

第21日の食後4時間の血漿グルコース濃度のWAAについて、パネルA及びパネルBの被験者を併合して解析した。DPP-4阻害率の解析と同様のモデルを用いて、自然対数尺度上で解析を実施した。処置ごとに最小二乗平均値及び95%信頼区間を算出後、最小二乗平均値の差（MK-3102－プラセボ）及び両側90%信頼区間も示した。

C Confidential

体重：

パネル A 及びパネル B の被験者を併合し、第15日の投与168時間後（第22日の投与前）の体重についてベースラインからの変動を評価した。肥満健康被験者（パネル A）のみの第22日の投与168時間後（第29日）の体重についてベースラインからの変動を解析した。解析に用いたモデルには、固定効果として処置（MK-3102及びプラセボ）、共変量として性別及びベースラインの体重を含めた。自然対数尺度上で解析を実施した。処置ごとに最小二乗平均値及び95%信頼区間を算出後、最小二乗平均値の差（MK-3102－プラセボ）及び両側90%信頼区間も示した。

その他：

パネル B の初回投与（第1日）及び最終投与（第22日）168時間後の DPP-4の WAI について処置ごとに記述統計量を示した。また、パネルを併合して、DPP-4阻害率を集団、処置、時期及び時点ごとに記述統計量を示した。パネルを併合して、第21日の活性型 GLP-1及び総 GLP-1濃度の WAA を、処置並びに処置、時期及び時点ごとに示した。処置ごとの第21日の食後4時間の血漿グルコース濃度の WAA、及び各時点の処置ごとの血漿グルコースの記述統計量を示した。パネルを併合して、各時点の処置ごとのベースラインからの体重の変動について記述統計量を示した。

【安全性】

有害事象の評価及びその他の安全性パラメータの臨床評価から、MK-3102を週1回反復投与した際の安全性及び忍容性を評価した。有害事象発現例数について記述的に要約し、処置ごとに一覧にした。また、臨床検査値、ECG 及びバイタルサインについてもパネル、処置及び時点ごと並びに処置及び時点ごとに要約統計量を示した。臨床検査値、ECG 及びバイタルサインのベースラインからの変化量及び変化率も、パネル、処置及び時点ごと並びに処置及び時点ごとに要約した。さらに、処置及び時点ごとの肥満2型糖尿病患者（パネル B）の血糖値データ（血糖測定器により測定）の要約統計量について、ベースラインからの変化量とともに示した。

2.7.6.2.8.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表2.7.6.2: 41]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2: 41　　被験者の内訳及び背景（P004）

	パネル A 肥満健康被験者	パネル B 肥満2型糖尿病患者
組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	24 8（45～61歳） 16（46～70歳）	8 4（47～59歳） 4（55～67歳）
完了	24	8
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	0 0 0 0	0 0 0 0

2.7.6.2.8.3　薬物動態の結果

肥満2型糖尿病患者に MK-3102 50 mg を週1回反復投与した際の第1日及び第22日の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量を[表2.7.6.2: 42]に示す。肥満2型糖尿病患者に MK-3102 50 mg を週1回反復投与した際、MK-3102の曝露量（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$）及び血漿中トラフ濃度（$C_{168\ hr}$）は、第1～22日まで変動はなかった。$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ 及び $C_{168\ hr}$ の幾何平均比（第22日／第1日）及び90%信頼区間、すなわち累積係数は、それぞれ1.02（0.94, 1.11）及び1.04（0.90, 1.20）であった。肥満2型糖尿病患者における第22日の C_{max} は、第1日と比べ22%増加した。第1日及び第22日の T_{max} の中央値はばらつきが大きかった。第1日の T_{max} の中央値（範囲）は2.50（0.50～6.00）時間であったが、第22日には1.00（1.00～4.00）時間であった。第22日の $t_{1/2}$の幾何平均値（%幾何変動係数）は58.71時間（37.94%）であった。いずれの肥満健康被験者も、1回目の投与後に理論上の定常状態に到達した。肥満2型糖尿病患者6例中5例で1回目の投与後に、1例で2回目の投与後に理論上の定常状態に到達した。

表 2.7.6.2: 42 肥満 2 型糖尿病患者に MK-3102 50 mg を週 1 回反復投与した際の血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（P004）

薬物動態パラメータ	第1日（初回投与）			第22日（最終投与）			累積係数（第22日／第1日）		rMSE†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}168\ hr}$‡ (μM·hr)	6	37.4	(29.4, 47.4)	6	38.2	(30.1, 48.5)	1.02	(0.94, 1.11)	0.069
C_{max}‡ (nM)	6	955	(755, 1210)	6	1170	(922, 1480)	1.22	(1.06, 1.40)	0.119
$C_{168\ hr}$‡ (nM)	6	27.2	(16.9, 43.8)	6	28.3	(17.6, 45.6)	1.04	(0.90, 1.20)	0.124
T_{max}§ (hr)	6	2.50	(0.50, 6.00)	6	1.00	(1.00, 4.00)			
$t_{1/2}$‖ (hr)	0	ND	ND	6	58.71	37.94			

MK-3102 50 mg を週1回反復経口投与（第1、8、15及び22日）
ND：データを入手できなかったため算出できなかった、GM：幾何平均値、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差の平方根。rMSE×100%は被験者内変動係数（%）の近似値。
‡ 自然対数変換後にモデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値, 最大値）
‖ 幾何平均値［変動係数（%）］

C Confidential

2.7.6.2.8.4　薬力学の結果

第1の副次仮説を裏付けるため、肥満健康被験者（パネル A）及び肥満2型糖尿病患者（パネル B）を併合し、第22日の最終投与168時間後のベースラインからの DPP-4阻害率の解析を実施することとした。肥満健康被験者の第22日の投与前以降の DPP-4活性データが得られなかったため、併合したパネル A 及びパネル B の第15日の投与168時間後の DPP-4活性を評価し、また、これとは別に肥満2型糖尿病患者（パネル B）の第22日の投与168時間後（第29日）の検体について解析した。肥満健康被験者（パネル A）及び肥満2型糖尿病患者（パネル B）に MK-3102又はプラセボを週1回反復投与した際の第15日の投与168時間後の DPP-4阻害率を[表2.7.6.2: 43]に示す。第15日の投与168時間後の DPP-4阻害率の幾何平均値の差（MK-3102－プラセボ）及び90%信頼区間は、90.76（82.70, 99.37）%と推定された。幾何平均値の差の90%信頼区間の下限が80%を上回ったので、第1の副次仮説が支持された。

肥満2型糖尿病患者（パネル B）に MK-3102又はプラセボを週1回反復投与した際の第22日の投与168時間後の DPP-4阻害率を[表2.7.6.2: 44]に示す。その結果、第22日の投与168時間後の DPP-4阻害率は80%を上回った。

表 2.7.6.2: 43 肥満健康被験者（パネル A）及び肥満 2 型糖尿病患者（パネル B）に MK-3102 又はプラセボを週 1 回反復投与した際の第 15 日の投与 168 時間後の DPP-4 阻害率（P004）

処置	N	GM (95% CI)†	GM の差（90% CI）‡	rMSE§
MK-3102 50 mg‖	22	91.92 (89.78, 93.61)	90.76 (82.70, 99.37)	0.530
プラセボ‖	8	1.16 (-7.55, 9.17)		0.098

AN[redacted] 及び AN[redacted] の被験者は、第1日の投与前のデータが入手できなかったため、解析から除外した。
GM：幾何平均値、CI：信頼区間
† 対数尺度上での最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 幾何平均値に基づく差
§ rMSE：ANCOVA モデルから得られた平均二乗誤差の平方根
‖ 処置について、すべてのパネルの被験者を併合した

表 2.7.6.2: 44 肥満 2 型糖尿病患者（パネル B）に MK-3102 又はプラセボを週 1 回反復投与した際の第 22 日の投与 168 時間後の DPP-4 阻害率（P004）

処置	N	GM (95% CI)†	GM の差（90% CI）	rMSE§
MK-3102 50 mg	6	89.62 (86.80, 91.84)	N/A‖	0.228
プラセボ	2	-8.59 (-65.56, 28.78)		

GM：幾何平均値、CI：信頼区間、N/A：評価せず
† 対数尺度での最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ rMSE：ANCOVA モデルから得られた平均二乗誤差の平方根
‖ プラセボの例数が2例と少なかったため、処置間の比較ができなかった。

肥満健康被験者（パネル A）及び肥満2型糖尿病患者（パネル B）を併合し、第21日の活性型 GLP-1及び総 GLP-1濃度の WAA について解析し、その結果を[表2.7.6.2: 45]に示す。活性型 GLP-1

C Confidential

濃度の WAA の幾何平均比（MK-3102／プラセボ）及び90%信頼区間は、1.92（1.55, 2.38）であった。逆変換した活性型 GLP-1濃度の WAA の幾何平均比の90%信頼区間の下限が1を上回ったため、第2の副次仮説は支持された。さらに、比の点推定値は治験実施計画書に記載した予測値である2.0に近かった。

表 2.7.6.2: 45 肥満健康被験者（パネル A）及び肥満 2 型糖尿病患者（パネル B）に MK-3102 又はプラセボを週 1 回反復投与した際の第 21 日の活性型 GLP-1 及び総 GLP-1 濃度の WAA（P004）

処置	N	LS Mean (95% CI)†	GMR (90% CI)‡	rMSE§
活性型 GLP-1				
MK-3102 50 mg‖	24	3.84 (3.38, 4.36)	1.92 (1.55, 2.38)	0.307
プラセボ‖	8	2.00 (1.60, 2.50)		
総 GLP-1				
MK-3102 50 mg‖	24	2.11 (1.82, 2.44)	0.91 (0.72, 1.17)	0.352
プラセボ‖	8	2.31 (1.79, 2.98)		

LS Mean：最小二乗平均値、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† 対数尺度上での最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 幾何平均値の比（MK-3102／プラセボ）
§ rMSE：ANCOVA モデルから得られた対数尺度上での平均二乗誤差の平方根
‖ 処置について、すべてのパネルの被験者を併合した

肥満健康被験者（パネル A）及び肥満2型糖尿病患者（パネル B）を併合し、第21日の食後4時間の血漿グルコース濃度の WAA を解析し、その結果を[表2.7.6.2: 46]に示す。併合したパネルで、MK-3102を週1回反復投与した際の第21日の食後4時間の血漿グルコース濃度の WAA に、プラセボと比べ明らかな減少がみられた。

表 2.7.6.2: 46 肥満健康被験者（パネル A）及び肥満 2 型糖尿病患者（パネル B）に MK-3102 又はプラセボを週 1 回反復投与した際の第 21 日の食後 4 時間の血漿グルコース濃度の WAA（P004）

処置	N	LS Mean (95% CI)	差（90% CI）†	rMSE‡
MK-3102 50 mg§	24	8.34 (3.17, 13.50)	-12.50 (-21.08, -3.92)	12.364
プラセボ§	8	20.84 (11.90, 29.78)		

LS Mean：最小二乗平均値、CI：信頼区間
† 最小二乗平均値の差（MK-3102－プラセボ）
‡ rMSE：ANCOVA モデルから得られた元の尺度上での平均二乗誤差の平方根
§ 処置について、すべてのパネルの被験者を併合した

治験実施計画書に記載したとおり、パネル A 及びパネル B を併合して、第22日の投与168時間後（第29日）の体重のベースラインからの変動を解析することとしたが、肥満2型糖尿病患者（パネル B）の体重のデータが得られなかったため、パネル A 及びパネル B の被験者を併合し、第15

C Confidential

日の投与168時間後の体重、並びに肥満健康被験者（パネル A）の第22日の投与168時間後の体重についてベースラインからの変動を解析した。その結果を[表2.7.6.2: 47]及び[表2.7.6.2: 48]に示す。併合したパネルで、MK-3102を週1回反復投与した際の体重に、プラセボと比べ明らかな減少がみられた。

表 2.7.6.2: 47 肥満健康被験者（パネル A）及び肥満 2 型糖尿病患者（パネル B）に MK-3102 又はプラセボを週 1 回反復投与した際の第 15 日の投与 168 時間後の体重（kg）のベースラインからの変動（P004）

処置	N	LS Mean (95% CI)	差（90% CI）†	rMSE‡
MK-3102 50 mg§	24	-0.53 (-0.83, -0.22)	-0.47 (-0.95, 0.01)	0.687
プラセボ§	8	-0.06 (-0.56, 0.45)		

LS Mean：最小二乗平均値、CI：信頼区間
† 最小二乗平均値の差（MK-3102－プラセボ）
‡ rMSE：ANCOVA モデルから得られた元の尺度上での平均二乗誤差の平方根
§ 処置について、すべてのパネルの被験者を併合した

表 2.7.6.2: 48 肥満健康被験者（パネル A）に MK-3102 又はプラセボを週 1 回反復投与した際の第 22 日の投与 168 時間後の体重（kg）のベースラインからの変動（P004）

処置	N	LS Mean (95% CI)	差（90% CI）†	rMSE‡
MK-3102 50 mg	18	-0.13 (-0.58, 0.32)	-0.59 (-1.26, 0.09)	0.826
プラセボ	6	0.46 (-0.25, 1.18)		

LS Mean：最小二乗平均値、CI：信頼区間
† 最小二乗平均値の差（MK-3102－プラセボ）
‡ rMSE：ANCOVA モデルから得られた元の尺度上での平均二乗誤差の平方根

2.7.6.2.8.5　安全性の結果

有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価から、肥満健康被験者及び肥満2型糖尿病患者にMK-3102を週1回反復投与した際の忍容性は、概して良好であった。これら2つの集団の間に安全性及び忍容性に明らかな差はなかった。軽度の空腹時血中ブドウ糖増加の副作用1件が患者1例で発現したが、重篤な有害事象及び有害事象による治験薬投与中止例はなく、死亡例もなかった。

パネル A（肥満健康被験者）で、被験者24例中14例で、治験薬投与前に発現した1件を含め、合計42件の有害事象（臨床症状）が報告された。投与後に発現した41件中、23件が治験担当医師により副作用と判断され、その内訳は、プラセボを投与した際に4件、MK-3102を投与した際に19件であった。パネル B（肥満2型糖尿病患者）では、患者8例中6例で、投与前の1件を含め合計21件の有害事象（臨床症状）が報告された。投与後に発現した20件中12件が治験担当医師により副作用と判断され、すべて MK-3102を投与した際に発現した。いずれの有害事象も軽度から中等度で、試験終了までに回復した。MK-3102を投与した際、最も頻度が高かった副作用は、パネル A

C Confidential

では頭痛（27.8%）、浮動性めまい（16.7%）及び悪心（11.1%）、パネル B では頭痛（33.3%）及び嘔吐（33.3%）であった。本試験で有害事象（臨床検査値）は発現しなかった。臨床検査、バイタルサイン、立位バイタルサイン、血糖モニタリング及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられず、治験薬投与後の神経学的評価にも変動はなかった。

2.7.6.2.8.6　結論

1) 有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価から、肥満健康被験者及び肥満2型糖尿病患者に MK-3102 50 mg を週1回反復投与した際の忍容性は、概して良好であった。
2) 肥満2型糖尿病患者に MK-3102 50 mg を週1回反復投与した初回投与（第1日）及び最終投与（第22日）時の $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ 及び $C_{168\ hr}$ に、変動はなかった。第22日の C_{max} は、第1日と比べ22%増加した。
3) いずれの肥満健康被験者も、1回目の投与後に理論上の定常状態に到達した。肥満2型糖尿病患者6例中5例で1回目の投与後に、1例で2回目の投与後に理論上の定常状態に到達した。
4) 併合したパネルで MK-3102を週1回反復投与した際の第15日の投与168時間後の DPP-4阻害率は、プラセボと比べ高かった。幾何平均値の差の90%信頼区間の下限が80%を上回ったので、第1の副次仮説が支持された。
5) 併合したパネルの活性型 GLP-1濃度の WAA の幾何平均比（MK-3102／プラセボ）及び90%信頼区間は、1.92（1.55, 2.38）であった。逆変換した活性型 GLP-1濃度の WAA の幾何平均比（MK-3102／プラセボ）の90%信頼区間の下限が1を上回ったため、第2の副次仮説は支持された。さらに、比の点推定値は治験実施計画書に記載した予測値である2.0に近かった。
6) 併合したパネルで、MK-3102を週1回反復投与した際の第21日の食後4時間の血漿グルコース濃度の WAA に、プラセボと比べ意味のある減少がみられた。本血糖解析は、健康被験者及び2型糖尿病患者のデータを併合することにより、かなり限定的であることに注意が必要である。
7) 併合したパネル A 及びパネル B で、第15日の MK-3102投与168時間後の体重のベースラインからの変動に、プラセボと比べ意味のある減少がみられた。

C Confidential

2.7.6.2.9　非日本人腎機能障害者を対象とした単回投与試験（P009）: 参考

治験総括報告書[資料5.3.3.3.3: P009]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.9.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

腎機能障害者を対象とした MK-3102の薬物動態、安全性及び忍容性を検討する非盲検、2パート、単回投与試験／P009

治験責任医師／実施医療機関

1) [redacted]
2) [redacted]

治験期間

2011年8月[redacted]日～2012年3月[redacted]日

開発の相

第 I 相

投与期間

1) パート1：軽度、中等度及び重度腎機能障害者及び各対照健康被験者を対象とし、第1日に MK-3102 3 mg を単回投与した。
2) パート2：血液透析を必要とする末期腎不全（ESRD）被験者及び対照健康被験者を対象として、第1期の第1日に MK-3102 3 mg を単回投与した。血液透析を必要とする ESRD 被験者のみ、第2期の第1日にも MK-3102 3 mg を単回投与した。

血液透析を必要とする ESRD 被験者の試験期間は約14週間（スクリーニング検査から事後検査）、その他の腎機能障害者及び被験者は約8週間（スクリーニング検査から事後検査）であった。

目的

【主要目的】

1) 異なる重症度の腎機能障害が MK-3102 3 mg を単回投与した際の血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、T_{max}、$C_{168\ hr}$、CL/F、V_d/F 及び $t_{1/2}$等）に及ぼす影響を検討する。
2) 血液透析により血漿中から MK-3102がどの程度まで消失するかを検討する。

【副次目的】

1) 異なる重症度の腎機能障害者に MK-3102 3 mg を単回投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

C Confidential

2) 軽度、中等度及び重度腎機能障害者に MK-3102 3 mg を単回投与した際の尿中排泄（CL_r 及び fe 等）を評価し、各対照健康被験者での尿中排泄に関する薬物動態パラメータと比較する。
3) モデルに基づいた方法で、推定糸球体ろ過量（eGFR）及び MK-3102の血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、CL_r 及び C_{max} 等）の間の関係を探索する。

【探索的目的】
1) 尿毒症が MK-3102の血漿蛋白結合率に及ぼす影響を探索する。
2) 異なる重症度の腎機能障害者及び各対照健康被験者に MK-3102 3 mg を単回投与した際の DPP-4活性を評価及び比較する。

仮説
【主要仮説】
1) （推定）: 異なる重症度の腎機能障害者に MK-3102 3 mg を単回投与した際の血漿中 $AUC_{0-\infty}$ を推定し、各対照健康被験者と比較する。
2) （推定）: 血液透析を必要とする ESRD 被験者に MK-3102 3 mg を単回投与した際、血液透析によってどの程度 MK-3102が血漿中から消失するか推定する。

【副次仮説】
1) 異なる重症度の腎機能障害者に MK-3102 3 mg を単回投与した際、安全で良好な忍容性が認められる。
2) （推定）: 異なる重症度の腎機能障害者に MK-3102 3 mg を単回投与した際の CL_r 及び未変化体の fe を推定し、各対照健康被験者と比較する。

試験デザイン
本試験は、24例までの腎機能障害者に MK-3102 3 mg を単回投与した際の薬物動態を評価し、年齢、性別、人種及び BMI でマッチングした24例の健康被験者に単回投与した際の値と比較する非盲検、2パート、単回投与試験である。eGFR に基づく腎機能障害の重症度ごとに、腎機能障害者6例及び同数の健康被験者を各パネルに組み入れた[表2.7.6.2: 49]。パート1のパネル A～D の安全性及び薬物動態の結果を、次のパネル（パート1のパネル E 及び F 並びにパート2）に被験者を組み入れる前に評価した。パート1では、各パネルの被験者に MK-3102 3 mg を単回経口投与336時間後まで血漿検体を採取した。また、尿検体も採取した。パート2は2期で構成され、パート2の第1期では、血液透析を必要とする ESRD 被験者6例（パート2の両投与期に参加するパネル G の被験者）に、予定された通常の血液透析を実施した直後に MK-3102 3 mg を単回経口投与した。同数の健康被験者にも MK-3102 3 mg を単回経口投与した（パネル H）。パート2の第2期では、第1期と同じ被験者（パネル G）に、予定された通常の血液透析の実施2時間前に MK-3102 3 mg を単回経口投与した。パート2の第1期及び第2期の投与の間隔は、1ヵ月以上とした（パネル G のみ）。

C Confidential

健康被験者のパネル H はパート2の第2期には参加しなかった。事後検査は、治験薬の最終投与約14日後に実施した。

表 2.7.6.2: 49 eGFR に基づいたパート 1 及びパート 2 の腎機能の基準（P009）

パート	パネル	n	腎機能障害の重症度	eGFR† (mL/min/1.73 m^2)
1	A	6	軽度の eGFR 低下	≥ 60～< 80
	B	6	パネル A とマッチングさせた対照群	≥ 80
	C	6	中等度の eGFR 低下	≥ 30～< 60
	D	6	パネル C とマッチングさせた対照群	≥ 80
	E	6	重度の eGFR 低下	< 30（透析不要）
	F	6	パネル E とマッチングさせた対照群	≥ 80
2	G	6	血液透析を必要とする ESRD	血液透析が必要
	H	6	パネル G とマッチングさせた対照群	≥ 80

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

用法・用量／製剤番号

すべての被験者に、MK-3102 1 mg カプセルを3カプセル投与した。約10時間絶食後、実施医療機関で、240 mL の水とともに治験薬を投与した。治験薬の内容を、[表2.7.6.2: 50]に示す。

表 2.7.6.2: 50 治験薬の内容（P009）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
MK-3102	1 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]

診断／選択基準

18歳以上75歳以下の eGFR（MDRD 計算式に従って算出）に基づいた重症度の腎機能障害を有する男性及び女性並びに、年齢、性別、人種及び BMI でマッチングさせた健康男性及び女性。各パネルの eGFR の組入れ基準については、[表2.7.6.2: 49]を参照すること。

評価基準

【薬物動態】

パネル A～H の血漿中 MK-3102濃度測定用検体を、MK-3102投与前及び投与336時間後までの規定した時点で採取した。MK-3102 3 mg を投与した際の血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max}、$C_{168\ hr}$、CL/F、V_d/F、T_{max} 及び $t_{1/2}$）について、すべてのパネルで算出した。また、尿中 MK-3102濃度測定用検体（パネル A～F 及びパネル H）、該当する場合は透析液中 MK-3102濃度測定用検体（パネル G）も採取した。必要に応じて、尿中薬物動態パラメータ（CL_r、$Ae_{0-48\ hr}$

C Confidential

及び $fe_{48\ hr}$）、血漿中からの推定透析クリアランス及び透析液データ［血漿データから推定される透析クリアランス（$CL_{D,plasma}$）及び透析液データから推定される透析クリアランス（$CL_{D,\ dialysate}$）］並びに透析液中薬物総回収量（$A_{D,total}$）を算出した。また、血漿蛋白結合率（in vitro）測定のため、投与前に1回血液検体を採取した。血漿中非結合型薬物濃度測定用検体を採取したが、これらの検体について解析は実施しなかった。

【薬力学】

血漿中 DPP-4測定用検体を、MK-3102投与前及び投与336時間後までの規定した時点で採取した。MK-3102が DPP-4に及ぼす薬力学的影響について、すべてのパネルの実際の DPP-4活性及び DPP-4阻害率をモニタリングすることにより測定した。168時間にわたる DPP-4の WAI も算出した。さらに、本分析用検体の採取と同一の時点で、保管用検体についても採取した。

【安全性】

安全性及び忍容性について、有害事象の評価及び臨床評価［バイタルサイン、身体所見、ECG及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）］を繰り返し実施することにより、試験を通じて厳密にモニタリングした。

<u>統計計画及び解析</u>

【薬物動態】

異なる重症度の腎機能障害者に MK-3102 3 mg を単回経口投与した際の血漿中及び尿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max}、$C_{168\ hr}$、CL/F、V_d/F、CL_r、$fe_{48\ hr}$及び $Ae_{0-48\ hr}$）をマッチングさせた対照健康被験者に投与した際の値と比較した。健康被験者は、年齢、性別、人種及び BMI により腎機能障害者にマッチングを行った。健康被験者及び腎機能障害者を厳密にマッチングしたため、薬物動態パラメータを各パネル内で線形混合効果モデルを用いて比較した。本モデルには、各集団及び健康被験者間の比較［パネル A（軽度の eGFR 低下）とパネル B（対照健康被験者）、パネル C（中等度の eGFR 低下）とパネル D（対照健康被験者）及びパネル E（重度の eGFR 低下）とパネル F（対照健康被験者）］のための集団をカテゴリーの要因として含めた。ESRD 被験者（パネル G）及び健康被験者（パネル H）間の比較については、集団（パート2第1期の血液透析を必要とする ESRD 被験者、パート2第2期の血液透析を必要とする ESRD 被験者及び対照健康被験者）をカテゴリーの要因、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて薬物動態パラメータを比較した。$AUC_{0-\infty}$の最小二乗平均値に基づく幾何平均比の90%信頼区間を上記のモデルに基づき算出し、各集団及び対照健康被験者間で比較した。同様に、パート2では、血液透析を必要とする ESRD 被験者での第1期及び第2期の比較を実施した。$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max}、$C_{168\ hr}$、CL/F、V_d/F、CL_r、$fe_{48\ hr}$及び $Ae_{0-48\ hr}$についても $AUC_{0-\infty}$と同様の方法で解析した。その他の血漿中及び尿中薬物動態パラメータは記述統計量を用いて要約した。$t_{1/2}$については、調和平均及びジャックナイフ法による標準偏差を示した。

C Confidential

薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、CL/F 及び CL_r）及び腎機能（MDRD 計算式に基づいた eGFR 及び蓄尿による CL_{cr}）の間の関係を検討する解析を、主要解析に用いたモデルと類似したモデルではあるが、カテゴリカル変数である腎機能障害の重症度を連続変数である eGFR 又は蓄尿による CL_{cr} に置き換えて実施した。本解析から、回帰分析により切片、傾き及び90%信頼区間を計算した。$AUC_{0-\infty}$と腎機能間の関係については、非線形回帰モデルを用い、逆方向の相関を説明した。本解析から、回帰分析により以下の計算式の a1及び a2並びに95%信頼区間を計算した。

$$AUC_{0-\infty}=用量／［a1 + a2\times(eGFR\ 又は\ CL_{cr})］$$

透析液中薬物濃度及び血漿蛋白結合率は、記述統計量を用い要約した。

【薬力学】

MK-3102 3 mg を単回経口投与した際、正常な腎機能と比較して、腎機能障害が DPP-4阻害率に及ぼす影響を、線形混合効果モデルを用いて解析した。本モデルには、集団（パート2第1期の血液透析を必要とする ESRD、パート2第2期の血液透析を必要とする ESRD、軽度、中等度及び重度の eGFR 低下並びにそれぞれの対照健康被験者）をカテゴリカルの要因、被験者を変量効果とした。統計解析は、評価項目について対数変換後のデータの阻害率で実施し、逆変換を行って阻害率を示した。90%信頼区間は、腎機能障害の重症度ごとに健康被験者との DPP-4阻害率の差に対して算出した。DPP-4活性が測定された場合、各時点での実際の DPP-4活性、DPP-4阻害率及び WAI の要約統計量も示した。

【安全性】

安全性及び忍容性について、有害事象の評価及び臨床評価［バイタルサイン、身体所見、ECG 及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）］を繰り返し実施することにより、試験を通じて厳密にモニタリングした。

2.7.6.2.9.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表2.7.6.2: 51]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2: 51 被験者の内訳及び背景（P009）

	軽度腎機能障害者	中等度腎機能障害者	重度腎機能障害者	ESRD 被験者	健康被験者
組入数：合計	6	6	6	6	25
男性（年齢の範囲）	2（67～70歳）	4（54～74歳）	4（55～70歳）	4（39～60歳）	14（43～74歳）
女性（年齢の範囲）	4（67～75歳）	2（50～67歳）	2（54～72歳）	2（36～37歳）	11（33～74歳）
完了	6	6	6	6	24
中止：合計	0	0	0	0	1†
有害事象（臨床症状）	0	0	0	0	0
有害事象（臨床検査値）	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	1†

ESRD：末期腎不全
† 被験者1例が家庭の事情により同意を撤回した。

2.7.6.2.9.3　薬物動態の結果

【血漿】

異なる重症度の腎機能障害者及び健康被験者に MK-3102 3 mg を単回投与した際の MK-3102の薬物動態及び統計的比較を[表2.7.6.2: 52]に示す。各パネルの健康被験者の薬物動態の結果は類似していた。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（腎機能障害者／健康被験者）は腎機能が低いほど増加し、ESRD 被験者の曝露量は、健康被験者の曝露量の約2倍であった。また、C_{max} の幾何平均比は、軽度、中等度及び重度の腎機能障害者で概して同程度であったが、ESRD 被験者では約25%低かった。

C Confidential

表 2.7.6.2: 52 異なる重症度の腎機能障害者及び健康被験者に MK-3102 3 mg を単回投与した際の MK-3102 の血漿中 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の統計的比較（P009）

母集団	N	GM (95%CI)	GMR	90 %CI	rMSE†
$AUC_{0-\infty}$‡ (nM·hr)					
軽度腎機能障害者	6	4703.16 (4078.19, 5423.92)	0.94	(0.80, 1.11)	0.157
対照健康被験者	6	4983.58 (4321.34, 5747.31)			
中等度腎機能障害者	6	5785.21 (4950.03, 6761.31)	1.34	(1.12, 1.61)	0.171
対照健康被験者	6	4312.17 (3689.64, 5039.74)			
重度腎機能障害者	6	6466.65 (5577.34, 7497.76)	1.56	(1.32, 1.85)	0.163
対照健康被験者	6	4142.94 (3573.19, 4803.53)			
ESRD 被験者（パート2第1期）	5	7257.17 (5595.73, 9411.93)	1.89	(1.40, 2.55)	0.080
対照健康被験者	6	3842.62 (2964.77, 4980.39)			
ESRD 被験者（パート2第2期）	6	7585.94 (5852.93, 9832.07)	1.97	(1.46, 2.66)	0.080
対照健康被験者	6	3842.62 (2964.77, 4980.39)			
C_{max}‡ (nM)					
軽度腎機能障害者	6	60.37 (51.82, 70.34)	0.94	(0.79, 1.12)	0.168
対照健康被験者	6	64.03 (54.96, 74.61)			
中等度腎機能障害者	6	61.43 (50.64, 74.52)	1.13	(0.91, 1.41)	0.212
対照健康被験者	6	54.34 (44.80, 65.92)			
重度腎機能障害者	6	48.65 (37.29, 63.48)	0.90	(0.66, 1.23)	0.292
対照健康被験者	6	53.89 (41.30, 70.31)			
ESRD 被験者（パート2第1期）	6	41.43 (32.67, 52.54)	0.74	(0.57, 0.96)	0.038
対照健康被験者	7	56.06 (44.99, 69.85)			
ESRD 被験者（パート2第2期）	6	40.98 (32.31, 51.97)	0.73	(0.56, 0.95)	0.038
対照健康被験者	7	56.06 (44.99, 69.85)			

GM：幾何平均値、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間、ESRD：末期腎不全
ESRD 被験者では、AN[redacted]の被験者に評価可能なパラメータがない場合は N=5。
対照健康被験者では、AN[redacted]（試験中止）及び AN[redacted]（AN[redacted]の代わりに補充）の被験者が要約統計量に含まれる場合 N=7。
† rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での変動係数（%）の近似値。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値

【尿】

尿中薬物動態パラメータ（CL_r、$Ae_{0\text{-}48\ hr}$ 及び $fe_{48\ hr}$）についても統計解析を実施した。その結果、MK-3102の CL_r は、腎機能が低いほど減少した。CL_r の平均値は、軽度腎機能障害者ではその対照健康被験者と類似していたが、中等度及び重度腎機能障害者ではその対照健康被験者と比べ低く、それぞれの幾何平均比は0.93、0.73及び0.42であった。MK-3102の未変化体の $fe_{48\ hr}$（幾何平均値）は、軽度腎機能障害者で35%、重度の腎機能障害者で15%であった。

【透析液】

パート2第2期（MK-3102投与2時間後に血液透析）の平均透析液中回収量（0.433 mg）は、パート2第1期（血液透析直後に MK-3102を投与し、投与72時間後に血液透析）の値（0.153 mg）と比べ、わずかに増加した。しかし、ESRD 被験者の血漿及び透析液に基づいた透析クリアランスは、

C Confidential

パート2の第1期及び第2期で類似しており、平均値は約84～106 mL/min であった。

2.7.6.2.9.4　薬力学の結果

MK-3102 3 mg 単回経口投与168時間後の DPP-4阻害率に腎機能障害が及ぼす影響を、正常な腎機能と比較し評価した結果を[表2.7.6.2: 53]に示す。その結果、全パネルの MK-3102 3 mg 投与168時間後の DPP-4阻害率は、約62～82%であった。腎機能障害者及び健康被験者間の平均値の差は腎機能が低いほど増加したが、概して15%未満であった。

表 2.7.6.2: 53　異なる重症度の腎機能障害者及び健康被験者に MK-3102 3 mg を単回投与した際の投与 168 時間後の DPP-4 阻害率の統計的比較（P009）

DPP-4阻害率‡	腎機能障害者			対照健康被験者			腎機能障害者－対照健康被験者			
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	差	90% CI	rMSE†	被験者間変動
軽度腎機能障害者	6	73.60	(66.70, 81.22)	6	73.14	(66.28, 80.71)	0.46	(-7.56, 8.48)	0.054	
中等度腎機能障害者	6	69.46	(62.94, 76.65)	6	62.23	(56.40, 68.68)	7.23	(0.04, 14.43)	0.054	
重度腎機能障害者§	5	82.49	(74.06, 91.89)	5	68.50	(61.49, 76.30)	14.00	(4.98, 23.06)	0.054	
ESRD 被験者（パート2第1期）‖	6	80.17	(72.65, 88.47)	7	65.21	(59.52, 71.43)	14.96	(7.33, 22.63)	0.054	0.006
ESRD 被験者（パート2第2期）‖	6	78.37	(71.02, 86.49)	7	65.21	(59.52, 71.43)	13.16	(5.63, 20.74)	0.054	0.006

GM：幾何平均値、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間、ESRD：末期腎不全
† ANOVA モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での変動係数（%）の近似値。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値。
§ AN[redacted]の被験者は、投与前に異常値が認められたため、重度腎機能障害者の要約統計量の計算からは除外された。AN[redacted]の被験者は、投与前の値の欠測のため、重度腎機能障害者－健康被験者の要約統計量の計算から除外された。
‖ 対照健康被験者では、AN[redacted]（治験薬投与中止）及び AN[redacted]（AN[redacted]の代わりに補充）の被験者が要約統計量の計算に含まれる場合は N=7。

2.7.6.2.9.5　安全性の結果

異なる重症度の腎機能障害者及び健康被験者に MK-3102 3 mg を単回投与した際、概して安全で良好な忍容性が認められた。死亡、重篤な有害事象及び妊娠は報告されなかった。

有害事象により治験薬投与を中止した被験者はなかった。被験者49例中10例に合計11件の有害事象（臨床症状）がみられ、そのうち、1例が軽度腎機能障害者、4例が中等度腎機能障害者、1例が重度腎機能障害者、4例が健康被験者であった。このうち中等度腎機能障害者1例で、有害事象（臨床検査値）として、第1日の MK-3102投与前にアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、投与後の第8日にも AST が増加した。さらに、合計5件の副作用（臨床症状）が発現し、そのうち、3件（頻尿1件、頭痛2件）が中等度腎機能障害者で、2件（頭痛2件）が健康被験者で報告された。すべての有害事象は軽度と判

Confidential

断された。低血糖症及び血糖低値の有害事象は報告されなかった。

有害事象の発現又は臨床検査、バイタルサイン、ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。基準値外の臨床検査値は、腎機能障害や血液透析を必要とする ESRD の病態と概して一貫しており、MK-3102の投与による増悪はなかった。

2.7.6.2.9.6　結論

1) MK-3102の $AUC_{0-\infty}$は、腎機能が低いほど増加したが、軽度腎機能障害者では対照健康被験者と比較して変動はなかった。中等度及び重度腎機能障害者並びに血液透析を必要とする ESRD 被験者と各対照健康被験者の幾何平均比及び90%信頼区間はそれぞれ、1.34（1.12, 1.61）、1.56（1.32, 1.85）及び1.97（1.46, 2.66）であった。
2) 透析の前後にかかわらず曝露量が同程度であったことから、血液透析のタイミングに関係なく ESRD 被験者に MK-3102の投与が可能であると考えられた。
3) 異なる重症度の腎機能障害者に MK-3102 3 mg を単回投与した際、良好な忍容性が認められた。
4) 未変化体の $fe_{48\ hr}$ は、約30～40%で、軽度及び中等度腎機能障害者と各対照健康被験者は同程度であったが、重度の腎機能障害者では約15%減少した［幾何平均比（重度腎機能障害者／健康被験者）及び90%信頼区間 : 0.50（0.37, 0.67）］。CL_r は、腎機能が低いほど減少し、軽度、中等度及び重度腎機能障害者と各対照健康被験者の幾何平均比及び90%信頼区間はそれぞれ、0.93（0.74, 1.18）、0.73（0.55, 0.96）及び0.42（0.33, 0.54）であった。
5) 回帰分析から、eGFR（及び CL_{cr}）の低下に伴い $AUC_{0-\infty}$が非線形的に増加することが示され、各 eGFR に対する $AUC_{0-\infty}$の推定値は、70 mL/min/1.73 m^2（軽度腎機能障害）で約4.7 μM·hr、45 mL/min/1.73 m^2（中等度腎機能障害）で約5.8 μM·hr、20 mL/min/1.73 m^2（重度腎機能障害）で約6.5 μM·hr であった。CL_r 及び CL/F は、腎機能の低下に伴い線形的に減少する傾向を示し、傾きはそれぞれ、0.17 × 1.73 m^2及び0.088 × 1.73 m^2であった。
6) 血漿検体の in vitro 評価から、腎機能障害（尿毒症）による MK-3102の血漿蛋白結合率の変動はみられなかった。
7) MK-3102 3 mg 単回経口投与168時間後の DPP-4阻害率の健康被験者との平均値の差は、腎機能が低いほど増加したが、その差は概して15%未満であった。

C Confidential

2.7.6.2.10　非日本人肝機能障害者を対象とした単回投与試験（P031）：参考

治験総括報告書[資料5.3.3.3.4: P031]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.10.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

肝機能障害者を対象とした MK-3102の薬物動態を検討する非盲検、単回投与試験／P031

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]

治験期間

2013年1月[redacted]日～2013年3月[redacted]日

開発の相

第 I 相

投与期間

第1日に MK-3102 25 mg を単回経口投与した。スクリーニングから第8日までの試験期間は、約5週間、スクリーニングから事後検査までは、約7週間であった。

目的

【主要目的】

中等度肝機能障害者及び対照健康被験者に MK-3102 25 mg を単回投与した際の血漿中濃度－時間プロファイル及び薬物動態（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max}、$C_{168\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を比較する。

【副次目的】

中等度肝機能障害者及び対照健康被験者に MK-3102 25 mg を単回投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【探索的目的】

健康被験者に MK-3102 25 mg を単回投与した際の、高血漿中濃度による分析（蛍光法）及び低血漿中濃度による分析（吸光光度法）の DPP-4活性測定値を比較する。

仮説

【主要仮説】

中等度肝機能障害者に MK-3102 25 mg を単回経口投与した際の $AUC_{0-\infty}$は、健康被験者でみられた値と同程度である。すなわち、$AUC_{0-\infty}$の真の幾何平均比（中等度肝機能障害者／健康被験者）

C Confidential

は、2以下である。

試験デザイン

本試験は、中等度肝機能障害者及び健康被験者に MK-3102 25 mg を単回投与した際の薬物動態を比較する非盲検、単回投与試験である。

被験者のスクリーニングは初回投与前28日以内に実施することとした。第1日に、被験者に MK-3102 25 mg を単回投与した。MK-3102の薬物動態測定（すべての被験者）及び薬力学測定（健康被験者）用血液検体を規定した時点で採取し、臨床症状及び臨床検査値の評価から試験中の安全性をモニタリングした。被験者は、治験薬投与約14日後に、事後検査のために実施医療機関に来所し、有害事象の発現の有無を確認した。中等度肝機能障害者8例が組み入れられた。両群の男女比は同じで、それぞれ女性は少なくとも3例組み入れることとした。

用法・用量／製剤番号

第1日に、MK-3102 25 mg カプセルを1カプセル単回経口投与した。治験薬の内容を、[表2.7.6.2: 54]に示す。

表 2.7.6.2: 54　治験薬の内容（P031）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
MK-3102	25 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]

診断／選択基準

【中等度肝機能障害者】

スクリーニング時に Child-Pugh スコア7～9及び推定 CL_{cr} が60 mL/min 超又は eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2以上の中等度肝機能障害者で、BMI が39 kg/m^2以下かつ18歳以上80歳以下の男性又は女性。その50%の被験者が少なくとも1つの臨床検査パラメータ（アルブミン、プロトロンビン時間国際標準比又はビリルビン）で2以上のスコアを有することとした。

【健康被験者】

中等度肝機能障害者と同じ人種、年齢（性別ごとの平均年齢が±15歳）、性別、BMI（39 kg/m^2以下）、体重（性別ごとの平均体重が±10 kg）及び推定 CL_{cr} 又は eGFR（性別ごとの平均値がそれぞれ±20 mL/min 又は±20 mL/min/1.73 m^2）でマッチングさせた18歳以上80歳以下の健康男性及び女性。

評価基準

【薬物動態】

中等度肝機能障害者及び健康被験者に MK-3102 25 mg を投与した際の血漿中 MK-3102濃度測

Confidential

定用検体を、投与前並びに投与168時間後までの規定された時点に採取した。血漿中 MK-3102について $AUC_{0\text{-}168\ hr}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、$C_{168\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$を算出した。

【薬力学】

Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA が開発した新規 DPP-4活性分析方法である蛍光法を評価するため、健康被験者のみ MK-3102 25 mg の投与前及び投与168時間後までの規定した時点で血液検体を採取した。蛍光法及び吸光光度法を比較するため両分析による DPP-4活性を評価し、DPP-4阻害率を示した。

【安全性】

安全性及び忍容性について、有害事象の評価及び臨床評価［バイタルサイン、身体所見、ECG及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査)］を繰り返し実施することにより、試験を通じて厳密にモニタリングした。

<u>統計計画及び解析</u>

【薬物動態】

中等度肝機能障害者及び健康被験者に MK-3102 25 mg を単回投与した際の自然対数変換［log(ln)］した $AUC_{0\text{-}\infty}$を解析するため、ANCOVA モデルを用いた。ANCOVA モデルには、カテゴリーの要因として集団（中等度肝機能障害者及び対照とする健康被験者)、カテゴリカルな変数の共変量として性別、連続量の共変量として年齢、体重及び eGFR を含めた。上記モデルより、$AUC_{0\text{-}\infty}$の最小二乗平均値による幾何平均比（中等度肝機能障害者／健康被験者）の90%信頼区間を算出した。$AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何平均比の90%信頼区間が2.00未満であれば、MK-3102 25 mg を単回投与した際の $AUC_{0\text{-}\infty}$は中等度肝機能障害者と健康被験者で類似していると結論づけることとした。C_{max}、$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ 及び $C_{168\ hr}$ についても $AUC_{0\text{-}\infty}$と同様に解析した。T_{max} 及び $t_{1/2}$は、記述統計量により要約した。

【薬力学】

健康被験者に MK-3102 25 mg 単回経口投与168時間後の DPP-4阻害率について、Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ USA が開発した蛍光法及び吸光光度法を比較するため、線形混合効果モデルを用いて解析した。新しい蛍光法及び対照となる吸光光度法から得たデータを統合した。線形混合効果モデルには、固定効果として方法（蛍光法及び吸光光度法の2種類)、変量効果として被験者を含めた。統計解析は、評価項目について対数変換後のデータの阻害率で実施し、逆変換を行って阻害率を示した。90%信頼区間は、2つの分析法の DPP-4阻害率の差に対して算出した。

【安全性】

有害事象発現率を記述的に要約した。AST、ALT、総ビリルビン及びアルカリフォスファターゼ（ALP）を時点及び母集団ごとに記述的に要約した。該当するベースラインからの変動比も要

C Confidential

約し、プロットした。

2.7.6.2.10.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表2.7.6.2: 55]に示す。

表 2.7.6.2: 55　　被験者の内訳及び背景（P031）

	中等度肝機能障害者	健康被験者
組入数：合計	8	8
男性（年齢の範囲）	5（45～62歳）	5（41～51歳）
女性（年齢の範囲）	3（60～62歳）	3（56～68歳）
完了	8	8
中止：合計	0	0
有害事象（臨床症状）	0	0
有害事象（臨床検査値）	0	0
その他	0	0

2.7.6.2.10.3　薬物動態の結果

中等度肝機能障害者及び健康被験者にMK-3102 25 mgを単回経口投与した際の薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max}、$C_{168\ hr}$、T_{max}及び $t_{1/2}$）の解析結果を[表2.7.6.2: 56]に要約した。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比から、MK-3102の曝露量は両集団間で類似していることが示された。両集団の C_{max} の幾何平均値及び消失速度も類似していた。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の90%信頼区間の上限は2.00未満で、中等度肝機能障害者に MK-3102 25 mg を単回経口投与した際の $AUC_{0-\infty}$は、健康被験者でみられた値と類似しており、主要仮説が支持された。

Confidential

表 2.7.6.2: 56　　中等度肝機能障害者及び健康被験者に MK-3102 25 mg を単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータの統計的比較（P031）

薬物動態パラメータ	中等度肝機能障害者			健康被験者			中等度肝機能障害者／健康被験者		rMSE†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}168\ hr}$ (μM·hr)	8	22.4	(19.8, 25.4)	8	23.8	(21.2, 26.7)	0.94	(0.81, 1.10)	0.128
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μM·hr)	8	23.3	(20.2, 26.9)	8	24.9	(21.8, 28.3)	0.94	(0.79, 1.11)	0.145
$C_{168\ hr}$‡ (nM)	8	15.7	(10.7, 23.0)	8	19.4	(13.7, 27.4)	0.81	(0.51, 1.28)	0.389
C_{max}‡ (nM)	8	572	(523, 626)	8	554	(511, 600)	1.03	(0.93, 1.15)	0.091
T_{max}§ (hr)	8	2.00	(1.00, 4.00)	8	2.00	(2.00, 4.00)			
$t_{1/2}$‖ (hr)	8	34.6	17.4	8	34.5	13.4			

MK-3102 25 mg（1 × 25 mg カプセル）を単回経口投与した。
ANCOVA モデルには、カテゴリーの要因として集団（中等度肝機能障害者、健康被験者）、カテゴリー共変量として性別、連続量の共変量として年齢、体重及び eGFR を含めた。
GM：幾何平均値、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間
† rMSE：線形混合効果モデルから得られた平均二乗誤差（残差）の平方根。rMSE×100%は元の尺度での被験者間変動係数（%）の近似値。
‡ 自然対数変換後に ANCOVA モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値, 最大値）
‖ 幾何平均値及び変動係数

2.7.6.2.10.4　薬力学の結果

健康被験者に MK-3102 25 mg を単回経口投与した際の投与168時間後の DPP-4阻害率を蛍光法及び吸光光度法で測定した値の統計的比較を[表2.7.6.2: 57]に示す。投与168時間後の蛍光法及び吸光光度法を評価したところ、両分析間の差は9.18%で、蛍光法が吸光光度法よりも高い阻害率を示した。

表 2.7.6.2: 57　　健康被験者に MK-3102 25 mg を単回経口投与した際の投与 168 時間後の DPP-4 阻害率を蛍光法及び吸光光度法で測定した値の統計的比較（P031）

パラメータ	蛍光法（N=7）		吸光光度法（N=7）		差	
	Mean	95% CI	Mean	95% CI	差	90% CI
DPP-4阻害率（%）†	91.33	(88.93, 93.79)	82.15	(79.99, 84.37)	9.18	(7.33, 11.03)

Mean：逆変換した最小二乗平均値、CI：信頼区間
† 自然対数変換後に ANOVA モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値

2.7.6.2.10.5　安全性の結果

本試験で中等度肝機能障害者及び健康被験者に MK-3102 25 mg を単回経口投与した際の忍容性は、概して良好であった。重篤な有害事象（臨床症状及び臨床検査値）、妊娠は報告されず、有害事象による治験薬投与中止例はなく、死亡例もなかった。

Confidential

中等度肝機能障害者2例（25%）及び健康被験者1例（12.5%）で、有害事象（臨床症状）として軽度の頭痛が報告されたが、これらは副作用と考えられた。これらの有害事象（臨床症状）は一過性で、臨床的に重大な懸念もなく、処置せずに回復した。その他の有害事象は報告されなかった。臨床検査、バイタルサイン及びECGパラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。肝機能障害者では投与前及び試験中に、病態の状況に一致した安全性の臨床検査値異常がみられた（AST、ALT、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球又は血小板等）が、MK-3102 25 mg単回投与が、これらの臨床検査値に臨床的に意味のある影響を及ぼすとは考えられなかった。

2.7.6.2.10.6　結論

1) 中等度肝機能障害者にMK-3102 25 mgを単回経口投与した際の$AUC_{0-\infty}$は、健康被験者での値と同程度であった。
2) MK-3102 25 mgを単回投与した際のその他の薬物動態パラメータ（$AUC_{0-168\ hr}$、C_{max}、$C_{168\ hr}$、T_{max}及び$t_{1/2}$）も、中等度肝機能障害者及び健康被験者間で同程度であった。
3) 中等度肝機能障害者及び健康被験者にMK-3102 25 mgを単回経口投与した際の忍容性は、概して良好であった。
4) 健康被験者の投与168時間後のDPP-4阻害率は、吸光光度法で測定した値と比べて蛍光法で測定した値は約9%高かった。

Confidential

2.7.6.2.11　非日本人健康女性被験者を対象とした経口避妊薬との薬物相互作用試験（P017）：参考

治験総括報告書[資料5.3.3.4.1: P017]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.11.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

健康女性被験者を対象とした MK-3102の反復投与が経口避妊薬の薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検、2期、投与順固定試験／P017

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

投与期間

1) 第1期：経口避妊薬の0.03 mg エチニルエストラジオール（EE）／0.15 mg レボノルゲストレル（LNG）（以下、EE/LNG）を単独単回投与した（処置 A）。
2) 第2期：MK-3102 25 mg を週1回3週間（第1、8及び15日）投与し、第3週の MK-3102投与2時間後に EE/LNG を単回投与した（処置 B）。

第1期の EE/LNG 投与と第2期の MK-3102の初回投与の間には、少なくとも7日間の休薬期間を設けた。試験期間は約12週間であった。

目的

【主要目的】

MK-3102の反復投与が EE/LNG を単回投与した際の薬物動態に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

健康女性被験者に MK-3102及び EE/LNG を併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

仮説

【主要仮説】

MK-3102 25 mg の3週間反復投与時に EE/LNG を併用投与した際の EE 及び LNG の血漿中 $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、EE/LNG 単独単回投与と比較して、大きく変動しない。すなわち、EE 及び

Confidential

LNG の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の真の幾何平均比（EE/LNG + MK-3102／EE/LNG 単独）は、(0.8, 1.25)の範囲内に含まれる。

【副次仮説】

健康女性被験者に MK-3102及び EE/LNG を併用投与した際の忍容性は良好である。

試験デザイン

本試験は、健康女性被験者を対象とした MK-3102の反復投与が、EE/LNG を単回投与した際の薬物動態に及ぼす影響を検討する非盲検、2期、投与順固定、単施設試験である。第1期に、EE/LNG を単独単回投与した（処置 A：EE/LNG 単独）。第2期に、MK-3102を週1回3週間投与し、第3週の MK-3102投与2時間後に EE/LNG を単回投与した（処置 B：EE/LNG + MK-3102）。

用法・用量／製剤番号

第1期に、0.03 mg EE/0.15 mg LNG（[redacted]®[redacted]を1錠）を単独単回投与した（処置 A：EE/LNG 単独）。第2期に、MK-3102 25 mg（10 mg カプセル2カプセル及び1 mg カプセル5カプセル）を週1回3週間（第1、8及び15日）投与し、第3週の MK-3102投与2時間後に0.03 mg EE/0.15 mg LNG（[redacted]®[redacted]を1錠）を単回投与した（処置 B : EE/LNG + MK-3102）。治験薬の内容を、[表2.7.6.2: 58]に示す。

表 2.7.6.2: 58　治験薬の内容（P017）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
MK-3102	1 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
MK-3102	10 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
[redacted]®[redacted]（レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオール）†	0.03 mg EE/0.15 mg LNG	[redacted]	錠剤	N/A

N/A：該当なし
† [redacted]®[redacted]（[redacted]の製品）を治験責任医師が購入した。

診断／選択基準

BMI が18～30 kg/m^2で18歳以上65歳以下の喫煙をしない閉経後又は卵巣摘出済みの健康女性。閉経後女性とは、少なくとも1年間月経がなく、卵胞刺激ホルモン（FSH）値が閉経後の正常値の範囲内にある女性とした。卵巣摘出済みの女性もまた、FSH 値が閉経後の正常値の範囲内にある女性とした。

評価基準

【薬物動態】

血漿中 EE 及び LNG 濃度測定用検体を、第1期の第1日及び第2期の第15日の EE/LNG 投与前並

C Confidential

びに投与120時間後までの規定された時点に採取した。EE/LNG 単独投与後の第1期の第1日及び EE/LNG 及び MK-3102を併用投与した際の第2期の第15日の EE 及び LNG の血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を算出した。血漿中 MK-3102濃度測定用検体を、第2期の第1日及び第8日の MK-3102投与前並びに第15日の投与前及び投与168時間後までの規定された時点で採取した。EE/LNG 及び MK-3102を併用投与した際の第2期の第15日の MK-3102の血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}\tau}$、C_{max}、C_{min}、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を算出した。

【安全性】

安全性及び忍容性について、有害事象の評価及び臨床評価［バイタルサイン、身体所見、ECG 及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）］を繰り返し実施することにより、試験を通じて厳密にモニタリングした。

統計計画及び解析

【方法】

解析に先立ち、EE 及び LNG の $AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の個々の値を自然対数変換し、処置を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて、それぞれ評価した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、投与群間の不等分散を許容し、各被験者内で2処置の測定値間の相関をモデル化した。Kenward-Roger による方法を用いて、固定効果の分母の自由度を算出した（DDFM=KR）。EE/LNG 及び MK-3102を併用投与した際の EE 及び LNG の $AUC_{0\text{-}\infty}$ 及び C_{max} を、EE/LNG 単独投与時の値と比較して主要仮説を検討した。対数尺度上での各パラメータの真の平均値の差（EE/LNG＋MK-3102－EE/LNG 単独）の両側90%信頼区間を、モデルから算出した。その後、90%信頼区間を逆変換し、各パラメータの真の幾何平均比（EE/LNG＋MK-3102／EE/LNG 単独）の90%信頼区間を得た。これら4つの真の幾何平均比の90%信頼区間がいずれも（0.80, 1.25）の範囲内にある場合、「EE/LNG を MK-3102の反復投与（25 mg を3週間）と併用投与した際の EE 及び LNG の血漿中 $AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} は、EE/LNG 単独単回投与と比較して、大きく変動しない」という主要仮説が支持されるものとした。

2.7.6.2.11.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表2.7.6.2: 59]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2: 59　被験者の内訳及び背景（P017）

組入数：合計	34
男性（年齢の範囲）	該当なし
女性（年齢の範囲）	34（48～63歳）
完了	32
中止：合計	2
有害事象（臨床症状）	1
有害事象（臨床検査値）	0
その他	1†

† 被験者1例は、第2期の第-1日に入所手続きをするための来所がなかったことから、治験参加への同意の撤回とした。

2.7.6.2.11.3　薬物動態の結果

EE/LNG 単独投与（対照群）並びに EE/LNG 及び MK-3102の併用投与（被験群）時の EE 及び LNG の薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$）の解析結果を、[表2.7.6.2: 60]に要約する。EE 及び LNG の血漿中 $AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均比の90%信頼区間が、完全に（0.80, 1.25）の範囲内であったため、「MK-3102の反復投与時に EE 及び LNG を単回投与した際の薬物動態は、EE 及び LNG 単独投与時と比較して大きな変動はない」という主要仮説が支持された。EE/LNG 単独投与時と比較して、MK-3102と併用投与した際の EE 及び LNG の T_{max} の中央値（それぞれ、1.50時間及び1.51時間）に影響はなかった。EE の見かけの $t_{1/2}$は、EE/LNG 及び MK-3102 の併用投与時並びに EE/LNG 単独投与時で同程度であった（それぞれ、19.6時間及び17.9時間）。同様に、LNG の見かけの $t_{1/2}$も、EE/LNG 及び MK-3102の併用投与時及び EE/LNG 単独投与時で同程度であった（それぞれ、35.1時間及び33.8時間）。

AN[redacted]及び AN[redacted]の被験者は上記の主要薬物動態解析には含まれたが、これらの被験者の検体が不足していたことから解析に影響した可能性がある。したがって、これらの被験者の $AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び $t_{1/2}$の値を含めずに EE 及び LNG の追加の統計解析を実施した。これらのデータを除外したことによる試験結果への意味のある影響はみられなかった。すなわち、EE/LNG と MK-3102 の併用投与は、EE の $AUC_{0\text{-}\infty}$に影響を及ぼさなかった［幾何平均比及び90%信頼区間：1.07（1.04, 1.10）］。同様に、EE/LNG と MK-3102の併用投与は、LNG の $AUC_{0\text{-}\infty}$にも影響を及ぼさなかった［幾何平均比及び90%信頼区間：1.14（1.08, 1.21）］。

Confidential

表 2.7.6.2: 60　健康女性被験者に EE/LNG 単独投与（対照群）及び EE/LNG と MK-3102 を併用投与（被験群）した際の EE 及び LNG の血漿中薬物動態パラメータの統計的比較（P017）

