CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 5
図一覧 13
付録一覧 14
略号及び用語の定義 21
2.7.4　臨床的安全性 22
2.7.4.1　医薬品への曝露 22
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 22
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験 22
2.7.4.1.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概要 24
2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法 26
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 28
2.7.4.1.2.1　海外001試験 28
2.7.4.1.2.1.1　001試験パート B2+D 28
2.7.4.1.2.1.2　001試験パート B3 29
2.7.4.1.2.2　海外002試験 30
2.7.4.1.2.2.1　002試験の投与期間の分布 31
2.7.4.1.2.3　海外006試験 32
2.7.4.1.2.3.1　006試験の投与期間の分布 32
2.7.4.1.2.4　海外試験併合（001試験+002試験+006試験） 33
2.7.4.1.2.4.1　001試験＋002試験＋006試験の投与期間の分布 33
2.7.4.1.2.5　国内011試験パート A 34
2.7.4.1.2.6　国内041試験 34
2.7.4.1.2.6.1　041試験の投与期間の分布 35
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 35
2.7.4.1.3.1　海外001試験（パート B1、B2、B3及び D） 35
2.7.4.1.3.2　海外002試験 36
2.7.4.1.3.3　海外006試験 37
2.7.4.1.3.4　国内011試験パート A 38
2.7.4.1.3.5　国内041試験 38
2.7.4.2　有害事象 38
2.7.4.2.1　有害事象の解析 38
2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象 39
2.7.4.2.1.1.1　海外001試験（パート B2+D、B3） 39
2.7.4.2.1.1.2　海外002試験 50

Confidential

2.7.4.2.1.1.3　海外006試験 59
2.7.4.2.1.1.4　海外試験併合（001試験+002試験+006試験） 78
2.7.4.2.1.1.5　国内011試験パートA 81
2.7.4.2.1.1.6　国内041試験 82
2.7.4.2.1.2　死亡 85
2.7.4.2.1.2.1　海外001試験（パートB1、B2、B3及びD） 85
2.7.4.2.1.2.2　海外002試験 90
2.7.4.2.1.2.3　海外006試験 96
2.7.4.2.1.2.4　国内011試験パートA 99
2.7.4.2.1.2.5　国内041試験 99
2.7.4.2.1.3　重篤な有害事象 101
2.7.4.2.1.3.1　海外001試験（パートB2+D、B3） 101
2.7.4.2.1.3.2　海外002試験 102
2.7.4.2.1.3.3　海外006試験 103
2.7.4.2.1.3.4　海外試験併合（001試験+002試験+006試験） 104
2.7.4.2.1.3.5　国内011試験パートA 104
2.7.4.2.1.3.6　国内041試験 105
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 109
2.7.4.2.1.4.1　海外001試験（パートB2+D、B3） 109
2.7.4.2.1.4.2　海外002試験 110
2.7.4.2.1.4.3　海外006試験 111
2.7.4.2.1.4.4　海外試験併合（001試験+002試験+006試験） 112
2.7.4.2.1.4.5　国内011試験パートA 112
2.7.4.2.1.4.6　国内041試験 113
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 118
2.7.4.2.1.5.1　特に注目すべき有害事象 118
2.7.4.2.1.5.2　重要な特定されたリスクのAEOSI解析 119
2.7.4.2.1.5.3　重要な潜在的リスクのAEOSI解析 205
2.7.4.2.1.5.4　重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクとして医薬品リスク管理計画書（RMP）に含まれないが、免疫関連の可能性のあるその他の有害事象の解析 207
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 210
2.7.4.2.2.1　海外001試験（パートB1、B2、B3及びD） 210
2.7.4.2.2.2　海外002試験 211
2.7.4.2.2.3　海外006試験 211
2.7.4.2.2.4　国内011試験パートA 211
2.7.4.2.2.5　国内041試験 211

C Confidential

2.7.4.3　臨床検査値の評価 211
2.7.4.3.1　臨床検査値の推移 211
2.7.4.3.1.1　海外001試験（パートB1、B2、B3及びD） 211
2.7.4.3.1.1.1　001試験パートB2+D 211
2.7.4.3.1.1.2　001試験パートB3 212
2.7.4.3.1.2　海外002試験 212
2.7.4.3.1.3　海外006試験 213
2.7.4.3.1.4　国内011試験パートA 214
2.7.4.3.1.5　国内041試験 215
2.7.4.3.2　臨床的に重要な臨床検査値異常 215
2.7.4.3.2.1　肝機能検査 215
2.7.4.3.2.1.1　海外001試験 215
2.7.4.3.2.1.2　海外002試験 215
2.7.4.3.2.1.3　海外006試験 215
2.7.4.3.2.1.4　国内011試験パートA 215
2.7.4.3.2.1.5　国内041試験 215
2.7.4.3.2.2　甲状腺機能検査 216
2.7.4.3.2.2.1　海外001試験 216
2.7.4.3.2.2.2　海外002試験 216
2.7.4.3.2.2.3　海外006試験 218
2.7.4.3.2.2.4　国内011試験パートA 219
2.7.4.3.2.2.5　国内041試験 219
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 219
2.7.4.4.1　海外001試験（パートB1、B2、B3及びD） 219
2.7.4.4.2　海外002試験 220
2.7.4.4.3　海外006試験 220
2.7.4.4.4　国内011試験パートA 220
2.7.4.4.5　国内041試験 220
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 220
2.7.4.5.1　内因性要因 220
2.7.4.5.1.1　年齢別 221
2.7.4.5.1.1.1　海外001試験（パートB2+D、B3） 221
2.7.4.5.1.1.2　海外002試験 222
2.7.4.5.1.1.3　海外006試験 222
2.7.4.5.1.1.4　国内041試験 223
2.7.4.5.1.2　ECOG PS別 224
2.7.4.5.1.2.1　海外001試験（パートB2+D、B3） 224

C Confidential

2.7.4.5.1.2.2　海外002試験 225
2.7.4.5.1.2.3　海外006試験 227
2.7.4.5.1.2.4　国内041試験 228
2.7.4.5.1.3　男女別 229
2.7.4.5.1.3.1　海外001試験（パート B2+D、B3） 229
2.7.4.5.1.3.2　海外002試験 230
2.7.4.5.1.3.3　海外006試験 231
2.7.4.5.1.3.4　国内041試験 232
2.7.4.5.2　外因性要因 233
2.7.4.5.2.1　薬物相互作用 233
2.7.4.5.2.2　イピリムマブ治療歴 234
2.7.4.5.2.3　地域別の有害事象 234
2.7.4.5.2.3.1　海外001試験（パート B2+D、B3） 234
2.7.4.5.2.3.2　海外002試験 235
2.7.4.5.2.3.3　海外006試験 236
2.7.4.5.3　免疫原性 237
2.7.4.5.4　薬物相互作用 238
2.7.4.5.5　妊娠及び授乳時の使用 238
2.7.4.5.6　過量投与 239
2.7.4.5.7　薬物乱用 239
2.7.4.5.8　離脱症状及び反跳現象 239
2.7.4.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 239
2.7.4.6　市販後データ 239
2.7.4.6.1　海外における市販後の使用経験 239
2.7.4.6.2　推定使用患者数 239
2.7.4.6.3　有害事象 240
2.7.4.6.4　重要な特定されたリスク 241
2.7.4.6.5　重要な潜在的リスク 242
2.7.4.6.6　重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクとして医薬品リスク管理計画書（RMP）に含まれないが、免疫関連の可能性のあるその他の有害事象 242
2.7.4.6.7　市販後データの結論 243
2.7.4.7　結論 243
2.7.4.8　付録 244

Confidential

表一覧

頁

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧 23
表 2.7.4-2　投与状況の要約 001試験パート B2+D（APaT 集団） 28
表 2.7.4-3　イピリムマブ未治療／既治療別の投与期間の分布 001試験パート B2+D（APaT 集団） 29
表 2.7.4-4　投与状況の要約 001試験パート B3（APaT 集団） 30
表 2.7.4-5　イピリムマブ未治療／既治療別の投与期間の分布 001試験パート B3（APaT 集団） 30
表 2.7.4-6　投与状況の要約 002試験（APaT 集団） 31
表 2.7.4-7　投与期間の分布 002試験（APaT 集団） 31
表 2.7.4-8　投与状況の要約 006試験（APaT 集団） 32
表 2.7.4-9　投与期間の分布 006試験（APaT 集団） 33
表 2.7.4-10　投与状況の要約 001試験＋002試験＋006試験（APaT 集団） 33
表 2.7.4-11　投与期間の分布 001試験＋002試験＋006試験（APaT 集団） 34
表 2.7.4-12　投与状況の要約 011試験パート A（APaT 集団） 34
表 2.7.4-13　投与状況の要約 041試験（APaT 集団） 35
表 2.7.4-14　投与期間の分布 041試験（APaT 集団） 35
表 2.7.4-15　有害事象の要約 001試験パート B2+D（APaT 集団） 40
表 2.7.4-16　有害事象の要約 001試験パート B3（APaT 集団） 41
表 2.7.4-17　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上） 001試験 パート B2+D（APaT 集団） 42
表 2.7.4-18　有害事象の要約 002試験（APaT 集団） 51
表 2.7.4-19　有害事象の要約（0～3ヵ月目） 002試験（APaT 集団） 51
表 2.7.4-20　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上） 002試験（APaT 集団） 54
表 2.7.4-21　最初に発現した Grade 3以上の有害事象の要約 002試験（APaT 集団） 56
表 2.7.4-22　副作用（いずれかの投与群で発現割合10%以上） 002試験（APaT 集団） 57
表 2.7.4-23　有害事象の要約 006試験（APaT 集団） 60
表 2.7.4-24　有害事象の要約 006試験（MK-3475併合、APaT 集団） 61
表 2.7.4-25　有害事象の要約の解析 006試験（Tier-2解析）（APaT 集団） 62
表 2.7.4-26　有害事象の要約 006試験（0～6週）（APaT 集団） 64
表 2.7.4-27　有害事象の要約 006試験（7～12週）（APaT 集団） 65
表 2.7.4-28　有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上） 006試験（APaT 集団） 67
表 2.7.4-29　有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上） 006試験（MK-3475併合、APaT 集団） 69
表 2.7.4-30　投与期間で調整した有害事象（複数回発現した事象を含む）（いずれかの投

C Confidential

与群で発現率10%以上）　006試験（APaT 集団）.....71
表 2.7.4-31　最初に発現した Grade 3以上の有害事象の要約 006試験（APaT 集団）.....74
表 2.7.4-32　Grade 3以上の有害事象が最初に発現するまでの期間の解析 006試験（APaT 集団）.....74
表 2.7.4-33　副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上）　006試験（APaT 集団）.....76
表 2.7.4-34　副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上）　006試験（MK-3475併合、APaT 集団）.....77
表 2.7.4-35　有害事象の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....78
表 2.7.4-36　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....79
表 2.7.4-37　有害事象の要約 011試験パート A（APaT 集団）.....81
表 2.7.4-38　有害事象の要約 041試験（APaT 集団）.....82
表 2.7.4-39　有害事象（発現割合10%以上）　041試験（APaT 集団）.....84
表 2.7.4-40　最終投与後90日までに発現した有害事象による死亡の一覧 001試験パート B1（APaT 集団）.....87
表 2.7.4-41　最終投与後90日までに発現した有害事象による死亡の一覧 001試験パート B2（APaT 集団）.....88
表 2.7.4-42　最終投与後90日までに発現した有害事象による死亡の一覧 001試験パート B3（APaT 集団）.....89
表 2.7.4-43　最終投与後90日までに発現した有害事象による死亡の一覧 002試験（APaT 集団）.....91
表 2.7.4-44　最終投与後90日までに発現した有害事象による死亡の一覧 006試験（APaT 集団）.....97
表 2.7.4-45　最終投与後90日までに発現した有害事象による死亡の一覧 041試験（APaT 集団）.....100
表 2.7.4-46　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象の一覧 041試験（APaT 集団）.....106
表 2.7.4-47　休薬に至った有害事象の一覧 041試験（APaT 集団）.....114
表 2.7.4-48　投与中止に至った有害事象の一覧 041試験（APaT 集団）.....117
表 2.7.4-49　有害事象の要約（AEOSI-肺臓炎）　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....120
表 2.7.4-50　Grade 別有害事象（AEOSI-肺臓炎）（いずれかの投与群で発現割合0%超）001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....121
表 2.7.4-51　AEOSI-肺臓炎が発現するまでの期間及び罹患期間の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....121
表 2.7.4-52　AEOSI-肺臓炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....122

C Confidential

表 2.7.4-53　AEOSI-肺臓炎に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....122
表 2.7.4-54　有害事象の要約（AEOSI-肺臓炎） 001試験+002試験+006試験+041試験（APaT 集団）.....123
表 2.7.4-55　有害事象の要約（AEOSI-大腸炎） 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....126
表 2.7.4-56　Grade 別有害事象（AEOSI-大腸炎）（いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....126
表 2.7.4-57　AEOSI-大腸炎が発現するまでの期間及び罹患期間の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....127
表 2.7.4-58　AEOSI-大腸炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....127
表 2.7.4-59　AEOSI-大腸炎に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....128
表 2.7.4-60　有害事象の要約（AEOSI-大腸炎） 041試験（APaT 集団）.....129
表 2.7.4-61　Grade 別有害事象（AEOSI-大腸炎）（発現割合0%超） 041試験（APaT 集団）.....130
表 2.7.4-62　AEOSI-大腸炎が発現するまでの期間及び罹患期間の要約 041試験（APaT 集団）.....130
表 2.7.4-63　AEOSI-大腸炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約 041試験（APaT 集団）.....131
表 2.7.4-64　AEOSI-大腸炎に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約 041試験（APaT 集団）.....131
表 2.7.4-65　有害事象の要約（AEOSI-大腸炎） 001試験+002試験+006試験+041試験（APaT 集団）.....132
表 2.7.4-66　有害事象の要約（AEOSI-甲状腺機能低下症） 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....134
表 2.7.4-67　Grade 別有害事象（AEOSI-甲状腺機能低下症） （いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....134
表 2.7.4-68　AEOSI-甲状腺機能低下症が発現するまでの期間及び罹患期間の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....135
表 2.7.4-69　AEOSI-甲状腺機能低下症に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....135
表 2.7.4-70　AEOSI-甲状腺機能低下症に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....136
表 2.7.4-71　有害事象の要約（AEOSI-甲状腺機能低下症） 041試験（APaT 集団）.....137
表 2.7.4-72　Grade 別有害事象（AEOSI-甲状腺機能低下症） （発現割合0%超） 041試験

Confidential

（APaT 集団）.....137
表 2.7.4-73　AEOSI-甲状腺機能低下症が発現するまでの期間及び罹患期間の要約 041試験（APaT 集団）.....138
表 2.7.4-74　有害事象の要約（AEOSI-甲状腺機能低下症）001試験+002試験+006試験+041試験（APaT 集団）.....138
表 2.7.4-75　有害事象の要約（AEOSI-甲状腺機能亢進症） 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....140
表 2.7.4-76　Grade 別有害事象（AEOSI-甲状腺機能亢進症） （いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....140
表 2.7.4-77　AEOSI-甲状腺機能亢進症が発現するまでの期間及び罹患期間の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....141
表 2.7.4-78　AEOSI-甲状腺機能亢進症に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....141
表 2.7.4-79　AEOSI-甲状腺機能亢進症に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....142
表 2.7.4-80　有害事象の要約（AEOSI-甲状腺機能亢進症） 041試験（APaT 集団）.....143
表 2.7.4-81　Grade 別有害事象（AEOSI-甲状腺機能亢進症）（発現割合0%超） 041試験（APaT 集団）.....143
表 2.7.4-82　AEOSI-甲状腺機能亢進症が発現するまでの期間及び罹患期間の要約 041試験（APaT 集団）.....144
表 2.7.4-83　有害事象の要約（AEOSI-甲状腺機能亢進症）001試験+002試験+006試験+041試験（APaT 集団）.....144
表 2.7.4-84　有害事象の要約（AEOSI-甲状腺炎）001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....146
表 2.7.4-85　Grade 別有害事象（AEOSI-甲状腺炎）（いずれかの投与群で発現割合0%超）001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....146
表 2.7.4-86　AEOSI-甲状腺炎が発現するまでの期間及び罹患期間の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....147
表 2.7.4-87　有害事象の要約（AEOSI-甲状腺炎） 001試験+002試験+006試験+041試験（APaT 集団）.....148
表 2.7.4-88　有害事象の要約（AEOSI-肝炎） 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....150
表 2.7.4-89　Grade 別有害事象（AEOSI-肝炎）（いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....150
表 2.7.4-90　AEOSI-肝炎が発現するまでの期間及び罹患期間の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....151
表 2.7.4-91　AEOSI-肝炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....151

Confidential

表 2.7.4-92　AEOSI-肝炎に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....152
表 2.7.4-93　有害事象の要約（AEOSI-肝炎） 001試験+002試験+006試験+041試験（APaT 集団）.....153
表 2.7.4-94　有害事象の要約（AEOSI-下垂体炎）001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....155
表 2.7.4-95　Grade 別有害事象（AEOSI-下垂体炎）（いずれかの投与群で発現割合0%超）001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....155
表 2.7.4-96　AEOSI-下垂体炎が発現するまでの期間及び罹患期間の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....156
表 2.7.4-97　AEOSI-下垂体炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....156
表 2.7.4-98　AEOSI-下垂体炎に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....157
表 2.7.4-99　有害事象の要約（AEOSI-下垂体炎） 041試験（APaT 集団）.....158
表 2.7.4-100　Grade 別有害事象（AEOSI-下垂体炎）（発現割合0%超） 041試験（APaT 集団）.....159
表 2.7.4-101　AEOSI-下垂体炎が発現するまでの期間及び罹患期間の要約 041試験（APaT 集団）.....159
表 2.7.4-102　AEOSI-下垂体炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約 041試験（APaT 集団）.....160
表 2.7.4-103　AEOSI-下垂体炎に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約 041試験（APaT 集団）.....160
表 2.7.4-104　有害事象の要約（AEOSI-下垂体炎） 001試験+002試験+006試験+041試験（APaT 集団）.....161
表 2.7.4-105　有害事象の要約（AEOSI-副腎機能不全） 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....162
表 2.7.4-106　Grade 別有害事象（AEOSI-副腎機能不全）（いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....163
表 2.7.4-107　AEOSI-副腎機能不全が発現するまでの期間及び罹患期間の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....163
表 2.7.4-108　AEOSI-副腎機能不全に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....164
表 2.7.4-109　AEOSI-副腎機能不全に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....164
表 2.7.4-110　有害事象の要約（AEOSI-副腎機能不全） 001試験+002試験+006試験+041試験（APaT 集団）.....165

C Confidential

表 2.7.4-111　有害事象の要約（AEOSI-1型糖尿病）　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　167
表 2.7.4-112　Grade 別有害事象（AEOSI-1型糖尿病）（いずれかの投与群で発現割合0%超）　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　167
表 2.7.4-113　AEOSI-1型糖尿病が発現するまでの期間及び罹患期間の要約　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　168
表 2.7.4-114　有害事象の要約（AEOSI-1型糖尿病）　001試験+002試験+006試験+041試験（APaT 集団）　169
表 2.7.4-115　有害事象の要約（AEOSI-ぶどう膜炎）　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　171
表 2.7.4-116　Grade 別有害事象（AEOSI-ぶどう膜炎）（いずれかの投与群で発現割合0%超）　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　171
表 2.7.4-117　AEOSI-ぶどう膜炎が発現するまでの期間及び罹患期間の要約　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　172
表 2.7.4-118　AEOSI-ぶどう膜炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　172
表 2.7.4-119　AEOSI-ぶどう膜炎に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　173
表 2.7.4-120　有害事象の要約（AEOSI-ぶどう膜炎）　001試験+002試験+006試験+041試験（APaT 集団）　174
表 2.7.4-121　有害事象の要約（AEOSI-筋炎）　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　176
表 2.7.4-122　Grade 別有害事象（AEOSI-筋炎）（いずれかの投与群で発現割合0%超）　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　176
表 2.7.4-123　AEOSI-筋炎が発現するまでの期間及び罹患期間の要約　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　177
表 2.7.4-124　有害事象の要約（AEOSI-筋炎）　001試験+002試験+006試験+041試験（APaT 集団）　178
表 2.7.4-125　有害事象の要約（AEOSI-皮膚反応）001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　180
表 2.7.4-126　Grade 別有害事象（AEOSI-皮膚反応）（いずれかの投与群で発現割合0%超）　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　181
表 2.7.4-127　AEOSI-皮膚反応が発現するまでの期間及び罹患期間の要約　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　182
表 2.7.4-128　AEOSI-皮膚反応に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　182
表 2.7.4-129　AEOSI-皮膚反応に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　183

Confidential

表 2.7.4-130　有害事象の要約（AEOSI-重度の皮膚反応）　001試験+002試験+006試験+041試験（APaT 集団）　184
表 2.7.4-131　有害事象の要約（AEOSI-膵炎）　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　186
表 2.7.4-132　Grade 別有害事象（AEOSI-膵炎）（いずれかの投与群で発現割合0%超）　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　186
表 2.7.4-133　AEOSI-膵炎が発現するまでの期間及び罹患期間の要約　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　187
表 2.7.4-134　AEOSI-膵炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　187
表 2.7.4-135　AEOSI-膵炎に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　188
表 2.7.4-136　有害事象の要約（AEOSI-膵炎）　001試験+002試験+006試験+041試験（APaT 集団）　189
表 2.7.4-137　有害事象の要約（AEOSI-申請者が腎炎の可能性があると評価した事象）　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　191
表 2.7.4-138　Grade 別有害事象（AEOSI-申請者が腎炎の可能性があると評価した事象）（いずれかの投与群で発現割合0%超）　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　191
表 2.7.4-139　AEOSI-申請者が腎炎の可能性があると評価した事象が発現するまでの 期間及び罹患期間の要約　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　192
表 2.7.4-140　AEOSI-申請者が腎炎の可能性があると評価した事象に対する 副腎皮質ホルモン剤の使用の要約　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　192
表 2.7.4-141　AEOSI-申請者が腎炎の可能性があると評価した事象に対する 副腎皮質ホルモン剤の用量の要約　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　193
表 2.7.4-142　有害事象の要約（AEOSI-腎炎）　001試験+002試験+006試験+041試験（APaT 集団）　194
表 2.7.4-143　有害事象の要約（AEOSI-ニューロパチー）　001試験+002試験+006試験+041試験（APaT 集団）　197
表 2.7.4-144　有害事象の要約（AEOSI- Infusion reaction）001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　199
表 2.7.4-145　Grade 別有害事象（AEOSI- Infusion reaction）　（いずれかの投与群で発現割合0%超）　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　200
表 2.7.4-146　AEOSI- Infusion reaction が発現するまでの期間及び罹患期間の要約　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　201
表 2.7.4-147　AEOSI- Infusion reaction に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約　001試験+002試験+006試験（APaT 集団）　201
表 2.7.4-148　AEOSI- Infusion reaction に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約　001試験

Confidential

+002試験+006試験（APaT 集団）　202
表 2.7.4-149　有害事象の要約（AEOSI- Infusion reaction）　041試験（APaT 集団）　203
表 2.7.4-150　Grade 別有害事象（AEOSI- Infusion reaction）（発現割合0%超）　041試験（APaT 集団）　203
表 2.7.4-151　AEOSI- Infusion reaction が発現するまでの期間及び罹患期間の要約　041試験（APaT 集団）　204
表 2.7.4-152　有害事象の要約（AEOSI- Infusion reaction）　001試験+002試験+006試験+041試験（APaT 集団）　204
表 2.7.4-153　ベースライン時の TSH 値及び FT4値が基準値範囲内であり、ベースライン後の同一来院日に TSH 値又は FT4値の異常値が認められた患者の要約　002試験（APaT 集団）　217
表 2.7.4-154　ベースライン時の TSH 値及び FT4値が基準値範囲内であり、ベースライン後の同一来院日に TSH 又は FT4の異常値が認められた患者の要約　006試験（APaT 集団）　218
表 2.7.4-155　ベースライン時の TSH 値及び FT4値が基準値範囲内であり、ベースライン後の同一来院日に TSH 値又は FT4値の異常値が認められた患者の要約　041試験（APaT 集団）　219
表 2.7.4-156　有害事象の要約（年齢別）　002試験（APaT 集団）　222
表 2.7.4-157　有害事象の要約（年齢別）　006試験（APaT 集団）　223
表 2.7.4-158　有害事象の要約（年齢別）　041試験（APaT 集団）　224
表 2.7.4-159　有害事象の要約（ECOG PS 別）　002試験（APaT 集団）　227
表 2.7.4-160　有害事象の要約（ECOG PS 別）　006試験（APaT 集団）　228
表 2.7.4-161　有害事象の要約（ECOG PS 別）　041試験（APaT 集団）　229
表 2.7.4-162　有害事象の要約（男女別）　002試験（APaT 集団）　231
表 2.7.4-163　有害事象の要約（男女別）　006試験（APaT 集団）　232
表 2.7.4-164　有害事象の要約（男女別）　041試験（APaT 集団）　233
表 2.7.4-165　有害事象の要約（地域別）　002試験（APaT 集団）　236
表 2.7.4-166　有害事象の要約（地域別）　006試験（APaT 集団）　237
表 2.7.4-167　MK-3475の推定使用患者数（販売開始から2015年6月30日）　240
表 2.7.4-168　有害事象の MedDRA 器官別大分類一覧　241
表 2.7.4-169　重要な特定されたリスク　242

Confidential

図一覧

頁

図 2.7.4-1　累積発現率の解析に基づく、Grade 3以上の有害事象が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier 法による推定値 002試験（APaT 集団）.....56
図 2.7.4-2　累積発現率の解析に基づく、Grade 3以上の副作用が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier 法による推定値 002試験（APaT 集団）.....59
図 2.7.4-3　累積発現率の解析に基づく、Grade 3以上の有害事象が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier 法による推定値 006試験（APaT 集団）.....75

C Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.4-1　投与状況の要約 006試験（MK-3475群併合）（APaT 集団）.....244
付録 2.7.4-2　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験パート B2+D（APaT 集団）.....245
付録 2.7.4-3　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験パート B3（APaT 集団）.....305
付録 2.7.4-4　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験パート B2+D（APaT 集団）.....320
付録 2.7.4-5　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験パート B3（APaT 集団）.....348
付録 2.7.4-6　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 002試験（APaT 集団）.....356
付録 2.7.4-7　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超） 002試験（APaT 集団）.....398
付録 2.7.4-8　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 006試験（APaT 集団）.....416
付録 2.7.4-9　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 006試験（MK-3475併合）（APaT 集団）.....463
付録 2.7.4-10　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超） 006試験（APaT 集団）.....489
付録 2.7.4-11　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超） 006試験（MK-3475併合）（APaT 集団）.....510
付録 2.7.4-12　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....522
付録 2.7.4-13　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....602
付録 2.7.4-14　有害事象（発現割合0%超） 041試験（APaT 集団）.....639
付録 2.7.4-15　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験+002試験+006試験+041試験（APaT 集団）.....645
付録 2.7.4-16　併合解析で用いた MedDRA version 17.1と MedDRA version 18.0の比較.....732
付録 2.7.4-17　副作用（発現割合0%超） 041試験（APaT 集団）.....754
付録 2.7.4-18　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）001試験+002試験+006試験+041試験（APaT 集団）.....757
付録 2.7.4-19　死亡に至ったすべての有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 002試験（APaT 集団）.....799
付録 2.7.4-20　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象 （いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験パート B2+D（APaT 集団）.....801
付録 2.7.4-21　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象の一覧 001試験パート B2（APaT 集団）.....812

C Confidential

付録 2.7.4-22　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象の一覧 001試験パートD（APaT集団）.....825
付録 2.7.4-23　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象 （いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験パートB3（APaT集団）.....834
付録 2.7.4-24　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象の一覧 001試験パートB3（APaT集団）.....838
付録 2.7.4-25　最終投与後90日までに発現した重篤な副作用 （いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験パートB2+D（APaT集団）.....851
付録 2.7.4-26　最終投与後90日までに発現した重篤な副作用 （いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験パートB3（APaT集団）.....855
付録 2.7.4-27　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象 （いずれかの投与群で発現割合0%超） 002試験（APaT集団）.....857
付録 2.7.4-28　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象の一覧 002試験（APaT集団）.....864
付録 2.7.4-29　最終投与後90日までに発現した重篤な副作用 （いずれかの投与群で発現割合0%超） 002試験（APaT集団）.....898
付録 2.7.4-30　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象 （いずれかの投与群で発現割合0%超） 006試験（MK-3475併合）（APaT集団）.....901
付録 2.7.4-31　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象の一覧 006試験（APaT集団）.....908
付録 2.7.4-32　最終投与後90日までに発現した重篤な副作用 （いずれかの投与群で発現割合0%超） 006試験（MK-3475併合）（APaT集団）.....967
付録 2.7.4-33　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象 （いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験+002試験+006試験（APaT集団）.....970
付録 2.7.4-34　最終投与後90日までに発現した重篤な副作用 （いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験+002試験+006試験（APaT集団）.....983
付録 2.7.4-35　重篤な有害事象の一覧 011試験（APaT集団）.....988
付録 2.7.4-36　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象（発現割合0%超） 041試験（APaT集団）.....989
付録 2.7.4-37　最終投与後90日までに発現した重篤な副作用（発現割合0%超） 041試験（APaT集団）.....992
付録 2.7.4-38　休薬に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験パートB2+D（APaT集団）.....994
付録 2.7.4-39　休薬に至った有害事象の一覧 001試験パートB2+D（APaT集団）.....1001
付録 2.7.4-40　休薬に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験パートB3（APaT集団）.....1011
付録 2.7.4-41　休薬に至った有害事象の一覧 001試験パートB3（APaT集団）.....1014

C Confidential

付録 2.7.4-42　治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）001試験パート B2+D（APaT 集団）.....1023
付録 2.7.4-43　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧 001試験パート B2+D（APaT 集団）.....1027
付録 2.7.4-44　治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）001試験パート B3（APaT 集団）.....1031
付録 2.7.4-45　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧 001試験パート B3（APaT 集団）.....1033
付録 2.7.4-46　休薬に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 002試験（APaT 集団）.....1038
付録 2.7.4-47　休薬に至った有害事象の一覧 002試験（APaT 集団）.....1042
付録 2.7.4-48　治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）002試験（APaT 集団）.....1056
付録 2.7.4-49　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧 002試験（APaT 集団）.....1059
付録 2.7.4-50　休薬に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 006試験（MK-3475併合）（APaT 集団）.....1069
付録 2.7.4-51　休薬に至った有害事象の一覧 006試験（APaT 集団）.....1074
付録 2.7.4-52　治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）006試験（APaT 集団）.....1109
付録 2.7.4-53　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧 006試験（APaT 集団）.....1113
付録 2.7.4-54　休薬に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....1125
付録 2.7.4-55　治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....1133
付録 2.7.4-56　休薬に至った有害事象（発現割合0%超） 041試験（APaT 集団）.....1139
付録 2.7.4-57　治験薬の投与中止に至った有害事象（発現割合0%超）041試験（APaT 集団）.....1141
付録 2.7.4-58　AEOSI-肺臓炎を発現した患者の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....1143
付録 2.7.4-59　AEOSI-肺臓炎に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....1149
付録 2.7.4-60　有害事象の要約（AEOSI- 肺臓炎） 041試験（APaT 集団）.....1154
付録 2.7.4-61　Grade 別有害事象（AEOSI-肺臓炎）（発現割合0%超） 041試験（APaT 集団）.....1154
付録 2.7.4-62　AEOSI-肺臓炎が発現するまでの期間及び罹患時間の要約 041試験（APaT 集団）.....1155
付録 2.7.4-63　AEOSI の一覧 041試験（APaT 集団）.....1156

C Confidential

付録 2.7.4-64　AEOSI-肺臓炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約 041試験（APaT 集団）.....1160
付録 2.7.4-65　AEOSI-肺臓炎に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約 041試験（APaT 集団）.....1161
付録 2.7.4-66　AEOSI-肺臓炎に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧 041試験（APaT 集団）.....1162
付録 2.7.4-67　AEOSI-大腸炎を発現した患者の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....1163
付録 2.7.4-68　AEOSI-大腸炎に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....1169
付録 2.7.4-69　AEOSI-大腸炎に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧 041試験（APaT 集団）.....1178
付録 2.7.4-70　AEOSI-甲状腺機能低下症を発現した患者の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....1180
付録 2.7.4-71　AEOSI-甲状腺機能低下症に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....1199
付録 2.7.4-72　AEOSI-甲状腺機能亢進症を発現した患者の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....1200
付録 2.7.4-73　AEOSI-甲状腺機能亢進症に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....1208
付録 2.7.4-74　AEOSI-甲状腺炎を発現した患者の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....1210
付録 2.7.4-75　AEOSI-肝炎を発現した患者の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....1213
付録 2.7.4-76　AEOSI-肝炎に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....1216
付録 2.7.4-77　AEOSI-下垂体炎を発現した患者の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....1222
付録 2.7.4-78　AEOSI-下垂体炎に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....1225
付録 2.7.4-79　AEOSI-下垂体炎に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧 041試験（APaT 集団）.....1230
付録 2.7.4-80　AEOSI-副腎機能不全を発現した患者の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....1232
付録 2.7.4-81　AEOSI-副腎機能不全に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....1235
付録 2.7.4-82　AEOSI-1型糖尿病を発現した患者の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT

C Confidential

集団）.....1239
付録 2.7.4-83　AEOSI-ぶどう膜炎を発現した患者の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT集団）.....1240
付録 2.7.4-84　AEOSI-ぶどう膜炎に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT集団）.....1243
付録 2.7.4-85　有害事象の要約（AEOSI- ぶどう膜炎） 041試験（APaT集団）.....1244
付録 2.7.4-86　Grade別有害事象（AEOSI-ぶどう膜炎）（発現割合0%超） 041試験（APaT集団）.....1245
付録 2.7.4-87　AEOSI-ぶどう膜炎が発現するまでの期間及び罹患時間の要約 041試験（APaT集団）.....1246
付録 2.7.4-88　AEOSI-筋炎を発現した患者の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT集団）.....1247
付録 2.7.4-89　AEOSI-皮膚反応を発現した患者の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT集団）.....1249
付録 2.7.4-90　AEOSI-皮膚反応に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT集団）.....1253
付録 2.7.4-91　有害事象の要約（AEOSI-皮膚反応） 041試験（APaT集団）.....1255
付録 2.7.4-92　Grade別有害事象（AEOSI-皮膚反応）（発現割合0%超） 041試験（APaT集団）.....1255
付録 2.7.4-93　AEOSI-皮膚反応が発現するまでの期間及び罹患期間の要約 041試験（APaT集団）.....1256
付録 2.7.4-94　AEOSI-膵炎を発現した患者の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT集団）.....1257
付録 2.7.4-95　AEOSI-膵炎に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT集団）.....1259
付録 2.7.4-96　AEOSI-腎炎を発現した患者の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT集団）.....1261
付録 2.7.4-97　AEOSI-腎炎に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT集団）.....1263
付録 2.7.4-98　有害事象の要約（AEOSI-ニューロパチー） 001試験+002試験+006試験（APaT集団）.....1266
付録 2.7.4-99　Grade別有害事象（AEOSI-ニューロパチー） （いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験+002試験+006試験（APaT集団）.....1266
付録 2.7.4-100　AEOSI-ニューロパチーが発現するまでの期間及び罹患期間の要約 001試験+002試験+006試験（APaT集団）.....1267
付録 2.7.4-101　AEOSI-ニューロパチーを発現した患者の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT集団）.....1268

C Confidential

付録 2.7.4-102　AEOSI-ニューロパチーに対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団） 1269
付録 2.7.4-103　AEOSI-ニューロパチーに対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団） 1269
付録 2.7.4-104　AEOSI-ニューロパチーに対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT 集団） 1270
付録 2.7.4-105　AEOSI-Infusion reaction を発現した患者の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT 集団） 1271
付録 2.7.4-106　AEOSI-Infusion reaction に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT 集団） 1277
付録 2.7.4-107　有害事象の要約（AEOSI-筋無力症候群） 001試験+002試験+006試験（APaT 集団） 1279
付録 2.7.4-108　Grade 別有害事象（AEOSI-筋無力症候群） （いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験+002試験+006試験（APaT 集団） 1279
付録 2.7.4-109　AEOSI-筋無力症候群が発現するまでの期間及び罹患期間の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団） 1280
付録 2.7.4-110　AEOSI-筋無力症候群を発現した患者の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT 集団） 1281
付録 2.7.4-111　AEOSI-筋無力症候群に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団） 1282
付録 2.7.4-112　AEOSI-筋無力症候群に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団） 1282
付録 2.7.4-113　AEOSI-筋無力症候群に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT 集団） 1283
付録 2.7.4-114　有害事象の要約（AEOSI-心膜炎） 001試験+002試験+006試験（APaT 集団） 1284
付録 2.7.4-115　Grade 別有害事象（AEOSI-心膜炎） （いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験+002試験+006試験（APaT 集団） 1284
付録 2.7.4-116　AEOSI-心膜炎が発現するまでの期間及び罹患期間の要約 001試験+002試験+006試験（APaT 集団） 1285
付録 2.7.4-117　AEOSI-心膜炎を発現した患者の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT 集団） 1286
付録 2.7.4-118　有害事象の要約（AEOSI-血管炎） 001試験+002試験+006試験（APaT 集団） 1287
付録 2.7.4-119　Grade 別有害事象（AEOSI-血管炎） （いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験+002試験+006試験（APaT 集団） 1288
付録 2.7.4-120　AEOSI-血管炎が発現するまでの期間及び罹患期間の要約 001試験+002試験

C Confidential

+006試験（APaT 集団）.....1289
付録 2.7.4-121 AEOSI-血管炎を発現した患者の一覧 001試験+002試験+006試験（APaT 集団）.....1290
付録 2.7.4-122 臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約 001試験パート B2+D（APaT 集団）.....1291
付録 2.7.4-123 臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約 001試験パート B3（APaT 集団）.....1298
付録 2.7.4-124 臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約 002試験（APaT 集団）.....1303
付録 2.7.4-125 臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者での臨床検査値異常の最大 Grade の要約 002試験（APaT 集団）.....1309
付録 2.7.4-126 臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約 006試験（APaT 集団）.....1316
付録 2.7.4-127 臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者での臨床検査値異常の最大 Grade の要約 006試験（APaT 集団）.....1325
付録 2.7.4-128 臨床検査値異常の最大 Grade の要約 006試験（MK-3475併合）（APaT 集団）.....1332
付録 2.7.4-129 臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約 041試験（APaT 集団）.....1336
付録 2.7.4-130 臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者での 臨床検査値異常の最大 Grade の要約 041試験（APaT 集団）.....1340
付録 2.7.4-131 有害事象の要約（年齢別） 001試験パート B2+D（APaT 集団）.....1346
付録 2.7.4-132 有害事象の要約（年齢別） 001試験パート B3（APaT 集団）.....1349
付録 2.7.4-133 有害事象の要約（ECOG SP 別） 001試験パート B2+D（APaT 集団）.....1350
付録 2.7.4-134 有害事象の要約（ECOG SP 別） 001試験パート B3（APaT 集団）.....1353
付録 2.7.4-135 有害事象の要約（男女別） 001試験パート B2+D（APaT 集団）.....1354
付録 2.7.4-136 有害事象の要約（男女別） 001試験パート B3（APaT 集団）.....1357
付録 2.7.4-137 有害事象の要約（地域別） 001試験パート B2+D（APaT 集団）.....1358
付録 2.7.4-138 有害事象の要約（地域別） 001試験パート B3（APaT 集団）.....1361
付録 2.7.4-139 有害事象の MedDRA 基本語一覧.....1362

C Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
AEOSI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AN	allocation number	割付番号
APaT	All Patients as Treated	治験薬を投与されたすべての患者
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	国際医学団体協議会
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
CTC	Common Toxicity Criteria	共通毒性規準
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
FT4	free type triiodothyronine	遊離サイロキシン
IPI	Ipilumumab	イピリムマブ
irAE	immune-related adverse events	免疫関連の有害事象
irRC	immune-related response criteria	免疫療法のための治療効果判定基準
LHD	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NA	not applicable	該当なし
OS	overall survival	全生存期間
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death ligand 1	プログラム細胞死-1リガンド
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PS	performance status	全身状態の指標
PT	preferred term	基本語
Q2W	every 2 weeks	2週間間隔投与
Q3W	every 3 weeks	3週間間隔投与
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン　改訂版 version 1.1
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
T3	total triiodothyronine	総トリヨードサイロニン
TSH	thyroid-stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
ULN	upper limit of normal	基準値上限（施設）

Confidential

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

日本人悪性黒色腫患者に対するペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、MK-3475）の安全性は､海外で実施した3つの臨床試験及び国内で実施した2つの臨床試験の成績に基づき評価した。本申請資料では、上記5試験を安全性の評価資料とした。安全性評価に用いた臨床試験一覧を[表2.7.4-1]に示す。

海外第 I 相試験（KEYNOTE-001試験、以下001試験）は、複数の固形がんを対象とした試験であり、このうち悪性黒色腫患者は4つの拡大パート（パート B1、B2、B3及び D）に分けて試験を実施した。パート B1ではイピリムマブ未治療及び既治療患者を対象に MK-3475 2 mg/kg 3週間間隔投与（以下、Q3W）、10 mg/kg 2週間間隔投与（以下、Q2W）及び10 mg/kg Q3W の安全性を評価した。パート B2ではイピリムマブ抵抗性患者での MK-3475 2 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q3W の安全性を、パート D ではイピリムマブ未治療患者での2 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q3W の安全性を評価した。本項では B2及び D を併合し、2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W の比較に加え、免疫療法であるイピリムマブについて、イピリムマブ未治療及び抵抗性患者での安全性を評価した。また、パート B3では、イピリムマブ未治療、既治療又は抵抗性患者での10 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q2W の安全性を評価した。本項では、パート B2及び D の併合、並びにパート B3の安全性を中心に記載する。海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験、以下002試験）では、イピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫患者を対象に、MK-3475 2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 又は化学療法に対する安全性を評価した。海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験、以下006試験）は、イピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者を MK-3475 10 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q3W 又はイピリムマブに無作為に割付けし、安全性を評価した。

国内第 I 相試験（KEYNOTE-011試験、以下011試験）パート A は、日本人の進行性固形がん患者を対象に、MK-3475 2 mg/kg Q2W 及び10 mg/kg Q2W での用量制限毒性（DLT）、安全性及び忍容性を評価した。国内後期第 I 相試験（KEYNOTE-041試験、以下041試験）は、日本人悪性黒色腫患者を対象に、MK-3475 2 mg/kg Q3W した際の安全性及び忍容性を評価した。

さらに､海外3試験（001試験､002試験及び006試験）を併合し､MK-3475の3用量（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W）での安全性を評価した。

本項では、免疫関連の有害事象を特に注目すべき有害事象（Adverse Events of Special Interest、以下 AEOSI）と定義し、海外3試験の併合データ及び国内1試験（041試験）を用いて評価した。

C Confidential

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象患者	安全性解析対象例数	治療群	主な評価項目	試験状況
評価	海外	KEYNOTE-001 （001試験）	I	パートB1：非盲検、非無作為化 パートB2：非盲検、無作為化 パートB3：非盲検、無作為化 パートD：非盲検、無作為化	パートB及びD共通： 進行性悪性黒色腫患者 パートB1：IPI未治療患者及びIPI既治療患者 パートB2：IPI抵抗性患者 パートB3：IPI未治療患者、IPI既治療及びIPI抵抗性患者 パートD：IPI未治療患者	パートB1：合計135例 2 mg/kg Q3W：22例 10 mg/kg Q2W：57例 10 mg/kg Q3W：56例 パートB2：合計173例 2 mg/kg Q3W：89例 10 mg/kg Q3W：84例 パートB3：合計244例 10 mg/kg Q2W：123例 10 mg/kg Q3W：121例 パートD：合計103例 2 mg/kg Q3W：51例 10 mg/kg Q3W：52例	パートB1：2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q3W パートB2：2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q3W パートB3：10 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q3W パートD：2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q3W	安全性 有効性 PK	実施中
評価	海外	KEYNOTE-002 （002試験）	II	一部盲検 無作為化 実薬対照3群比較	IPI抵抗性の進行性悪性黒色腫患者	合計528例 2 mg/kg Q3W：178例 10 mg/kg Q3W：179例 化学療法：171例	2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q3W 化学療法（治験担当医師が選択した治療）	安全性 有効性 PK	実施中
評価	海外	KEYNOTE-006 （006試験）	III	非盲検 無作為化 実薬対照3群比較	IPI未治療の進行性悪性黒色腫患者	合計811例 10 mg/kg Q2W：278例 10 mg/kg Q3W：277例 IPI：256例	10 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q3W IPI	安全性 有効性 PK	実施中
評価	日本	KEYNOTE-011 （011試験）	I	パートA：非盲検、非無作為化	パートA：進行性固形がん患者（IPI未治療）	パートA：10例	パートA：2 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q2W	安全性 PK	実施中
評価	日本	KEYNOTE-041 （041試験）	Ib	非盲検 非無作為化	進行性悪性黒色腫患者（IPI未治療）	42例	2 mg/kg Q3W	安全性 有効性 PK	実施中

注：実施中の試験とは、データベースのカットオフ日までに最終来院日（LSLV）を終えていない臨床試験である。
データベースカットオフ日：　001試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日、002試験：2014年5月12日、006試験：2014年9月3日、011試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日、041試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
PK：薬物動態
IPI：イピリムマブ

C Confidential

2.7.4.1.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概要

001試験（海外）

本試験は悪性黒色腫患者（イピリムマブ未治療又は既治療）又は非小細胞肺癌患者を対象に、MK-3475の安全性、忍容性、薬物動態／薬力学及び抗腫瘍効果を評価する複数パートからなる試験であり、現在実施中である。001試験を構成するパートを以下に示す。試験デザインの詳細は001試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の9.1項に示す。

パートAは用量漸増試験であり、局所進行性又は転移性の固形がん又は悪性黒色腫と確定診断された患者を対象とした。パートAはA、A1及びA2の3パートで構成される。

- パートA：3+3デザインを用いた最初の用量漸増試験であり、MK-3475 1 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q2W又は10 mg/kg Q2Wで漸増投与した。
- パートA1：MK-3475 10 mg/kg Q2Wでの用量確認のため、無作為割付けせずに投与した。
- パートA2：患者内用量漸増試験であり、1サイクル目は3つの異なる漸増スケジュール†に患者を無作為に割り付けた。2サイクル目以降は、3つの異なる漸増スケジュール中の2つのスケジュール群に2 mg/kg Q3Wを、残りの1つの群に10 mg/kg Q3Wを投与した。

†パートA2の投与スケジュール

1サイクル目において0.005 mg/kg、0.3 mg/kg、2.0 mg/kgの順で漸増投与。2サイクル目以降2 mg/kg Q3W
1サイクル目において0.02 mg/kg、0.3 mg/kg、2.0 mg/kgの順に漸増投与。2サイクル目以降2 mg/kg Q3W
1サイクル目において0.06　mg/kg、1.0 mg/kg、10 mg/kgの順に漸増投与。2サイクル目以降10 mg/kg Q3W

パートBは、組織学的又は細胞学的に局所進行性又は転移性の悪性黒色腫と確定診断され、根治的局所療法の適応とならない患者を対象とした。パートBはB1、B2及びB3の3パートで構成される。

- パートB1：無作為割付けせずにイピリムマブ未治療又は既治療患者（135例）を10 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q3W又は2 mg/kg Q3Wに順番に割り付けた。
- パートB2：イピリムマブ抵抗性患者（173例）をMK-3475 2 mg/kg Q3W又は10 mg/kg Q3Wに無作為に割り付けした。BRAF V600変異を有する悪性黒色腫患者は、ベムラフェニブ、dabrafenib又はその他の治験参加国で承認されているBRAF阻害剤又はMEK阻害剤を含む前治療レジメンを受けていることを要件とした。

  治験実施計画書による「イピリムマブ抵抗性」の定義は以下のとおりである。
  - イピリムマブ（3 mg/kg Q3W）を2回以上投与された。
  - イピリムマブ投与後に免疫療法のための治療効果判定基準（irRC）に従って疾患進行が確認された[資料5.4: 73]。最初に疾患進行が確認された日から4週間以上経過後に実施した2回目の評価で疾患進行の最初のエビデンスが確定し、急激な臨床症状の悪化は認められなかった（臨床症状の評価は治験担当医師の評価に基づいて実施した。申請者はレトロスペクティブ解析用の画像スキャンを収集することとした）。疾患進行の確定後は、疾患進行が確認された最初の日を疾患進行日とした。
  - イピリムマブの最終投与から24週間以内に疾患進行が確認された。イピリムマブを再

投与された患者及びイピリムマブの維持投与中であった患者は、イピリムマブの最終投与日から24週間以内に疾患進行が確認されていれば、本試験への組入れを可とした。

- パートB3：イピリムマブ未治療、既治療又は抵抗性患者（244例）を MK-3475 10 mg/kg Q2W又は10 mg/kg Q3W に無作為に割り付けた。

パートDは、組織学的又は細胞学的に局所進行性又は転移性の悪性黒色腫と確定診断されたイピリムマブ未治療患者で、根治的局所療法が適応とならない患者を対象（103例）に2 mg/kg Q3W又は10 mg/kg Q3W を投与した。

なお、パートC及びパートF（F1及びF2）は、組織学的又は細胞学的に非小細胞肺癌と確定診断された患者を対象としたため、本申請資料には含めていない。

002試験（海外）

本試験はイピリムマブ抵抗性の進行性黒色腫患者を対象に MK-3475（2群）と標準化学療法を比較する第 II 相実薬対照無作為化、一部盲検、3群比較試験である。MK-3475 2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 又は化学療法（治験担当医師が選択した治療）のいずれかに1：1：1で無作為に割り付け、一部盲検下で投与した。化学療法の選択肢は、カルボプラチン／パクリタキセルの併用投与、パクリタキセル単独投与、ダカルバジン、テモゾロミド静脈内投与又はテモゾロミド経口投与であった。MK-3475の用量は、治験担当医師及び患者に対して盲検性を維持した。割付けは、1）Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（以下、ECOG PS）、2）乳酸脱水素酵素（LDH）濃度及び3）BRAF V600変異の有無に基づいて層別した。画像に基づく腫瘍の治療効果判定［固形がんの治療効果判定基準（RECIST）1.1に基づく］は、治験薬の初回投与後12週目から開始し、48週目までは6週間ごとに実施した。48週目以降は12週間ごとに画像評価を実施した。化学療法群に割り付けられた患者で疾患進行と判定された場合、12週目から MK-3475への変更を許容した。変更前には、中央画像判定の確認を実施した。試験デザインの詳細は002試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の9.1項に示す。

006試験（海外）

本試験はイピリムマブ未治療の進行性悪性黒色腫患者を対象に MK-3475（2群）とイピリムマブの安全性及び有効性を比較する第Ⅲ相実薬対照無作為化、非盲検、3群比較、試験である。MK-3475 10 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q3W 又はイピリムマブ群のいずれかに1：1：1で無作為に割り付けた。割付けは、前治療歴、PD-L1発現状態及び ECOG PS 基づいて層別した。MK-3475群に割り付けられた患者は、最長2年間、若しくは、疾患進行、許容できない毒性の発現、完全奏効、同意の撤回又は治験担当医師の判断で別の抗腫瘍療法が必要となるまで投与を受けた。イピリムマブ群に割り付けられた患者は合計最大4回の投与を受けた。試験デザインの詳細は006試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]の9.1項に示す。

C Confidential

011試験（国内）

本試験は組織学的又は細胞学的に固形がんと診断され、局所療法の適応とならない転移性又は局所進行性の病変を有する患者を対象としたパートA及び組織学的又は細胞学的に非小細胞肺癌と診断され、病期がⅢB/Ⅳである患者を対象としたパートBから構成される。パートAは3+3デザインを用いた非盲検、非無作為化、用量漸増試験であり、MK-3475 2 mg/kg Q2W（投与レベル1）又は10 mg/kg Q2W（投与レベル2）を投与した。安全性及び忍容性の評価のため、1コース目をDLT評価期間とし、3+3デザインによりDLTを評価した。2コース目以降は、疾患進行又は許容できない毒性の発現等の中止規準に該当しない限り治療を継続した。試験デザインの詳細は011試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.2: P011V01]の9.1項に示す。なお、非小細胞肺癌患者を対象とした、MK-3475と化学療法の併用療法を評価するパートBは本申請時点で実施中であり、本項には含めていない。

041試験（国内）

本試験は進行性悪性黒色腫患者を対象にMK-3475 2 mg/kg Q3Wの安全性、忍容性、抗腫瘍効果及び薬物動態を評価する非盲検、非無作為化、多施設共同後期第Ⅰ相試験である。患者は、疾患進行、許容できない毒性の発現、MK-3475の24ヵ月間投与完了などの治験実施計画書で規定された中止基準に該当するまで投与を継続した。試験デザインの詳細は041試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.3: P041V01]の9.1項に示す。

2.7.4.1.1.2　　安全性の評価方法

有害事象

本申請資料では、臨床症状及び臨床検査値のすべての有害事象を評価した。治験担当医師は、有害事象と治験薬との因果関係を、海外試験（001試験、002試験及び006試験）は5段階（確実にあり、たぶんあり、どちらともいえない、考えにくい、確実になし）で、国内試験（011試験及び041試験）は2段階（関連あり、関連なし）で判定し、米国国立がん研究所（National Cancer Institute、NCI）のCommon Terminology Criteria for Adverse Events（以下、CTCAE）version 4.0に基づき、有害事象をGrade分類した。また、CTCAEのGradeにかかわらず、すべての有害事象の重篤度を評価した。なお、海外試験の5段階評価のうち、「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」を「関連あり」として、「考えにくい」、「確実になし」を「関連なし」として集計した。有害事象の事象名の読み替えは、001試験、002試験及び011試験ではICH国際医薬用語集（以下、MedDRA）version 17.0を、006試験及び海外試験併合（001試験、002試験、006試験）ではMedDRA version 17.1を、041試験及び国内海外試験併合（041試験、001試験、002試験、006試験）ではMedDRA version 18.0を用いた。

同一患者に同一有害事象が2回以上発現した場合には、1件として集計した。同一有害事象でGradeが異なる場合には、最も高いGradeを1件として集計した。疾患進行は治験の有効性評価項目であるため、治験薬と因果関係がない悪性新生物進行及び新生物進行は有害事象の集計表から除外した。

C Confidential

有害事象の要約、集計表及び一覧表には、治験薬の初回投与日から最終投与後30日までに発現した事象を含めた。

副作用

国内試験では治験薬との因果関係が「関連あり」、海外試験では「どちらともいえない」、「たぶんあり」又は「確実にあり」と治験担当医師に判定された有害事象を副作用とした。海外試験の「どちらともいえない」、「たぶんあり」又は「確実にあり」は「関連あり」として集計した。

重篤な有害事象

重篤な有害事象とは、投与量にかかわらず生じた以下の事象と定義した。

1)　死に至るもの
2)　生命を脅かすもの
3)　永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
4)　入院又は入院期間の延長が必要なもの
5)　先天異常・出生異常
6)　新たながん（原疾患に由来するものは含まない）
7)　過量投与によるもの
8)　その他の医学的に重要な事象

重篤な有害事象の収集期間は、治験薬の初回投与日から最終投与後90日まで（がんに対する他治療を開始した場合は、治験薬の最終投与後30日まで）とした。

免疫関連の有害事象

MK-3475の作用機序に基づき、免疫学的病因の可能性がある有害事象を免疫関連の有害事象として特定した。免疫関連の有害事象は、MedDRA 基本語を用いて事前に AEOSI として特定し、治験薬との因果関係にかかわらず、詳細な情報を収集した。

臨床検査値

臨床検査値異常が臨床的に重大で意味のあるベースラインからの変化か否かを評価するため、臨床検査値異常で認められた最も高い Grade を用い、解析を実施した。臨床的に意味のある Grade の悪化を、Grade 3未満から Grade 3以上への変化、又は Grade 0から Grade 2への変化と定義した。

肝機能検査

潜在的な薬剤性肝障害に対し追加評価を要する可能性のある肝機能異常の閾値を特定するため、薬物性肝障害の基準を以下のように定めた。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）が基準値上限の3倍以上の上昇かつ総ビリルビン値が基準値上限の2倍以上の

C Confidential

上昇、かつ同時にアルカリホスファターゼ（以下、ALP）が基準値上限の2倍未満

甲状腺機能検査

免疫療法ではリスクとして甲状腺機能異常が報告されていることから、甲状腺機能検査［甲状腺刺激ホルモン（以下、TSH）、総トリヨードサイロニン（以下、T3）及び遊離 T4（以下、FT4）］をベースライン時とその後も定期的に測定した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　海外001試験

2.7.4.1.2.1.1　001試験パート B2+D

パート B2及び D（以下、パート B2+D）では、2 mg/kg Q3W を140例（イピリムマブ未治療：51例、既治療：89例）に、10 mg/kg Q3W を136例（イピリムマブ未治療：52例、既治療：84例）に投与した。