薬物動態パラメータ	EE/LNG 単独（対照群）			EE/LNG+MK-3102（被験群）			EE/LNG+MK-3102／EE/LNG 単独		
	N	GM	95% CI	N[¶]	GM	95% CI	GMR	90% CI	被験者内%CV[‡]
EE									
$AUC_{0\text{-}last}$[†] (pg･hr/mL)	34	660.21	(587.77,741.59)	32	708.52	(637.64,787.28)	1.07	(1.04, 1.11)	8.503
$AUC_{0\text{-}\infty}$[†] (pg･hr/mL)	34	703.90	(630.11,786.33)	32	754.34	(682.19,834.11)	1.07	(1.04, 1.11)	7.401
C_{max}[†] (pg/mL)	34	61.03	(55.99, 66.52)	32	62.21	(56.96, 67.94)	1.02	(0.98, 1.06)	8.427
T_{max}[‖] (hr)	34	1.50	(1.00, 2.04)	32	1.50	(1.00, 2.06)			
$t_{1/2}$[§] (hr)	34	17.9	25.1	32	19.6	22.4			
LNG									
$AUC_{0\text{-}last}$[†] (pg･hr/mL)	34	34760.51	(30973.60, 39010.42)	32	39305.85	(35040.19, 44090.80)	1.13	(1.07, 1.20)	13.618
$AUC_{0\text{-}\infty}$[†] (pg･hr/mL)	34	38405.42	(34163.24, 43174.37)	32	43748.62	(38969.79, 49113.47)	1.14	(1.08,1.21)	13.548
C_{max}[†] (pg/mL)	34	2433.06	(2185.35, 2708.85)	32	2679.72	(2400.43, 2991.50)	1.10	(1.03, 1.18)	16.219
T_{max}[‖] (hr)	34	1.51	(1.00, 4.01)	32	1.51	(0.53, 6.00)			
$t_{1/2}$[§] (hr)	34	33.8	21.9	32	35.1	23.5			

EE/LNG 単独：第1期の第1日に EE/ LNG を単回経口投与（対照群）
EE/LNG+MK-3102：第2期に、MK-3102 25 mg を週1回（第1、8及び15日）反復経口投与し、第15日の MK-3102投与2時間後に EE/LNG を単回経口投与（被験群）
GM：幾何平均値、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間、CV：変動係数
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 被験者内%CV= 100×Sqrt[(σ^2_A + σ^2_B - 2*σ_{AB})/2]。σ^2_A及びσ^2_Bは、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‖ 中央値（最小値, 最大値）
§ 幾何平均値及び%CV。%CV は、自然対数尺度で以下の式から算出した。100×sqrt [exp(s^2) - 1]。s^2は、自然対数尺度の分散の推定値である。
¶ AN[redacted]及び AN[redacted]の被験者は EE/LNG 単独投与時（第1期）の EE 及び LNG の統計解析にしか含まれなかった

2.7.6.2.11.4　安全性の結果

本試験で、健康女性被験者に MK-3102及び EE/LNG を併用投与した際の忍容性は、概して良好であった。重篤な有害事象（臨床症状及び臨床検査値）及び妊娠は報告されなかった。被験者1例が、治験薬との因果関係がないと考えられる中等度の片頭痛（非重篤な有害事象）のため、治験担当医師の判断で治験薬投与を中止した。

被験者34例中22例で有害事象（臨床症状）が報告され、そのうち処置 A（EE/LNG 単独投与）で16例、処置 B（MK-3102投与時に10例、EE/LNG 及び MK-3102の併用投与時に14例）で16例に発現し、43件が治験担当医師により副作用と判断された。その内訳は、EE/LNG 単独投与時が13件、MK-3102単独投与時が6件であった。また、EE/LNG 及び MK-3102併用投与時に24件発現し、これらのうち20件は EE/LNG 及び MK-3102との因果関係があり、4件は MK-3102のみと因果関係があると判断された。

Confidential

ほとんどの有害事象は軽度から中等度であったが、治験担当医師により治験薬との因果関係がないと判断された重度の非重篤な有害事象（失神寸前の状態）が1件発現した。低血糖症又は血糖低値の有害事象の報告はなかった。本試験で有害事象（臨床検査値）は発現しなかった。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.11.5　結論

1)　MK-3102の反復投与は EE/LNG を単回投与した際の薬物動態に影響を及ぼさなかった。
2)　健康女性被験者に MK-3102 25 mg と EE/LNG を併用投与した際の忍容性は、概して良好であった。

C Confidential

2.7.6.2.12　非日本人健康被験者を対象としたメトホルミンとの薬物相互作用試験（1）（P030）：参考

治験総括報告書[資料5.3.3.4.2: P030]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.12.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

健康被験者を対象としたMK-3102及びメトホルミンの併用投与の影響を評価する非盲検、2期、投与順固定試験／P030

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

1) 処置A：第1期に、メトホルミン1,000 mgを1日2回11日間（第11日の夜投与なし）投与し、第4日及び第11日の朝にMK-3102 25 mgを週1回投与した。
2) 処置B：第2期の第1日に、MK-3102 25 mgを単回投与した。

スクリーニングから第2期の最後の試験手順までの試験期間は9週間、スクリーニングから事後検査までは11週間であった。また、第1期のMK-3102の最終投与と第2期のMK-3102の投与の間には、少なくとも14日間の休薬期間を設けた。なお、スクリーニング時に、メトホルミンに対する忍容性を確認する観察期を10日間設けた。

目的

【主要目的】

1) 健康被験者に対するMK-3102の反復投与が、メトホルミン反復投与時のメトホルミンの血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-}12\ hr}$）に及ぼす影響を評価する。
2) 健康被験者に対するメトホルミンの反復投与が、MK-3102単回投与時のMK-3102の血漿中薬物動態（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$）に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

1) 健康被験者に対するMK-3102の反復投与が、メトホルミン反復投与時のメトホルミンのC_{max}に及ぼす影響を評価する。

Confidential

2) 健康被験者に対するメトホルミンの反復投与が、MK-3102単回投与時の MK-3102の C_{max} に及ぼす影響を評価する。
3) 健康被験者に MK-3102及びメトホルミンを併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

仮説

【主要仮説】

1) MK-3102 25 mg の週1回投与とメトホルミン1,000 mg の1日2回投与を併用した際のメトホルミンの血漿中薬物動態は、メトホルミン単独反復投与時と比べ、大きく変動しない。すなわち、メトホルミンの $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ の真の幾何平均比（メトホルミン ＋MK-3102／メトホルミン単独）は、(0.50, 2.00）の範囲内に含まれる。
2) MK-3102 25 mg の単回投与とメトホルミン1,000 mg の1日2回投与を併用した際の MK-3102の血漿中薬物動態は、MK-3102単独単回投与時と比べ、大きく変動しない。すなわち、MK-3102の $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ の真の幾何平均比(MK-3102+メトホルミン／MK-3102単独)は、(0.50, 2.00）の範囲内に含まれる。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象とした MK-3102及びメトホルミンの併用投与の影響を評価する非盲検、2期、投与順固定試験である。喫煙をしない健康男女12例を組み入れた。スクリーニング時に、メトホルミンに対する忍容性を確認する観察期を10日間設けた。観察期の忍容性及びその他のスクリーニング時の組入基準を満たした被験者のみ本試験に組み入れた。第1期に、メトホルミン1,000 mg を1日2回11日間(第11日の夜投与なし)投与し、第4日及び第11日の朝に MK-3102 25 mg を週1回投与した。第2期の第1日に、MK-3102 25 mg を単回投与した。

用法・用量／製剤番号

第1期に、メトホルミン1,000 mg（[redacted]® 1,000 mg 錠1錠）を1日2回11日間（第11日の夜投与なし）投与し、第4日及び第11日の朝に MK-3102 25 mg（25 mg カプセル1カプセル）を投与した。第2期の第1日に、MK-3102 25 mg（25 mg カプセル1カプセル）を単回投与した。実施医療機関ではブドウ糖溶液とともに治験薬を投与し、投与後2時間以内に砂糖入飲料を提供した。治験薬の内容を、[表2.7.6.2: 61]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2: 61 治験薬の内容（P030）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
MK-3102	25 mg	[redacted]	カプセル	N/A
[redacted]®（メトホルミン）†	500 mg	N/A	錠剤	N/A
[redacted]®（メトホルミン）‡	1,000 mg	N/A	錠剤	N/A
[redacted]®（オレンジフレーバーのソーダ）§	N/A	N/A	液体	N/A
Glutol‖	180 mL	N/A	液体	N/A

N/A：該当なし
† メトホルミン塩酸塩 [redacted] の製品）を治験責任医師が購入した。
‡ メトホルミン塩酸塩 [redacted] の製品）を治験責任医師が購入した。
§ [redacted]®（[redacted] の製品）を治験責任医師が購入した。
‖ Glutol（[redacted] の製品）を治験責任医師が購入した。

診断／選択基準

10日間の観察期にメトホルミンに対する忍容性が認められ、スクリーニング時に BMI が18.5～32 kg/m^{2}で、19歳以上55歳以下の喫煙をしない健康男性又は女性。

評価基準

【薬物動態】

血漿中メトホルミン濃度測定用検体を、第1期の第1、2，3及び11日のメトホルミン投与前並びに第3日及び第11日のメトホルミン投与12時間後までの規定した時点で採取した。第1期の第3日のメトホルミン単独反復投与及び第11日のメトホルミン反復投与と MK-3102反復投与を併用した際の血漿中メトホルミンについて $AUC_{0\text{-}12\ hr}$、C_{max}、C_{trough} 及び T_{max} を算出した。

血漿中 MK-3102濃度測定用検体を、第1期の第4日及び第2期の第1日の MK-3102投与前及び投与168時間後までの規定した時点で採取した。第1期の第4日の MK-3102単回投与とメトホルミン反復投与を併用した際及び第2期の第1日の MK-3102を単独単回投与した際の血漿中 MK-3102について $AUC_{0\text{-}168\ hr}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、$C_{168\ hr}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$を算出した。

【安全性】

安全性及び忍容性について、有害事象の評価及び臨床評価［バイタルサイン、身体所見、ECG及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査)］を繰り返し実施することにより、試験を通じて厳密にモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

メトホルミン及び MK-3102の薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}12\ hr}$ 及び $AUC_{0\text{-}168\ hr}$）をそれぞれ解析した。AUC の個々の値を自然対数変換［log(ln)］し、処置を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。無構造型の共分散行列を用い、投与群間の不等分散を許容し、各被験者内で2処置の測定値間の相関をモデル化した。対数尺度上での AUC の最小二乗平均値の差の90%信頼区間を算出した。その後、90%信頼区間を逆変換し、AUC の真の幾何平均比（メトホルミン ＋

C Confidential

MK-3102／メトホルミン単独、MK-3102+ メトホルミン／MK-3102単独）の信頼区間を得た。これら AUC の幾何平均比の90%信頼区間がいずれも（0.50, 2.00）の範囲内にある場合、「MK-3102 25 mg の週1回投与とメトホルミン1,000 mg の1日2回投与を併用した際のメトホルミンの血漿中薬物動態は、メトホルミン単独反復投与時と比べ、大きく変動しない」及び「MK-3102 25 mg の単回投与とメトホルミン1,000 mg の1日2回投与を併用した際の MK-3102の血漿中薬物動態は、MK-3102単独単回投与時と比べ、大きく変動しない」という主要仮説が支持されるものとした。それぞれの解析の各処置の最小二乗平均値を逆変換し、幾何平均値及び95%信頼区間を示した。副次目的を検討するため、メトホルミンの C_{max} 並びに MK-3102の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ について対数変換し、主要解析と同じモデルを用いて解析した。MK-3102及びメトホルミンび薬物動態パラメータについて、処置ごとに記述統計量により要約した。

追加主要解析（外れ値）：
第1期の第3日（メトホルミン単独反復投与）の投与後に2例（AN[redacted]及び AN[redacted]）の被験者でみられた外れ値を除き、メトホルミンを反復投与した際の薬物動態を評価する追加解析を事後に実施した。

メトホルミンの定常状態到達時間：
第1期の第1、2及び3日の朝投与前のメトホルミンの血漿中 C_{trough} 値の視覚的評価を実施し、定常状態に到達したかどうかを判定した。

【安全性】
安全性及び忍容性について、有害事象の評価及び臨床評価［バイタルサイン、既往症、身体所見、ECG 及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）］を、試験を通じて規定した時点に実施した。有害事象発現例数について記述的に要約し、処置ごとに一覧にした。また、副作用についても処置ごとに記述的に要約した。

2.7.6.2.12.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表2.7.6.2: 62]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2: 62 被験者の内訳及び背景（P030）

組入数：合計 男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	12 10（25～53歳） 2（22～36歳）
完了	11
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他	1 1[†] 0 0
[†] 被験者1例（AN[redacted]）は、着色尿の有害事象のため第1期の第3日のメトホルミン単独反復投与前に試験を中止した。本事象は治験担当医師によりメトホルミンのみの副作用と判断された。	

2.7.6.2.12.3　薬物動態の結果

健康被験者にメトホルミン1,000 mg を1日2回単独反復投与又は MK-3102　25 mg 週1回反復投与と併用した際の血漿中メトホルミン薬物動態パラメータの統計的比較を、[表2.7.6.2: 63]に要約する。MK-3102の併用投与は、メトホルミンの薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった。メトホルミンの $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ 及び C_{max} の幾何平均比及び90%信頼区間は、それぞれ1.32（1.05, 1.66）及び1.10（0.88, 1.37）であった。メトホルミン単独反復投与から AN[redacted] 及び AN[redacted] の被験者を除いた場合は、それぞれ1.10（1.00, 1.20）及び0.92（0.81, 1.04）で、すべての被験者を含めた場合と比べ幾何平均比が約20%減少した。メトホルミンの $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ の幾何平均比の90%信頼区間が、（0.50, 2.00）の範囲内であったため、「MK-3102　25 mg の週1回投与とメトホルミン1,000 mg の1日2回投与を併用した際のメトホルミンの血漿中薬物動態は、メトホルミン単独反復投与時と比べ、大きく変動しない」という第1の主要仮説が支持された。MK-3102と併用した際のメトホルミンの T_{max} の中央値は、メトホルミン単独投与時と比較して、わずかに遅延した（約3時間から4時間）。概して、メトホルミンの薬物動態は、単独投与及び MK-3102の併用投与で同程度であった。

Confidential

表 2.7.6.2: 63 健康被験者にメトホルミン 1,000 mg を 1 日 2 回単独反復投与又は MK-3102 25 mg 週 1 回反復投与と併用した際のメトホルミンの血漿中薬物動態パラメータの統計的比較（P030）

薬物動態パラメータ	メトホルミン単独			メトホルミン+MK-3102			メトホルミン+MK-3102／メトホルミン単独		被験者内%CV†
	N‖	GM	95% CI	N‖	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}12\ hr}$‡ (μg·hr/mL)	11	9.12	(6.95, 12.0)	11	12.1	(10.5, 13.8)	1.32	(1.05, 1.66)	29.819
C_{max}‡ (ng/mL)	11	1710	(1320, 2210)	11	1880	(1680, 2100)	1.10	(0.88, 1.37)	28.539
T_{max}§ (hr)	11	3.00	(0.50, 4.01)	11	4.00	(3.00, 4.05)			
外れ値を除いた結果¶									
$AUC_{0\text{-}12\ hr}$‡ (μg·hr/mL)	9	11.0	(9.08, 13.2)	11	12.1	(10.5, 13.8)	1.10	(1.00, 1.20)	10.228
C_{max}‡ (ng/mL)	9	2050	(1650, 2540)	11	1880	(1680, 2100)	0.92	(0.81, 1.04)	13.739
T_{max}§ (hr)	9	3.00	(0.50, 4.01)	11	4.00	(3.00, 4.05)			

メトホルミン単独：第1期の第1～3日にメトホルミン1,000 mg を1日2回投与
メトホルミン+MK-3102：第1期の第1～11日にメトホルミン1,000 mg を1日2回投与し、第4日及び第11日に MK-3102 25 mg を週1回併用投与
GM：幾何平均値、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間、CV：変動係数
† 被験者内%CV= 100×Sqrt[(σ^2_A + σ^2_B - 2*σ_{AB})/2]。σ^2_A 及び σ^2_B は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値, 最大値）
‖ AN[redacted] の被験者は、第1期の第3日に治験薬投与を中止したため、解析に含まれなかった。
¶ 追加解析：AN[redacted] 及び AN[redacted] の被験者でみられた外れ値をメトホルミン単独群から除外した。

健康被験者にMK-3102 25 mg単独単回投与又はメトホルミン1,000 mg 1日2回反復投与と併用した際のMK-3102の血漿中薬物動態パラメータの統計的比較を、[表2.7.6.2: 64]に要約する。MK-3102の薬物動態（$AUC_{0\text{-}168\ hr}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max} 及び $C_{168\ hr}$）は、メトホルミンの併用投与及び MK-3102単独投与時で同程度であった［それぞれの幾何平均比及び90%信頼区間：0.99（0.93, 1.06）、0.99（0.93, 1.06）、0.93（0.89, 0.97）及び1.03（0.90, 1.19）］。MK-3102の $AUC_{0\text{-}168\ hr}$ の幾何平均比の90%信頼区間が、（0.50, 2.00）の範囲内であったため、「MK-3102 25 mg の単回投与とメトホルミン1,000 mg の1日2回投与を併用した際の MK-3102の血漿中薬物動態は、MK-3102単独単回投与時と比べ、大きく変動しない」という第2の主要仮説が支持された。MK-3102単独投与時と比較して、MK-3102の T_{max} の中央値は、メトホルミン併用投与の影響がみられなかった（約8時間）。MK-3102の $t_{1/2}$の幾何平均値は、MK-3102単独投与時（40.5時間）及びメトホルミン併用時（40.9時間）で同程度であった。概して、MK-3102の薬物動態は、単独投与及びメトホルミン併用投与時で同程度であった。

Confidential

表 2.7.6.2: 64 健康被験者に MK-3102 25 mg を単独単回投与又はメトホルミン 1,000 mg 1 日 2 回投与と併用した際の MK-3102 の血漿中薬物動態パラメータの統計的比較（P030）

薬物動態パラメータ	MK-3102単独			MK-3102+メトホルミン			MK-3102+メトホルミン／MK-3102単独		被験者内%CV†
	N¶	GM	95% CI	N¶	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}168\ hr}$‡ (μM·hr)	11	24.4	(22.1, 26.9)	11	24.2	(21.5, 27.2)	0.99	(0.93, 1.06)	8.241
$AUC_{0\text{-}\infty}$‡ (μM·hr)	11	26.0	(23.5, 28.7)	11	25.8	(22.9, 29.1)	0.99	(0.93, 1.06)	9.061
C_{max}‡ (nM)	11	538	(475, 610)	11	500	(447, 560)	0.93	(0.89, 0.97)	5.625
$C_{168\ hr}$‡ (nM)	11	24.2	(19.3, 30.4)	11	25.0	(20.1, 31.2)	1.03	(0.90, 1.19)	17.923
T_{max}§ (hr)	11	8.00	(4.00, 8.00)	11	7.99	(4.00, 11.91)			
$t_{1/2}$‖ (hr)	11	40.53	23.87	11	40.89	21.80			

MK-3102単独：第2期の第1日に MK-3102 25 mg を単回投与
MK-3102+メトホルミン：第1期の第1～4日にメトホルミン1,000 mg を1日2回投与し、第4日に MK-3102 25 mg を併用投与
GM：幾何平均値、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間、CV：変動係数
† 被験者内%CV= 100×Sqrt[(σ^2_A+ σ^2_B - 2*σ_{AB})/2]。σ^2_A及び σ^2_Bは、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値, 最大値）
‖ 幾何平均値及び%CV
¶ AN[redacted]の被験者は、第1期の第3日に治験薬投与を中止したため、解析に含まれなかった。

2.7.6.2.12.4　安全性の結果

本試験で、健康被験者にメトホルミン及び MK-3102を併用投与した際の忍容性は、概して良好であった。被験者1例が、メトホルミンの副作用と考えられる着色尿の有害事象のため、第1期の第3日の朝投与（メトホルミン単独投与）前に治験薬投与を中止した。試験を通して、重篤な有害事象（臨床症状及び臨床検査値）、死亡及び妊娠は報告されなかった。

メトホルミンに対する忍容性の観察期に、被験者3例で合計9件の有害事象が報告された。投与期（第1期開始後）には、被験者12例中7例（58%）で合計43件の有害事象が報告され、そのうち21件が副作用で、いずれもメトホルミンのみと因果関係があると治験担当医師により判断された。メトホルミン及び MK-3102併用又は MK-3102単独投与に関連する副作用はなかった。投与期に発現したすべての有害事象は軽度と判断された。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.12.5　結論

1) MK-3102反復投与とメトホルミン反復投与を併用した際のメトホルミンの血漿中薬物動態は、メトホルミン単独反復投与時と比べ、大きな変動はなかった。
2) MK-3102単回投与とメトホルミン反復投与を併用した際の MK-3102の血漿中薬物動態は、MK-3102単独単回投与時と比べ、大きな変動はなかった。
3) 健康被験者に MK-3102及びメトホルミンを併用投与した際の忍容性は、概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.13　非日本人健康被験者を対象としたグリメピリドとの薬物相互作用試験（P034）：参考

治験総括報告書[資料5.3.3.4.3: P034]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.13.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

健康被験者を対象とした MK-3102の単回投与がグリメピリドの薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検、2期、投与順固定試験／P034

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

投与期間

1)　第1期：グリメピリド（[redacted]®）1 mg を単独単回投与した。（処置 A）
2)　第2期：MK-3102 25 mg を単回投与した約2時間後、グリメピリド1 mg を併用単回投与した。（処置 B）

各投与期の間は、少なくとも7日間の休薬期間を設けた。スクリーニング検査から電話による事後検査までの総試験期間は、約8週間であった。

目的

【主要目的】

MK-3102の単回投与が、グリメピリド単回投与時のグリメピリドの薬物動態に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

健康被験者に MK-3102及びグリメピリドを併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

仮説

【主要仮説】

MK-3102 25 mg と併用投与した際のグリメピリドの血漿中 $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、グリメピリド単独単回投与時と比較して、大きく変動しない。すなわち、グリメピリドの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の真の幾何平均比（グリメピリド + MK-3102／グリメピリド単独）は、(0.50, 2.00）の範囲内に含

C Confidential

まれる。

試験デザイン

本試験は、健康男性及び女性被験者を対象に、グリメピリドを単剤単回投与又はMK-3102と併用単回投与した際のグリメピリドの薬物動態を評価する、非盲検、2期、投与順固定試験であった。被験者12例を対象に、第1期にグリメピリド1 mg を単独単回投与し（処置 A）、第2期に MK-3102 25 mg を単回投与した約2時間後、グリメピリド1 mg を併用単回投与した（処置 B）。

用法・用量／製剤番号

第1期では10時間以上絶食後、午前中にグリメピリド1 mg を投与した。第2期では8時間以上絶食後、午前中に MK-3102を投与し、引き続き絶食下で MK-3102投与約2時間後にグリメピリドを投与した。治験薬の内容を、[表2.7.6.2: 65]に示す。

表 2.7.6.2: 65　治験薬の内容（P034）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
MK-3102	25 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
[redacted]®（グリメピリド）†	1 mg	N/A	錠剤	[redacted]

N/A：該当なし
† [redacted]®（[redacted].社製）は治験責任医師が購入した。

診断／選択基準

BMI が18.5～32 kg/m^{2}で、18歳以上45歳以下の健康男性又は女性。

評価基準

【薬物動態】

グリメピリドの薬物動態測定用血液検体を、投与前及び投与0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12及び24時間後に採取した。血漿中グリメピリド薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を算出した。

【安全性】

安全性及び忍容性について、有害事象の評価及び臨床評価［バイタルサイン、身体所見、ECG及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）］を繰り返し実施することにより、試験を通じて厳密にモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

グリメピリド及び MK-3102の併用投与とグリメピリド単独投与の $AUC_{0-\infty}$値を比較することに

Confidential

より、仮説を検討した。個々の $AUC_{0-\infty}$値を自然対数変換し、処置を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、投与群間の不等分散を許容し、各被験者内で2処置の測定値の相関をモデル化した。Kenward-Roger 法を用い、固定効果の分母の自由度を算出した（DDFM=KR）。対数尺度上での $AUC_{0-\infty}$の最小二乗平均値の差の90%信頼区間を算出した。その後、90%信頼区間を逆変換し、$AUC_{0-\infty}$の真の幾何平均比（グリメピリド＋MK-3102／グリメピリド単独）の信頼区間を得た。グリメピリドの C_{max} についても自然対数変換し、同じモデルを用い解析した。$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比の90%信頼区間がいずれも（0.50, 2.00）の範囲内にある場合、「MK-3102 25 mg の単回投与と併用投与した際のグリメピリドの血漿中 $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、グリメピリド単独単回投与と比較して、大きく変動しない」という仮説が支持されるものとした。

【安全性】

安全性に関して、すべての有害事象、バイタルサイン及び臨床検査値（血糖値測定を含む）を各被験者について一覧にし、処置ごとに表に示した。バイタルサイン及びいくつかの臨床検査パラメータのベースラインからの変動（又は変化率）について、要約統計量を算出し、プロットした。

2.7.6.2.13.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表2.7.6.2: 66]に示す。

表 2.7.6.2: 66　　被験者の内訳及び背景（P034）

組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	13 7（27～39歳） 6（23～26歳）
完了	12
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	1 0 0 1†
† 第1期のみ投与を受けた後、事後検査に来なかった	

2.7.6.2.13.3　薬物動態の結果

健康被験者にグリメピリド単独、並びに MK-3102及びグリメピリド併用投与時のグリメピリドの血漿中薬物動態パラメータの統計的比較を[表2.7.6.2: 67]に示す。$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比及び90%信頼区間はそれぞれ、1.02（0.96, 1.09）及び0.92（0.69, 1.24）であった。したがって、「グリメピリドの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の真の幾何平均比（グリメピリド＋MK-3102／グリメピリド単独）は、（0.50, 2.00）の範囲内に含まれる」という仮説は支持された。

Confidential

表 2.7.6.2: 67　健康被験者にグリメピリド単独並びに MK-3102 及びグリメピリドを併用投与した際のグリメピリドの血漿中薬物動態パラメータの統計的比較（P034）

薬物動態パラメータ	グリメピリド単独			グリメピリド +MK-3102			グリメピリド+ MK-3102／ グリメピリド単独		被験者内 CV%¶
	N‖	GM	95% CI	N‖	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$† (nM·hr)	12	691	(585, 816)	10	705	(572, 869)	1.02	(0.958, 1.09)	7.79
AUC_{0-last}† (nM·hr)	13	705	(591, 840)	12	708	(583, 861)	1.00	(0.938, 1.08)	9.42
C_{max}† (nM)	13	145	(112, 187)	12	134	(107, 167)	0.923	(0.687, 1.24)	41.6
T_{max}‡ (hr)	13	1.02	(1.00, 8.00)	12	1.51	(0.98, 8.00)			
$t_{1/2}$§ (hr)	12	4.42	14.0	10	4.80	24.2			

グリメピリド単独：グリメピリド1 mg を単回投与（第1期）
グリメピリド ＋MK-3102：MK-3102 25 mg 単回投与後、グリメピリド1 mg を併用単回投与（第2期）
† 自然対数変換後に混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 中央値（最小値, 最大値）
§ 幾何平均値及び%CV。%CV は、自然対数尺度上で以下の式から算出した。$100\times sqrt[\exp(s^2) - 1]$。$s^2$は、自然対数尺度上の分散の推定値である。
‖ 解析に用いられた被験者数
¶ 被験者内%CV= $100\times sqrt[(\sigma_A^2 + \sigma_B^2 - 2\sigma_{AB})/2]$。$\sigma_A^2$、$\sigma_B^2$及び$2\sigma_{AB}$は、2投与群の対数尺度上の分散及び共分散推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
CI：信頼区間、CV：変動係数、GM：幾何平均値、GMR：幾何平均比

2.7.6.2.13.4　安全性の結果

本試験で、健康被験者に MK-3102及びグリメピリドを併用投与した際の忍容性は、概して良好であった。重篤な有害事象（臨床症状及び臨床検査値）、死亡及び妊娠は報告されなかった。有害事象により治験薬投与を中止した被験者もいなかった。被験者10例で16件の有害事象が報告された。そのうち10件は副作用と判断され、すべて低血糖症であった。16件中15件は軽度、1件は中等度と判断された。有害事象発現率はグリメピリド単独投与時と比較して MK-3102及びグリメピリド併用投与時で高く（16件中11件）、中等度と判断された頭痛1件も含まれた。臨床検査、バイタルサイン又は ECG パラメータに治験薬投与と関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.13.5　結論

1) MK-3102 25 mg と併用単回投与した際のグリメピリド1 mg の血漿中 $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、グリメピリド1 mg 単独単回投与と比較して、意味のある変動はなかった。したがって、グリメピリドと MK-3102を併用投与した際、薬物相互作用はない。
2) 健康被験者にグリメピリド及び MK-3102を併用投与した際の忍容性は、概して良好であった。

C Confidential

2.7.6.2.14　非日本人健康被験者を対象としたアトルバスタチンとの薬物相互作用試験（P035）：参考

治験総括報告書[資料5.3.3.4.4: P035]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.14.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

健康被験者を対象とした MK-3102の単回投与がアトルバスタチン単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価する、非盲検、2期、投与順固定試験／P035

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

投与期間

1)　第1期：第1日にアトルバスタチン（[redacted]®）20 mg を単回経口投与した（処置 A）。
2)　第2期:第1日に MK-3102 25 mg を単回経口投与した2時間後にアトルバスタチン20 mg を単回経口投与した（処置 B）。

第1期及び第2期のアトルバスタチン投与間には、7日間の休薬期間を設けた。スクリーニングから第2期の第3日までの試験期間は、約5.5週間、スクリーニングから事後検査までは、約7週間であった。

目的

【主要目的】

MK-3102の単回投与が、アトルバスタチン単回投与時のアトルバスタチンの曝露量（$AUC_{0-\infty}$）に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

健康被験者に MK-3102及びアトルバスタチンを併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【探索的目的】

1)　MK-3102の単回投与が、アトルバスタチン単回投与時のアトルバスタチンの C_{max} に及ぼす

C Confidential

影響を推定する。

2) MK-3102の単回投与が、アトルバスタチン単回投与時のオルト位及びパラ位水酸化アトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} に及ぼす影響を推定する。

仮説

【主要仮説】

MK-3102 25 mg と併用投与した際のアトルバスタチン20 mg の血漿中 $AUC_{0-\infty}$は、アトルバスタチン20 mg 単独単回投与時と比べ、大きな変動はない。すなわち、アトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$の真の幾何平均比（アトルバスタチン ＋ MK-3102／アトルバスタチン単独）は、(0.50, 2.00）の範囲内に含まれる。

試験デザイン

本試験は、MK-3102の単回投与がアトルバスタチン単回投与時のアトルバスタチンの曝露量に及ぼす影響を評価する、非盲検、2期、投与順固定試験であった。非喫煙健康男女12例を組み入れ、第1期の第1日にアトルバスタチン20 mg を単回経口投与（処置 A）、第2期の第1日に MK-3102 25 mg を単回経口投与した2時間後にアトルバスタチン20 mg を単回経口投与した（処置 B）。

用法・用量／製剤番号

第1期の第1日にアトルバスタチン20 mg（[redacted]®20 mg 錠1錠）を単回経口投与した（処置 A：アトルバスタチン単独）。第2期の第1日に MK-3102 25 mg（25 mg カプセル1カプセル）を単回経口投与した2時間後にアトルバスタチン20 mg（[redacted]®20 mg 錠1錠）を単回経口投与した（処置 B：アトルバスタチン ＋MK-3102）。治験薬の内容を、[表2.7.6.2: 68]に示す。

表 2.7.6.2: 68　治験薬の内容（P035）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
MK-3102	25 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
[redacted]®（アトルバスタチン）†	20 mg	N/A	錠剤	N/A

N/A：該当なし
† [redacted]®（[redacted]社製、[redacted]販売）を治験責任医師が購入した。

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18.5～32.0 kg/m^{2}で、18歳以上55歳以下の喫煙をしない健康男性（体重52 kg 以上）及び女性（体重45 kg 以上）。

評価基準

【薬物動態】

C Confidential

アトルバスタチン並びにオルト位及びパラ位水酸化アトルバスタチンの血漿中濃度測定用検体を、各投与期のアトルバスタチン投与前及び投与48時間後までの規定した時点で採取した。第1期及び第2期の第1日のアトルバスタチン並びにオルト位及びパラ位水酸化アトルバスタチンの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を算出した。なお、パラ位水酸化アトルバスタチンについては、定量下限以上の測定可能な連続した濃度がほとんど得られず、対数線形性の消失相を示すプロファイルの数も不十分なため、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$の値は報告しなかった。

【安全性】

安全性及び忍容性について、有害事象の評価及び臨床評価［バイタルサイン、身体所見、ECG及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）］を繰り返し実施することにより、試験を通じて厳密にモニタリングした。

<u>統計計画及び解析</u>

【薬物動態】

アトルバスタチン及び MK-3102を併用投与した際の $AUC_{0-\infty}$とアトルバスタチンを単独投与した際の値を比較することにより、主要仮説を検討した。$AUC_{0-\infty}$の個々の値を自然対数変換し、処置を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により、投与群間の不等分散を許容し、各被験者内で2処置の測定値間の相関をモデル化した。Kenward-Roger による方法を用いて、固定効果の分母の自由度を算出した（DDFM=KR）。対数尺度上での $AUC_{0-\infty}$の最小二乗平均値の差の90%信頼区間を算出した。その後、90%信頼区間を逆変換し、$AUC_{0-\infty}$の最小二乗平均による真の幾何平均比（アトルバスタチン ＋ MK-3102／アトルバスタチン単独）の90%信頼区間を得た。$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内にある場合、「MK-3102 25 mg 単回投与と併用した際のアトルバスタチン20 mg の血漿中 $AUC_{0-\infty}$は、アトルバスタチン20 mg 単独単回投与時と比べ、大きな変動はない」という主要仮説が支持されるものとした。

探索的目的を検討するため、アトルバスタチンの C_{max}（探索的目的1）及びオルト位水酸化アトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} 並びに及びパラ位水酸化アトルバスタチンの C_{max}（探索的目的2）について対数変換し、主要解析と同じモデルを用いて解析した。

さらに、情報収集のみを目的として、アトルバスタチン並びにオルト位及びパラ位水酸化アトルバスタチンの AUC_{0-last} について対数変換し、上述したモデルと同じモデルを用いて解析した。

アトルバスタチン並びにオルト位及びパラ位水酸化アトルバスタチンの薬物動態パラメータについて、処置ごとに記述統計量を示した。

【安全性】

アトルバスタチンと併用投与した際の MK-3102の安全性及び忍容性について、有害事象及びその他の安全性パラメータの臨床評価により検討した。有害事象発現率を処置ごとに記述的に要約

C Confidential

し、一覧にした。副作用についても処置ごとに記述的に要約した。さらに、臨床検査値の有害事象についても、処置ごとに一覧にした。臨床検査値、ECG 及びバイタルサインの個々の値に意味のある変化はみられなかったため、要約統計量を算出しなかった。

2.7.6.2.14.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表2.7.6.2: 69]に示す。

表 2.7.6.2: 69　　被験者の内訳及び背景（P035）

組入数：合計	12
男性（年齢の範囲）	3（18～28歳）
女性（年齢の範囲）	9（23～50歳）
完了	12
中止：合計	0
有害事象（臨床症状）	0
有害事象（臨床検査値）	0
その他	0

2.7.6.2.14.3　薬物動態の結果

健康被験者にアトルバスタチン20 mg 及び MK-3102 25 mg の併用単回投与又はアトルバスタチン20 mg 単独単回投与した際のアトルバスタチンの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$）の解析結果を[表2.7.6.2: 70]に示す。MK-3102との併用によるアトルバスタチンの薬物動態への影響はみられなかった。アトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last} 及び C_{max} の幾何平均比及び90%信頼区間はそれぞれ、1.04（0.96, 1.11）、1.04（0.97, 1.11）及び0.97（0.76, 1.24）であった。アトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内に含まれたことから、「MK-3102 25 mg 単回投与と併用した際のアトルバスタチン20 mg の血漿中 $AUC_{0-\infty}$は、アトルバスタチン20 mg 単独単回投与時と比べ、大きな変動はない」という主要仮説が支持された。アトルバスタチン単独投与時と比較して、MK-3102との併用投与によるアトルバスタチンの T_{max} の中央値への影響はなかった（0.50時間）。アトルバスタチンの $t_{1/2}$は、アトルバスタチン及び MK-3102の併用投与時（12.20時間）とアトルバスタチン単独投与時（11.12時間）で同程度であった。概して、アトルバスタチン及び MK-3102を併用単回投与した際のアトルバスタチンの薬物動態は、アトルバスタチン単独単回投与時の薬物動態と違いはなかった。

C Confidential

表 2.7.6.2: 70　健康被験者にアトルバスタチン 20 mg 単回投与並びにアトルバスタチン 20 mg 及び MK-3102 25 mg 併用単回投与した際のアトルバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの統計的比較及び要約統計量（P035）

薬物動態パラメータ	アトルバスタチン単独			アトルバスタチン+MK-3102			アトルバスタチン+MK-3102／アトルバスタチン単独		被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (ng·hr/mL)	12	37.4	(31.9, 43.9)	12	38.8	(32.0, 46.9)	1.04	(0.96, 1.11)	9.664
AUC_{0-last}‡ (ng·hr/mL)	12	35.4	(30.0, 41.7)	12	36.7	(30.2, 44.6)	1.04	(0.97, 1.11)	8.874
C_{max}‡ (ng/mL)	12	7.92	(5.67, 11.1)	12	7.69	(5.26, 11.2)	0.97	(0.76, 1.24)	33.923
T_{max}§ (hr)	12	0.50	(0.50, 1.50)	12	0.50	(0.50, 1.50)			
$t_{1/2}$‖ (hr)	12	11.12	24.18	12	12.20	20.35			

アトルバスタチン単独：第1期の第1日にアトルバスタチン20 mg を単回投与（処置 A）
アトルバスタチン+MK-3102：第2期第1日に MK-3102 25 mg 及びアトルバスタチン20 mg を併用単回投与（処置 B）
GM：幾何平均値、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比、CV：変動係数
† 被験者内%CV= $100\times Sqrt[(\sigma^2_A+\sigma^2_B-2*\sigma_{AB})/2]$。$\sigma^2_A$及び$\sigma^2_B$は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{AB}$ は共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値, 最大値）
‖ 幾何平均値及び%CV

健康被験者にアトルバスタチン20 mg 単独単回投与又は MK-3102 25 mg を併用単回投与した際のオルト位水酸化アトルバスタチンの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、C_{max}、T_{max}及び$t_{1/2}$）の解析結果を[表2.7.6.2: 71]に示す。MK-3102併用時のオルト位水酸化アトルバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-last} は同程度で、幾何平均比及び90%信頼区間はそれぞれ、1.00（0.95, 1.04）及び0.98（0.93, 1.03）であった。一方、C_{max} は15%の減少を示し、幾何平均比及び90%信頼区間は0.85（0.72, 1.00）であった。アトルバスタチン単独投与と比較して、MK-3102との併用投与によるオルト位水酸化アトルバスタチンの T_{max} の中央値への影響はなかった（約1.00時間）。オルト位水酸化アトルバスタチンの $t_{1/2}$は、アトルバスタチン及び MK-3102の併用投与時（12.99時間）とアトルバスタチン単独投与時（11.93時間）で同程度であった。アトルバスタチン及び MK-3102を併用単回投与した際のオルト位水酸化アトルバスタチンの薬物動態は、アトルバスタチン単独単回投与時の薬物動態と違いはなかった。

C Confidential

表 2.7.6.2: 71　健康被験者にアトルバスタチン 20 mg 単回投与並びにアトルバスタチン 20 mg 及び MK-3102 25 mg 併用単回投与した際のオルト位水酸化アトルバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの統計的比較及び要約統計量（P035）

薬物動態パラメータ	アトルバスタチン単独			アトルバスタチン+ MK-3102			アトルバスタチン+ MK-3102／ アトルバスタチン単独		被験者内%CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$ ‡ (ng·hr/mL)	12	45.3	(39.2, 52.4)	12	45.2	(37.7, 54.0)	1.00	(0.95, 1.04)	6.263
$AUC_{0\text{-last}}$ ‡ (ng·hr/mL)	12	42.5	(36.8, 49.2)	12	41.7	(34.5, 50.2)	0.98	(0.93, 1.03)	6.891
C_{max} ‡ (ng/mL)	12	4.55	(3.63, 5.72)	12	3.87	(2.72, 5.50)	0.85	(0.72, 1.00)	21.949
T_{max} § (hr)	12	1.01	(0.50, 2.02)	12	1.00	(0.50, 6.00)			
$t_{1/2}$ ‖ (hr)	12	11.93	16.57	12	12.99	19.18			

アトルバスタチン単独：第1期の第1日にアトルバスタチン20 mg を単回経口投与（処置 A）
アトルバスタチン+MK-3102：第2期の第1日に MK-3102 25 mg の単回経口投与とアトルバスタチン20 mg の単回経口投与を併用（処置 B）
GM：幾何平均値、CI：信頼区間、GMR：幾何平均比、CV：変動係数
† 被験者内%CV= 100×Sqrt[(σ^2_A + σ^2_B - 2*σ_{AB})/2]。σ^2_A 及び σ^2_B は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} は、共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 中央値（最小値, 最大値）
‖ 幾何平均値及び%CV

パラ位水酸化アトルバスタチンの統計的な比較のために十分なデータ（定量下限を超える少なくとも10回連続した濃度）が得られたのは12例中2例のみであった。また、80%を超える検体採取時点で定量下限以上の投与後濃度を示したのは12例中4例のみであった。したがって、アトルバスタチン20 mg 単独単回投与又は MK-3102 25 mg を併用単回投与した際のパラ位水酸化アトルバスタチンの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0\text{-last}}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$）の探索的統計比較は実施しなかった。

2.7.6.2.14.4　安全性の結果

本試験で、健康被験者に MK-3102及びアトルバスタチンを併用投与した際の忍容性は、概して良好であった。重篤な有害事象（臨床症状及び臨床検査値）及び妊娠は報告されず、有害事象による治験薬投与中止例はなく、死亡例もなかった。被験者3例に合計8件の有害事象（臨床症状）が発現したが、これらの有害事象は一過性で、臨床的に重大な懸念もなく、試験終了までに回復した。第1期のアトルバスタチン単独投与時に軽度の頭痛1件が、副作用（臨床症状）として報告された。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.14.5　結論

1) アトルバスタチン及び MK-3102の併用単回投与は、アトルバスタチン単回投与時の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} に大きな影響を及ぼさなかった。

Confidential

2)　概して、アトルバスタチン及びMK-3102を併用単回投与した際のオルト位水酸化アトルバスタチンの薬物動態は、アトルバスタチン単独単回投与時と差はなかった。
3)　健康被験者を対象として、アトルバスタチン及びMK-3102を併用単回投与した際の忍容性は、概して良好であった。

Confidential

2.7.6.2.15　非日本人健康被験者を対象としたメトホルミンとの薬物相互作用試験（2）（P038）：参考

治験総括報告書[資料5.3.3.4.5: P038]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.15.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

健康被験者を対象としたMK-3102がメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響を評価する、非盲検、無作為化、2期、クロスオーバー試験／P038

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

1) 処置A　：メトホルミン1,000 mgを単回経口投与
2) 処置B　：MK-3102 25 mgを単回経口投与した2時間後にメトホルミン1,000 mgを単回経口投与

処置A及び処置Bの投与間には、21日間の休薬期間を設けた。スクリーニングから事後検査までは、約7.5週間であった。

目的

【主要目的】

健康被験者に対するMK-3102の単回経口投与が、メトホルミン単回投与時のメトホルミンの血漿中薬物動態（$AUC_{0-\infty}$）に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

1) 健康被験者に対するMK-3102の単回経口投与が、メトホルミン単回投与時のメトホルミンのC_{max}に及ぼす影響を評価する。
2) 健康被験者にMK-3102及びメトホルミンを併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

仮説

C Confidential

【主要仮説】

MK-3102 25 mg をメトホルミン1,000 mg と単回経口併用投与した際のメトホルミンの血漿中薬物動態は、メトホルミン単独投与時と比較して大きく変動しない。すなわち、メトホルミンの$AUC_{0-\infty}$の真の幾何平均比（メトホルミン+MK-3102／メトホルミン単独）は、(0.50, 2.00）の範囲内に含まれる。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象に MK-3102の併用投与がメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響を評価する無作為化、非盲検、2期、クロスオーバー試験で、P030試験でみられた2例の血漿中メトホルミン濃度の減少による外れ値の要因について十分説明できなかったために実施した。喫煙をしない健康男女14例を組み入れた。第1期の第1日に2つの処置のいずれかを被験者に無作為に割り付けた。メトホルミン1,000 mg を単回経口投与（メトホルミン単独）又は MK-3102 25 mg の単回経口投与2時間後にメトホルミン1,000 mg を単回経口投与（メトホルミン+MK-3102）した。

用法・用量／製剤番号

メトホルミン1,000 mg（[redacted]® 1,000 mg 錠1錠）を単回経口投与（処置 A）又は MK-3102 25 mg（25 mg カプセル1カプセル）単回経口投与2時間後にメトホルミン1,000 mg（[redacted]® 1,000 mg 錠1錠）を単回経口投与（処置 B）した。治験薬の内容を、[表2.7.6.2: 72]に示す。

表 2.7.6.2: 72 治験薬の内容（P038）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
MK-3102	25 mg	[redacted]	カプセル	N/A
[redacted]®（メトホルミン）†	1,000 mg	N/A	錠剤	N/A

N/A：該当なし
† メトホルミン塩酸塩 [redacted] の製品）を治験責任医師が購入した。

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18.5～32 kg/m^2で、19歳以上55歳以下の喫煙をしない健康男性又は女性。

評価基準

【薬物動態】

血漿中メトホルミン濃度測定用検体を、各投与期のメトホルミン投与前及び投与48時間後までの規定した時点で採取した。血漿中メトホルミンについて $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last}、$C_{12\ hr}$、C_{max}、T_{max}及び$t_{1/2}$を算出した。主要評価項目は、MK-3102併用下又は非併用下でメトホルミンを投与した際の血漿中メトホルミンの $AUC_{0-\infty}$とした。

C Confidential

【安全性】

安全性及び忍容性について、有害事象の評価及び臨床評価［バイタルサイン、身体所見、ECG及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）］を繰り返し実施することにより、試験を通じて厳密にモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬物動態】

主要仮説を検討するため、メトホルミン単独投与時に得られたメトホルミンの $AUC_{0-\infty}$ とMK-3102と併用投与した際の $AUC_{0-\infty}$ を比較した。$AUC_{0-\infty}$ の個々の値を自然対数変換し、処置及び投与期を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。無構造型の共分散行列を用い、SAS PROC MIXED の REPEATED statement により投与群間の不等分散を許容し、各被験者内で2処置の測定値間の相関をモデル化した。対数尺度上での $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗平均値の差の90%信頼区間を算出した。その後、90%信頼区間を逆変換し、$AUC_{0-\infty}$ の真の幾何平均比（メトホルミン+MK-3102／メトホルミン単独）の信頼区間を得た。$AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比の90%信頼区間が（0.50, 2.00）の範囲内にある場合、「MK-3102 25 mg をメトホルミン1,000 mg と単回経口併用投与した際のメトホルミンの血漿中薬物動態は、メトホルミン単独投与時と比較して大きく変動しない」という主要仮説が支持されるものとした。

副次目的を検討するため、メトホルミンの C_{max} について対数変換し、主要解析と同じモデルを用いて解析した。さらに、メトホルミンの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $C_{12\ hr}$ を対数変換し、同様に解析した。

【安全性】

有害事象発現例数について記述的に要約し、処置ごとに一覧にした。また、副作用についても処置ごとに記述的に要約した。臨床検査値、ECG 及びバイタルサインの個々の値に意味のある変動はみられなかったため、要約統計量を算出しなかった。

2.7.6.2.15.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表2.7.6.2: 73]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2: 73 被験者の内訳及び背景（P038）

組入数：合計	14
男性（年齢の範囲）	10（24～51歳）
女性（年齢の範囲）	4（20～38歳）
完了	14
中止：合計	0
有害事象（臨床症状）	0
有害事象（臨床検査値）	0
その他	0

2.7.6.2.15.3　薬物動態の結果

健康被験者にメトホルミン1,000 mg を単独単回投与又は MK-3102 25 mg と併用単回投与した際の血漿中メトホルミン薬物動態の統計的比較を、[表2.7.6.2: 74]に要約する。メトホルミンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均比及び90%信頼区間は、それぞれ1.12（1.03, 1.21）及び0.96（0.89, 1.03）であった。メトホルミンの $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の90%信頼区間が、（0.50, 2.00）の範囲内であったため、「MK-3102 25 mg をメトホルミン1,000 mg と単回経口併用投与した際のメトホルミンの血漿中薬物動態は、メトホルミン単独投与時と比較して大きく変動しない」という主要仮説が支持された。

表 2.7.6.2: 74 健康被験者にメトホルミン 1,000 mg を単独単回投与又は MK-3102 25 mg 単回投与と併用投与した際の血漿中メトホルミン薬物動態パラメータの統計的比較（P038）

薬物動態パラメータ	メトホルミン単独			メトホルミン +MK-3102			メトホルミン +MK-3102／メトホルミン単独		被験者内 %CV†
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0-\infty}$‡ (μg·hr/mL)	14	12.6	(11.0, 14.6)	14	14.1	(12.8, 15.5)	1.12	(1.03, 1.21)	11.868
AUC_{0-last}‡ (μg·hr/mL)	14	12.6	(10.9, 14.5)	14	14.0	(12.7, 15.4)	1.11	(1.02, 1.21)	12.164
C_{max}‡ (ng/mL)	14	2060	(1820, 2320)	14	1970	(1720, 2250)	0.96	(0.89, 1.03)	10.571
$C_{12\ hr}$‡ (ng/mL)	14	176	(144, 215)	14	260	(221, 306)	1.48	(1.32, 1.65)	16.921
T_{max}‖ (hr)	14	2.00	(1.50, 4.00)	14	3.01	(1.50, 4.01)			
$t_{1/2}$§ (hr)	14	7.02	33.56	14	9.42	43.92			

メトホルミン単独：メトホルミン1,000 mg 単回投与
メトホルミン+MK-3102：メトホルミン1,000 mg 及び MK-3102 25 mg の単回併用投与
GM：幾何平均値、GMR：幾何平均比、CI：信頼区間、CV：変動係数
† 被験者内%CV= 100×Sqrt[(σ^2_A+ σ^2_B - 2*σ_{AB})/2]。σ^2_A及び σ^2_Bは、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
‡ 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
§ 幾何平均値及び%CV
‖ 中央値（最小値, 最大値）

2.7.6.2.15.4　安全性の結果

健康被験者に MK-3102及びメトホルミンを併用投与した際の忍容性は、概して良好であった。試験を通して、重篤な有害事象（臨床症状及び臨床検査値）、中止例、死亡及び妊娠は報告されな

C Confidential

かった。

被験者14例中6例で投与後に合計10件の軽度の有害事象が報告されたが、試験完了までに回復した。1例で投与前に軽度の有害事象（頭痛）1件が発現したが、投与約10時間後に回復した。最も頻度が高かった投与後の有害事象は下痢で、3例に発現し、その内訳はメトホルミン単独投与時に2例、メトホルミンと MK-3102併用投与時に1例で、いずれも副作用であった。その他の有害事象はそれぞれ1例ずつ報告された。臨床検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

2.7.6.2.15.5　結論

1) MK-3102及びメトホルミンの併用単回投与時のメトホルミン血漿中薬物動態は、メトホルミン単独投与時と比較して、意味のある変動を示さなかった。
2) 健康被験者に MK-3102及びメトホルミンを併用投与した際の忍容性は、概して良好であった。

C Confidential

2.7.6.2.16　非日本人健康被験者を対象としたQT/QTc評価試験（P010）：評価

治験総括報告書[資料5.3.4.1.1: P010]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.16.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

健康被験者を対象としたMK-3102がQTc間隔に及ぼす影響を検討する、2用量、3期クロスオーバー試験／P010

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

試験期間は、スクリーニング及び事後検査を含め約14週間であった。被験者は投与後2日間、実施医療機関に滞在した。各被験者は、以下の治験薬を3期にわたり無作為に投与された。

1) 処置A：第1日に予想臨床用量のMK-3102（25 mg）を単回投与後、第2日に予想臨床用量を超える用量のMK-3102（175 mg）及びモキシフロキサシンのプラセボを単回投与
2) 処置B：第1日にMK-3102 25 mgのプラセボを単回投与後、第2日にMK-3102 175 mgのプラセボ及びモキシフロキサシン400 mgを単回投与
3) 処置C：第1日にMK-3102 25 mgのプラセボを単回投与後、第2日にMK-3102 175 mgのプラセボ及びモキシフロキサシンのプラセボを単回投与

算出したMK-3102の$t_{1/2}$（50～100時間）に基づき、各投与期の間には少なくとも4週間の休薬期間を設けた。

目的

【主要目的】

予想臨床用量を超える用量のMK-3102がQTc間隔に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

1) 陽性対照としてモキシフロキサシンを用いて、本試験の感度を示す。
2) 健康被験者に予想臨床用量を超える用量のMK-3102を投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

C Confidential

【探索的目的】

1) 第1日に MK-3102 25 mg、第2日に MK-3102 175 mg を単回投与した際の薬物動態（例：$AUC_{0\text{-}23.5\ hr}$、C_{max} 及び T_{max}）を評価する。
2) PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、T 波形態、U 波の有無、外れ値の評価を含む、その他の ECG パラメータの変化について述べる。

仮説

【主要仮説】

第2日に予想臨床用量を超える用量の MK-3102を単回投与した際、QTc 間隔は臨床的に意味のある延長をしない。すなわち、ベースラインからの QTc 変化量の真の平均値の差（MK-3102－プラセボ）は、10 msec 未満となる。

【副次仮説】

モキシフロキサシンの投与は、QTc 間隔の延長と関連がある。すなわち、ベースラインからの QTc 変化量の真の平均値の差（モキシフロキサシンープラセボ）は、1つ以上の測定時点で5 msec を超える。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象とした2用量、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照、3期クロスオーバー試験である。48例の完了例を確実に得るため、60例を組み入れた。コンピュータで作成した割付計画に従い、MK-3102、プラセボ又はモキシフロキサシンを投与順に無作為に割り付けた。被験者は、投与後2日間実施医療機関に滞在し、最終投与期の治験薬最終投与約14日後に事後検査のため来所した。分析感度を確認するための実薬対照として、クロスオーバー試験で最大 QTc 延長が約12 msec、平均 QTc 延長が約5 msec（規制当局が関心をもつ基準値）を示すとされているモキシフロキサシンを400 mg 投与した。

用法・用量／製剤番号

MK-3102の予想臨床用量として25 mg カプセル1カプセルを単回投与し、予想臨床用量を超える用量として25 mg カプセル3カプセル及び100 mg カプセル1カプセルを単回投与した。モキシフロキサシンについては、400 mg 錠1錠を単回投与した。治験薬の内容を、[表2.7.6.2: 75]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2: 75 治験薬の内容（P010）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
MK-3102	25 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
MK-3102	100 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
MK-3102 25 mg プラセボ	0 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
MK-3102 100 mg プラセボ	0 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
モキシフロキサシン塩酸塩（[redacted]®）	400 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
モキシフロキサシン塩酸塩（[redacted]®）プラセボ	0 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が30 kg/m^{2}以下で、18歳以上45歳以下の喫煙をしない健康男性及び女性。妊婦や授乳婦は不適格とし、妊娠可能な女性被験者には特定の避妊法の使用を義務付けた。

評価基準

【薬力学】

ホルター心電計から記録した ECG データから、MK-3102が QTc 間隔に及ぼす影響を、処置、投与期、日及び測定時点を盲検化した状態で心電図中央検査機関にて評価した。各測定時点で5回繰り返し記録することで、測定値のばらつきを軽減し推定値の精度を高めた。第1日の投与25、15及び7分前並びに第2日の投与0.5、1、2、3、4、6、10、16及び23.5時間後に ECG データを記録した。また、第1日の投与後にも ECG を測定したが、第1日の投与後データは、主要解析結果に基づき主要仮説が成立しなかった場合にのみ記録及び解析することとした。また、さらなる PK-PD（薬力学）モデリングの必要がある場合は、第1日に追加で ECG データを記録することとした。本試験の主要評価項目は、QTc 間隔のベースラインからの変化量（プラセボ補正）であった。各投与期の各被験者の QTc 間隔のベースライン値は、各投与期の第1日の治験薬投与25、15及び7分前のホルター心電計の平均値より算出した。第2日のデータから、予想臨床用量を超える用量のMK-3102の単回投与により、QTc 間隔は臨床的に意味のある延長しないことが確認されたため、第1日の投与後の ECG データはホルター心電計から記録せず、第1日の投与後に採取した薬物動態測定用検体は保管のみとした。

【薬物動態及び薬力学／薬物動態の関係】

各投与期の第1日及び第2日両日に、MK-3102の薬物動態測定用血液検体を投与前から投与23.5時間後まで、モキシフロキサシンの薬物動態測定用血液検体を投与前から投与4時間後まで採取した。処置 A（第1日：MK-3102 25 mg を単回投与、第2日：MK-3102 175 mg 及びモキシフロキサシンのプラセボを単回投与）の第2日に採取した検体を用い、血漿中 MK-3102薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}23.5\ hr}$、C_{max} 及び T_{max}）を算出した。MK-3102濃度及び薬力学的反応の関係について、第2日の血漿中 MK-3102濃度に対する同じ測定時点の母集団データに基づく補正による QT 間隔（QTcP）のベースラインからの変化量（dQTcP）の図を目視で検討し探索した。第1日の MK-3102並びに第1日及び第2日のモキシフロキサシン測定用検体は採取したが、主要仮説が成立しなかった場合にのみ解析することとしていたため、解析しなかった。

C Confidential

【安全性】

安全性及び忍容性について、有害事象の評価及び臨床評価［バイタルサイン、身体所見、ECG及び臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）］を繰り返し実施することにより、試験を通じて厳密にモニタリングした。

統計計画及び解析

【薬力学】

ベースラインは、各投与期第1日の治験薬投与前のすべての測定値と定義した。ベースラインからの変化量は、すべての解析で「第2日の投与後－投与前」で算出した。ベースラインからの QTcF（Fridericia 補正法による QT 間隔）の変化量を主要評価の変数とする予定であったが、Fridericia 補正法は実薬非存在下（第1日の投与前及び第2日のプラセボ投与後）で収集された RR 値に対する QTcF 値の単回帰分析による検討の結果、適切ではなかった。この単回帰分析から Fridericia 補正法は不適切と考えられたため、QTcP の補正係数を本解析の主要な補正係数として推定して用いた。

ベースラインからの QTcP の変化量を解析するため、3期クロスオーバーデザインに適した反復測定型データに対する線形混合効果モデルを用い、投与期、処置、時間及び時間と処置の交互作用を固定効果とした。また、double compound symmetry の共分散構造を仮定した。すなわち、被験者を変量効果として投与期間の被験者内の相関をモデル化し、投与期と被験者の交互作用を反復測定の単位（repeated measure）として残差について compound symmetry を仮定し、投与期内の時点間の被験者内の相関をモデル化した。持ち越し効果を α=0.10で検定して検討し、統計的に有意であった場合には持ち越し効果の項をモデルに含めた。その他のすべての検定は α=0.05で実施した。「第2日に予想臨床用量を超える用量の MK-3102を単回投与した際、QTc 間隔は臨床的に意味のある程度まで延長しない」という主要仮説を検討するために、本モデルを用い、第2日の投与後に規定された各時点で、ベースラインからの QTcP の変化量（dQTcP）の最小二乗平均値及び真の平均値の差（MK-3102－プラセボ）の両側90%信頼区間（片側95%信頼区間の上限に等しい）を算出した。また、「モキシフロキサシンの単回投与は、QTc 間隔の延長と関連がある」という副次仮説を検討するため、本モデルを用い、また、全体の α が0.05となるように Simes 法を適用した。QTcP 値及びベースラインからの変化量が規定の範囲に入る頻度を、処置及び時点ごとに集計した。QTcP の算術平均及び95%信頼区間も算出した。QTcP の主要解析及び探索的解析と同じ解析を QTcF に対しても実施した。その他の評価項目である PR 及び RR 間隔並びに QRS 幅といった ECG パラメータを、QTcP に適応したものと類似したモデル及び解析を用いて要約した。T 波形態及び U 波の存在の頻度を要約した。