パート B2+D での投与状況の要約を[表 2.7.4-2]に示す。パート B2+D 全体276例の投与期間の中央値は190.0日（範囲：1～588日）であった。投与期間はイピリムマブ既治療群よりも未治療群でやや長かったが、イピリムマブ未治療／既治療別では MK-3475の用量を問わず同程度であった。また、MK-3475群間（2 mg Q3W 群及び10 mg Q3W 群）の投与期間も同程度であった。

表 2.7.4-2　投与状況の要約
001 試験パート B2+D（APaT 集団）

	イピリムマブ 未治療 2 mg/kg Q3W	イピリムマブ 未治療 10 mg/kg Q3W	イピリムマブ 既治療 2 mg/kg Q3W	イピリムマブ 既治療 10 mg/kg Q3W	合計
	N=51	N=52	N=89	N=84	N=276
投与期間（日）					
平均値	285.41	276.60	237.82	241.73	255.11
中央値	239.00	229.50	190.00	189.50	190.00
標準偏差	209.99	207.32	191.48	183.49	195.68
範囲	1.00 to 588.00	1.00 to 569.00	1.00 to 570.00	1.00 to 568.00	1.00 to 588.00
投与回数					
平均値	13.94	13.69	11.90	11.90	12.62
中央値	11.00	11.50	9.00	10.00	10.00
標準偏差	9.65	9.48	8.86	8.35	8.98
範囲	1.00 to 29.00	1.00 to 28.00	1.00 to 28.00	1.00 to 27.00	1.00 to 29.00
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）					

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

2.7.4.1.2.1.1.1　001試験パート B2+D の投与期間の分布

パート B2+D での投与期間の分布をイピリムマブ未治療／既治療別に[表 2.7.4-3]に示す。1年以

上 MK-3475を投与された患者はパート B2+D 全体で106例（139.4人年）、イピリムマブ未治療／2 mg/kg Q3W 群で21例（29.6人年）、イピリムマブ未治療／10 mg/kg Q3W 群で22例（30.3人年）、イピリムマブ既治療／2 mg/kg Q3W 群で29例（38.3人年）、イピリムマブ既治療／10 mg/kg Q3W 群で34例（41.2人年）であった。

表 2.7.4-3　イピリムマブ未治療／既治療別の投与期間の分布

001 試験パート B2+D（APaT 集団）

投与期間	イピリムマブ未治療2 mg/kg Q3W (N=51)		イピリムマブ未治療10 mg/kg Q3W (N=52)		イピリムマブ既治療2 mg/kg Q3W (N=89)		イピリムマブ既治療10 mg/kg Q3W (N=84)		合計 (N=276)	
	n	人年	n	人年	n	人年	n	人年	n	人年
＞0ヵ月	51	39.9	52	39.4	89	57.9	84	55.6	276	192.8
≥1ヵ月	48	39.8	48	39.3	81	57.6	76	55.4	253	192.1
≥3ヵ月	33	37.0	36	37.0	56	53.4	56	52.1	181	179.5
≥6ヵ月	29	35.4	28	34.4	45	49.9	44	47.8	146	167.5
≥12ヵ月	21	29.6	22	30.3	29	38.3	34	41.2	106	139.4

患者は各行1回のみ集計した。
投与期間は、最終投与日-初回投与日+1として計算した。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

2.7.4.1.2.1.2　001試験パート B3

パート B3では、10 mg/kg Q3W を121例（イピリムマブ未治療 : 65例、既治療 : 56例）に、10 mg/kg Q2W を123例（イピリムマブ未治療：58例、既治療：65例）に投与した。

パート B3での投与状況の要約を[表 2.7.4-4]に示す。パート B3全体244例の投与期間の中央値は、150.5日（範囲：1～358日）であり、10 mg/kg Q3W 群では146.0日、10 mg/kg Q2W 群では155.0日と両群で同程度であった。なお、パート B3の割付時期は最も遅く、追跡調査期間が最も短い（最小追跡調査期間は約6ヵ月間）ため、パート B3の平均投与期間はパート B2又は D よりも短くなっている。

Confidential

表 2.7.4-4　投与状況の要約

001 試験パート B3（APaT 集団）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q2W	合計
	N=121	N=123	N=244
投与期間（日）			
平均値	161.22	163.02	162.13
中央値	146.00	155.00	150.50
標準偏差	111.86	114.56	113.00
範囲	1.00 to 358.00	1.00 to 351.00	1.00 to 358.00
投与回数			
平均値	8.40	12.19	10.31
中央値	7.00	12.00	8.50
標準偏差	5.25	7.86	6.95
範囲	1.00 to 18.00	1.00 to 26.00	1.00 to 26.00
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）			

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

2.7.4.1.2.1.2.1　001試験パート B3の投与期間の分布

パート B3での投与期間の分布をイピリムマブ未治療／既治療別に[表 2.7.4-5]に示す。6ヵ月以上投与された患者はパート B3全体で109例（82.9人年）、イピリムマブ未治療／10 mg/kg Q3W 群で33例（25.0人年）、イピリムマブ未治療／10 mg/kg Q2W 群で26例（19.9人年）、イピリムマブ既治療／10 mg/kg Q3W 群で22例（16.3人年）、イピリムマブ既治療／10 mg/kg Q2W 群で28例（21.7人年）であった。パート B3は割付時期が遅かったため、1年間以上投与された患者はいなかった。

表 2.7.4-5　イピリムマブ未治療／既治療別の投与期間の分布

001 試験パート B3（APaT 集団）

投与期間	イピリムマブ未治療10 mg/kg Q3W (N=65)		イピリムマブ未治療10 mg/kg Q2W (N=58)		イピリムマブ既治療10 mg/kg Q3W (N=56)		イピリムマブ既治療10 mg/kg Q2W (N=65)		合計 (N=244)	
	n	人年	n	人年	n	人年	n	人年	n	人年
＞0ヵ月	65	30.8	58	25.8	56	22.6	65	29.1	244	108.3
≥1ヵ月	53	30.4	50	25.6	49	22.3	56	28.6	208	106.9
≥3ヵ月	42	28.4	34	22.8	31	19.2	38	25.7	145	96.1
≥6ヵ月	33	25.0	26	19.9	22	16.3	28	21.7	109	82.9
≥12ヵ月	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

患者は各行1回のみ集計した。
投与期間は、最終投与日-初回投与日+1として計算した。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

2.7.4.1.2.2　海外002試験

002試験では、2 mg/kg Q3W を178例に、10 mg/kg Q3W を179例に、化学療法を171例に投与した。

Confidential

002試験での投与状況の要約を[表 2.7.4-6]に示す。投与期間の中央値は2 mg/kg Q3W 群が112.5日（範囲：1～499日）、10 mg/kg Q3W 群が145.0日（範囲：1～505日）、化学療法群が61.0日（範囲：1～335日）であった。MK-3475群間の投与期間は同程度であり、化学療法群の約2倍であった。

表 2.7.4-6　投与状況の要約

002 試験（APaT 集団）

	化学療法	MK-3475 2 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q3W
	N=171	N=178	N=179
投与期間（日）			
平均値	75.48	144.24	157.00
中央値	61.00	112.50	145.00
標準偏差	66.41	107.66	115.08
範囲	1.00 to 335.00	1.00 to 499.00	1.00 to 505.00
（データベースカットオフ日：2014年5月12日）			

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

2.7.4.1.2.2.1　002試験の投与期間の分布

002試験での投与期間の分布を[表 2.7.4-7]に示す。6ヵ月以上投与された患者は、2 mg/kg Q3W 群が64例（46.4人年）、10 mg/kg Q3W 群が73例（54.7人年）、化学療法群が17例（10.5人年）であった。1年以上投与された患者は、2 mg/kg Q3W 群が6例（6.9人年）、10 mg/kg Q3W 群が10例（11.4人年）で、化学療法群ではいなかった。治験薬を1回以上投与された全患者での投与期間は、2 mg/kg Q3W 群で70.3人年、10 mg/kg Q3W 群で76.9人年であり、化学療法群の投与期間35.3人年の約2倍であった。

投与期間の詳細な要約（特定の化学療法の投与）を002試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の14.4.1項に示す。

表 2.7.4-7　投与期間の分布

002 試験（APaT 集団）

投与期間	化学療法 (N=171)		MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=178)		MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=179)	
	n	人年	n	人年	n	人年
＞0ヵ月	171	35.3	178	70.3	179	76.9
≥1ヵ月	127	33.7	154	69.8	154	76.3
≥3ヵ月	46	21.2	105	61.2	112	68.6
≥6ヵ月	17	10.5	64	46.4	73	54.7
≥12ヵ月	0	0	6	6.9	10	11.4
患者は各行1回のみ集計した。 投与期間は、最終投与日-初回投与日+1として計算した。 （データベースカットオフ日：2014年5月12日）						

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

C Confidential

2.7.4.1.2.3　　海外006試験

006試験では、10 mg/kg Q2W を278例に、10 mg/kg Q3W を277例に、イピリムマブを256例に投与した。

006試験での投与状況の要約を[表 2.7.4-8]に示す。投与期間の中央値は10 mg/kg Q2W 群が183.0日（範囲：1～336日）、10 mg/kg Q3W 群が168.0日（範囲：1～332日）及びイピリムマブ群が63.0日（範囲：1～331日）であった。MK-3475群の投与期間は、イピリムマブ群の約3倍であった。

MK-3475群を併合した投与状況の要約を[付録2.7.4-1]に示す。

表 2.7.4-8　　投与状況の要約

006 試験（APaT 集団）

	イピリムマブ	MK-3475 10 mg/kg Q2W	MK-3475 10 mg/kg Q3W
	N=256	N=278	N=277
投与期間（日）			
平均値	50.94	163.88	151.45
中央値	63.00	183.00	168.00
標準偏差	27.64	90.75	90.95
範囲	1.00 to 331.00	1.00 to 336.00	1.00 to 332.00
投与回数			
平均値	3.29	12.00	8.00
中央値	4.00	13.00	9.00
標準偏差	0.99	5.89	4.26
範囲	1.00 to 4.00	1.00 to 20.00	1.00 to 16.00
データベースカットオフ日：2014年9月3日			

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

2.7.4.1.2.3.1　　006試験の投与期間の分布

006試験での投与期間の分布を[表 2.7.4-9]に示す。6ヵ月以上投与された患者は、10 mg/kg Q2W 群が141例（92.7人年）及び10 mg/kg Q3W 群が128例（82.6人年）であった。イピリムマブ群の大部分の投与期間は治験実施国でのイピリムマブの承認用法に従い3ヵ月以下であったが、1例（AN360969）で3ヵ月以上投与された。006試験のデータベースカットオフ日は2014年9月3日で、最初に無作為化された患者の初回投与日から1年未満であったため、いずれの投与群においても1年間以上投与された患者はいなかった。

Confidential

表 2.7.4-9　投与期間の分布

006 試験（APaT 集団）

投与期間	イピリムマブ (N=256)		MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=278)		MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=277)	
	n	人年	n	人年	n	人年
＞0ヵ月	256	35.0	278	124.8	277	114.9
≥1ヵ月	196	32.4	252	123.5	244	113.8
≥3ヵ月	1	0.3	201	114.5	182	102.5
≥6ヵ月	0	0	141	92.7	128	82.6
≥12ヵ月	0	0	0	0	0	0

患者は各行1回のみ集計した。
投与期間は、最終投与日-初回投与日+1として計算した。
イピリムマブ群の AN360969の最終投与日は2013年12月9日であったが、誤って2014年12月9日と記録された。この間違いはデータベース固定後に特定され、訂正された。
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

2.7.4.1.2.4　海外試験併合（001試験+002試験+006試験）

001試験（パート B1+B2+B3+D）＋002試験＋006試験の投与状況の要約を[表 2.7.4-10]に示す。2 mg/kg Q3W 群401例、10 mg/kg Q3W 群769例及び10 mg/kg Q2W 群458例の合計1,567例に MK-3475 が投与された。全体の投与期間の中央値は155.0日（範囲：1～862日）であった。各群の投与期間の中央値は、2 mg/kg Q3W 群が129.0日（範囲：1～694日）、10 mg/kg Q3W 群が148.0日（範囲：1～759日）及び10 mg/kg Q2W 群が182.0日（範囲：1～862日）であり、3群で同様であった。

表 2.7.4-10　投与状況の要約

001 試験＋002 試験＋006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q2W	合計
	N=340	N=769	N=458	N=1,567
投与期間（日）				
平均値	199.11	182.74	188.14	187.87
中央値	129.00	148.00	182.00	155.00
標準偏差	173.99	150.21	156.69	157.56
範囲	1.00 to 694.00	1.00 to 759.00	1.00 to 862.00	1.00 to 862.00
投与回数				
平均値	10.06	9.37	13.69	10.78
中央値	7.00	7.00	13.00	9.00
標準偏差	8.03	6.88	10.29	8.47
範囲	1.00 to 34.00	1.00 to 36.00	1.00 to 59.00	1.00 to 59.00

（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

2.7.4.1.2.4.1　001試験＋002試験＋006試験の投与期間の分布

001試験＋002試験＋006試験での投与期間の分布を[表 2.7.4-11]に示す。MK-3475の投与期間が1

Confidential

年以上の患者は、全体で171例（249.2人年）であった。

表 2.7.4-11　投与期間の分布

001 試験＋002 試験＋006 試験（APaT 集団）

投与期間	患者	人年
＞0ヵ月	1567	805.9
≥1ヵ月	1385	799.7
≥3ヵ月	1008	732.9
≥6ヵ月	726	630.8
≥12ヵ月	171	249.2

患者は各行1回のみ集計した。
投与期間は、最終投与日-初回投与日+1として計算した。
（MK-3475 001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（MK-3475 002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（MK-3475 006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

2.7.4.1.2.5　国内011試験パートA

011試験パートAでは、2 mg/kg Q2Wを3例に、10 mg/kg Q2Wを7例に投与した。本試験での投与状況の要約を[表 2.7.4-12]に示す。投与期間の中央値は2 mg/kg Q2W群が126.0日（範囲：29～141日）、10 mg/kg Q2W群が44.0日（範囲：1～265日）であった。

表 2.7.4-12　投与状況の要約

011 試験パートA（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q2W N=3	MK-3475 10 mg/kg Q2W N=7	合計 N=10
投与期間（日）			
平均値	98.67	77.71	84.00
中央値	126.00	44.00	57.50
標準偏差	60.80	89.10	78.84
範囲	29.00 to 141.00	1.00 to 265.00	1.00 to 265.00
投与回数			
平均値	7.00	5.43	5.90
中央値	9.00	3.00	4.00
標準偏差	4.36	5.91	5.30
範囲	2.00 to 10.00	1.00 to 18.00	1.00 to 18.00

Data Source: [資料5.3.5.2.2: P011V01]

2.7.4.1.2.6　国内041試験

041試験での投与状況の要約を[表 2.7.4-13]に示す。041試験では42例に2 mg/kg Q3Wを投与した。投与期間の中央値は212.5日（範囲：1～385日）であった。

Confidential

表 2.7.4-13　投与状況の要約
041 試験（APaT 集団）

	Subjects With Advanced Melanoma (N=42)
投与期間（日）	
平均値	215.14
中央値	212.50
標準偏差	110.71
範囲	1.00 to 385.00
投与回数	
平均値	10.86
中央値	11.00
標準偏差	4.99
範囲	1.00 to 19.00
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

2.7.4.1.2.6.1　041試験の投与期間の分布

041試験での投与期間の分布を[表 2.7.4-14]に示す。6ヵ月以上投与された患者は25例（20.0人年）で、1年以上投与された患者は3例（3.1人年）であった。

表 2.7.4-14　投与期間の分布
041 試験（APaT 集団）

投与期間	Subjects With Advanced Melanoma (N=42)	
	n	人年
＞0ヵ月	42	24.7
≥1ヵ月	41	24.7
≥3ヵ月	36	23.8
≥6ヵ月	25	20.0
≥12ヵ月	3	3.1
患者は各行1回のみ集計した。 投与期間は、最終投与日-初回投与日+1として計算した。 （データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　海外001試験（パート B1、B2、B3及び D）

001試験のパート B1の患者の特性を[表 2.7.6.2.3-5]に示す。MK-3475の投与を受けたイピリムマブ未治療及び既治療患者135例のうち、2 mg/kg Q3W 群は22例、10 mg/kg Q3W 群は56例、10 mg/kg Q2W 群は57例であった。性別は、3群とも男性の割合が高かった（2 mg/kg Q3W 群：63.6%、10 mg/kg

Confidential

Q3W 群：58.9%、10 mg/kg Q2W 群：56.1%）。65歳未満の割合は、2 mg/kg Q3W 群（59.1%）及び10 mg/kg Q2W 群（56.1%）で高く、10 mg/kg Q3W 群（50.0%）では65歳以上と同程度であった。ECOG PS のスコア0の割合は、2 mg/kg Q3W 群（59.1%）及び10 mg/kg Q3W 群（69.6%）と比べ10 mg/kg Q2W 群（80.7%）で高かった。乳酸脱水素酵素（以下、LDH）は3群とも基準値範囲内の値を示した割合が高かった（2 mg/kg Q3W 群：72.7%、10 mg/kg Q3W 群：71.4%、10 mg/kg Q2W 群：64.9%、以下同順）。

パート B1の患者の内訳を[表 2.7.6.2.3-11]に示す。主な中止理由は、疾患進行（10例、28例、21例）及び有害事象（4例、11例、15例）であった。

001試験のパート B2の患者の特性を[表 2.7.6.2.3-6]に示す。MK-3475の投与を受けたイピリムマブ抵抗性患者173例のうち、2 mg/kg Q3W 群は89例、10 mg/kg Q3W 群は84例であった。両群とも男性（2 mg/kg Q3W 群：52.8%、10 mg/kg Q3W 群：67.9%、以下同順）及び65歳未満（67.4%、60.7%）の割合が高かった。ECOG PS のスコア0の割合は、両群で同程度であった（66.3%、66.7%）。LDH は両群とも基準値範囲内の値を示した割合が高かった（55.1%、59.5%）。

パート B2の患者の内訳を[表 2.7.6.2.3-12]に示す。主な中止理由は、疾患進行（38例、28例）であった。

001試験のパート B3の患者の特性を[表 2.7.6.2.3-7]に示す。MK-3475の投与を受けたイピリムマブ未治療及び既治療患者244例のうち、10 mg/kg Q3W 群は121例、10 mg/kg Q2W 群は123例であった。両群とも男性（10 mg/kg Q3W 群：59.5%、10 mg/kg Q2W 群：70.7%、以下同順）及び65歳未満（58.7%、61.8%）の割合が高かった。ECOG PS のスコア0の割合は、両群で同程度であった（60.3%、57.7%）。LDH は両群とも基準値内の値を示した割合が高かった（55.4%、56.1%）。

パート B3の患者の内訳を[表 2.7.6.2.3-14]に示す。主な中止理由は、疾患進行（43例、41例）であった。

001試験のパート D の患者の特性を[表 2.7.6.2.3-8]に示す。MK-3475の投与を受けたイピリムマブ未治療患者103例のうち、2 mg/kg Q3W 群は51例、10 mg/kg Q3W 群は52例であった。両群とも男性（2 mg/kg Q3W 群：62.7%、10 mg/kg Q3W 群：59.6%、以下同順）及び65歳未満（64.7%、63.5%）の割合が高かった。ECOG PS のスコア0の割合は2 mg/kg Q3W 群（80.4%）と比べて、10 mg/kg Q3W 群（88.5%）で高かった。LDH は両群とも基準値範囲内の値を示した割合が高かった（58.8%、67.3%）。

パート D の患者の内訳を[表 2.7.6.2.3-13]に示す。主な中止理由は、疾患進行（23例、24例）であった。

全体的に各パートの患者の特性は類似していた。

2.7.4.1.3.2　海外002試験

002試験の患者の特性を[表 2.7.6.2.1-3]に示す。MK-3475の投与を受けたイピリムマブ抵抗性患者540例のうち、2 mg/kg Q3W 群は180例、10 mg/kg Q3W 群は181例、化学療法群は179例であった。

C Confidential

3群とも男性（2 mg/kg Q3W 群：57.8%、10 mg/kg Q3W 群：60.2%、化学療法群：63.7%、以下同順）及び65歳未満（56.7%、58.6%、54.7%）の割合が高かった。ECOG PS のスコア0の割合（54.4%、54.1%、55.3%）は、3群で同程度であった。

002試験の患者の内訳を[表 2.7.6.2.1-4]に示す。データベースカットオフ日時点で、最初に割り付けられた治療を継続していた患者は127例（23.5%）であった［2 mg/kg Q3W 群：52例（28.9%）、MK-3475 10 mg/kg Q3W 群：61例（33.7%）、化学療法群：14例（7.8%）］。化学療法群の86例は疾患進行が確認され、その後、MK-3475投与に移行した。002試験全体の主な中止理由は、疾患進行（207例、38.3%）及び有害事象（63例、11.7%）であった。疾患進行による中止は、2 mg/kg Q3W 群で89例（49.4%）、10 mg/kg Q3W 群で76例（42.0%）であり、化学療法群では MK-3475投与に移行した患者を含め128例（71.5%）であった（MK-3475投与に移行した患者は治験を継続していたため、移行時点では「中止」及び「疾患進行」の例数には含めなかった）。また、死亡による中止が2例（10 mg/kg Q3W 群：1例、化学療法群：1例）に認められた。2例のうち、10 mg/kg Q3W 群の1例は臨床的な疾患進行［RECIST 1.1に従って疾患の進行を確認するコンピュータ断層撮影法（以下、CT）検査は実施されなかった］による死亡で、化学療法群の1例は原因不明の突然死であった。

2.7.4.1.3.3　　海外006試験

006試験の患者の特性を[表 2.7.6.2.2-3]に示す。イピリムマブ未治療（及び BRAF 阻害剤既治療）の進行性悪性黒色腫患者834例のうち、10 mg/kg Q2W 群は279例、10 mg/kg Q3W 群は277例、イピリムマブ群は278例であった。3群とも男性（10 mg/kg Q2W 群：57.7%、10 mg/kg Q3W 群：62.8%、イピリムマブ群：58.3%、以下同順）及び65歳未満（54.8%、54.9%、59.7%）の割合が高かった。ECOG PS はスコア0の割合は、3群で同程度であった（70.3%、68.2%、67.6%）。割付けは、前治療歴、PD-L1発現状態及び ECOG PS に基づいて層別した。全体的に3群の患者の特性は類似していた。

疾患進行の徴候及び症状、ECOG PS の悪化、若しくは急激な疾患進行又は緊急な代替医学的介入を必要とする疾患がない場合、治験薬投与の継続を可能とした。上記基準に合致した場合は、「臨床的増悪」と報告された。臨床的に不安定（ECOG PS、臨床症状又は臨床検査値の悪化など）と判断された患者又は生検で新たな転移性病変が認められた患者は、疾患進行の判定のための画像評価を繰り返し行う必要はなかった。

006試験の患者の内訳を[表 2.7.6.2.2-4]に示す。006試験では834例が無作為割り付けされ、そのうち811例が治験薬の投与を受け（APaT 集団）、23例（10 mg/kg Q2W 群：1例、イピリムマブ群：22例）は、治験薬を1回も投与されなかった。

患者の内訳（[表 2.7.6.2.2-4]）の治験薬投与中止の内訳は、APaT 集団での投与中止理由を示している。治験薬を投与されなかった患者は、投与中止の症例報告書が完成していないため「不明」に含めた。

C Confidential

治験実施計画書の規定どおり、MK-3475群の患者（10 mg/kg Q2W 群：278例、10 mg/kg Q3W 群：277例）は、疾患進行又は表中の中止理由のいずれかに該当するまで投与を継続することとした。データベースカットオフ日時点で、MK-3475群で投与を「完了した」患者はいない。この場合、「不明」は投与中止の症例報告書が完成していない患者を示す。イピリムマブ群の256例は、治験実施国でのイピリムマブの承認用法に従いイピリムマブ3 mg/kg Q3W を最大4回投与された。データベースカットオフ日時点で、イピリムマブ群の144例（51.8%）が投与を完了した。

イピリムマブ群で4回の投与完了前に投与中止した109例での主な中止理由は、有害事象（37例、13.3%）、疾患進行（30例、10.8%）、患者の同意撤回（15例、5.4%）、臨床的増悪（11例、4.0%）及び死亡（6例、2.2%）であった。

10 mg/kg Q2W 群150例での主な中止理由は、疾患進行（98例、35.1%）、有害事象（20例、7.2%）、臨床的増悪（13例、4.7%）、患者の同意撤回（10例、3.6%）及び死亡（2例、0.7%）であった。

10 mg/kg Q3W 群152例での主な中止理由は、疾患進行（87例、31.4%）、有害事象（29例、10.5%）、臨床的増悪（16例、5.8%）及び患者の同意撤回（8例、2.9%）であった。

2.7.4.1.3.4　　国内011試験パートA

011試験の患者の特性を[表 2.7.6.2.4-2]に示す。性別は男性5例（50.0%）、女性5例（50.0%）、年齢の中央値は62.0歳（65歳未満：6例60.0%、65歳以上：4例40.0%）であった。ECOG PS スコア0は4例（40.0%）、スコア1は6例（60.0%）であった。原疾患の内訳は非小細胞肺癌5例、悪性黒色腫3例、乳癌1例、乳房外パジェット病1例であった。

011試験の患者の内訳を[表 2.7.6.2.4-3]に示す。本試験では11例から同意を取得し、そのうち10例に MK-3475を投与した。データベースカットオフ日時点で、1例が投与を継続している。中止理由は疾患進行8例、有害事象1例であった。

2.7.4.1.3.5　　国内041試験

041試験の患者の特性を[表 2.7.6.2.5-2]に示す。性別は男性26例（61.9%）及び女性16例（38.1%）、年齢の中央値は65.0歳（65歳未満：19例45.2%、65歳以上：23例54.8%）であった。ECOG PS スコア0は34例（81.0%）、スコア1は8例（19.0%）であった。

041試験の患者の内訳を[表 2.7.6.2.5-3]に示す。本試験では55例から同意を取得し、そのうち42例に2 mg/kg Q3W を投与した。中止理由は、疾患進行（13例、31.0%）、有害事象（5例、11.9%）及び臨床的増悪（3例、7.1%）であった。

2.7.4.2　　有害事象

2.7.4.2.1　　有害事象の解析

本項では各試験の有害事象について、有害事象の要約、有害事象、Grade 3以上の有害事象、副作用、Grade 3以上の副作用を項立てし順に述べる。ただし、固形がん患者を対象とした011試験のみ上記項目を項立てせずまとめて記載する。

C Confidential

2.7.4.2.1.1　　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　　海外001試験（パート B2+D、B3）

2.7.4.2.1.1.1.1　　有害事象の要約

####### 2.7.4.2.1.1.1.1.1　　001試験パート B2+D

進行性悪性黒色腫患者のうち、イピリムマブ抵抗性患者を対象としたパート B2及びイピリムマブ未治療患者を対象としたパート D で、治験薬の最終投与後30日までに発現した有害事象の要約を[表 2.7.4-15]に示す。安全性プロファイルはイピリムマブ未治療群と既治療群で類似していた。副作用の発現割合は、イピリムマブ未治療／2 mg/kg Q3W 群が86.3%、未治療／10 mg/kg Q3W 群が90.4%、既治療／2 mg/kg Q3W 群が84.3%、既治療／10 mg/kg Q3W 群が83.3%であった。Grade 3以上の有害事象の発現割合は37.3%、42.3%、41.6%、47.6%であり、Grade 3以上の副作用の発現割合は23.5%、3.8%、16.9%、11.9%であった。重篤な有害事象の発現割合は27.5%、34.6%、30.3%、39.3%であり、重篤な副作用の発現割合は13.7%、5.8%、7.9%、6.0%であった。死亡はなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合は3.9%、9.6%、5.6%、11.9%であり、投与中止に至った副作用の発現割合は2.0%、5.8%、3.4%、3.6%であった。

Confidential

表 2.7.4-15　有害事象の要約

001 試験パート B2+D（APaT 集団）

	イピリムマブ 未治療 2 mg/kg Q3W		イピリムマブ 未治療 10 mg/kg Q3W		イピリムマブ 既治療 2 mg/kg Q3W		イピリムマブ 既治療 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	51		52		89		84	
有害事象あり	51	(100.0)	51	(98.1)	88	(98.9)	82	(97.6)
有害事象なし	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.1)	2	(2.4)
副作用†	44	(86.3)	47	(90.4)	75	(84.3)	70	(83.3)
Grade 3- 5の有害事象	19	(37.3)	22	(42.3)	37	(41.6)	40	(47.6)
Grade 3- 5の副作用†	12	(23.5)	2	(3.8)	15	(16.9)	10	(11.9)
重篤な有害事象	14	(27.5)	18	(34.6)	27	(30.3)	33	(39.3)
重篤な副作用†	7	(13.7)	3	(5.8)	7	(7.9)	5	(6.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	2	(3.9)	5	(9.6)	5	(5.6)	10	(11.9)
副作用†による中止‡	1	(2.0)	3	(5.8)	3	(3.4)	3	(3.6)
重篤な有害事象による中止‡	2	(3.9)	2	(3.8)	3	(3.4)	4	(4.8)
重篤な副作用†による中止‡	1	(2.0)	1	(1.9)	3	(3.4)	1	(1.2)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。
† 治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡ 治験薬投与の中止
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

2.7.4.2.1.1.1.1.2　　001試験パート B3

進行性悪性黒色腫患者のうち、イピリムマブ未治療、既治療又は抵抗性患者を対象としたパート B3で治験薬の最終投与後30日までに発現した有害事象の要約を[表 2.7.4-16]に示す。パート B3の安全性解析の結果から、悪性黒色腫患者に10 mg/kg を Q3W 又は Q2W で投与した場合の忍容性は良好であることが示された。副作用の発現割合は10 mg/kg Q3W 群が81.8%、10 mg/kg Q2W 群が80.5%であった。Grade 3以上の有害事象の発現割合は35.5%、43.1%であり、Grade 3以上の副作用の発現割合は11.6%、15.4%であった。重篤な有害事象の発現割合は23.1%、30.9%であり、重篤な副作用の発現割合は6.6%、9.8%であった。死亡例は3例（1.2%）で、3例とも治験薬との因果関係なしと判定された。投与中止に至った有害事象の発現割合は9.1%、13.8%であり、投与中止に至った副作用の発現割合は0.8%、3.3%であった。

有害事象の要約に示された項目の発現割合は、10 mg/kg Q2W 群の方が10 mg/kg Q3W 群よりも若干高かった。

Confidential

表 2.7.4-16　有害事象の要約

001 試験パート B3（APaT 集団）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	121		123		244	
有害事象あり	117	(96.7)	123	(100.0)	240	(98.4)
有害事象なし	4	(3.3)	0	(0.0)	4	(1.6)
副作用†	99	(81.8)	99	(80.5)	198	(81.1)
Grade 3- 5の有害事象	43	(35.5)	53	(43.1)	96	(39.3)
Grade 3- 5の副作用†	14	(11.6)	19	(15.4)	33	(13.5)
重篤な有害事象	28	(23.1)	38	(30.9)	66	(27.0)
重篤な副作用†	8	(6.6)	12	(9.8)	20	(8.2)
死亡	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	11	(9.1)	17	(13.8)	28	(11.5)
副作用†による中止‡	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.0)
重篤な有害事象による中止‡	7	(5.8)	12	(9.8)	19	(7.8)
重篤な副作用†による中止‡	1	(0.8)	3	(2.4)	4	(1.6)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。
† 治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡ 治験薬投与の中止
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

2.7.4.2.1.1.1.2　有害事象

2.7.4.2.1.1.1.2.1　001試験パート B2+D

パート B2+D で発現した有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）を[表 2.7.4-17]に、すべての有害事象を[付録2.7.4-2]に示す。

イピリムマブ未治療群で高頻度にみられた有害事象（発現割合25%以上）は、2 mg/kg Q3W 群では疲労（39.2%）、下痢（33.3%）、関節痛（31.4%）、悪心（29.4%）及び咳嗽（29.4%）、10 mg/kg Q3W 群では疲労（57.7%）、悪心（46.2%）、そう痒症（32.7%）、下痢（30.8%）、関節痛（30.8%）、頭痛（30.8%）、咳嗽（28.8%）、発疹（26.9%）、便秘（25.0%）及び筋肉痛（25.0%）であった。

イピリムマブ既治療群で高頻度にみられた有害事象（発現割合25%以上）は、2 mg/kg Q3W 群では疲労（48.3%）、悪心（32.6%）、咳嗽（31.5%）、そう痒症（30.3%）、食欲減退（28.1%）及び発疹（28.1%）、10 mg/kg Q3W 群では疲労（50.0%）、悪心（32.1%）、咳嗽（32.1%）、関節痛（28.6%）、下痢（26.2%）、便秘（25.0%）、そう痒症（25.0%）及び発疹（25.0%）であった。

MK-3475の2群間で発現割合の差が10%以上の有害事象は、イピリムマブ未治療群では悪心（2 mg/kg Q3W 群：29.4%、10 mg/kg Q3W 群：46.2%、以下同順）、疲労（39.2%、57.7%）、筋肉痛（9.8%、25.0%）、頭痛（11.8%、30.8%）及びそう痒症（19.6%、32.7%）であり、イピリムマブ既治療群ではなかった。

Confidential

表 2.7.4-17　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）

001 試験 パート B2+D（APaT 集団）

	イピリムマブ未治療 2 mg/kg Q3W				イピリムマブ未治療 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grade 3-5		All Grades		Grade 3-5	
MedDRA ver. 17.0	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	51		51		52		52	
有害事象あり	51	(100.0)	19	(37.3)	51	(98.1)	22	(42.3)
有害事象なし	0	(0.0)	32	(62.7)	1	(1.9)	30	(57.7)
血液およびリンパ系障害	11	(21.6)	3	(5.9)	13	(25.0)	1	(1.9)
貧血	9	(17.6)	2	(3.9)	7	(13.5)	1	(1.9)
心臓障害	5	(9.8)	2	(3.9)	6	(11.5)	1	(1.9)
耳および迷路障害	5	(9.8)	0	(0.0)	7	(13.5)	0	(0.0)
内分泌障害	12	(23.5)	0	(0.0)	4	(7.7)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	8	(15.7)	0	(0.0)	4	(7.7)	0	(0.0)
眼障害	8	(15.7)	0	(0.0)	6	(11.5)	0	(0.0)
胃腸障害	35	(68.6)	7	(13.7)	39	(75.0)	3	(5.8)
腹痛	5	(9.8)	1	(2.0)	6	(11.5)	0	(0.0)
上腹部痛	1	(2.0)	0	(0.0)	6	(11.5)	1	(1.9)
便秘	11	(21.6)	1	(2.0)	13	(25.0)	0	(0.0)
下痢	17	(33.3)	3	(5.9)	16	(30.8)	0	(0.0)
悪心	15	(29.4)	2	(3.9)	24	(46.2)	2	(3.8)
嘔吐	9	(17.6)	3	(5.9)	8	(15.4)	2	(3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	35	(68.6)	2	(3.9)	42	(80.8)	2	(3.8)
無力症	8	(15.7)	1	(2.0)	11	(21.2)	0	(0.0)
悪寒	3	(5.9)	0	(0.0)	5	(9.6)	0	(0.0)
疲労	20	(39.2)	1	(2.0)	30	(57.7)	1	(1.9)
インフルエンザ様疾患	3	(5.9)	0	(0.0)	6	(11.5)	0	(0.0)
末梢性浮腫	7	(13.7)	0	(0.0)	9	(17.3)	0	(0.0)
発熱	5	(9.8)	0	(0.0)	5	(9.6)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	24	(47.1)	2	(3.9)	31	(59.6)	7	(13.5)
鼻咽頭炎	9	(17.6)	0	(0.0)	8	(15.4)	0	(0.0)
上気道感染	4	(7.8)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
尿路感染	5	(9.8)	0	(0.0)	6	(11.5)	2	(3.8)
傷害、中毒および処置合併症	11	(21.6)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
臨床検査	25	(49.0)	5	(9.8)	23	(44.2)	1	(1.9)
体重減少	6	(11.8)	0	(0.0)	7	(13.5)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	18	(35.3)	7	(13.7)	22	(42.3)	4	(7.7)
食欲減退	7	(13.7)	0	(0.0)	10	(19.2)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	34	(66.7)	2	(3.9)	34	(65.4)	3	(5.8)
関節痛	16	(31.4)	0	(0.0)	16	(30.8)	0	(0.0)
背部痛	9	(17.6)	2	(3.9)	9	(17.3)	1	(1.9)
筋力低下	2	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格痛	4	(7.8)	0	(0.0)	7	(13.5)	0	(0.0)
筋肉痛	5	(9.8)	0	(0.0)	13	(25.0)	0	(0.0)
四肢痛	9	(17.6)	1	(2.0)	7	(13.5)	1	(1.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4	(7.8)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
神経系障害	20	(39.2)	1	(2.0)	27	(51.9)	2	(3.8)
浮動性めまい	4	(7.8)	0	(0.0)	4	(7.7)	0	(0.0)
頭痛	6	(11.8)	1	(2.0)	16	(30.8)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.4-17　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）
001試験 パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	イピリムマブ未治療 2 mg/kg Q3W				イピリムマブ未治療 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grade 3-5		All Grades		Grade 3-5	
MedDRA ver. 17.0	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	11	(21.6)	1	(2.0)	9	(17.3)	0	(0.0)
不眠症	4	(7.8)	0	(0.0)	6	(11.5)	0	(0.0)
腎および尿路障害	5	(9.8)	0	(0.0)	7	(13.5)	1	(1.9)
生殖系および乳房障害	4	(7.8)	1	(2.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27	(52.9)	5	(9.8)	28	(53.8)	4	(7.7)
咳嗽	15	(29.4)	0	(0.0)	15	(28.8)	0	(0.0)
呼吸困難	10	(19.6)	2	(3.9)	12	(23.1)	1	(1.9)
皮膚および皮下組織障害	30	(58.8)	0	(0.0)	35	(67.3)	1	(1.9)
寝汗	4	(7.8)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
そう痒症	10	(19.6)	0	(0.0)	17	(32.7)	0	(0.0)
発疹	12	(23.5)	0	(0.0)	14	(26.9)	0	(0.0)
尋常性白斑	5	(9.8)	0	(0.0)	7	(13.5)	0	(0.0)
血管障害	9	(17.6)	2	(3.9)	12	(23.1)	2	(3.8)

C Confidential

表 2.7.4-17　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）
001試験 パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	イピリムマブ既知療 2 mg/kg Q3W				イピリムマブ既知療 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grade 3-5		All Grades		Grade 3-5	
MedDRA ver. 17.0	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	89		89		84		84	
有害事象あり	88	(98.9)	37	(41.6)	82	(97.6)	40	(47.6)
有害事象なし	1	(1.1)	52	(58.4)	2	(2.4)	44	(52.4)
血液およびリンパ系障害	15	(16.9)	7	(7.9)	23	(27.4)	3	(3.6)
貧血	13	(14.6)	6	(6.7)	17	(20.2)	3	(3.6)
心臓障害	6	(6.7)	2	(2.2)	5	(6.0)	1	(1.2)
耳および迷路障害	7	(7.9)	0	(0.0)	4	(4.8)	0	(0.0)
内分泌障害	7	(7.9)	2	(2.2)	6	(7.1)	1	(1.2)
甲状腺機能低下症	5	(5.6)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
眼障害	17	(19.1)	0	(0.0)	9	(10.7)	1	(1.2)
胃腸障害	59	(66.3)	1	(1.1)	58	(69.0)	10	(11.9)
腹痛	11	(12.4)	0	(0.0)	11	(13.1)	3	(3.6)
上腹部痛	5	(5.6)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
便秘	21	(23.6)	0	(0.0)	21	(25.0)	2	(2.4)
下痢	20	(22.5)	0	(0.0)	22	(26.2)	2	(2.4)
悪心	29	(32.6)	0	(0.0)	27	(32.1)	2	(2.4)
嘔吐	15	(16.9)	0	(0.0)	15	(17.9)	1	(1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	65	(73.0)	11	(12.4)	65	(77.4)	5	(6.0)
無力症	8	(9.0)	2	(2.2)	13	(15.5)	1	(1.2)
悪寒	12	(13.5)	0	(0.0)	10	(11.9)	0	(0.0)
疲労	43	(48.3)	6	(6.7)	42	(50.0)	0	(0.0)
インフルエンザ様疾患	2	(2.2)	0	(0.0)	5	(6.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	16	(18.0)	1	(1.1)	14	(16.7)	1	(1.2)
発熱	10	(11.2)	0	(0.0)	14	(16.7)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	43	(48.3)	4	(4.5)	30	(35.7)	6	(7.1)
鼻咽頭炎	9	(10.1)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
上気道感染	10	(11.2)	1	(1.1)	5	(6.0)	0	(0.0)
尿路感染	5	(5.6)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	15	(16.9)	0	(0.0)	14	(16.7)	2	(2.4)
臨床検査	27	(30.3)	4	(4.5)	30	(35.7)	5	(6.0)
体重減少	7	(7.9)	0	(0.0)	8	(9.5)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	37	(41.6)	7	(7.9)	29	(34.5)	6	(7.1)
食欲減退	25	(28.1)	0	(0.0)	18	(21.4)	1	(1.2)
筋骨格系および結合組織障害	54	(60.7)	5	(5.6)	53	(63.1)	3	(3.6)
関節痛	20	(22.5)	0	(0.0)	24	(28.6)	0	(0.0)
背部痛	14	(15.7)	0	(0.0)	11	(13.1)	0	(0.0)
筋力低下	10	(11.2)	3	(3.4)	6	(7.1)	1	(1.2)
筋骨格痛	9	(10.1)	1	(1.1)	4	(4.8)	1	(1.2)
筋肉痛	12	(13.5)	1	(1.1)	9	(10.7)	0	(0.0)
四肢痛	18	(20.2)	1	(1.1)	9	(10.7)	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）	10	(11.2)	5	(5.6)	15	(17.9)	7	(8.3)
神経系障害	46	(51.7)	5	(5.6)	30	(35.7)	2	(2.4)
浮動性めまい	11	(12.4)	0	(0.0)	5	(6.0)	1	(1.2)
頭痛	16	(18.0)	0	(0.0)	10	(11.9)	0	(0.0)
精神障害	24	(27.0)	1	(1.1)	16	(19.0)	0	(0.0)
不眠症	15	(16.9)	0	(0.0)	6	(7.1)	0	(0.0)
腎および尿路障害	8	(9.0)	0	(0.0)	12	(14.3)	2	(2.4)

C Confidential

表 2.7.4-17　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）

001試験 パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	イピリムマブ既知療 2 mg/kg Q3W				イピリムマブ既知療 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grade 3-5		All Grades		Grade 3-5	
MedDRA ver. 17.0	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害	9	(10.1)	0	(0.0)	5	(6.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	44	(49.4)	3	(3.4)	43	(51.2)	6	(7.1)
咳嗽	28	(31.5)	1	(1.1)	27	(32.1)	0	(0.0)
呼吸困難	18	(20.2)	2	(2.2)	18	(21.4)	4	(4.8)
皮膚および皮下組織障害	53	(59.6)	0	(0.0)	52	(61.9)	2	(2.4)
寝汗	6	(6.7)	0	(0.0)	9	(10.7)	0	(0.0)
そう痒症	27	(30.3)	0	(0.0)	21	(25.0)	0	(0.0)
発疹	25	(28.1)	0	(0.0)	21	(25.0)	1	(1.2)
尋常性白斑	11	(12.4)	0	(0.0)	6	(7.1)	0	(0.0)
血管障害	9	(10.1)	1	(1.1)	20	(23.8)	2	(2.4)

C Confidential

表 2.7.4-17　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）
001試験 パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	合計			
	All Grades		Grade 3-5	
MedDRA ver. 17.0	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	276		276	
有害事象あり	272	(98.6)	118	(42.8)
有害事象なし	4	(1.4)	158	(57.2)
血液およびリンパ系障害	62	(22.5)	14	(5.1)
貧血	46	(16.7)	12	(4.3)
心臓障害	22	(8.0)	6	(2.2)
耳および迷路障害	23	(8.3)	0	(0.0)
内分泌障害	29	(10.5)	3	(1.1)
甲状腺機能低下症	20	(7.2)	0	(0.0)
眼障害	40	(14.5)	1	(0.4)
胃腸障害	191	(69.2)	21	(7.6)
腹痛	33	(12.0)	4	(1.4)
上腹部痛	14	(5.1)	1	(0.4)
便秘	66	(23.9)	3	(1.1)
下痢	75	(27.2)	5	(1.8)
悪心	95	(34.4)	6	(2.2)
嘔吐	47	(17.0)	6	(2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	207	(75.0)	20	(7.2)
無力症	40	(14.5)	4	(1.4)
悪寒	30	(10.9)	0	(0.0)
疲労	135	(48.9)	8	(2.9)
インフルエンザ様疾患	16	(5.8)	0	(0.0)
末梢性浮腫	46	(16.7)	2	(0.7)
発熱	34	(12.3)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	128	(46.4)	19	(6.9)
鼻咽頭炎	29	(10.5)	0	(0.0)
上気道感染	22	(8.0)	1	(0.4)
尿路感染	18	(6.5)	2	(0.7)
傷害、中毒および処置合併症	43	(15.6)	2	(0.7)
臨床検査	105	(38.0)	15	(5.4)
体重減少	28	(10.1)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	106	(38.4)	24	(8.7)
食欲減退	60	(21.7)	1	(0.4)
筋骨格系および結合組織障害	175	(63.4)	13	(4.7)
関節痛	76	(27.5)	0	(0.0)
背部痛	43	(15.6)	3	(1.1)
筋力低下	18	(6.5)	4	(1.4)
筋骨格痛	24	(8.7)	2	(0.7)
筋肉痛	39	(14.1)	1	(0.4)
四肢痛	43	(15.6)	3	(1.1)
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）	31	(11.2)	12	(4.3)
神経系障害	123	(44.6)	10	(3.6)
浮動性めまい	24	(8.7)	1	(0.4)
頭痛	48	(17.4)	1	(0.4)
精神障害	60	(21.7)	2	(0.7)
不眠症	31	(11.2)	0	(0.0)
腎および尿路障害	32	(11.6)	3	(1.1)

C Confidential

表 2.7.4-17　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）
001試験 パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	合計			
	All Grades		Grade 3-5	
MedDRA ver. 17.0	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害	21	(7.6)	1	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	142	(51.4)	18	(6.5)
咳嗽	85	(30.8)	1	(0.4)
呼吸困難	58	(21.0)	9	(3.3)
皮膚および皮下組織障害	170	(61.6)	3	(1.1)
寝汗	20	(7.2)	0	(0.0)
そう痒症	75	(27.2)	0	(0.0)
発疹	72	(26.1)	1	(0.4)
尋常性白斑	29	(10.5)	0	(0.0)
血管障害	50	(18.1)	7	(2.5)

患者は各行1回のみ集計した。
四捨五入後に1つ以上の列で、標題で規定した発現割合を満たした器官別大分類又は有害事象のみを本表に示した。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

2.7.4.2.1.1.1.2.2　001試験パート B3

パート B3で発現したすべての有害事象を[付録2.7.4-3]に示す。パート B3でみられた有害事象は、001試験の他のパートでこれまでに認められた有害事象とおおむね一致していた。

高頻度にみられた有害事象（発現割合20%以上）は、10 mg/kg Q3W 群では疲労（42.1%）、そう痒症（28.1%）、下痢（24.8%）、悪心（22.3%）及び発疹（22.3%）、10 mg/kg Q2W 群では疲労（56.9%）、悪心（35.0%）、下痢（33.3%）、そう痒症（27.6%）、食欲減退（22.8%）、関節痛（22.8%）、咳嗽（22.8%）、呼吸困難（22.0%）及び頭痛（21.1%）であった。

2群間で発現割合の差が10%以上の有害事象は、疲労（10 mg/kg Q3W 群：42.1%、10 mg/kg Q2W 群：56.9%、以下同順）及び悪心（22.3%、35.0%）であった。

2.7.4.2.1.1.1.3　Grade 3以上の有害事象

2.7.4.2.1.1.1.3.1　001試験パート B2+D

パート B2+D で発現したすべての Grade 3以上の有害事象を[付録2.7.4-2]に示す。Grade 3以上の有害事象の発現割合は、イピリムマブ未治療／2 mg/kg Q3W 群が37.3%、未治療／10 mg/kg Q3W 群が42.3%、既治療／2 mg/kg Q3W 群が41.6%、既治療／10 mg/kg Q3W 群が47.6%であった。

イピリムマブ未治療群で発現割合が3%以上の Grade 3以上の有害事象は、2 mg/kg Q3W 群では下痢（5.9%）、嘔吐（5.9%）、貧血（3.9%）、悪心（3.9%）、血中ビリルビン増加（3.9%）、脱水（3.9%）、高血糖（3.9%）、背部痛（3.9%）、呼吸困難（3.9%）及び胸水（3.9%）、10 mg/kg Q3W 群では蜂巣炎（5.8%）、悪心（3.8%）、嘔吐（3.8%）、尿路感染（3.8%）及び肺塞栓症（3.8%）であった。

イピリムマブ既治療群で発現割合が3%以上の Grade 3以上の有害事象は、2 mg/kg Q3W 群では貧血（6.7%）、疲労（6.7%）、肺炎（3.4%）、脱水（3.4%）及び筋力低下（3.4%）、10 mg/kg Q3W

Confidential

群では呼吸困難（4.8%）、貧血（3.6%）及び腹痛（3.6%）であった。

Grade 3以上の有害事象の発現割合とイピリムマブ治療歴との明確な関連性は認められなかった。

パートB2+DでGrade 3以上の有害事象が最初に発現するまでの期間のKaplan-Meier解析を、001試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の図12-1に示す。イピリムマブ治療歴にかかわらずMK-3475の2 mg/kg Q3W群と10 mg/kg Q3W群でGrade 3以上の有害事象が最初に発現するまでの期間に大きな差はみられなかった。

2.7.4.2.1.1.1.3.2　　001試験パートB3

パートB3で発現したすべてのGrade 3以上の有害事象を[付録2.7.4-3]に示す。Grade 3以上の有害事象の発現割合は、10 mg/kg Q3W群が35.5%、10 mg/kg Q2W群が43.1%であった。パートB3でみられたGrade 3以上の有害事象は、001試験の他のパートでこれまでに認められたGrade 3以上の有害事象とおおむね一致していた。

発現割合が2%以上のGrade 3以上の有害事象は、10 mg/kg Q3W群では貧血（3.3%）及び低ナトリウム血症（2.5%）、10 mg/kg Q2W群で低ナトリウム血症（6.5%）、貧血（4.9%）、疲労（4.1%）、肺炎（4.1%）、下痢（2.4%）、悪心（2.4%）、リンパ球減少症（2.4%）、疼痛（2.4%）、尿路感染（2.4%）及び低カリウム血症（2.4%）であった。

Grade 3以上の有害事象の発現割合は10 mg/kg Q3W群に比べ10 mg/kg Q2W群の方が高かったが、この差は1種類の有害事象によるものではなかった。2群間で発現割合の差が3%以上のGrade 3以上の有害事象は、疲労（10 mg/kg Q3W群：0.8%、10 mg/kg Q2W群：4.1%、以下同順）及び低ナトリウム血症（2.5%、6.5%）であった。

パートB3でGrade 3以上の有害事象が最初に発現するまでの期間のKaplan-Meier法による解析を、001試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の図12-2に示す。10 mg/kg Q2W群と10 mg/kg Q3W群でGrade 3以上の有害事象が最初に発現するまでの期間に大きな差はなかった。

2.7.4.2.1.1.1.4　　副作用

2.7.4.2.1.1.1.4.1　　001試験パートB2+D

パートB2+Dで発現したすべての副作用を[付録2.7.4-4]に示す。副作用の発現割合は、イピリムマブ未治療／2 mg/kg Q3W群が86.3%、未治療／10 mg/kg Q3W群が90.4%、既治療／2 mg/kg Q3W群が84.3%、既治療／10 mg/kg Q3W群が83.3%、であり、イピリムマブ治療歴との明らかな関連性はなかった。

イピリムマブ未治療群で高頻度にみられた副作用（発現割合20%以上）は、2 mg/kg Q3W群では疲労（33.3%）、関節痛（23.5%）及び発疹（21.6%）、10 mg/kg Q3W群では疲労（44.2%）、そう痒症（30.8%）、筋肉痛（23.1%）、関節痛（21.2%）及び発疹（21.2%）であった。

イピリムマブ既治療群で高頻度にみられた副作用（発現割合20%以上）は、2 mg/kg Q3W群では疲労（32.6%）、そう痒症（28.1%）及び発疹（24.7%）、10 mg/kg Q3W群では疲労（40.5%）、そう痒症（21.4%）及び発疹（20.2%）であった。

C Confidential

MK-3475の2群間で発現割合の差が10%以上の副作用は、イピリムマブ未治療群では疲労（2 mg/kg Q3W 群：33.3%、10 mg/kg Q3W 群：44.2%、以下同順）、筋肉痛（5.9%、23.1%）及びそう痒症（17.6%、30.8%）であり、イピリムマブ既治療群ではなかった。

2.7.4.2.1.1.1.4.2　001試験パート B3

パート B3で発現したすべての副作用を[付録2.7.4-5]に示す。副作用の発現割合は、10 mg/kg Q3W 群が81.8%、10 mg/kg Q2W 群が80.5%であった。パート B3でみられた副作用は、001試験の他のパートでこれまでに認められた有害事象とおおむね一致していた。

高頻度にみられた副作用（発現割合20%以上）は、10 mg/kg Q3W 群では疲労（30.6%）及びそう痒症（25.6%）、10 mg/kg Q2W 群では疲労（45.5%）、下痢（23.6%）及びそう痒症（21.1%）であった。

2群間で発現割合の差が10%以上の副作用は、下痢（10 mg/kg Q3W 群：11.6%、10 mg/kg Q2W 群：23.6%、以下同順）及び疲労（30.6%、45.5%）であり、いずれも10 mg/kg Q2W 群が10 mg/kg Q3W 群に比べ高かった。

2.7.4.2.1.1.1.5　Grade 3以上の副作用

2.7.4.2.1.1.1.5.1　001試験パート B2+D

パート B2+D で発現したすべての Grade 3以上の副作用を[付録2.7.4-4]に示す。

イピリムマブ未治療群で2例以上にみられた Grade 3以上の副作用は、2 mg/kg Q3W 群では嘔吐及び呼吸困難（各2例、3.9%）であり、10 mg/kg Q3W 群ではなかった。

イピリムマブ既治療群で2例以上にみられた Grade 3以上の副作用は、2 mg/kg Q3W 群では疲労（5例、5.6%）、貧血、無力症及び筋力低下（各2例、2.2%）であり、10 mg/kg Q3W 群ではなかった。

Grade 3以上の副作用の発現割合はイピリムマブ未治療／2 mg/kg Q3W 群が最も高く（23.5%）、イピリムマブ未治療／10 mg/kg Q3W 群で最も低かった（3.8%）。

2.7.4.2.1.1.1.5.2　001試験パート B3

パート B3で発現したすべての Grade 3以上の副作用を[付録2.7.4-5]に示す。Grade 3以上の副作用の発現割合は、10 mg/kg Q3W 群が11.6%、10 mg/kg Q2W 群が15.4%であった。パート B3でみられた Grade 3以上の副作用は、001試験の他のパートでこれまでに認められた Grade 3以上の副作用とおおむね一致していた。

2例以上にみられた Grade 3以上の副作用は、10 mg/kg Q3W 群では大腸炎（2例、1.7%）、10 mg/kg Q2W 群では疲労（3例、2.4%）、下痢及び低カリウム血症（各2例、1.6%）であった。

Confidential

2.7.4.2.1.1.2　　海外002試験

2.7.4.2.1.1.2.1　　有害事象の要約

イピリムマブ抵抗性の進行性悪性黒色腫患者を対象とした002試験で、治験薬の最終投与後30日までに発現した有害事象の要約を[表 2.7.4-18]に示す。002試験で認められた安全性プロファイルは、MK-3475投与でこれまでに認められた安全性プロファイルにおおむね一致していた。MK-3475の2群での有害事象の発現割合はおおむね同程度であった（2 mg/kg Q3W 群：96.6%、10 mg/kg Q3W 群：99.4%）。

Grade 3以上の有害事象の発現割合（2 mg/kg Q3W 群：46.6%、10 mg/kg Q3W 群：44.1%、化学療法群：51.5%、以下同順）及び Grade 3以上の副作用の発現割合（11.2%、14.0%、26.3%）は、化学療法群の投与期間が短いにもかかわらず、MK-3475群よりも化学療法群で高かった。