【探索的薬物動態解析】

探索的目的1）を検討するため、第2日の MK-3102の $AUC_{0\text{-}23.5\ hr}$、C_{max} 及び T_{max} の要約統計量を算出した。

C Confidential

【安全性】

有害事象の一覧を作成し、処置ごとに要約した。好中球数減少の有害事象（臨床検査値）1件を除き、臨床検査値、ECG 及びバイタルサインに臨床的に意味のある変化はみられなかったため、要約統計量を算出しなかった。

2.7.6.2.16.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表2.7.6.2: 76]に示す。

表 2.7.6.2: 76 被験者の内訳及び背景（P010）

組入数：合計	60
男性（年齢の範囲）	30（22～45歳）
女性（年齢の範囲）	30（18～45歳）
完了	49
中止：合計	11
有害事象（臨床症状）	2
有害事象（臨床検査値）	0
その他	9†
† 被験者6例は、入所手続きをするための来所がなかったことから、治験参加への同意の撤回とした。3例は治験実施計画書の逸脱により中止した。	

2.7.6.2.16.3　薬力学の結果

QT 間隔は心拍数と逆向きの非線形関係であることから補正する必要があるため、Fridericia 法（QTcF）及び母集団データに基づく補正法（QTcP）により補正した。その結果、QTcP は QTcF よりも良好であった。したがって、QTcP を QT 間隔の変化を検討するための主要な変量とした。

第2日に予想臨床用量を超える用量の MK-3102 175 mg を単回投与した際、QTc 間隔は臨床的に意味のある延長をしなかった。すなわち、ベースラインからの QTcP 変化量のプラセボとの真の平均値の差（MK-3102－プラセボ）は、すべての投与後測定時点で10 msec 未満となった。[表2.7.6.2: 77]に示すとおり、最小二乗平均値の差の最大値（MK-3102－プラセボ）は3.66 msec、その90%信頼区間は（1.56, 5.76）であった。したがって、QTcP に基づき、「第2日に予想臨床用量を超える用量の MK-3102を単回投与した際、QTc 間隔は臨床的に意味のある延長をしない」という主要仮説が支持され、QTc 間隔に影響を及ぼさないと結論づけられた。

C Confidential

表 2.7.6.2: 77 MK-3102（第 1 日：25 mg 単回投与、第 2 日：175 mg 単回投与）投与時の QTcP のベースラインからの変化量のプラセボとの差に関する統計的比較（P010）

投与後時間（時間）	MK-3102 (msec)			プラセボ (msec)			プラセボとの差 (msec)	
	N	LS Mean	95% CI	N	LS Mean	95% CI	LS Mean の差	90% CI†
0.5	53	-1.57	(-3.48, 0.33)	53	-4.30	(-6.20, -2.40)	2.73	(0.63, 4.83)
1	53	-0.15	(-2.06, 1.75)	53	-2.41	(-4.31, -0.51)	2.26	(0.16, 4.36)
2	53	1.00	(-0.90, 2.91)	53	-2.65	(-4.56, -0.75)	3.66	(1.56, 5.76)
3	53	-0.97	(-2.88, 0.93)	53	-2.77	(-4.67, -0.86)	1.79	(-0.31, 3.89)
4	53	1.06	(-0.85, 2.96)	53	-2.31	(-4.22, -0.41)	3.37	(1.27, 5.47)
6	53	-6.33	(-8.24, -4.43)	53	-9.71	(-11.61, -7.81)	3.38	(1.28, 5.48)
10	53	-4.59	(-6.49, -2.69)	53	-7.22	(-9.14, -5.31)	2.63	(0.53, 4.74)
16	53	2.08	(0.17, 3.98)	53	0.05	(-1.85, 1.95)	2.03	(-0.07, 4.13)
23.5	53	-1.04	(-2.94, 0.87)	53	-3.10	(-5.01, -1.20)	2.07	(-0.03, 4.17)

LS mean：最小二乗平均値、CI：信頼区間
MK-3102：第1日に予想臨床用量の MK-3102（25 mg）並びに第2日に予想臨床用量を超える用量の MK-3102（175 mg）及びモキシフロキサシンのプラセボを単回投与
プラセボ：第1日に MK-3102のプラセボ及び第2日に MK-3102のプラセボ及びモキシフロキサシンのプラセボを単回投与
† 両側90%CI は片側95%CI の上限に等しい。

MK-3102を投与した際、すべての被験者でそれぞれ5回測定した QTcP 間隔の平均値は450 msec 未満で、ベースラインからの変化量については30 msec 未満であった。RR 間隔により測定した平均心拍間隔は、プラセボを含むすべての治験薬投与6時間後で約120 msec 減少した。被験者は投与4～6時間後に昼食を摂取しており、食事の影響は通常摂取2時間後までとの報告もあることからも、すべての投与にわたる RR 間隔の減少は食事の影響と考えられた。PR、RR 及び QRS 間隔並びに ECG の波形及びリズムを含むその他の薬力学的パラメータに明確な所見はなかった。

また、モキシフロキサシン及びプラセボを投与した際の QTcP の最小二乗平均値による差の両側90%信頼区間の下限は、投与10時間後まで5 msec を超えていた。なお、最小二乗平均値の差の最大値（モキシフロキサシンープラセボ）及び90%信頼区間は、11.41（9.32, 13.49）msec で、P 値は0.0001未満であった。この dQTcP の経時的変化は、モキシフロキサシンの特徴であり、本試験は規制当局が関心をもつ基準値に基づく QTc の延長を検出するための感度を十分有することが確認された。

2.7.6.2.16.4　薬物動態及び薬力学／薬物動態の関係の結果

健康被験者を対象として、第1日に予想臨床用量の MK-3102（25 mg）並びに第2日に予想臨床用量を超える用量の MK-3102（175 mg）及びモキシフロキサシンのプラセボを単回投与（処置 A）した際の第2日の MK-3102の血漿中薬物動態パラメータは、$AUC_{0\text{-}23.5\ hr}$ は77.1 μM·hr、C_{max} は4,640 nM、T_{max} の中央値（最小値, 最大値）は2.11（0.60, 6.10）時間であった。第2日の血漿中 MK-3102 濃度と同じ測定時点での個々の dQTcP の関係を[図2.7.6.2: 1]に示した。dQTcP と血漿中 MK-3102

C Confidential

濃度の間に有意な関係は示唆されなかった。

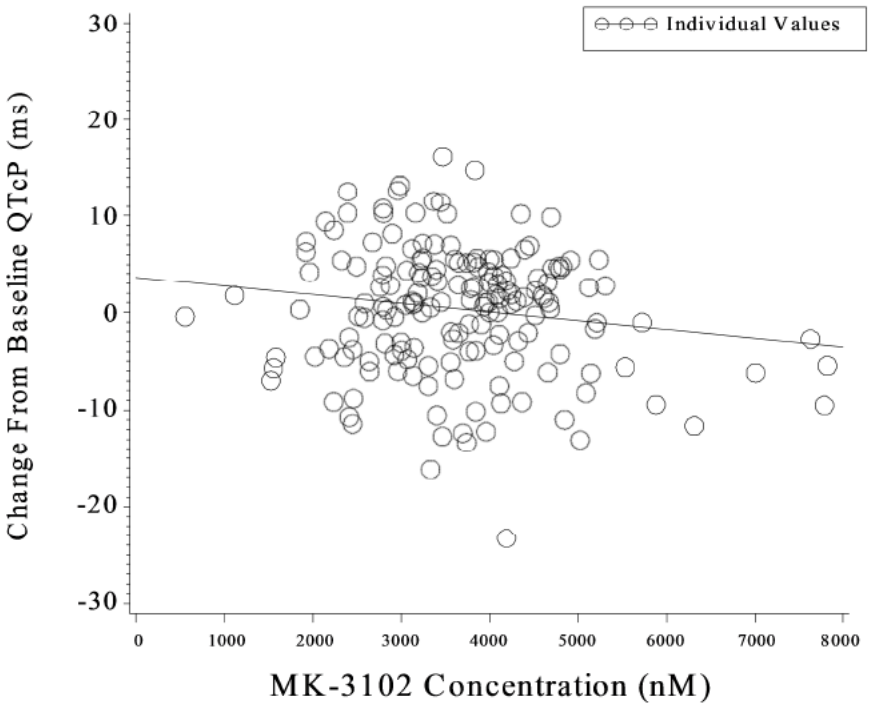


図 2.7.6.2: 1　MK-3102（第 1 日：25 mg 単回投与、第 2 日：175 mg 単回投与）投与時の第 2 日の血漿中 MK-3102 濃度に対する QTcP のベースラインからの変化量（MK-3102 投与後の ECG 測定結果のある被験者、N=53）（P010）

2.7.6.2.16.5　安全性の結果

本試験で健康被験者を対象として、第1日に予想臨床用量の MK-3102（25 mg）を単回投与後、第2日に予想臨床用量を超える用量の MK-3102（175 mg）を単回投与した際の忍容性は、概して良好であった。器官別大分類ごとの有害事象発現例数（%）を[表2.7.6.2: 78]に、治験担当医師により副作用と判断された有害事象発現例数（%）を[表2.7.6.2: 79]に示す。

被験者60例中36例に合計77件の有害事象が発現し、そのうち、MK-3102投与時には55例中15例に22件の有害事象が発現した。副作用は、本試験全体では60例中12例（20.0%）で報告され、その内訳は MK-3102投与時に5例、モキシフロキサシン投与時に5例、プラセボ投与時に2例であった。

試験中に死亡例はなく、ほとんどの有害事象は、軽度から中等度であった。AN[redacted]の被験者は、MK-3102を投与した際に、血清妊娠反応が陽性を示したため治験薬投与を中止した。唯一の重篤な有害事象（臨床症状）である選択的妊娠中絶（人工流産）として重度と判断され、治験薬との因果関係がないと判定された。本試験中に報告された妊娠は本件のみであった。

Confidential

また、2例が非重篤な副作用（臨床症状）のため治験薬投与を中止した。AN[redacted]の被験者は、MK-3102 25 mg を投与した際、不安（報告された事象名：胸部不快感に伴う不安）の有害事象（臨床症状）のため、治験担当医師の判断により治験薬投与を中止した。本被験者の第1日に得られたすべての安全性評価の ECG パラメータは、正常値の範囲内であった。AN[redacted]の被験者は、モキシフロキサシンを投与した際、過敏症の有害事象（臨床症状）のため、治験担当医師の判断により治験薬投与を中止した。

MedDRA®の心血管系器官別大分類に属する有害事象はなかった。1例で体位性めまいが報告されたが、プラセボ投与時に発現した。有害事象の発現率又は臨床検査値、バイタルサイン、安全性 ECG パラメータに治験薬投与との関連が示唆される一貫した変動はみられなかった。

Confidential

表 2.7.6.2: 78 器官別大分類ごとの有害事象（臨床症状及び臨床検査値）発現例数（%）（P010）

有害事象	MK-3102 (N=55)		モキシフロキサシン (N=54)		プラセボ (N=54)		全体 (N=60)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の有害事象を発現した被験者	15	(27.3)	17	(31.5)	17	(31.5)	36	(60.0)
眼障害	0	(0.0)	2	(3.7)	1	(1.9)	2	(3.3)
眼そう痒症	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.7)
眼瞼浮腫	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)	1	(1.7)
眼瞼そう痒症	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.7)
眼充血	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.7)
強膜充血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.7)
胃腸障害	2	(3.6)	4	(7.4)	4	(7.4)	10	(16.7)
上腹部痛	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)	2	(3.3)
便秘	0	(0.0)	1	(1.9)	3	(5.6)	4	(6.7)
消化不良	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(1.9)	2	(3.3)
悪心	0	(0.0)	3	(5.6)	0	(0.0)	3	(5.0)
嘔吐	2	(3.6)	1	(1.9)	0	(0.0)	3	(5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.8)	1	(1.9)	0	(0.0)	2	(3.3)
胸部不快感	1	(1.8)	1	(1.9)	0	(0.0)	2	(3.3)
免疫系障害	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.7)
過敏症	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.7)
感染症および寄生虫症	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
気道感染	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
臨床検査	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
好中球数減少	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)	2	(3.3)
四肢不快感	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.7)
筋痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.7)
神経系障害	5	(9.1)	4	(7.4)	3	(5.6)	11	(18.3)
体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.7)
頭痛	5	(9.1)	3	(5.6)	2	(3.7)	9	(15.0)
錯感覚	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.7)
精神障害	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
不安	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	1	(1.9)	3	(5.6)	4	(6.7)
月経困難症	0	(0.0)	1	(1.9)	2	(3.7)	3	(5.0)
生殖器病変	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	2	(3.7)	0	(0.0)	2	(3.3)
鼻閉	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.7)
咽喉刺激感	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.7)
皮膚および皮下組織障害	7	(12.7)	6	(11.1)	10	(18.5)	20	(33.3)
接触性皮膚炎	7	(12.7)	6	(11.1)	8	(14.8)	20	(33.3)
皮膚乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.7)
多汗症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.7)
そう痒症	1	(1.8)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.7)
丘疹性皮疹	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.7)
蕁麻疹	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
外科および内科処置	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
人工流産	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)

同一被験者が2件以上の有害事象を発現した場合、同一分類内であれば1件とし、異なる分類であれば、それぞれ1件として集計した。
有害事象用語は MedDRA®ver.14.0を参照
MK-3102：第1日に予想臨床用量の MK-3102（25 mg）並びに第2日に予想臨床用量を超える用量の MK-3102（175 mg）及びモキシフロキサシンのプラセボを単回投与
モキシフロキサシン：第1日に MK-3102のプラセボ並びに第2日にモキシフロキサシン400 mg 及び MK-3102のプラセボを単回投与
プラセボ：第1日に MK-3102のプラセボ並びに第2日に MK-3102のプラセボ及びモキシフロキサシンのプラセボを単回投与

Confidential

表 2.7.6.2: 79 器官別大分類ごとの副作用（臨床症状及び臨床検査値）発現例数（%）（P010）

副作用	MK-3102 (N=55)		モキシフロキサシン (N=54)		プラセボ (N=54)		全体 (N=60)	
	N	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の副作用を発現した被験者	5	(9.1)	5	(9.3)	2	(3.7)	12	(20.0)
胃腸障害	2	(3.6)	3	(5.6)	2	(3.7)	7	(11.7)
上腹部痛	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)	2	(3.3)
消化不良	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(1.9)	2	(3.3)
悪心	0	(0.0)	3	(5.6)	0	(0.0)	3	(5.0)
嘔吐	2	(3.6)	1	(1.9)	0	(0.0)	3	(5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
胸部不快感	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
免疫系障害	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.7)
過敏症	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.7)
臨床検査	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
好中球数減少	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
神経系障害	3	(5.5)	3	(5.6)	1	(1.9)	7	(11.7)
体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.7)
頭痛	3	(5.5)	3	(5.6)	0	(0.0)	6	(10.0)
精神障害	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
不安	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
皮膚および皮下組織障害	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(1.9)	2	(3.3)
多汗症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.7)
そう痒症	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)
蕁麻疹	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)

治験担当医師により治験薬との因果関係が「どちらともいえない」、「たぶんあり」又は「確実にあり」と判断された有害事象を集計した。
同一被験者が2件以上の有害事象を発現した場合、同一分類内であれば1件とし、異なる分類であれば、それぞれ1件として集計した。
有害事象用語は MedDRA® ver.14.0を参照
MK-3102：第1日に予想臨床用量の MK-3102（25 mg）並びに第2日に予想臨床用量を超える用量の MK-3102（175 mg）及びモキシフロキサシンのプラセボを単回投与
モキシフロキサシン：第1日に MK-3102のプラセボ並びに第2日にモキシフロキサシン400 mg 及び MK-3102のプラセボを単回投与
プラセボ：第1日に MK-3102のプラセボ並びに第2日に MK-3102のプラセボ及びモキシフロキサシンのプラセボを単回投与

2.7.6.2.16.6　結論

1) 第2日に予想臨床用量を超える用量の MK-3102を投与した際、ベースラインからの QTcP 変化量の真の平均値の差（MK-3102－プラセボ）が、すべての測定時点で10 msec 未満となったことから、「第2日に予想臨床用量を超える用量の MK-3102を単回投与した際、QTc 間隔は臨床的に意味のある延長をしない」という主要仮説は支持された。
2) 陽性対照であるモキシフロキサシンは、5 msec を超える有意な大幅な QTc 間隔の延長（多重性調整済み）を示した。さらに、2つ以上の測定時点でベースラインからの QTc の変化量の平均値の差（モキシフロキサシン－プラセボ）が5 msec を超えたため、分析感度が適切であることが示された。
3) その他の ECG パラメータには、治験薬投与と関連した臨床的に意味のある変化はみられなかった。RR 間隔により測定した平均心拍間隔は、プラセボを含むすべての投与6時間後で約120 msec 減少した。被験者は投与4～6時間後の間に昼食を摂取したため、すべての投与

C Confidential

にわたる RR 間隔の減少は食事の影響を示していると考えられた。PR、RR 及び QRS 間隔並びに ECG の波形及びリズムを含むその他の薬力学パラメータに明確な所見はなかった。

4) 健康被験者を対象として、第1日に予想臨床用量の MK-3102（25 mg）を単回投与後、第2日に予想臨床用量を超える用量の MK-3102（175 mg）を単回投与した際の忍容性は、概して良好であった。

5) 第1日に予想臨床用量の MK-3102（25 mg）及び第2日に予想臨床用量を超える用量の MK-3102（175 mg）を単回投与した際の $AUC_{0\text{-}23.5\ hr}$ 及び C_{max} の平均値は、それぞれ77.1 μM·hr 及び4,640 nM であった。第2日の血漿中 MK-3102濃度に対する同じ測定時点での個々の dQTcP に明確な関係はみられなかった。

Confidential

2.7.6.3　個々の臨床試験のまとめ

2.7.6.3.1　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）：評価

P006-00試験の概要を以下に示す。P006-00試験の治験総括報告書は[資料5.3.5.1.1: P006-00]に添付する。

本試験は国際共同治験であるため、試験方法を[2.7.6.3.1.1 項]で述べた後に、試験全体集団（以下、全集団）の試験結果の概要を[2.7.6.3.1.2 項]に示し、日本人集団の試験結果の概要及び結果の一貫性の考察を[2.7.6.3.1.3 項]に示す。日本人集団の解析結果の詳細は[資料5.3.5.4.1: P006_00_J_list]に示す。

2.7.6.3.1.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象とした MK-3102の安全性及び有効性を検討するための後期第Ⅱ相無作為化プラセボ対照用量設定試験（基礎試験）（P006-00）

治験責任医師／実施医療機関

計133施設（米国27施設、日本26施設、その他の地域80施設）

公表文献

該当なし

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

後期第Ⅱ相

投与期間

二重盲検治療期：12週間

目的

食事／運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に対し、以下の項目を検討する。

【主要目的】

(1) MK-3102の投与12週後における HbA1c 値に対する有効性をプラセボと比較する。
(2) MK-3102の安全性及び忍容性を検討する。

C Confidential

【副次目的】

(1)　MK-3102の投与12週後における食後2時間血糖値に対する有効性をプラセボと比較する。

(2)　MK-3102の投与12週後における空腹時血糖値に対する有効性をプラセボと比較する。

【探索的目的】

MK-3102の投与12週後における体重に対する有効性を検討する。

仮説

【主要仮説】

(1)　MK-3102の投与12週後、プラセボ投与に対し、HbA1c 値が用量依存的に低下する。

【副次仮説】

(1)　MK-3102の投与12週後、プラセボ投与に対し、食後2時間血糖値が用量依存的に低下する。

(2)　MK-3102の投与12週後、プラセボ投与に対し、空腹時血糖値が用量依存的に低下する。

試験デザイン

P006-00試験（以下、基礎試験）は、多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照用量設定試験であった。治験期間は最大で23週間（8回の来院）であった。スクリーニング期（1週間：来院1～来院2）、食事／運動療法及び経口糖尿病治療薬ウォッシュアウト期（来院1で経口糖尿病治療薬を使用中の患者のみ）（最大8週間：来院2～来院3）、単盲検プラセボ観察期（2週間：来院3～来院4）、二重盲検治療期（12週間：来院4～来院8）で構成された。糖尿病治療薬を来院1前14週間以上未使用であった患者は2週間の単盲検プラセボ観察期に直接移行した。

来院4（投与1日目）で組入れ適格と判断された患者をプラセボ群又は MK-3102 5群のうちの1群のいずれかに1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1の比で割り付けた。来院1の糖尿病治療薬使用状況（使用の有無）及び地域（日本又は日本以外）に従い層別割付けした。

来院4（投与1日目）の後、治験実施計画書で規定した血糖値の治療目標（レスキュー基準）に達しない患者に対しては、メトホルミンによるレスキュー治療を行った。治験責任医師又は治験分担医師（以下、治験責任医師等）は、メトホルミン投与量や増量を含め、個々の患者に対する治療を管理することとした。重篤な有害事象の発現の有無を確認するため、治験薬の最終服用（治験完遂又は治験中止）後28日目に電話確認を行った

12週間の基礎試験終了後、66週間の P006-13試験（以下、延長試験）を実施した。基礎試験を完遂した組入れ適格と判断された患者が同意した後に延長試験に移行した。延長試験の結果は[2.7.6.3.2 項]に示す。

用法・用量／ロット番号

MK-3102の各用量（0.25 mg、1 mg、3 mg、10 mg、25 mg）又はプラセボとなるように、MK-3102又は対応するプラセボの2カプセルを週1回経口投与した。

C Confidential

単盲検プラセボ観察期では、プラセボを単盲検下で週1回2週間経口投与した。二重盲検治療期では、無作為に割り付けられた MK-3102（0.25 mg、1 mg、3 mg、10 mg、25 mg）又はプラセボのいずれかを二重盲検下で週1回12週間経口投与した。

以降、患者は週1回毎週同じ曜日（服用予定曜日）に服用することとした。患者が飲み忘れた場合は、飲み忘れに気付いた時点で次回服用予定曜日の前日までであれば服用することとした。飲み忘れた場合でも次回の服用予定曜日は変更しないこととした。例えば、月曜日を服用予定曜日としている場合は、飲み忘れた治験薬を日曜日まで服用することができることとした。飲み忘れた治験薬の服用が日曜日（次回服用予定曜日の前日）であったとしても、以降の予定された治験薬はそのまま毎週月曜日に服用することとした。連続2週間以上の服用を忘れた場合は、次回服用予定曜日の前日までに、最後に飲み忘れた治験薬のみを服用した。

治験薬の内容を[表2.7.6.3.1: 1]に示す。なお、レスキュー治療用のメトホルミンは、各実施医療機関より提供された。

C Confidential

表 2.7.6.3.1: 1　　治験薬の内容（P006-00）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
MK-3102	全力価に対応するプラセボ	[redacted]	カプセル	[redacted]
MK-3102	0.25 mg	[redacted]	カプセル	
MK-3102	0.25 mg	[redacted]	カプセル	
MK-3102	1 mg		カプセル	
MK-3102	1 mg		カプセル	
MK-3102	1.5 mg	[redacted]	カプセル	
MK-3102	1.5 mg	[redacted]	カプセル	
MK-3102	10 mg	[redacted]	カプセル	
MK-3102	10 mg	[redacted]	カプセル	
MK-3102	25 mg		カプセル	
MK-3102	25 mg	[redacted]	カプセル	

診断／選択基準

同意取得時に18歳以上70歳以下（日本人は20歳以上70歳以下）の2型糖尿病患者を対象として、以下のいずれかを満たす患者を組み入れた。組入れ基準の詳細は[資料5.3.5.1.1: P006-00]を参照。

(1) 糖尿病治療薬を来院1前14週間以上未投与で、来院1の HbA1c 値が7.0%以上10.0%以下を満たした患者

(1) 経口糖尿病治療薬（チアゾリジン系薬剤以外）を来院1時に単剤投与中又は低用量（添付文書記載の最高用量の半量以下）2剤併用中で、来院1の HbA1c 値が6.5%以上9.0%以下を満たした患者。さらに、治験責任医師等が患者の食事内容、治療内容及び来院1の HbA1c 値を評価した上で8週間のウォッシュアウト後に来院3の HbA1c 値が7.0%以上10.0%以下を満たすと考えられた患者

C Confidential

評価項目

【有効性】

主要な有効性評価項目は HbA1c 値（NGSP 値）とした。他の有効性評価項目は、食後2時間血糖値、空腹時血糖値、HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率、体重、HOMA-β 及びレスキュー治療開始までの時間が含まれた。

また、MK-3102の血漿中薬物濃度及び DPP-4活性阻害率を評価した。

【安全性】

安全性評価項目には、有害事象及び身体所見（バイタルサインを含む）が含まれた。臨床検査では、血液生化学検査［アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、総ビリルビン、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）、アルカリフォスファターゼを含む］、脂質関連項目、血液一般検査［全血球計算（CBC）、白血球分画、及び絶対好中球数を含む］、尿検査、尿中妊娠検査（妊娠の可能性がある女性のみ実施）及び心電図（中央判読）が含まれた（来院2では、中央判読は行わなかった）。なお、血管イベント（心血管、脳血管、末梢血管）及び心不全イベント、血行再建術、いかなる死亡（原因を問わない）は、治験依頼者から独立した外部専門家委員会による中央判定を実施した。

統計計画及び解析

【有効性】

主な有効性評価項目は治療期12週時の HbA1c 値のベースライン（治療期0週時）からの変化量とした。主要仮説の統計手法は、制約つき経時データ解析（constrained Longitudinal Data Analysis: cLDA）の方法（以下、cLDA モデル）を用いた。本モデルでは、ベースラインの平均は、すべての投与群で同じであり、各投与群のベースライン後の各時点の平均値は異なると仮定する。また、ベースラインとベースライン後の測定値を反応ベクトルとする。さらに、時点をカテゴリ変数として扱うため、平均値の経時的推移に制約をおかない。解析モデルは、投与群、糖尿病前治療薬の有無（あり／なし）、地域（日本／日本以外）、及び時点、並びに時点と投与群、及び時点と糖尿病前治療薬の有無の交互作用を含めた。反復測定されたデータ間の相関をモデル化するため、無構造型の分散共分散行列を用いた。

主要仮説は、上記 cLDA モデルを用い、治療期12週時のプラセボ群と各 MK-3102群との比較を行うため、線形対比を用いた下降手順の傾向性検定により評価した。最初にプラセボ及びすべての MK-3102の用量を含んだ線形対比を検討した。有意差が認められれば、線形対比に含まれる最高用量群はプラセボ群と統計的有意差があるとみなし、線形対比の検討から除き、プラセボ群及び残された MK-3102用量群で傾向性検定を繰り返すこととした。本手順をプラセボ群との統計的有意差が認められる最小有効用量を決定できるように、有意差が認められなくなるまで段階的に実施した。下降手順の傾向性検定は閉検定手順であり、主要仮説の検定に対する全体の第 I 種の過誤確率は、有意水準以下に保持されている。

副次仮説（食後2時間血糖値、空腹時血糖値、体重及び HOMA-β）に対しても、主要評価項目

C Confidential

に対して用いた同様の cLDA モデルを用いて解析を行った。治療期12週時の HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率の解析は、糖尿病前治療薬の有無で層別して、無条件な漸近法の Miettinen and Nurminen（M&N）による法を用いて実施した。達成率の群間差と群間比及び対応する95%信頼区間をそれぞれ算出した。治療期12週時の HbA1c 値が利用可能でない患者に対しては、LOCF（Last observation carried forward）法を用いて、治療期12週時の HbA1c 値が目標に達しているかを決定した。レスキュー治療開始までの時間に関する解析を行い、レスキュー治療を受けた患者の割合を投与群ごとに要約した。レスキュー治療開始までの時間について Kaplan-Meier 推定プロットを投与群ごとに作成し、プラセボ群と各 MK-3102群を比較するため log-rank 検定を行った。

主要な有効性の解析対象集団は、最大の解析対象集団（Full Analysis Set: FAS）とし、無作為化されたすべての患者のうち、基礎試験用の治験薬を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患者とした。

レスキュー治療の影響との交絡を避けるため、有効性解析においては、レスキュー治療開始後のデータは欠測値として扱った。

治療期12週時の主要仮説の解析に各群95例が含まれると想定した。共変量としてベースライン値をモデルに入れた解析より導出した条件付きの標準偏差1.0%を用いた場合、治療期12週時の HbA1c 値のベースラインからの平均変化量における真の2群間差 0.47%（0.41%）の検出力は、90%（80%）であると想定した（両側有意水準5%）。2群間差の95%信頼区間の半幅は0.29%と予測した。なお、下降手順の傾向性検定の検出力は、上記の検出力計算における2群比較の検出力と同等か、それより大きいことが期待できる。

主要評価項目である治療期12週時のベースラインからの HbA1c 値変化量について、日本人集団のプラセボ群と各 MK-3102群の差、及び全集団のプラセボ群と各 MK-3102群の差の比（日本人集団のプラセボ群と各 MK-3102群の差／全集団のプラセボ群と各 MK-3102群の差）を求め、両集団の一貫性を評価した。また、日本人集団のサブグループに対して、全集団で実施した解析と同様の解析を探索的に行った。

【薬物動態】

治療期12週時（トラフ）の血漿中 MK-3102濃度及び DPP-4活性阻害率の要約統計量を算出した。FAS 解析対象集団に含まれた患者のうち、血漿中 MK-3102濃度又は DPP-4活性がベースライン及び各時点で測定された患者を解析対象とした。血漿中 MK-3102濃度及び DPP-4活性阻害率を用いて用量反応曲線を作成した。また、探索的に FAS 解析対象集団のデータを用いて、治療期12週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量に関する用量反応モデル（E_{max} モデル）を検討し、MK-3102の臨床用量の決定をサポートするために用いた。

【安全性】

安全性データの解析は、段階的な方法（tiered approach）を用いた。事前に規定した特に関心のある有害事象を「Tier 1」の事象とした。本試験の「Tier 1」の事象は症候性低血糖であり、群間比較に関する統計的検定の P 値及び95%信頼区間を、M&N 法を用いて算出した。その他の有害

C Confidential

事象（「Tier 1」以外の事象）及び臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動（以下、PDLC：Pre-Defined Limit of Change）については、いずれかの投与群で4例以上に発現した事象は「Tier 2」の事象とした。「Tier 2」の事象は「Tier 1」の事象と同様に群間差の95%信頼区間を算出した。いずれの投与群でも4例未満の事象は「Tier 3」の事象とし、M&N 法を用いて投与群ごとの要約集計のみ行った。

臨床検査値、脂質関連項目、12誘導心電図及びバイタルサインのベースラインからの変化量も「Tier 3」の評価項目に含めた。

安全性解析対象集団は延長試験の安全性解析対象集団（Extension APaT）とし、無作為化され、延長試験用治験薬を1回以上投与されたすべての患者とした。患者は実際に投与された治験薬の投与群に含めた。

臨床検査値及びバイタルサインの各評価項目の解析には、延長試験用治験薬投与後の測定値を1つ以上有する患者を含めた。ベースラインからの変化量の評価にはベースライン値も必要とした。

安全性データの解析では、レスキュー後のデータを除いた解析を主たるアプローチとして事前定義した。死亡、非致死性の重篤な有害事象、並びに中止に至った有害事象は、レスキュー後のデータも示した。

日本人集団のサブグループに対して、全集団で実施した解析と同様の解析を探索的に行った。症例報告書に記載されたすべての有害事象名についてICH国際医薬用語集（MedDRA）ver.13.1を用いて読み換え、有害事象はPreferred Term（PT）に基づいて集計した。

2.7.6.3.1.2　全集団の結果

2.7.6.3.1.2.1　全集団の患者背景及び内訳

本試験の患者背景として人口統計学的特性及び他の基準値の特性を[表2.7.6.3.1: 2]に、有効性評価項目のベースライン及び糖尿病歴を[表2.7.6.3.1: 3]に示す。また、患者の内訳を[表2.7.6.3.1: 4]に示す。患者背景に特筆すべき群間の偏りはなかった。

患者の内訳は、プラセボ群、MK-3102 0.25 mg 群及び3 mg 群と比べて、有害事象により中止した患者の割合が MK-3102 25 mg 群でわずかに高かった。全体として、プラセボ群と MK-3102の各投与群の中止理由は概して同様であった。

C Confidential

表 2.7.6.3.1: 2 患者背景－人口統計学的特性及び他の基準値の特性－

（無作為化された全患者）（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	114		113		115		114		115		114		685	
Gender														
Male	65	(57.0)	65	(57.5)	67	(58.3)	65	(57.0)	56	(48.7)	69	(60.5)	387	(56.5)
Female	49	(43.0)	48	(42.5)	48	(41.7)	49	(43.0)	59	(51.3)	45	(39.5)	298	(43.5)
Age (Years)														
<65	97	(85.1)	99	(87.6)	99	(86.1)	96	(84.2)	95	(82.6)	100	(87.7)	586	(85.5)
>=65	17	(14.9)	14	(12.4)	16	(13.9)	18	(15.8)	20	(17.4)	14	(12.3)	99	(14.5)
Mean	55.9		54.3		55.7		55.3		54.4		55.1		55.1	
SD	8.4		8.9		8.5		8.5		10.0		8.5		8.8	
Median	57.0		54.0		56.0		56.0		57.0		57.0		56.0	
Range	32 to 69		32 to 70		28 to 70		28 to 70		27 to 70		24 to 70		24 to 70	
Race														
American Indian Or Alaska Native	4	(3.5)	8	(7.1)	6	(5.2)	2	(1.8)	9	(7.8)	3	(2.6)	32	(4.7)
Asian	32	(28.1)	33	(29.2)	33	(28.7)	27	(23.7)	30	(26.1)	30	(26.3)	185	(27.0)
Black Or African American	3	(2.6)	5	(4.4)	2	(1.7)	8	(7.0)	3	(2.6)	7	(6.1)	28	(4.1)
Multi-Racial	10	(8.8)	6	(5.3)	4	(3.5)	5	(4.4)	8	(7.0)	12	(10.5)	45	(6.6)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.8)	1	(0.9)	0	(0.0)	5	(0.7)
White	64	(56.1)	60	(53.1)	70	(60.9)	70	(61.4)	64	(55.7)	62	(54.4)	390	(56.9)
Ethnicity														
Hispanic Or Latino	34	(29.8)	30	(26.5)	35	(30.4)	24	(21.1)	31	(27.0)	37	(32.5)	191	(27.9)
Not Hispanic Or Latino	80	(70.2)	83	(73.5)	80	(69.6)	90	(78.9)	84	(73.0)	77	(67.5)	494	(72.1)

C Confidential

表 2.7.6.3.1: 2　患者背景－人口統計学的特性及び他の基準値の特性－
（無作為化された全患者）（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		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Body Weight (kg)														
Patients with data	113		113		115		114		115		114		684	
Mean	82		82		82		84		82		81		82	
SD	20		19		18		17		17		17		18	
Median	81		79		80		82		81		81		81	
Range	41 to 153		40 to 138		49 to 128		51 to 139		41 to 127		42 to 123		40 to 153	
Body Mass Index (kg/m^2)														
Patients with data	113		112		115		114		115		114		683	
Mean	30		30		30		30		30		29		30	
SD	5		6		5		5		5		5		5	
Median	29		29		29		30		30		29		29	
Range	18 to 43		18 to 42		21 to 44		20 to 42		20 to 42		20 to 42		18 to 44	
Region														
North America (USA, Canada)	18	(15.8)	22	(19.5)	24	(20.9)	27	(23.7)	23	(20.0)	20	(17.5)	134	(19.6)
Latin America (including Mexico)	21	(18.4)	16	(14.2)	21	(18.3)	13	(11.4)	19	(16.5)	24	(21.1)	114	(16.6)
Europe (including Russia)	29	(25.4)	34	(30.1)	28	(24.3)	38	(33.3)	31	(27.0)	32	(28.1)	192	(28.0)
Asia (excluding Japan)	9	(7.9)	10	(8.8)	9	(7.8)	3	(2.6)	5	(4.3)	7	(6.1)	43	(6.3)
Other (Australia, New Zealand, South Africa)	16	(14.0)	10	(8.8)	11	(9.6)	12	(10.5)	16	(13.9)	10	(8.8)	75	(10.9)
Japan	21	(18.4)	21	(18.6)	22	(19.1)	21	(18.4)	21	(18.3)	21	(18.4)	127	(18.5)

Confidential

表 2.7.6.3.1: 3　患者背景－有効性評価項目のベースライン及び糖尿病歴－（無作為化された全患者）（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	114		113		115		114		115		114		685	
HbA1c (%) Summary														
Patients with data	113		113		115		114		115		113		683	
Mean	8.1		8.1		8.0		7.9		8.0		8.1		8.1	
SD	0.9		0.9		0.9		0.9		0.9		1.0		0.9	
Median	7.9		8.0		7.8		7.7		7.9		7.9		7.9	
Range	6.6 to 10.4		6.0 to 11.3		6.0 to 10.4		6.7 to 11.7		6.4 to 10.7		6.4 to 11.0		6.0 to 11.7	
Classificationof A1C (%) by Levels														
<8%	59	(51.8)	50	(44.2)	68	(59.1)	68	(59.6)	59	(51.3)	57	(50.0)	361	(52.7)
>=8%	36	(31.6)	40	(35.4)	31	(27.0)	35	(30.7)	36	(31.3)	34	(29.8)	212	(30.9)
>=9%	18	(15.8)	23	(20.4)	16	(13.9)	11	(9.6)	20	(17.4)	22	(19.3)	110	(16.1)
Unknown	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(0.3)
2-hour PMG (mg/dL)														
Patients with data	110		111		113		113		112		111		670	
Mean	241.4		229.4		229.3		234.7		231.6		245.3		235.2	

Confidential

表 2.7.6.3.1: 3　患者背景－有効性評価項目のベースライン及び糖尿病歴－
（無作為化された全患者）（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		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
2-hour PMG (mg/dL)														
SD	72.2		63.7		64.5		81.7		72.3		82.7		73.2	
Median	239.5		232.0		224.0		228.0		228.0		243.0		230.5	
Range	86.0 to 405.0		94.0 to 448.0		100.0 to 411.0		66.0 to 728.0		101.0 to 474.0		97.0 to 513.0		66.0 to 728.0	
FPG (mg/dL)														
Patients with data	113		113		115		114		115		114		684	
Mean	171.9		170.3		169.4		169.0		166.8		173.9		170.2	
SD	42.8		45.3		42.4		42.6		37.6		47.6		43.0	
Median	163.0		161.0		162.0		160.5		162.0		160.0		161.5	
Range	97.0 to 295.0		97.0 to 312.0		106.0 to 334.0		101.0 to 392.0		96.0 to 357.0		97.0 to 310.0		96.0 to 392.0	
Duration of Type 2 Diabetes Mellitus (years)														
Patients with data	114		113		115		114		115		114		685	
Mean	5.8		4.8		5.3		5.4		5.1		5.9		5.4	
SD	4.6		4.2		4.3		3.9		4.6		5.2		4.5	
Median	4.0		3.0		5.0		4.0		4.0		4.0		4.0	
Range	1.0 to 19.0		1.0 to 23.0		1.0 to 32.0		1.0 to 18.0		1.0 to 27.0		1.0 to 31.0		1.0 to 32.0	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status														
Yes	58	(50.9)	59	(52.2)	59	(51.3)	59	(51.8)	59	(51.3)	59	(51.8)	353	(51.5)
No	56	(49.1)	54	(47.8)	56	(48.7)	55	(48.2)	56	(48.7)	55	(48.2)	332	(48.5)

Confidential

表 2.7.6.3.1: 4　　患者の内訳（無作為化された全患者）（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	(%)
Not Randomized													880	
Patients in population	114		113		115		114		115		114		685	
Study Disposition														
Completed	105	(92.1)	106	(93.8)	110	(95.7)	107	(93.9)	113	(98.3)	99	(86.8)	640	(93.4)
Discontinued	9	(7.9)	7	(6.2)	5	(4.3)	7	(6.1)	2	(1.7)	15	(13.2)	45	(6.6)
Adverse Event	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	4	(3.5)	7	(1.0)
Lack Of Efficacy	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Lost To Follow-Up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	3	(2.6)	5	(0.7)
Other	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(0.3)
Physician Decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.1)
Protocol Violation	2	(1.8)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	4	(0.6)
Withdrawal By Subject	5	(4.4)	4	(3.5)	5	(4.3)	5	(4.4)	1	(0.9)	5	(4.4)	25	(3.6)
Protocol Milestone														
Continuing Into Next Trial Segment	80	(70.2)	83	(73.5)	91	(79.1)	79	(69.3)	82	(71.3)	70	(61.4)	485	(70.8)
Not Continuing Into Next Trial Segment	25	(21.9)	23	(20.4)	19	(16.5)	28	(24.6)	31	(27.0)	29	(25.4)	155	(22.6)
Unknown	9	(7.9)	7	(6.2)	5	(4.3)	7	(6.1)	2	(1.7)	15	(13.2)	45	(6.6)

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

Confidential

2.7.6.3.1.2.2　全集団の有効性の結果

2.7.6.3.1.2.2.1　主要評価項目

HbA1c 値

治療期12週時の HbA1c 値変化量を[表2.7.6.3.1: 5]に、HbA1c 値変化量の経時推移を[図2.7.6.3.1: 1]に示す。

治療期12週時のベースラインからの HbA1c 値変化量（%）（最小二乗平均）は、プラセボ群、MK-3102 0.25 mg 群、1 mg 群、3 mg 群、10 mg 群及び25 mg 群で、それぞれ0.14%、-0.14%、-0.36%、-0.35%、-0.53%及び-0.57%であった。プラセボに対し、MK-3102は有意かつ用量依存的に HbA1c 値を低下させたことから、主要仮説が検証された。MK-3102の最高用量の25 mg 群で最大の低下効果が認められ、プラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-0.71%（-0.93, -0.50）であった。

下降手順の傾向性検定の結果、MK-3102 25 mg までの HbA1c 値変化量に有意な用量反応性が認められ（$p<0.001$）、プラセボ群に対する有意な治療効果は、MK-3102の最小用量である0.25 mg 以上のすべての用量で認められた（$p\leq0.012$）。

HbA1c 値変化量の経時推移より、MK-3102はすべての用量で治療期12週時まで持続的かつ用量依存的に HbA1c 値を低下させ、治療期12週時で最大の低下効果を示した。

各投与群におけるベースライン HbA1c 値の平均値は、プラセボ群、MK-3102 0.25 mg 群、1 mg 群、3 mg 群、10 mg 群及び25 mg 群でそれぞれ8.09%、8.12%、7.99%、7.93%、8.04%及び8.15%であった。

C Confidential

表 2.7.6.3.1: 5　治療期 12 週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）

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

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

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

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

C Confidential

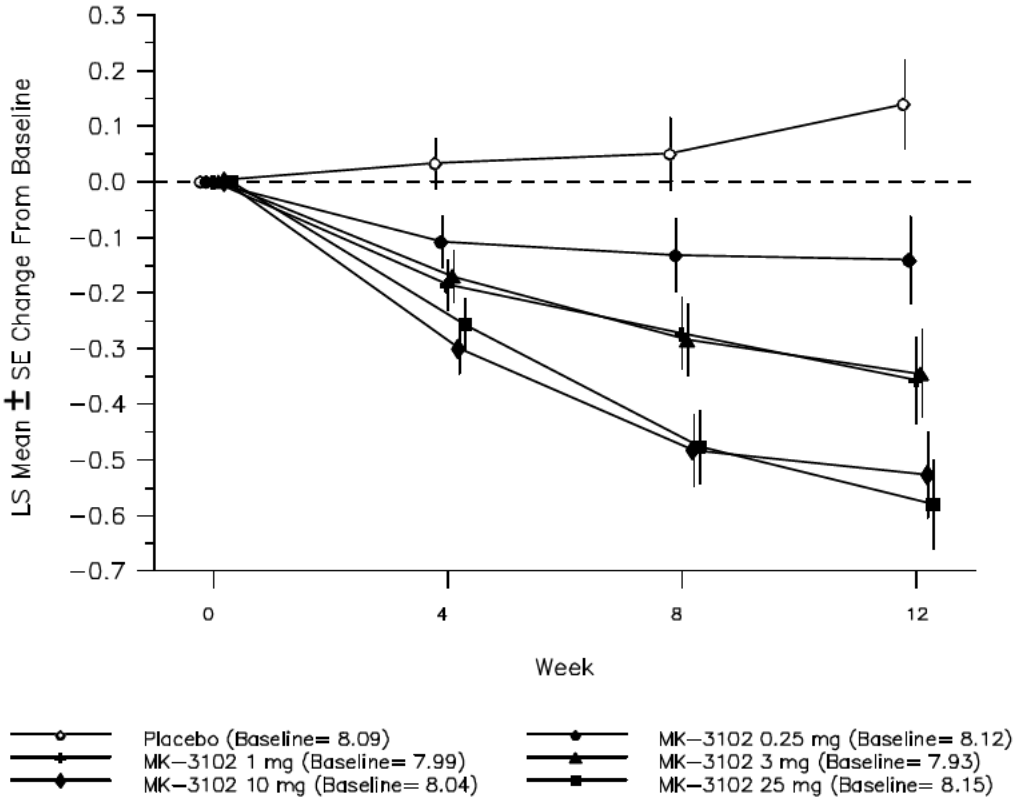


図 2.7.6.3.1: 1　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P006-00）

2.7.6.3.1.2.2.2　副次評価項目

<u>食後2時間血糖値</u>

治療期12週時のベースラインからの食後2時間血糖値変化量を[表2.7.6.3.1: 6]に示す。

治療期12週時のベースラインからの食後2時間血糖値変化量（mg/dL）（最小二乗平均）は、プラセボ群、MK-3102 0.25 mg 群、1 mg 群、3 mg 群、10 mg 群及び25 mg 群で、それぞれ7.5、-11.3、-26.0、-27.5、-34.0及び-37.3 mg/dL であった。プラセボに対し、MK-3102は有意かつ用量依存的に食後2時間血糖値を低下させた。MK-3102の最高用量の25 mg 群で最大の低下効果が認められ、プラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-37.3 mg/dL（-47.6, -27.1）であった。MK-3102 25 mg 群までの食後2時間血糖値変化量に有意な用量反応性が認められ（$p<0.001$）、プラセボ群に対する有意な治療効果は、MK-3102の最小用量である0.25 mg 以上のすべての用量で認められた（$p\leq0.009$）。

各投与群におけるベースライン食後2時間血糖値の平均値は、プラセボ群、MK-3102 0.25 mg 群、1 mg 群、3 mg 群、10 mg 群、25 mg 群で、それぞれ241.4、229.4、229.3、234.7、231.6及び245.3 mg/dL であった[資料5.3.5.1.1: P006-00]。

C Confidential

表 2.7.6.3.1: 6　　治療期 12 週時の食後 2 時間血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）

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

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

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

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

空腹時血糖値

治療期12週時のベースラインからの空腹時血糖値変化量を[表2.7.6.3.1: 7]に、空腹時血糖値変化量の経時推移を[図2.7.6.3.1: 2]に示す。

治療期12週時のベースラインからの空腹時血糖値変化量（mg/dL）（最小二乗平均）は、プラセボ群、MK-3102 0.25 mg 群、1 mg 群、3 mg 群、10 mg 群及び25 mg 群でそれぞれ3.7、1.2、-15.3、-10.6、-9.8 及び-17.7 mg/dL であった。MK-3102の最高用量の25 mg 群で最大の低下効果が認められ、プラセボ群との差［最小二乗平均（95%信頼区間）］は、-17.7 mg/dL（-23.5, -11.8）であった。MK-3102 25 mg 群までの空腹時血糖値変化量に有意な用量反応性が認められ（p<0.001）、プラセ

Confidential

ボ群に対する有意な治療効果は、MK-3102 1 mg 以上の用量で認められた（p<0.001）。プラセボ群に対する0.25 mg 群の治療効果は有意でなかった（p=0.539）

空腹時血糖値変化量の経時推移より、MK-3102は1 mg 以上の用量で概してベースラインからの低下を示した。

各投与群におけるベースライン空腹時血糖値の平均値は、プラセボ群、MK-3102 0.25 mg 群、1 mg 群、3 mg 群、10 mg 群、25 mg 群で、それぞれ171.9、170.3、169.4、169.0、166.8及び173.9 mg/dL であった。

表 2.7.6.3.1: 7 治療期 12 週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）
（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）

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

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

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

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

Confidential

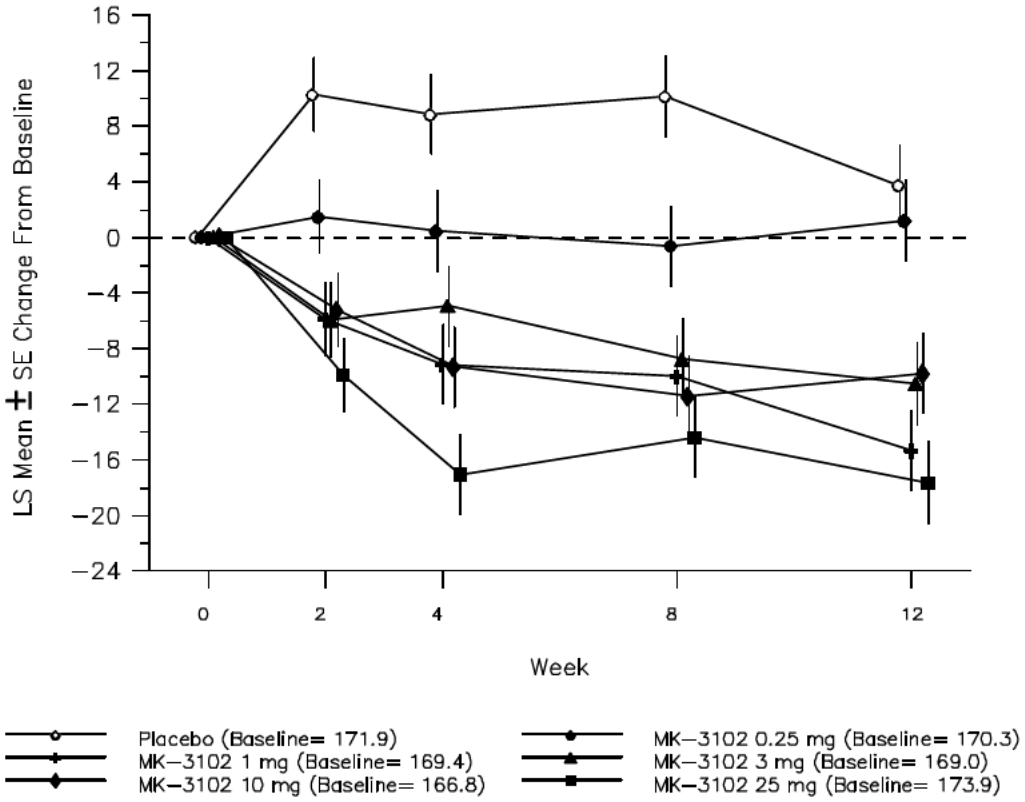


図 2.7.6.3.1: 2　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P006-00）

2.7.6.3.1.2.2.3　他の評価項目

HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率

治療期12週時に HbA1c 値が7.0%未満になった患者の割合（%）を[表2.7.6.3.1: 8]に示す。HbA1c 値が7.0%未満の患者の割合は、プラセボ群と比較して、概して MK-3102群で高かった。MK-3102 25 mg とプラセボとの差（MK-3102－プラセボ）の95%信頼区間は0を超え、有意水準5%で名目上有意であった。本結果はベースラインからの HbA1c 値変化量の解析結果と合致し、主要仮説を支持するものであった。

同様の結果は治療期12週時の HbA1c 値が6.5%未満の患者の割合に対しても認められた[表2.7.6.3.1: 9]。

Confidential

表 2.7.6.3.1: 8 治療期 12 週時の HbA1c 値の達成率（%）
（7.0%未満となった患者の割合）（FAS with LOCF）（P006-00）

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

[†] Based on the method of Miettinen and Nurminen stratified by prior AHA therapy status.
[‡] Differences of Responder Rates = differences in responder rates of corresponding two groups.
[§] Ratios of Responder Rates = ratios of responder rates of corresponding two groups.

C Confidential

表 2.7.6.3.1: 9　　治療期 12 週時の HbA1c 値の達成率（%）
（6.5%未満となった患者の割合）（FAS with LOCF）（P006-00）

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

† Based on the method of Miettinen and Nurminen stratified by prior AHA therapy status.
‡ Differences of Responder Rates = differences in responder rates of corresponding two groups.
§ Ratios of Responder Rates = ratios of responder rates of corresponding two groups.

C Confidential

体重

治療期12週時の体重変化量を[表2.7.6.3.1: 10]に、体重変化量の経時推移を[図2.7.6.3.1: 3]に示す。MK-3102は体重に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。

表 2.7.6.3.1: 10　　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.

Confidential

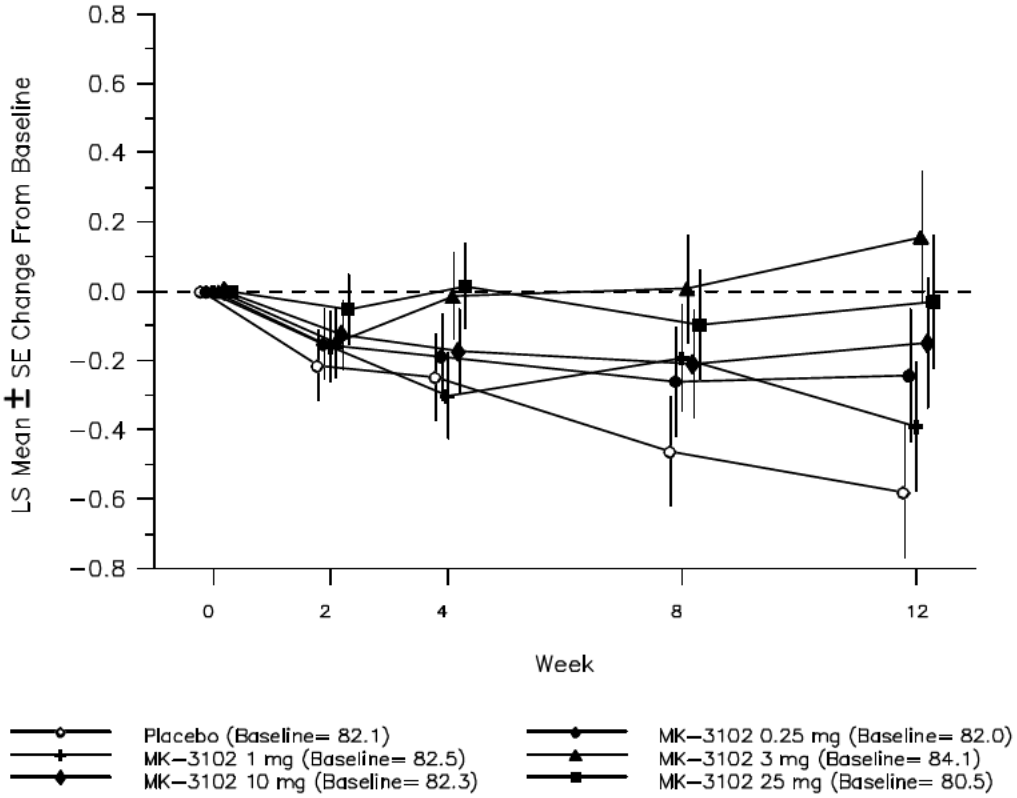


図 2.7.6.3.1: 3　体重変化量の経時推移（kg）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P006-00）

HOMA-β

治療期12週時の HOMA-β 変化量を[表2.7.6.3.1: 11]に示す。

FAS 解析対象集団における HOMA-β のベースラインからの変化量（最小二乗平均）に、プラセボ群と MK-3102群との間で差は認められなかった。

LOCF ありの Rank-based ANCOVA モデル（LOCF）では、プラセボから MK-3102 25 mg の用量までの有意な傾向を示し（名目上の p<0.001）、有意な傾向は MK-3102 1 mg の用量に至るまで維持された（名目上の p<0.001）[資料5.3.5.1.1: P006-00]。

ベースラインからの変化量の中央値は、プラセボ群、MK-3102 0.25 mg 群、1 mg 群、3 mg 群、10 mg 群及び25 mg 群で、それぞれ-2.3、-0.6、8.0、7.7、6.6及び6.8であった[資料5.3.5.1.1: P006-00]。

Confidential

表 2.7.6.3.1: 11　　治療期 12 週時の HOMA-β 変化量（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）

Treatment	N	Change from Baseline at Week 12 LS Mean (95% CI)
Placebo	112	7.9 (-27.4, 43.2)
MK-3102 0.25 mg	112	0.6 (-34.3, 35.4)
MK-3102 1 mg	110	53.3 (19.7, 86.9)
MK-3102 3 mg	114	23.8 (-9.6, 57.1)
MK-3102 10 mg	113	9.5 (-23.4, 42.5)
MK-3102 25 mg	109	-2.6 (-37.6, 32.4)

Step-down Trend Test Results	
Doses Included in Test	p-Value
Placebo to MK-3102 25 mg	0.710
Placebo to MK-3102 10 mg	0.628
Placebo to MK-3102 3 mg	0.198
Placebo to MK-3102 1 mg	0.067
Placebo to MK-3102 0.25 mg	0.772

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)
MK-3102 25 mg versus Placebo	-10.5 (-60.0, 39.0)
MK-3102 10 mg versus Placebo	1.7 (-46.5, 49.8)
MK-3102 3 mg versus Placebo	15.9 (-32.5, 64.3)
MK-3102 1 mg versus Placebo	45.4 (-3.2, 94.0)
MK-3102 0.25 mg versus Placebo	-7.3 (-56.7, 42.2)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 0.25 mg	-3.2 (-52.4, 46.0)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 0.25 mg	9.0 (-38.9, 56.8)
MK-3102 3 mg versus MK-3102 0.25 mg	23.2 (-24.9, 71.2)
MK-3102 1 mg versus MK-3102 0.25 mg	52.7 (4.4, 101.0)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 1 mg	-55.9 (-104.3, -7.5)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 1 mg	-43.7 (-90.7, 3.2)
MK-3102 3 mg versus MK-3102 1 mg	-29.5 (-76.7, 17.7)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 3 mg	-26.4 (-74.5, 21.8)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 3 mg	-14.2 (-60.9, 32.5)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 10 mg	-12.2 (-60.1, 35.8)

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.