重篤な有害事象の発現割合は、2 mg/kg Q3W 群（44.4%）で化学療法群（33.3%）よりも高かったが、10 mg/kg Q3W 群（36.9%）では化学療法群と同程度であった。重篤な副作用の発現割合は、3群で同程度であった（7.9%、11.2%、9.9%）。死亡の発現割合は3群で同程度であった（6.2%、4.5%、4.7%）。副作用による死亡が2 mg/kg Q3W 群の1例に認められたが、データベース固定後に治験担当医師により因果関係が「あり」から「なし」に変更された。治験担当医師は、死因は不明であるが、死因として疾患進行と腸転移からの出血が考えられると報告した。本患者（AN 102105）の詳細は、002試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の12.10項に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、3群で同程度であった（10.1%、14.5%、11.7%）。投与中止に至った副作用の発現割合は、2 mg/kg Q3W 群が2.8%、10 mg/kg Q3W 群が6.7%、化学療法群が5.8%であった。

MK-3475群の平均投与期間は化学療法群の約2倍であり、有害事象の累積発現割合は投与期間の長さを反映する可能性がある。そのため、有害事象の発現割合をそのまま比較すると、化学療法群の真の有害事象の発現割合が高い場合には発現割合の差が小さくなり、MK-3475群が高い場合には差が大きくなるおそれがある。この差を把握するために、投与開始から3ヵ月間の有害事象を[表 2.7.4-19]に要約した。投与開始から3ヵ月間に報告された重篤な有害事象の発現割合は、3群で同程度であった（32.0%、29.1%、26.3%）。期間全体における重篤な有害事象の発現割合（44.4%、36.9%、33.3%）と比較すると、期間全体の方が群間の差が大きかった。これは、化学療法群よりも MK-3475群の投与期間が長いため、投与期間が考慮されていないことにより化学療法群で発現割合が低くなった可能性がある。

Confidential

表 2.7.4-18　有害事象の要約

002 試験（APaT 集団）

	化学療法		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	171		178		179	
有害事象あり	167	(97.7)	172	(96.6)	178	(99.4)
有害事象なし	4	(2.3)	6	(3.4)	1	(0.6)
Grade 3- 5の有害事象	88	(51.5)	83	(46.6)	79	(44.1)
副作用†	138	(80.7)	121	(68.0)	133	(74.3)
Grade 3- 5の副作用†	45	(26.3)	20	(11.2)	25	(14.0)
重篤な有害事象	57	(33.3)	79	(44.4)	66	(36.9)
重篤な副作用†	17	(9.9)	14	(7.9)	20	(11.2)
死亡	8	(4.7)	11	(6.2)	8	(4.5)
副作用†による死亡	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	20	(11.7)	18	(10.1)	26	(14.5)
副作用†による中止‡	10	(5.8)	5	(2.8)	12	(6.7)
重篤な有害事象による中止‡	14	(8.2)	15	(8.4)	20	(11.2)
重篤な副作用†による中止‡	4	(2.3)	5	(2.8)	8	(4.5)

†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。
（データベースカットオフ日：2014年5月12日）

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

表 2.7.4-19　有害事象の要約（0～3 ヵ月目）

002 試験（APaT 集団）

	化学療法		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	171		178		179	
有害事象あり	165	(96.5)	169	(94.9)	174	(97.2)
有害事象なし	6	(3.5)	9	(5.1)	5	(2.8)
Grade 3- 5の有害事象	80	(46.8)	66	(37.1)	62	(34.6)
副作用†	135	(78.9)	109	(61.2)	118	(65.9)
Grade 3- 5の副作用†	42	(24.6)	16	(9.0)	18	(10.1)
重篤な有害事象	45	(26.3)	57	(32.0)	52	(29.1)
重篤な副作用†	15	(8.8)	10	(5.6)	15	(8.4)
死亡	8	(4.7)	9	(5.1)	7	(3.9)
副作用†による死亡	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	16	(9.4)	14	(7.9)	21	(11.7)
副作用†による中止‡	8	(4.7)	4	(2.2)	9	(5.0)
重篤な有害事象による中止‡	12	(7.0)	12	(6.7)	17	(9.5)
重篤な副作用†による中止‡	4	(2.3)	4	(2.2)	7	(3.9)

†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。
相対投与期間［min（クロスオーバーを除く最終投与日＋30、2014年5月12日）（初回投与日+1）］が1日以上（0ヵ月）の患者は解析対象に含めた。
0～3ヵ月目：初回投与の1日目から90日目に発現したすべての有害事象を含めた。
（データベースカットオフ日：2014年5月12日）

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

C Confidential

2.7.4.2.1.1.2.2　有害事象

002試験で発現した有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）を[表 2.7.4-20]に、すべての有害事象を[付録2.7.4-6]に示す。

MK-3475群で高頻度にみられた有害事象（発現割合20%以上）は、2 mg/kg Q3W 群で疲労（38.8%）、そう痒症（25.3%）、便秘（21.3%）及び下痢（20.8%）であった。10 mg/kg Q3W 群では、疲労（46.9%）、そう痒症（30.2%）、食欲減退（24.6%）、悪心（24.0%）及び便秘（22.3%）であった。化学療法群では疲労（48.0%）、悪心（41.5%）、貧血（26.3%）、嘔吐（22.8%）、食欲減退（22.8%）、便秘（20.5%）及び脱毛症（20.5%）であった。MK-3475群の有害事象プロファイルは類似していた。

いずれかの投与群で4例以上に発現した有害事象の群間比較を、002試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の表14-51に示す。化学療法群よりも MK-3475群で発現割合が高く、群間差に対する95%信頼区間の下限が0よりも大きかった有害事象は、「内分泌障害」（器官別大分類全体）、甲状腺機能低下症、低ナトリウム血症（2 mg/kg Q3W 群と化学療法群との差のみ）、「筋骨格系および結合組織障害」（器官別大分類全体、10 mg/kg Q3W 群と化学療法群との差のみ）、「皮膚および皮下組織障害」（器官別大分類全体）、皮膚乾燥（10 mg/kg Q3W 群と化学療法群との差のみ）、そう痒症、斑状丘疹状皮疹及び尋常性白斑であった。MK-3475群間に差が認められ、95%信頼区間の下限が0よりも大きかった有害事象は、嘔吐、鼻咽頭炎及び呼吸困難であり、すべて10 mg/kg Q3W 群での発現割合が2 mg/kg Q3W 群よりも高かった。これらの MK-3475群間の差は偶然による可能性が高い。MK-3475群よりも化学療法群で発現割合が高く、群間差に対する95%信頼区間の下限が0よりも大きかった有害事象は、「血液障害」（器官別大分類全体）、貧血、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、悪心、嘔吐、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少、味覚異常、末梢性ニューロパチー、錯感覚及び肺塞栓症（肺塞栓症は MK-3475 10 mg/kg Q3W 群と化学療法群との差のみ）であった。

有害事象に対する副腎皮質ホルモン剤投与の一覧を、002試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の表14-105に示す。

投与期間で調整したすべての有害事象を、002試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の表14-47に示す。3群すべてで、投与開始後1年間のうち最初の3ヵ月間の有害事象の発現率が最も高く、3～6ヵ月目及び6～12ヵ月目の期間の発現率は最初の3ヵ月間よりも低かった。12ヵ月目以降の投与期間は限られており、本解析時点では、投与期間で調整した有害事象の発現率から有益なデータは得られなかったが、MK-3475の投与期間が長くなっても有害事象の発現率は上昇することはないと考えられた。化学療法群よりも MK-3475群で発現率が高かった「内分泌障害」、甲状腺機能低下症、「皮膚および皮下組織障害」、そう痒症及び発疹（これらの有害事象は既に非対照試験で認められており、MK-3475の有害事象プロファイルから予想されたものであった）の発現率を投与期間で調整すると、ほとんどの有害事象は投与開始後6ヵ月以内に発現し、有害事象の発現率は最初の3ヵ月間が最も高かった。同様に、化学療法群よりも MK-3475群で発現率が高かった「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現率を投与期間で調整すると、投与最初の3ヵ月間での有害事象発現率は、化学療法群の方がいずれかの MK-3475群よりも大きかった。投与

C Confidential

期間で調整したAEOSI発現率については、002試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の12.12項に示す。

Confidential

表 2.7.4-20　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）

002 試験（APaT 集団）

	化学療法				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grade 3-5		All Grades		Grade 3-5		All Grades		Grade 3-5	
MedDRA ver. 17.0	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	171		171		178		178		179		179	
有害事象あり	167	(97.7)	88	(51.5)	172	(96.6)	83	(46.6)	178	(99.4)	79	(44.1)
有害事象なし	4	(2.3)	83	(48.5)	6	(3.4)	95	(53.4)	1	(0.6)	100	(55.9)
血液およびリンパ系障害	68	(39.8)	22	(12.9)	36	(20.2)	14	(7.9)	26	(14.5)	6	(3.4)
貧血	45	(26.3)	11	(6.4)	31	(17.4)	14	(7.9)	20	(11.2)	4	(2.2)
血小板減少症	20	(11.7)	7	(4.1)	3	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
内分泌障害	2	(1.2)	0	(0.0)	19	(10.7)	2	(1.1)	22	(12.3)	3	(1.7)
眼障害	16	(9.4)	0	(0.0)	24	(13.5)	2	(1.1)	22	(12.3)	3	(1.7)
胃腸障害	118	(69.0)	20	(11.7)	109	(61.2)	19	(10.7)	115	(64.2)	16	(8.9)
腹痛	14	(8.2)	2	(1.2)	24	(13.5)	3	(1.7)	24	(13.4)	3	(1.7)
便秘	35	(20.5)	4	(2.3)	38	(21.3)	1	(0.6)	40	(22.3)	0	(0.0)
下痢	34	(19.9)	4	(2.3)	37	(20.8)	1	(0.6)	33	(18.4)	2	(1.1)
悪心	71	(41.5)	5	(2.9)	35	(19.7)	2	(1.1)	43	(24.0)	2	(1.1)
嘔吐	39	(22.8)	5	(2.9)	15	(8.4)	3	(1.7)	33	(18.4)	3	(1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	109	(63.7)	18	(10.5)	115	(64.6)	18	(10.1)	129	(72.1)	16	(8.9)
無力症	16	(9.4)	3	(1.8)	16	(9.0)	3	(1.7)	21	(11.7)	4	(2.2)
疲労	82	(48.0)	11	(6.4)	69	(38.8)	6	(3.4)	84	(46.9)	4	(2.2)
発熱	16	(9.4)	1	(0.6)	22	(12.4)	1	(0.6)	27	(15.1)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	57	(33.3)	20	(11.7)	67	(37.6)	18	(10.1)	63	(35.2)	8	(4.5)
傷害、中毒および処置合併症	14	(8.2)	0	(0.0)	23	(12.9)	4	(2.2)	21	(11.7)	2	(1.1)
臨床検査	61	(35.7)	21	(12.3)	52	(29.2)	7	(3.9)	49	(27.4)	7	(3.9)
代謝および栄養障害	63	(36.8)	13	(7.6)	64	(36.0)	18	(10.1)	70	(39.1)	11	(6.1)
食欲減退	39	(22.8)	1	(0.6)	29	(16.3)	0	(0.0)	44	(24.6)	3	(1.7)
低ナトリウム血症	8	(4.7)	2	(1.2)	19	(10.7)	6	(3.4)	12	(6.7)	5	(2.8)
筋骨格系および結合組織障害	66	(38.6)	7	(4.1)	85	(47.8)	5	(2.8)	89	(49.7)	8	(4.5)
関節痛	17	(9.9)	2	(1.2)	27	(15.2)	1	(0.6)	22	(12.3)	1	(0.6)
背部痛	17	(9.9)	3	(1.8)	20	(11.2)	0	(0.0)	13	(7.3)	2	(1.1)
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）	17	(9.9)	3	(1.8)	14	(7.9)	5	(2.8)	19	(10.6)	1	(0.6)
神経系障害	79	(46.2)	7	(4.1)	58	(32.6)	10	(5.6)	58	(32.4)	8	(4.5)
頭痛	23	(13.5)	1	(0.6)	15	(8.4)	0	(0.0)	25	(14.0)	0	(0.0)
末梢性ニューロパチー	18	(10.5)	2	(1.2)	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
精神障害	35	(20.5)	2	(1.2)	25	(14.0)	5	(2.8)	28	(15.6)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	60	(35.1)	17	(9.9)	66	(37.1)	10	(5.6)	76	(42.5)	14	(7.8)
咳嗽	27	(15.8)	0	(0.0)	31	(17.4)	0	(0.0)	35	(19.6)	0	(0.0)
呼吸困難	21	(12.3)	5	(2.9)	17	(9.6)	2	(1.1)	31	(17.3)	7	(3.9)
皮膚および皮下組織障害	62	(36.3)	2	(1.2)	89	(50.0)	4	(2.2)	99	(55.3)	2	(1.1)
脱毛症	35	(20.5)	1	(0.6)	6	(3.4)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
そう痒症	13	(7.6)	0	(0.0)	45	(25.3)	0	(0.0)	54	(30.2)	0	(0.0)
発疹	13	(7.6)	0	(0.0)	24	(13.5)	0	(0.0)	25	(14.0)	0	(0.0)
血管障害	20	(11.7)	5	(2.9)	16	(9.0)	5	(2.8)	23	(12.8)	2	(1.1)

患者は各行1回のみ集計した。
四捨五入後に1つ以上の列で、標題で規定した発現割合を満たした器官別大分類又は有害事象のみを本表に示した。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。
（データベースカットオフ日：2014年5月12日）

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

C Confidential

2.7.4.2.1.1.2.3　　Grade 3以上の有害事象

002試験で発現したすべての Grade 3以上の有害事象を[付録2.7.4-6]に示す。Grade 3以上の有害事象の発現割合は、2 mg/kg Q3W 群（46.6%）と10 mg/kg Q3W 群（44.1%）で同程度であった。

MK-3475群で発現割合が3%以上の Grade 3以上の有害事象は、2 mg/kg Q3W 群では貧血（7.9%）、疲労（3.4%）及び低ナトリウム血症（3.4%）であり、10 mg/kg Q3W 群で呼吸困難（3.9%）であった。2 mg/kg Q3W 群と10 mg/kg Q3W 群に明確な用量相関性はなかった。

Grade 3以上の有害事象の発現割合は化学療法群で51.5%であり、投与期間が MK-3475群の半分であるにもかかわらず、両 MK-3475群よりも高かった。発現割合が3%以上の Grade 3以上の有害事象は、貧血（6.4%）、疲労（6.4%）、肺塞栓症4.1%、血小板減少症（4.1%）、白血球減少症（3.5%）、好中球減少症（3.5%）、好中球数減少（3.5%）及び血小板数減少（3.5%）であった。

Grade 3以上の好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）及び血小板減少症は MK-3475群よりも化学療法群で頻度が高かったが、Grade 3以上の貧血の発現割合は投与群間で同程度であった（2 mg/kg Q3W 群：7.9%、10 mg/kg Q3W 群：2.2%、化学療法群：6.4%）。Grade 3以上の敗血症は化学療法群では5例（2.9%）にみられたが、MK-3475群では2 mg/kg Q3W 群の1例（0.6%）のみであった。Grade 3以上の肺炎は化学療法群では4例（2.3%）であったが、MK-3475群では各群1例（2 mg/kg Q3W 群 : 0.6%、10 mg/kg Q3W 群 : 0.6%）であった。Grade 3以上の肺臓炎は2 mg/kg Q3W 群及び化学療法群では認められなかったが、10 mg/kg Q3W 群では2例（1.1%）に認められた。Grade 3以上の大腸炎は2 mg/kg Q3W 群では認められず、10 mg/kg Q3W 群で2例（1.1%）及び化学療法群で1例（0.6%）に認められたが、MK-3475投与に伴う Grade 3以上の大腸炎の増加を示唆するエビデンスは認められなかった。同様に MK-3475投与に伴う Grade 3以上の高血糖［2 mg/kg Q3W 群：1例（0.6%）、10 mg/kg Q3W 群：1例（0.6%）化学療法群：3例（1.8%）］の増加を示唆するエビデンスも認められなかった。

<u>Grade 3以上の有害事象が最初に発現するまでの期間及びその解析</u>

Grade 3以上の有害事象が最初に発現するまでの期間の要約を[表 2.7.4-21]に、Grade 3以上の有害事象が最初に発現するまでの期間に関する Kaplan-Meier 法による解析を[図 2.7.4-1]に示す。Grade 3以上の有害事象が最初に発現するまでの期間と累積発現率は、MK-3475両群では同程度であったが、化学療法群では MK-3475群よりも発現するまでの期間が短く、累積発現率は高かった。

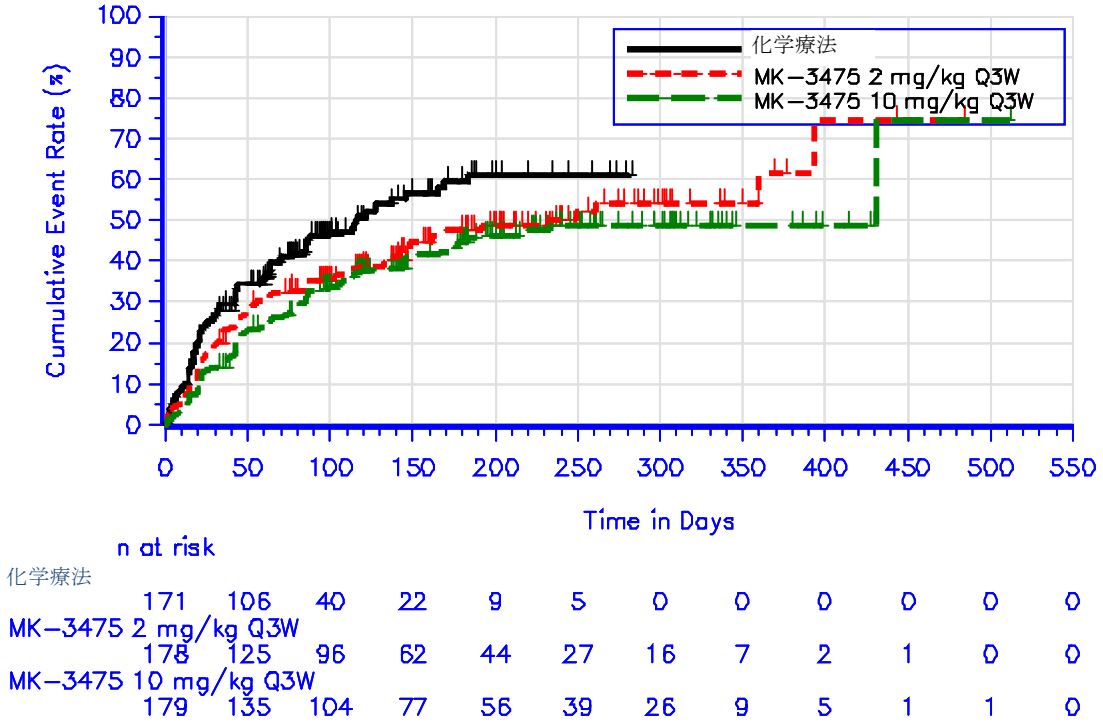
C Confidential

表 2.7.4-21　最初に発現した Grade 3 以上の有害事象の要約
002 試験（APaT 集団）

	化学療法 n (%)	MK-3475 2 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q3W n (%)
解析対象例数	171	178	179
Grade 3、4又は5の有害事象あり	88 (51.5)	83 (46.6)	79 (44.1)
Grade 3、4又は5の有害事象が最初に発現するまでの期間（日）			
平均値	46.3	68.3	72.8
中央値	28.5	39.0	49.0
標準偏差	44.4	77.5	69.5
範囲	1 to 184	1 to 393	1 to 431

(%)=Grade 3、4又は5の有害事象発現例数／解析対象例数
発現するまでの期間に関する集計は Grade 3、4又は5の有害事象発現例数に基づく。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」「悪性新生物進行」及び「疾患進行」は除外した。
Grade 1又は2の有害事象が Grade 3、4又は5に悪化した場合、本表では悪化した実際の期間とした。
（データベースカットオフ日：2014年5月12日）

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]



Data Source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

図 2.7.4-1　累積発現率の解析に基づく、Grade 3 以上の有害事象が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier 法による推定値
002 試験（APaT 集団）

Confidential

2.7.4.2.1.1.2.4　副作用

002試験での副作用（いずれかの投与群で発現割合10%以上）を[表 2.7.4-22]に、すべての副作用を[付録2.7.4-7]に示す。副作用の発現割合は、2 mg/kg Q3W 群が68.0%、10 mg/kg Q3W 群が74.3%、化学療法群が80.7%であった。MK-3475群で高頻度にみられた副作用（発現割合15%以上）は、両群とも疲労（2 mg/kg Q3W 群 : 22.5%、10 mg/kg Q3W 群 : 29.1%、以下同順）及びそう痒症（20.8%、23.5%）であった。疲労は MK-3475群で高頻度にみられた副作用であったが、化学療法群での疲労の発現割合（36.3%）の方が高かった。化学療法群で高頻度にみられた副作用（発現割合15%以上）は、疲労（36.3%）、悪心（32.7%）、貧血（20.5%）、脱毛症（20.5%）、嘔吐（15.2%）及び食欲減退（15.2%）であった。

表 2.7.4-22　副作用（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）

002 試験（APaT 集団）

	化学療法				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grade 3-5		All Grades		Grade 3-5		All Grades		Grade 3-5	
MedDRA ver. 17.0	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	171		171		178		178		179		179	
副作用あり	138	(80.7)	45	(26.3)	121	(68.0)	20	(11.2)	133	(74.3)	25	(14.0)
副作用なし	33	(19.3)	126	(73.7)	57	(32.0)	158	(88.8)	46	(25.7)	154	(86.0)
血液およびリンパ系障害	56	(32.7)	17	(9.9)	8	(4.5)	1	(0.6)	10	(5.6)	1	(0.6)
貧血	35	(20.5)	9	(5.3)	5	(2.8)	1	(0.6)	7	(3.9)	0	(0.0)
胃腸障害	75	(43.9)	9	(5.3)	35	(19.7)	5	(2.8)	45	(25.1)	6	(3.4)
下痢	14	(8.2)	3	(1.8)	15	(8.4)	0	(0.0)	19	(10.6)	2	(1.1)
悪心	56	(32.7)	4	(2.3)	8	(4.5)	0	(0.0)	16	(8.9)	1	(0.6)
嘔吐	26	(15.2)	4	(2.3)	2	(1.1)	1	(0.6)	10	(5.6)	1	(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	77	(45.0)	10	(5.8)	62	(34.8)	6	(3.4)	73	(40.8)	2	(1.1)
疲労	62	(36.3)	8	(4.7)	40	(22.5)	2	(1.1)	52	(29.1)	1	(0.6)
臨床検査	32	(18.7)	13	(7.6)	18	(10.1)	2	(1.1)	21	(11.7)	2	(1.1)
代謝および栄養障害	33	(19.3)	3	(1.8)	15	(8.4)	1	(0.6)	26	(14.5)	4	(2.2)
食欲減退	26	(15.2)	0	(0.0)	8	(4.5)	0	(0.0)	17	(9.5)	2	(1.1)
筋骨格系および結合組織障害	21	(12.3)	2	(1.2)	26	(14.6)	2	(1.1)	28	(15.6)	1	(0.6)
神経系障害	43	(25.1)	3	(1.8)	17	(9.6)	0	(0.0)	15	(8.4)	2	(1.1)
皮膚および皮下組織障害	49	(28.7)	1	(0.6)	71	(39.9)	2	(1.1)	78	(43.6)	2	(1.1)
脱毛症	35	(20.5)	1	(0.6)	5	(2.8)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
そう痒症	6	(3.5)	0	(0.0)	37	(20.8)	0	(0.0)	42	(23.5)	0	(0.0)
発疹	8	(4.7)	0	(0.0)	21	(11.8)	0	(0.0)	18	(10.1)	0	(0.0)

患者は各行1回のみ集計した。
四捨五入後に1つ以上の列で、標題で規定した発現割合を満たした器官別大分類又は有害事象のみを本表に示した。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。
（データベースカットオフ日：2014年5月12日）

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

2.7.4.2.1.1.2.5　Grade 3以上の副作用

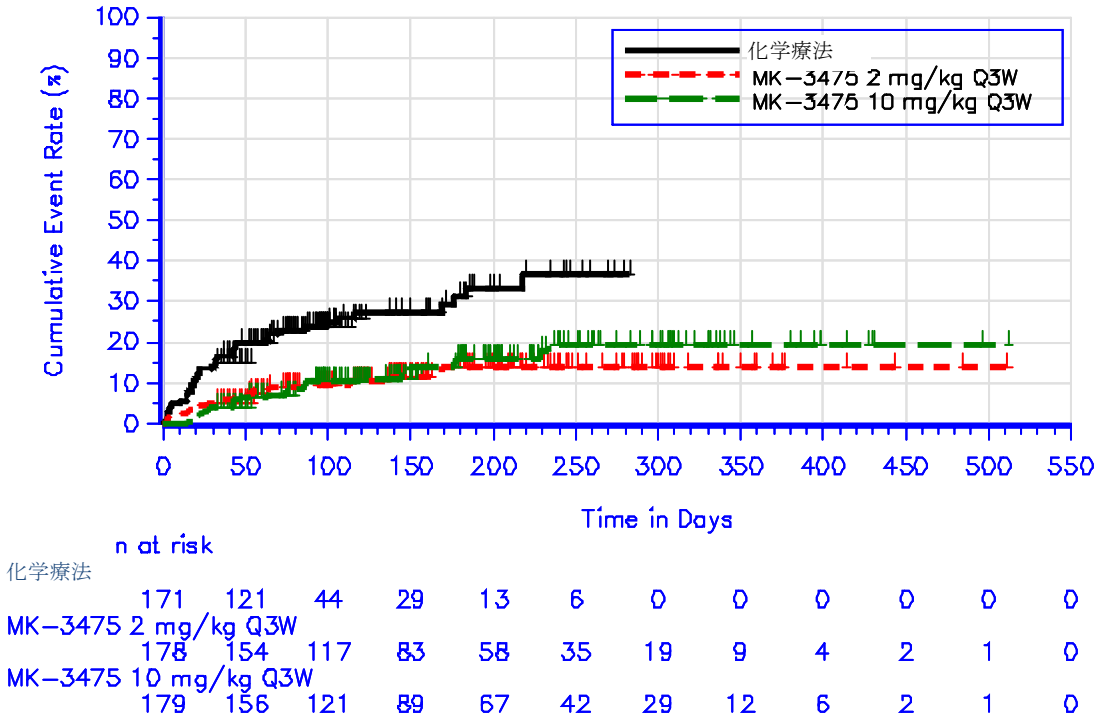
002試験で発現したすべての Grade 3以上の副作用を[付録2.7.4-7]に示す。Grade 3以上の副作用の発現割合は、2 mg/kg Q3W 群が11.2%、10 mg/kg Q3W 群が14.0%であるのに対し、MK-3475群

C Confidential

よりも投与期間が短い化学療法群で26.3%と MK-3475両群の約2倍であった。3例以上にみられたGrade 3以上の副作用は MK-3475両群ではなく、MK-3475群で発現割合が1%以上の Grade 3以上の副作用は、2 mg/kg Q3W 群では疲労、全身性浮腫及び筋肉痛（各1.1%）であり、10 mg/kg Q3W 群では下垂体機能低下症、大腸炎、下痢、食欲減退、低ナトリウム血症及び肺臓炎（各1.1%）であった。これに対し、化学療法群で発現割合が1%以上の Grade 3以上の副作用は、貧血（5.3%）、疲労（4.7%）、白血球減少症（3.5%）、好中球減少症（3.5%）、好中球数減少（2.9%）、血小板数減少（2.9%）、白血球数減少（2.3%）、血小板減少症（2.3%）、悪心（2.3%）、嘔吐（2.3%）、下痢（1.8%）、発熱性好中球減少症（1.2%）、リンパ球数減少（1.2%）及び末梢性ニューロパチー（1.2%）であった。疲労及び下痢は、いずれかの MK-3475群及び化学療法群で認められたが、発現割合は化学療法群よりも MK-3475群で低かった（疲労の発現割合：2 mg/kg Q3W 群：1.1%、10 mg/kg Q3W 群：0.6%、化学療法群：4.7%、下痢の発現割合：0.0%、1.1%、1.8%）。化学療法群での疲労の発現割合は、Grade 3以上の全体の副作用の発現割合と同様に、2 mg/kg Q3W 群の2倍を超えていた。

Grade 3以上の副作用が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier 解析を[図 2.7.4-2]に示す。Grade 3以上の副作用が最初に発現するまでの期間と累積発現率は、MK-3475両群では同程度であったが、化学療法群では MK-3475群よりも発現するまでの期間が短く、累積発現率は高かった。

C Confidential



Data Source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

図 2.7.4-2　累積発現率の解析に基づく、Grade 3 以上の副作用が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier 法による推定値
002 試験（APaT 集団）

2.7.4.2.1.1.3　海外006試験

主要な安全性解析として、2つの MK-3475群とイピリムマブ群の有害事象を比較した。最初に、3つの投与群の有害事象の比較を表示し、必要に応じて、MK-3475併合群とイピリムマブ群の比較を表示した。MK-3475群間で有害事象に臨床的に意味のある差は認められなかったため、Grade 3以上の副作用以降は、2つの MK-3475群を併合した結果を表示する。

2.7.4.2.1.1.3.1　有害事象の要約

イピリムマブ未治療の進行性悪性黒色腫患者を対象とした006試験で、治験薬の最終投与後30日までに発現した有害事象の要約を[表 2.7.4-23]に、MK-3475群を併合した表を[表 2.7.4-24]に示す。

Grade 3以上の有害事象の発現割合は、10 mg/kg Q2W 群が37.8%、10 mg/kg Q3W 群が33.2%及びイピリムマブ群で36.7%であった。Grade 3以上の副作用の発現割合（10 mg/kg Q2W 群：13.3%、

Confidential

10 mg/kg Q3W 群：10.1%、イピリムマブ群：19.9%、以下同順）は、イピリムマブ群で高かった。

重篤な有害事象の発現割合は25.5%、24.9%、30.1%であり、重篤な副作用の発現割合は11.2%、6.8%、17.6%であった。

副作用による死亡が10 mg/kg Q2W 群及びイピリムマブ群の各1例（0.4%）にみられたが、10 mg/kg Q3W 群ではみられなかった。10 mg/kg Q2W 群の1例（AN361989）は、データベース固定後、治験担当医師により因果関係が「あり」から「なし」に変更された。本患者は45日目に発現した重篤な有害事象である出血性卒中（Grade 5）を発現し、86日目に死亡に至っており、治験総括報告書の表及び一覧表では「関連あり」と示されている。

投与中止に至った有害事象の発現割合は10 mg/kg Q2W 群が7.2%、10 mg/kg Q3W 群が10.8%及びイピリムマブ群が13.3%であり、投与中止に至った副作用の発現割合は4.0%、6.9%、9.4%であった。

全体的に、有害事象の発現割合は、MK-3475群間で同程度であった。

また、MK-3475群を併合した有害事象の要約を[表 2.7.4-24]に示す。Grade 3以上の有害事象の発現割合は MK-3475併合群が35.5%、イピリムマブ群が36.7%であり、Grade 3以上の副作用の発現割合は11.7%、19.9%であった。

重篤な有害事象の発現割合は25.2%、30.1%であり、重篤な副作用の発現割合は8.8%、17.6%であった。副作用による死亡は、MK-3475併合群の1例（0.2%）及びイピリムマブ群の1例（0.4%）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は9.0%、13.3%であり、投与中止に至った副作用の発現割合は5.4%、9.4%であった。

表 2.7.4-23　有害事象の要約

006 試験（APaT 集団）

	イピリムマブ		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	256		278		277	
有害事象あり	239	(93.4)	275	(98.9)	264	(95.3)
有害事象なし	17	(6.6)	3	(1.1)	13	(4.7)
副作用†	187	(73.0)	221	(79.5)	202	(72.9)
Grade 3-5の有害事象	94	(36.7)	105	(37.8)	92	(33.2)
Grade 3-5の副作用†	51	(19.9)	37	(13.3)	28	(10.1)
重篤な有害事象	77	(30.1)	71	(25.5)	69	(24.9)
重篤な副作用†	45	(17.6)	31	(11.2)	18	(6.5)
死亡	3	(1.2)	7	(2.5)	5	(1.8)
副作用†による死亡	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	34	(13.3)	20	(7.2)	30	(10.8)
副作用†による中止‡	24	(9.4)	11	(4.0)	19	(6.9)
重篤な有害事象による中止‡	25	(9.8)	18	(6.5)	23	(8.3)
重篤な副作用†による中止‡	19	(7.4)	9	(3.2)	12	(4.3)

†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「悪性新生物進行」及び「新生物進行」を除外した。
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

C Confidential

表 2.7.4-24　有害事象の要約

006 試験（MK-3475 併合、APaT 集団）

	イピリムマブ		MK-3475併合	
	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	256		555	
有害事象あり	239	(93.4)	539	(97.1)
有害事象なし	17	(6.6)	16	(2.9)
副作用†	187	(73.0)	423	(76.2)
Grade 3-5の有害事象	94	(36.7)	197	(35.5)
Grade 3-5の副作用†	51	(19.9)	65	(11.7)
重篤な有害事象	77	(30.1)	140	(25.2)
重篤な副作用†	45	(17.6)	49	(8.8)
死亡	3	(1.2)	12	(2.2)
副作用†による死亡	1	(0.4)	1	(0.2)
有害事象による中止‡	34	(13.3)	50	(9.0)
副作用†による中止‡	24	(9.4)	30	(5.4)
重篤な有害事象による中止‡	25	(9.8)	41	(7.4)
重篤な副作用†による中止‡	19	(7.4)	21	(3.8)

†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「悪性新生物進行」及び「新生物進行」を除外した。
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

有害事象の要約の各解析項目の95%信頼区間を含む、Tier 2の有害事象の解析の群間比較を[表2.7.4-25]に示す。事前に規定した Tier 1の解析（潜在的な免疫学的病因の有害事象）を006試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]の12.13項に示す。本解析の結果は、MK-3475のそれぞれの投与群で認められたものとおおむね一貫していた。また、有害事象、副作用及び Grade 3以上の有害事象の発現割合は、投与群間で同程度であった。重篤な副作用の発現割合の95%信頼区間は投与群間で重複しておらず、これらの事象はイピリムマブ群と比較して2つの MK-3475群で少なかった。その他の解析項目では95%信頼区間は重複しているものの、すべての解析で2つのMK-3475群の有害事象の発現割合が低い明らかな傾向が認められた。

治験薬の平均投与期間はイピリムマブ群と比較して MK-3475群で3倍長かったため、イピリムマブ群の有害事象の割合は、投与期間の差によって過小評価される可能性がある。

C Confidential

表 2.7.4-25　有害事象の要約の解析

006 試験（Tier-2 解析）（APaT 集団）

	n	(%)	イピリムマブに対する差（%） 推定値 (95%CI)†	MK-3475 10 mg/kg Q2W に対する差（%） 推定値 (95%CI)†
解析対象例数				
イピリムマブ	256			
MK-3475 10 mg/kg Q2W	278			
MK-3475 10 mg/kg Q3W	277			
有害事象あり				
イピリムマブ	239	(93.4)		
MK-3475 10 mg/kg Q2W	275	(98.9)	4.4 (0.5, 10.2)	
MK-3475 10 mg/kg Q3W	264	(95.3)	1.4 (-3.4, 7.3)	-3.0 (-7.9, 0.7)
有害事象なし				
イピリムマブ	17	(6.6)		
MK-3475 10 mg/kg Q2W	3	(1.1)	-4.4 (-10.2, -0.5)	
MK-3475 10 mg/kg Q3W	13	(4.7)	-1.4 (-7.3, 3.4)	3.0 (-0.7, 7.9)
副作用‡				
イピリムマブ	187	(73.0)		
MK-3475 10 mg/kg Q2W	221	(79.5)	-1.6 (-12.4, 9.7)	
MK-3475 10 mg/kg Q3W	202	(72.9)	-8.2 (-19.0, 2.9)	-6.7 (-17.7, 4.4)
重篤な有害事象				
イピリムマブ	77	(30.1)		
MK-3475 10 mg/kg Q2W	71	(25.5)	-5.4 (-15.6, 4.8)	
MK-3475 10 mg/kg Q3W	69	(24.9)	-4.5 (-15.1, 6.0)	0.9 (-9.2, 10.8)
重篤な副作用‡				
イピリムマブ	45	(17.6)		
MK-3475 10 mg/kg Q2W	31	(11.2)	-8.6 (-16.4, -1.7)	
MK-3475 10 mg/kg Q3W	18	(6.5)	-10.8 (-19.2, -3.2)	-2.2 (-9.0, 3.5)
死亡				
イピリムマブ	3	(1.2)		
MK-3475 10 mg/kg Q2W	7	(2.5)	2.6 (-1.2, 7.2)	
MK-3475 10 mg/kg Q3W	5	(1.8)	0.5 (-2.8, 3.9)	-2.1 (-6.5, 1.8)
有害事象による中止§				
イピリムマブ	34	(13.3)		
MK-3475 10 mg/kg Q2W	20	(7.2)	-5.0 (-12.7, 1.7)	
MK-3475 10 mg/kg Q3W	30	(10.8)	-3.8 (-11.3, 3.0)	1.2 (-5.1, 7.6)
副作用†による中止§				
イピリムマブ	24	(9.4)		
MK-3475 10 mg/kg Q2W	11	(4.0)	-5.4 (-12.1, -0.3)	
MK-3475 10 mg/kg Q3W	19	(6.9)	-3.5 (-10.1, 2.1)	1.9 (-2.9, 7.3)
重篤な有害事象による中止§				
イピリムマブ	25	(9.8)		
MK-3475 10 mg/kg Q2W	18	(6.5)	-2.9 (-9.7, 3.2)	
MK-3475 10 mg/kg Q3W	23	(8.3)	-2.0 (-8.9, 4.4)	0.9 (-5.1, 6.8)
重篤な副作用†による中止§				
イピリムマブ	19	(7.4)		
MK-3475 10 mg/kg Q2W	9	(3.2)	-5.2 (-11.3, -0.7)	
MK-3475 10 mg/kg Q3W	12	(4.3)	-3.6 (-10.0, 1.7)	1.6 (-2.6, 6.1)
有害事象による用量調整				
イピリムマブ	48	(18.8)		
MK-3475 10 mg/kg Q2W	76	(27.3)	7.1 (-3.9, 17.9)	
MK-3475 10 mg/kg Q3W	78	(28.2)	3.3 (-7.0, 13.4)	-3.9 (-14.3, 6.6)

C Confidential

表 2.7.4-25　有害事象の要約の解析
006 試験（Tier-2 解析）（APaT 集団）（続き）

	n	(%)	イピリムマブに対する差（%） 推定値 (95%CI)†	MK-3475 10 mg/kg Q2W に対する差（%） 推定値 (95%CI)†
Grade 3-5の有害事象				
イピリムマブ	94	(36.7)		
MK-3475 10 mg/kg Q2W	105	(37.8)	3.4 (-8.1, 14.5)	
MK-3475 10 mg/kg Q3W	92	(33.2)	-0.2 (-11.4, 10.7)	-3.6 (-14.6, 7.6)
Grade 3-5の副作用‡				
イピリムマブ	51	(19.9)		
MK-3475 10 mg/kg Q2W	37	(13.3)	-8.2 (-16.3, -1.2)	
MK-3475 10 mg/kg Q3W	28	(10.1)	-7.1 (-16.2, 1.2)	1.0 (-6.7, 8.3)

† 治療歴（一次 vs. 二次）、PD-L1発現状態（陽性 vs. 陰性）及び ECOG（0 vs. 1）で層別化した Miettinen & Nurminen 法に基づく。
‡ 治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
§ 治験薬投与の中止
患者は各有害事象の解析項目で1回のみ集計した。
差の推定値及び95%CI は、統計解析計画に従って算出された。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「悪性新生物進行」及び「新生物進行」を除外した。
治験薬の最終投与後30日までに発現した有害事象を含めた。
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

投与期間別の有害事象

投与開始後12週間は、3群すべてが治験薬の投与を受けていた。イピリムマブ群の投与期間の中央値が63日であり、これは63日目（9週目）に4回目の投与を受けたことを示す[表 2.7.4-8]。12週目以降、イピリムマブ群のほぼすべての患者が投与を完了又は中止した。

実際に患者が治験薬の投与を受けていた期間での有害事象の発現割合を比較するため、投与早期（0～12週）の有害事象の要約を、6週ごとの2つの期間で[表 2.7.4-26]及び[表 2.7.4-27]に示す。要約には治験薬最終投与後30日までに認められた有害事象を含めた（重篤な有害事象は最終投与後90日まで収集したが、最終投与後30日以降に発現した重篤な有害事象は有害事象の要約に含まれない）。

イピリムマブ群が実際に投与を受けていた期間である0～12週のイピリムマブ群の有害事象プロファイルを示す。イピリムマブ群の重篤な副作用の発現割合は、0～6週では7.8%、7～12週では10.5%であった。同様に、イピリムマブ群の Grade 3以上の副作用の発現割合は、0～6週では10.2%、7～12週では11.4%であり、投与中止に至った有害事象の発現割合は、0～6週では8.2%、7～12週では5.5%であった。

MK-3475群で一部の解析項目が経時的に若干減少した。重篤な副作用の発現割合は0～6週（10 mg/kg Q2W 群 : 4.3%、10 mg/kg Q3W 群 : 2.5%、以下同順）と比較し、7～12週（2.2%、1.9%）では減少した。また、Grade 3以上の副作用の発現割合も0～6週（4.0%、3.2%）と比較し7～12週（2.9%、2.7%）で減少し、投与中止に至った有害事象の発現割合も0～6週（1.4%、5.1%）と比較し7～12週（1.1%、1.9%）で減少した。

投与早期（0～12週）に発現した有害事象を比較することにより、MK-3475とイピリムマブの安

C Confidential

全性を最も直接的に評価できる。0～6週及び7～12週での重篤な有害事象の発現割合は MK-3475 の両群よりもイピリムマブ群で高かった。有害事象の要約のうち、MK-3475群とイピリムマブ群間で差を認めた主な項目は、Grade 3以上の有害事象（0～6週：10 mg/kg Q2W 群14.7%、10 mg/kg Q3W 群13.7%、イピリムマブ群24.6%、以下同順、7～12週：12.1%、11.1%、19.4%）、Grade 3以上の副作用（0～6週：4.0%、3.2%、10.2%、7～12週：2.9%、2.7%、11.4%）、重篤な有害事象（0～6週：11.5%、10.8%、18.0%、7～12週：9.2%、9.2%、16.9%）及び重篤な副作用（0～6週：4.3%、2.5%、7.8%、7～12週：2.2%、1.9%、10.5%）であった。

以上のデータから MK-3475又はイピリムマブ投与中の有害事象を直接的に比較すると、有害事象の発現割合は MK-3475の両群の方がイピリムマブ群よりも低いことが示された。

表 2.7.4-26　有害事象の要約

006 試験（0～6 週）（APaT 集団）

	イピリムマブ		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	256		278		277	
有害事象あり	219	(85.5)	238	(85.6)	214	(77.3)
有害事象なし	37	(14.5)	40	(14.4)	63	(22.7)
Grade 3- 5の有害事象	63	(24.6)	41	(14.7)	38	(13.7)
副作用†	154	(60.2)	152	(54.7)	137	(49.5)
Grade 3- 5の副作用†	26	(10.2)	11	(4.0)	9	(3.2)
重篤な有害事象	46	(18.0)	32	(11.5)	30	(10.8)
重篤な副作用†	20	(7.8)	12	(4.3)	7	(2.5)
死亡	0	(0.0)	2	(0.7)	3	(1.1)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	21	(8.2)	4	(1.4)	14	(5.1)
副作用†による中止‡	15	(5.9)	1	(0.4)	7	(2.5)
重篤な有害事象による中止‡	14	(5.5)	4	(1.4)	13	(4.7)
重篤な副作用†による中止‡	12	(4.7)	1	(0.4)	6	(2.2)

†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「悪性新生物進行」及び「新生物進行」を除外した。
有害事象は最終投与後30日間追跡した。
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

C Confidential

表 2.7.4-27　有害事象の要約

006 試験（7～12 週）（APaT 集団）

	イピリムマブ		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	237		272		261	
有害事象あり	164	(69.2)	206	(75.7)	175	(67.0)
有害事象なし	73	(30.8)	66	(24.3)	86	(33.0)
Grade 3- 5の有害事象	46	(19.4)	33	(12.1)	29	(11.1)
副作用†	100	(42.2)	119	(43.8)	101	(38.7)
Grade 3- 5の副作用†	27	(11.4)	8	(2.9)	7	(2.7)
重篤な有害事象	40	(16.9)	25	(9.2)	24	(9.2)
重篤な副作用†	25	(10.5)	6	(2.2)	5	(1.9)
死亡	3	(1.3)	3	(1.1)	1	(0.4)
副作用†による死亡	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	13	(5.5)	3	(1.1)	5	(1.9)
副作用†による中止‡	9	(3.8)	1	(0.4)	4	(1.5)
重篤な有害事象による中止‡	11	(4.6)	2	(0.7)	4	(1.5)
重篤な副作用†による中止‡	7	(3.0)	0	(0.0)	3	(1.1)

†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「悪性新生物進行」及び「新生物進行」を除外した。
有害事象は最終投与後30日間追跡した。
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

2.7.4.2.1.1.3.2　有害事象

006試験での有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）を[表 2.7.4-28]に、すべての有害事象を[付録2.7.4-8]に示す。[2.7.4.1.2.3項]に記載されているとおり、MK-3475の両群の治験薬の平均投与期間はイピリムマブ群より3倍長かった。

有害事象の発現割合（10 mg/kg Q2W 群：98.9%、10 mg/kg Q3W 群：95.3%、イピリムマブ群：93.4%）は MK-3475両群では同程度であり、イピリムマブ群で若干低かった。これはイピリムマブ群の投与期間が全体的に短かったことに起因する可能性がある。

高頻度にみられた有害事象（発現割合20%以上）は、MK-3475の両群とも疲労（10 mg/kg Q2W 群 : 28.8%、10 mg/kg Q3W 群 : 27.4%、以下同順）、下痢（27.0%、24.9%）及び悪心（21.2%、21.7%）であり、イピリムマブ群では下痢（29.7%）、疲労（27.7%）、そう痒症（27.3%）及び悪心（21.9%）であった。疲労及び悪心の割合は、3群で同程度であった。下痢の割合は MK-3475両群よりもイピリムマブ群で高かった。

MK-3475の2群を併合した有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）を[表 2.7.4-29]に、すべての有害事象を[付録2.7.4-9]に示す。MK-3475併合群の有害事象の発現割合は97.1%であった。MK-3475併合群の有害事象は個々の投与群と同一であり、高頻度にみられた有害事象については発現割合も同程度であった（疲労：28.1%、下痢：25.9%、悪心：21.4%）。

MK-3475併合群で発現割合がイピリムマブ群より5%以上高かった有害事象は甲状腺機能低下症（MK-3475併合群：9.2%、イピリムマブ群：2.0%、以下同順）、口内乾燥（8.3%、0.4%）、関節痛（17.7%、9.8%）、背部痛（12.1%、6.6%）、咳嗽（16.6%、7.4%）及び尋常性白斑（10.8%、

Confidential

1.6%）であった。イピリムマブ群で発現割合が MK-3475併合群より5%以上高かった有害事象はそう痒症（17.1%、27.3%）であった。

有害事象（いずれかの投与群で4例以上の発現）の MK-3475両群とイピリムマブ群との比較及び MK-3475併合群とイピリムマブ群との比較を006試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]14.3.3項の表14-126及び表14-127に示す。

有害事象の総数を006試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]14.3.3項の表14-125に示す。また、併用した副腎皮質ホルモン剤を006試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]14.4.1項の表14-179に、副腎皮質ホルモン剤以外の併用薬を表14-180に、有害事象に対して併用した副腎皮質ホルモン剤の一覧を14.4.2項の表14-181に示す。

C Confidential

表 2.7.4-28　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）

006 試験（APaT 集団）

	イピリムマブ				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grade 3-5		All Grades		Grade 3-5		All Grades		Grade 3-5	
MedDRA ver. 17.1	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	256		256		278		278		277		277	
有害事象あり	239	(93.4)	94	(36.7)	275	(98.9)	105	(37.8)	264	(95.3)	92	(33.2)
有害事象なし	17	(6.6)	162	(63.3)	3	(1.1)	173	(62.2)	13	(4.7)	185	(66.8)
血液およびリンパ系障害	21	(8.2)	9	(3.5)	28	(10.1)	10	(3.6)	41	(14.8)	8	(2.9)
貧血	13	(5.1)	8	(3.1)	24	(8.6)	8	(2.9)	25	(9.0)	7	(2.5)
心臓障害	6	(2.3)	2	(0.8)	21	(7.6)	4	(1.4)	20	(7.2)	4	(1.4)
耳および迷路障害	5	(2.0)	0	(0.0)	15	(5.4)	0	(0.0)	8	(2.9)	0	(0.0)
内分泌障害	16	(6.3)	6	(2.3)	40	(14.4)	4	(1.4)	35	(12.6)	1	(0.4)
甲状腺機能亢進症	6	(2.3)	1	(0.4)	18	(6.5)	0	(0.0)	9	(3.2)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	5	(2.0)	0	(0.0)	28	(10.1)	1	(0.4)	23	(8.3)	0	(0.0)
眼障害	18	(7.0)	2	(0.8)	32	(11.5)	1	(0.4)	27	(9.7)	0	(0.0)
胃腸障害	157	(61.3)	37	(14.5)	173	(62.2)	23	(8.3)	151	(54.5)	18	(6.5)
腹痛	25	(9.8)	1	(0.4)	26	(9.4)	2	(0.7)	15	(5.4)	0	(0.0)
大腸炎	19	(7.4)	16	(6.3)	4	(1.4)	4	(1.4)	10	(3.6)	7	(2.5)
便秘	34	(13.3)	1	(0.4)	47	(16.9)	1	(0.4)	32	(11.6)	0	(0.0)
下痢	76	(29.7)	9	(3.5)	75	(27.0)	8	(2.9)	69	(24.9)	3	(1.1)
口内乾燥	1	(0.4)	0	(0.0)	27	(9.7)	0	(0.0)	19	(6.9)	0	(0.0)
悪心	56	(21.9)	4	(1.6)	59	(21.2)	3	(1.1)	60	(21.7)	1	(0.4)
嘔吐	35	(13.7)	2	(0.8)	32	(11.5)	2	(0.7)	21	(7.6)	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	130	(50.8)	18	(7.0)	174	(62.6)	16	(5.8)	153	(55.2)	6	(2.2)
無力症	32	(12.5)	4	(1.6)	45	(16.2)	2	(0.7)	46	(16.6)	1	(0.4)
疲労	71	(27.7)	8	(3.1)	80	(28.8)	3	(1.1)	76	(27.4)	2	(0.7)
末梢性浮腫	13	(5.1)	1	(0.4)	23	(8.3)	2	(0.7)	12	(4.3)	0	(0.0)
発熱	25	(9.8)	1	(0.4)	33	(11.9)	1	(0.4)	20	(7.2)	1	(0.4)
感染症および寄生虫症	60	(23.4)	9	(3.5)	120	(43.2)	9	(3.2)	108	(39.0)	11	(4.0)
鼻咽頭炎	10	(3.9)	0	(0.0)	21	(7.6)	0	(0.0)	17	(6.1)	0	(0.0)
上気道感染	11	(4.3)	0	(0.0)	20	(7.2)	0	(0.0)	13	(4.7)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	9	(3.5)	1	(0.4)	33	(11.9)	3	(1.1)	29	(10.5)	3	(1.1)
臨床検査	51	(19.9)	7	(2.7)	80	(28.8)	8	(2.9)	69	(24.9)	10	(3.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13	(5.1)	3	(1.2)	15	(5.4)	1	(0.4)	10	(3.6)	3	(1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	(5.1)	3	(1.2)	17	(6.1)	1	(0.4)	11	(4.0)	2	(0.7)
体重減少	13	(5.1)	1	(0.4)	15	(5.4)	0	(0.0)	20	(7.2)	1	(0.4)
代謝および栄養障害	62	(24.2)	9	(3.5)	88	(31.7)	20	(7.2)	80	(28.9)	14	(5.1)
食欲減退	37	(14.5)	2	(0.8)	42	(15.1)	2	(0.7)	46	(16.6)	1	(0.4)
低カリウム血症	6	(2.3)	1	(0.4)	14	(5.0)	4	(1.4)	12	(4.3)	2	(0.7)
筋骨格系および結合組織障害	72	(28.1)	9	(3.5)	150	(54.0)	10	(3.6)	121	(43.7)	10	(3.6)
関節痛	25	(9.8)	3	(1.2)	50	(18.0)	0	(0.0)	48	(17.3)	2	(0.7)
背部痛	17	(6.6)	2	(0.8)	37	(13.3)	1	(0.4)	30	(10.8)	4	(1.4)
筋骨格痛	9	(3.5)	0	(0.0)	19	(6.8)	2	(0.7)	11	(4.0)	0	(0.0)
筋肉痛	11	(4.3)	2	(0.8)	33	(11.9)	1	(0.4)	17	(6.1)	1	(0.4)
四肢痛	14	(5.5)	1	(0.4)	20	(7.2)	2	(0.7)	15	(5.4)	1	(0.4)

C Confidential

表 2.7.4-28　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	イピリムマブ				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grade 3-5		All Grades		Grade 3-5		All Grades		Grade 3-5	
MedDRA ver. 17.1	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）	19	(7.4)	8	(3.1)	34	(12.2)	11	(4.0)	24	(8.7)	7	(2.5)
神経系障害	73	(28.5)	10	(3.9)	107	(38.5)	10	(3.6)	84	(30.3)	9	(3.2)
浮動性めまい	12	(4.7)	1	(0.4)	23	(8.3)	0	(0.0)	18	(6.5)	1	(0.4)
味覚異常	7	(2.7)	0	(0.0)	15	(5.4)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)
頭痛	35	(13.7)	2	(0.8)	45	(16.2)	1	(0.4)	31	(11.2)	0	(0.0)
精神障害	29	(11.3)	2	(0.8)	47	(16.9)	2	(0.7)	53	(19.1)	2	(0.7)
不眠症	15	(5.9)	0	(0.0)	23	(8.3)	0	(0.0)	23	(8.3)	0	(0.0)
腎および尿路障害	13	(5.1)	5	(2.0)	23	(8.3)	3	(1.1)	18	(6.5)	2	(0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	48	(18.8)	8	(3.1)	101	(36.3)	4	(1.4)	96	(34.7)	12	(4.3)
咳嗽	19	(7.4)	1	(0.4)	50	(18.0)	0	(0.0)	42	(15.2)	0	(0.0)
呼吸困難	19	(7.4)	2	(0.8)	28	(10.1)	1	(0.4)	31	(11.2)	4	(1.4)
口腔咽頭痛	4	(1.6)	0	(0.0)	15	(5.4)	0	(0.0)	6	(2.2)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	132	(51.6)	3	(1.2)	164	(59.0)	3	(1.1)	151	(54.5)	2	(0.7)
皮膚乾燥	8	(3.1)	0	(0.0)	16	(5.8)	0	(0.0)	14	(5.1)	0	(0.0)
紅斑	10	(3.9)	0	(0.0)	16	(5.8)	0	(0.0)	9	(3.2)	0	(0.0)
そう痒症	70	(27.3)	1	(0.4)	49	(17.6)	0	(0.0)	46	(16.6)	1	(0.4)
発疹	41	(16.0)	2	(0.8)	52	(18.7)	0	(0.0)	48	(17.3)	0	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	8	(3.1)	1	(0.4)	14	(5.0)	0	(0.0)	7	(2.5)	1	(0.4)
尋常性白斑	4	(1.6)	0	(0.0)	26	(9.4)	0	(0.0)	34	(12.3)	0	(0.0)
血管障害	21	(8.2)	3	(1.2)	45	(16.2)	11	(4.0)	31	(11.2)	6	(2.2)

患者は各行1回のみ集計した。
四捨五入後に1つ以上の列で、標題で規定した発現割合を満たした器官別大分類又は有害事象のみを本表に示した。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「悪性新生物進行」を除外した。
（データベースカットオフ日：2014年9月03日）

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

C Confidential

表 2.7.4-29　有害事象
（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
006 試験（MK-3475 併合、APaT 集団）