レスキュー治療開始までの時間

治療期12週時までにレスキュー治療を開始した患者の解析を[表2.7.6.3.1: 12]に示す。レスキュー治療を受けた患者の割合は、プラセボ群と比較して、数値的に MK-3102群で低かった。治療期12週時までにレスキュー治療を受けた患者の累積発現率に関する Kaplan-Meier 曲線を[図2.7.6.3.1: 4]に示す。

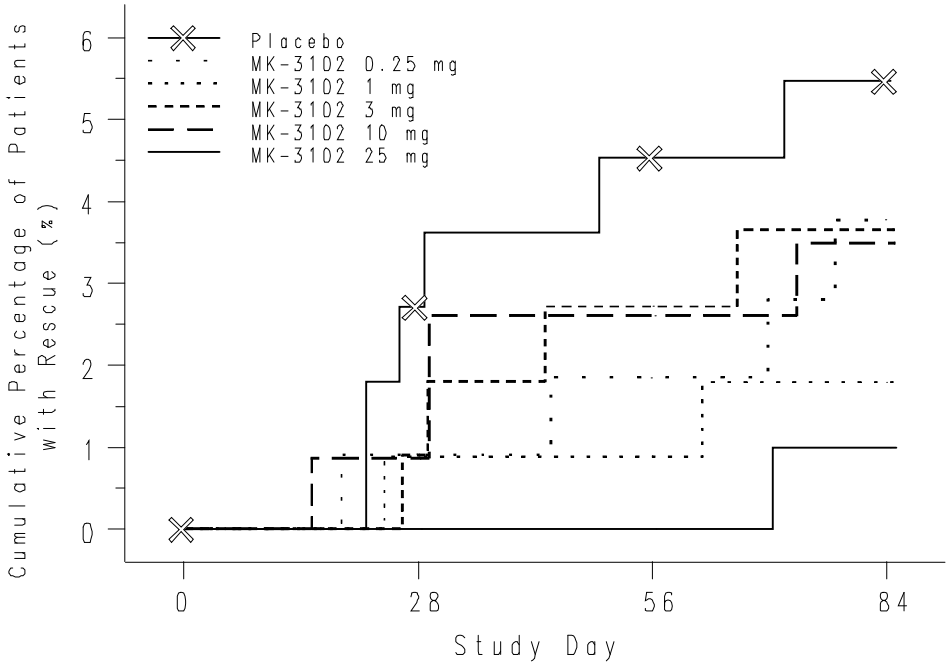
C Confidential

表 2.7.6.3.1: 12　　治療期 12 週時までにレスキュー治療を開始した患者の累積発現率（無作為化された全患者）（P006-00）

Treatment	N	n (%) Rescued at or before Week 12	Kaplan-Meier Estimate % (95% CI)
Placebo	114	6 (5.3)	5.5(2.2, 10.8)
MK-3102 0.25 mg	113	4 (3.5)	3.8(1.2, 8.7)
MK-3102 1 mg	115	2 (1.7)	1.8(0.3, 5.7)
MK-3102 3 mg	114	4 (3.5)	3.7(1.2, 8.4)
MK-3102 10 mg	115	4 (3.5)	3.5(1.1, 8.1)
MK-3102 25 mg	114	1 (0.9)	1.0(0.1, 4.9)

Pairwise Comparison	Kaplan-Meier Difference %(95% CI)	p-Value†
MK-3102 25 mg vs. Placebo	-4.5 (-9.1, 0.2)	0.061
MK-3102 10 mg vs. Placebo	-2.0 (-7.4, 3.5)	0.475
MK-3102 3 mg vs. Placebo	-1.8 (-7.3, 3.7)	0.511
MK-3102 1 mg vs. Placebo	-3.7 (-8.6, 1.2)	0.142
MK-3102 0.25 mg vs. Placebo	-1.7 (-7.3, 3.9)	0.535

† Based on Log Rank Test.



Patients at Risk				
Placebo	113	107	105	81
MK-3102 0.25 mg	113	107	104	84
MK-3102 1 mg	115	112	109	96
MK-3102 3 mg	114	110	104	86
MK-3102 10 mg	115	114	110	88
MK-3102 25 mg	114	108	103	78

図 2.7.6.3.1: 4　　治療期 12 週時までにレスキュー治療を開始した患者の累積発現率（Kaplan-Meier 曲線）（無作為化された全患者）（P006-00）

Confidential

2.7.6.3.1.2.3　全集団の薬物動態

薬物動態学的及び薬力学的結果（血漿中薬物濃度及び DPP-4活性阻害率）

各来院及び各投与量で採取した MK-3102の血漿中薬物濃度（トラフ値）の要約統計量を[表2.7.6.3.1: 13]に示す。採取した来院及び投与量における DPP-4活性阻害率の要約統計量を残存活性で[表2.7.6.3.1: 14]に示す。

表 2.7.6.3.1: 13　MK-3102 の血漿中薬物濃度（トラフ値）の要約統計量（nM）（P006-00）

Visit	Week	Treatment	N	Mean	SD	Min	Median	Max
4	0	Placebo	109	0.13	0.99	0.00	0.00	8.12
		MK-3102 0.25 mg	106	0.09	0.61	0.00	0.00	5.41
		MK-3102 1 mg	108	0.23	1.26	0.00	0.00	10.02
		MK-3102 3 mg	106	0.49	3.45	0.00	0.00	31.36
		MK-3102 10 mg	113	0.13	1.01	0.00	0.00	7.78
		MK-3102 25 mg	110	2.49	23.28	0.00	0.00	242.83
5	2	Placebo	104	0.03	0.29	0.00	0.00	2.97
		MK-3102 0.25 mg	104	2.04	0.97	0.00	1.94	6.72
		MK-3102 1 mg	109	5.35	3.24	0.00	4.68	21.39
		MK-3102 3 mg	108	11.04	13.85	0.00	6.74	88.81
		MK-3102 10 mg	108	17.61	27.25	0.00	10.40	211.88
		MK-3102 25 mg	105	44.60	66.68	0.00	19.54	289.46
6	4	Placebo	105	4.78	47.81	0.00	0.00	489.94
		MK-3102 0.25 mg	102	2.79	2.97	0.00	2.33	28.08
		MK-3102 1 mg	110	5.00	2.22	0.00	4.73	16.22
		MK-3102 3 mg	104	9.51	8.48	0.00	7.32	60.52
		MK-3102 10 mg	108	20.27	30.25	0.00	10.98	199.56
		MK-3102 25 mg	101	38.54	68.68	0.00	19.20	497.58
7	8	Placebo	102	0.37	2.03	0.00	0.00	17.98
		MK-3102 0.25 mg	97	2.51	1.09	0.00	2.52	6.42
		MK-3102 1 mg	106	5.77	3.46	0.00	5.01	23.91
		MK-3102 3 mg	102	9.33	8.51	0.00	7.06	56.05
		MK-3102 10 mg	109	18.76	28.12	0.89	10.75	222.51
		MK-3102 25 mg	96	30.04	40.75	0.00	19.27	255.66
8	12	Placebo	99	0.16	1.11	0.00	0.00	9.83
		MK-3102 0.25 mg	99	2.75	4.06	0.00	2.27	41.10
		MK-3102 1 mg	101	5.09	5.05	0.00	4.56	51.70
		MK-3102 3 mg	100	8.13	6.95	0.00	6.94	58.62
		MK-3102 10 mg	108	14.60	20.49	0.00	10.31	190.85
		MK-3102 25 mg	93	26.88	47.84	0.00	17.07	419.30
Unscheduled Visit		Placebo	3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
		MK-3102 0.25 mg	7	2.58	1.19	0.98	2.35	4.83
		MK-3102 1 mg	1	1.34	-	1.34	1.34	1.34
		MK-3102 3 mg	2	11.82	9.11	5.38	11.82	18.26
		MK-3102 10 mg	0	-	-	-	-	-
		MK-3102 25 mg	5	60.84	71.24	10.41	34.75	184.95

If plasma concentration of MK-3102 < LLOQ, concentration was assigned a value of 0.
Plasma concentration values without collected or matching sample collection times were not included in the summary statistics

C Confidential

表 2.7.6.3.1: 14　　DPP-4 活性（残存活性）の要約統計量（mmOD/min）（P006-00）

Visit	Week	Treatment	N	Mean	SD	Min	Mean	Max
4	0	Placebo	106	21.69	6.42	5.74	20.84	43.74
		MK-3102 0.25 mg	107	21.03	5.68	10.65	19.98	45.42
		MK-3102 1 mg	105	19.76	5.15	7.09	19.16	40.11
		MK-3102 3 mg	102	21.98	7.48	2.02	20.62	47.76
		MK-3102 10 mg	110	20.66	4.71	12.13	20.09	42.32
		MK-3102 25 mg	106	21.25	6.88	4.72	19.80	47.04
8	12	Placebo	94	21.20	6.07	6.96	19.88	46.71
		MK-3102 0.25 mg	95	14.86	4.46	1.49	14.16	30.36
		MK-3102 1 mg	98	9.90	3.60	1.64	9.25	23.74
		MK-3102 3 mg	99	7.42	3.74	1.07	6.97	23.53
		MK-3102 10 mg	103	4.74	3.15	0.63	4.05	20.30
		MK-3102 25 mg	87	4.18	3.85	0.69	3.13	24.62
Unscheduled		Placebo	2	20.54	0.25	20.36	20.54	20.72
		MK-3102 0.25 mg	0	-	-	-	-	-
		MK-3102 1 mg	3	5.26	1.40	3.64	6.03	6.10
		MK-3102 3 mg	1	21.34	-	21.34	21.34	21.34
		MK-3102 10 mg	0	-	-	-	-	-
		MK-3102 25 mg	0	-	-	-	-	-

HbA1c 値変化量に対する用量反応モデル（E_{max} モデル）

HbA1c 値のベースラインからの変化量に関する用量反応曲線を探索的に検討するため、FAS 解析対象集団に対して双曲線の E_{max} モデルを用いた。本モデルの傾斜係数（Hill 係数）は1.0に設定したが、これは本モデルの適合性を大きく向上させるものではない。本パラメータは、治験薬の用量範囲に対する反応の感度を測定して用量反応曲線の勾配を求めるものであり、モデルの適合性を向上させるために、E_{max} モデルではベースライン HbA1c 値を調整した。また、欠測値を考慮するため多重補完法を用いた。解析結果を[表2.7.6.3.1: 15]、[表2.7.6.3.1: 16]及び[図2.7.6.3.1: 5]に示す。

各用量におけるベースラインからの HbA1c 値変化量の測定値及び推定値[表2.7.6.3.1: 16]から、治療期12週時の cLDA モデルの結果と E_{max} モデルの結果が概して類似していることが示された。E_{max} モデルにより、MK-3102 25 mg の用量で推定された効果が、期待される最大効果の範囲内にあることが示唆された。より高用量に外挿した推定効果からは、本試験の最高用量（MK-3102 25 mg）を超える用量においてさらなる効果は期待できなかった。

表 2.7.6.3.1: 15　　E_{max} モデルによるパラメータの推定値（P006-00）

Parameter	Estimate	SE	95% CI
Y_{min}	-0.13	0.08	(-0.29, 0.03)
Y_{max}	0.66	0.09	(0.47, 0.84)
EC_{50}	0.42	0.26	(-0.08, 0.93)

Y_{min} = placebo response
Y_{max} = maximum response attributable to the drug
EC_{50} = the dose that corresponds to half the maximum response

C Confidential

表 2.7.6.3.1: 16　　治療期 12 週時の HbA1c 値変化量（%）の推定値
（cLDA モデル及び E_{max} モデル）（FAS）（P006-00）

Dose	Estimated Effect and 95% CI (from cLDA model)	Estimated Effect and 95% CI (from E_{max} model)
Placebo	-0.14 (-0.29, 0.01)	-0.13 (-0.29, 0.03)
0.25 mg	0.14 (-0.01, 0.30)	0.12 (-0.01, 0.25)
1 mg	0.36 (0.20, 0.51)	0.33 (0.23, 0.44)
3 mg	0.35 (0.19, 0.50)	0.45 (0.37, 0.53)
10 mg	0.53 (0.38, 0.68)	0.50 (0.40, 0.60)
25 mg	0.57 (0.42, 0.73)	0.52 (0.41, 0.63)
50 mg (predicted)	N/A	0.52 (0.41, 0.64)
75 mg (predicted)	N/A	0.52 (0.41, 0.64)
100 mg (predicted)	N/A	0.53 (0.41, 0.64)

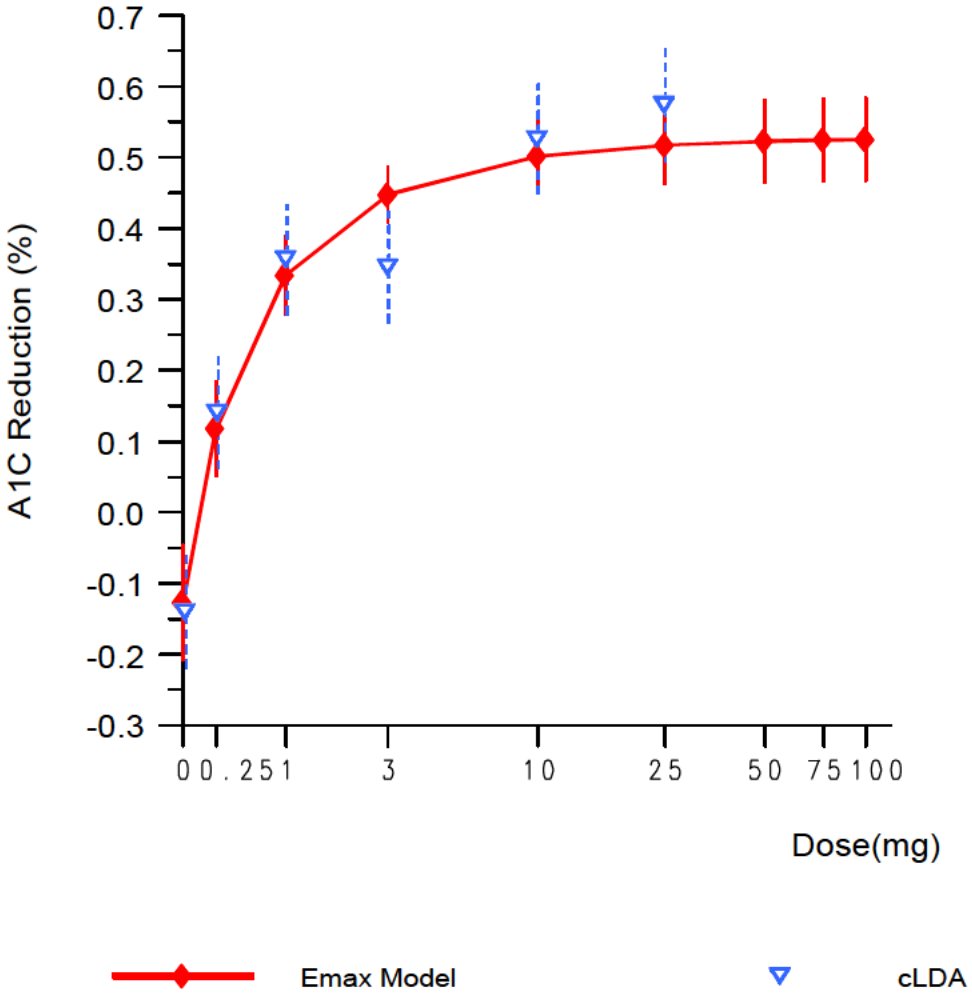


図 2.7.6.3.1: 5　　治療期 12 週時の HbA1c 値変化量（%）における用量反応関係の推定（推定±標準誤差）（FAS）（P006-00）

Confidential

2.7.6.3.1.2.4　全集団の安全性の結果

2.7.6.3.1.2.4.1　有害事象

基礎試験の12週間に発現した有害事象の要約及び各項目の群間差及び95%信頼区間を[表2.7.6.3.1: 17]に示す。有害事象又は副作用の発現率は、プラセボ群を含むすべての投与群間で類似していた。有害事象による中止例数はMK-3102 25 mg群でわずかに多かったが、特定の事象に偏ったものではないため、用量依存的な発現率の増加傾向を示すものではないと考えられた。

表 2.7.6.3.1: 17　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除く）（安全性解析対象集団）（P006-00）

Treatment	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (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 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 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)
with drug-related[‡] adverse events			
Placebo	9	(8.0)	
MK-3102 0.25 mg	7	(6.2)	-1.8 (-9.1, 5.3)
MK-3102 1 mg	6	(5.2)	-2.7 (-9.9, 4.0)
MK-3102 3 mg	9	(7.9)	-0.1 (-7.6, 7.4)
MK-3102 10 mg	9	(7.8)	-0.1 (-7.7, 7.3)
MK-3102 25 mg	8	(7.0)	-0.9 (-8.4, 6.3)
with serious adverse events			
Placebo	0	(0.0)	
MK-3102 0.25 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 1 mg	1	(0.9)	0.9
MK-3102 3 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 10 mg	2	(1.7)	1.7
MK-3102 25 mg	3	(2.6)	2.6

C Confidential

表 2.7.6.3.1: 17　　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除く）（安全性解析対象集団）（P006-00）（続き）

Treatment	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
with serious drug-related adverse events			
Placebo	0	(0.0)	
MK-3102 0.25 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 1 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 3 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 10 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 25 mg	1	(0.9)	0.9
who died			
Placebo	0	(0.0)	
MK-3102 0.25 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 1 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 3 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 10 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 25 mg	0	(0.0)	0.0
discontinued[§] due to an adverse event			
Placebo	1	(0.9)	
MK-3102 0.25 mg	1	(0.9)	0.0 (-4.1, 4.1)
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	0	(0.0)	-0.9 (-4.9, 2.4)
MK-3102 25 mg	4	(3.5)	2.6 (-1.7, 7.9)
discontinued due to a drug-related adverse event			
Placebo	1	(0.9)	
MK-3102 0.25 mg	0	(0.0)	-0.9
MK-3102 1 mg	0	(0.0)	-0.9
MK-3102 3 mg	1	(0.9)	-0.0
MK-3102 10 mg	0	(0.0)	-0.9
MK-3102 25 mg	1	(0.9)	-0.0
discontinued due to a serious adverse event			
Placebo	0	(0.0)	
MK-3102 0.25 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 1 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 3 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 10 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 25 mg	1	(0.9)	0.9
discontinued due to a serious drug-related adverse event			
Placebo	0	(0.0)	
MK-3102 0.25 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 1 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 3 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 10 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 25 mg	1	(0.9)	0.9

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

Confidential

いずれかの投与群で発現したすべての有害事象及び副作用の器官別大分類別の集計結果を[表2.7.6.3.1: 18]及び[表2.7.6.3.1: 19]に示す。MK-3102群ではいずれの器官別大分類においても、有害事象の発現率は低く、プラセボ群と概して同程度であった。連日投与の DPP-4阻害剤の臨床試験データ又は市販後報告で、薬剤との関連性が報告されている「胃腸障害」、「神経系障害」においても同様であった。

「感染症および寄生虫症」は、気管支炎の発現率がプラセボ群0/113例（0.0%）に比べて、MK-3102 0.25 mg 群の4/113例（3.5%）で高かったが、他の MK-3102群における発現率（0～2例）では用量依存的な増加は認められなかった。

副作用の発現率は、プラセボ群及びすべての MK-3102群で同程度であった。MK-3102群のうちいずれかの群で1%以上の発現率が報告された個別の副作用は3件（血中尿酸増加、高血糖、頭痛）であった。これらの有害事象の発現率は低く、用量依存的な発現率の増加は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.1: 18　　有害事象発現例数（%）（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 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)
血液およびリンパ系障害	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球増加症	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
リンパ球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
大赤血球症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球減少症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(1.8)	1	(0.9)	1	(0.9)
第一度房室ブロック	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心血管不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
うっ血性心筋症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
左室肥大	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
僧帽弁閉鎖不全症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
洞性不整脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
洞性頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
耳垢栓塞	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳閉	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
耳漏	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.6.3.1: 18　　有害事象発現例数（%）（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	(%)
眼障害	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	2	(1.8)	1	(0.9)	0	(0.0)
糖尿病性失明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
眼瞼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
緑内障	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	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)
霧視	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	7	(6.2)	9	(8.0)	11	(9.6)	10	(8.8)	10	(8.7)	6	(5.3)
腹部不快感	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹部膨満	0	(0.0)	1	(0.9)	3	(2.6)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	2	(1.8)	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)
アフタ性口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
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)	1	(0.9)	2	(1.7)	2	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)
齲歯	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
下痢	2	(1.8)	1	(0.9)	4	(3.5)	3	(2.6)	1	(0.9)	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)	1	(0.9)	2	(1.7)	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	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
食中毒	1	(0.9)	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)
胃炎	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.6.3.1: 18　　有害事象発現例数（%）（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	(%)
胃腸障害	7	(6.2)	9	(8.0)	11	(9.6)	10	(8.8)	10	(8.7)	6	(5.3)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.7)	1	(0.9)
歯肉炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血便排泄	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼠径ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔内潰瘍形成	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
悪心	1	(0.9)	2	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)
歯周炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯痛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)
無力症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
医療機器材質の問題	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
疲労	1	(0.9)	2	(1.8)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.6)
重力性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	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)
インフルエンザ様疾患	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
倦怠感	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
発熱	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.6.3.1: 18　　有害事象発現例数（%）（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	(%)
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)
血管穿刺部位血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝胆道系障害	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
胆管結石	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能異常	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
免疫系障害	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
節足動物咬傷アレルギー	1	(0.9)	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	13	(11.5)	17	(15.0)	24	(20.9)	13	(11.4)	14	(12.2)	15	(13.2)
急性副鼻腔炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アデノウイルス結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
虫垂炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
細菌尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支炎	0	(0.0)	4	(3.5)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.7)	0	(0.0)
膀胱炎	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)
感染性小腸結腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
せつ	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.6.3.1: 18　　有害事象発現例数（%）（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	(%)
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)
感染性表皮嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
インフルエンザ	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
喉頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)
爪真菌症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔カンジダ症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪囲炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
咽頭炎	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
肺炎	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
処置後感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
急性腎盂腎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
慢性腎盂腎炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス性気道感染	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
唾液腺炎	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
上気道感染	1	(0.9)	3	(2.7)	5	(4.3)	5	(4.4)	2	(1.7)	2	(1.8)
尿管炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)

Confidential

表 2.7.6.3.1: 18　　有害事象発現例数（%）（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	(%)
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)
尿路感染	1	(0.9)	2	(1.8)	3	(2.6)	2	(1.8)	3	(2.6)	0	(0.0)
真菌性尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
膣感染	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス性上気道感染	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
外陰部膣カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
外陰部膣	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
創傷感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	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)
動物咬傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
節足動物刺傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
背部損傷	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
第2度熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
挫傷	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上顆炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
体内異物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
靭帯捻挫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)
四肢損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)
筋損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肉離れ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪裂離	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
熱傷	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)

Confidential

表 2.7.6.3.1: 18　　有害事象発現例数（%）（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	(%)
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)
尿中アルブミン陽性	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中非抱合ビリルビン増加	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中コレステロール増加	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	2	(1.8)	2	(1.8)	3	(2.6)	3	(2.6)	1	(0.9)	2	(1.8)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
血圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中トリグリセリド増加	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中尿酸増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.8)	3	(2.6)	0	(0.0)
心雑音	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.6.3.1: 18　　有害事象発現例数（%）（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	(%)
臨床検査	7	(6.2)	5	(4.4)	6	(5.2)	9	(7.9)	4	(3.5)	3	(2.6)
尿中クレアチニン増加	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
真菌検査陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
糸球体濾過率減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)
トランスアミナーゼ上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重増加	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数減少	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)
食欲減退	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
脂質異常症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.6)
高カルシウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
高コレステロール血症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血糖	2	(1.8)	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	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)	1	(0.9)	2	(1.8)
低血糖症	3	(2.7)	0	(0.0)	1	(0.9)	3	(2.6)	1	(0.9)	0	(0.0)
低カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)

Confidential

表 2.7.6.3.1: 18　　有害事象発現例数（%）（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	(%)
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)
関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
背部痛	2	(1.8)	2	(1.8)	2	(1.7)	4	(3.5)	3	(2.6)	2	(1.8)
側腹部痛	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
痛風性関節炎	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋痙縮	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋力低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
筋骨格系胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格痛	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格硬直	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋肉痛	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肋間筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
頚部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
変形性関節症	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
四肢痛	0	(0.0)	2	(1.8)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.8)
足底筋膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
肩回旋筋腱板症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
腱鞘炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
弾発指	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.6.3.1: 18　　有害事象発現例数（%）（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	(%)
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)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.8)
子宮平滑筋腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	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)
平衡障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脳血管不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
糖尿病性ニューロパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(1.8)
味覚異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	3	(2.7)	3	(2.7)	3	(2.6)	1	(0.9)	3	(2.6)	3	(2.6)
過眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
片頭痛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性ニューロパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
睡眠の質低下	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鎮静	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
緊張性頭痛	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
振戦	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)

C Confidential

表 2.7.6.3.1: 18　　有害事象発現例数（%）（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	(%)
精神障害	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	4	(3.5)	2	(1.8)
不安	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
無感情	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)
不眠症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.6)	1	(0.9)
夢遊症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
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)
アルブミン尿	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
糖尿病性腎症	0	(0.0)	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
排尿困難	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
糖尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
高カルシウム尿症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ケトン尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	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)
頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
蛋白尿	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎仙痛	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎不全	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.8)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.8)
萎縮性外陰腟炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
月経困難症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
勃起不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
閉経期症状	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)

C Confidential

表 2.7.6.3.1: 18　　有害事象発現例数（%）（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	(%)
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)
喘息	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
気管支拡張症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
鼻閉	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺高血圧症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)
鼻漏	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
上気道の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
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)
ざ瘡	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脱毛症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
皮膚炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
薬疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)
皮膚乾燥	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
斑状出血	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.8)
斑	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
色素沈着障害	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.6.3.1: 18　　有害事象発現例数（%）（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	(%)
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)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	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)
斑状丘疹状皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
丘疹性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
顔面腫脹	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	1	(0.9)	1	(0.9)	1	(0.9)	3	(2.6)	3	(2.6)	1	(0.9)
大動脈硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
高血圧	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.8)	2	(1.7)	1	(0.9)
静脈瘤性潰瘍	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.

MedDRAバージョン13.1
[資料5.3.5.1.1: P006-00] 表 12-11より引用

Confidential

表 2.7.6.3.1: 19　　副作用発現例数（%）（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)

Confidential

表 2.7.6.3.1: 19　副作用発現例数（%）（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	(%)
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)
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)

C Confidential

表 2.7.6.3.1: 19　副作用発現例数（%）（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	(%)
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)
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 14-27より引用

Confidential

2.7.6.3.1.2.4.2　重篤な有害事象

死亡

基礎試験の12週間に死亡例はなかった。

非致死性の重篤な有害事象

基礎試験の12週間に発現した非致死性の重篤な有害事象（レスキュー治療開始後のデータを含む）の症例の一覧を投与群別に[表2.7.6.3.1: 20]に示す。非致死性の重篤な有害事象を発現した患者は、プラセボ群では報告例はなく、MK-3102群で合計6例であった。MK-3102群で発現した6件の重篤な有害事象のうち、1件の事象（MK-3102 25 mg 群の急性腎盂腎炎）が治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと評価された。本症例の詳細を以下に記載する。すべての重篤な有害事象の叙述は[資料5.3.5.1.1: P006-00]に示す。

A N[redacted]の患者は動脈性高血圧を有する MK-3102 25 mg 群の47歳白人女性患者であり、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。69日目、患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、患者は排尿困難、頻尿及び左側腹部痛の症状で76日目に来院した。患者は尿管感染及び急性腎盂腎炎の診断を受けた。最後に治験薬を服用したのは71日目であった。入院中、超音波検査にて腎盂及び左腎杯の拡張を認め、コンピューター断層撮影にて、腎盂及び左腎の肥厚した壁の拡張（腎盂炎）、左腎杯の拡張、尿管及び腎臓に結石がないことを確認した。同じく入院中、尿検査にて赤血球200/mcl、白血球500/mcl 及び腸球菌の存在を認め、臨床検査にて血中の白血球の増加（15.9 K/cu mm）及び血中の C-反応性蛋白の増加（78.9 mg/l）を認めた。さらに、患者は入院日に2型糖尿病に対してメトホルミン850 mg を1日1回投与され、膀胱炎、尿管炎、急性腎盂腎炎の治療のためにセフロキシム1.5 g を1日2回2日間静脈内投与された。78日目に、患者はシプロフロキサシン塩酸塩500 mg 錠1日2回投与による治療も受けた。抗生物質の投与を開始後、臨床的な症状は改善した。79日目に患者は退院した。患者はメトホルミン及びシプロフロキサシン塩酸塩の服用を継続しており、また、80～83日目にイブプロフェン1600 mg を4日間、87日目にイブプロフェン800 mg を1日服用した。105日目に患者は症状を残すことなく各有害事象から回復したが、膀胱炎、尿管炎、急性腎盂腎炎の有害事象に対する治験薬との因果関係を考慮し、113日目に本試験への参加を中止した。治験責任医師等は、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評価した。なお、本患者の併用薬として、ビソプロロールフマル酸塩及びイルベサルタン／ヒドロクロロチアジド配合剤を服用していた。

治験責任医師等により治験薬との因果関係なしと評価された5件の重篤な有害事象は、1 mg 群における鼠径部ヘルニア修復の処置後感染、10 mg 群におけるイヌにかまれた後の創傷感染、10 mg 群における弾発指の症状悪化に対する腱鞘切除、25 mg 群における虫垂炎、25 mg 群における無症候性の子宮平滑筋腫であった。この無症候性の子宮平滑筋腫は、閉経後の経腟出血に対す

C Confidential

る評価の一環として行われた超音波検査によって認められた。患者は、外来でヒステロスコピー及び子宮頚部の生検を受けることを許容できず、これらの処置を全身麻酔下で行うために入院を要した。本試験において、重篤な過敏症反応は報告されていない。

Confidential

表 2.7.6.3.1: 20　　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より引用

C Confidential

2.7.6.3.1.2.4.3　投与中止に至った有害事象

基礎試験の12週間に発現した有害事象（レスキュー治療開始後のデータを含む）により治験薬の投与を中止した症例の一覧を投与群別に[表2.7.6.3.1: 21]に示す。

有害事象により治験薬の投与を中止した患者の割合は、プラセボ群、MK-3102 0.25 mg 群及び3 mg 群と比べて、25 mg 群でわずかに高かった。

プラセボ群で治験薬の投与中止に至った有害事象は、体重増加及び糸球体濾過率減少（非重篤な有害事象）の2例2件であった。糸球体濾過率減少は治験薬との因果関係なしと判断され、治験薬の投与中止後に回復（後遺症あり）した。体重増加は治験薬との因果関係ありと判断され、未回復であった。しかし、体重増加を報告した1例（AN[redacted]）は、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、基礎試験のデータベース固定後に治験薬に対する処置は「中止」から「なし」に修正された。

MK-3102 0.25 mg 群で治験薬の投与中止に至った有害事象は、疲労（非重篤な有害事象）の1例1件であった。本事象は治験薬との因果関係なしと判断され、治験薬の投与中止後に回復した。

MK-3102 3 mg 群で治験薬の投与中止に至った有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（非重篤な有害事象）の1例1件であった。本事象は治験薬との因果関係ありと判断されたが、治験薬の投与中止後に回復した。

MK-3102 25 mg 群で治験薬の投与中止に至った有害事象は、急性腎盂腎炎（重篤な有害事象）並びに腎不全、膀胱炎、尿管炎、喘息及び薬疹（非重篤な有害事象）の4例6件であった。急性腎盂腎炎、膀胱炎及び尿管炎を発現した1例3件は、いずれの事象も治験薬との因果関係ありと判断されたが、他の事象は治験薬との因果関係なしと判断された。腎不全の1例（AN[redacted]）は未回復であったが、その他の事象はいずれも治験薬の投与中止後に回復した。当該症例の詳細を以下に示す。

AN[redacted]の患者は腎機能不全、高血圧、高脂血症、心電図 QRS 群延長及び T 波異常を有するMK-3102 25 mg 群の58歳アメリカ（又はアラスカ）先住民男性患者であり、腎不全（腎機能不全の悪化）の有害事象を15日目に発現した。スクリーニング期の来院1で糸球体ろ過量／クレアチニンは、62／1.2であり、無作為化された時点で52／1.4であった（治験薬投与前）。本患者は、28日目で48／1.5になり、試験を中止した。治験責任医師は、重症度は軽度であり、治験薬との因果関係はなしと判断した。治験薬の最終投与は22日目であった。

Confidential

表 2.7.6.3.1: 21　　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

Confidential

表 2.7.6.3.1: 21　　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）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3102 25 mg									
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より引用

Confidential

2.7.6.3.1.2.4.4　特に関心のある有害事象

低血糖症

低血糖症（症候性又は無症候性）の有害事象発現率の解析を[表2.7.6.3.1: 22]に示す。基礎試験の12週間で8例の患者で低血糖症（症候性又は無症候性）の有害事象が報告された。

すべての MK-3102群で低血糖症発現率は低く、プラセボ群に対して統計学的な有意差はなかった。症候性低血糖症（「Tier 1」の事象）は、プラセボ群1/113例（0.9%）に対し、MK-3102群は0.0%～1.8%で、用量依存的な発現率の増加は認められなかった。いずれの群でも非医学的又は医学的介助を必要とする重度の低血糖症は認められなかった。

表 2.7.6.3.1: 22　　低血糖症の有害事象発現率
（レスキュー治療開始後のデータを除く）（安全性解析対象集団）（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

C Confidential

表 2.7.6.3.1: 22　　低血糖症の有害事象発現率
（レスキュー治療開始後のデータを除く）（安全性解析対象集団）（P006-00）（続き）

	N	n (%)	Difference in % vs. Placebo Estimate (95% CI)†
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.

2.7.6.3.1.2.4.5　バイタルサイン、臨床検査値、心電図

肝機能値、クレアチニン／eGFR、クレアチンホスホキナーゼ等の臨床検査の安全性評価項目に、肝臓、腎臓又は筋の安全性上の懸念を示す変動は認められなかった。治療期12週時における心電図のベースラインからの変動に対する評価では、プラセボ群と比してすべての MK-3102群において QTc 間隔等の心電図間隔に臨床的に意味のある変動は認められなかった。心拍数及び血圧に臨床的に意味のある変動は認められなかった。血清脂質関連項目（総コレステロール、LDL-C、HDL-C、及び TG）には、概して変動が認められなかった。

多くの臨床検査項目における経時的な平均変化量及び事前に規定した範囲を超える変動基準（PDLC）を超える値の発現頻度は、プラセボ群及びすべての MK-3102群で概して同程度であった。

C Confidential

2.7.6.3.1.2.5　全集団の結論

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にプラセボ又はMK-3102 0.25 mg、1 mg、3 mg、10 mg、25 mg を週1回12週間投与した P006-00試験で、以下の結論が得られた。

(1) MK-3102の週1回12週間投与は、プラセボと比較して用量依存的に HbA1c 値、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値を低下させた。また、体重は増加することなく、影響はわずかであった。

(2) MK-3102の週1回12週間投与は、検討したすべての用量で概して良好な忍容性を示し、低血糖症の発現率は低かった。

2.7.6.3.1.3　日本人集団の結果

2.7.6.3.1.3.1　日本人集団の患者背景及び内訳

本試験の日本人集団の患者背景として人口統計学的特性及び他の基準値の特性を[表2.7.6.3.1: 23]に、有効性評価項目のベースライン及び糖尿病歴を[表2.7.6.3.1: 24]に示す。また、患者の内訳を[表2.7.6.3.1: 25]に示す。

本試験には日本人が127/685例（18.5%）組み入れられた。日本人集団の患者背景は、25 mg 群の男女比にわずかな違いがみられ、他の群（14.3%～23.8%）より女性の割合が高かった（47.6%）。日本人集団のその他の背景因子及び患者の内訳に特記すべき群間の偏りはみられなかった。

C Confidential

表 2.7.6.3.1: 23　　日本人集団の患者背景－人口統計学的特性及び他の基準値の特性－（無作為化された全患者）（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	21		21		22		21		21		21		127	
Gender														
Male	16	(76.2)	17	(81.0)	17	(77.3)	18	(85.7)	17	(81.0)	11	(52.4)	96	(75.6)
Female	5	(23.8)	4	(19.0)	5	(22.7)	3	(14.3)	4	(19.0)	10	(47.6)	31	(24.4)
Age (Years)														
<65	17	(81.0)	19	(90.5)	17	(77.3)	18	(85.7)	18	(85.7)	16	(76.2)	105	(82.7)
>=65	4	(19.0)	2	(9.5)	5	(22.7)	3	(14.3)	3	(14.3)	5	(23.8)	22	(17.3)
Patients with data	21		21		22		21		21		21		127	
Mean	59		57		59		55		52		56		56	
SD	6		9		7		8		11		11		9	
Median	60		61		60		57		51		60		59	
Range	48 to 69		38 to 69		47 to 70		42 to 67		32 to 70		38 to 68		32 to 70	
Body Weight (kg)														
Patients with data	21		21		22		21		21		21		127	
Mean	64		66		69		73		70		65		68	
SD	12		16		12		13		17		14		14	
Median	65		63		68		75		69		66		68	
Range	41 to 91		40 to 116		49 to 99		51 to 100		41 to 113		42 to 88		40 to 116	
Body Mass Index (kg/m2)														
Patients with data	21		21		22		21		21		21		127	
Mean	24		24		25		26		25		24		25	
SD	4		4		3		4		5		4		4	
Median	24		23		25		25		25		24		24	
Range	18 to 31		18 to 38		21 to 29		20 to 35		20 to 36		20 to 33		18 to 38	

C Confidential

表 2.7.6.3.1: 24　　日本人集団の患者背景—有効性評価項目のベースライン及び糖尿病歴—

（無作為化された全患者）（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	21		21		22		21		21		21		127	
HbA1c (%) Summary														
Patients with data	21		21		22		21		21		20		126	
Mean	7.9		8.1		7.9		7.7		8.2		7.5		7.9	
SD	0.7		0.9		0.8		0.6		1.0		0.7		0.8	
Median	7.6		7.8		7.7		7.7		8.2		7.3		7.6	
Range	7.0 to 9.8		6.8 to 9.9		6.8 to 9.9		6.7 to 8.9		6.9 to 9.6		7.0 to 9.8		6.7 to 9.9	
Classificationof A1C (%) by Levels														
<8%	15	(71.4)	11	(52.4)	14	(63.6)	12	(57.1)	10	(47.6)	18	(85.7)	80	(63.0)
>=8%	5	(23.8)	4	(19.0)	6	(27.3)	9	(42.9)	3	(14.3)	0	(0.0)	27	(21.3)
>=9%	1	(4.8)	6	(28.6)	2	(9.1)	0	(0.0)	8	(38.1)	2	(9.5)	19	(15.0)
Unkn	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.8)
2-hour PMG (mg/dL)														
Patients with data	21		21		22		21		21		21		127	
Mean	229.1		237.3		215.5		223.0		240.5		207.4		225.4	
SD	52.1		46.6		44.1		61.0		66.5		53.9		54.7	
Median	229.0		241.0		215.5		225.0		240.0		206.0		224.0	
Range	148.0 to 349.0		150.0 to 326.0		120.0 to 318.0		109.0 to 334.0		107.0 to 363.0		112.0 to 375.0		107.0 to 375.0	

Confidential

表 2.7.6.3.1: 24　　日本人集団の患者背景—有効性評価項目のベースライン及び糖尿病歴—

（無作為化された全患者）（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		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
FPG (mg/dL)														
Patients with data	21		21		22		21		21		21		127	
Mean	146.6		160.5		147.7		149.1		161.5		143.5		151.5	
SD	19.6		36.2		25.4		26.0		27.2		22.6		27.0	
Median	144.0		150.0		145.0		141.0		158.0		144.0		147.0	
Range	111.0 to 206.0		119.0 to 244.0		113.0 to 210.0		114.0 to 199.0		122.0 to 211.0		113.0 to 223.0		111.0 to 244.0	
Duration of Type 2 Diabetes Mellitus (years)														
Patients with data	21		21		22		21		21		21		127	
Mean	7.4		5.5		6.0		7.0		5.9		6.0		6.3	
SD	4.2		5.4		4.8		4.2		5.8		5.3		4.9	
Median	7.0		3.0		4.5		6.0		5.0		4.0		5.0	
Range	2.0 to 17.0		1.0 to 23.0		1.0 to 20.0		2.0 to 18.0		1.0 to 27.0		1.0 to 20.0		1.0 to 27.0	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status														
Yes	3	(14.3)	4	(19.0)	4	(18.2)	4	(19.0)	3	(14.3)	3	(14.3)	21	(16.5)
No	18	(85.7)	17	(81.0)	18	(81.8)	17	(81.0)	18	(85.7)	18	(85.7)	106	(83.5)

Confidential

表 2.7.6.3.1: 25　　日本人集団の患者の内訳（無作為化された全患者）（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	(%)
Not Randomized													82	
Patients in population	21		21		22		21		21		21		127	
Study Disposition														
Completed	21	(100.0)	20	(95.2)	22	(100.0)	19	(90.5)	20	(95.2)	18	(85.7)	120	(94.5)
Discontinued	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	2	(9.5)	1	(4.8)	3	(14.3)	7	(5.5)
Adverse Event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(4.8)	2	(1.6)
Protocol Violation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.8)
Withdrawal By Subject	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(4.8)	1	(4.8)	4	(3.1)
Protocol Milestone														
Continuing Into Next Trial Segment	19	(90.5)	19	(90.5)	21	(95.5)	18	(85.7)	18	(85.7)	16	(76.2)	111	(87.4)
Not Continuing Into Next Trial Segment	2	(9.5)	1	(4.8)	1	(4.5)	1	(4.8)	2	(9.5)	2	(9.5)	9	(7.1)
Unknown	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	2	(9.5)	1	(4.8)	3	(14.3)	7	(5.5)

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

Confidential

2.7.6.3.1.3.2　日本人集団の有効性の結果

2.7.6.3.1.3.2.1　主要評価項目

HbA1c 値

日本人集団の治療期12週時の HbA1c 値変化量を[表2.7.6.3.1: 26]に、HbA1c 値変化量の経時推移を[図2.7.6.3.1: 6]に示す。また、HbA1c 値変化量のプラセボ群との差の日本人集団の全集団に対する比を [表2.7.6.3.1: 27]に示す。

日本人集団の治療期12週時のベースラインからの HbA1c 値変化量（%）（最小二乗平均）は、プラセボ群、MK-3102 0.25 mg 群、1 mg 群、3 mg 群、10 mg 群及び25 mg 群で、それぞれ-0.16%、-0.26%、-0.74%、-0.76%、-0.63%及び-0.71%であった。プラセボ群に対する有意な HbA1c 値の低下は、MK-3102 1 mg 以上のすべての用量で認められた（$p \leq 0.003$）。

各投与群におけるベースライン HbA1c 値の平均値は、プラセボ群、MK-3102 0.25 mg 群、1 mg 群、3 mg 群、10 mg 群及び25 mg 群で、それぞれ7.86%、8.06%、7.90%、7.71%、8.20%及び7.55%であった。

日本人集団の HbA1c 値変化量の経時推移より、MK-3102 1 mg 以上の用量で治療期12週時まで持続的かつ用量依存的に HbA1c 値を低下させた。

日本人集団の治療期12週時の HbA1c 値変化量のプラセボ群との差の全集団のプラセボ群との差に対する比（日本人集団のプラセボ群との差／全集団のプラセボ群との差）は、MK-3102 0.25 mg 群、1 mg 群、3 mg 群、10 mg 群及び25 mg 群でそれぞれ0.34、1.16、1.23、0.71及び0.77であり、投与群間でばらつきが認められたものの、MK-3102 0.25 mg を除くすべての MK-3102投与群で全集団の1/2より大きく、治療期12週時の HbA1c 値変化量は日本人集団と全集団で一貫していた。

Confidential

表 2.7.6.3.1: 26　日本人集団の治療期 12 週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）

Treatment	N	Change from Baseline at Week 12 LS Mean (95% CI)
Placebo	21	-0.16 (-0.45, 0.13)
MK-3102 0.25 mg	21	-0.26 (-0.54, 0.03)
MK-3102 1 mg	22	-0.74 (-1.02, -0.46)
MK-3102 3 mg	21	-0.76 (-1.05, -0.47)
MK-3102 10 mg	21	-0.63 (-0.93, -0.34)
MK-3102 25 mg	21	-0.71 (-1.02, -0.40)

Step-down Trend Test Results	
Doses Included in Test	p-Value
Placebo to MK-3102 25 mg	0.001
Placebo to MK-3102 10 mg	0.001
Placebo to MK-3102 3 mg	<0.001
Placebo to MK-3102 1 mg	0.003
Placebo to MK-3102 0.25 mg	0.618

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)
MK-3102 25 mg versus Placebo	-0.55 (-0.94, -0.16)
MK-3102 10 mg versus Placebo	-0.47 (-0.85, -0.09)
MK-3102 3 mg versus Placebo	-0.60 (-0.99, -0.21)
MK-3102 1 mg versus Placebo	-0.58 (-0.95, -0.20)
MK-3102 0.25 mg versus Placebo	-0.10 (-0.48, 0.28)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 0.25 mg	-0.45 (-0.85, -0.06)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 0.25 mg	-0.38 (-0.76, 0.01)
MK-3102 3 mg versus MK-3102 0.25 mg	-0.50 (-0.89, -0.12)
MK-3102 1 mg versus MK-3102 0.25 mg	-0.48 (-0.86, -0.10)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 1 mg	0.03 (-0.36, 0.42)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 1 mg	0.11 (-0.27, 0.48)
MK-3102 3 mg versus MK-3102 1 mg	-0.02 (-0.40, 0.36)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 3 mg	0.05 (-0.35, 0.45)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 3 mg	0.13 (-0.26, 0.52)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 10 mg	-0.08 (-0.47, 0.32)

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), 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.

C Confidential

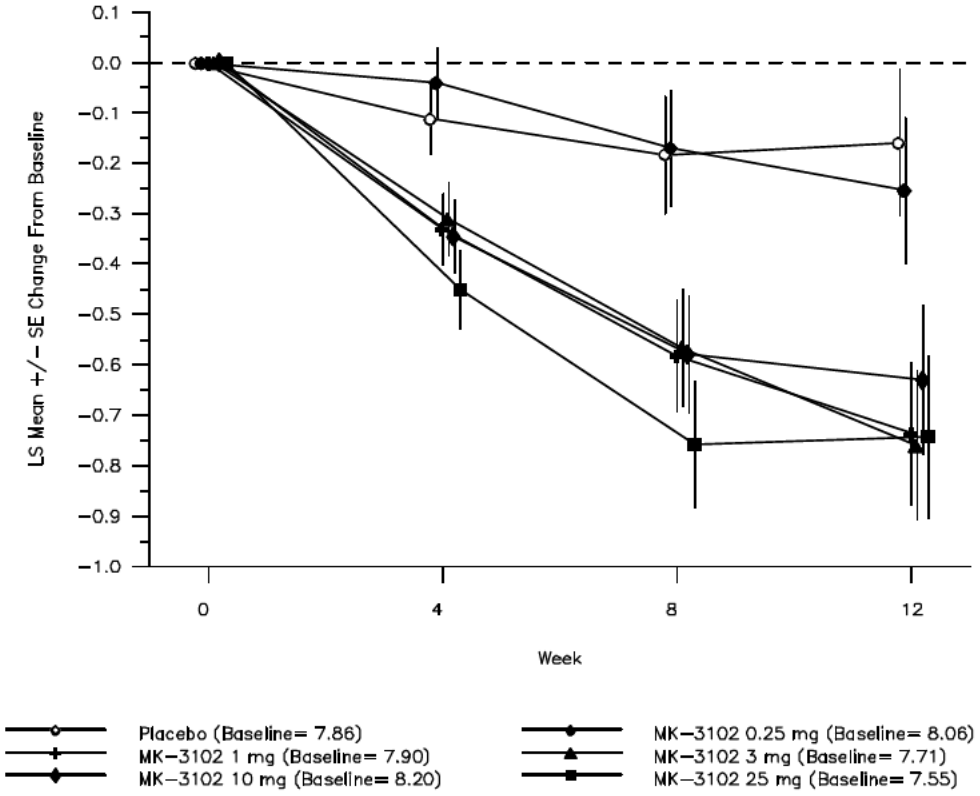


図 2.7.6.3.1: 6　　日本人集団の HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P006-00）

表 2.7.6.3.1: 27　　治療期 12 週時の HbA1c 値変化量のプラセボとの差（%）の全集団と日本人集団の一貫性（FAS）（P006-00）

	Overall LS Mean (95% CI[†])	Japanese LS Means (95% CI[‡])	Japanese/Overall[§]
MK-3102 25 mg	-0.71 (-0.93, -0.50)	-0.55 (-0.94, -0.16)	0.77
MK-3102 10 mg	-0.67 (-0.88, -0.45)	-0.47 (-0.85, -0.09)	0.71
MK-3102 3 mg	-0.49 (-0.70, -0.27)	-0.60 (-0.99, -0.21)	1.23
MK-3102 1 mg	-0.50 (-0.71, -0.28)	-0.58 (-0.95, -0.20)	1.16
MK-3102 0.25 mg	-0.28 (-0.50, -0.06)	-0.10 (-0.48, 0.28)	0.34

[†] 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.
[‡] Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), 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.
[§] Difference in Japanese / Difference in Overall.

C Confidential

2.7.6.3.1.3.2.2　副次評価項目

食後2時間血糖値

日本人集団の治療期12週時の食後2時間血糖値変化量を[表2.7.6.3.1: 28]に示す。

日本人集団の治療期12週時のベースラインからの食後2時間血糖値変化量（mg/dL）（最小二乗平均）は、プラセボ群、MK-3102 0.25 mg 群、1 mg 群、3 mg 群、10 mg 群及び25 mg 群で、それぞれ-5.1 、-8.3、-43.9、-48.1、-44.2及び-39.0 mg/dL であった。プラセボ群に対する有意な食後2時間血糖値の低下は、MK-3102 1 mg 以上のすべての用量で認められた（p≤0.003）。全集団の結果と概して一貫して、MK-3102の治療効果が認められた。

各投与群におけるベースライン食後2時間血糖値の平均値は、プラセボ群、MK-3102 0.25 mg 群、1 mg 群、3 mg 群、10 mg 群及び25 mg 群で、それぞれ229.1、237.3、215.5、223.0 、240.5及び207.4 mg/dL であった[資料5.3.5.1.1: P006-00]

Confidential

表 2.7.6.3.1: 28　　日本人集団の治療期 12 週時の食後 2 時間血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）

Treatment	N	Change from Baseline at Week 12 LS Mean (95% CI)
Placebo	21	-5.1 (-25.1, 14.9)
MK-3102 0.25 mg	21	-8.3 (-28.6, 12.1)
MK-3102 1 mg	22	-43.9 (-63.5, -24.3)
MK-3102 3 mg	21	-48.1 (-69.7, -26.6)
MK-3102 10 mg	21	-44.2 (-64.5, -23.8)
MK-3102 25 mg	21	-39.0 (-60.5, -17.5)

Step-down Trend Test Results	
Doses Included in Test	p-Value
Placebo to MK-3102 25 mg	<0.001
Placebo to MK-3102 10 mg	<0.001
Placebo to MK-3102 3 mg	<0.001
Placebo to MK-3102 1 mg	0.003
Placebo to MK-3102 0.25 mg	0.811

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)
MK-3102 25 mg versus Placebo	-33.9 (-60.2, -7.6)
MK-3102 10 mg versus Placebo	-39.0 (-64.6, -13.5)
MK-3102 3 mg versus Placebo	-43.0 (-69.7, -16.3)
MK-3102 1 mg versus Placebo	-38.8 (-64.1, -13.5)
MK-3102 0.25 mg versus Placebo	-3.1 (-29.1, 22.8)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 0.25 mg	-30.8 (-57.8, -3.8)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 0.25 mg	-35.9 (-62.1, -9.6)
MK-3102 3 mg versus MK-3102 0.25 mg	-39.9 (-67.2, -12.5)
MK-3102 1 mg versus MK-3102 0.25 mg	-35.6 (-61.6, -9.7)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 1 mg	4.9 (-21.5, 31.2)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 1 mg	-0.2 (-25.8, 25.3)
MK-3102 3 mg versus MK-3102 1 mg	-4.2 (-30.9, 22.5)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 3 mg	9.1 (-18.6, 36.8)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 3 mg	4.0 (-23.0, 31.0)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 10 mg	5.1 (-21.5, 31.7)

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), 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.

空腹時血糖値

日本人集団の治療期12週時の空腹時血糖値変化量を[表2.7.6.3.1: 29]に、空腹時血糖値変化量の経時推移を[図2.7.6.3.1: 7]に示す。

日本人集団の治療期12週時のベースラインからの空腹時血糖値変化量（mg/dL）（最小二乗平均）は、プラセボ群、MK-3102 0.25 mg 群、1 mg 群、3 mg 群、10 mg 群及び25 mg 群で、それぞれ-2.5、-6.4、-16.7、-22.0、-8.9及び-16.3 mg/dL であった。プラセボ群に対する有意な空腹時血糖値の低下は、MK-3102 1 mg 以上のすべての用量で認められた（p≤0.030）。

日本人集団の空腹時血糖値変化量の経時的推移より、MK-3102 1 mg 以上の用量で概してベースラインから低い値を示した。

日本人集団の各投与群におけるベースラインの空腹時血糖値の平均値は、プラセボ群、MK-3102

C Confidential

0.25 mg 群、1 mg 群、3 mg 群、10 mg 群及び25 mg 群でそれぞれ146.6、160.5、147.7、149.1、161.5及び143.5 mg/dL であった。

表 2.7.6.3.1: 29　　日本人集団の治療期 12 週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）

Treatment	N	Change from Baseline at Week 12 LS Mean (95% CI)
Placebo	21	-2.5 (-11.3, 6.2)
MK-3102 0.25 mg	21	-6.4 (-15.2, 2.3)
MK-3102 1 mg	22	-16.7 (-25.2, -8.2)
MK-3102 3 mg	21	-22.0 (-30.9, -13.1)
MK-3102 10 mg	21	-8.9 (-17.8, -0.0)
MK-3102 25 mg	21	-16.3 (-25.7, -7.0)

Step-down Trend Test Results	
Doses Included in Test	p-Value
Placebo to MK-3102 25 mg	0.020
Placebo to MK-3102 10 mg	0.030
Placebo to MK-3102 3 mg	<0.001
Placebo to MK-3102 1 mg	0.013
Placebo to MK-3102 0.25 mg	0.501

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)
MK-3102 25 mg versus Placebo	-13.8 (-25.4, -2.1)
MK-3102 10 mg versus Placebo	-6.4 (-17.7, 5.0)
MK-3102 3 mg versus Placebo	-19.4 (-30.9, -7.9)
MK-3102 1 mg versus Placebo	-14.2 (-25.3, -3.1)
MK-3102 0.25 mg versus Placebo	-3.9 (-15.2, 7.5)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 0.25 mg	-9.9 (-21.6, 1.9)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 0.25 mg	-2.5 (-14.0, 9.0)
MK-3102 3 mg versus MK-3102 0.25 mg	-15.6 (-27.2, -4.0)
MK-3102 1 mg versus MK-3102 0.25 mg	-10.3 (-21.5, 0.9)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 1 mg	0.4 (-11.1, 11.9)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 1 mg	7.8 (-3.4, 19.0)
MK-3102 3 mg versus MK-3102 1 mg	-5.3 (-16.6, 6.1)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 3 mg	5.7 (-6.2, 17.6)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 3 mg	13.1 (1.5, 24.7)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 10 mg	-7.4 (-19.1, 4.3)

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), 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.

C Confidential

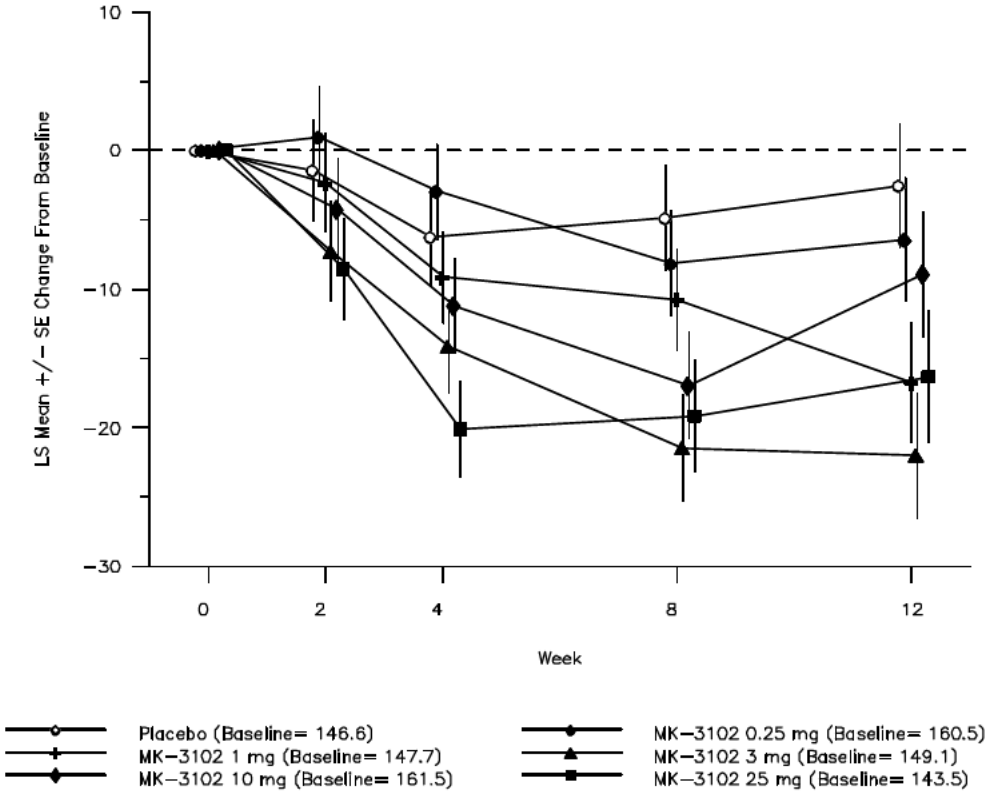


図 2.7.6.3.1: 7　　日本人集団の空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P006-00）

2.7.6.3.1.3.2.3　他の評価項目

HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率

日本人集団における治療期12週時に HbA1c 値が7.0%未満になった患者の割合（%）を[表2.7.6.3.1: 30]に示す。日本人集団で HbA1c 値が7.0%未満の患者の割合は、プラセボ群と比較して、0.25 mg 群以外の MK-3102群で高かった。MK-3102 25 mg 群のみプラセボ群との群間差の95%信頼区間は0を超え、有意水準5%で名目上有意であった。

同様の結果は日本人集団における治療期12週時の HbA1c 値が6.5%未満の患者の割合に対しても認められた[表2.7.6.3.1: 31]。

Confidential

表 2.7.6.3.1: 30　　日本人集団の治療期 12 週時の HbA1c 値の達成率（%）（7.0%未満となった患者の割合）（FAS with LOCF）（P006-00）

Treatment	N	n (%)
Placebo	21	5 (23.8)
MK-3102 0.25 mg	21	5 (23.8)
MK-3102 1 mg	22	11 (50.0)
MK-3102 3 mg	20	10 (50.0)
MK-3102 10 mg	21	7 (33.3)
MK-3102 25 mg	19	11 (57.9)
Pairwise Comparison	Differences of Responder Rates‡ (%) (95% CI)†	Ratios of Responder Rates§ (%) (95% CI)†
MK-3102 25 mg vs. Placebo	34.2 (2.9, 59.7)	2.5 (1.1, 6.0)
MK-3102 10 mg vs. Placebo	9.5 (-17.6, 36.5)	1.4 (0.5, 3.7)
MK-3102 3 mg vs. Placebo	25.9 (-4.4, 52.2)	2.1 (0.9, 5.2)
MK-3102 1 mg vs. Placebo	26.7 (-2.9, 52.1)	2.1 (0.9, 5.2)
MK-3102 0.25 mg vs. Placebo	-0.3 (-26.9, 26.4)	1.0 (0.3, 2.9)
MK-3102 25 mg vs. MK-3102 0.25 mg	33.9 (2.5, 59.5)	2.4 (1.1, 6.0)
MK-3102 10 mg vs. MK-3102 0.25 mg	8.7 (-18.3, 35.8)	1.4 (0.5, 3.7)
MK-3102 3 mg vs. MK-3102 0.25 mg	26.2 (-4.1, 52.4)	2.1 (0.9, 5.2)
MK-3102 1 mg vs. MK-3102 0.25 mg	26.1 (-3.3, 51.6)	2.1 (0.9, 5.2)
MK-3102 25 mg vs. MK-3102 1 mg	6.1 (-24.0, 35.5)	1.1 (0.6, 2.0)
MK-3102 10 mg vs. MK-3102 1 mg	-18.0 (-44.3, 11.4)	0.6 (0.3, 1.3)
MK-3102 3 mg vs. MK-3102 1 mg	0.3 (-29.3, 29.7)	1.0 (0.5, 1.9)
MK-3102 25 mg vs. MK-3102 3 mg	7.6 (-23.8, 37.6)	1.2 (0.6, 2.2)
MK-3102 10 mg vs. MK-3102 3 mg	-17.7 (-44.6, 13.1)	0.6 (0.3, 1.4)
MK-3102 25 mg vs. MK-3102 10 mg	23.6 (-7.5, 50.7)	1.7 (0.8, 3.6)

† Based on the method of Miettinen and Nurminen stratified by prior AHA therapy status.
‡ Differences of Responder Rates = differences in responder rates of corresponding two groups.
§ Ratios of Responder Rates = ratios of responder rates of corresponding two groups.