	イピリムマブ				MK-3475併合			
	All Grades		Grade 3-5		All Grades		Grade 3-5	
MedDRA ver. 17.1	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	256		256		555		555	
有害事象あり	239	(93.4)	94	(36.7)	539	(97.1)	197	(35.5)
有害事象なし	17	(6.6)	162	(63.3)	16	(2.9)	358	(64.5)
血液およびリンパ系障害	21	(8.2)	9	(3.5)	69	(12.4)	18	(3.2)
貧血	13	(5.1)	8	(3.1)	49	(8.8)	15	(2.7)
心臓障害	6	(2.3)	2	(0.8)	41	(7.4)	8	(1.4)
内分泌障害	16	(6.3)	6	(2.3)	75	(13.5)	5	(0.9)
甲状腺機能低下症	5	(2.0)	0	(0.0)	51	(9.2)	1	(0.2)
眼障害	18	(7.0)	2	(0.8)	59	(10.6)	1	(0.2)
胃腸障害	157	(61.3)	37	(14.5)	324	(58.4)	41	(7.4)
腹痛	25	(9.8)	1	(0.4)	41	(7.4)	2	(0.4)
大腸炎	19	(7.4)	16	(6.3)	14	(2.5)	11	(2.0)
便秘	34	(13.3)	1	(0.4)	79	(14.2)	1	(0.2)
下痢	76	(29.7)	9	(3.5)	144	(25.9)	11	(2.0)
口内乾燥	1	(0.4)	0	(0.0)	46	(8.3)	0	(0.0)
悪心	56	(21.9)	4	(1.6)	119	(21.4)	4	(0.7)
嘔吐	35	(13.7)	2	(0.8)	53	(9.5)	3	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	130	(50.8)	18	(7.0)	327	(58.9)	22	(4.0)
無力症	32	(12.5)	4	(1.6)	91	(16.4)	3	(0.5)
疲労	71	(27.7)	8	(3.1)	156	(28.1)	5	(0.9)
末梢性浮腫	13	(5.1)	1	(0.4)	35	(6.3)	2	(0.4)
発熱	25	(9.8)	1	(0.4)	53	(9.5)	2	(0.4)
感染症および寄生虫症	60	(23.4)	9	(3.5)	228	(41.1)	20	(3.6)
鼻咽頭炎	10	(3.9)	0	(0.0)	38	(6.8)	0	(0.0)
上気道感染	11	(4.3)	0	(0.0)	33	(5.9)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	9	(3.5)	1	(0.4)	62	(11.2)	6	(1.1)
臨床検査	51	(19.9)	7	(2.7)	149	(26.8)	18	(3.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13	(5.1)	3	(1.2)	25	(4.5)	4	(0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	(5.1)	3	(1.2)	28	(5.0)	3	(0.5)
体重減少	13	(5.1)	1	(0.4)	35	(6.3)	1	(0.2)
代謝および栄養障害	62	(24.2)	9	(3.5)	168	(30.3)	34	(6.1)
食欲減退	37	(14.5)	2	(0.8)	88	(15.9)	3	(0.5)
筋骨格系および結合組織障害	72	(28.1)	9	(3.5)	271	(48.8)	20	(3.6)
関節痛	25	(9.8)	3	(1.2)	98	(17.7)	2	(0.4)
背部痛	17	(6.6)	2	(0.8)	67	(12.1)	5	(0.9)
筋骨格痛	9	(3.5)	0	(0.0)	30	(5.4)	2	(0.4)
筋肉痛	11	(4.3)	2	(0.8)	50	(9.0)	2	(0.4)
四肢痛	14	(5.5)	1	(0.4)	35	(6.3)	3	(0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	19	(7.4)	8	(3.1)	58	(10.5)	18	(3.2)
神経系障害	73	(28.5)	10	(3.9)	191	(34.4)	19	(3.4)
浮動性めまい	12	(4.7)	1	(0.4)	41	(7.4)	1	(0.2)
頭痛	35	(13.7)	2	(0.8)	76	(13.7)	1	(0.2)
精神障害	29	(11.3)	2	(0.8)	100	(18.0)	4	(0.7)
不眠症	15	(5.9)	0	(0.0)	46	(8.3)	0	(0.0)
腎および尿路障害	13	(5.1)	5	(2.0)	41	(7.4)	5	(0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	48	(18.8)	8	(3.1)	197	(35.5)	16	(2.9)
咳嗽	19	(7.4)	1	(0.4)	92	(16.6)	0	(0.0)
呼吸困難	19	(7.4)	2	(0.8)	59	(10.6)	5	(0.9)

C Confidential

表 2.7.4-29　有害事象
（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
006 試験（MK-3475 併合、APaT 集団）（続き）

	イピリムマブ				MK-3475併合			
	All Grades		Grade 3-5		All Grades		Grade 3-5	
MedDRA ver. 17.1	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	132	(51.6)	3	(1.2)	315	(56.8)	5	(0.9)
皮膚乾燥	8	(3.1)	0	(0.0)	30	(5.4)	0	(0.0)
そう痒症	70	(27.3)	1	(0.4)	95	(17.1)	1	(0.2)
発疹	41	(16.0)	2	(0.8)	100	(18.0)	0	(0.0)
尋常性白斑	4	(1.6)	0	(0.0)	60	(10.8)	0	(0.0)
血管障害	21	(8.2)	3	(1.2)	76	(13.7)	17	(3.1)

患者は各行1回のみ集計した。
四捨五入後に1つ以上の列で、標題で規定した発現割合を満たした器官別大分類又は有害事象のみを本表に示した。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「悪性新生物進行」を除外した。
（データベースカットオフ日：2014年9月03日）

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

投与期間で調整した有害事象

投与期間で調整した有害事象（いずれかの投与群で発現率10%以上）を[表 2.7.4-30]に示す。投与期間で調整することにより、個々の有害事象（基本語）と治験薬との関連性をより直接的に評価できる。つまり、この方法による有害事象の発現率の比較では、投与期間による交絡が少なく、実際の治療の影響がより反映される可能性がある。

投与開始後12ヵ月間のうち、最も多く有害事象がみられたのは3群とも最初の3ヵ月間（0～3ヵ月）であり、その後（3～6ヵ月及び6～12ヵ月）発現率は低下した。投与期間が12ヵ月以上の患者はいなかった。

最初の3ヵ月間、MK-3475両群と比較してイピリムマブ群では下痢の発現率が高かった（10 mg/kg Q2W 群：95.75件／100人年、10 mg/kg Q3W 群：89.89件／100人年、イピリムマブ群：195.8件／100人年）。同様に、イピリムマブ群で発現率が高かった主な有害事象（MK-3475群のいずれかと差が25件／100人年以上）は悪心、嘔吐、食欲減退、そう痒症及び発疹であった。

一方、最初の3ヵ月間、イピリムマブ群と比較して MK-3475両群では甲状腺機能低下症の発現率が高かった（10 mg/kg Q2W 群：20.08件／100人年、10 mg/kg Q3W 群：15.77件／100人年、イピリムマブ群：9.24件／100人年）。同様に MK-3475両群で発現率が高かった主な有害事象（差が5件／100人年以上）は咳嗽及び関節痛であった。なお、尋常性白斑は投与期間で調整をしていない場合には MK-3475群で発現割合が高かったが、本解析の最初の3ヵ月では差は認められなかった（10 mg/kg Q2W 群：4.63件／100人年、10 mg/kg Q3W 群：9.46件／100人年、イピリムマブ群：7.39件／100人年）。

投与期間で調整したすべての有害事象を006試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]14.3.3項の表14-128に示し、投与期間で調整した AEOSI の発現率を006試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]の12.12.2項で考察する。

C Confidential

表 2.7.4-30　投与期間で調整した有害事象（複数回発現した事象を含む）（いずれかの投与群で発現率 10%以上）

006 試験（APaT 集団）

	発現件数及び発現率（件／100人年）†											
	イピリムマブ				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
投与期間の区分	0～3ヵ月	3～6ヵ月	6～12ヵ月	12ヵ月以降	0～3ヵ月	3～6ヵ月	6～12ヵ月	12ヵ月以降	0～3ヵ月	3～6ヵ月	6～12ヵ月	12ヵ月以降
総投与人年†	54.13	2.32	0.41	0	64.75	47.63	27.32	0	63.41	43.55	24.42	0
（投与患者数）‡	(n=256)	(n=158)	(n=1)	(n=0)	(n=278)	(n=229)	(n=162)	(n=0)	(n=277)	(n=230)	(n=141)	(n=0)
事象の総数（発現率%）	696(1286)	7(301.7)	0(0)	0(0)	629(971.4)	310(650.9)	135(494.1)	0(0)	546(861.1)	197(452.4)	89(364.5)	0(0)
有害事象の分類												
内分泌障害	5(9.24)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	13(20.08)	12(25.19)	3(10.98)	0(0.00)	10(15.77)	11(25.26)	2(8.19)	0(0.00)
甲状腺機能低下症	5(9.24)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	13(20.08)	12(25.19)	3(10.98)	0(0.00)	10(15.77)	11(25.26)	2(8.19)	0(0.00)
胃腸障害	248(458.2)	1(43.10)	0(0.00)	0(0.00)	157(242.5)	92(193.2)	40(146.4)	0(0.00)	147(231.8)	48(110.2)	25(102.4)	0(0.00)
便秘	35(64.66)	1(43.10)	0(0.00)	0(0.00)	34(52.51)	12(25.19)	7(25.62)	0(0.00)	27(42.58)	5(11.48)	3(12.29)	0(0.00)
下痢	106(195.8)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	62(95.75)	45(94.48)	19(69.55)	0(0.00)	57(89.89)	24(55.11)	13(53.24)	0(0.00)
悪心	68(125.6)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	40(61.78)	19(39.89)	7(25.62)	0(0.00)	44(69.39)	16(36.74)	7(28.67)	0(0.00)
嘔吐	39(72.05)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	21(32.43)	16(33.59)	7(25.62)	0(0.00)	19(29.96)	3(6.89)	2(8.19)	0(0.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	138(254.9)	2(86.21)	0(0.00)	0(0.00)	162(250.2)	44(92.38)	25(91.51)	0(0.00)	125(197.1)	33(75.77)	16(65.52)	0(0.00)
無力症	36(66.51)	1(43.10)	0(0.00)	0(0.00)	56(86.49)	16(33.59)	10(36.60)	0(0.00)	35(55.20)	12(27.55)	8(32.76)	0(0.00)
疲労	74(136.7)	1(43.10)	0(0.00)	0(0.00)	74(114.3)	19(39.89)	10(36.60)	0(0.00)	74(116.7)	14(32.15)	4(16.38)	0(0.00)
発熱	28(51.73)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	32(49.42)	9(18.90)	5(18.30)	0(0.00)	16(25.23)	7(16.07)	4(16.38)	0(0.00)
代謝および栄養障害	40(73.90)	1(43.10)	0(0.00)	0(0.00)	31(47.88)	17(35.69)	2(7.32)	0(0.00)	32(50.47)	11(25.26)	5(20.48)	0(0.00)
食欲減退	40(73.90)	1(43.10)	0(0.00)	0(0.00)	31(47.88)	17(35.69)	2(7.32)	0(0.00)	32(50.47)	11(25.26)	5(20.48)	0(0.00)
筋骨格系および結合組織障害	56(103.5)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	92(142.1)	49(102.9)	23(84.19)	0(0.00)	75(118.3)	20(45.92)	5(20.48)	0(0.00)
関節痛	28(51.73)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	43(66.41)	26(54.59)	12(43.92)	0(0.00)	37(58.35)	11(25.26)	2(8.19)	0(0.00)
背部痛	17(31.41)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	22(33.98)	12(25.19)	7(25.62)	0(0.00)	22(34.69)	7(16.07)	2(8.19)	0(0.00)
筋肉痛	11(20.32)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	27(41.70)	11(23.09)	4(14.64)	0(0.00)	16(25.23)	2(4.59)	1(4.10)	0(0.00)
神経系障害	36(66.51)	1(43.10)	0(0.00)	0(0.00)	40(61.78)	19(39.89)	4(14.64)	0(0.00)	23(36.27)	13(29.85)	7(28.67)	0(0.00)
頭痛	36(66.51)	1(43.10)	0(0.00)	0(0.00)	40(61.78)	19(39.89)	4(14.64)	0(0.00)	23(36.27)	13(29.85)	7(28.67)	0(0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	40(73.90)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	54(83.40)	28(58.79)	10(36.60)	0(0.00)	53(83.58)	15(34.44)	10(40.95)	0(0.00)
咳嗽	19(35.10)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	34(52.51)	17(35.69)	9(32.94)	0(0.00)	30(47.31)	10(22.96)	7(28.67)	0(0.00)
呼吸困難	21(38.80)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	20(30.89)	11(23.09)	1(3.66)	0(0.00)	23(36.27)	5(11.48)	3(12.29)	0(0.00)

C Confidential

表 2.7.4-30　投与期間で調整した有害事象（複数回発現した事象を含む）（いずれかの投与群で発現率 10%以上）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	発現件数及び発現率（件／100人年）†											
	イピリムマブ				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
投与期間の区分	0～3ヵ月	3～6ヵ月	6～12ヵ月	12ヵ月以降	0～3ヵ月	3～6ヵ月	6～12ヵ月	12ヵ月以降	0～3ヵ月	3～6ヵ月	6～12ヵ月	12ヵ月以降
皮膚および皮下組織障害	133(245.7)	2(86.21)	0(0.00)	0(0.00)	80(123.6)	49(102.9)	28(102.5)	0(0.00)	81(127.7)	46(105.6)	19(77.81)	0(0.00)
そう痒症	83(153.3)	2(86.21)	0(0.00)	0(0.00)	40(61.78)	17(35.69)	5(18.30)	0(0.00)	38(59.93)	10(22.96)	2(8.19)	0(0.00)
発疹	46(84.98)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	37(57.14)	20(41.99)	12(43.92)	0(0.00)	37(58.35)	16(36.74)	7(28.67)	0(0.00)
尋常性白斑	4(7.39)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	3(4.63)	12(25.19)	11(40.26)	0(0.00)	6(9.46)	20(45.92)	10(40.95)	0(0.00)

†投与100人年あたりの事象発現率=事象数×100／投与人年
†投与期間は、最終投与日+30日又は2014年9月3日のいずれか早い時点–初回投与日+1の期間と定義する。
‡所定の期間の開始時に薬剤を投与された患者数
すべての有害事象を含める（治験薬の初回投与日から、投与継続中の患者の場合は2014年9月3日まで、投与を中止した患者の場合は最終投与後30日まで、クロスオーバーした患者の場合はクロスオーバーした治験薬の初回投与前日までに発現した有害事象）。
MedDRA ver. 17.1
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

C Confidential

2.7.4.2.1.1.3.3　　Grade 3以上の有害事象

006試験で発現したすべての Grade 3以上の有害事象を[付録2.7.4-8]に示す。Grade 3以上の有害事象の発現割合は3群間で同程度であった（10 mg/kg Q2W 群：37.8%、10 mg/kg Q3W 群：33.2%、イピリムマブ群：36.7%）。

Grade 3以上の主な有害事象は、10 mg/kg Q2W 群では貧血（2.9%）、下痢（2.9%）及び高血圧（2.2%）、10 mg/kg Q3W 群では貧血（2.5%）、大腸炎（2.5%）及び肺塞栓症（1.8%）であった。イピリムマブ群では大腸炎（6.3%）、下痢（3.5%）、貧血（3.1%）及び疲労（3.1%）であった。

MK-3475併合群でのすべての Grade 3以上の有害事象を[付録2.7.4-9]に示す。MK-3475併合群での Grade 3以上の主な有害事象は、貧血（2.7%）、大腸炎（2.0%）及び下痢（2.0%）であった。

最終投与後90日までに発現したすべての Grade 3以上の有害事象を006試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]14.3.4項の表14-131及び表14-132（MK-3475併合）に示す。Grade 3以上の有害事象の総数を006試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]14.3.4項の表14-133に示す。0～6週、7～12週及び13～18週に発現した Grade 3以上の有害事象を006試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]14.3.4項の表14-134、表14-135及び表14-136にそれぞれ示す。

Grade 3以上の有害事象が最初に発現するまでの期間及びその解析

Grade 3以上の有害事象に関して、投与期間及び投与量の異なる MK-3475群とイピリムマブ群の影響を更に評価するため、Grade 3以上の有害事象が最初に発現するまでの期間の要約を[表 2.7.4-31]に、Grade 3以上の有害事象が最初に発現するまでの期間に関する Kaplan-Meier 法による解析を[図 2.7.4-3]に示す。Kaplan-Meier 法による解析から、最初の120日間では MK-3475群の曲線が緩やかな増加であるのに対し、イピリムマブ群では急激に増加しており、最初の事象がイピリムマブ群で MK-3475群より早期に発現したことが示された。MK-3475群とイピリムマブ群の曲線の違いを示すハザード比は、10 mg/kg Q2W 群対イピリムマブ群で0.59（95%CI：0.43, 0.80）、10 mg/kg Q3W 群対イピリムマブ群で0.52（95%CI：0.38, 0.72）であった（[表 2.7.4-32]）。これらのハザード比の名目上の違いは統計的に有意であり、さらに平均値、中央値及び範囲の記述統計量によりイピリムマブ群では Grade 3以上の有害事象が、より早期に発現することが確認された。（イピリムマブ群の曲線の最後の打ち切りの印は、AN 360969の最終投与日2013年12月9日を誤って2014年12月9日と入力されたことによる。これはデータベース固定後に判明し解決した。）

C Confidential

表 2.7.4-31　最初に発現した Grade 3 以上の有害事象の要約

006 試験（APaT 集団）

	イピリムマブ		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	256		278		277	
Grade 3、4又は5 の有害事象あり	94	(36.7)	105	(37.8)	92	(33.2)
Grade 3、4又は5の有害事象が最初に発現するまでの期間（日）						
平均値	42.4		86.6		88.0	
中央値	39.5		59.0		64.0	
標準偏差	24.3		72.9		75.6	
範囲	4 to 94		4 to 357		4 to 283	

(%)=Grade 3、4又は5の有害事象発現患者数／解析対象例数
発現するまでの期間に関する集計は Grade 3、4又は5の有害事象発現例数に基づく。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「悪性新生物進行」及び「新生物進行」は除外した。
治験薬の最終投与後30日間有害事象を追跡した。
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

表 2.7.4-32　Grade 3 以上の有害事象が最初に発現するまでの期間の解析

006 試験（APaT 集団）

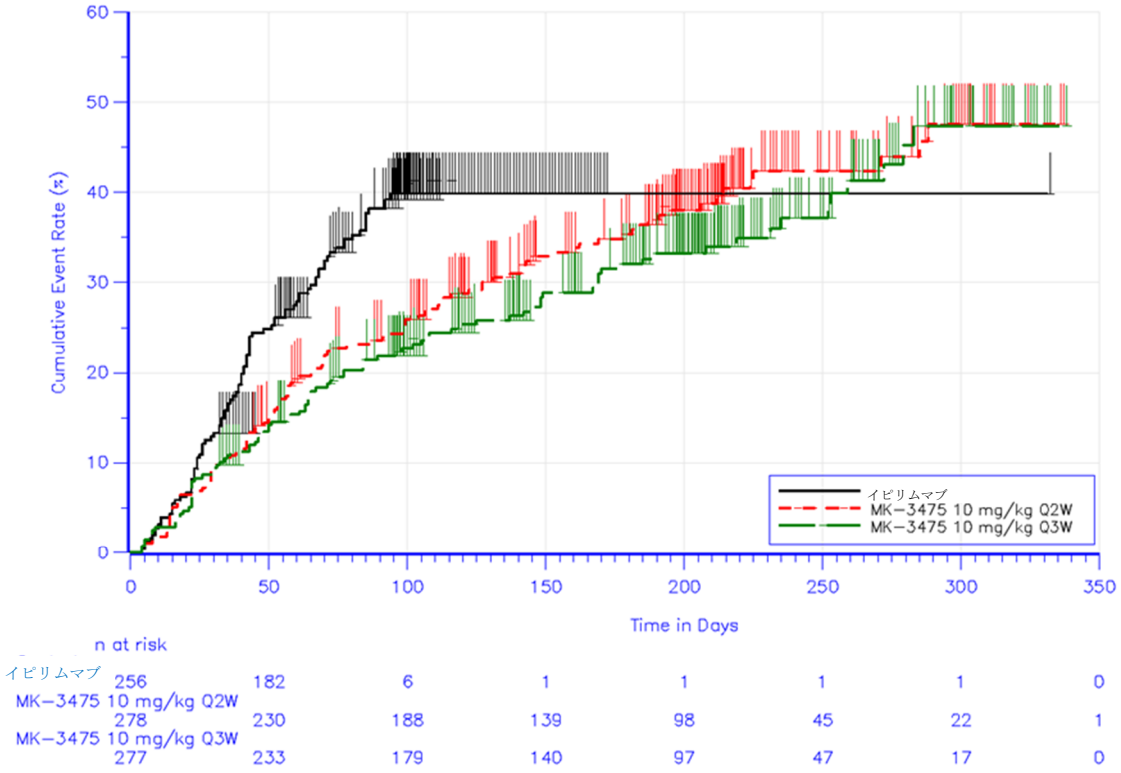
投与群	患者数	発現件数 (%)	人-週	発現率/100 人-週 (%)	時間の中央値†（週） (95%CI)	MK-3475対イピリムマブ ハザード比‡ (95%CI) ‡	P 値§
イピリムマブ	256	94 (36.7)	2552.9	3.7	Not Reached (., .)	---	---
MK-3475 10 mg/kg Q2W	278	105 (37.8)	6084.9	1.7	51.0 (38.7, 51.0)	0.59 (0.43, 0.80)	0.00037
MK-3475 10 mg/kg Q3W	277	92 (33.2)	6087.3	1.5	Not Reached (38.9, .)	0.52 (0.38, 0.72)	0.00003

一対比較	ハザード比‡ (95%CI)‡	P 値‖
MK-3475 10 mg/kg Q2W 対 MK-3475 10 mg/kg Q3W	1.15 (0.87, 1.53)	0.32619

Grade 3-5の有害事象が最初に発現するまでの期間は、治験薬の初回投与日から最初の Grade 3-5の有害事象が発現するまでの時間と定義した。Grade 3-5の有害事象を発現しない患者については、治験薬の最終投与後90日目に打ち切りとした。
治験薬の最終投与後90日間 Grade 3-5の有害事象を追跡した。
† 打ち切りデータに対して product-limit 法 (Kaplan-Meier 法)を利用
‡ 層別 Cox 比例ハザードモデルを利用。特定の層で比較に関係するいずれかの投与群に患者がいない場合、その層は除外する。
§ ログランク検定に基づく片側 P 値
‖ ログランク検定に基づく両側 P 値
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「悪性新生物進行」及び「新生物進行」は除外した。
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

C Confidential



Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

図 2.7.4-3　累積発現率の解析に基づく、Grade 3 以上の有害事象が最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier 法による推定値
006 試験（APaT 集団）

2.7.4.2.1.1.3.4　副作用

006試験で発現した副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上）を[表 2.7.4-33]に、すべての副作用を[付録2.7.4-10]、MK-3475を併合した同様の解析を[表 2.7.4-34]に、MK-3475を併合したすべての副作用を[付録2.7.4-11]示す。

副作用の発現割合は、10 mg/kg Q2W 群が79.5%、10 mg/kg Q3W 群が72.9%、イピリムマブ群が73.0%であった。高頻度にみられた副作用は、10 mg/kg Q2W 群では疲労（20.9%）、下痢（16.9%）及び発疹（14.7%）、10 mg/kg Q3W 群では疲労（19.1%）、下痢（14.4%）及びそう痒症（14.1%）、イピリムマブ群ではそう痒症（25.4%）、下痢（22.7%）及び疲労（15.2%）であった。

MK-3475併合群での副作用の発現割合は76.2%であり、高頻度にみられた副作用は疲労（20.0%）、下痢（15.7%）及びそう痒症（14.2%）であった。

MK-3475併合群の発現割合がイピリムマブ群より5%以上高かった副作用は、甲状腺機能低下症（MK-3475併合群：8.3%、イピリムマブ群：0.8%、以下同順）、無力症（11.4%、6.3%）、関節

C Confidential

痛（10.5%、5.1%）及び尋常性白斑（10.1%、1.6%）であった。イピリムマブ群の発現割合が MK-3475 併合群より5%以上高かった副作用は、大腸炎（2.2%、7.4%）、下痢（15.7%、22.7%）及びそう痒症（14.2%、25.4%）であった。

表 2.7.4-33　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）

006 試験（APaT 集団）

	イピリムマブ				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grade 3-5		All Grades		Grade 3-5		All Grades		Grade 3-5	
MedDRA ver. 17.1	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	256		256		278		278		277		277	
副作用あり	187	(73.0)	51	(19.9)	221	(79.5)	37	(13.3)	202	(72.9)	28	(10.1)
副作用なし	69	(27.0)	205	(80.1)	57	(20.5)	241	(86.7)	75	(27.1)	249	(89.9)
内分泌障害	14	(5.5)	6	(2.3)	35	(12.6)	4	(1.4)	29	(10.5)	1	(0.4)
甲状腺機能亢進症	6	(2.3)	1	(0.4)	17	(6.1)	0	(0.0)	7	(2.5)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	2	(0.8)	0	(0.0)	25	(9.0)	1	(0.4)	21	(7.6)	0	(0.0)
眼障害	7	(2.7)	1	(0.4)	13	(4.7)	0	(0.0)	16	(5.8)	0	(0.0)
胃腸障害	102	(39.8)	27	(10.5)	91	(32.7)	12	(4.3)	78	(28.2)	10	(3.6)
腹痛	15	(5.9)	0	(0.0)	10	(3.6)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)
大腸炎	19	(7.4)	16	(6.3)	4	(1.4)	4	(1.4)	8	(2.9)	5	(1.8)
下痢	58	(22.7)	8	(3.1)	47	(16.9)	7	(2.5)	40	(14.4)	3	(1.1)
口内乾燥	1	(0.4)	0	(0.0)	20	(7.2)	0	(0.0)	11	(4.0)	0	(0.0)
悪心	22	(8.6)	1	(0.4)	28	(10.1)	0	(0.0)	31	(11.2)	1	(0.4)
嘔吐	14	(5.5)	0	(0.0)	10	(3.6)	1	(0.4)	5	(1.8)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	66	(25.8)	7	(2.7)	105	(37.8)	2	(0.7)	91	(32.9)	2	(0.7)
無力症	16	(6.3)	2	(0.8)	32	(11.5)	1	(0.4)	31	(11.2)	0	(0.0)
疲労	39	(15.2)	3	(1.2)	58	(20.9)	0	(0.0)	53	(19.1)	1	(0.4)
感染症および寄生虫症	5	(2.0)	1	(0.4)	17	(6.1)	2	(0.7)	6	(2.2)	1	(0.4)
臨床検査	20	(7.8)	5	(2.0)	39	(14.0)	3	(1.1)	26	(9.4)	2	(0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(2.3)	2	(0.8)	14	(5.0)	0	(0.0)	6	(2.2)	1	(0.4)
代謝および栄養障害	23	(9.0)	1	(0.4)	28	(10.1)	3	(1.1)	31	(11.2)	5	(1.8)
食欲減退	20	(7.8)	0	(0.0)	17	(6.1)	0	(0.0)	18	(6.5)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	20	(7.8)	2	(0.8)	60	(21.6)	3	(1.1)	47	(17.0)	2	(0.7)
関節痛	13	(5.1)	2	(0.8)	26	(9.4)	0	(0.0)	32	(11.6)	1	(0.4)
筋肉痛	5	(2.0)	1	(0.4)	19	(6.8)	1	(0.4)	6	(2.2)	0	(0.0)
神経系障害	23	(9.0)	3	(1.2)	36	(12.9)	3	(1.1)	25	(9.0)	2	(0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(2.7)	2	(0.8)	24	(8.6)	0	(0.0)	23	(8.3)	1	(0.4)
皮膚および皮下組織障害	106	(41.4)	3	(1.2)	123	(44.2)	3	(1.1)	111	(40.1)	1	(0.4)
そう痒症	65	(25.4)	1	(0.4)	40	(14.4)	0	(0.0)	39	(14.1)	0	(0.0)
発疹	37	(14.5)	2	(0.8)	41	(14.7)	0	(0.0)	37	(13.4)	0	(0.0)
尋常性白斑	4	(1.6)	0	(0.0)	25	(9.0)	0	(0.0)	31	(11.2)	0	(0.0)

患者は各行1回のみ集計した。
四捨五入後に1つ以上の列で、標題で規定した発現割合を満たした器官別大分類又は有害事象のみを本表に示した。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「悪性新生物進行」を除外した。
（データベースカットオフ日：2014年9月03日）

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

C Confidential

表 2.7.4-34　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
006 試験（MK-3475 併合、APaT 集団）