C Confidential

表 2.7.6.3.1: 31　　日本人集団の治療期 12 週時の HbA1c 値の達成率（%）（6.5%未満となった患者の割合）（FAS with LOCF）（P006-00）

Treatment	N	n (%)
Placebo	21	0 (0.0)
MK-3102 0.25 mg	21	0 (0.0)
MK-3102 1 mg	22	2 (9.1)
MK-3102 3 mg	20	4 (20.0)
MK-3102 10 mg	21	2 (9.5)
MK-3102 25 mg	19	5 (26.3)
Pairwise Comparison	Differences of Responder Rates‡ (%) (95% CI)†	Ratios of Responder Rates§ (%) (95% CI)†
MK-3102 25 mg vs. Placebo	25.9 (6.4, 49.0)	N/A
MK-3102 10 mg vs. Placebo	9.5 (-7.2, 29.5)	N/A
MK-3102 3 mg vs. Placebo	20.8 (3.1, 43.1)	N/A
MK-3102 1 mg vs. Placebo	9.3 (-7.2, 28.7)	N/A
MK-3102 0.25 mg vs. Placebo	0.0 (-16.2, 16.2)	N/A
MK-3102 25 mg vs. MK-3102 0.25 mg	25.4 (5.5, 48.7)	N/A
MK-3102 10 mg vs. MK-3102 0.25 mg	9.3 (-7.6, 29.3)	N/A
MK-3102 3 mg vs. MK-3102 0.25 mg	20.1 (2.3, 42.3)	N/A
MK-3102 1 mg vs. MK-3102 0.25 mg	9.0 (-7.6, 28.4)	N/A
MK-3102 25 mg vs. MK-3102 1 mg	15.9 (-8.3, 41.1)	N/A
MK-3102 10 mg vs. MK-3102 1 mg	0.0 (-21.2, 21.6)	N/A
MK-3102 3 mg vs. MK-3102 1 mg	11.2 (-11.5, 35.3)	N/A
MK-3102 25 mg vs. MK-3102 3 mg	3.8 (-23.7, 31.4)	N/A
MK-3102 10 mg vs. MK-3102 3 mg	-11.6 (-35.8, 11.8)	N/A
MK-3102 25 mg vs. MK-3102 10 mg	16.1 (-8.5, 41.4)	N/A

† Based on the method of Miettinen and Nurminen stratified by prior AHA therapy status.
‡ Differences of Responder Rates = differences in responder rates of corresponding two groups.
§ Ratios of Responder Rates = ratios of responder rates of corresponding two groups.

C Confidential

体重

日本人集団における治療期12週時の体重変化量を[表2.7.6.3.1: 32]に、体重変化量の経時推移を[図2.7.6.3.1: 8]に示す。MK-3102群では体重に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。

表 2.7.6.3.1: 32　日本人集団の治療期 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	21	-0.7 (-1.5, 0.1)
MK-3102 0.25 mg	21	-0.2 (-1.0, 0.5)
MK-3102 1 mg	22	-0.4 (-1.2, 0.3)
MK-3102 3 mg	21	0.1 (-0.7, 0.9)
MK-3102 10 mg	21	0.5 (-0.3, 1.3)
MK-3102 25 mg	21	0.4 (-0.4, 1.2)

Step-down Trend Test Results	
Doses Included in Test	p-Value
Placebo to MK-3102 25 mg	0.007
Placebo to MK-3102 10 mg	0.019
Placebo to MK-3102 3 mg	0.191
Placebo to MK-3102 1 mg	0.619
Placebo to MK-3102 0.25 mg	0.372

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)
MK-3102 25 mg versus Placebo	1.1 (0.1, 2.2)
MK-3102 10 mg versus Placebo	1.2 (0.2, 2.2)
MK-3102 3 mg versus Placebo	0.8 (-0.2, 1.8)
MK-3102 1 mg versus Placebo	0.2 (-0.7, 1.2)
MK-3102 0.25 mg versus Placebo	0.5 (-0.6, 1.5)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 0.25 mg	0.7 (-0.4, 1.7)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 0.25 mg	0.7 (-0.3, 1.8)
MK-3102 3 mg versus MK-3102 0.25 mg	0.3 (-0.7, 1.4)
MK-3102 1 mg versus MK-3102 0.25 mg	-0.2 (-1.2, 0.8)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 1 mg	0.9 (-0.1, 1.9)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 1 mg	0.9 (-0.0, 1.9)
MK-3102 3 mg versus MK-3102 1 mg	0.5 (-0.5, 1.5)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 3 mg	0.3 (-0.7, 1.4)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 3 mg	0.4 (-0.6, 1.4)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 10 mg	-0.1 (-1.1, 1.0)

N = number of patients in the FAS population.
LS Mean = Least Square Mean
Based on a model with terms for treatment, prior AHA therapy status (yes/no), 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.

C Confidential

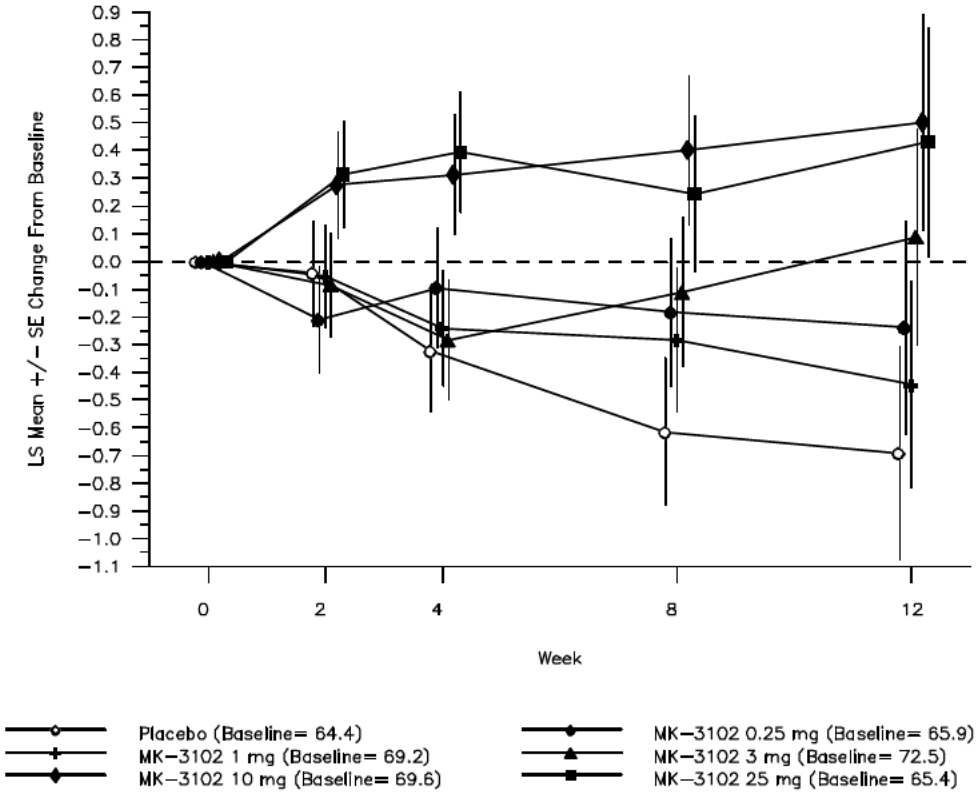


図 2.7.6.3.1: 8　日本人集団の体重変化量の経時推移（kg）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P006-00）

C Confidential

HOMA-β

日本人集団の治療期12週時の HOMA-β 変化量を[表2.7.6.3.1: 33]に示す。

治療期12週時の HOMA-β のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、プラセボ群と比較し、MK-3102 1 mg 群で有意に増加した。増加の程度は群間でばらつきが認められ、用量依存的な変化は認められなかった。

表 2.7.6.3.1: 33　　日本人集団の治療期 12 週時の HOMA-β 変化量（cLDA モデル）（FAS）（P006-00）

Treatment	N	Change from Baseline at Week 12 LS Mean (95% CI)
Placebo	21	3.2 (-10.9, 17.3)
MK-3102 0.25 mg	21	4.3 (-10.3, 19.0)
MK-3102 1 mg	21	21.6 (7.8, 35.5)
MK-3102 3 mg	21	15.7 (0.5, 31.0)
MK-3102 10 mg	21	11.2 (-3.1, 25.6)
MK-3102 25 mg	21	5.8 (-9.4, 21.0)

Step-down Trend Test Results	
Doses Included in Test	p-Value
Placebo to MK-3102 25 mg	0.624
Placebo to MK-3102 10 mg	0.197
Placebo to MK-3102 3 mg	0.077
Placebo to MK-3102 1 mg	0.048
Placebo to MK-3102 0.25 mg	0.904

Pairwise Comparison	Difference in LS Means (95% CI)
MK-3102 25 mg versus Placebo	2.6 (-16.3, 21.6)
MK-3102 10 mg versus Placebo	8.0 (-10.4, 26.5)
MK-3102 3 mg versus Placebo	12.5 (-6.7, 31.8)
MK-3102 1 mg versus Placebo	18.4 (0.2, 36.7)
MK-3102 0.25 mg versus Placebo	1.2 (-17.8, 20.2)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 0.25 mg	1.5 (-18.3, 21.2)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 0.25 mg	6.9 (-12.3, 26.1)
MK-3102 3 mg versus MK-3102 0.25 mg	11.4 (-8.6, 31.4)
MK-3102 1 mg versus MK-3102 0.25 mg	17.3 (-1.7, 36.3)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 1 mg	-15.8 (-34.8, 3.2)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 1 mg	-10.4 (-28.9, 8.1)
MK-3102 3 mg versus MK-3102 1 mg	-5.9 (-25.2, 13.4)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 3 mg	-9.9 (-29.9, 10.1)
MK-3102 10 mg versus MK-3102 3 mg	-4.5 (-24.0, 15.0)
MK-3102 25 mg versus MK-3102 10 mg	-5.4 (-24.6, 13.8)

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), 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.

レスキュー治療開始までの時間

日本人集団で治療期12週時までにレスキュー治療を開始した患者はなかった。

C Confidential

2.7.6.3.1.3.3　日本人集団の薬物動態

薬物動態学的及び薬力学的結果（血漿中薬物濃度及び DPP-4活性阻害率）

治療期12週時の MK-3102の血漿中薬物濃度の要約統計量を、試験全体、非日本人、日本人別に[表2.7.6.3.1: 34]に示す。また、治療期12週時の各投与量における DPP-4活性阻害率（%）及び各投与量と阻害率の相関を試験全体、非日本人、日本人集団別に[表2.7.6.3.1: 35]及び[図2.7.6.3.1: 9]に示す。

表 2.7.6.3.1: 34　治療期 12 週時（トラフ値）の MK-3102 の血漿中薬物濃度（nM）
－試験全体、非日本人、日本人集団の比較－（P006-00）

Population	Dose (mg)	Mean Plasma Concentration (nM) (Arithmetic mean)	95% CI
Overall	0.25	2.8	(2.0 , 3.5)
	1	5.1	(4.2 , 6.1)
	3	8.1	(6.8 , 9.4)
	10	14.6	(10.9 , 18.4)
	25	26.0	(16.6 , 35.5)
Non-Japanese	0.25	2.8	(1.9 , 3.8)
	1	5.1	(3.9 , 6.3)
	3	8.5	(6.9 , 10.0)
	10	15.4	(10.8 , 19.9)
	25	27.4	(15.8 , 39.0)
Japanese	0.25	2.5	(2.1 , 2.9)
	1	5.3	(4.6 , 6.1)
	3	6.4	(5.1 , 7.6)
	10	11.0	(9.3 , 12.7)
	25	20.0	(13.9 , 26.1)

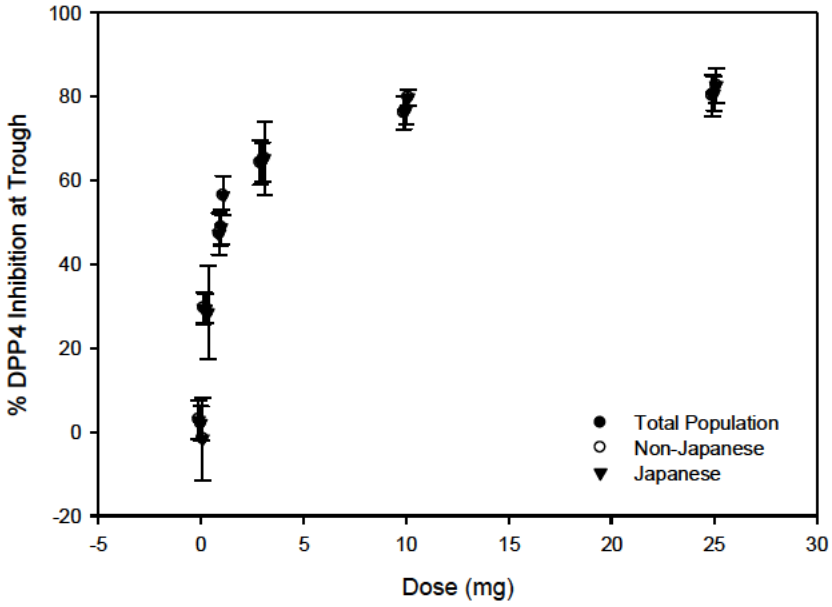
[資料5.3.5.4.6: P006_PKPDsuppl]より引用

Confidential

表 2.7.6.3.1: 35　　治療期 12 週時（トラフ）の DPP-4 活性阻害率（%）
－試験全体、非日本人、日本人集団の比較－（P006-00）

Population	Dose (mg)	DPP-4 inhibition (%) (Arithmetic mean)	95%CI
Overall	0	2.1	(-1.9 , 6.2)
	0.25	29.4	(25.9 , 32.9)
	1	48.8	(44.6 , 53.1)
	3	64.3	(59.6 , 69.0)
	10	76.7	(73.4 , 79.9)
	25	80.7	(76.6 , 84.7)
Non-Japanese	0	2.9	(-1.6 , 7.4)
	0.25	29.6	(25.9 , 33.3)
	1	47.3	(42.3 , 52.3)
	3	64.2	(58.9 , 69.5)
	10	76.0	(72.2 , 79.9)
	25	80.2	(75.3 , 85.2)
Japanese	0	-1.6	(-11.4 , 8.3)
	0.25	28.5	(17.3 , 39.7)
	1	56.4	(51.7 , 61.0)
	3	65.2	(56.6 , 73.9)
	10	79.8	(77.9 , 81.6)
	25	82.6	(78.5 , 86.8)

[資料5.3.5.4.6: P006_PKPDsuppl]より引用



[資料5.3.5.4.6: P006_PKPDsuppl]より引用

図 2.7.6.3.1: 9　　治療期 12 週時（トラフ）における用量-DPP-4 活性阻害率の関係
－全体、非日本人、日本人集団の比較－（P006-00）

Confidential

2.7.6.3.1.3.4　日本人集団の安全性の結果

2.7.6.3.1.3.4.1　有害事象

基礎試験の12週間に発現した日本人集団の有害事象の要約及び各項目の群間差及び95%信頼区間を[表2.7.6.3.1: 36]に示す。MK-3102 25 mg 群の副作用発現例数は4/21例（19.0%）であり、プラセボ群と比べて高かった（群間差の95%信頼区間は0を超えた）が、特定の事象によるものではないため、用量依存的な発現率の増加傾向を示すものではないと考えられた。その他の項目における発現率は、プラセボ群を含むすべての投与群間で同程度であった。また、日本人集団において特に高頻度で認められた有害事象はなかった。

表 2.7.6.3.1: 36　日本人集団の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除く）（安全性解析対象集団）（P006-00）

Treatment	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
Patients in population			
Placebo	21		
MK-3102 0.25 mg	21		
MK-3102 1 mg	22		
MK-3102 3 mg	21		
MK-3102 10 mg	21		
MK-3102 25 mg	21		
with one or more adverse events			
Placebo	4	(19.0)	
MK-3102 0.25 mg	6	(28.6)	9.5 (-17.0, 35.2)
MK-3102 1 mg	9	(40.9)	21.9 (-6.1, 46.9)
MK-3102 3 mg	8	(38.1)	19.0 (-8.8, 44.6)
MK-3102 10 mg	7	(33.3)	14.3 (-13.0, 40.0)
MK-3102 25 mg	6	(28.6)	9.5 (-17.0, 35.2)
with no adverse events			
Placebo	17	(81.0)	
MK-3102 0.25 mg	15	(71.4)	-9.5 (-35.2, 17.0)
MK-3102 1 mg	13	(59.1)	-21.9 (-46.9, 6.1)
MK-3102 3 mg	13	(61.9)	-19.0 (-44.6, 8.8)
MK-3102 10 mg	14	(66.7)	-14.3 (-40.0, 13.0)
MK-3102 25 mg	15	(71.4)	-9.5 (-35.2, 17.0)
with drug-related[‡] adverse events			
Placebo	0	(0.0)	
MK-3102 0.25 mg	1	(4.8)	4.8 (-11.4, 23.0)
MK-3102 1 mg	2	(9.1)	9.1 (-7.4, 28.1)
MK-3102 3 mg	2	(9.5)	9.5 (-7.0, 29.2)
MK-3102 10 mg	1	(4.8)	4.8 (-11.4, 23.0)
MK-3102 25 mg	4	(19.0)	19.0 (1.8, 40.3)
with serious adverse events			
Placebo	0	(0.0)	
MK-3102 0.25 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 1 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 3 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 10 mg	1	(4.8)	4.8
MK-3102 25 mg	0	(0.0)	0.0

C Confidential

表 2.7.6.3.1: 36　　日本人集団の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除く）（安全性解析対象集団）（P006-00）（続き）

Treatment	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
with serious drug-related adverse events			
Placebo	0	(0.0)	
MK-3102 0.25 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 1 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 3 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 10 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 25 mg	0	(0.0)	0.0
who died			
Placebo	0	(0.0)	
MK-3102 0.25 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 1 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 3 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 10 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 25 mg	0	(0.0)	0.0
discontinued[§] due to an adverse event			
Placebo	0	(0.0)	
MK-3102 0.25 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 1 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 3 mg	1	(4.8)	4.8
MK-3102 10 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 25 mg	1	(4.8)	4.8
discontinued due to a drug-related adverse event			
Placebo	0	(0.0)	
MK-3102 0.25 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 1 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 3 mg	1	(4.8)	4.8
MK-3102 10 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 25 mg	0	(0.0)	0.0
discontinued due to a serious adverse event			
Placebo	0	(0.0)	
MK-3102 0.25 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 1 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 3 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 10 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 25 mg	0	(0.0)	0.0
discontinued due to a serious drug-related adverse event			
Placebo	0	(0.0)	
MK-3102 0.25 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 1 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 3 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 10 mg	0	(0.0)	0.0
MK-3102 25 mg	0	(0.0)	0.0

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

C Confidential

日本人集団のいずれかの投与群で発現したすべての有害事象及び副作用の器官別大分類別の集計結果を[表2.7.6.3.1: 37]及び[表2.7.6.3.1: 38]に示す。MK-3102群ではいずれの器官別大分類においても有害事象の発現率は低く、プラセボ群と概して同程度であった。

副作用の発現率は、プラセボ群及びすべての MK-3102群で同程度であった。

C Confidential

表 2.7.6.3.1: 37　　日本人集団の有害事象発現例数（%）（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	21		21		22		21		21		21	
with one or more specific adverse events	4	(19.0)	6	(28.6)	9	(40.9)	8	(38.1)	7	(33.3)	6	(28.6)
with no specific adverse events	17	(81.0)	15	(71.4)	13	(59.1)	13	(61.9)	14	(66.7)	15	(71.4)
眼障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼瞼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(9.1)	2	(9.5)	0	(0.0)	3	(14.3)
上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(4.8)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(4.8)
胃ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
歯肉炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)
肝機能異常	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	2	(9.5)	2	(9.5)	5	(22.7)	2	(9.5)	3	(14.3)	3	(14.3)
アデノウイルス結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)
感染性小腸結腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
鼻咽頭炎	2	(9.5)	2	(9.5)	3	(13.6)	2	(9.5)	2	(9.5)	1	(4.8)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
膣感染	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支拡張症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.6.3.1: 37　　日本人集団の有害事象発現例数（%）（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	(%)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	2	(9.5)	1	(4.8)	2	(9.1)	3	(14.3)	0	(0.0)	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)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中非抱合ビリルビン増加	1	(4.8)	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	2	(9.5)	1	(4.8)	1	(4.5)	3	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中尿酸増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
糸球体濾過率減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)	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)	2	(9.5)	1	(4.5)	1	(4.8)	2	(9.5)	1	(4.8)
関節痛	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
背部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)
側腹部痛	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
腱鞘炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
弾発指	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)
神経系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(4.8)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(4.8)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)
頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.6.3.1: 37　　日本人集団の有害事象発現例数（%）（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	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)	1	(4.8)	2	(9.5)	0	(0.0)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)
上気道の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	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	(4.8)	0	(0.0)	3	(14.3)
薬疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(4.8)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)

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5.3.5.4.1: P006_00_J_list] 表 3-21より引用

Confidential

表 2.7.6.3.1: 38　　日本人集団の副作用発現例数（%）（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	21		21		22		21		21		21	
with one or more drug related adverse events	0	(0.0)	1	(4.8)	2	(9.1)	2	(9.5)	1	(4.8)	4	(19.0)
with no drug related adverse events	21	(100.0)	20	(95.2)	20	(90.9)	19	(90.5)	20	(95.2)	17	(81.0)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(14.3)
上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
胃ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(4.5)	1	(4.8)	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	(4.8)	1	(4.5)	1	(4.8)	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)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
神経系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	2	(9.5)
湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(4.8)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)

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5.3.5.4.1: P006_00_J_list] 表 3-27より引用

Confidential

2.7.6.3.1.3.4.2　重篤な有害事象

死亡

基礎試験の12週間に日本人集団で死亡例はなかった。

非致死性の重篤な有害事象

基礎試験の12週間に日本人集団で発現した非致死性の重篤な有害事象（レスキュー治療開始後のデータを含む）の症例の一覧を投与群別に[表2.7.6.3.1: 39]に示す。非致死性の重篤な有害事象は、弾発指が MK-3102 10 mg 群で1例1件であった。本有害事象は、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た。

Confidential

表 2.7.6.3.1: 39　　日本人集団の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 10 mg									
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

†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5.3.5.4.1: P006_00_J_list] 表 3-31より引用

Confidential

2.7.6.3.1.3.4.3　投与中止に至った有害事象

日本人集団で基礎試験の12週間に発現した有害事象（レスキュー治療開始後のデータを含む）により治験薬の投与を中止した症例の一覧を投与群別に[表2.7.6.3.1: 40]に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、MK-3102 3 mg 群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加が1例1件、薬疹が25 mg 群で1例1件であった。このうち、血中クレアチンホスホキナーゼ増加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。いずれの事象も軽度と判定され、治験薬投与中止後に回復した。

C Confidential

表 2.7.6.3.1: 40　　日本人集団で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
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=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5.3.5.4.1: P006_00_J_list] 表 3-33より引用

Confidential

2.7.6.3.1.3.4.4　特に関心のある有害事象

低血糖症

日本人集団で低血糖症（症候性又は無症候性）の発現例はなかった。

2.7.6.3.1.3.4.5　バイタルサイン、臨床検査値、心電図

日本人集団の肝機能値、クレアチニン／eGFR、クレアチンホスホキナーゼ等の臨床検査の安全性評価項目に、肝臓、腎臓又は筋の安全性上の懸念を示す変動は認められなかった。治療期12週時における心電図のベースラインからの変動に対する評価では、プラセボ群と比してすべてのMK-3102群においてQTc間隔等の心電図間隔に臨床的に意味のある変動は認められなかった。心拍数及び血圧に臨床的に意味のある変動は認められなかった。血清脂質関連項目（総コレステロール、LDL-C、HDL-C、及びTG）には、概して変動が認められなかった。

多くの臨床検査項目における経時的な平均変化量及び事前に規定した範囲を超える変動基準（PDLC）を超える値の発現頻度は、プラセボ群及びすべての MK-3102群で概して同程度であった。

2.7.6.3.1.3.5　日本人集団の結論

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にプラセボ又はMK-3102 0.25 mg、1 mg、3 mg、10 mg、25 mgを週1回12週間投与したP006-00試験の日本人集団で、全集団との一貫性を示す以下の結論が得られた。

(1) 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P006-00試験の日本人集団において、MK-3102の週1回12週間投与は、プラセボと比較して用量依存的にHbA1c値、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値を低下させる傾向が示され、全集団の有効性の結果と概して一貫していた。また、体重に対する影響も全集団の結果と概して類似していた。

(2) 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P006-00試験の日本人集団において、MK-3102の週1回12週間投与は、すべての用量で概して良好な忍容性を示し、低血糖症の発現はなかった。また、日本人集団の安全性は、全集団の安全性プロファイルと概して類似していた。

(3) 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P006-00試験の日本人集団において、定常状態におけるMK-3102の薬物濃度、DPP-4活性阻害率及び用量とDPP-4活性阻害率の関係は、全集団の結果と類似していた。

C Confidential

2.7.6.3.1.3.6　P006-00試験及び P006-13試験で認められたレスキュー治療に関連した一部データの不足とその安全性及び有効性に対する影響の事後の感度分析

P006-00 試験（基礎試験：12 週）及び P006-13 試験（延長試験：66 週）のレスキュー治療に関連した一部データの不足が、2 試験の結果の解釈に及ぼす潜在的な影響を評価するため、事後に感度分析を実施した。以下にその概要を示し、詳細は[資料 5.3.5.4.3: P006_sensitivity]に記述した。

MK-3102 の開発プログラムでは、レスキュー治療の有無を特定するため、以下の 2 つの条件を定めていた。

(1) 症例報告書（eCRF）上でレスキュー薬の処方のチェックボックスがチェックされていること
(2) 症例報告書（eCRF）上で併用薬のフィールドに、レスキュー薬の名称及びその投与量が入力されていること

上記 2 つの条件を満たす場合、レスキュー治療有りとして取り扱った。しかしながら、条件(1)を満たし、条件(2)を満たさなかった症例（レスキュー薬投与量の未入力のため）が、P006-00 試験で 4 例（プラセボ群 3 例、MK-3102 1 mg 群 1 例）、P006-13 試験で 30 例（プラセボ／メトホルミン群 4 例、MK-3102 0.25 mg/25 mg 群 1 例、1 mg/25 mg 群 11 例、3 mg/25 mg 群 7 例、10 mg/25 mg 群 3 例、25 mg/25 mg 群 4 例）認められた。

血糖関連の有効性評価項目の主要な解析は、レスキュー治療開始後のデータを除いて実施され、条件(2)を満たさなかった上記の被験者は、レスキュー治療開始後のデータも主要な解析に含められた。しかしながら、実際には条件(1)のみを満たした場合でもレスキュー治療を行っていた可能性があり、データの不足が無かった場合には、当該被験者の一部データは、主要な解析から除かれていた可能性があったと考えられた。以上を踏まえ、これらレスキュー治療に関連した一部データの不足が治験総括報告書の結論に与える影響を評価するため、当該被験者でレスキュー治療が行われたと仮定した場合の感度分析を事後に実施した。

HbA1c 値、食後 2 時間血糖値、及び空腹時血糖値に対する感度分析の結果、P006 試験（基礎試験）の有効性の結論に影響がないことが確認された。P006-13 試験（延長試験）では、レスキュー治療が行われたと仮定した場合の治療期 78 週時の HbA1c 値変化量は、治験総括報告書に提示した結果より概して小さくなった。感度分析により認められた HbA1c 値及び空腹時血糖値の結果の差異は、治療期 78 週時では若干認められたものの、治療期 56 週まではその差は極めて小さく、有効性の結論として少なくとも 1 年まで意味のある治療効果が認められることが確認された。一方、本延長試験の主要目的は安全性の評価であり、安全性の感度分析の結果より、安全性の結論に変わりないことが確認された。

なお、P006-00試験（基礎試験）では上記に該当する日本人被験者はいなかったが、P006-13試験（延長試験）では10例が該当した。P006-13試験の HbA1c 値の日本人サブグループ解析の感度分析の結果を[資料5.3.5.4.2: P006_13_J_list]に示す。

C Confidential

2.7.6.3.2　国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験の延長試験（P006-13）：評価

P006-13試験の概要を以下に示す。P006-13試験の治験総括報告書は[資料5.3.5.1.2: P006-13]に添付する。

本試験は国際共同治験であるため、試験方法を[2.7.6.3.2.1 項]に述べた後に、試験全体集団（以下、全集団）の試験結果の概要を[2.7.6.3.2.2 項]に示し、日本人集団の試験結果の概要及び結果の一貫性の考察を[2.7.6.3.2.3 項]に示す。日本人集団の解析結果の詳細は[資料5.3.5.4.2: P006_13_J_list] に示す。

2.7.6.3.2.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象とした MK-3102の安全性及び有効性を検討するための後期第Ⅱ相無作為化プラセボ対照用量設定試験に続く66週間の延長試験（P006-13）

治験責任医師／実施医療機関

計112施設（米国27施設、日本25施設、その他の地域60施設）

公表文献

該当なし

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

後期第Ⅱ相

投与期間

延長試験：66週間

目的

食事／運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者に対し、投与78週後における以下の項目を検討する。

【主要目的】

MK-3102投与後における安全性及び忍容性を検討する。

【副次目的】

1)　MK-3102投与後におけるベースラインからの HbA1c 値変化量を検討する。

C Confidential

2)　MK-3102投与後におけるベースラインからの食後2時間血糖値変化量を検討する。
3)　MK-3102投与後におけるベースラインからの空腹時血糖値変化量を検討する。

【探索的目的】
MK-3102投与後におけるベースラインからの体重変化量を検討する。

仮説
本試験は延長試験であり、仮説の検証は実施しなかった。

試験デザイン
P006-13試験（以下、延長試験）は、食事／運動療法で血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に MK-3102 週1回を長期投与した際の安全性及び忍容性を評価することを目的とした国際共同後期第Ⅱ相用量設定試験（P006-00）（以下、基礎試験）の12週間に続く66週間の延長試験であった。基礎試験でプラセボを投与した患者にはメトホルミン（又はピオグリタゾン）を投与した（以下、プラセボ／メトホルミン群）。基礎試験で MK-3102 0.25～25 mg を投与した患者には MK-3102 25 mg 週1回を二重盲検下で投与した（以下、MK-3102併合群）。なお、本試験では基礎試験でプラセボを投与した被験者にはピオグリタゾンを投与する計画であったが、ピオグリタゾンの安全性に関する懸念が生じたため、治験実施計画書を改訂し、ピオグリタゾンをメトホルミンに変更した。そのため、治験実施計画書の改訂前に延長試験に移行し、ピオグリタゾンの投与を受けた被験者は、治験実施計画書の改訂後にメトホルミンに切り替えた。
来院9（治療期12週時）の後、治験実施計画書で規定した血糖値の治療目標（レスキュー基準）に達しない患者に対しては、グリメピリドによるレスキュー治療を行った。重篤な有害事象の発現の有無を確認するため、治験薬の最終服用（治験完遂又は治験中止）後28日目の電話確認を行った。

用法・用量／ロット番号
M K-3102 25 mg カプセル又は対応するプラセボカプセルを週1回経口投与した。
ピオグリタゾン30 mg（15 mg 錠又はカプセル×2）又は対応するプラセボを1日1回経口投与した。
メトホルミン（開始用量：500 mg 1日1回、その後1000 mg 1日2回まで増量）又は対応するプラセボを盲検下で経口投与した。
注：治験実施計画書改訂により、ピオグリタゾンが除外されたため、実施医療機関がメトホルミン（盲検下）を提供可能となった時点で患者はピオグリタゾン30 mg 投与を中止し、メトホルミン（盲検下）に切り替えた。
治験薬の内容を[表2.7.6.3.2: 1]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 1　　治験薬の内容（P006-13）

治験薬	力価	製剤番号	剤型	管理番号
MK-3102	25 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
MK-3102	25 mg プラセボ	[redacted]	カプセル	
ピオグリタゾン（米国）	15 mg	[redacted]	錠剤	
ピオグリタゾン（英国）	15 mg		錠剤	
ピオグリタゾン[redacted]（英国）	15 mg		カプセル	
ピオグリタゾン	15 mg プラセボ		錠剤	
ピオグリタゾン[redacted]	15 mg プラセボ		カプセル	
メトホルミン	500 mg		錠剤	
メトホルミン	500 mg プラセボ		錠剤	
グリメピリド（レスキュー）	1 mg		錠剤	
グリメピリド（レスキュー）	2 mg		錠剤	

[redacted]

診断／選択基準

基礎試験を完了し、基礎試験の二重盲検治験薬の服薬率が75%以上で、延長試験のすべての組入れ基準に適格であり、同意した患者を本治験に組み入れた。メトホルミン（又はピオグリタゾン）の禁忌に該当する患者、又は過去にメトホルミン（又はピオグリタゾン）に対する忍容性がなかった経験がある患者は、延長試験への参加は不適格とした。

評価項目

【有効性】

有効性評価項目には治療期78週時におけるベースライン（基礎試験開始時）からの HbA1c 値（NGSP 値）、食後2時間血糖値、空腹時血糖値、体重及び HOMA-β の変化量、HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率並びにレスキュー治療開始までの時間が含まれた。

また、有効性に関連して MK-3102の血漿中濃度及び DPP-4活性を評価した。

【安全性】

安全性評価項目には、有害事象及び身体所見（バイタルサインを含む）が含まれた。臨床検査では、血液生化学検査［アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノト

C Confidential

ランスフェラーゼ（AST）、総ビリルビン、クレアチニンホスホキナーゼ（CPK）、アルカリフォスファターゼを含む］、脂質関連項目、血液一般検査［全血球計算（CBC）、白血球分画、及び絶対好中球数を含む］、尿検査、尿中妊娠検査（妊娠の可能性がある女性のみ実施）、及び心電図（中央判読）が含まれた。なお、血管イベント（心血管、脳血管、末梢血管）及び心不全イベント、血行再建術、いかなる死亡（原因を問わない）は、治験依頼者から独立した外部専門家委員会による中央判定を実施した。

統計計画及び解析

【有効性】

主な有効性評価項目は治療期78週時の HbA1c 値、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値のベースライン（基礎試験開始時）からの変化量とした。統計手法は経時データ解析（Longitudinal Data Analysis: LDA）の方法（以下、LDA モデル）を用いた。本モデルでは、投与群、糖尿病前治療薬の有無（あり／なし）、地域（日本／日本以外）、時点、時点と投与群、及び時点と糖尿病前治療薬の有無の交互作用を含めた。解析対象集団は Extension FAS とし、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患者とした。

その他の有効性評価項目は治療期78週時の HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率、体重及び HOMA-β の変化量、並びにレスキュー治療開始までの時間であった。体重及び HOMA-β の変化量は、上述の LDA モデル、解析対象集団は Extension FAS とした。

【薬物動態】

治療期14週時の MK-3102投与約2時間後の血漿中 MK-3102薬物濃度の要約統計量を算出した。延長試験治験薬を1回以上投与され、薬物濃度が測定された患者を解析対象とした。

【安全性】

安全性データの解析は、段階的な方法（tiered approach）を用いた。事前に規定した特に関心のある有害事象を「Tier 1」の事象とした。本試験の「Tier 1」の事象は症候性低血糖症であった。その他の有害事象（「Tier 1」以外の事象）及び事前に規定した範囲を超える変動（以下、PDLC）を要約集計し、いずれかの投与群で4例以上に発現した事象については、「Tier 2」の事象とした。「Tier 1」及び「Tier 2」の事象は、発現率の群間差の点推定値を算出し、95%信頼区間を Miettinen and Nurminen（以下、M&N）による方法により算出した。いずれの投与群でも4例未満の事象については「Tier 3」の事象とし、要約集計のみ行った。

臨床検査値、脂質関連項目、12誘導心電図及びバイタルサインのベースラインからの変化量も「Tier 3」の評価項目に含めた。

安全性解析対象集団は延長試験の安全性解析対象集団（Extension APaT）とし、無作為化され、延長試験治験薬を1回以上投与されたすべての患者とした。患者は実際に投与された治験薬の投与群に含めた。

臨床検査値及びバイタルサインの各評価項目の解析には、延長試験治験薬投与後の測定値を1

C Confidential

つ以上有する患者を含めた。ベースラインからの変化量の評価にはベースライン値も必要とした。安全性データの解析では、レスキュー後のデータを除いた解析を主たるアプローチとして事前定義した。死亡、非致死性の重篤な有害事象、並びに中止に至った有害事象は、レスキュー後のデータも示した。日本人集団でも全集団と同様に安全性を評価した。症例報告書に記載されたすべての有害事象名についてICH国際医薬用語集（MedDRA）ver.15.1を用いて読み換え、有害事象はPreferred Term（PT）に基づいて集計した。

2.7.6.3.2.2　全集団の結果

2.7.6.3.2.2.1　全集団の患者背景及び内訳

本試験の患者背景として人口統計学的特性及び他の基準値の特性を[表2.7.6.3.2: 2]に、有効性評価項目のベースライン及び糖尿病歴を[表2.7.6.3.2: 3]に示す。また、患者の内訳を[表2.7.6.3.2: 4]に示す。患者背景はプラセボ／メトホルミン群と MK-3102併合群で大きな偏りはなく、患者の内訳の「試験を完了した患者の割合」等も両群で同程度であった。

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 2　患者背景－人口統計学的特性及び他の基準値の特性－
（本試験に組み入れられた全患者）（P006-13）

	Placebo/Metformin		Pooled MK-3102		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	80		405		485	
Gender						
Male	49	(61.3)	230	(56.8)	279	(57.5)
Female	31	(38.8)	175	(43.2)	206	(42.5)
Age (Years)						
<65	67	(83.8)	345	(85.2)	412	(84.9)
>=65	13	(16.3)	60	(14.8)	73	(15.1)
Mean	56.0		55.1		55.3	
SD	8.1		8.9		8.8	
Median	57.5		56.0		56.0	
Range	32 to 69		24 to 70		24 to 70	
Race						
American Indian Or Alaska Native	2	(2.5)	17	(4.2)	19	(3.9)
Asian	28	(35.0)	124	(30.6)	152	(31.3)
Black Or African American	2	(2.5)	17	(4.2)	19	(3.9)
Multi-Racial	7	(8.8)	25	(6.2)	32	(6.6)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	1	(1.3)	4	(1.0)	5	(1.0)
White	40	(50.0)	218	(53.8)	258	(53.2)
Ethnicity						
Hispanic Or Latino	23	(28.8)	99	(24.4)	122	(25.2)
Not Hispanic Or Latino	57	(71.3)	306	(75.6)	363	(74.8)
Body Weight (kg)						
Patients with data	80		405		485	
Mean	80.9		82.3		82.1	
SD	20.4		17.5		18.0	
Median	81.0		80.9		80.9	
Range	40.5 to 153.3		40.0 to 139.0		40.0 to 153.3	
Body Mass Index (kg/m^2)						
Patients with data	80		404		484	
Mean	29.1		29.8		29.7	
SD	5.5		5.2		5.3	
Median	29.1		29.4		29.4	
Range	18.0 to 42.9		18.2 to 42.1		18.0 to 42.9	
Region						
North America (USA, Canada)	12	(15.0)	78	(19.3)	90	(18.6)
Latin America (including Mexico)	14	(17.5)	59	(14.6)	73	(15.1)
Europe (including Russia)	19	(23.8)	111	(27.4)	130	(26.8)
Asia (excluding Japan)	7	(8.8)	24	(5.9)	31	(6.4)
Other (Australia, New Zealand, South Africa)	9	(11.3)	41	(10.1)	50	(10.3)
Japan	19	(23.8)	92	(22.7)	111	(22.9)

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 3　患者背景－有効性評価項目のベースライン及び糖尿病歴－
（本試験に組み入れられた全患者）（P006-13）

	Placebo/Metformin		Pooled MK-3102		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	80		405		485	
HbA1c (%) Summary						
Patients with data	80		404		484	
Mean	8.2		8.0		8.0	
SD	0.9		0.9		0.9	
Median	8.0		7.9		7.9	
Range	6.6 to 10.1		6.0 to 11.3		6.0 to 11.3	
Classification of A1C (%) by Levels						
<8%	40	(50.0)	212	(52.3)	252	(52.0)
>=8% and <9%	26	(32.5)	132	(32.6)	158	(32.6)
>=9%	14	(17.5)	60	(14.8)	74	(15.3)
Unknown	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
2-hour PMG (mg/dL)						
Patients with data	79		402		481	
Mean	244.5		232.8		234.7	
SD	70.1		69.5		69.7	
Median	242.0		229.5		232.0	
Range	100.0 to 391.0		99.0 to 474.0		99.0 to 474.0	
FPG (mg/dL)						
Patients with data	80		405		485	
Mean	172.9		169.4		170.0	
SD	43.5		41.7		42.0	
Median	163.5		161.0		162.0	
Range	97.0 to 295.0		96.0 to 357.0		96.0 to 357.0	
Duration of Type 2 Diabetes Mellitus (years)						
Patients with data	80		405		485	
Mean	5.5		5.0		5.1	
SD	4.4		4.3		4.3	
Median	4.0		4.0		4.0	
Range	1.0 to 19.0		1.0 to 32.0		1.0 to 32.0	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status						
Yes	39	(48.8)	201	(49.6)	240	(49.5)
No	41	(51.3)	204	(50.4)	245	(50.5)

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 4　　患者の内訳（本試験に組み入れられた全患者）（P006-13）

	Placebo/Metformin		Pooled MK-3102		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	80		405		485	
Study Disposition						
Completed	60	(75.0)	314	(77.5)	374	(77.1)
Discontinued	20	(25.0)	91	(22.5)	111	(22.9)
Adverse Event	5	(6.3)	19	(4.7)	24	(4.9)
Alt/Ast	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.4)
Contraindication To Study Medication	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Creatinine/Egfr	1	(1.3)	11	(2.7)	12	(2.5)
Death	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Excluded Medication	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.4)
Lack Of Efficacy	0	(0.0)	3	(0.7)	3	(0.6)
Lost To Follow-Up	1	(1.3)	9	(2.2)	10	(2.1)
Non-Compliance With Study Drug	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.2)
Physician Decision	1	(1.3)	4	(1.0)	5	(1.0)
Protocol Violation	1	(1.3)	2	(0.5)	3	(0.6)
Site Discontinued Study Participation	2	(2.5)	7	(1.7)	9	(1.9)
Withdrawal By Patient	8	(10.0)	30	(7.4)	38	(7.8)

Each patient is counted once for Study Disposition based on the latest corresponding disposition record.

2.7.6.3.2.2.2　全集団の有効性の結果

2.7.6.3.2.2.2.1　副次評価項目

HbA1c 値

治療期78週時までの HbA1c 値変化量を[表2.7.6.3.2: 5]及び[表2.7.6.3.2: 6]に、HbA1c 値変化量の経時推移を[図2.7.6.3.2: 1]に示す。

治療期78週時のベースライン（基礎試験開始時）からの HbA1c 値変化量（%）（最小二乗平均）は、プラセボ／メトホルミン群、MK-3102 0.25 mg／25 mg 群、MK-3102 1 mg／25 mg 群、MK-3102 3 mg／25 mg 群、MK-3102 10 mg／25 mg 群及び MK-3102 25 mg／25 mg 群で、それぞれ-0.88%、-0.57%、-0.55%、-0.30%、-0.60%及び-0.46%であった。HbA1c 値の平均値はすべての投与群で78週間にわたりベースラインより低い値で推移した。

各投与群のベースライン HbA1c 値の平均値は、プラセボ／メトホルミン群、MK-3102 0.25 mg／25 mg 群、MK-3102 1 mg／25 mg 群、MK-3102 3 mg／25 mg 群、MK-3102 10 mg／25 mg 群及び MK-3102 25 mg／25 mg 群で、それぞれ8.17%、8.14%、8.01%、7.86%、8.05%及び8.02%であった。

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 5　治療期78週時のHbA1c値変化量(%)(LDAモデル)(Extension FAS)(P006-13)

Treatment	N	Change from Baseline at Week 78 LS Mean (95% CI)
Placebo/Metformin	80	-0.88 (-1.19, -0.57)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	83	-0.57 (-0.89, -0.25)
MK-3102 1 mg/25 mg	91	-0.55 (-0.85, -0.26)
MK-3102 3 mg/25 mg	79	-0.30 (-0.62, 0.02)
MK-3102 10 mg/25 mg	82	-0.60 (-0.93, -0.28)
MK-3102 25 mg/25 mg	70	-0.46 (-0.80, -0.11)

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

表 2.7.6.3.2: 6　治療期 78 週時までの HbA1c 値変化量（%）
（LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (SE) †
Week 4		
Placebo/Metformin	80	0.02 (0.05)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	82	-0.13 (0.05)
MK-3102 1 mg/25 mg	87	-0.16 (0.05)
MK-3102 3 mg/25 mg	78	-0.21 (0.05)
MK-3102 10 mg/25 mg	80	-0.30 (0.05)
MK-3102 25 mg/25 mg	67	-0.33 (0.06)
Week 8		
Placebo/Metformin	75	0.02 (0.08)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	82	-0.16 (0.08)
MK-3102 1 mg/25 mg	88	-0.21 (0.07)
MK-3102 3 mg/25 mg	76	-0.31 (0.08)
MK-3102 10 mg/25 mg	79	-0.50 (0.08)
MK-3102 25 mg/25 mg	68	-0.54 (0.08)
Week 12		
Placebo/Metformin	75	0.11 (0.09)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	80	-0.16 (0.09)
MK-3102 1 mg/25 mg	85	-0.29 (0.09)
MK-3102 3 mg/25 mg	76	-0.36 (0.09)
MK-3102 10 mg/25 mg	77	-0.53 (0.09)
MK-3102 25 mg/25 mg	67	-0.66 (0.10)
Week 18		
Placebo/Metformin	72	-0.23 (0.10)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	77	-0.50 (0.10)
MK-3102 1 mg/25 mg	83	-0.54 (0.09)
MK-3102 3 mg/25 mg	74	-0.41 (0.10)
MK-3102 10 mg/25 mg	76	-0.57 (0.10)
MK-3102 25 mg/25 mg	67	-0.74 (0.11)
Week 26		
Placebo/Metformin	64	-0.81 (0.11)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	74	-0.62 (0.11)
MK-3102 1 mg/25 mg	84	-0.64 (0.10)
MK-3102 3 mg/25 mg	72	-0.54 (0.11)
MK-3102 10 mg/25 mg	74	-0.60 (0.11)
MK-3102 25 mg/25 mg	61	-0.74 (0.12)

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 6 治療期 78 週時までの HbA1c 値変化量（%）
（LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）（続き）

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (SE) †
Week 36		
Placebo/Metformin	64	-0.91 (0.11)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	72	-0.49 (0.10)
MK-3102 1 mg/25 mg	78	-0.55 (0.10)
MK-3102 3 mg/25 mg	69	-0.43 (0.11)
MK-3102 10 mg/25 mg	69	-0.52 (0.11)
MK-3102 25 mg/25 mg	57	-0.75 (0.12)
Week 46		
Placebo/Metformin	59	-0.94 (0.11)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	61	-0.60 (0.10)
MK-3102 1 mg/25 mg	73	-0.56 (0.10)
MK-3102 3 mg/25 mg	61	-0.42 (0.10)
MK-3102 10 mg/25 mg	59	-0.51 (0.10)
MK-3102 25 mg/25 mg	51	-0.81 (0.11)
Week 56		
Placebo/Metformin	56	-1.01 (0.12)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	57	-0.54 (0.11)
MK-3102 1 mg/25 mg	63	-0.51 (0.11)
MK-3102 3 mg/25 mg	54	-0.39 (0.12)
MK-3102 10 mg/25 mg	55	-0.62 (0.12)
MK-3102 25 mg/25 mg	47	-0.69 (0.12)
Week 66		
Placebo/Metformin	50	-1.10 (0.13)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	47	-0.64 (0.13)
MK-3102 1 mg/25 mg	54	-0.61 (0.13)
MK-3102 3 mg/25 mg	50	-0.30 (0.13)
MK-3102 10 mg/25 mg	43	-0.80 (0.14)
MK-3102 25 mg/25 mg	41	-0.67 (0.14)
Week 78		
Placebo/Metformin	46	-0.88 (0.16)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	39	-0.57 (0.16)
MK-3102 1 mg/25 mg	45	-0.55 (0.15)
MK-3102 3 mg/25 mg	38	-0.30 (0.16)
MK-3102 10 mg/25 mg	38	-0.60 (0.17)
MK-3102 25 mg/25 mg	33	-0.46 (0.17)

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

C Confidential

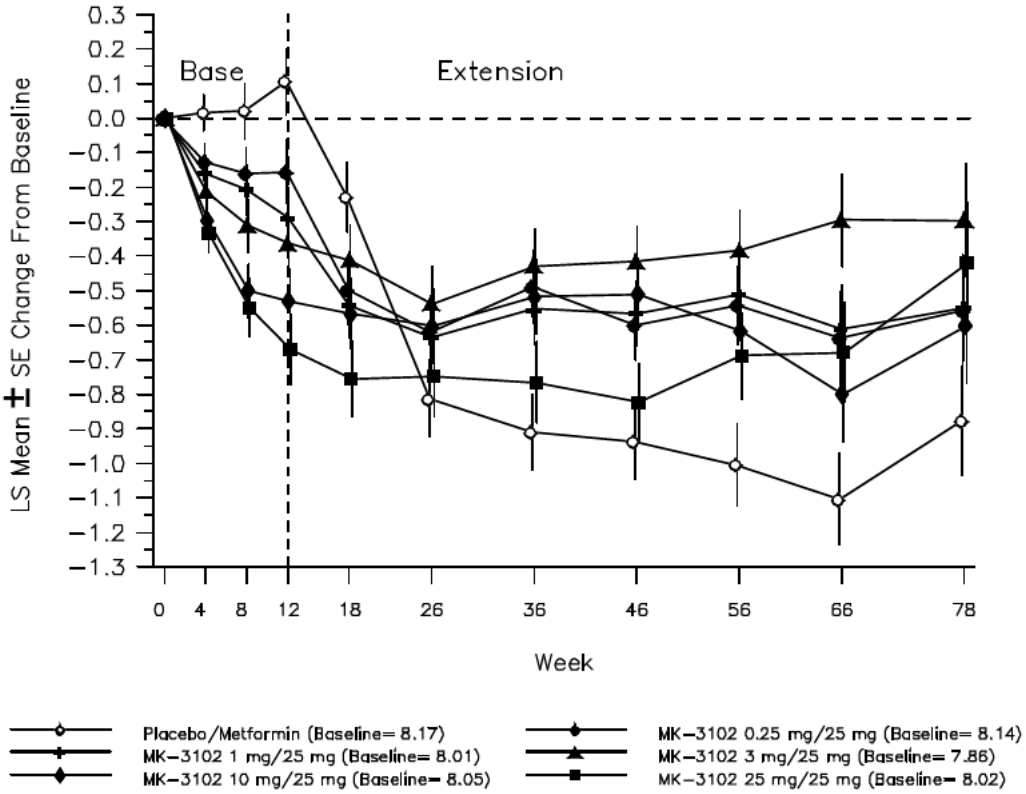


図 2.7.6.3.2: 1　HbA1c 値変化量の経時推移（%）（LDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（Extension FAS）（P006-13）

<u>食後2時間血糖値</u>

治療期78週時までの食後2時間血糖値変化量を[表2.7.6.3.2: 7]及び[表2.7.6.3.2: 8]に、食後2時間血糖値変化量の経時推移を[資料5.3.5.1.2: P006-13]に示す。

治療期78週時のベースライン（基礎試験開始時）からの食後2時間血糖値変化量（mg/dL）（最小二乗平均）は、プラセボ／メトホルミン群、MK-3102 0.25 mg／25 mg 群、MK-3102 1 mg／25 mg 群、MK-3102 3 mg／25 mg 群、MK-3102 10 mg／25 mg 群及び MK-3102 25 mg／25 mg 群で、それぞれ-40.3、-37.0、-21.3、-18.0、-27.6及び-43.2 mg/dL であった。食後2時間血糖値の平均値はすべての投与群で78週間にわたりベースラインより低い値で推移した。

各投与群のベースライン食後2時間血糖値の平均値は、プラセボ／メトホルミン群、MK-3102 0.25 mg／25 mg 群、MK-3102 1 mg／25 mg 群、MK-3102 3 mg／25 mg 群、MK-3102 10 mg／25 mg 群及び MK-3102 25 mg／25 mg 群で、それぞれ244.5、233.4、232.0、226.2、234.3及び238.5 mg/dL であった[資料5.3.5.1.2: P006-13]。

Confidential

表 2.7.6.3.2: 7　　治療期 78 週時の食後 2 時間血糖値変化量（mg/dL）
（LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）

Treatment	N	Change from Baseline at Week 78 LS Mean (95% CI)
Placebo/Metformin	79	-40.3 (-58.1, -22.6)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	83	-37.0 (-54.1, -20.0)
MK-3102 1 mg/25 mg	91	-21.3 (-38.2, -4.4)
MK-3102 3 mg/25 mg	79	-18.0 (-35.9, -0.1)
MK-3102 10 mg/25 mg	82	-27.6 (-46.3, -8.9)
MK-3102 25 mg/25 mg	70	-43.2 (-62.0, -24.4)

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

表 2.7.6.3.2: 8　　治療期 78 週時までの食後 2 時間血糖値変化量（mg/dL）
（LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (SE) †
Week 12		
Placebo/Metformin	73	4.5 (6.5)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	74	-13.1 (6.4)
MK-3102 1 mg/25 mg	82	-22.2 (6.1)
MK-3102 3 mg/25 mg	74	-25.7 (6.4)
MK-3102 10 mg/25 mg	72	-36.9 (6.5)
MK-3102 25 mg/25 mg	66	-40.3 (6.8)
Week 46		
Placebo/Metformin	59	-49.6 (7.8)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	67	-20.8 (7.4)
MK-3102 1 mg/25 mg	72	-18.4 (7.1)
MK-3102 3 mg/25 mg	56	-26.5 (7.9)
MK-3102 10 mg/25 mg	57	-29.6 (7.8)
MK-3102 25 mg/25 mg	52	-33.5 (8.3)
Week 78		
Placebo/Metformin	35	-40.3 (9.0)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	38	-37.0 (8.7)
MK-3102 1 mg/25 mg	37	-21.3 (8.6)
MK-3102 3 mg/25 mg	34	-18.0 (9.1)
MK-3102 10 mg/25 mg	28	-27.6 (9.5)
MK-3102 25 mg/25 mg	32	-43.2 (9.5)

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

空腹時血糖値

治療期78週時までの空腹時血糖値変化量を[表2.7.6.3.2: 9]及び[表2.7.6.3.2: 10]に、空腹時血糖値変化量の経時推移を[図2.7.6.3.2: 2]に示す。

治療期78週時のベースライン（基礎試験開始時）からの空腹時血糖値変化量（mg/dL）（最小二

C Confidential

乗平均）は、プラセボ／メトホルミン群、MK-3102 0.25 mg／25 mg 群、MK-3102 1 mg／25 mg 群、MK-3102 3 mg／25 mg 群、MK-3102 10 mg／25 mg 群及び MK-3102 25 mg／25 mg 群で、それぞれ-19.6、-7.4、-11.3、-2.0、-10.0及び-0.7 mg/dL であった。MK-3102 25 mg／25 mg 群の変化量で外れ値が認められた。各投与群における変化量（実測値）の中央値は、それぞれ-19.5、-10.0、-8.0、-11.5、-17.0及び-12.0 mg/dL であった[資料5.3.5.1.2: P006-13]。

各投与群におけるベースライン空腹時血糖値の平均値は、プラセボ／メトホルミン群、MK-3102 0.25 mg／25 mg 群、MK-3102 1 mg／25 mg 群、MK-3102 3 mg／25 mg 群、MK-3102 10 mg／25 mg 群及び MK-3102 25 mg／25 mg 群で、それぞれ172.9、171.2、171.0、165.7、166.0及び173.6 mg/dL であった。

表 2.7.6.3.2: 9　治療期 78 週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）

Treatment	N	Change from Baseline at Week 78 LS Mean (95% CI)
Placebo/Metformin	80	-19.6 (-34.1, -5.1)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	83	-7.4 (-22.4, 7.6)
MK-3102 1 mg/25 mg	91	-11.3 (-25.0, 2.5)
MK-3102 3 mg/25 mg	79	-2.0 (-17.1, 13.1)
MK-3102 10 mg/25 mg	82	-10.0 (-25.0, 5.0)
MK-3102 25 mg/25 mg	70	-0.7 (-16.7, 15.3)

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

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 10　治療期 78 週時までの空腹時血糖値変化量（mg/dL）
（LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (SE) †
Week 4		
Placebo/Metformin	79	8.3 (3.5)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	82	-2.0 (3.5)
MK-3102 1 mg/25 mg	89	-7.1 (3.3)
MK-3102 3 mg/25 mg	78	-3.8 (3.6)
MK-3102 10 mg/25 mg	81	-10.2 (3.5)
MK-3102 25 mg/25 mg	70	-20.8 (3.8)
Week 8		
Placebo/Metformin	76	7.5 (3.5)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	83	-1.9 (3.4)
MK-3102 1 mg/25 mg	90	-9.5 (3.3)
MK-3102 3 mg/25 mg	78	-8.5 (3.5)
MK-3102 10 mg/25 mg	79	-13.9 (3.5)
MK-3102 25 mg/25 mg	70	-17.4 (3.7)
Week 12		
Placebo/Metformin	77	1.2 (3.7)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	81	-0.7 (3.6)
MK-3102 1 mg/25 mg	89	-14.7 (3.4)
MK-3102 3 mg/25 mg	76	-10.2 (3.7)
MK-3102 10 mg/25 mg	79	-10.0 (3.6)
MK-3102 25 mg/25 mg	69	-20.6 (3.9)
Week 18		
Placebo/Metformin	73	-26.2 (3.9)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	78	-18.2 (3.8)
MK-3102 1 mg/25 mg	88	-19.4 (3.6)
MK-3102 3 mg/25 mg	74	-13.1 (3.9)
MK-3102 10 mg/25 mg	76	-10.9 (3.8)
MK-3102 25 mg/25 mg	69	-24.4 (4.1)
Week 26		
Placebo/Metformin	65	-28.3 (4.2)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	74	-16.5 (4.1)
MK-3102 1 mg/25 mg	84	-16.8 (3.9)
MK-3102 3 mg/25 mg	72	-13.8 (4.2)
MK-3102 10 mg/25 mg	74	-11.3 (4.1)
MK-3102 25 mg/25 mg	62	-23.7 (4.4)
Week 36		
Placebo/Metformin	64	-23.9 (4.4)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	72	-14.7 (4.3)
MK-3102 1 mg/25 mg	77	-13.7 (4.1)
MK-3102 3 mg/25 mg	67	-7.8 (4.4)
MK-3102 10 mg/25 mg	69	-8.9 (4.3)
MK-3102 25 mg/25 mg	58	-26.8 (4.7)
Week 46		
Placebo/Metformin	59	-28.7 (4.8)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	61	-11.6 (4.7)
MK-3102 1 mg/25 mg	73	-16.5 (4.4)
MK-3102 3 mg/25 mg	61	-11.9 (4.8)
MK-3102 10 mg/25 mg	60	-11.4 (4.7)
MK-3102 25 mg/25 mg	52	-19.5 (5.1)

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 10　　治療期 78 週時までの空腹時血糖値変化量（mg/dL）
（LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）（続き）

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (SE) †
Week 56		
Placebo/Metformin	57	-27.2 (5.0)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	57	-11.8 (4.9)
MK-3102 1 mg/25 mg	63	-10.2 (4.6)
MK-3102 3 mg/25 mg	54	-5.1 (5.0)
MK-3102 10 mg/25 mg	55	-9.9 (4.9)
MK-3102 25 mg/25 mg	49	-22.4 (5.3)
Week 66		
Placebo/Metformin	49	-27.0 (5.3)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	47	-8.3 (5.3)
MK-3102 1 mg/25 mg	55	-12.4 (5.0)
MK-3102 3 mg/25 mg	50	-1.6 (5.3)
MK-3102 10 mg/25 mg	43	-11.1 (5.4)
MK-3102 25 mg/25 mg	42	-9.7 (5.7)
Week 78		
Placebo/Metformin	46	-19.6 (7.4)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	39	-7.4 (7.6)
MK-3102 1 mg/25 mg	48	-11.3 (7.0)
MK-3102 3 mg/25 mg	38	-2.0 (7.7)
MK-3102 10 mg/25 mg	39	-10.0 (7.6)
MK-3102 25 mg/25 mg	35	-0.7 (8.1)

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

C Confidential

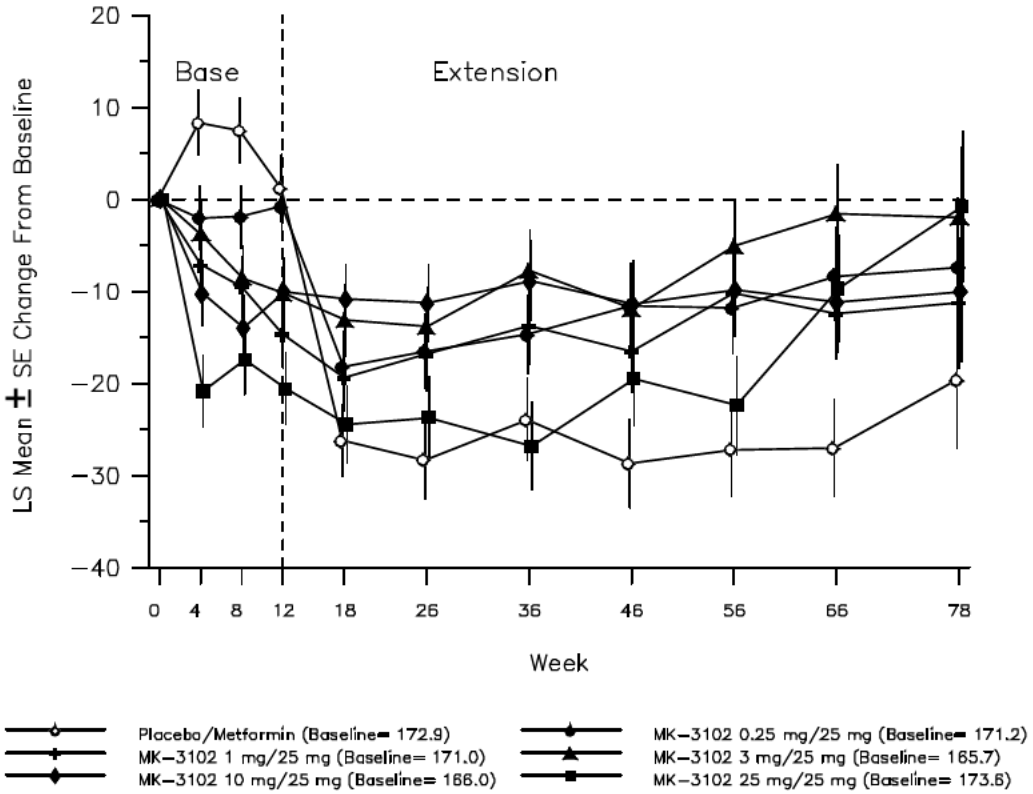


図 2.7.6.3.2: 2　空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（LDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（Extension FAS）（P006-13）

2.7.6.3.2.2.2.2　他の評価項目

HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率

治療期78週時に HbA1c 値が7.0%未満になった患者の割合（%）を[表2.7.6.3.2: 11]に示す。

MK-3102群では、治療期78週時に HbA1c 値が7.0%未満になった患者の割合（%）は、35%～46%であった。

治療期78週時に HbA1c 値が6.5%未満になった患者の割合（%）を[表2.7.6.3.2: 12]に示す。

MK-3102群では、治療期78週時に HbA1c 値が6.5%未満になった患者の割合（%）は、10%～23%であった。

Confidential

表 2.7.6.3.2: 11　治療期 78 週時の HbA1c 値の達成率（%）
（7.0%未満となった患者の割合）（Extension FAS with LOCF）（P006-13）

Treatment	N	n (%)	95% CI † in Percent
Placebo/Metformin	75	35 (46.7)	(35.8, 57.8)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	79	28 (35.4)	(25.8, 46.4)
MK-3102 1 mg/25 mg	88	31 (35.2)	(26.1, 45.6)
MK-3102 3 mg/25 mg	76	28 (36.8)	(26.9, 48.1)
MK-3102 10 mg/25 mg	78	30 (38.5)	(28.4, 49.6)
MK-3102 25 mg/25 mg	69	32 (46.4)	(35.1, 58.0)
† Based on the Wilson score method			

表 2.7.6.3.2: 12　治療期 78 週時の HbA1c 値の達成率（%）
（6.5%未満となった患者の割合）（Extension FAS with LOCF）（P006-13）

Treatment	N	n (%)	95% CI † in Percent
Placebo/Metformin	75	22 (29.3)	(20.2, 40.4)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	79	12 (15.2)	(8.9, 24.7)
MK-3102 1 mg/25 mg	88	15 (17.0)	(10.6, 26.2)
MK-3102 3 mg/25 mg	76	8 (10.5)	(5.4, 19.4)
MK-3102 10 mg/25 mg	78	11 (14.1)	(8.1, 23.5)
MK-3102 25 mg/25 mg	69	16 (23.2)	(14.8, 34.4)
† Based on the Wilson score method			

体重

治療期78週時の体重変化量を[表2.7.6.3.2: 13]に、体重変化量の経時推移を[図2.7.6.3.2: 3]に示す。

MK-3102群では、体重（最小二乗平均）に臨床的に意味のある変化はみられず、プラセボ／メトホルミン群では、治療期12週時（基礎試験のプラセボ投与期間）に体重がわずかに低下したが、治療期46週にかけて増加及び減少傾向を示し、最終的に治療期78週時では、ベースライン（基礎試験開始時）からの変化はわずかであった。

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 13　治療期 78 週時の体重変化量（kg）（LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）

Treatment	N	Change from Baseline at Week 78 LS Mean (95% CI)
Placebo/Metformin	80	0.4 (-0.4, 1.2)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	83	0.8 (0.0, 1.6)
MK-3102 1 mg/25 mg	91	0.3 (-0.4, 1.1)
MK-3102 3 mg/25 mg	79	-0.1 (-0.9, 0.8)
MK-3102 10 mg/25 mg	82	0.5 (-0.3, 1.3)
MK-3102 25 mg/25 mg	70	0.7 (-0.2, 1.6)

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

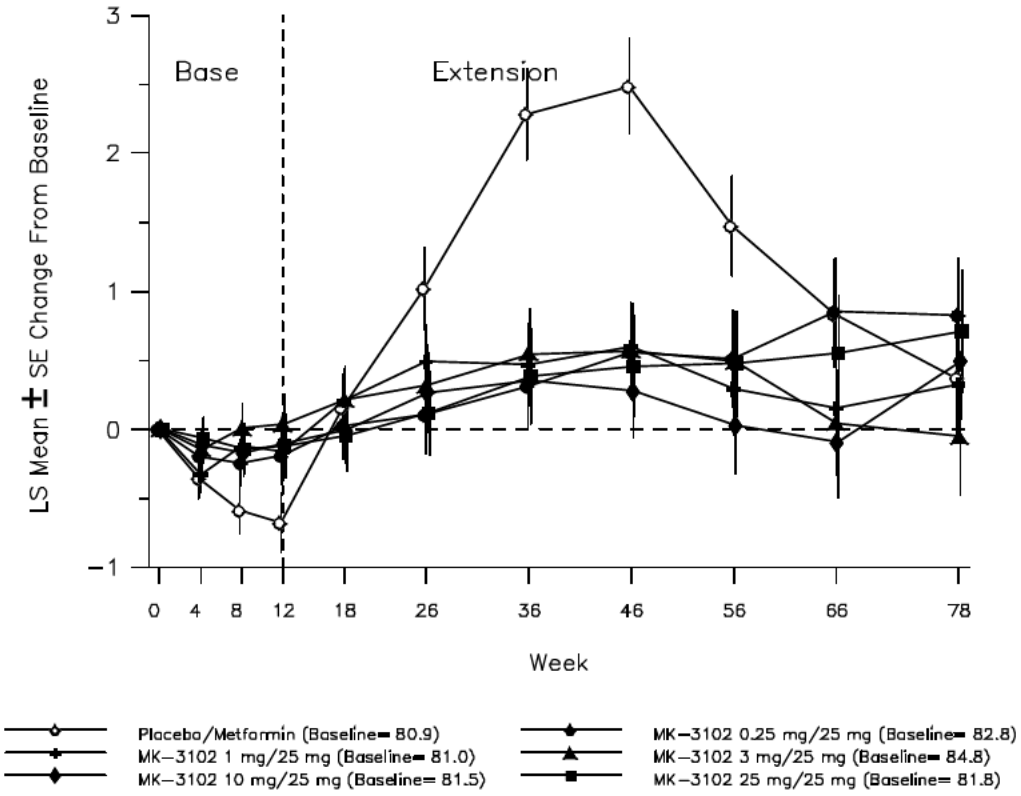


図 2.7.6.3.2: 3　体重変化量の経時推移（kg）（LDA モデル）
（最小二乗平均±標準誤差）（Extension FAS）（P006-13）

HOMA-β

治療期78週時の HOMA-β 変化量を[表2.7.6.3.2: 14]に、HOMA-β 変化量の経時推移を[図2.7.6.3.2: 4]に示す。

治療期78週時のベースライン（基礎試験開始時）からの HOMA-β 変化量（最小二乗平均）は、プラセボ／メトホルミン群、MK-3102 0.25 mg／25 mg 群、MK-3102 1 mg／25 mg 群、MK-3102 3 mg

C Confidential

／25 mg 群、MK-3102 10 mg／25 mg 群及び MK-3102 25 mg／25 mg 群で、それぞれ15.9、17.7、16.2、25.9、32.3及び-11.4であった。

表 2.7.6.3.2: 14　　治療期 78 週時の HOMA-β 変化量（LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）

Treatment	N	Change from Baseline at Week 78 LS Mean (95% CI)
Placebo/Metformin	80	15.9 (-4.7, 36.6)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	83	17.7 (-3.2, 38.5)
MK-3102 1 mg/25 mg	91	16.2 (-4.6, 37.1)
MK-3102 3 mg/25 mg	79	25.9 (4.0, 47.9)
MK-3102 10 mg/25 mg	82	32.3 (9.0, 55.7)
MK-3102 25 mg/25 mg	70	-11.4 (-34.5, 11.7)

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

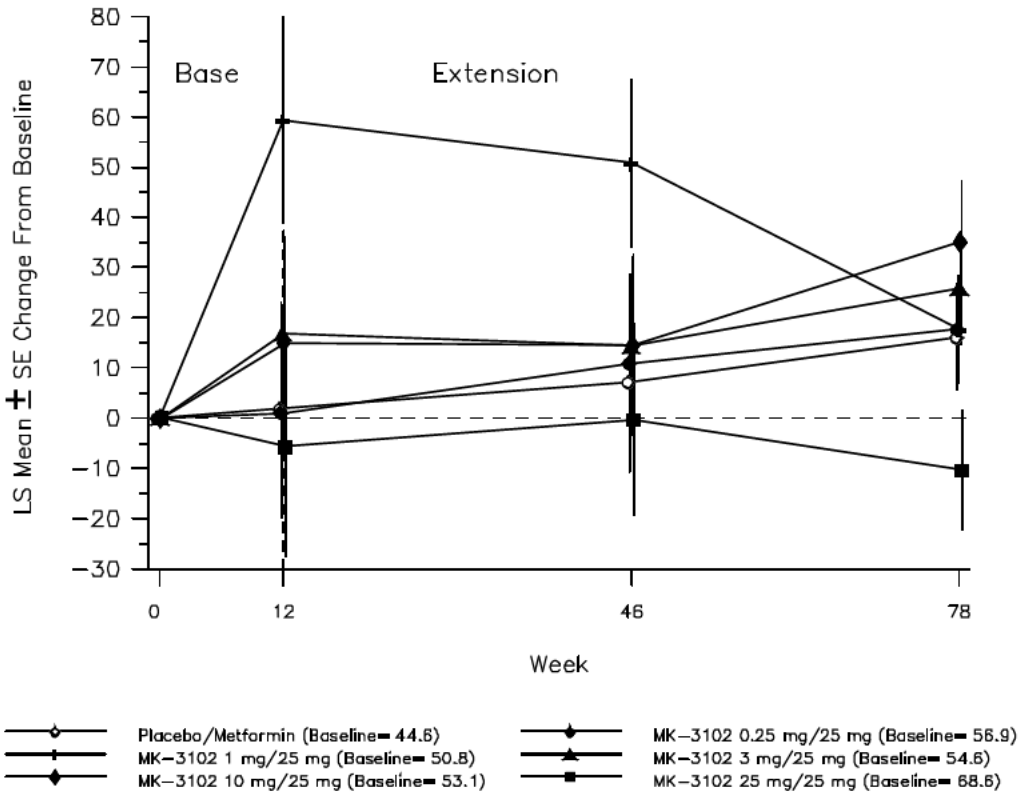


図 2.7.6.3.2: 4　　HOMA-β 変化量の経時推移（LDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（Extension FAS）（P006-13）

<u>レスキュー治療開始までの時間</u>

治療期78週時までにレスキュー治療を開始した患者の解析を[表2.7.6.3.2: 15]に示す。治療期78

C Confidential

週時までにレスキュー治療を開始した患者の累積発現率に関するKaplan-Meier曲線を[図2.7.6.3.2: 5]に示す。

表 2.7.6.3.2: 15　　治療期 78 週時までにレスキュー治療を開始した患者の累積発現率の解析（本試験に組み入れられた全患者）（P006-13）

Treatment	N	n (%) Rescued at or before Week 78	Kaplan-Meier Estimate % (95% CI)
Placebo/Metformin	80	16 (20.0)	23.4(14.1, 34.1)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	83	33 (39.8)	42.9(31.6, 53.7)
MK-3102 1 mg/25 mg	91	27 (29.7)	32.1(22.3, 42.2)
MK-3102 3 mg/25 mg	79	24 (30.4)	33.6(22.8, 44.7)
MK-3102 10 mg/25 mg	82	28 (34.1)	38.7(27.4, 49.8)
MK-3102 25 mg/25 mg	70	22 (31.4)	35.0(23.4, 46.9)

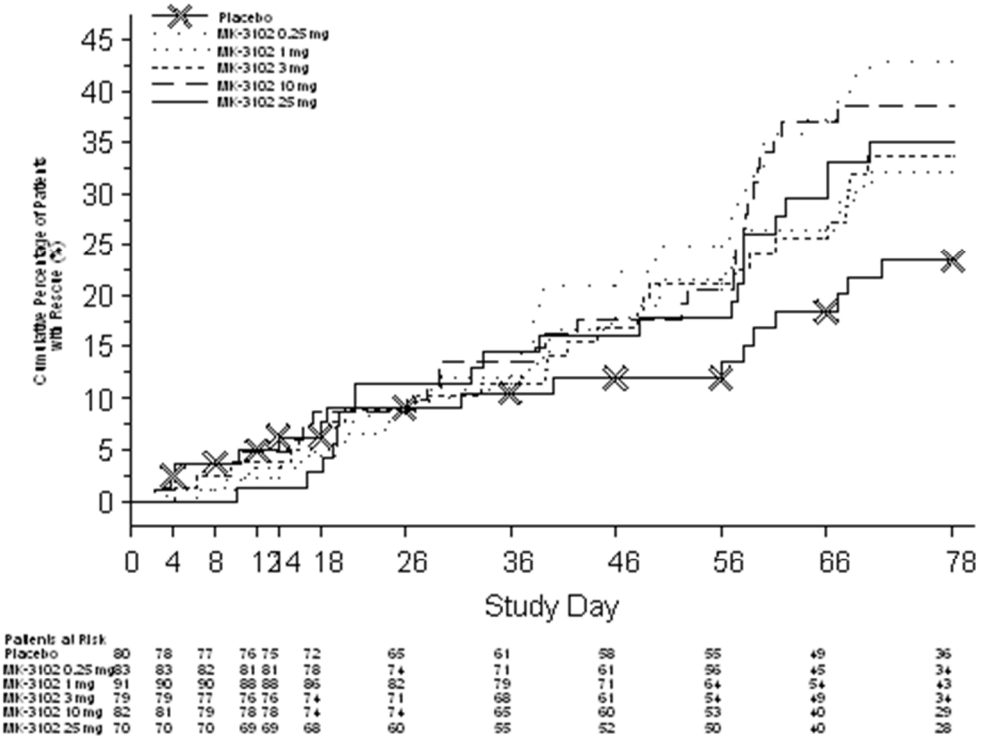


図 2.7.6.3.2: 5　　治療期 78 週時までにレスキュー治療を開始した患者の累積発現率（Kaplan-Meier 曲線）（P006-13）

2.7.6.3.2.2.2.3　薬物動態

延長試験の治療期14週時（来院10）において、MK-3102投与約2時間後に血漿サンプルを採取し、

C Confidential

血漿中 MK-3102濃度を[表2.7.6.3.2: 16]に示す。

表 2.7.6.3.2: 16　治療期 14 週時の血漿中 MK-3102 濃度（nM）

Visit	Week	Time (hr)	Treatment	N	Mean	SD	Min	Median	Max
10	14	2	Placebo switch to active control	75	0.39	1.91	0.00	0.00	15.27
			MK-3102 0.25 mg titrate to 25 mg	76	387.97	229.86	0.00	425.82	801.72
			MK-3102 1 mg titrate to 25 mg	88	403.42	221.65	0.00	462.73	800.11
			MK-3102 3 mg titrate to 25 mg	77	387.31	225.75	9.24	451.22	870.87
			MK-3102 10 mg titrate to 25 mg	78	365.22	207.27	1.12	436.52	854.38
			MK-3102 25 mg	67	374.37	238.08	0.00	425.65	846.93

Confidential

2.7.6.3.2.2.3　全集団の安全性の結果

2.7.6.3.2.2.3.1　有害事象

66週間の延長試験（治療期12～78週）に発現した有害事象の要約及び各項目の群間差及び95%信頼区間を[表2.7.6.3.2: 17]に示す。

いずれの項目の発現率も、プラセボ／メトホルミン群とMK-3102併合群で概して同程度であった（以下、表中ではMK-3102併合群をPooled MK-3102と記載する）。

表 2.7.6.3.2: 17　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除く）（延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）

Treatment	n	(%)	Difference in % vs Placebo/Metformin Estimate (95% CI)[†]
Patients in population			
Placebo/Metformin	76		
Pooled MK-3102	392		
with one or more adverse events			
Placebo/Metformin	50	(65.8)	
Pooled MK-3102	262	(66.8)	1.0 (-9.8, 13.1)
with no adverse events			
Placebo/Metformin	26	(34.2)	
Pooled MK-3102	130	(33.2)	-1.0 (-13.1, 9.8)
with drug-related[‡] adverse events			
Placebo/Metformin	14	(18.4)	
Pooled MK-3102	65	(16.6)	-1.8 (-12.6, 6.4)
with serious adverse events			
Placebo/Metformin	3	(3.9)	
Pooled MK-3102	22	(5.6)	1.7 (-5.6, 5.6)
with serious drug-related adverse events			
Placebo/Metformin	1	(1.3)	
Pooled MK-3102	0	(0.0)	
who died			
Placebo/Metformin	1	(1.3)	
Pooled MK-3102	3	(0.8)	
discontinued[§] due to an adverse event			
Placebo/Metformin	4	(5.3)	
Pooled MK-3102	15	(3.8)	-1.4 (-9.1, 2.6)
discontinued due to a drug-related adverse event			
Placebo/Metformin	3	(3.9)	
Pooled MK-3102	6	(1.5)	-2.4 (-9.5, 0.7)
discontinued due to a serious adverse event			
Placebo/Metformin	2	(2.6)	
Pooled MK-3102	7	(1.8)	-0.8 (-7.4, 1.8)
discontinued due to a serious drug-related adverse event			
Placebo/Metformin	1	(1.3)	
Pooled MK-3102	0	(0.0)	

[†] Based on Miettinen & Nurminen method.
[‡] Determined by the investigator to be related to the drug.
[§] Study medication withdrawn.
Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.

Confidential

いずれかの投与群で発現したすべての有害事象及び副作用の器官別大分類別の集計結果を[表2.7.6.3.2: 18]及び[表2.7.6.3.2: 19]に示す。

個々の有害事象のうち「Tier 2」の事象に対して算出した、発現率の群間差の95%信頼区間は、すべて0を含んでいた。また、すべての器官別大分類の有害事象発現率はプラセボ／メトホルミン群と MK-3102併合群で概して同程度であった。プラセボ／メトホルミン群と比較して、「感染症および寄生虫症」及び「代謝および栄養障害」の有害事象発現率が MK-3102併合群で数値的に高かった。これは主に鼻咽頭炎並びに高血糖及び低血糖症の発現率がそれぞれ数値的に高かったためである。同様に、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の発現率が MK-3102併合群で数値的にやや高かったが、特定の有害事象は発現しなかった。

「胃腸障害」の有害事象として、MK-3102併合群では胆石に伴う急性膵炎及び慢性膵炎の増悪が各1件発現した。いずれの患者も治験薬投与を継続し、治験を完遂した。MK-3102併合群で重篤な過敏症反応を発現した患者はいなかった。なお、心血管系有害事象の発現率は低かった。

副作用発現率は、低血糖症を除き、プラセボ／メトホルミン群と MK-3102併合群で同程度であった。低血糖症の副作用発現率は、MK-3102併合群で8/392例（2.0%）であり、プラセボ／メトホルミン群では0/76例（0.0%）であった。

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 18　　有害事象発現例数（%）（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 specific adverse events	50	(65.8)	262	(66.8)
with no specific adverse events	26	(34.2)	130	(33.2)
血液およびリンパ系障害	1	(1.3)	3	(0.8)
白血球増加症	0	(0.0)	1	(0.3)
単球増加症	0	(0.0)	1	(0.3)
好中球減少症	1	(1.3)	2	(0.5)
心臓障害	2	(2.6)	6	(1.5)
急性冠動脈症候群	0	(0.0)	1	(0.3)
急性心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.3)
不整脈	0	(0.0)	1	(0.3)
心房細動	0	(0.0)	1	(0.3)
急性心不全	0	(0.0)	1	(0.3)
心原性ショック	0	(0.0)	1	(0.3)
左室肥大	0	(0.0)	1	(0.3)
頻脈	1	(1.3)	0	(0.0)
発作性頻脈	1	(1.3)	0	(0.0)
心室性期外収縮	1	(1.3)	0	(0.0)
耳および迷路障害	1	(1.3)	8	(2.0)
耳垢栓塞	1	(1.3)	1	(0.3)
耳痛	0	(0.0)	1	(0.3)
中耳滲出液	0	(0.0)	1	(0.3)
耳鳴	0	(0.0)	1	(0.3)
回転性めまい	0	(0.0)	3	(0.8)
頭位性回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.3)
内分泌障害	0	(0.0)	2	(0.5)
甲状腺腫	0	(0.0)	1	(0.3)
亜急性甲状腺炎	0	(0.0)	1	(0.3)
眼障害	4	(5.3)	10	(2.6)
閉塞隅角緑内障	0	(0.0)	1	(0.3)
眼瞼炎	1	(1.3)	0	(0.0)
白内障	2	(2.6)	2	(0.5)
結膜炎	1	(1.3)	2	(0.5)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	2	(0.5)
糖尿病網膜症	0	(0.0)	1	(0.3)
眼乾燥	1	(1.3)	0	(0.0)
流涙増加	0	(0.0)	1	(0.3)
黄斑線維症	1	(1.3)	0	(0.0)
網膜動脈閉塞	0	(0.0)	1	(0.3)
霧視	0	(0.0)	1	(0.3)
硝子体剥離	1	(1.3)	0	(0.0)
硝子体混濁	0	(0.0)	1	(0.3)
胃腸障害	13	(17.1)	62	(15.8)
腹部不快感	1	(1.3)	2	(0.5)
腹部膨満	2	(2.6)	1	(0.3)
腹痛	0	(0.0)	3	(0.8)
上腹部痛	0	(0.0)	7	(1.8)
空気嚥下	1	(1.3)	1	(0.3)
アフタ性口内炎	0	(0.0)	1	(0.3)
大腸炎	0	(0.0)	1	(0.3)
結腸ポリープ	1	(1.3)	1	(0.3)
便秘	0	(0.0)	4	(1.0)

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 18　　有害事象発現例数（%）（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	(%)
胃腸障害	13	(17.1)	62	(15.8)
齲歯	0	(0.0)	4	(1.0)
下痢	3	(3.9)	18	(4.6)
口内乾燥	0	(0.0)	3	(0.8)
十二指腸潰瘍	0	(0.0)	1	(0.3)
消化不良	0	(0.0)	4	(1.0)
心窩部不快感	0	(0.0)	1	(0.3)
食中毒	0	(0.0)	1	(0.3)
胃潰瘍	1	(1.3)	0	(0.0)
胃炎	3	(3.9)	5	(1.3)
萎縮性胃炎	0	(0.0)	2	(0.5)
びらん性胃炎	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)
異所性胃食道	0	(0.0)	1	(0.3)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	4	(1.0)
痔核	1	(1.3)	0	(0.0)
鼠径ヘルニア	1	(1.3)	0	(0.0)
悪心	1	(1.3)	5	(1.3)
口腔扁平苔癬	0	(0.0)	1	(0.3)
膵炎	0	(0.0)	1	(0.3)
慢性膵炎	0	(0.0)	1	(0.3)
歯周病	0	(0.0)	1	(0.3)
口内炎	2	(2.6)	2	(0.5)
歯痛	0	(0.0)	5	(1.3)
嘔吐	0	(0.0)	5	(1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(6.6)	24	(6.1)
医薬品副作用	0	(0.0)	1	(0.3)
無力症	0	(0.0)	2	(0.5)
胸部不快感	0	(0.0)	1	(0.3)
胸痛	0	(0.0)	1	(0.3)
疲労	0	(0.0)	2	(0.5)
歩行障害	0	(0.0)	1	(0.3)
低体温	0	(0.0)	1	(0.3)
インフルエンザ様疾患	2	(2.6)	3	(0.8)
倦怠感	0	(0.0)	2	(0.5)
浮腫	1	(1.3)	0	(0.0)
末梢性浮腫	1	(1.3)	8	(2.0)
疼痛	0	(0.0)	1	(0.3)
発熱	1	(1.3)	2	(0.5)
肝胆道系障害	0	(0.0)	5	(1.3)
胆石症	0	(0.0)	1	(0.3)
胆嚢ポリープ	0	(0.0)	1	(0.3)
肝機能異常	0	(0.0)	1	(0.3)
脂肪肝	0	(0.0)	1	(0.3)
非アルコール性脂肪性肝炎	0	(0.0)	1	(0.3)
免疫系障害	1	(1.3)	4	(1.0)
過敏症	1	(1.3)	0	(0.0)
季節性アレルギー	0	(0.0)	4	(1.0)

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 18　　有害事象発現例数（%）（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	(%)
感染症および寄生虫症	19	(25.0)	123	(31.4)
アデノイド咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.3)
無症候性細菌尿	0	(0.0)	4	(1.0)
カンジダ性亀頭炎	0	(0.0)	1	(0.3)
気管支炎	3	(3.9)	9	(2.3)
カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.3)
蜂巣炎	0	(0.0)	1	(0.3)
慢性副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(0.3)
膀胱炎	1	(1.3)	0	(0.0)
耳感染	0	(0.0)	2	(0.5)
膿痂疹性湿疹	0	(0.0)	1	(0.3)
感染性小腸結腸炎	0	(0.0)	1	(0.3)
真菌感染	0	(0.0)	2	(0.5)
皮膚真菌感染	0	(0.0)	1	(0.3)
胃腸炎	1	(1.3)	5	(1.3)
ウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	2	(0.5)
ヘリコバクター感染	0	(0.0)	1	(0.3)
C 型肝炎	0	(0.0)	1	(0.3)
単純ヘルペス	0	(0.0)	2	(0.5)
帯状疱疹	0	(0.0)	3	(0.8)
耳帯状疱疹	0	(0.0)	1	(0.3)
麦粒腫	0	(0.0)	1	(0.3)
膿痂疹	0	(0.0)	2	(0.5)
インフルエンザ	4	(5.3)	14	(3.6)
喉頭炎	0	(0.0)	1	(0.3)
下気道感染	0	(0.0)	1	(0.3)
鼻前庭炎	0	(0.0)	1	(0.3)
鼻咽頭炎	4	(5.3)	45	(11.5)
口腔カンジダ症	0	(0.0)	2	(0.5)
外耳炎	0	(0.0)	1	(0.3)
耳下腺炎	0	(0.0)	1	(0.3)
歯周炎	1	(1.3)	4	(1.0)
咽頭炎	3	(3.9)	7	(1.8)
細菌性咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.3)
肺炎	1	(1.3)	2	(0.5)
処置後感染	0	(0.0)	1	(0.3)
歯髄炎	0	(0.0)	1	(0.3)
気道感染	0	(0.0)	1	(0.3)
ウイルス性気道感染	0	(0.0)	1	(0.3)
鼻炎	0	(0.0)	3	(0.8)
副鼻腔炎	0	(0.0)	6	(1.5)
皮下組織膿瘍	1	(1.3)	0	(0.0)
歯膿瘍	0	(0.0)	2	(0.5)
歯感染	0	(0.0)	2	(0.5)
上気道感染	3	(3.9)	9	(2.3)
尿路感染	3	(3.9)	5	(1.3)
尿路性敗血症	0	(0.0)	1	(0.3)
ウイルス感染	1	(1.3)	3	(0.8)
外陰部膿瘍	1	(1.3)	0	(0.0)
創傷感染	0	(0.0)	1	(0.3)

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 18　　有害事象発現例数（%）（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	(%)
傷害、中毒および処置合併症	7	(9.2)	30	(7.7)
偶発的過量投与	0	(0.0)	1	(0.3)
動物咬傷	0	(0.0)	1	(0.3)
節足動物咬傷	0	(0.0)	1	(0.3)
節足動物刺傷	0	(0.0)	1	(0.3)
咬刺傷	1	(1.3)	0	(0.0)
挫傷	0	(0.0)	5	(1.3)
上顆炎	0	(0.0)	1	(0.3)
擦過傷	1	(1.3)	1	(0.3)
眼外傷	2	(2.6)	0	(0.0)
骨折	0	(0.0)	1	(0.3)
手骨折	1	(1.3)	0	(0.0)
頭部損傷	0	(0.0)	1	(0.3)
関節脱臼	0	(0.0)	1	(0.3)
裂傷	0	(0.0)	1	(0.3)
靱帯損傷	0	(0.0)	1	(0.3)
靱帯捻挫	0	(0.0)	4	(1.0)
半月板障害	0	(0.0)	2	(0.5)
筋断裂	0	(0.0)	1	(0.3)
肉離れ	0	(0.0)	3	(0.8)
開放創	0	(0.0)	1	(0.3)
橈骨骨折	0	(0.0)	1	(0.3)
肋骨骨折	1	(1.3)	0	(0.0)
脊椎圧迫骨折	0	(0.0)	1	(0.3)
外傷性骨折	0	(0.0)	1	(0.3)
創傷	0	(0.0)	2	(0.5)
手首関節骨折	1	(1.3)	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)
尿中アルブミン陽性	0	(0.0)	5	(1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	5	(1.3)
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	1	(1.3)	4	(1.0)
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)
血圧上昇	0	(0.0)	4	(1.0)
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)
尿中クレアチニン増加	0	(0.0)	1	(0.3)
白血球百分率数異常	0	(0.0)	1	(0.3)
心電図 PR 延長	0	(0.0)	1	(0.3)
好酸球数増加	1	(1.3)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	0	(0.0)
糸球体濾過率減少	1	(1.3)	4	(1.0)
グリコヘモグロビン増加	0	(0.0)	6	(1.5)
ヘマトクリット減少	1	(1.3)	0	(0.0)
ヘモグロビン減少	1	(1.3)	0	(0.0)
高比重リポ蛋白減少	0	(0.0)	1	(0.3)
リンパ球百分率増加	1	(1.3)	0	(0.0)
前立腺特異性抗原増加	0	(0.0)	1	(0.3)

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 18　　有害事象発現例数（%）（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	12	(15.8)	67	(17.1)
赤血球数減少	1	(1.3)	0	(0.0)
尿中赤血球陽性	0	(0.0)	1	(0.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	(0.0)	1	(0.3)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	(0.0)	3	(0.8)
体重減少	0	(0.0)	1	(0.3)
体重増加	2	(2.6)	1	(0.3)
尿中白血球陽性	0	(0.0)	1	(0.3)
代謝および栄養障害	5	(6.6)	47	(12.0)
食欲減退	0	(0.0)	1	(0.3)
脂質異常症	1	(1.3)	2	(0.5)
体液貯留	0	(0.0)	1	(0.3)
痛風	1	(1.3)	3	(0.8)
高コレステロール血症	0	(0.0)	2	(0.5)
高血糖	3	(3.9)	23	(5.9)
高脂血症	0	(0.0)	1	(0.3)
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	1	(0.3)
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)
関節炎	1	(1.3)	0	(0.0)
背部痛	3	(3.9)	14	(3.6)
滑液包炎	1	(1.3)	2	(0.5)
肋軟骨炎	0	(0.0)	2	(0.5)
外骨腫	2	(2.6)	0	(0.0)
足変形	1	(1.3)	0	(0.0)
出血性関節症	0	(0.0)	1	(0.3)
椎間板障害	0	(0.0)	1	(0.3)
椎間板突出	0	(0.0)	1	(0.3)
関節滲出液	0	(0.0)	1	(0.3)
関節硬直	0	(0.0)	1	(0.3)
関節腫脹	0	(0.0)	1	(0.3)
筋痙縮	0	(0.0)	2	(0.5)
筋力低下	0	(0.0)	2	(0.5)
筋骨格系胸痛	0	(0.0)	1	(0.3)
筋骨格痛	0	(0.0)	6	(1.5)
筋肉痛	2	(2.6)	1	(0.3)
筋炎	0	(0.0)	1	(0.3)
頚部痛	0	(0.0)	1	(0.3)
変形性関節症	0	(0.0)	6	(1.5)
骨粗鬆症	1	(1.3)	0	(0.0)
四肢痛	0	(0.0)	3	(0.8)
関節周囲炎	1	(1.3)	2	(0.5)
骨膜炎	1	(1.3)	1	(0.3)
肩回旋筋腱板症候群	0	(0.0)	3	(0.8)
重感	0	(0.0)	1	(0.3)
変形性脊椎症	0	(0.0)	2	(0.5)
滑液嚢腫	1	(1.3)	0	(0.0)
腱炎	0	(0.0)	1	(0.3)
腱鞘炎	0	(0.0)	1	(0.3)
弾発指	0	(0.0)	3	(0.8)

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 18　　有害事象発現例数（%）（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	(%)
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)	6	(1.5)
基底細胞癌	0	(0.0)	1	(0.3)
脂肪腫	0	(0.0)	1	(0.3)
脂肪肉腫	0	(0.0)	1	(0.3)
転移性前立腺癌	0	(0.0)	1	(0.3)
甲状腺新生物	0	(0.0)	1	(0.3)
子宮平滑筋腫	0	(0.0)	1	(0.3)
神経系障害	7	(9.2)	38	(9.7)
脳梗塞	0	(0.0)	1	(0.3)
脳血管発作	0	(0.0)	2	(0.5)
脳血管障害	0	(0.0)	1	(0.3)
糖尿病性ニューロパチー	0	(0.0)	2	(0.5)
浮動性めまい	1	(1.3)	9	(2.3)
体位性めまい	0	(0.0)	1	(0.3)
頭痛	3	(3.9)	13	(3.3)
感覚鈍麻	1	(1.3)	3	(0.8)
頭蓋内圧上昇	0	(0.0)	1	(0.3)
脳室内出血	0	(0.0)	1	(0.3)
意識消失	1	(1.3)	0	(0.0)
記憶障害	0	(0.0)	1	(0.3)
片頭痛	0	(0.0)	2	(0.5)
神経圧迫	0	(0.0)	1	(0.3)
錯感覚	0	(0.0)	1	(0.3)
失神寸前の状態	0	(0.0)	1	(0.3)
腰仙部神経根炎	0	(0.0)	1	(0.3)
坐骨神経痛	0	(0.0)	2	(0.5)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	(0.0)	1	(0.3)
くも膜下出血	0	(0.0)	1	(0.3)
失神	1	(1.3)	0	(0.0)
緊張性頭痛	1	(1.3)	2	(0.5)
振戦	0	(0.0)	1	(0.3)
精神障害	1	(1.3)	11	(2.8)
不安	0	(0.0)	2	(0.5)
不安障害	0	(0.0)	1	(0.3)
双極性障害	1	(1.3)	0	(0.0)
うつ病	0	(0.0)	2	(0.5)
不眠症	0	(0.0)	7	(1.8)
ストレス	0	(0.0)	1	(0.3)
腎および尿路障害	2	(2.6)	9	(2.3)
排尿困難	1	(1.3)	0	(0.0)
血尿	0	(0.0)	2	(0.5)
失禁	0	(0.0)	1	(0.3)
ミクロアルブミン尿	0	(0.0)	1	(0.3)
腎結石症	0	(0.0)	1	(0.3)
夜間頻尿	0	(0.0)	1	(0.3)
頻尿	0	(0.0)	1	(0.3)
多尿	1	(1.3)	0	(0.0)
蛋白尿	0	(0.0)	1	(0.3)
腎仙痛	0	(0.0)	1	(0.3)

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 18　　有害事象発現例数（%）（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	(%)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	10	(2.6)
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	1	(0.3)
乳房痛	0	(0.0)	2	(0.5)
乳房圧痛	0	(0.0)	1	(0.3)
機能障害性子宮出血	0	(0.0)	1	(0.3)
勃起不全	0	(0.0)	2	(0.5)
閉経期症状	0	(0.0)	1	(0.3)
乳頭腫脹	0	(0.0)	1	(0.3)
陰嚢嚢胞	0	(0.0)	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(2.6)	28	(7.1)
喘息	0	(0.0)	1	(0.3)
運動誘発喘息	0	(0.0)	1	(0.3)
咳嗽	0	(0.0)	7	(1.8)
呼吸困難	1	(1.3)	1	(0.3)
労作性呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.3)
鼻出血	0	(0.0)	1	(0.3)
鼻閉塞	0	(0.0)	1	(0.3)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	5	(1.3)
胸水	0	(0.0)	1	(0.3)
呼吸障害	0	(0.0)	1	(0.3)
気道うっ血	0	(0.0)	1	(0.3)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	3	(0.8)
鼻漏	0	(0.0)	2	(0.5)
副鼻腔うっ血	0	(0.0)	2	(0.5)
扁桃肥大	0	(0.0)	1	(0.3)
上気道うっ血	0	(0.0)	1	(0.3)
上気道の炎症	1	(1.3)	3	(0.8)
皮膚および皮下組織障害	4	(5.3)	19	(4.8)
ざ瘡	1	(1.3)	0	(0.0)
皮膚嚢腫	0	(0.0)	1	(0.3)
皮膚炎	0	(0.0)	4	(1.0)
アレルギー性皮膚炎	1	(1.3)	1	(0.3)
接触性皮膚炎	0	(0.0)	2	(0.5)
湿疹	0	(0.0)	2	(0.5)
皮脂欠乏性湿疹	1	(1.3)	0	(0.0)
紅斑	0	(0.0)	1	(0.3)
汗腺炎	2	(2.6)	1	(0.3)
多汗症	0	(0.0)	2	(0.5)
過角化	0	(0.0)	1	(0.3)
爪ジストロフィー	0	(0.0)	1	(0.3)
全身性そう痒症	0	(0.0)	1	(0.3)
発疹	1	(1.3)	0	(0.0)
皮膚病変	0	(0.0)	1	(0.3)
蕁麻疹	0	(0.0)	2	(0.5)
社会環境	0	(0.0)	2	(0.5)
家庭内ストレス	0	(0.0)	2	(0.5)

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 18　　有害事象発現例数（%）（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	(%)
血管障害	4	(5.3)	18	(4.6)
深部静脈血栓症	1	(1.3)	0	(0.0)
血腫	0	(0.0)	2	(0.5)
高血圧	2	(2.6)	9	(2.3)
低血圧	1	(1.3)	1	(0.3)
蒼白	0	(0.0)	1	(0.3)
末梢動脈閉塞性疾患	0	(0.0)	1	(0.3)
くも状静脈	0	(0.0)	1	(0.3)
静脈瘤性潰瘍	0	(0.0)	1	(0.3)
静脈不全	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.				

MedDRA バージョン15.1
[資料5.3.5.1.2: P006-13] 表 14-26より引用

表 2.7.6.3.2: 19　　副作用発現例数（%）（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)

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 19　副作用発現例数（%）（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	(%)
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)
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より引用

C Confidential

2.7.6.3.2.2.3.2　重篤な有害事象

死亡

延長試験の66週間（治療期12～78週）に死亡に至った有害事象（レスキュー治療開始後のデータを含む）を発現した症例の一覧を投与群別に[表2.7.6.3.2: 20]に示す。本試験期間中、プラセボ／メトホルミン群1/80例（1.3%）が深部静脈血栓症により、また、MK-3102併合群4/405例（1.0%）がそれぞれ急性冠動脈症候群及び心原性ショック、処置合併症、脳梗塞及び脳室内出血、急性心不全により死亡した。死亡に至った有害事象は、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、左室肥大を有するMK-3102併合群の64歳の非日本人アジア人男性であり、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。患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。患者は心停止し、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。死亡は患者の家族から報告された。併用薬は、アドレナリン、アスピリン、アトロピン、ドブタミン、メトクロプラミド、モルヒネ、クロピドグレル硫酸塩、ストレプトキナーゼ、ドキサゾシン、ヘスペリジン及びその誘導体並びにフィナステリドであった。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断された。

A N[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、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。患者は投与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。投与8日目に発現していたいずれも非重篤な有害事象である軽度の肺高血圧症、同心円性左心室肥大、僧帽弁不全症（グレード1）及び拡張型心筋症は投与391日目には回復していた。併用薬は、シプロフロキサシン、グリメピリド及びメトホルミンであった。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断された。

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。患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。患者は、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。患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。患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日目に患者は死亡

Confidential

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。死亡は担当医師から患者の家族へ説明された後に報告された。剖検が行われたか否かは不明であった。併用薬は、キナプリル塩酸塩、アミトリプチリン、アトルバスチンカルシウム水和物、オメプラゾール、コデインリン酸塩、メトクロプラミド及びアセトアミノフェンであった。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断された。

AN[redacted]は、椎間板突出、高尿酸血症、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。患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。患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。患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､生命維持は中止され、同日に患者は死亡した。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。死亡は担当医師から患者の家族へ説明された後に報告された。併用薬は、アドレナリン、ビオフェルミンR、タムスロシン、ロキソプロフェン塩酸塩及びケトプロフェン（テープ）であった。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断された。

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 20　　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]より引用

Confidential

非致死性の重篤な有害事象

延長試験の66週間（治療期12～78週）に発現した非致死性の重篤な有害事象（レスキュー治療開始後のデータを含む）を発現した症例の一覧を投与群別に[表2.7.6.3.2: 21]に示す。非致死性の重篤な有害事象を発現した患者は、プラセボ／メトホルミン群で2/80例（2.5%）及びMK-3102併合群で24/405例（5.9%）であった。

プラセボ／メトホルミン群に発現した非致死性の重篤な有害事象は、肋骨骨折及び意識消失の2例2件、MK-3102併合群では、胆石症、頻脈性不整脈、胃食道逆流性疾患、低血糖症、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、節足動物刺傷、糖尿病性ニューロパチー、半月板障害、くも膜下出血、糖尿病網膜症、白内障、脂肪肉腫、耳帯状疱疹（以上、各1件）、基底細胞癌2件、脳血管発作3件の計24例26件であった。MK-3102併合群の頻脈性不整脈、胃食道逆流性疾患、低血糖症、基底細胞癌、脳血管発作、節足動物刺傷の各1件はレスキュー治療開始後に発現した。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。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は[資料5.3.5.1.2: P006-13]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 21　　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

Confidential

表 2.7.6.3.2: 21　　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
Pooled MK-3102									
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
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

Confidential

表 2.7.6.3.2: 21　　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
Pooled MK-3102									
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
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	糖尿病網膜症	Continuing	Moderate	Y	N	None	Resolving
		498	白内障	8.05 Months	Moderate	Y	N	None	Resolved

Confidential

表 2.7.6.3.2: 21　　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
Pooled MK-3102									
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]より引用

Confidential

2.7.6.3.2.2.3.3　投与中止に至った有害事象

延長試験の66週間（治療期12～78週）に発現した有害事象（レスキュー治療開始後のデータを含む）により治験薬の投与を中止した症例の一覧を投与群別に[表2.7.6.3.2: 22]に示す。プラセボ／メトホルミン群の4/80例（5.0%）及びMK-3102併合群の18/405例（4.4%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。そのうち、プラセボ／メトホルミン群の3例及びMK-3102併合群の6例に認められた有害事象は副作用と判定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ／メトホルミン群で体重増加、空気嚥下、深部静脈血栓症及び意識消失の4例4件、MK-3102併合群では、血中ブドウ糖増加、不眠症、心原性ショック、上腹部痛、気道感染、体液貯留、脳梗塞、高血糖、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（以上、各1件）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加2件の18例18件であった。

このうち、MK-3102併合群の上腹部痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高血糖の各1件はレスキュー治療開始後に発現した。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3例3件（体重増加、空気嚥下及び意識消失）、MK-3102併合群の6例6件（血中ブドウ糖増加、不眠症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、体液貯留、下痢及び口腔扁平苔癬）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。治験薬の投与中止に至った副作用のうち、プラセボ／メトホルミン群の体重増加、空気嚥下及び意識消失は重度と判定され、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、アラニンアミノトランスフェラーゼ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。

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 22　　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

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 22　　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
Pooled MK-3102									
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
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

Confidential

表 2.7.6.3.2: 22　　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
Pooled MK-3102									
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より引用

Confidential

2.7.6.3.2.2.3.4　特に関心のある有害事象

低血糖症

低血糖症（症候性又は無症候性）の有害事象発現率の解析を[表2.7.6.3.2: 23]に示す。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／メトホルミン群の0/76例（0.0%）に対し、MK-3102併合群が15/392例（3.8%）であった。症候性低血糖症（「Tier 1」の事象）は、プラセボ／メトホルミン群の0/76例（0.0%）に対し、MK-3102併合群が11/392例（2.8%）であったが、発現率の群間差の95%信頼区間は0を含んでいた。MK-3102併合群の症候性低血糖症の3例は医学的な介助を必要とする重度の低血糖症に分類されたが､そのうち2例に意識レベルの低下がみられたものの医学的介助は要さず、1例には医学的な介助を行った。

表 2.7.6.3.2: 23　　低血糖症の有害事象発現率
（レスキュー治療開始後のデータを除く）（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.

2.7.6.3.2.2.3.5　バイタルサイン、臨床検査値、心電図

MK-3102併合群では、肝機能値、クレアチニン／eGFR、クレアチンホスホキナーゼ等の臨床検査の安全性評価項目に、肝臓、腎臓又は筋の安全性上の懸念を示す変動は認められなかった。プラセボ／メトホルミン群及び MK-3102併合群の両群で、尿酸及び白血球にわずかな増加が認められたが、臨床的に意味のある変動は認められなかった。血清脂質関連項目（総コレステロール、LDL-C、HDL-C 及び TG）も概して変動しなかった。心拍数、血圧及び QTc 間隔を含む心電図パラメータについても、ベースラインから治療期78週時までに臨床的に意味のある変動は認められなかった。

C Confidential

2.7.6.3.2.2.4　全集団の結論

本試験では、食事／運動療法で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者を対象にMK-3102 25 mg 週1回を最大78週間投与し、以下の結論が得られた。

(1) MK-3102 25 mg の週1回投与により、すべての血糖コントロール関連項目（HbA1c 値、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値）は、各評価時の変化量とその95%信頼区間から、概してベースラインから低下していた。

(2) MK-3102 25 mg の週1回投与の忍容性は良好で、低血糖症の発現率は低く、体重の変動はわずかで臨床的に意味がある増加ではなかった。

2.7.6.3.2.3　日本人集団の結果

2.7.6.3.2.3.1　日本人集団の患者背景及び内訳

本試験の日本人集団の患者背景として人口統計学的特性及び他の基準値の特性を[表2.7.6.3.2: 24]に、有効性評価項目のベースライン及び糖尿病歴を[表2.7.6.3.2: 25]に示す。また、患者の内訳を[表2.7.6.3.2: 26]に示す。日本人集団でも患者背景はプラセボ／メトホルミン群と MK-3102併合群で大きな偏りはなく、患者の内訳の「試験を完了した患者の割合」では、プラセボ／メトホルミン群がやや低かった。

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 24　　日本人集団の患者背景－人口統計学的特性及び他の基準値の特性－
（本試験に組み入れられた日本人患者）（P006-13）

	Placebo/Metformin		Pooled MK-3102		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	19		92		111	
Gender						
Male	15	(78.9)	70	(76.1)	85	(76.6)
Female	4	(21.1)	22	(23.9)	26	(23.4)
Age (Years)						
<65	15	(78.9)	79	(85.9)	94	(84.7)
>=65	4	(21.1)	13	(14.1)	17	(15.3)
Patients with data	19		92		111	
Mean	59.2		55.1		55.8	
SD	6.1		9.2		8.9	
Median	61.0		58.5		59.0	
Range	48.0 to 69.0		32.0 to 70.0		32.0 to 70.0	
Body Weight (kg)						
Patients with data	19		92		111	
Mean	63.8		69.3		68.4	
SD	12.6		14.4		14.2	
Median	64.4		69.2		68.2	
Range	40.5 to 90.9		40.0 to 116.4		40.0 to 116.4	
Body Mass Index (kg/m^2)						
Patients with data	19		92		111	
Mean	23.6		25.3		25.0	
SD	3.8		3.8		3.9	
Median	23.6		24.8		24.5	
Range	18.0 to 31.4		18.2 to 37.6		18.0 to 37.6	

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 25　　日本人集団の患者背景－有効性評価項目のベースライン及び糖尿病歴－
（本試験に組み入れられた日本人患者）（P006-13）

	Placebo/Metformin		Pooled MK-3102		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	19		92		111	
HbA1c (%) Summary						
Patients with data	19		91		110	
Mean	7.9		7.9		7.9	
SD	0.7		0.8		0.8	
Median	7.6		7.7		7.7	
Range	7.0 to 9.8		6.7 to 9.9		6.7 to 9.9	
Classification of A1C (%) by Levels						
<8%	13	(68.4)	54	(58.7)	67	(60.4)
>=8% and <9%	5	(26.3)	21	(22.8)	26	(23.4)
>=9%	1	(5.3)	16	(17.4)	17	(15.3)
Unknown	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.9)
2-hour PMG (mg/dL)						
Patients with data	19		92		111	
Mean	227.9		225.6		226.0	
SD	54.1		57.6		56.8	
Median	229.0		224.0		225.0	
Range	148.0 to 349.0		107.0 to 375.0		107.0 to 375.0	
FPG (mg/dL)						
Patients with data	19		92		111	
Mean	147.1		153.7		152.6	
SD	20.5		29.1		27.9	
Median	144.0		147.5		147.0	
Range	111.0 to 206.0		113.0 to 244.0		111.0 to 244.0	
Duration of Type 2 Diabetes Mellitus (years)						
Patients with data	19		92		111	
Mean	7.3		5.7		5.9	
SD	4.3		4.3		4.4	
Median	7.0		4.5		5.0	
Range	2.0 to 17.0		1.0 to 20.0		1.0 to 20.0	
Prior Antihyperglycemic Therapy Status						
Yes	3	(15.8)	15	(16.3)	18	(16.2)
No	16	(84.2)	77	(83.7)	93	(83.8)

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 26　　日本人集団の患者の内訳
（本試験に組み入れられた日本人患者）（P006-13）

	Placebo/Metformin		Pooled MK-3102		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	19		92		111	
Study Disposition						
Completed	12	(63.2)	70	(76.1)	82	(73.9)
Discontinued	7	(36.8)	22	(23.9)	29	(26.1)
Adverse Event	1	(5.3)	5	(5.4)	6	(5.4)
Creatinine/Egfr	1	(5.3)	5	(5.4)	6	(5.4)
Excluded Medication	0	(0.0)	2	(2.2)	2	(1.8)
Lost To Follow-Up	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(0.9)
Site Discontinued Study Participation	2	(10.5)	4	(4.3)	6	(5.4)
Withdrawal By Patient	3	(15.8)	5	(5.4)	8	(7.2)

Each patient is counted once for Study Disposition based on the latest corresponding disposition record.

2.7.6.3.2.3.2　日本人集団の有効性の結果

2.7.6.3.2.3.2.1　副次評価項目

HbA1c 値

日本人集団の治療期78週時までの HbA1c 値変化量を[表2.7.6.3.2: 27]及び[表2.7.6.3.2: 28]に、HbA1c 値変化量の経時推移を[図2.7.6.3.2: 6]に示す。

日本人集団の治療期78週時のベースライン（基礎試験開始時）からの HbA1c 変化量（%）（最小二乗平均）は、プラセボ／メトホルミン群、MK-3102 0.25 mg／25 mg 群、MK-3102 1 mg／25 mg 群、MK-3102 3 mg／25 mg 群、MK-3102 10 mg／25 mg 群及び MK-3102 25 mg／25 mg 群で、それぞれ-1.39%、-0.94%、-1.24%、-1.08%、-0.67%及び-0.80%であった。HbA1c 値はすべての投与群で78週間にわたりベースライン時より低い値で推移した。

各投与群におけるベースライン HbA1c 値の平均値は、プラセボ／メトホルミン群、MK-3102 0.25 mg／25 mg 群、MK-3102 1 mg／25 mg 群、MK-3102 3 mg／25 mg 群、MK-3102 10 mg／25 mg 群及び MK-3102 25 mg／25 mg 群で、それぞれ7.93%、8.10%、7.90%、7.75%、8.22%及び7.54%であった。日本人集団の治療期78週時の HbA1c 値変化量は、全集団の結果と概して一貫していた。

表 2.7.6.3.2: 27　　日本人集団の治療期 78 週時の HbA1c 値変化量（%）（LDA モデル）
（Extension FAS）（P006-13）

Treatment	N	Change from Baseline at Week 78 LS Mean (95% CI)
Placebo/Metformin	19	-1.39 (-1.84, -0.93)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	19	-0.94 (-1.40, -0.48)
MK-3102 1 mg/25 mg	21	-1.24 (-1.65, -0.83)
MK-3102 3 mg/25 mg	18	-1.08 (-1.52, -0.65)
MK-3102 10 mg/25 mg	18	-0.67 (-1.18, -0.15)
MK-3102 25 mg/25 mg	16	-0.80 (-1.32, -0.28)

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), and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status.

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 28　　日本人集団の治療期 78 週時までの HbA1c 値変化量（%）（LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (SE) †
Week 4		
Placebo/Metformin	19	-0.12 (0.08)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	19	-0.05 (0.08)
MK-3102 1 mg/25 mg	19	-0.33 (0.07)
MK-3102 3 mg/25 mg	18	-0.30 (0.08)
MK-3102 10 mg/25 mg	17	-0.37 (0.08)
MK-3102 25 mg/25 mg	15	-0.41 (0.09)
Week 8		
Placebo/Metformin	18	-0.20 (0.12)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	18	-0.16 (0.13)
MK-3102 1 mg/25 mg	21	-0.57 (0.12)
MK-3102 3 mg/25 mg	17	-0.54 (0.13)
MK-3102 10 mg/25 mg	18	-0.60 (0.13)
MK-3102 25 mg/25 mg	15	-0.67 (0.14)
Week 12		
Placebo/Metformin	19	-0.17 (0.16)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	19	-0.22 (0.16)
MK-3102 1 mg/25 mg	20	-0.72 (0.15)
MK-3102 3 mg/25 mg	18	-0.73 (0.16)
MK-3102 10 mg/25 mg	17	-0.60 (0.16)
MK-3102 25 mg/25 mg	14	-0.64 (0.18)
Week 18		
Placebo/Metformin	17	-0.23 (0.18)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	18	-0.63 (0.18)
MK-3102 1 mg/25 mg	20	-1.04 (0.17)
MK-3102 3 mg/25 mg	16	-0.82 (0.18)
MK-3102 10 mg/25 mg	18	-0.51 (0.18)
MK-3102 25 mg/25 mg	15	-0.59 (0.20)
Week 26		
Placebo/Metformin	16	-0.62 (0.21)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	17	-0.62 (0.21)
MK-3102 1 mg/25 mg	21	-1.12 (0.19)
MK-3102 3 mg/25 mg	18	-0.97 (0.20)
MK-3102 10 mg/25 mg	18	-0.51 (0.21)
MK-3102 25 mg/25 mg	15	-0.59 (0.23)
Week 36		
Placebo/Metformin	17	-0.67 (0.20)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	16	-0.45 (0.20)
MK-3102 1 mg/25 mg	21	-1.03 (0.19)
MK-3102 3 mg/25 mg	18	-0.83 (0.20)
MK-3102 10 mg/25 mg	15	-0.66 (0.21)
MK-3102 25 mg/25 mg	14	-0.47 (0.23)
Week 46		
Placebo/Metformin	16	-0.70 (0.19)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	13	-0.59 (0.19)
MK-3102 1 mg/25 mg	19	-1.04 (0.17)
MK-3102 3 mg/25 mg	18	-0.81 (0.18)
MK-3102 10 mg/25 mg	11	-0.74 (0.20)
MK-3102 25 mg/25 mg	12	-0.38 (0.21)

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 28　　日本人集団の治療期 78 週時までの HbA1c 値変化量（%）（LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）（続き）

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (SE) †
Week 56		
Placebo/Metformin	16	-1.01 (0.24)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	12	-0.58 (0.24)
MK-3102 1 mg/25 mg	19	-1.14 (0.22)
MK-3102 3 mg/25 mg	17	-0.92 (0.23)
MK-3102 10 mg/25 mg	10	-0.81 (0.25)
MK-3102 25 mg/25 mg	11	-0.54 (0.26)
Week 66		
Placebo/Metformin	12	-1.41 (0.20)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	11	-1.00 (0.20)
MK-3102 1 mg/25 mg	18	-1.20 (0.17)
MK-3102 3 mg/25 mg	17	-1.02 (0.18)
MK-3102 10 mg/25 mg	8	-0.96 (0.23)
MK-3102 25 mg/25 mg	10	-0.74 (0.22)
Week 78		
Placebo/Metformin	11	-1.39 (0.23)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	11	-0.94 (0.23)
MK-3102 1 mg/25 mg	15	-1.24 (0.21)
MK-3102 3 mg/25 mg	12	-1.08 (0.22)
MK-3102 10 mg/25 mg	6	-0.67 (0.26)
MK-3102 25 mg/25 mg	7	-0.80 (0.26)

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

C Confidential

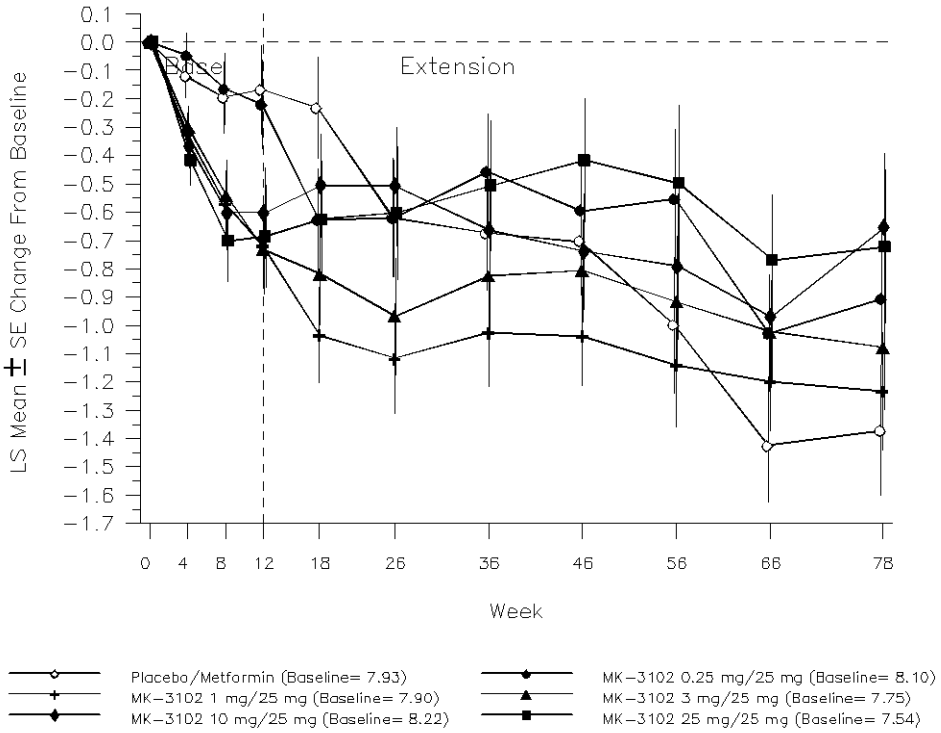


図 2.7.6.3.2: 6　　日本人集団の HbA1c 値変化量の経時推移（%）（LDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（Extension FAS）（P006-13）

<u>食後2時間血糖値</u>

日本人集団の治療期78週時までの食後2時間血糖値変化量を[表2.7.6.3.2: 29]及び[表2.7.6.3.2: 30]に示す。

日本人集団の治療期78週時のベースライン（基礎試験開始時）からの食後2時間血糖値変化量（mg/dL）（最小二乗平均）は、プラセボ／メトホルミン群、MK-3102 0.25 mg／25 mg 群、MK-3102 1 mg／25 mg 群、MK-3102 3 mg／25 mg 群、MK-3102 10 mg／25 mg 群及び MK-3102 25 mg／25 mg 群で、それぞれ-56.4 mg/dL、-36.9 mg/dL、-34.2 mg/dL、-32.7 mg/dL、-44.5 mg/dL 及び-38.9 mg/dL であった。食後2時間血糖値はすべての投与群で78週間にわたりベースライン時より低い値で推移した[資料5.3.5.1.2: P006-13]。

各投与群におけるベースライン食後2時間血糖値の平均値は、プラセボ／メトホルミン群、MK-3102 0.25 mg／25 mg 群、MK-3102 1 mg／25 mg 群、MK-3102 3 mg／25 mg 群、MK-3102 10 mg／25 mg 群及び MK-3102 25 mg／25 mg 群で、それぞれ227．9 mg/dL、239.4 mg/dL、215.0 mg/dL、226.2 mg/dL、237.8 mg/dL 及び208.7 mg/dL であった。日本人集団の治療期78週時の食後2時間血糖値変化量は、全集団の結果と概して一貫していた[資料5.3.5.1.2: P006-13]。

Confidential

表 2.7.6.3.2: 29　　日本人集団の治療期 78 週時の食後 2 時間血糖値変化量（mg/dL）（LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）

Treatment	N	Change from Baseline at Week 78 LS Mean (95% CI)
Placebo/Metformin	19	-56.4 (-87.3, -25.5)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	19	-36.9 (-69.5, -4.3)
MK-3102 1 mg/25 mg	21	-34.2 (-61.7, -6.6)
MK-3102 3 mg/25 mg	18	-32.7 (-61.7, -3.6)
MK-3102 10 mg/25 mg	18	-44.5 (-81.1, -7.8)
MK-3102 25 mg/25 mg	16	-38.9 (-75.0, -2.8)

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), and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status.

表 2.7.6.3.2: 30　　日本人集団の治療期 78 週時までの食後 2 時間血糖値変化量（mg/dL）（LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (SE) †
Week 12		
Placebo/Metformin	19	-4.8 (11.8)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	18	-15.1 (11.9)
MK-3102 1 mg/25 mg	21	-40.4 (11.1)
MK-3102 3 mg/25 mg	17	-49.0 (12.2)
MK-3102 10 mg/25 mg	18	-50.3 (12.0)
MK-3102 25 mg/25 mg	16	-32.7 (13.1)
Week 46		
Placebo/Metformin	17	-49.0 (12.2)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	14	-38.3 (12.6)
MK-3102 1 mg/25 mg	20	-44.7 (11.2)
MK-3102 3 mg/25 mg	17	-53.1 (11.9)
MK-3102 10 mg/25 mg	14	-38.8 (12.7)
MK-3102 25 mg/25 mg	13	-29.9 (14.1)
Week 78		
Placebo/Metformin	10	-56.4 (15.5)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	9	-36.9 (16.4)
MK-3102 1 mg/25 mg	15	-34.2 (13.8)
MK-3102 3 mg/25 mg	11	-32.7 (14.6)
MK-3102 10 mg/25 mg	6	-44.5 (18.4)
MK-3102 25 mg/25 mg	8	-38.9 (18.1)

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

空腹時血糖値

日本人集団の治療期78週時までの空腹時血糖値変化量を[表2.7.6.3.2: 31]及び[表2.7.6.3.2: 32]に、空腹時血糖値変化量の経時推移を[図2.7.6.3.2: 7]に示す。

C Confidential

日本人集団の治療期78週時のベースライン（基礎試験開始時）からの空腹時血糖値変化量（mg/dL）（最小二乗平均）は、プラセボ／メトホルミン群、MK-3102 0.25 mg／25 mg 群、MK-3102 1 mg／25 mg 群、MK-3102 3 mg／25 mg 群、MK-3102 10 mg／25 mg 群及び MK-3102 25 mg／25 mg 群で、それぞれ-23.5 mg/dL、-14.6 mg/dL、-13.9 mg/dL、-11.4 mg/dL、-8.8 mg/dL 及び-13.8 mg/dL であった。空腹時血糖値は、すべての投与群で治療期78週にわたりベースラインから数値的に低下したが、その程度は群間でばらつきがあった。

各投与群におけるベースライン空腹時血糖値の平均値は、プラセボ／メトホルミン群、MK-3102 0.25 mg／25 mg 群、MK-3102 1 mg／25 mg 群、MK-3102 3 mg／25 mg 群、MK-3102 10 mg／25 mg 群及び MK-3102 25 mg／25 mg 群で、それぞれ147.1 mg/dL、160.4 mg/dL、147.9 mg/dL、150.9 mg/dL、162.7 mg/dL 及び146.6 mg/dL であった。日本人集団の治療期78週時の空腹時血糖値変化量は、全集団の結果と概して一貫していた。

表 2.7.6.3.2: 31　　日本人集団の治療期 78 週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）

Treatment	N	Change from Baseline at Week 78 LS Mean (95% CI)
Placebo/Metformin	19	-23.5 (-38.2, -8.8)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	19	-14.6 (-29.2, 0.1)
MK-3102 1 mg/25 mg	21	-13.9 (-26.7, -1.1)
MK-3102 3 mg/25 mg	18	-11.4 (-25.3, 2.5)
MK-3102 10 mg/25 mg	18	-8.8 (-25.8, 8.3)
MK-3102 25 mg/25 mg	16	-13.8 (-30.6, 3.0)

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

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 32　　日本人集団の治療期 78 週時までの空腹時血糖値変化量（mg/dL）（LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (SE) †
Week 4		
Placebo/Metformin	18	-5.2 (3.8)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	18	-3.4 (3.8)
MK-3102 1 mg/25 mg	21	-8.5 (3.5)
MK-3102 3 mg/25 mg	18	-13.1 (3.8)
MK-3102 10 mg/25 mg	18	-14.3 (3.8)
MK-3102 25 mg/25 mg	16	-19.6 (4.2)
Week 8		
Placebo/Metformin	19	-3.1 (4.5)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	19	-10.5 (4.5)
MK-3102 1 mg/25 mg	21	-10.2 (4.3)
MK-3102 3 mg/25 mg	18	-21.1 (4.5)
MK-3102 10 mg/25 mg	18	-19.7 (4.6)
MK-3102 25 mg/25 mg	16	-16.6 (5.0)
Week 12		
Placebo/Metformin	19	-0.3 (5.1)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	19	-7.9 (5.1)
MK-3102 1 mg/25 mg	21	-16.3 (4.8)
MK-3102 3 mg/25 mg	18	-21.5 (5.1)
MK-3102 10 mg/25 mg	18	-11.6 (5.2)
MK-3102 25 mg/25 mg	16	-12.8 (5.6)
Week 18		
Placebo/Metformin	19	-16.3 (5.2)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	19	-19.3 (5.2)
MK-3102 1 mg/25 mg	21	-18.9 (4.9)
MK-3102 3 mg/25 mg	18	-27.2 (5.2)
MK-3102 10 mg/25 mg	18	-10.9 (5.3)
MK-3102 25 mg/25 mg	16	-10.4 (5.8)
Week 26		
Placebo/Metformin	17	-15.8 (5.8)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	17	-12.0 (5.8)
MK-3102 1 mg/25 mg	21	-16.5 (5.3)
MK-3102 3 mg/25 mg	18	-21.9 (5.7)
MK-3102 10 mg/25 mg	18	-3.2 (5.8)
MK-3102 25 mg/25 mg	16	-9.6 (6.3)
Week 36		
Placebo/Metformin	17	-10.6 (5.6)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	16	-11.0 (5.6)
MK-3102 1 mg/25 mg	21	-10.0 (5.2)
MK-3102 3 mg/25 mg	18	-13.9 (5.5)
MK-3102 10 mg/25 mg	15	-9.6 (5.9)
MK-3102 25 mg/25 mg	15	-5.3 (6.2)
Week 46		
Placebo/Metformin	16	-15.5 (5.5)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	13	-14.6 (5.7)
MK-3102 1 mg/25 mg	19	-15.8 (5.1)
MK-3102 3 mg/25 mg	18	-17.5 (5.3)
MK-3102 10 mg/25 mg	11	-18.5 (6.2)
MK-3102 25 mg/25 mg	13	-4.7 (6.3)

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 32　　日本人集団の治療期 78 週時までの空腹時血糖値変化量（mg/dL）（LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）（続き）

Treatment	N	Change from Baseline LS Mean (SE) †
Week 56		
Placebo/Metformin	16	-20.0 (5.9)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	12	-17.5 (6.3)
MK-3102 1 mg/25 mg	19	-13.3 (5.4)
MK-3102 3 mg/25 mg	17	-15.6 (5.6)
MK-3102 10 mg/25 mg	10	-9.0 (7.0)
MK-3102 25 mg/25 mg	12	-10.4 (6.9)
Week 66		
Placebo/Metformin	12	-27.7 (5.6)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	11	-18.4 (5.8)
MK-3102 1 mg/25 mg	19	-17.4 (4.9)
MK-3102 3 mg/25 mg	17	-15.8 (5.1)
MK-3102 10 mg/25 mg	8	-19.4 (6.4)
MK-3102 25 mg/25 mg	11	-15.5 (6.3)
Week 78		
Placebo/Metformin	11	-23.5 (7.4)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	11	-14.6 (7.4)
MK-3102 1 mg/25 mg	17	-13.9 (6.4)
MK-3102 3 mg/25 mg	12	-11.4 (7.0)
MK-3102 10 mg/25 mg	7	-8.8 (8.6)
MK-3102 25 mg/25 mg	9	-13.8 (8.4)

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

C Confidential

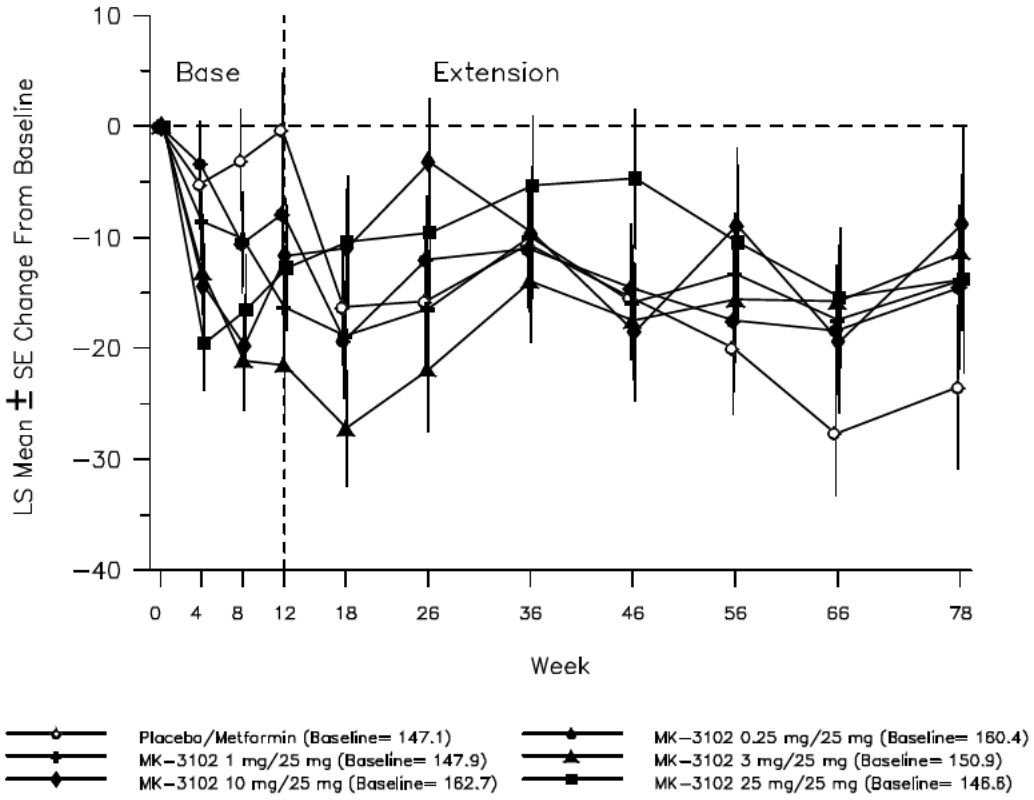


図 2.7.6.3.2: 7　　日本人集団の空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（LDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（Extension FAS）（P006-13）

2.7.6.3.2.3.2.2　他の評価項目

<u>HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率</u>

日本人集団で治療期78週時に HbA1c 値が7.0%未満になった患者の割合（%）を[表2.7.6.3.2: 33]に示す。

MK-3102群では、治療期78週時に HbA1c 値が7.0%未満になった患者の割合（%）は、33%～75%であった。

日本人集団で治療期78週時に HbA1c 値が6.5%未満になった患者の割合（%）を[表2.7.6.3.2: 34]に示す。

MK-3102群では、治療期78週時に HbA1c 値が6.5%未満になった患者の割合（%）は、6%～43%であった。

日本人集団の達成率は、患者数が少ないため、全集団の結果と比べて群間のばらつきが大きかったが、全集団の結果と概して一貫していた。

Confidential

表 2.7.6.3.2: 33　　日本人集団の治療期 78 週時の HbA1c 値の達成率（%）（7.0%未満となった患者の割合）（Extension FAS with LOCF）（P006-13）

Treatment	N	n (%)	95% CI † in Percent
Placebo/Metformin	19	12 (63.2)	(41.0, 80.9)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	19	9 (47.4)	(27.3, 68.3)
MK-3102 1 mg/25 mg	21	11 (52.4)	(32.4, 71.7)
MK-3102 3 mg/25 mg	18	13 (72.2)	(49.1, 87.5)
MK-3102 10 mg/25 mg	18	6 (33.3)	(16.3, 56.3)
MK-3102 25 mg/25 mg	16	12 (75.0)	(50.5, 89.8)
† Based on the Wilson score method			

表 2.7.6.3.2: 34　　日本人集団の治療期 78 週時の HbA1c 値の達成率（%）（6.5%未満となった患者の割合）（Extension FAS with LOCF）（P006-13）

Treatment	N	n (%)	95% CI † in Percent
Placebo/Metformin	19	10 (52.6)	(31.7, 72.7)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	19	3 (15.8)	(5.5, 37.6)
MK-3102 1 mg/25 mg	21	9 (42.9)	(24.5, 63.5)
MK-3102 3 mg/25 mg	18	5 (27.8)	(12.5, 50.9)
MK-3102 10 mg/25 mg	18	1 (5.6)	(1.0, 25.8)
MK-3102 25 mg/25 mg	16	6 (37.5)	(18.5, 61.4)
† Based on the Wilson score method			

体重

日本人集団の治療期78週時の体重変化量を[表2.7.6.3.2: 35]に、体重変化量の経時推移を[図2.7.6.3.2: 8]に示す。

日本人集団の治療期78週時の体重（最小二乗平均）のベースライン（基礎試験開始時）からの変化量（kg）は、本試験に組み入れられた患者と同様でわずかであった。プラセボ／メトホルミン群でも、体重のベースラインからの変化量は、本試験に組み入れられた全集団の患者と同様であった。

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 35　　日本人集団の治療期 78 週時の体重変化量（kg）（LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）

Treatment	N	Change from Baseline at Week 78 LS Mean (95% CI)
Placebo/Metformin	19	-0.9 (-2.0, 0.2)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	19	1.4 (0.3, 2.5)
MK-3102 1 mg/25 mg	21	1.1 (0.2, 2.0)
MK-3102 3 mg/25 mg	18	0.6 (-0.4, 1.6)
MK-3102 10 mg/25 mg	18	1.2 (-0.1, 2.5)
MK-3102 25 mg/25 mg	16	0.9 (-0.3, 2.1)

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), and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status.

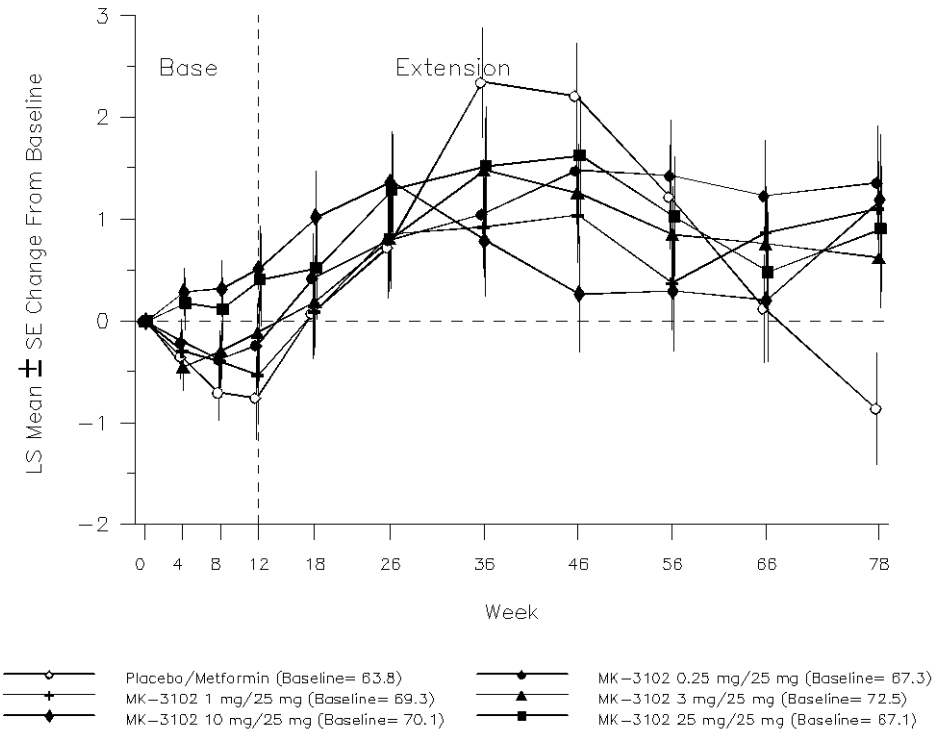


図 2.7.6.3.2: 8　　日本人集団の体重変化量の経時推移（kg）（LDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（Extension FAS）（P006-13）

HOMA-β

日本人集団の治療期78週時の HOMA-β 変化量を[表2.7.6.3.2: 36]に、HOMA-β 変化量の経時推移を[図2.7.6.3.2: 9]に示す。

日本人集団の治療期78週時のベースライン（基礎試験開始時）からの HOMA-β 変化量は、プラセボ／メトホルミン群、MK-3102 0.25 mg／25 mg 群、MK-3102 1 mg／25 mg 群、MK-3102 3 mg／25 mg 群、MK-3102 10 mg／25 mg 群及び MK-3102 25 mg／25 mg 群で、それぞれ21.5、32.3、

Confidential

17.5、9.8、11.0及び12.2であった。患者数が少ないため、群間でばらつきがみられた。各投与群の変化量（実測値）の中央値は、プラセボ／メトホルミン群、MK-3102 0.25 mg／25 mg 群、MK-3102 1 mg／25 mg 群、MK-3102 3 mg／25 mg 群、MK-3102 10 mg／25 mg 群及び MK-3102 25 mg／25 mg 群で、それぞれ8.1、9.6、10.4、6.3、7.2及び0.6であった[資料5.3.5.4.2: P006_13_J_list]。

表 2.7.6.3.2: 36　　日本人集団の治療期 78 週時の HOMA-β 変化量（LDA モデル）（Extension FAS）（P006-13）

Treatment	N	Change from Baseline at Week 78 LS Mean (95% CI)
Placebo/Metformin	19	21.5 (0.5, 42.5)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	19	32.3 (9.5, 55.1)
MK-3102 1 mg/25 mg	21	17.5 (-2.7, 37.7)
MK-3102 3 mg/25 mg	18	9.8 (-11.1, 30.7)
MK-3102 10 mg/25 mg	18	11.0 (-15.7, 37.7)
MK-3102 25 mg/25 mg	16	12.2 (-13.0, 37.4)

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), and the interaction of time by treatment, time by prior AHA therapy status.

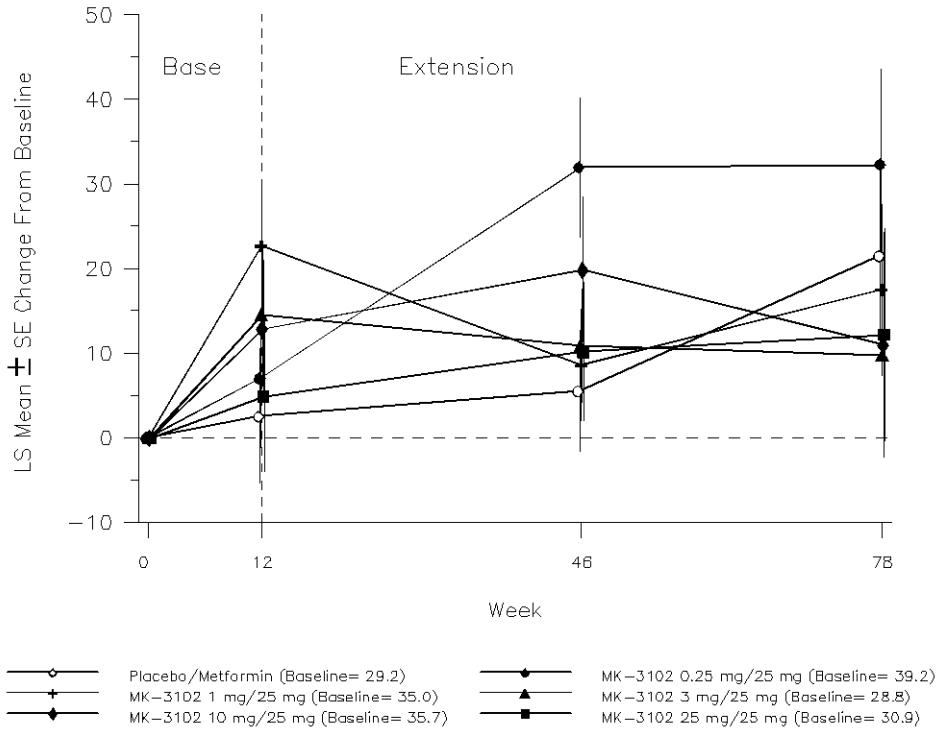


図 2.7.6.3.2: 9　　日本人集団の HOMA-β 変化量の経時推移（LDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（Extension FAS）（P006-13）

Confidential

レスキュー治療開始までの時間

日本人集団の治療期78週時までにレスキュー治療を開始した患者の解析を[表2.7.6.3.2: 37]に示す。治療期78週時までにレスキュー治療を開始した患者の累積発現率に関する Kaplan-Meier 曲線を[図2.7.6.3.2: 10]に示す。患者数（正確にはイベント数）が少ないため、各投与群における治療期78週時までにレスキュー治療を開始した患者の累積発現率は、群間でばらつきがあった。

表 2.7.6.3.2: 37　　日本人集団で治療期 78 週時までにレスキュー治療を開始した患者の累積発現率の解析（本試験に組み入れられた日本人患者）（P006-13）

Treatment	N	n (%) Rescued at or before Week 78	Kaplan-Meier Estimate % (95% CI)
Placebo/Metformin	19	1 (5.3)	8.3 (0.5, 31.1)
MK-3102 0.25 mg/25 mg	19	4 (21.1)	23.2 (7.1, 44.6)
MK-3102 1 mg/25 mg	21	2 (9.5)	10.3 (1.7, 27.9)
MK-3102 3 mg/25 mg	18	2 (11.1)	12.5 (2.1, 32.8)
MK-3102 10 mg/25 mg	18	5 (27.8)	33.3 (11.5, 57.3)
MK-3102 25 mg/25 mg	16	2 (12.5)	14.3 (2.3, 36.6)

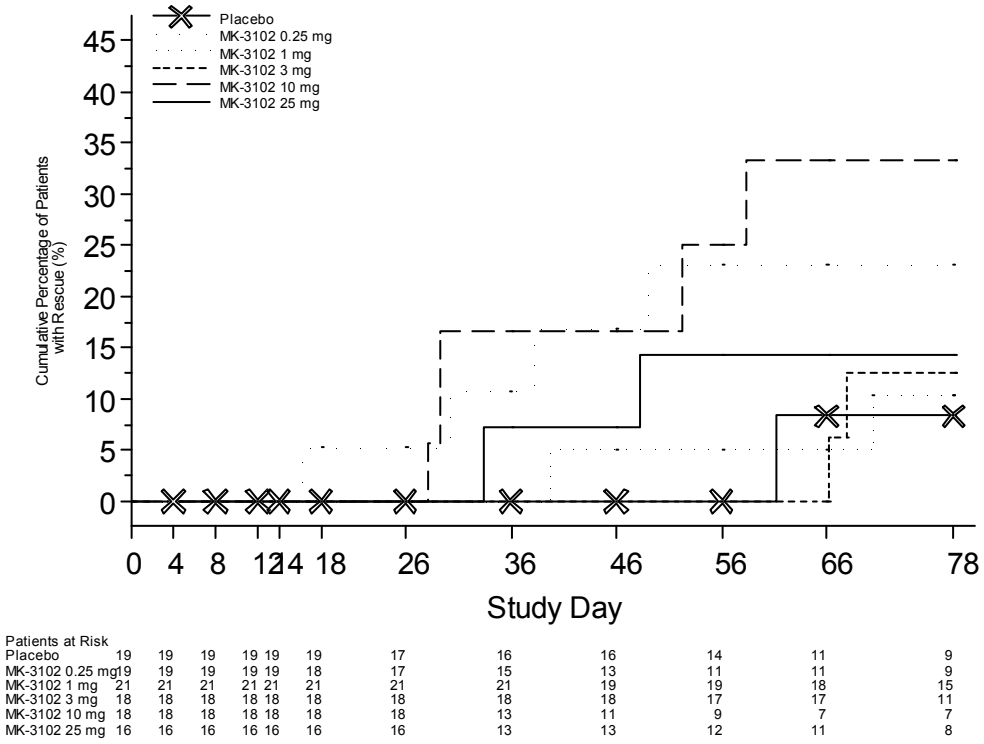


図 2.7.6.3.2: 10　　日本人集団で治療期 78 週時までにレスキュー治療を開始した患者の累積発現率（Kaplan-Meier 曲線）（P006-13）

Confidential

2.7.6.3.2.3.3　日本人集団の安全性の結果

2.7.6.3.2.3.3.1　有害事象

日本人集団で66週間の延長試験（治療期12～78週）に発現した有害事象の要約及び各項目の群間差及び95%信頼区間を[表2.7.6.3.2: 38]に示す。

いずれの項目の発現率も、プラセボ／メトホルミン群とMK-3102併合群で概して同程度であった。日本人集団の有害事象及び副作用の発現率は全集団の結果と比較して数値上高かったが、投与群間で同程度であり、安全性プロファイルは全集団と概して一貫していた。

表 2.7.6.3.2: 38　　日本人集団の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除く）（延長試験の安全性解析対象集団）（P006-13）

Treatment	n	(%)	Difference in % vs Placebo/Metformin Estimate (95% CI)[†]
Patients in population			
Placebo/Metformin	19		
Pooled MK-3102	92		
with one or more adverse events			
Placebo/Metformin	15	(78.9)	
Pooled MK-3102	73	(79.3)	0.4 (-15.8, 24.1)
with no adverse events			
Placebo/Metformin	4	(21.1)	
Pooled MK-3102	19	(20.7)	-0.4 (-24.1, 15.8)
with drug-related[‡] adverse events			
Placebo/Metformin	5	(26.3)	
Pooled MK-3102	18	(19.6)	-6.8 (-30.6, 10.8)
with serious adverse events			
Placebo/Metformin	1	(5.3)	
Pooled MK-3102	6	(6.5)	1.3 (-18.6, 9.9)
with serious drug-related adverse events			
Placebo/Metformin	1	(5.3)	
Pooled MK-3102	0	(0.0)	
who died			
Placebo/Metformin	0	(0.0)	
Pooled MK-3102	1	(1.1)	
discontinued[§] due to an adverse event			
Placebo/Metformin	1	(5.3)	
Pooled MK-3102	5	(5.4)	0.2 (-19.6, 8.5)
discontinued due to a drug-related adverse event			
Placebo/Metformin	1	(5.3)	
Pooled MK-3102	0	(0.0)	
discontinued due to a serious adverse event			
Placebo/Metformin	1	(5.3)	
Pooled MK-3102	4	(4.3)	-0.9 (-20.7, 7.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event			
Placebo/Metformin	1	(5.3)	
Pooled MK-3102	0	(0.0)	

[†] Based on Miettinen & Nurminen method.
[‡] Determined by the investigator to be related to the drug.
[§] Study medication withdrawn.
Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.

C Confidential

日本人集団でいずれかの投与群で発現したすべての有害事象及び副作用の器官別大分類別の集計結果を[表2.7.6.3.2: 39]及び[表2.7.6.3.2: 40]に示す。

すべての器官別大分類の有害事象発現率はプラセボ／メトホルミン群と MK-3102併合群で概して同程度であった。プラセボ／メトホルミン群と比較して、「感染症および寄生虫症」の有害事象発現率が MK-3102併合群で数値的に高く、鼻咽頭炎の発現率が高かった。

副作用発現率は、プラセボ／メトホルミン群と MK-3102併合群で同程度であった。

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 39　　日本人集団の有害事象発現例数（%）（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	19		92	
with one or more specific adverse events	15	(78.9)	73	(79.3)
with no specific adverse events	4	(21.1)	19	(20.7)
血液およびリンパ系障害	1	(5.3)	0	(0.0)
好中球減少症	1	(5.3)	0	(0.0)
心臓障害	1	(5.3)	3	(3.3)
不整脈	0	(0.0)	1	(1.1)
心房細動	0	(0.0)	1	(1.1)
急性心不全	0	(0.0)	1	(1.1)
頻脈	1	(5.3)	0	(0.0)
発作性頻脈	1	(5.3)	0	(0.0)
耳および迷路障害	0	(0.0)	3	(3.3)
耳鳴	0	(0.0)	1	(1.1)
回転性めまい	0	(0.0)	1	(1.1)
頭位性回転性めまい	0	(0.0)	1	(1.1)
内分泌障害	0	(0.0)	1	(1.1)
亜急性甲状腺炎	0	(0.0)	1	(1.1)
眼障害	1	(5.3)	5	(5.4)
白内障	1	(5.3)	2	(2.2)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	1	(1.1)
糖尿病網膜症	0	(0.0)	1	(1.1)
流涙増加	0	(0.0)	1	(1.1)
黄斑線維症	1	(5.3)	0	(0.0)
網膜動脈閉塞	0	(0.0)	1	(1.1)
硝子体剥離	1	(5.3)	0	(0.0)
胃腸障害	7	(36.8)	22	(23.9)
腹部不快感	1	(5.3)	1	(1.1)
腹痛	0	(0.0)	1	(1.1)
上腹部痛	0	(0.0)	3	(3.3)
大腸炎	0	(0.0)	1	(1.1)
結腸ポリープ	1	(5.3)	1	(1.1)
便秘	0	(0.0)	2	(2.2)
齲歯	0	(0.0)	2	(2.2)
下痢	3	(15.8)	4	(4.3)
十二指腸潰瘍	0	(0.0)	1	(1.1)
消化不良	0	(0.0)	1	(1.1)
胃潰瘍	1	(5.3)	0	(0.0)
胃炎	2	(10.5)	3	(3.3)
萎縮性胃炎	0	(0.0)	2	(2.2)
びらん性胃炎	0	(0.0)	1	(1.1)
異所性胃食道	0	(0.0)	1	(1.1)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	1	(1.1)
痔核	1	(5.3)	0	(0.0)
歯周病	0	(0.0)	1	(1.1)
口内炎	1	(5.3)	2	(2.2)
歯痛	0	(0.0)	1	(1.1)
嘔吐	0	(0.0)	1	(1.1)

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 39　　日本人集団の有害事象発現例数（%）（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	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(5.3)	3	(3.3)
歩行障害	0	(0.0)	1	(1.1)
倦怠感	0	(0.0)	1	(1.1)
浮腫	1	(5.3)	0	(0.0)
発熱	0	(0.0)	1	(1.1)
肝胆道系障害	0	(0.0)	3	(3.3)
胆嚢ポリープ	0	(0.0)	1	(1.1)
肝機能異常	0	(0.0)	1	(1.1)
脂肪肝	0	(0.0)	1	(1.1)
免疫系障害	0	(0.0)	2	(2.2)
季節性アレルギー	0	(0.0)	2	(2.2)
感染症および寄生虫症	5	(26.3)	43	(46.7)
アデノイド咽頭炎	0	(0.0)	1	(1.1)
気管支炎	1	(5.3)	2	(2.2)
膿痂疹性湿疹	0	(0.0)	1	(1.1)
感染性小腸結腸炎	0	(0.0)	1	(1.1)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(1.1)
ヘリコバクター感染	0	(0.0)	1	(1.1)
帯状疱疹	0	(0.0)	2	(2.2)
耳帯状疱疹	0	(0.0)	1	(1.1)
麦粒腫	0	(0.0)	1	(1.1)
膿痂疹	0	(0.0)	1	(1.1)
インフルエンザ	3	(15.8)	1	(1.1)
鼻前庭炎	0	(0.0)	1	(1.1)
鼻咽頭炎	1	(5.3)	29	(31.5)
外耳炎	0	(0.0)	1	(1.1)
耳下腺炎	0	(0.0)	1	(1.1)
歯周炎	0	(0.0)	2	(2.2)
咽頭炎	2	(10.5)	5	(5.4)
肺炎	1	(5.3)	0	(0.0)
歯髄炎	0	(0.0)	1	(1.1)
上気道感染	0	(0.0)	1	(1.1)
傷害、中毒および処置合併症	3	(15.8)	9	(9.8)
節足動物咬傷	0	(0.0)	1	(1.1)
節足動物刺傷	0	(0.0)	1	(1.1)
挫傷	0	(0.0)	3	(3.3)
眼外傷	2	(10.5)	0	(0.0)
頭部損傷	0	(0.0)	1	(1.1)
半月板障害	0	(0.0)	2	(2.2)
脊椎圧迫骨折	0	(0.0)	1	(1.1)
創傷	0	(0.0)	1	(1.1)
手首関節骨折	1	(5.3)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 39　　日本人集団の有害事象発現例数（%）（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	(26.3)	15	(16.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(5.3)	2	(2.2)
尿中アルブミン陽性	0	(0.0)	2	(2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(5.3)	1	(1.1)
血中コレステロール増加	0	(0.0)	1	(1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(5.3)	5	(5.4)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	2	(2.2)
血圧上昇	0	(0.0)	3	(3.3)
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	1	(1.1)
血中尿酸増加	0	(0.0)	1	(1.1)
白血球百分率数異常	0	(0.0)	1	(1.1)
好酸球数増加	1	(5.3)	0	(0.0)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(5.3)	0	(0.0)
糸球体濾過率減少	1	(5.3)	0	(0.0)
ヘマトクリット減少	1	(5.3)	0	(0.0)
ヘモグロビン減少	1	(5.3)	0	(0.0)
リンパ球百分率増加	1	(5.3)	0	(0.0)
赤血球数減少	1	(5.3)	0	(0.0)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	(0.0)	2	(2.2)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	2	(2.2)
低血糖症	0	(0.0)	2	(2.2)
筋骨格系および結合組織障害	5	(26.3)	20	(21.7)
関節痛	0	(0.0)	2	(2.2)
背部痛	0	(0.0)	2	(2.2)
滑液包炎	1	(5.3)	0	(0.0)
肋軟骨炎	0	(0.0)	1	(1.1)
椎間板障害	0	(0.0)	1	(1.1)
椎間板突出	0	(0.0)	1	(1.1)
関節滲出液	0	(0.0)	1	(1.1)
関節硬直	0	(0.0)	1	(1.1)
筋痙縮	0	(0.0)	1	(1.1)
筋骨格痛	0	(0.0)	1	(1.1)
筋肉痛	2	(10.5)	1	(1.1)
頚部痛	0	(0.0)	1	(1.1)
変形性関節症	0	(0.0)	1	(1.1)
骨粗鬆症	1	(5.3)	0	(0.0)
四肢痛	0	(0.0)	1	(1.1)
関節周囲炎	1	(5.3)	2	(2.2)
骨膜炎	0	(0.0)	1	(1.1)
変形性脊椎症	0	(0.0)	1	(1.1)
腱鞘炎	0	(0.0)	1	(1.1)
弾発指	0	(0.0)	2	(2.2)
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	(1.1)
脂肪肉腫	0	(0.0)	1	(1.1)
神経系障害	2	(10.5)	4	(4.3)
体位性めまい	0	(0.0)	1	(1.1)
頭痛	0	(0.0)	1	(1.1)
感覚鈍麻	1	(5.3)	1	(1.1)
意識消失	1	(5.3)	0	(0.0)
くも膜下出血	0	(0.0)	1	(1.1)

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 39　　日本人集団の有害事象発現例数（%）（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	(%)
精神障害	0	(0.0)	3	(3.3)
不眠症	0	(0.0)	3	(3.3)
腎および尿路障害	0	(0.0)	2	(2.2)
腎結石症	0	(0.0)	1	(1.1)
夜間頻尿	0	(0.0)	1	(1.1)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	1	(1.1)
乳頭腫脹	0	(0.0)	1	(1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(5.3)	5	(5.4)
咳嗽	0	(0.0)	1	(1.1)
鼻漏	0	(0.0)	1	(1.1)
上気道の炎症	1	(5.3)	3	(3.3)
皮膚および皮下組織障害	1	(5.3)	6	(6.5)
皮膚嚢腫	0	(0.0)	1	(1.1)
皮膚炎	0	(0.0)	1	(1.1)
接触性皮膚炎	0	(0.0)	1	(1.1)
湿疹	0	(0.0)	1	(1.1)
皮脂欠乏性湿疹	1	(5.3)	0	(0.0)
紅斑	0	(0.0)	1	(1.1)
蕁麻疹	0	(0.0)	1	(1.1)
血管障害	0	(0.0)	3	(3.3)
高血圧	0	(0.0)	1	(1.1)
低血圧	0	(0.0)	1	(1.1)
末梢動脈閉塞性疾患	0	(0.0)	1	(1.1)

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5.3.5.4.2: P006_13_J_list] 表 3-13より引用

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 40　　日本人集団の副作用発現例数（%）（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	19		92	
with one or more drug related adverse events	5	(26.3)	18	(19.6)
with no drug related adverse events	14	(73.7)	74	(80.4)
血液およびリンパ系障害	1	(5.3)	0	(0.0)
好中球減少症	1	(5.3)	0	(0.0)
心臓障害	1	(5.3)	0	(0.0)
頻脈	1	(5.3)	0	(0.0)
発作性頻脈	1	(5.3)	0	(0.0)
眼障害	0	(0.0)	1	(1.1)
白内障	0	(0.0)	1	(1.1)
胃腸障害	3	(15.8)	8	(8.7)
腹部不快感	1	(5.3)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	1	(1.1)
便秘	0	(0.0)	1	(1.1)
下痢	1	(5.3)	3	(3.3)
胃炎	1	(5.3)	1	(1.1)
萎縮性胃炎	0	(0.0)	1	(1.1)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	1	(1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(5.3)	1	(1.1)
倦怠感	0	(0.0)	1	(1.1)
浮腫	1	(5.3)	0	(0.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(1.1)
肝機能異常	0	(0.0)	1	(1.1)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	1	(1.1)
インフルエンザ	0	(0.0)	1	(1.1)
臨床検査	1	(5.3)	5	(5.4)
尿中アルブミン陽性	0	(0.0)	2	(2.2)
血中コレステロール増加	0	(0.0)	1	(1.1)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	2	(2.2)
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	1	(1.1)
血中尿酸増加	0	(0.0)	1	(1.1)
リンパ球百分率増加	1	(5.3)	0	(0.0)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	(0.0)	2	(2.2)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	2	(2.2)
低血糖症	0	(0.0)	2	(2.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(1.1)
筋痙縮	0	(0.0)	1	(1.1)
神経系障害	1	(5.3)	0	(0.0)
意識消失	1	(5.3)	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15.1

[資料5.3.5.4.2: P006_13_J_list] 表 3-26より引用

C Confidential

2.7.6.3.2.3.3.2　重篤な有害事象

死亡

日本人集団で延長試験の66週間（治療期12～78週）に死亡に至った有害事象（レスキュー治療開始後のデータを含む）を発現した症例の一覧を投与群別に[表2.7.6.3.2: 41]に示す。本試験期間中、MK-3102併合群で1/92例（1.1%）が急性心不全により死亡した。死亡に至った有害事象は、治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判定された。

死亡に至った有害事象の叙述は全集団の[2.7.6.3.2.2.3.2 項]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 41　　日本人集団で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
Pooled MK-3102									
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5.3.5.4.2: P006_13_J_list] 表 3-37より引用

Confidential

非致死性の重篤な有害事象

日本人集団で延長試験の66週間（治療期12～78週）に発現した非致死性の重篤な有害事象（レスキュー治療開始後のデータを含む）を発現した症例の一覧を投与群別に[表2.7.6.3.2: 42]に示す。

非致死性の重篤な有害事象を発現した患者は、プラセボ／メトホルミン群で1/19例（5.3%）及びMK-3102併合群で5/92例（5.4%）であった。

プラセボ／メトホルミン群で発現した非致死性の重篤な有害事象は意識消失の1例1件、MK-3102併合群では、半月板障害、くも膜下出血、糖尿病網膜症、白内障、脂肪肉腫、耳帯状疱疹（以上、各1件）の計5例6件であった。レスキュー治療開始後に発現した事象はなかった。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。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は[資料5.3.5.1.2: P006-13]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.3.2: 42　　日本人集団の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=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=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	糖尿病網膜症	Continuing	Moderate	Y	N	None	Resolving
		498	白内障	8.05 Months	Moderate	Y	N	None	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5.3.5.4.2: P006_13_J_list] 表 3-31より引用

Confidential

2.7.6.3.2.3.3.3　投与中止に至った有害事象

日本人集団で延長試験の66週間（治療期12～78週）に発現した有害事象（レスキュー治療開始後のデータを含む）により治験薬の投与を中止した症例の一覧を投与群別に[表2.7.6.3.2: 43]に示す。プラセボ／メトホルミン群の1/19例（5.3%）及び MK-3102併合群の5/92例（5.4%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。そのうち、プラセボ／メトホルミン群1例に認められた有害事象は副作用と判定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ／メトホルミン群で意識消失の1例1件、MK-3102併合群では、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（以上、各1件）の5例5件であった。このうち、レスキュー治療開始後に発現した事象はなかった。治験薬との因果関係ありと判定された重篤な事象は、プラセボ／メトホルミン群で意識消失の1例1件のみであった。MK-3102併合群の急性心不全は死亡例であったが、治験薬との因果関係はなしと判定された[2.7.6.3.2.2.3.2 項]。MK-3102併合群のくも膜下出血は重篤な有害事象であったが、治験薬との因果関係はなしと判定された。脂肪肉腫、耳帯状疱疹、椎間板突出は中等度と判定され、椎間板突出以外は治験薬の投与中止後に回復又は軽快した。

Confidential

表 2.7.6.3.2: 43　　日本人集団で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=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=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5.3.5.4.2: P006_13_J_list] 表 3-39より引用

Confidential

2.7.6.3.2.3.3.4　特に関心のある有害事象

低血糖症

日本人集団の低血糖症（症候性又は無症候性）の有害事象発現率の解析を[表2.7.6.3.2: 44]に示す。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0/19例（0.0%）に対し、MK-3102併合群2/92例（2.2%）であった。症候性低血糖症（「Tier 1」の事象）は、プラセボ／メトホルミン群0/19例（0.0%）に対し、MK-3102併合群2/92例（2.2%）であった。MK-3102併合群の症候性低血糖症の2例のうち1例は医学的な介助を必要とする重度の低血糖症に分類されたが、意識レベルの低下がみられたものの短時間であり、実際には医学的介助を必要としなかった。

表 2.7.6.3.2: 44　　日本人集団の低血糖症の有害事象発現率
（レスキュー治療開始後のデータを除く）（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	19	92	
With one or more:			
Adverse events of hypoglycemia (symptomatic or asymptomatic)	0 (0.0)	2 (2.2)	2.2
Symptomatic	0 (0.0)	2 (2.2)	2.2
Severe	0 (0.0)	1 (1.1)	1.1
Requiring non-medical assistance	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0
Requiring medical assistance	0 (0.0)	1 (1.1)	1.1
Asymptomatic	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0

† 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.

2.7.6.3.2.3.3.5　バイタルサイン、臨床検査値、心電図

日本人集団の MK-3102併合群では、全集団と同様に肝機能値、クレアチニン／eGFR、クレアチンホスホキナーゼ等の臨床検査の安全性評価項目に、肝臓、腎臓又は筋の安全性上の懸念を示す変動は認められなかった。プラセボ／メトホルミン群及び MK-3102併合群の両群で、尿酸及び白血球のわずかな増加が認められたが、臨床的に意味のある変動は認められなかった。血清脂質関連項目（総コレステロール、LDL-C、HDL-C 及び TG）も概して変動しなかった。心拍数、血圧及び QTc 間隔を含む心電図パラメータについても、ベースラインから治療期78週時までに臨床的に意味のある変動は認められなかった。

C Confidential

2.7.6.3.2.3.4　日本人集団の結論

本試験では、食事／運動療法で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者を対象に、MK-3102 25 mg 週1回を最大78週間投与した P006-13試験の日本人集団について、全集団と概して一貫していることを示す以下の結論が得られた。

(1) 日本人集団において、MK-3102 25 mg の週1回投与により、すべての血糖コントロール関連項目（HbA1c 値、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値）は、各評価時の変化量とその95%信頼区間から、概してベースラインから低下し、体重の変動もわずかで、全集団と一貫していた。

(2) 日本人集団において、MK-3102 25 mg の週1回投与の忍容性は全集団と同様に良好で、低血糖症の発現率は低かった。

なお、P006-00試験及び P006-13試験において実施した事後感度分析について[2.7.6.3.1.3.6 項]に記載した。

C Confidential

2.7.6.3.3　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）：評価

P020試験の概要を以下に示す。P020試験の治験総括報告書は[資料5.3.5.1.3: P020]に添付する。

2.7.6.3.3.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

食事／運動療法で十分な血糖コントロールが得られない日本人2型糖尿病患者を対象としてMK-3102投与時の安全性及び有効性を検証するための第Ⅲ相多施設共同無作為化プラセボ及びシタグリプチン対照並行群間二重盲検比較試験、及び引き続き実施される非盲検延長試験（P020）

治験責任医師／実施医療機関

計48施設

公表文献

該当なし

治験期間

2012年10月[redacted]日～2014年4月[redacted]日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

二重盲検期：24週

非盲検期：28週

目的及び仮説

食事／運動療法で十分な血糖コントロールが得られない日本人2型糖尿病患者に対し、以下の項目を検討する。

【主要目的】

1) 治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値変化量を指標として、MK-3102 25 mg 週1回投与時の有効性をプラセボと比較する。
2) 治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値変化量を指標として、シタグリプチン50 mg 1日1回投与に対する MK-3102 25 mg 週1回投与の非劣性を検証する。
3) MK-3102 25 mg 週1回24週間投与時及び52週間投与時の安全性及び忍容性を検討する。

【主要仮説】

1) MK-3102 25 mg 週1回投与は、治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値変化量にお

C Confidential

いて、プラセボに対し優れている。

2) MK-3102 25 mg 週1回投与は、治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値変化量において、シタグリプチン50 mg 1日1回投与に劣らない。

【副次目的】

1) 治療期24週時のベースラインからの食後2時間血糖値変化量を指標として、MK-3102 25 mg 週1回投与時の有効性をプラセボと比較する。
2) 治療期24週時のベースラインからの空腹時血糖値変化量を指標として、MK-3102 25 mg 週1回投与時の有効性をプラセボと比較する。

【副次仮説】

1) MK-3102 25 mg 週1回投与は、治療期24週時のベースラインからの食後2時間血糖値変化量において、プラセボに対し優れている。
2) MK-3102 25 mg 週1回投与は、治療期24週時のベースラインからの空腹時血糖値変化量において、プラセボに対し優れている。

【探索的目的】

ベースラインからの血糖コントロール関連項目（HbA1c 値、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値）変化量を指標として、MK-3102 25 mg を週1回、最大52週間投与した場合の効果の持続性を検討する。

試験デザイン

P020試験は、食事／運動療法で十分な血糖コントロールが得られない日本人2型糖尿病患者を対象に MK-3102を投与する無作為化、シタグリプチン及びプラセボ対照、並行群間、多施設共同、二重盲検試験及び引き続き実施される非盲検延長試験であった。

本試験は、スクリーニング期（2週間以内）、観察期（2週間又は8週間）、治療期（52週間）からなり、治療期は二重盲検期（24週間）と非盲検期（28週間）で構成された。観察期では、各被験者の来院1（スクリーニング）時点の経口血糖降下剤服用状況（単剤又は未服用）に基づき、8週間（A グループ）又は2週間（B グループ）のいずれかが被験者に割り当てられた。

来院4／投与1日目で、約410例が、MK-3102 25 mg 週1回群（以下 MK-3102群）、シタグリプチン50 mg 1日1回群（以下シタグリプチン群）、又はプラセボ群のいずれかに、スクリーニング時点の経口糖尿病治療薬使用の有無の層ごとに、2：2：1の割合で割り付けられた。

非盲検期では、全ての投与群で MK-3102 25 mg を週1回投与した。

用法・用量／ロット番号

治験薬の内容を[表2.7.6.3.3: 1]に示す。

観察期（治療期開始前の2週間）は、単盲検下で MK-3102 25 mg のプラセボ1カプセルを週1

C Confidential

回及びシタグリプチン50 mg のプラセボ1錠を1日1回、経口投与した。

二重盲検期（24週間）は、二重盲検下で MK-3102 25 mg カプセル又は対応するプラセボ1カプセルを週1回、及びシタグリプチン50 mg 錠剤又は対応するプラセボ1錠を1日1回経口投与した。

非盲検期（28週間）は、非盲検下で MK-3102 25 mg 1カプセルを週1回経口投与した。

いずれの治験薬も、食事とのタイミング及び服用の時間帯は規定しなかった。

MK-3102又は MK-3102プラセボを最初に服用した曜日を「服用予定曜日」とした。以降、治験期間を通じて、MK-3102又は MK-3102プラセボは毎週同じ曜日（服用予定曜日）に服用することとした。被験者が飲み忘れた場合、飲み忘れに気付いた時点で1回分を服用することとした。飲み忘れた治験薬は、次の服用予定曜日の前日までの7日間の投与間隔のうち、いつ服用してもよいこととした。ただし、治験薬を飲み忘れた場合でも、服用予定曜日は変更しないこととした。

表 2.7.6.3.3: 1　　治験薬の内容（P020）

治験薬	力価	製造番号	剤型	管理番号
MK-3102	25 mg	[redacted]	カプセル	[redacted]
MK-3102	25 mg プラセボ	[redacted]	カプセル	[redacted]
シタグリプチン	50 mg	[redacted]	錠剤	[redacted]
シタグリプチン	50 mg プラセボ	[redacted]	錠剤	[redacted]

診断／選択基準

本試験では、20歳以上の食事／運動療法で十分な血糖コントロールが得られない日本人2型糖尿病患者で HbA1c 値（NGSP 値）7.0%以上10.0%以下の男性及び女性が組み入れられた。組入れ基準の詳細は[資料5.3.5.1.3: P020]を参照。

評価項目

【有効性】

有効性の評価項目には、HbA1c 値、食後2時間血糖値、空腹時血糖値、HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率が含まれた。主要な有効性評価項目は、治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値変化量とした。副次的な有効性評価項目は、治療期24週時のベースラインからの食後2時間血糖値及び空腹時血糖値変化量とした。探索的な評価項目は、治療期24週時のベースラインからの HbA1c 値、食後2時間血糖値及び空腹時血糖値とした。その他の有効性評価項目は、HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率とした。

【安全性】

安全性の評価項目には、有害事象、臨床検査値の事前に規定した範囲を超える変動（以下、

C Confidential

PDLC)、臨床検査値、12誘導心電図、バイタルサイン、体重が含まれた。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た。

統計計画及び解析

【有効性】

主要評価項目の二重盲検期（治療期24週時）の HbA1c 値の解析では、制約つき経時データ解析（constrained Longitudinal Data Analysis: cLDA）の方法（以下、cLDA モデル）を用いた。本解析モデルは、ベースライン値の平均は投与群間で同じと仮定し、投与群、経口糖尿病治療薬による治療歴の有無（有、無）、時点、並びに時点と投与群、時点と経口糖尿病治療薬による治療歴の有無、時点と投与群と経口糖尿病治療薬による治療歴の有無との交互作用の項を含んだ。反復測定されたデータ間の相関をモデル化するために無構造型の共分散行列を用いた。

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

有効性の主要仮説の解析対象集団は最大の解析対象集団（Full Analysis Set: FAS）であり、少なくとも1回は治験薬を投与され、ベースライン値又は無作為化後の測定値を有するすべての被験者として構成された。主要仮説の非劣性検証における副次的な解析対象集団は、治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol: PP）であった。

副次評価項目である治療期24週時の食後2時間血糖値及び空腹時血糖値も、主要評価項目に対して用いた cLDA モデルと同様のモデルを用いて解析した。食後2時間血糖値及び空腹時血糖値の主たる解析対象集団は FAS、副次的な解析対象集団は PP とした。

その他の評価項目は、治療期24週時の HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率であり、各投与群の達成率とその分散は標準的な多重代入法（Multiple imputation）を用いて推定し、95%信頼区間は Wilson のスコア法を用いて推定した。達成率の群間比較の95%信頼区間及び P 値の計算は、層化 Miettinen and Nurminen 法（以下、M&N 法：経口糖尿病治療薬による治療歴の有無による層別）を用いた。達成率の解析対象集団は FAS とした。

長期投与時（治療期52週時）の有効性の解析では、全ての投与群の治療期0週から治療期52週までのデータに対し、上記と同じ cLDA モデルを用い、二重盲検期の投与群ごとに評価した。投与群間で MK-3102の投与期間が異なるため、投与群間の比較及び差の推定は行わず、群内比較の結果のみを報告した。長期の有効性の解析対象集団は FAS とした。

本試験では、探索的及びその他の評価項目の群間比較で P 値が0.05未満の場合、又は探索的及びその他の評価項目で、群内比較のベースラインからの変化量に対する95%信頼区間の上限が0を下回った場合、多重性の調整を行っていないため、群間差又は低下量は有意水準5%で「名目上有意」とした。

C Confidential

【安全性】

安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査値、12誘導心電図、バイタルサイン及び体重を含むすべての安全性評価項目を用いて、臨床的な観点から評価した。

二重盲検期（治療期24週時）の安全性の解析は、段階的な方法（tiered approach）を用いた。事前に規定した特に関心のある事象を「Tier 1」とした。本試験の「Tier 1」の事象は症候性低血糖症であり、群間比較の統計的検定の P 値及び95%信頼区間を M&N 法を用いて算出した。群間比較は各実薬群とプラセボ群間で行われた。有害事象、臨床検査値及び12誘導心電図における事前に規定した範囲を超える変動（以下、PDLC）で、いずれかの投与群で4例が観測された事象は「Tier 2」の事象とし、それ以外の事象を「Tier 3」の事象とした。「Tier 2」の事象は、群間比較の群間差の点推定値を算出し、95%信頼区間を M&N 法を用いて評価した。「Tier 3」の事象は投与群ごとの点推定値などの要約集計のみを行った。臨床検査値、12誘導心電図、バイタルサイン及び体重のベースラインからの変化量も「Tier 3」の評価項目とした。治療期24週時の体重のベースラインからの変化量は、HbA1c 値に適用した cLDA モデルを用い、プラセボ群との群間比較（群間差の95%信頼区間及び P 値の算出）を行った。欠測値の代入法は、モデルに基づく方法とした。

長期投与時（治療期52週時）の安全性の解析では、有害事象又は PDLC の発現率、及び連続値の安全性評価項目の要約統計量を、二重盲検期の投与群ごとに評価した。二重盲検期に MK-3102 25 mg 週1回投与群であった群（MK-3102/MK-3102群）は、本試験の全期間（すなわち、52週間）の結果を報告した。二重盲検期のプラセボ群又はシタグリプチン 50 mg1日1回投与群（プラセボ/MK-3102群又はシタグリプチン/MK-3102群）の結果は、MK-3102が投与された28週間の結果を報告した。投与群間で MK-3102の投与期間が異なるため、投与群間の比較及び差の推定は行わず、群内比較の結果のみを報告した。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、治療期24週時に適用した cLDA モデルを用いて、全ての投与群の治療期0週から治療期52週までのデータを解析した。

安全性解析対象集団は、無作為化され、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者から構成した。

臨床検査値、12誘導心電図及びバイタルサインの解析には、治験薬投与後の測定値を1つ以上有する被験者を含めた。ベースラインからの変化量の解析には、ベースライン値も必要とした。治療期52週時の解析では、プラセボ/MK-3102又はシタグリプチン/MK-3102のベースライン値は、MK-3102投与前の治療期24週時の測定値とした。ベースラインからの変化量の解析では、欠測値は補完しなかった。

二重盲検期のデータベース固定及び開鍵後（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（治療期24週時）の有効性及び安全性の解析には反映しなかったが、二重盲検期及び非盲検期を含む長期投与時（治療期52週時）の解析に反映した。これらのデータ更新一覧表を[資料5.3.5.1.3: P020]に示す。

C Confidential

2.7.6.3.3.2　被験者背景及び内訳

本試験の被験者背景として人口統計学的特性及び他の基準値の特性を[表2.7.6.3.3: 2]に、有効性評価項目のベースライン値及び糖尿病歴を[表2.7.6.3.3: 3]に示す。また、二重盲検期（治療期24週時）及び長期投与時（治療期52週時）の被験者の内訳を[表2.7.6.3.3: 4]及び[表2.7.6.3.3: 5]に示す。

被験者背景は投与群間で大きな偏りはなかった。組み入れられた被験者414例のうち400例が二重盲検期を、さらに365例が非盲検期を完了した。

Confidential

表 2.7.6.3.3: 2　　被験者背景－人口統計学的変数及び他の基準値の特性－
（無作為化された全被験者）（P020）

	MK-3102 25 mg		Sitagliptin 50 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	166		165		83		414	
Gender								
Male	104	(62.7)	115	(69.7)	57	(68.7)	276	(66.7)
Female	62	(37.3)	50	(30.3)	26	(31.3)	138	(33.3)
Age (Years)								
Subjects with data	166		165		83		414	
Mean	60		60		61		60	
SD	11		9		9		10	
Median	63		61		62		62	
Range	28 to 85		37 to 80		35 to 78		28 to 85	
Age Category 1								
< 65	107	(64.5)	102	(61.8)	50	(60.2)	259	(62.6)
≥ 65	59	(35.5)	63	(38.2)	33	(39.8)	155	(37.4)
Age Category 2								
< 45	14	(8.4)	13	(7.9)	5	(6.0)	32	(7.7)
≥ 45	152	(91.6)	152	(92.1)	78	(94.0)	382	(92.3)
Body Weight (kg)								
Subjects with data	166		161		80		407	
Mean	67		69		64		67	
SD	13		14		12		13	
Median	66		67		64		66	
Range	36 to 102		39 to 110		39 to 93		36 to 110	

C Confidential

表 2.7.6.3.3: 2　　被験者背景－人口統計学的変数及び他の基準値の特性－

（無作為化された全被験者）（P020）

	MK-3102 25 mg		Sitagliptin 50 mg		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Body Mass Index (kg/m²)								
Subjects with data	166		161		80		407	
Mean	25.2		25.4		24.3		25.1	
SD	3.7		4.2		3.3		3.9	
Median	25.1		24.8		24.3		24.7	
Range	18.1 to 37.2		18.1 to 40.3		18.5 to 38.3		18.1 to 40.3	
Body Mass Index Category								
< 25	80	(48.2)	84	(50.9)	47	(56.6)	211	(51.0)
≥ 25	86	(51.8)	77	(46.7)	33	(39.8)	196	(47.3)
Missing	0	(0.0)	4	(2.4)	3	(3.6)	7	(1.7)

C Confidential

表 2.7.6.3.3: 3　　被験者背景－有効性評価項目のベースライン値及び糖尿病歴－（無作為化された全被験者）（P020）

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

Confidential

表 2.7.6.3.3: 3　　被験者背景－有効性評価項目のベースライン値及び糖尿病歴－
（無作為化された全被験者）（P020）

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

Confidential

表 2.7.6.3.3: 4　　被験者の内訳（無作為化された全被験者）（二重盲検期）（P020）

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

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

[§] 本被験者は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に渡り投与されたため、すべての安全性及び有効性解析対象集団から除外した。

Confidential

表 2.7.6.3.3: 5　　被験者の内訳（無作為化された全被験者†）（長期投与時）（P020）

	MK-3102/MK-3102		Sitagliptin/MK-3102		Placebo/MK-3102	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	166		161		80	
Trial Disposition						
Completed	143	(86.1)	147	(91.3)	75	(93.8)
Discontinued	23	(13.9)	14	(8.7)	5	(6.3)
Adverse Event	4	(2.4)	3	(1.9)	2	(2.5)
Lack Of Efficacy	14	(8.4)	10	(6.2)	3	(3.8)
Physician Decision	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Withdrawal By Subject	4	(2.4)	1	(0.6)	0	(0.0)
Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.						

† シタグリプチン/MK-3102群及びプラセボ/MK-3102群の二重盲検期中止例は含まない

Confidential

2.7.6.3.3.3　有効性の結果

2.7.6.3.3.3.1　二重盲検期（治療期24週時）

2.7.6.3.3.3.1.1　主要評価項目

HbA1c 値

治療期24週時の HbA1c 値変化量を[表2.7.6.3.3: 6]に、HbA1c 値変化量の経時推移を[図2.7.6.3.3: 1]に示す。

MK-3102群及びシタグリプチン群とプラセボ群の最小二乗平均差（95%信頼区間）は、-0.80（-0.96, -0.63）及び-0.78（-0.94, -0.61）であった。MK-3102は、プラセボに対し有意に HbA1c 値を低下させたことから主要仮説が検証された（p<0.001）。MK-3102群とシタグリプチン群の最小二乗平均差（95%信頼区間）は、-0.02%（-0.15, 0.12）であり、95%信頼区間の上限が事前に定義した非劣性マージンの0.3%を超えなかったため、MK-3102群のシタグリプチン群に対する非劣性の仮説が検証された。MK-3102群、シタグリプチン群及びプラセボ群のベースライン時の平均 HbA1c 値はそれぞれ7.93%、7.97%及び8.10%であった。

MK-3102群及びシタグリプチン群の HbA1c 値は24週間にわたりベースラインから低下したが、治療期12週時以降の低下は緩やかであった。

表 2.7.6.3.3: 6　　治療期 24 週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）（FAS）（P020）

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

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

Confidential

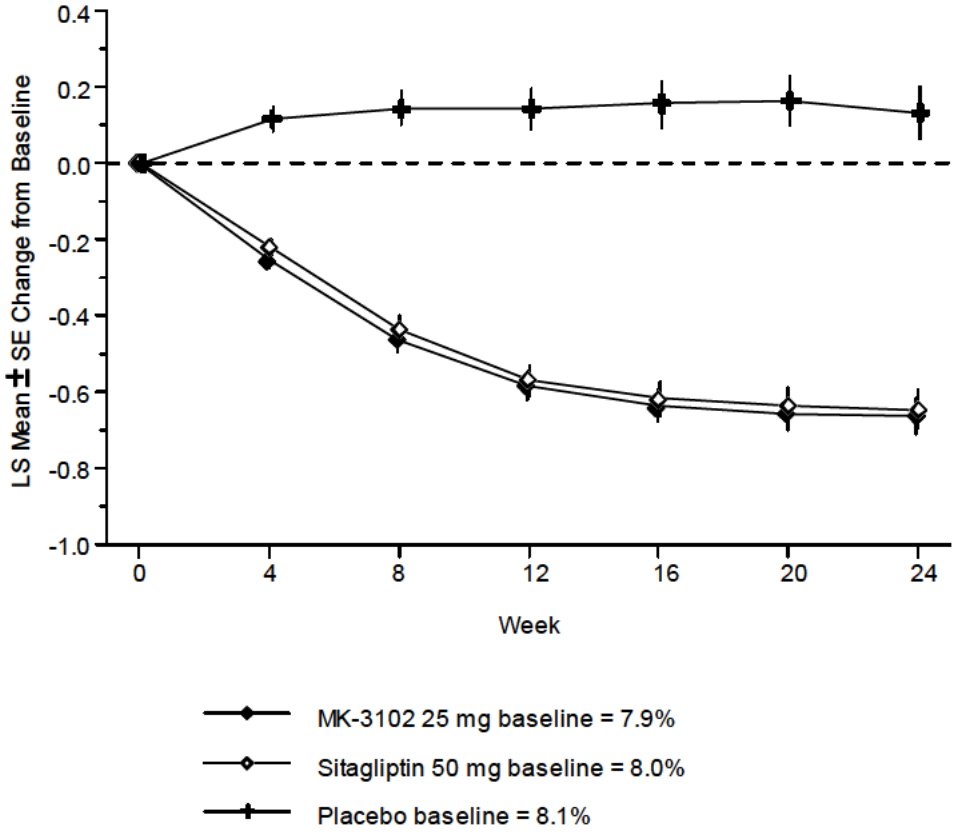


図 2.7.6.3.3: 1　　治療期 24 週時までの HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P020）

2.7.6.3.3.3.1.2　副次評価項目

<u>食後2時間血糖値</u>

治療期24週時の食後2時間血糖値変化量を[表2.7.6.3.3: 7]に示す。

MK-3102群及びシタグリプチン群とプラセボ群の最小二乗平均差（95%信頼区間）は、-36.89（-48.46, -25.33）及び-39.76（-51.28, -28.23）であった。MK-3102は、プラセボに対し有意に食後2時間血糖値を低下させたことから副次仮説が検証された（p<0.001）。同様にシタグリプチンも食後2時間血糖値変化量において、プラセボに対し優れていた（p<0.001）。MK-3102群とシタグリプチン群では同程度の食後2時間血糖値変化量を示した。

ベースライン時の平均食後2時間血糖値は MK-3102群、シタグリプチン群及びプラセボ群で241.35 mg/dL、243.28 mg/dL 及び245.06 mg/dL であった。

Confidential

表 2.7.6.3.3: 7　　治療期 24 週時の食後 2 時間血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P020）

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

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

空腹時血糖値

治療期24週時の空腹時血糖値変化量を[表2.7.6.3.3: 8]に、空腹時血糖値変化量の経時推移を[図2.7.6.3.3: 2]に示す。

MK-3102群及びシタグリプチン群とプラセボ群の最小二乗平均差（95%信頼区間）は、-12.28（-17.78, -6.78）及び-14.51（-20.04, -8.98）であった。MK-3102は、プラセボに対し有意に空腹時血糖値を低下させたことから副次仮説が検証された（p<0.001）。同様にシタグリプチンも空腹時血糖値変化量において、プラセボに対し優れていた（p<0.001）。MK-3102群とシタグリプチン群では同程度の空腹時血糖値変化量を示した。

ベースライン時の平均空腹時血糖値は MK-3102群、シタグリプチン群及びプラセボ群で161.28 mg/dL、158.23 mg/dL 及び161.35 mg/dL であった。

表 2.7.6.3.3: 8　　治療期 24 週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P020）

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

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

C Confidential

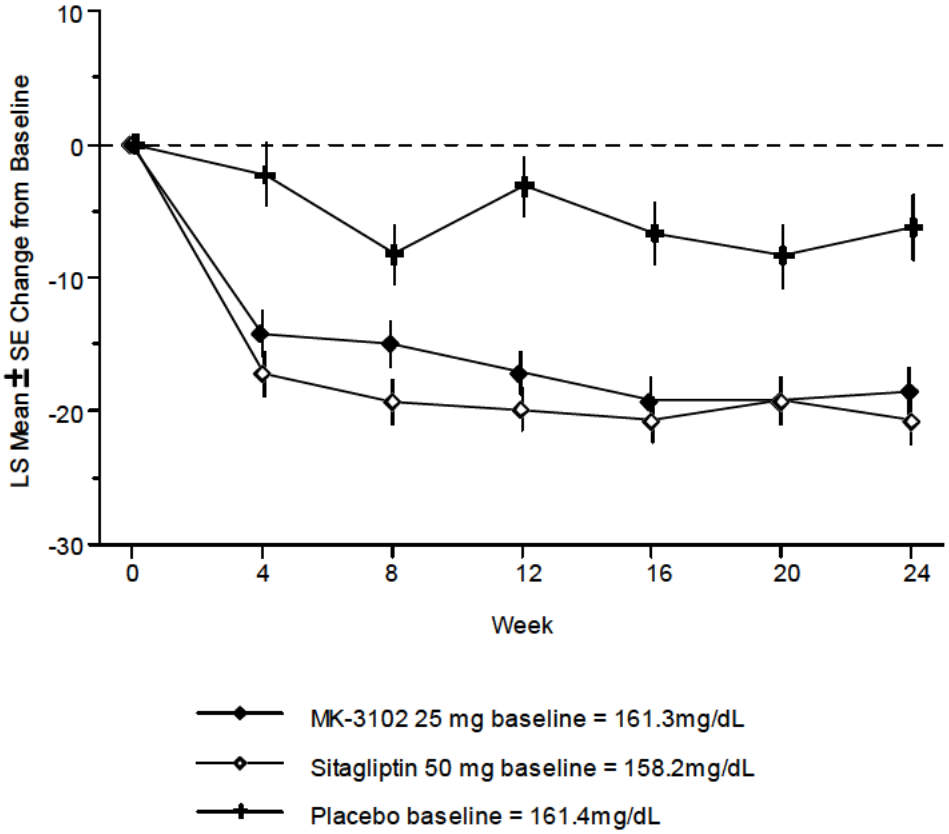


図 2.7.6.3.3: 2　　治療期 24 週時までの空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P020）

2.7.6.3.3.3.1.3　他の評価項目

HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率

治療期24週時に HbA1c 値が7.0%未満及び6.5%未満になった被験者の割合（%）を[表2.7.6.3.3: 9]及び[表2.7.6.3.3: 10]に示す。

MK-3102群及びシタグリプチン群では、HbA1c 値が7.0%未満になった被験者の割合（%）は、プラセボ群よりも名目上有意に高かった（両群ともに $p<0.001$）。

HbA1c 値が6.5%未満になった被験者の割合も同様に、MK-3102群及びシタグリプチン群ではプラセボ群より名目上有意に高かった。

Confidential

表 2.7.6.3.3: 9　治療期 24 週時の HbA1c 値の達成率（%）（7.0%未満となった被験者の割合）（FAS/Multiple Imputation）（P020）

Treatment Group	N	n (%)	Proportion† (95% CI)‡
MK-3102 25 mg	166	78 (46.99)	46.99 (39.51, 54.60)
Sitagliptin 50 mg	164	62 (37.80)	37.80 (30.71, 45.47)
Placebo	82	6 (7.32)	7.32 (3.37, 15.14)

Pairwise Comparison	Between-group Rate Difference (%) (95% CI§)	p-Value§
MK-3102 25 mg vs. Placebo	39.75 (29.27, 49.20)	<0.001
Sitagliptin 50 mg vs. Placebo	30.15 (20.19, 39.38)	<0.001

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

表 2.7.6.3.3: 10　治療期 24 週時の HbA1c 値の達成率（%）（6.5%未満となった被験者の割合）（FAS/Multiple Imputation）（P020）

Treatment Group	N	n (%)	Proportion† (95% CI)‡
MK-3102 25 mg	166	17 (10.24)	10.24 (6.48, 15.82)
Sitagliptin 50 mg	164	14 (8.54)	8.54 (5.14, 13.85)
Placebo	82	1 (1.22)	1.22 (0.21, 6.67)

Pairwise Comparison	Between-group Rate Difference (%) (95% CI§)	p-Value§
MK-3102 25 mg vs. Placebo	9.06 (2.46, 15.21)	0.009
Sitagliptin 50 mg vs. Placebo	7.23 (1.17, 12.94)	0.027

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

2.7.6.3.3.3.2　長期投与時（治療期52週時）

2.7.6.3.3.3.2.1　探索的評価項目

HbA1c 値

治療期52週時の HbA1c 値変化量を[表2.7.6.3.3: 11]に、HbA1c 値変化量の経時推移を[図2.7.6.3.3: 3]に示す。

いずれの投与群でも治療期52週時の平均 HbA1c 値は、ベースラインから名目上有意な低下を

C Confidential

示した。

MK-3102/MK-3102群（以下 MK/MK 群）及びシタグリプチン/MK-3102群（以下 S/MK 群）では非盲検期において血糖コントロールの悪化傾向がみられたが、HbA1c 値は52週間にわたりベースラインより低い値で推移した。プラセボ/MK-3102群（以下 P/MK 群）で治療期24週時にプラセボから MK-3102に切り替えた後、HbA1c 値は治療期36週には他の投与群と同程度まで低下し、その後のパターンは他の投与群と同様であった。

表 2.7.6.3.3: 11　治療期 52 週時の HbA1c 値変化量（%）（cLDA モデル）（FAS）（P020）

Treatment	N	Change from Baseline at Week 52 LS Mean (95% CI)†
MK3102/MK3102	166	-0.37 (-0.47, -0.26)
Sitagliptin/MK3102	164	-0.38 (-0.49, -0.27)
Placebo/MK3102	82	-0.51 (-0.66, -0.36)

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

C Confidential

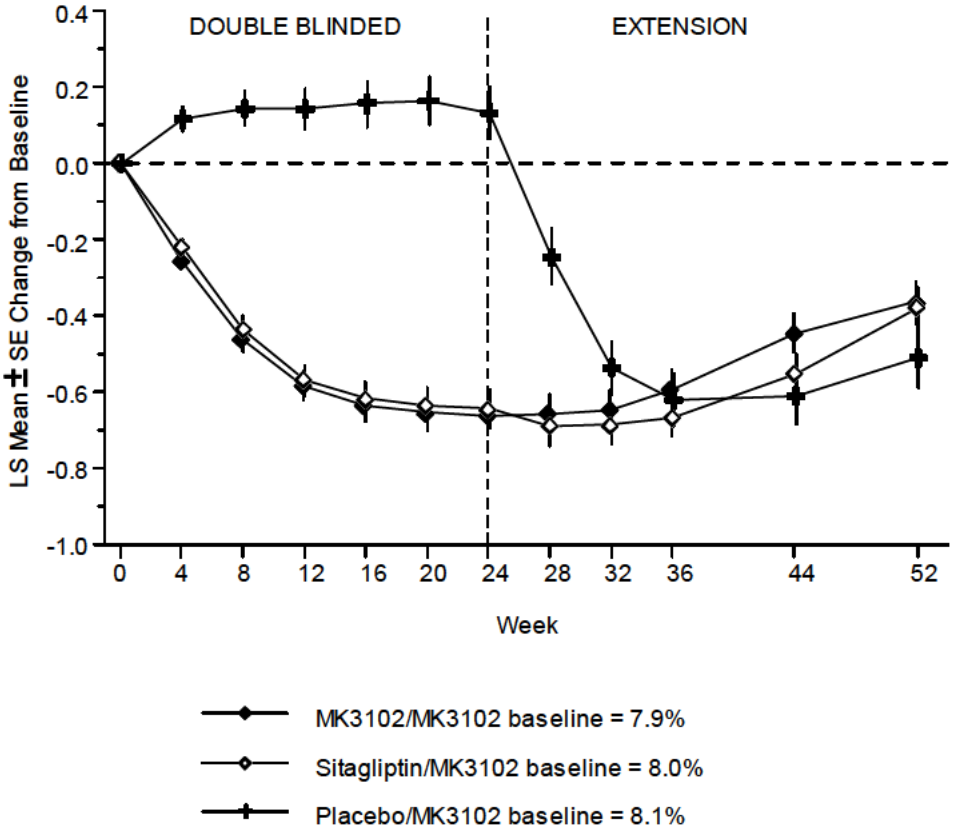


図 2.7.6.3.3: 3　　治療期 52 週時までの HbA1c 値変化量の経時推移（%）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P020）

<u>食後2時間血糖値</u>

治療期52週時の食後2時間血糖値変化量を[表2.7.6.3.3: 12]に示す。

いずれの投与群でも治療期52週時の平均食後2時間血糖値は、ベースラインから名目上有意な低下を示した。

Confidential

表 2.7.6.3.3: 12　治療期 52 週時の食後 2 時間血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P020）

Treatment	N	Change from Baseline at Week 52 LS Mean (95% CI)†
MK3102/MK3102	166	-30.10 (-38.06, -22.14)
Sitagliptin/MK3102	164	-29.73 (-37.78, -21.67)
Placebo/MK3102	82	-28.63 (-39.91, -17.36)

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

空腹時血糖値

治療期52週時の空腹時血糖値変化量を[表2.7.6.3.3: 13]に、空腹時血糖値変化量の経時推移を[図2.7.6.3.3: 4]に示す。

いずれの投与群でも治療期52週時の平均空腹時血糖値は、ベースラインから名目上有意な低下を示した。MK/MK 群及び S/MK 群では非盲検期において血糖コントロールの悪化傾向がみられたが、空腹時血糖値は52週間にわたりベースラインから低い値で推移した。P/MK 群で治療期24週時にプラセボから MK-3102に切り替えた後、空腹時血糖値は治療期28週で他の投与群と同程度まで低下し、その後のパターンは他の投与群と同様であった。

表 2.7.6.3.3: 13　治療期 52 週時の空腹時血糖値変化量（mg/dL）（cLDA モデル）（FAS）（P020）

Treatment	N	Change from Baseline at Week 52 LS Mean (95% CI)†
MK3102/MK3102	166	-8.43 (-12.37, -4.49)
Sitagliptin/MK3102	164	-9.51 (-13.45, -5.57)
Placebo/MK3102	82	-11.01 (-16.43, -5.58)

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

C Confidential

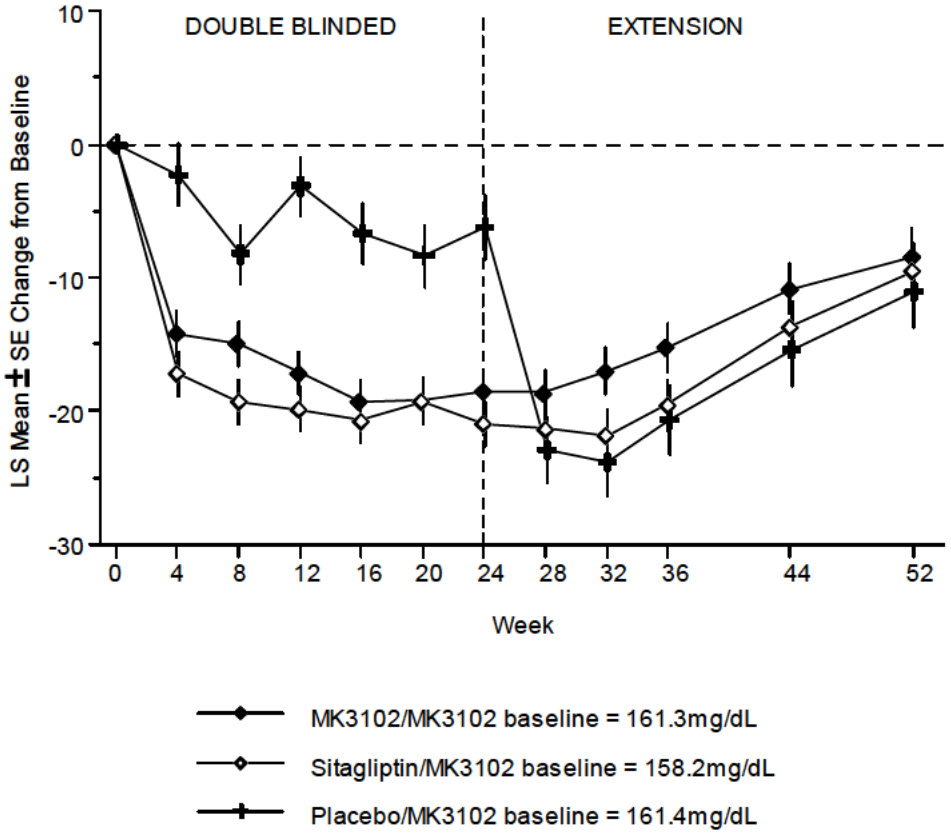


図 2.7.6.3.3: 4　　治療期 52 週時までの空腹時血糖値変化量の経時推移（mg/dL）（cLDA モデル）（最小二乗平均±標準誤差）（FAS）（P020）

2.7.6.3.3.3.2.2　他の評価項目

HbA1c 値7.0%未満又は6.5%未満達成率

治療期52週時に HbA1c 値が7.0%未満及び6.5%未満になった被験者の割合（%）を[表2.7.6.3.3: 14]及び[表2.7.6.3.3: 15]に示す。

治療期52週時に HbA1c 値が7.0%未満を達成した被験者は、MK/MK 群、S/MK 群及び P/MK 群でそれぞれ34.9%、25.0%及び31.7%であった。また、治療期52週時に HbA1c 値が6.5%未満を達成した被験者は、MK/MK 群、S/MK 群及び P/MK 群でそれぞれ7.2%、7.3%及び8.5%であった。一方 MK/MK 群で治療期24週時に HbA1c 値が7.0%未満を達成した被験者は47.0%、6.5%未満を達成した被験者は10.2%であった。これらのデータにより治療期52週時の HbA1c 値の低下が裏付けられた。

Confidential

表 2.7.6.3.3: 14　治療期 52 週時の HbA1c 値の達成率（%）（7.0%未満となった被験者の割合）（FAS/Multiple Imputation）（P020）

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

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

表 2.7.6.3.3: 15　治療期 52 週時の HbA1c 値の達成率（%）（6.5%未満となった被験者の割合）（FAS/Multiple Imputation）（P020）

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

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

2.7.6.3.3.4　安全性の結果

2.7.6.3.3.4.1　有害事象

2.7.6.3.3.4.1.1　二重盲検期（治療期24週時）

2.7.6.3.3.4.1.1.1　有害事象の要約

二重盲検期（24週間）の有害事象の要約並びに各項目の群間差及び95%信頼区間を[表2.7.6.3.3: 16]に示す。

MK-3102群及びシタグリプチン群の有害事象発現率はそれぞれ50.0%（83/166例）及び49.4%（81/164例）と同程度で、プラセボ群の65.9%（54/82例）より低かった（プラセボ群との差の95%信頼区間が0を含まない）。MK-3102群とシタグリプチン群の副作用の発現率は4.2%（7/166例）及び3.7%（6/164例）と同程度で、プラセボ群の6.1%（5/82例）より数値的に低かった。重篤な有害事象の発現率は MK-3102群で1.8%（3/166例）、シタグリプチン群で1.8%（3/164例）、 に対し、プラセボ群では0.0%（0/82例） でいずれも低かった。重篤な副作用及び死亡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低く、MK-3102群で0.6%（1/166例）、シタグリプチン群で1.2%（2/164例）、プラセボ群で0.0%（0/82例） であった。

C Confidential

表 2.7.6.3.3: 16　有害事象の要約の解析（二重盲検期）（安全性解析対象集団）（P020）

Treatment	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
Subjects in population			
MK-3102 25 mg	166		
Sitagliptin 50 mg	164		
Placebo	82		
with one or more adverse events			
MK-3102 25 mg	83	(50.0)	-15.9 (-28.1, -2.7)
Sitagliptin 50 mg	81	(49.4)	-16.5 (-28.7, -3.3)
Placebo	54	(65.9)	
with no adverse events			
MK-3102 25 mg	83	(50.0)	15.9 (2.7, 28.1)
Sitagliptin 50 mg	83	(50.6)	16.5 (3.3, 28.7)
Placebo	28	(34.1)	
with drug-related[‡] adverse events			
MK-3102 25 mg	7	(4.2)	-1.9 (-9.6, 3.6)
Sitagliptin 50 mg	6	(3.7)	-2.4 (-10.2, 2.9)
Placebo	5	(6.1)	
with serious adverse events			
MK-3102 25 mg	3	(1.8)	1.8 (-2.7, 5.2)
Sitagliptin 50 mg	3	(1.8)	1.8 (-2.7, 5.2)
Placebo	0	(0.0)	
with serious drug-related adverse events			
MK-3102 25 mg	0	(0.0)	0.0 (-4.5, 2.3)
Sitagliptin 50 mg	0	(0.0)	0.0 (-4.5, 2.3)
Placebo	0	(0.0)	
who died			
MK-3102 25 mg	0	(0.0)	0.0 (-4.5, 2.3)
Sitagliptin 50 mg	0	(0.0)	0.0 (-4.5, 2.3)
Placebo	0	(0.0)	
discontinued[§] due to an adverse event			
MK-3102 25 mg	1	(0.6)	0.6 (-3.9, 3.3)
Sitagliptin 50 mg	2	(1.2)	1.2 (-3.3, 4.3)
Placebo	0	(0.0)	
discontinued due to a drug-related adverse event			
MK-3102 25 mg	1	(0.6)	0.6 (-3.9, 3.3)
Sitagliptin 50 mg	1	(0.6)	0.6 (-3.9, 3.4)
Placebo	0	(0.0)	
discontinued due to a serious adverse event			
MK-3102 25 mg	0	(0.0)	0.0 (-4.5, 2.3)
Sitagliptin 50 mg	1	(0.6)	0.6 (-3.9, 3.4)
Placebo	0	(0.0)	
discontinued due to a serious drug-related adverse event			
MK-3102 25 mg	0	(0.0)	0.0 (-4.5, 2.3)
Sitagliptin 50 mg	0	(0.0)	0.0 (-4.5, 2.3)
Placebo	0	(0.0)	

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

C Confidential

2.7.6.3.3.4.1.1.2　有害事象及び副作用

いずれかの投与群で発現したすべての有害事象及び副作用の器官別大分類別の集計結果を[表2.7.6.3.3: 17]に示す。

最も多く発現した器官別大分類（SOC）の有害事象は「感染症および寄生虫症」であり、MK-3102群及びシタグリプチン群での発現率はプラセボ群より低かった。他の SOC については MK-3102群及びシタグリプチン群での発現率はプラセボ群と顕著な差はみられなかった。

比較的よくみられた（3%以上の被験者で発現した）有害事象は、MK-3102群で鼻咽頭炎（12.7%）のみ、シタグリプチン群で鼻咽頭炎（11.0%）、上気道の炎症（4.3%）、胃炎（3.0%）、インフルエンザ（3.0%）、プラセボ群で鼻咽頭炎（30.5%）、インフルエンザ（4.9%）、気管支炎（3.7%）、咽頭炎（3.7%）、下痢（3.7%）であった。MK-3102群でよくみられた鼻咽頭炎の発現率は MK-3102群及びシタグリプチン群でプラセボ群より低かった。

MK-3102群において2例以上で発現した副作用は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［2例（1.2%）］のみであった。

Confidential

表 2.7.6.3.3: 17　有害事象及び副作用発現例数（%）（二重盲検期）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

	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)
血液およびリンパ系障害	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
リンパ節炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
洞不全症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.6.3.3: 17　有害事象及び副作用発現例数（%）（二重盲検期）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（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	(%)
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)
突発難聴	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
頭位性回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	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)
結膜出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
結膜炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
アレルギー性結膜炎	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)
糖尿病網膜症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
角膜炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.6.3.3: 17　有害事象及び副作用発現例数（%）（二重盲検期）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（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	(%)
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)
眼充血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
後嚢部混濁	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
翼状片	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
網膜出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
潰瘍性角膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
視力障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
硝子体浮遊物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.5)	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)
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)	1	(0.6)	1	(1.2)	1	(1.2)	4	(1.0)	2	(0.5)

Confidential

表 2.7.6.3.3: 17　有害事象及び副作用発現例数（%）（二重盲検期）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（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	(%)
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)
腹痛	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)
下腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
上腹部痛	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
口唇炎	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
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)
齲歯	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)
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)
消化不良	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
腸炎	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
胃潰瘍	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
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)

C Confidential

表 2.7.6.3.3: 17　有害事象及び副作用発現例数（%）（二重盲検期）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（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	(%)
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)
胃食道逆流性疾患	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
舌痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
痔核	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
鼠径ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
大腸ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.2)
歯周病	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)
流涎過多	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)	1	(0.2)	1	(0.2)
埋伏歯	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.6.3.3: 17　有害事象及び副作用発現例数（%）（二重盲検期）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（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	(%)
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)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(1.2)	0	(0.0)	3	(0.7)	1	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)
局所腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
肝胆道系障害	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)
胆管結石	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
胆石症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
脂肪肝	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.6.3.3: 17　有害事象及び副作用発現例数（%）（二重盲検期）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（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	(%)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
季節性アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
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)
急性副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
アデノウイルス結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
回虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
細菌性前立腺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
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)
蜂巣炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.5)	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)
歯肉膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.6.3.3: 17　有害事象及び副作用発現例数（%）（二重盲検期）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（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	(%)
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)
歯肉炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
ヘリコバクター感染	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
帯状疱疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.2)
麦粒腫	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
感染性皮膚嚢腫	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	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)
爪真菌症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
外耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
急性中耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
細菌性中耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.6.3.3: 17　有害事象及び副作用発現例数（%）（二重盲検期）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（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	(%)
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)
耳下腺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
歯周炎	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	4	(1.0)	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)
唾液腺炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
皮膚細菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
足部白癬	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)
扁桃炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
上気道感染	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	3	(0.7)	1	(0.2)
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)

C Confidential

表 2.7.6.3.3: 17　有害事象及び副作用発現例数（%）（二重盲検期）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（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	(%)
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)
節足動物刺傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
挫傷	2	(1.2)	0	(0.0)	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	6	(1.5)	0	(0.0)
擦過傷	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
頭部損傷	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
裂傷	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)
靱帯捻挫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
筋挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
筋損傷	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
肋骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
熱傷	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
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)

Confidential

表 2.7.6.3.3: 17　有害事象及び副作用発現例数（%）（二重盲検期）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（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)
アスパラギン酸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)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
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)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
血圧上昇	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.6.3.3: 17　有害事象及び副作用発現例数（%）（二重盲検期）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（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)
血中尿酸増加	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.2)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
心電図 QT 延長	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
肝機能検査異常	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
白血球数増加	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)

Confidential

表 2.7.6.3.3: 17　有害事象及び副作用発現例数（%）（二重盲検期）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（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	(%)
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)
電解質失調	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
高コレステロール血症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
高血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
低血糖症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(1.2)	1	(1.2)	2	(0.5)	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)
関節痛	3	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	6	(1.5)	0	(0.0)
関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	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)

Confidential

表 2.7.6.3.3: 17　有害事象及び副作用発現例数（%）（二重盲検期）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（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	(%)
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)
椎間板障害	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
椎間板突出	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
筋痙縮	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
筋緊張	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
筋骨格痛	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
筋肉痛	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
変形性関節症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
四肢痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
関節周囲炎	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	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)

Confidential

表 2.7.6.3.3: 17　有害事象及び副作用発現例数（%）（二重盲検期）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（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	(%)
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)
腱鞘炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
弾発指	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	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）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
骨転移	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
腎癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	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)

Confidential

表 2.7.6.3.3: 17　有害事象及び副作用発現例数（%）（二重盲検期）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（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	(%)
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)
健忘	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
手根管症候群	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
頚腕症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
頭痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
感覚鈍麻	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
片頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
失神寸前の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
第７脳神経麻痺	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)

C Confidential

表 2.7.6.3.3: 17　有害事象及び副作用発現例数（%）（二重盲検期）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（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	(%)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)
不安	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)
尿管結石	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
水腎症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
尿意切迫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
夜間頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.6.3.3: 17　有害事象及び副作用発現例数（%）（二重盲検期）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（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	(%)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
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)
慢性閉塞性肺疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
咳嗽	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
鼻出血	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.6.3.3: 17　有害事象及び副作用発現例数（%）（二重盲検期）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（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	(%)
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)
口腔咽頭痛	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	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)
皮膚炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)	2	(0.5)	1	(0.2)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
接触性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.6.3.3: 17　有害事象及び副作用発現例数（%）（二重盲検期）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（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	(%)
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)
湿疹	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	6	(1.5)	1	(0.2)
過角化	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
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)
大動脈瘤	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
大動脈血栓症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
高血圧	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	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5.3.5.1.3: P020] 表 14-204及び表 12-8から引用

Confidential

2.7.6.3.3.4.1.1.3　特に関心のある有害事象

低血糖症

低血糖症の有害事象発現率の解析を[表2.7.6.3.3: 18]に示す。

症候性低血糖症はシタグリプチン群で0.6%（1/164例）報告されたが、MK-3102群及びプラセボ群では報告されなかった。投与群間の低血糖症の有害事象発現率に顕著な差はなかった。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）であった。医学的又は非医学的な介助を必要とする重度の低血糖症はなかった。

表 2.7.6.3.3: 18　低血糖症の有害事象発現率の解析（二重盲検期）（安全性解析対象集団）（P020）

	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.

C Confidential

2.7.6.3.3.4.1.2　長期投与時（治療期52週時）

安全性の解析において、MK/MK 群では長期投与は二重盲検期と非盲検期の合計（計52週間）、S/MK 群及び P/MK 群では非盲検期のみ（28週間）と定義する。このように MK/MK 群と他の2群では長期投与で規定された投与期間が異なり、有害事象発現率も異なる期間（52週間と28週間）の集積になるため、個々の表中で群間の直接比較は行わない。

2.7.6.3.3.4.1.2.1　有害事象の要約

長期投与時の有害事象の要約を[表2.7.6.3.3: 19]に示す。

52週間投与（MK/MK 群）

MK/MK 群では、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）であった（うち3例は二重盲検期に発現）。重篤な有害事象のうち、1例が治験責任医師等により副作用と判定された。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（うち2例は二重盲検期で発現）。

28週間投与（S/MK 群及び P/MK 群）

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

S/MK 群では、重篤な有害事象の発現率は、1.2%(2/161例)で、治験責任医師等により副作用と判定されたものはなかった。P/MK 群では、重篤な有害事象は報告されなかった。両群で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、S/MK 群では1.2%（2/161例）、P/MK 群では1.3%（1/80例）が非盲検期に発現した有害事象により治験薬投与を中止した。

Confidential

表 2.7.6.3.3: 19　有害事象の要約（長期投与時）（安全性解析対象集団）（P020）

	MK-3102/MK-3102		Sitagliptin/MK-3102		Placebo/MK-3102	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	166		161		80	
with one or more adverse events	116	(69.9)	76	(47.2)	45	(56.3)
with no adverse event	50	(30.1)	85	(52.8)	35	(43.8)
with drug-related† adverse events	13	(7.8)	4	(2.5)	3	(3.8)
with serious adverse events	6	(3.6)	2	(1.2)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	4	(2.4)	2	(1.2)	1	(1.3)
discontinued due to a drug-related adverse event	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(1.3)
discontinued due to a serious adverse event	1	(0.6)	1	(0.6)	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.
There was a drug-related SAE (prostate cancer) in extension period.

C Confidential

2.7.6.3.3.4.1.2.2　有害事象及び副作用

いずれかの投与群で発現したすべての有害事象及び副作用の器官別大分類別の集計結果を[表2.7.6.3.3: 20]に示す。

52週間投与（MK/MK 群）

MK/MK 群で発現率が高かった器官別大分類は、感染症および寄生虫症（44.0%）、胃腸障害（17.5%）、筋骨格系および結合組織障害（15.1%）であった。

MK/MK 群で発現率が5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎（27.1%）であったが、治験責任医師等により副作用とされたものはなかった。2例以上で発現した副作用は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［4例（2.4%）］、血中ブドウ糖増加［2例（1.2%）］、グリコヘモグロビン増加［2例（1.2%）］であった。

28週間投与（S/MK 群及び P/MK 群）

S/MK 群で発現率が高かった器官別大分類は、感染症および寄生虫症（26.1%）、筋骨格系および結合組織障害（10.6%）、胃腸障害（8.7%）であった。

P/MK 群で発現率が高かった器官別大分類は、感染症および寄生虫症（31.3%）、胃腸障害（11.3%）、皮膚および皮下組織障害（10.0%）であった。

S/MK 群で発現率が5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎（14.3%）であった。P/MK 群で発現率が5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎（21.3%）であった。

いずれの群においても治験責任医師等により副作用とされた鼻咽頭炎はなかった。

2例以上で発現した副作用はなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.3: 20　有害事象及び副作用発現例数（%）（長期投与時）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

	MK-3102/MK-3102				Sitagliptin/MK-3102				Placebo/MK-3102				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		161		161		80		80		407		407	
with one or more adverse events	116	(69.9)	13	(7.8)	76	(47.2)	4	(2.5)	45	(56.3)	3	(3.8)	237	(58.2)	20	(4.9)
with no adverse events	50	(30.1)	153	(92.2)	85	(52.8)	157	(97.5)	35	(43.8)	77	(96.3)	170	(41.8)	387	(95.1)
血液およびリンパ系障害	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
リンパ節炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
心臓障害	2	(1.2)	2	(1.2)	3	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.2)	2	(0.5)
不安定狭心症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
心房細動	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	1	(0.2)
右脚ブロック	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
心室性期外収縮	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
耳および迷路障害	4	(2.4)	0	(0.0)	3	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	8	(2.0)	0	(0.0)
感音性難聴	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
乗物酔い	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.6.3.3: 20　有害事象及び副作用発現例数（%）（長期投与時）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（続き）

	MK-3102/MK-3102				Sitagliptin/MK-3102				Placebo/MK-3102				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
耳および迷路障害	4	(2.4)	0	(0.0)	3	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	8	(2.0)	0	(0.0)
突発難聴	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
耳鳴	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
回転性めまい	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)
眼障害	5	(3.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	7	(1.7)	0	(0.0)
眼精疲労	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
アレルギー性結膜炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
糖尿病網膜症	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)
眼乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
角膜炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
後嚢部混濁	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
胃腸障害	29	(17.5)	2	(1.2)	14	(8.7)	0	(0.0)	9	(11.3)	0	(0.0)	52	(12.8)	2	(0.5)
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
腹痛	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
上腹部痛	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
裂肛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.6.3.3: 20　有害事象及び副作用発現例数（%）（長期投与時）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（続き）

	MK-3102/MK-3102				Sitagliptin/MK-3102				Placebo/MK-3102				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	29	(17.5)	2	(1.2)	14	(8.7)	0	(0.0)	9	(11.3)	0	(0.0)	52	(12.8)	2	(0.5)
アフタ性口内炎	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
バレット食道	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)
口唇炎	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
便秘	4	(2.4)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)	6	(1.5)	1	(0.2)
齲歯	3	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.2)	0	(0.0)
下痢	5	(3.0)	0	(0.0)	4	(2.5)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	10	(2.5)	0	(0.0)
腸憩室	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
腸炎	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)
放屁	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
機能性胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
胃ポリープ	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)
胃潰瘍	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
胃炎	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(3.8)	0	(0.0)	7	(1.7)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
痔核	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
裂孔ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.6.3.3: 20　有害事象及び副作用発現例数（%）（長期投与時）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（続き）

	MK-3102/MK-3102				Sitagliptin/MK-3102				Placebo/MK-3102				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	29	(17.5)	2	(1.2)	14	(8.7)	0	(0.0)	9	(11.3)	0	(0.0)	52	(12.8)	2	(0.5)
過敏性腸症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
大腸ポリープ	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)
食道ポリープ	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
歯周病	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
口内炎	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)
嘔吐	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)
胸部不快感	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
胸痛	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
局所腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
肝胆道系障害	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(1.3)	0	(0.0)	4	(1.0)	1	(0.2)
胆管結石	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.6.3.3: 20　有害事象及び副作用発現例数（%）（長期投与時）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（続き）

	MK-3102/MK-3102				Sitagliptin/MK-3102				Placebo/MK-3102				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(1.3)	0	(0.0)	4	(1.0)	1	(0.2)
急性胆嚢炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
胆石症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
脂肪肝	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
免疫系障害	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
季節性アレルギー	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	73	(44.0)	1	(0.6)	42	(26.1)	0	(0.0)	25	(31.3)	0	(0.0)	140	(34.4)	1	(0.2)
気管支炎	5	(3.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.5)	0	(0.0)
蜂巣炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
慢性副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
結膜炎	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
膀胱炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
感染性湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
胃腸炎	7	(4.2)	0	(0.0)	4	(2.5)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	12	(2.9)	0	(0.0)
ウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
歯肉炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.6.3.3: 20　有害事象及び副作用発現例数（%）（長期投与時）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（続き）

	MK-3102/MK-3102				Sitagliptin/MK-3102				Placebo/MK-3102				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	73	(44.0)	1	(0.6)	42	(26.1)	0	(0.0)	25	(31.3)	0	(0.0)	140	(34.4)	1	(0.2)
ヘリコバクター感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
帯状疱疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
麦粒腫	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
感染性皮膚嚢腫	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)
インフルエンザ	4	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	45	(27.1)	0	(0.0)	23	(14.3)	0	(0.0)	17	(21.3)	0	(0.0)	85	(20.9)	0	(0.0)
爪真菌症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
急性中耳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
爪囲炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
歯周炎	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)
咽頭炎	7	(4.2)	0	(0.0)	4	(2.5)	0	(0.0)	3	(3.8)	0	(0.0)	14	(3.4)	0	(0.0)
肺炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
マイコプラズマ性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
ヘルペス性直腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
膿疱性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
唾液腺炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
足部白癬	4	(2.4)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.2)	0	(0.0)
扁桃炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.6.3.3: 20　有害事象及び副作用発現例数（%）（長期投与時）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（続き）

	MK-3102/MK-3102				Sitagliptin/MK-3102				Placebo/MK-3102				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	73	(44.0)	1	(0.6)	42	(26.1)	0	(0.0)	25	(31.3)	0	(0.0)	140	(34.4)	1	(0.2)
上気道感染	3	(1.8)	1	(0.6)	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(2.5)	0	(0.0)	7	(1.7)	1	(0.2)
尿路感染	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	14	(8.4)	0	(0.0)	5	(3.1)	0	(0.0)	3	(3.8)	0	(0.0)	22	(5.4)	0	(0.0)
動物咬傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
節足動物咬傷	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)
節足動物刺傷	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
挫傷	6	(3.6)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(2.0)	0	(0.0)
擦過傷	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
足骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
手骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
頭部損傷	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
熱中症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
熱射病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
裂傷	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)
靱帯損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
靱帯捻挫	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
四肢外傷性切断	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
筋損傷	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.6.3.3: 20　有害事象及び副作用発現例数（%）（長期投与時）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（続き）

	MK-3102/MK-3102				Sitagliptin/MK-3102				Placebo/MK-3102				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	14	(8.4)	0	(0.0)	5	(3.1)	0	(0.0)	3	(3.8)	0	(0.0)	22	(5.4)	0	(0.0)
熱傷	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
臨床検査	20	(12.0)	6	(3.6)	7	(4.3)	1	(0.6)	2	(2.5)	2	(2.5)	29	(7.1)	9	(2.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	(4.2)	4	(2.4)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(2.0)	4	(1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	1	(0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.3)	1	(0.2)	1	(0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	(3.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(1.7)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	2	(1.2)	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	3	(0.7)
血圧上昇	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.6.3.3: 20　有害事象及び副作用発現例数（%）（長期投与時）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（続き）

	MK-3102/MK-3102				Sitagliptin/MK-3102				Placebo/MK-3102				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	20	(12.0)	6	(3.6)	7	(4.3)	1	(0.6)	2	(2.5)	2	(2.5)	29	(7.1)	9	(2.2)
血中尿酸増加	3	(1.8)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	1	(0.2)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.3)	1	(0.2)	1	(0.2)
心電図 QT 延長	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)
グリコヘモグロビン増加	2	(1.2)	2	(1.2)	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	3	(0.7)
肝機能検査異常	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
便潜血	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
白血球数増加	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
代謝および栄養障害	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)
痛風	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
高コレステロール血症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
高血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.6.3.3: 20　有害事象及び副作用発現例数（%）（長期投与時）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（続き）

	MK-3102/MK-3102				Sitagliptin/MK-3102				Placebo/MK-3102				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)
低血糖症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	25	(15.1)	0	(0.0)	17	(10.6)	0	(0.0)	6	(7.5)	0	(0.0)	48	(11.8)	0	(0.0)
関節痛	3	(1.8)	0	(0.0)	4	(2.5)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	8	(2.0)	0	(0.0)
関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
背部痛	6	(3.6)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	9	(2.2)	0	(0.0)
鼡径部痛	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
椎間板障害	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
椎間板突出	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
筋痙縮	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
筋緊張	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
筋骨格痛	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)
筋骨格硬直	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
筋肉痛	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)
変形性関節症	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)
骨粗鬆症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
四肢痛	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.6.3.3: 20　有害事象及び副作用発現例数（%）（長期投与時）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（続き）

	MK-3102/MK-3102				Sitagliptin/MK-3102				Placebo/MK-3102				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	25	(15.1)	0	(0.0)	17	(10.6)	0	(0.0)	6	(7.5)	0	(0.0)	48	(11.8)	0	(0.0)
関節周囲炎	4	(2.4)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	6	(1.5)	0	(0.0)
変形性脊椎症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
脊椎すべり症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
顎関節症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
腱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
腱鞘炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
弾発指	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	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	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	3	(0.7)	1	(0.2)
大腸腺腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
前立腺癌	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
甲状腺腺腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
神経系障害	11	(6.6)	1	(0.6)	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	14	(3.4)	1	(0.2)

Confidential

表 2.7.6.3.3: 20　有害事象及び副作用発現例数（%）（長期投与時）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（続き）

	MK-3102/MK-3102				Sitagliptin/MK-3102				Placebo/MK-3102				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	11	(6.6)	1	(0.6)	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	14	(3.4)	1	(0.2)
手根管症候群	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
頚腕症候群	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
頭痛	5	(3.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.5)	0	(0.0)
感覚鈍麻	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
ヘルペス後神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
失神	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
第7脳神経麻痺	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
精神障害	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
不眠症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
腎および尿路障害	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.3)	4	(1.0)	1	(0.2)
尿路結石	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
夜間頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.3)	1	(0.2)	1	(0.2)
頻尿	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
腎機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.6.3.3: 20　有害事象及び副作用発現例数（%）（長期投与時）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（続き）

	MK-3102/MK-3102				Sitagliptin/MK-3102				Placebo/MK-3102				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)
萎縮性外陰腟炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
良性前立腺肥大症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
陰部そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(6.6)	0	(0.0)	3	(1.9)	0	(0.0)	3	(3.8)	0	(0.0)	17	(4.2)	0	(0.0)
喘息	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
咳嗽	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
鼻出血	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
上気道の炎症	6	(3.6)	0	(0.0)	3	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	10	(2.5)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	12	(7.2)	2	(1.2)	12	(7.5)	2	(1.2)	8	(10.0)	1	(1.3)	32	(7.9)	5	(1.2)

Confidential

表 2.7.6.3.3: 20　有害事象及び副作用発現例数（%）（長期投与時）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（続き）

	MK-3102/MK-3102				Sitagliptin/MK-3102				Placebo/MK-3102				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	12	(7.2)	2	(1.2)	12	(7.5)	2	(1.2)	8	(10.0)	1	(1.3)	32	(7.9)	5	(1.2)
ざ瘡	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
円形脱毛症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
皮脂欠乏症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
皮膚嚢腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
皮膚炎	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	1	(0.2)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
接触性皮膚炎	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)	0	(0.0)
薬疹	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
異汗性湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
湿疹	3	(1.8)	1	(0.6)	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	6	(1.5)	1	(0.2)
皮脂欠乏性湿疹	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
汗疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
全身性そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
そう痒性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.3)	1	(0.2)	1	(0.2)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
血管障害	8	(4.8)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(2.2)	0	(0.0)
大動脈瘤	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.6.3.3: 20　有害事象及び副作用発現例数（%）（長期投与時）（いずれかの投与群で発現率>0%）（安全性解析対象集団）（P020）

（続き）

	MK-3102/MK-3102				Sitagliptin/MK-3102				Placebo/MK-3102				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	8	(4.8)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(2.2)	0	(0.0)
大動脈血栓症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
動脈硬化症	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)
高血圧	6	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.5)	0	(0.0)
血管石灰化	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	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5.3.5.1.3: P020] 表 14-286及び表 12-25から引用

Confidential

2.7.6.3.3.4.1.2.3　特に関心のある有害事象

低血糖症

低血糖症の有害事象発現率の解析を[表2.7.6.3.3: 21]に示す。

MK/MK 群では、二重盲検期及び非盲検期（計52週間）を通じて症候性低血糖症は報告されなかった。S/MK 群では、非盲検期（28週間）で0.6%（1/161例）に症候性低血糖症が報告され、P/MK 群では報告されなかった。低血糖症（症候性又は無症候性）も同様であった。

表 2.7.6.3.3: 21　低血糖症の有害事象発現率の解析（長期投与時）（安全性解析対象集団）（P020）

	N	n (%)
Adverse events of hypoglycemia (symptomatic or asymptomatic)		
MK-3102/MK-3102	166	0 (0.0)
Sitagliptin/MK-3102	161	1 (0.6)
Placebo/MK-3102	80	0 (0.0)
Symptomatic		
MK-3102/MK-3102	166	0 (0.0)
Sitagliptin/MK-3102	161	1 (0.6)
Placebo/MK-3102	80	0 (0.0)
Severe		
MK-3102/MK-3102	166	0 (0.0)
Sitagliptin/MK-3102	161	0 (0.0)
Placebo/MK-3102	80	0 (0.0)
Requiring non-medical assistance		
MK-3102/MK-3102	166	0 (0.0)
Sitagliptin/MK-3102	161	0 (0.0)
Placebo/MK-3102	80	0 (0.0)
Requiring medical assistance		
MK-3102/MK-3102	166	0 (0.0)
Sitagliptin/MK-3102	161	0 (0.0)
Placebo/MK-3102	80	0 (0.0)
Asymptomatic		
MK-3102/MK-3102	166	0 (0.0)
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.

C Confidential

2.7.6.3.3.4.2　重篤な有害事象

死亡

本試験では死亡例は報告されなかった。

非致死性の重篤な有害事象

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2.7.6.3.3: 22]に示す。すべての重篤な有害事象の叙述は[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。

二重盲検期では、MK-3102群で3例5件（1.8%）（椎間板障害、大動脈瘤、胆管結石、以上各1件、弾発指2件）、シタグリプチン群で3例4件（1.8%）（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。

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。

シタグリプチン群の1例（AN[redacted]）に1件の非致死性の重篤な有害事象（洞不全症候群）が二重盲検期に発現し、非盲検期に治験薬の投与中止に至った。

非盲検期に、MK/MK 群で3例3件（四肢外傷性切断、肺炎、前立腺癌）、S/MK 群で2例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例は、本事象のため治験薬の投与中止に至った。これらの非致死性の重篤な有害事象のうち、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。本被験者の併用薬はガスター（ファモチジン）10 mg 錠、マグラックス（酸化マグネシウム）330 mg 錠、Mydrin p 5 mL、PL crande 3.0 g、リンデロン VG 軟膏0.12% 5 g、テクネ MDP 注射液、アデフロニックゲル1%、アレグラ60 mg 錠、アテレック5 mg 錠、ビカルタミド80 mg、セタプリル25 mg 錠、ハイボン20 mg 錠、ムコスタ100 mg 錠、オキナゾール、パタノール0.1% 5 mL、セルタッチパップ70 mg キシロカイン注ポリアンプ1%、ゾラデックス LA 10.8 mg であった。

前立腺癌を発現した当日（投与309日目）に実施された超音波検査及び血液検査（PSA：前立腺特異抗原2.85 ng/mL）、及び投与336日目に実施された MRI により前立腺肥大が認められた。

Confidential

被験者は治験薬投与を中止し、投与358日目に精査のため他院に入院し、翌日退院した。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 は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試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 2.7.6.3.3: 22　非致死性の重篤な有害事象発現症例一覧（二重盲検期＋非盲検期）（安全性解析対象集団）（P020）

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 2.7.6.3.3: 22　非致死性の重篤な有害事象発現症例一覧（二重盲検期＋非盲検期）（安全性解析対象集団）（P020）（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	
[redacted]	Extension	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

2.7.6.3.3.4.3　投与中止に至った有害事象

二重盲検期（24週間）及び非盲検期（28週間）に報告された、投与中止に至った有害事象を[表2.7.6.3.3: 23]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群で1例1件（0.6%）（上気道感染）、シタグリプチン群で2例3件（1.2%）（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、プラセボ群では報告されなかった。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群で1例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。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）による中止に情報が更新された。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。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、治験薬投与中止後に回復した。

非盲検期に、MK/MK群で2例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2件（突発難聴、急性胆嚢炎）、P/MK群で1例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、治験薬投与中止後に回復した。

Confidential

表 2.7.6.3.3: 23　投与中止に至った有害事象発現症例一覧（二重盲検期＋非盲検期）（安全性解析対象集団）（P020）

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

▪

Confidential

表 2.7.6.3.3: 23　投与中止に至った有害事象発現症例一覧（二重盲検期＋非盲検期）（安全性解析対象集団）（P020）（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
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	
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