	イピリムマブ				MK-3475併合			
	All Grades		Grade 3-5		All Grades		Grade 3-5	
MedDRA ver. 17.1	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	256		256		555		555	
副作用あり	187	(73.0)	51	(19.9)	423	(76.2)	65	(11.7)
副作用なし	69	(27.0)	205	(80.1)	132	(23.8)	490	(88.3)
内分泌障害	14	(5.5)	6	(2.3)	64	(11.5)	5	(0.9)
甲状腺機能低下症	2	(0.8)	0	(0.0)	46	(8.3)	1	(0.2)
眼障害	7	(2.7)	1	(0.4)	29	(5.2)	0	(0.0)
胃腸障害	102	(39.8)	27	(10.5)	169	(30.5)	22	(4.0)
腹痛	15	(5.9)	0	(0.0)	15	(2.7)	0	(0.0)
大腸炎	19	(7.4)	16	(6.3)	12	(2.2)	9	(1.6)
下痢	58	(22.7)	8	(3.1)	87	(15.7)	10	(1.8)
口内乾燥	1	(0.4)	0	(0.0)	31	(5.6)	0	(0.0)
悪心	22	(8.6)	1	(0.4)	59	(10.6)	1	(0.2)
嘔吐	14	(5.5)	0	(0.0)	15	(2.7)	1	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	66	(25.8)	7	(2.7)	196	(35.3)	4	(0.7)
無力症	16	(6.3)	2	(0.8)	63	(11.4)	1	(0.2)
疲労	39	(15.2)	3	(1.2)	111	(20.0)	1	(0.2)
臨床検査	20	(7.8)	5	(2.0)	65	(11.7)	5	(0.9)
代謝および栄養障害	23	(9.0)	1	(0.4)	59	(10.6)	8	(1.4)
食欲減退	20	(7.8)	0	(0.0)	35	(6.3)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	20	(7.8)	2	(0.8)	107	(19.3)	5	(0.9)
関節痛	13	(5.1)	2	(0.8)	58	(10.5)	1	(0.2)
神経系障害	23	(9.0)	3	(1.2)	61	(11.0)	5	(0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(2.7)	2	(0.8)	47	(8.5)	1	(0.2)
皮膚および皮下組織障害	106	(41.4)	3	(1.2)	234	(42.2)	4	(0.7)
そう痒症	65	(25.4)	1	(0.4)	79	(14.2)	0	(0.0)
発疹	37	(14.5)	2	(0.8)	78	(14.1)	0	(0.0)
尋常性白斑	4	(1.6)	0	(0.0)	56	(10.1)	0	(0.0)

患者は各行1回のみ集計した。
四捨五入後に1つ以上の列で、標題で規定した発現割合を満たした器官別大分類又は有害事象のみを本表に示した。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「悪性新生物進行」を除外した。
（データベースカットオフ日：2014年9月03日）

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

2.7.4.2.1.1.3.5　Grade 3以上の副作用

006試験で発現したすべての Grade 3以上の副作用を[付録2.7.4-10]に、MK-3475を併合した解析を[付録2.7.4-11]に示す。

MK-3475併合群での Grade 3以上の副作用の発現割合は11.7%であり、Grade 3以上の主な副作用は、下痢（1.8%）及び大腸炎（1.6%）であった。イピリムマブ群での Grade 3以上の副作用の発現割合は19.9%であり、Grade 3以上の主な副作用は、大腸炎（6.3%）、下痢（3.1%）及び疲労（1.2%）であった。全般的な Grade 3以上の副作用の発現割合及び両群での Grade 3以上の主な副作用の発現割合は、MK-3475併合群と比較してイピリムマブ群で高かった。

C Confidential

2.7.4.2.1.1.4　　海外試験併合（001試験+002試験+006試験）

2.7.4.2.1.1.4.1　　有害事象の要約

001試験+002試験+006試験での有害事象の要約を[表 2.7.4-35]に示す。本解析には、001試験（パート B1、B2、B3及び D）、002試験及び006試験で MK-3475を投与された悪性黒色腫患者が含まれた。

001試験+002試験+006試験の MK-3475の安全性プロファイルは、2 mg/kg Q3W 群、10 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q2W 群でおおむね類似していた。重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現割合、並びに Grade 3以上の有害事象及び Grade 3以上の副作用の発現割合は、3群で同程度であった。死亡は38例（2.4%）で、2例を除き治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された。投与中止に至った有害事象の発現割合は2 mg/kg Q3W 群が8.2%、10 mg/kg Q3W 群が11.8%、10 mg/kg Q2W 群が10.3%であり、投与中止に至った副作用の発現割合は2.9%、5.3%、5.0%であった。

表 2.7.4-35　有害事象の要約

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	333	(97.9)	747	(97.1)	453	(98.9)	1,533	(97.8)
有害事象なし	7	(2.1)	22	(2.9)	5	(1.1)	34	(2.2)
副作用†	255	(75.0)	595	(77.4)	371	(81.0)	1,221	(77.9)
Grade 3- 5の有害事象	148	(43.5)	298	(38.8)	186	(40.6)	632	(40.3)
Grade 3- 5の副作用†	50	(14.7)	81	(10.5)	71	(15.5)	202	(12.9)
非重篤な有害事象	324	(95.3)	735	(95.6)	449	(98.0)	1,508	(96.2)
重篤な有害事象	129	(37.9)	234	(30.4)	134	(29.3)	497	(31.7)
重篤な副作用†	29	(8.5)	56	(7.3)	53	(11.6)	138	(8.8)
死亡	11	(3.2)	16	(2.1)	11	(2.4)	38	(2.4)
副作用†による死亡	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
有害事象による中止‡	28	(8.2)	91	(11.8)	47	(10.3)	166	(10.6)
副作用†による中止‡	10	(2.9)	41	(5.3)	23	(5.0)	74	(4.7)
重篤な有害事象による中止‡	23	(6.8)	62	(8.1)	37	(8.1)	122	(7.8)
重篤な副作用†による中止‡	10	(2.9)	24	(3.1)	16	(3.5)	50	(3.2)

†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」「悪性新生物進行」及び「疾患進行」は除外した。
001試験のパート B1、B2、B3及び D の全患者、002試験で最初から MK-3475を投与した患者、並びに006試験の全患者を含めた。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

2.7.4.2.1.1.4.2　　有害事象

001試験+002試験+006試験で発現した有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）を[表2.7.4-36]に、すべての有害事象を[付録2.7.4-12]に示す。

MK-3475の安全性プロファイルは、全般的に3群で類似していた。投与群間で発現割合の差が5%を超えた有害事象は貧血、下痢、無力症、筋肉痛及び頭痛あった。全体で高頻度にみられた有害事象（発現割合20%以上）は、疲労（39.9%）、下痢（26.2%）、悪心（25.8%）、そう痒症（24.3%）、咳嗽（21.3%）及び関節痛（20.0%）であった。

表 2.7.4-36　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	All Grades	Grade 3-5	All Grades	Grade 3-5	All Grades	Grade 3-5	All Grades	Grade 3-5
MedDRA ver. 17.1	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
解析対象例数	340	340	769	769	458	458	1567	1567
有害事象あり	333 (97.9)	148 (43.5)	747 (97.1)	298 (38.8)	453 (98.9)	186 (40.6)	1533 (97.8)	632 (40.3)
有害事象なし	7 (2.1)	192 (56.5)	22 (2.9)	471 (61.2)	5 (1.1)	272 (59.4)	34 (2.2)	935 (59.7)
血液およびリンパ系障害	68 (20.0)	26 (7.6)	131 (17.0)	24 (3.1)	73 (15.9)	26 (5.7)	272 (17.4)	76 (4.9)
貧血	58 (17.1)	24 (7.1)	88 (11.4)	20 (2.6)	52 (11.4)	18 (3.9)	198 (12.6)	62 (4.0)
内分泌障害	39 (11.5)	4 (1.2)	83 (10.8)	7 (0.9)	62 (13.5)	6 (1.3)	184 (11.7)	17 (1.1)
甲状腺機能低下症	25 (7.4)	0 (0.0)	55 (7.2)	0 (0.0)	46 (10.0)	2 (0.4)	126 (8.0)	2 (0.1)
眼障害	52 (15.3)	2 (0.6)	97 (12.6)	4 (0.5)	67 (14.6)	1 (0.2)	216 (13.8)	7 (0.4)
胃腸障害	218 (64.1)	30 (8.8)	475 (61.8)	58 (7.5)	302 (65.9)	42 (9.2)	995 (63.5)	130 (8.3)
腹痛	44 (12.9)	4 (1.2)	74 (9.6)	8 (1.0)	53 (11.6)	3 (0.7)	171 (10.9)	15 (1.0)
便秘	73 (21.5)	2 (0.6)	134 (17.4)	2 (0.3)	79 (17.2)	1 (0.2)	286 (18.3)	5 (0.3)
下痢	83 (24.4)	4 (1.2)	189 (24.6)	8 (1.0)	139 (30.3)	12 (2.6)	411 (26.2)	24 (1.5)
悪心	86 (25.3)	5 (1.5)	195 (25.4)	8 (1.0)	123 (26.9)	6 (1.3)	404 (25.8)	19 (1.2)
嘔吐	43 (12.6)	7 (2.1)	98 (12.7)	8 (1.0)	67 (14.6)	4 (0.9)	208 (13.3)	19 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	226 (66.5)	32 (9.4)	509 (66.2)	34 (4.4)	325 (71.0)	32 (7.0)	1060 (67.6)	98 (6.3)
無力症	33 (9.7)	6 (1.8)	110 (14.3)	6 (0.8)	71 (15.5)	4 (0.9)	214 (13.7)	16 (1.0)
疲労	139 (40.9)	13 (3.8)	304 (39.5)	8 (1.0)	183 (40.0)	10 (2.2)	626 (39.9)	31 (2.0)
末梢性浮腫	39 (11.5)	1 (0.3)	67 (8.7)	3 (0.4)	49 (10.7)	3 (0.7)	155 (9.9)	7 (0.4)
発熱	39 (11.5)	1 (0.3)	92 (12.0)	2 (0.3)	68 (14.8)	1 (0.2)	199 (12.7)	4 (0.3)
感染症および寄生虫症	145 (42.6)	25 (7.4)	291 (37.8)	41 (5.3)	203 (44.3)	24 (5.2)	639 (40.8)	90 (5.7)
傷害、中毒および処置合併症	57 (16.8)	4 (1.2)	93 (12.1)	11 (1.4)	57 (12.4)	3 (0.7)	207 (13.2)	18 (1.1)
臨床検査	111 (32.6)	18 (5.3)	222 (28.9)	33 (4.3)	138 (30.1)	12 (2.6)	471 (30.1)	63 (4.0)
代謝および栄養障害	123 (36.2)	32 (9.4)	268 (34.9)	45 (5.9)	172 (37.6)	41 (9.0)	563 (35.9)	118 (7.5)
食欲減退	63 (18.5)	0 (0.0)	149 (19.4)	7 (0.9)	86 (18.8)	3 (0.7)	298 (19.0)	10 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	181 (53.2)	12 (3.5)	387 (50.3)	28 (3.6)	262 (57.2)	18 (3.9)	830 (53.0)	58 (3.7)
関節痛	67 (19.7)	1 (0.3)	148 (19.2)	4 (0.5)	98 (21.4)	1 (0.2)	313 (20.0)	6 (0.4)
背部痛	44 (12.9)	2 (0.6)	83 (10.8)	8 (1.0)	61 (13.3)	3 (0.7)	188 (12.0)	13 (0.8)
筋肉痛	35 (10.3)	3 (0.9)	66 (8.6)	1 (0.1)	66 (14.4)	2 (0.4)	167 (10.7)	6 (0.4)
四肢痛	39 (11.5)	2 (0.6)	61 (7.9)	3 (0.4)	46 (10.0)	2 (0.4)	146 (9.3)	7 (0.4)

C Confidential

表 2.7.4-36　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				合計			
	All Grades		Grade 3-5		All Grades		Grade 3-5		All Grades		Grade 3-5		All Grades		Grade 3-5	
MedDRA ver. 17.1	n	(%)	n	(%)	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）	28	(8.2)	10	(2.9)	77	(10.0)	19	(2.5)	55	(12.0)	14	(3.1)	160	(10.2)	43	(2.7)
神経系障害	136	(40.0)	17	(5.0)	280	(36.4)	32	(4.2)	190	(41.5)	17	(3.7)	606	(38.7)	66	(4.2)
頭痛	42	(12.4)	2	(0.6)	122	(15.9)	3	(0.4)	90	(19.7)	2	(0.4)	254	(16.2)	7	(0.4)
精神障害	63	(18.5)	7	(2.1)	139	(18.1)	2	(0.3)	90	(19.7)	3	(0.7)	292	(18.6)	12	(0.8)
腎および尿路障害	31	(9.1)	1	(0.3)	70	(9.1)	6	(0.8)	54	(11.8)	9	(2.0)	155	(9.9)	16	(1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	146	(42.9)	18	(5.3)	320	(41.6)	43	(5.6)	207	(45.2)	15	(3.3)	673	(42.9)	76	(4.9)
咳嗽	79	(23.2)	1	(0.3)	156	(20.3)	0	(0.0)	99	(21.6)	1	(0.2)	334	(21.3)	2	(0.1)
呼吸困難	48	(14.1)	6	(1.8)	120	(15.6)	20	(2.6)	67	(14.6)	3	(0.7)	235	(15.0)	29	(1.9)
皮膚および皮下組織障害	184	(54.1)	4	(1.2)	444	(57.7)	10	(1.3)	270	(59.0)	7	(1.5)	898	(57.3)	21	(1.3)
そう痒症	87	(25.6)	0	(0.0)	188	(24.4)	2	(0.3)	105	(22.9)	2	(0.4)	380	(24.3)	4	(0.3)
発疹	66	(19.4)	0	(0.0)	151	(19.6)	2	(0.3)	91	(19.9)	1	(0.2)	308	(19.7)	3	(0.2)
尋常性白斑	29	(8.5)	0	(0.0)	75	(9.8)	0	(0.0)	50	(10.9)	0	(0.0)	154	(9.8)	0	(0.0)
血管障害	37	(10.9)	8	(2.4)	111	(14.4)	12	(1.6)	76	(16.6)	17	(3.7)	224	(14.3)	37	(2.4)

患者は各行1回のみ集計した。
四捨五入後に1つ以上の列で、標題で規定した発現割合を満たした器官別大分類又は有害事象のみを本表に示した。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

2.7.4.2.1.1.4.3　Grade 3以上の有害事象

001試験+002試験+006試験で発現したすべての Grade 3以上の有害事象を[付録2.7.4-12]に示す。

Grade 3以上の有害事象の発現割合は、3群で同程度であった（2 mg/kg Q3W 群 : 43.5%、10 mg/kg Q3W 群：38.8%及び10 mg/kg Q2W 群：40.6%）。Grade 3以上の有害事象の発現割合は、有害事象全体の発現割合に比べて低く、2 mg/kg Q3W 群の貧血の発現割合が7.1%であったのを除き、いずれも6.0%未満であった。発現割合が2%以上の Grade 3以上の有害事象は、全体で貧血（4.0%）、低ナトリウム血症（2.3%）及び疲労（2.0%）であった。有害事象プロファイルは3群で類似していた。

2.7.4.2.1.1.4.4　副作用

001試験+002試験+006試験で発現したすべての副作用を[付録2.7.4-13]に示す。

副作用の発現割合は、全体で77.9%であり、高頻度にみられた副作用（発現割合10%以上）は、疲労（28.6%）、そう痒症（20.4%）、発疹（15.9%）、下痢（15.1%）、関節痛（12.1%）及び悪心（11.5%）であった。副作用の発現割合は用量間で同程度であり、10 mg/kg Q2W 群に対して2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群ともに差が5%を超えたのは下痢（2 mg/kg Q3W 群 : 11.8%、、10 mg/kg Q3W 群：13.9%、10 mg/kg Q2W 群：19.4%）のみであった。

C Confidential

2.7.4.2.1.1.4.5　　Grade 3以上の副作用

001試験+002試験+006試験で発現したすべての Grade 3以上の副作用を[付録2.7.4-13]に示す。

Grade 3以上の副作用の発現割合は、全体で12.9%であり、発現割合が0.5%以上の Grade 3以上の副作用は、下痢（1.1%、18例）、大腸炎（1.0%、16例）及び疲労（1.0%、16例）であった。その他の Grade 3以上の副作用の発現割合は0.5%未満であった。Grade 3以上の副作用プロファイルは3群間で類似していた。

2.7.4.2.1.1.5　　国内011試験パートA

日本人の進行性固形がん患者を対象とした011試験パート A の2 mg/kg Q2W（投与レベル1）3例及び10 mg/kg Q2W（投与レベル2）7例のうち、投与レベル2の DLT 評価対象外の1例（DLT 評価期間中に原疾患の悪化により投与を中止）を除く9例において、いずれの患者でも DLT は認められなかった。

治験薬の最終投与後30日までに報告された有害事象の要約を[表 2.7.4-37]に示す。有害事象は10例すべてにみられ、そのうち8例に副作用がみられた。Grade 3以上の有害事象は4例に、Grade 3以上の副作用は1例にみられた。死亡例はなかった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は1例にみられた。

すべての有害事象及びすべての副作用を[表 2.7.6.2.4-5]及び[表 2.7.6.2.4-6]に示す。

表 2.7.4-37　有害事象の要約

011 試験パートA（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	3	(100.0)	7	(100.0)	10	(100.0)
有害事象あり	3	(100.0)	7	(100.0)	10	(100.0)
有害事象なし	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†	2	(66.7)	6	(85.7)	8	(80.0)
重篤な有害事象	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
重篤な副作用†	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
副作用†による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象による中止‡	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
重篤な副作用†による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

†治験担当医師によって治験薬との因果関係ありと判定された事象
‡治験薬の投与中止
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「悪性新生物進行」を除外した。

Data Source: [資料5.3.5.2.2: P011V01]

C Confidential

2.7.4.2.1.1.6　国内041試験

2.7.4.2.1.1.6.1　有害事象の要約

日本人の進行性悪性黒色腫患者を対象とした041試験で、治験薬の最終投与後30日までに報告された有害事象の要約を[表 2.7.4-38]に示す。有害事象の発現割合は97.6%（41/42例）であり、副作用の発現割合は81.0%（34/42例）であった。Grade 3以上の有害事象の発現割合は40.5%（17/42例）であり、Grade 3以上の副作用の発現割合は19.0%（8/42例）であった。死亡例は3例（7.1%）で、その内訳は急性呼吸不全、原因不明の死亡（転落による死亡）及び脳出血であり、原因不明の死亡及び脳出血は治験薬との因果関係ありと治験担当医師に判定された。重篤な有害事象の発現割合は35.7%（15/42例）であり、重篤な副作用の発現割合は23.8%（10/42例）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は14.3%（6/42例）であり、投与中止に至った副作用の発現割合は11.9%（5/42例）であった。

表 2.7.4-38　有害事象の要約
041 試験（APaT 集団）

	Subjects With Advanced Melanoma	
	n	(%)
解析対象例数	42	
有害事象あり	41	(97.6)
有害事象なし	1	(2.4)
副作用†	34	(81.0)
Grade 3- 5の有害事象	17	(40.5)
Grade 3- 5の副作用†	8	(19.0)
重篤な有害事象	15	(35.7)
重篤な副作用†	10	(23.8)
死亡	3	(7.1)
副作用†による死亡	2	(4.8)
有害事象による中止‡	6	(14.3)
副作用†による中止‡	5	(11.9)
重篤な有害事象による中止‡	6	(14.3)
重篤な副作用†による中止‡	5	(11.9)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。
† 治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡ 治験薬投与の中止
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

2.7.4.2.1.1.6.2　有害事象

041試験での有害事象（発現割合10%以上）を[表 2.7.4-39]に、すべての有害事象を[付録2.7.4-14]に示す。

高頻度にみられた有害事象（発現割合20%以上）は、鼻咽頭炎（26.2%、11/42例）、そう痒症

C Confidential

（23.8%、10/42例）及び便秘（21.4%、9/42例）であった。

001試験+002試験+006試験全体と比較して、041試験で発現割合が10%以上高かった有害事象は、鼻咽頭炎（041試験：26.2%、001試験+002試験+006試験全体：7.8%、以下同順）、斑状丘疹状皮疹（16.7%、4.3%）及び倦怠感（14.3%、1.3%）であった。

001試験+002試験+006試験の2 mg/kg Q3W 群と比較して、041試験で発現割合が10%以上高かった有害事象は、鼻咽頭炎（041試験：26.2%、001試験+002試験+006試験の2 mg/kg Q3W 群：7.6%、以下同順）、斑状丘疹状皮疹（16.7%、4.7%）、倦怠感（14.3%、2.6%）であり、001試験+002試験+006試験全体と比較した場合と同様であった。

041試験、001試験（パート B1+B2+B3+D）、002試験及び006試験を併合したすべての有害事象を[付録2.7.4-15]に示す。001試験+002試験+006試験で用いた MedDRA version 17.1と001試験+002試験+006試験+041試験で用いた MedDRA version 18.0の MedDRA 基本語の比較を[付録2.7.4-16]に示す。

C Confidential

表 2.7.4-39　有害事象（発現割合 10%以上）

041 試験（APaT 集団）

MedDRA ver. 18.0	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	42			
有害事象あり	41	(97.6)	17	(40.5)
有害事象なし	1	(2.4)	25	(59.5)
内分泌障害	10	(23.8)	1	(2.4)
甲状腺機能低下症	5	(11.9)	0	(0.0)
眼障害	5	(11.9)	0	(0.0)
胃腸障害	25	(59.5)	3	(7.1)
便秘	9	(21.4)	0	(0.0)
下痢	6	(14.3)	0	(0.0)
悪心	7	(16.7)	1	(2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(31.0)	1	(2.4)
倦怠感	6	(14.3)	0	(0.0)
発熱	5	(11.9)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	24	(57.1)	4	(9.5)
鼻咽頭炎	11	(26.2)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	5	(11.9)	0	(0.0)
臨床検査	17	(40.5)	3	(7.1)
代謝および栄養障害	15	(35.7)	6	(14.3)
食欲減退	5	(11.9)	1	(2.4)
筋骨格系および結合組織障害	6	(14.3)	0	(0.0)
神経系障害	5	(11.9)	1	(2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17	(40.5)	3	(7.1)
皮膚および皮下組織障害	28	(66.7)	1	(2.4)
皮膚乾燥	5	(11.9)	0	(0.0)
そう痒症	10	(23.8)	0	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	7	(16.7)	0	(0.0)

患者は各行1回のみ集計した。
四捨五入後に1つ以上の列で、標題で規定した発現割合を満たした器官別大分類又は有害事象のみを本表に示した。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

2.7.4.2.1.1.6.3　Grade 3以上の有害事象

041試験で発現したすべての Grade 3以上の有害事象を[付録2.7.4-14]に示す。

2例以上にみられた Grade 3以上の有害事象は、貧血（4/42例、9.5%）、リンパ球数減少（2/42例、4.8%）及び低ナトリウム血症（2/42例、4.8%）であった。データベースカットオフ日時点で2例以上にみられた Grade 3以上の有害事象の転帰は、貧血の3例、リンパ球数減少の1例及び低ナトリウム血症の2例では回復であり、貧血の1例及びリンパ球数減少の1例では未回復であった。

2.7.4.2.1.1.6.4　副作用

041試験で発現したすべての副作用を[付録2.7.4-17]に示す。

高頻度にみられた副作用（発現割合10%以上）は、そう痒症（14.3%、6/42例）、斑状丘疹状皮

C Confidential

疹（14.3%、6/42例）及び倦怠感（11.9%、5/42例）であった。

001試験+002試験+006試験全体と比較して、041試験で発現割合が10%以上高かった副作用は、斑状丘疹状皮疹（041試験：14.3%、001試験+002試験+006試験全体：3.3%、以下同順）及び倦怠感（11.9%、0.5%）であった。

001試験+002試験+006試験の2 mg/kg Q3W 群と比較して、041試験で発現割合が10%以上高かった副作用は、斑状丘疹状皮疹（041試験：14.3%、001試験+002試験+006試験の2 mg/kg Q3W 群：2.6%、以下同順）及び倦怠感（11.9%、1.2%）であり、001試験+002試験+006試験全体と比較した場合と同様であった。

041試験、001試験（パート B1+B2+B3+D）、002試験及び006試験を併合したすべての副作用を[付録2.7.4-18]に示す。

2.7.4.2.1.1.6.5　Grade 3以上の副作用

041試験で発現したすべての Grade 3以上の副作用を[付録2.7.4-17]に示す。

2例以上にみられた Grade 3以上の副作用は貧血（2/42例、4.8%）であり、1例にみられた Grade 3以上の副作用はリンパ球減少症、下垂体炎、大腸炎、死亡、胆管閉塞、高血糖、脳出血、脳症及び薬疹であった。データベースカットオフ日時点で、転帰は、原因不明の死亡（転落による死亡）及び脳出血が死亡、下垂体炎が未回復、その他の Grade 3以上の副作用は回復又は軽快であった。

2.7.4.2.1.2　死亡

2.7.4.2.1.2.1　海外001試験（パート B1、B2、B3及び D）

<u>パート B1</u>

パート B1で治験薬の最終投与後90日までに発現した有害事象による死亡の一覧を[表 2.7.4-40]に示す。データベースカットオフ日時点で有害事象による死亡が5例（10 mg/kg Q3W 群：1例、10 mg/kg Q2W 群：4例）にみられた。10 mg/kg Q3W 群の1例（AN 000082）の死因は肺炎であった。10 mg/kg Q2W 群の1例（AN 000032）の死因は蜂巣炎と報告されたが、本患者は骨盤壁及び腸に進行性の疾患を有していたことから、死因には腸管穿孔／腹部膿瘍も関連した。10 mg/kg Q2W 群の1例（AN 000051）は94歳で、感染性気管支肺炎及び肺臓炎の治療中に急性心筋梗塞で死亡した。本患者の Grade 2の肺臓炎は、副作用と判定された。10 mg/kg Q2W 群の1例（AN 000052）は、脊椎の進行性腫瘍切除後に術後肺塞栓症により死亡した。10 mg/kg Q2W 群の1例（AN 000062）には、治験薬とは関連のない Grade 3の心不全が直近の既往にあったが、死因の報告はなかった。

なお、副作用による死亡はなかった。

<u>パート B2</u>

パート B2で治験薬の最終投与後90日までに発現した有害事象による死亡の一覧を[表 2.7.4-41]に示す。パート B2では2 mg/kg Q3W 群の1例（AN 000422）で、悪性新生物進行による中止後の長期追跡調査期間中に敗血症性ショックによる死亡が認められた。敗血症性ショックと治験薬と

の因果関係はなしと判定された。

パート B3

パート B3で治験薬の最終投与後90日までに発現した有害事象による死亡の一覧を[表 2.7.4-42]に示す。パート B3では3例（10 mg/kg Q3W 群：2例、10 mg/kg Q2W 群：1例）に死亡が認められた。3例すべてが在宅中に死亡し、2例（AN 001302、AN 001316）の死因は報告されず、1例（AN 001334）の死因は心停止と報告された。

なお、副作用による死亡はなかった。

パート D

パート D では有害事象による死亡は認められなかった。

死亡に至った有害事象の叙述を001試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の14.3.14項に、死亡患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.1: AE_death]に示す。

C Confidential

表 2.7.4-40　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

001 試験パート B1（APaT 集団）

割付番号	発現時期	相対日	有害事象	期間	程度	Grade	重篤	因果関係	処置	転帰
MK-3475 10 mg/kg Q3W										
試験番号=3475-001、施設番号=0024、AN=000082、性別=男性、人種=白人、年齢=77歳、中止の相対日†=680日										
000082	安全性追跡調査期間	699	肺炎	5日	重度	5	Y	N	中止	死亡
MK-3475 10 mg/kg Q2W										
試験番号=3475-001、施設番号=0010、AN=000032、性別=男性、人種=白人、年齢=69歳、中止の相対日†=43日										
000032	安全性追跡調査期間	50	蜂巣炎	1.05ヵ月	重度	5	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-001、施設番号=0010、AN=000051、性別=男性、人種=白人、年齢=94歳、中止の相対日†=72日										
000051	安全性追跡調査期間	99	急性心筋梗塞	2日	重度	5	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-001、施設番号=0010、AN=000052、性別=女性、人種=白人、年齢=77歳、中止の相対日†=15日										
000052	安全性追跡調査期間	39	肺塞栓症	1日		5	Y	N		死亡
試験番号=3475-001、施設番号=0010、AN=000062、性別=男性、人種=白人、年齢=70歳、中止の相対日†=617日										
000062	長期安全性追跡調査期間	696	死亡	1日		5	Y	N	中止	死亡

†中止の相対日は治験薬の投与開始から記録された最終投与日までの日数と定義する。
処置：なし＝用量変更なし、減量＝用量減量、休薬＝投与中断、中止＝投与中止、増量＝用量増量、N/A＝該当なし
転帰：回復＝回復／消失、軽快＝軽快／消失中、後遺症あり＝回復／消失（後遺症を伴う）、未回復＝回復／消失せず
因果関係：治験担当医師により判定された治験薬と有害事象との因果関係
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「悪性新生物進行」は除外した。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

Confidential

表 2.7.4-41　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

001 試験パート B2（APaT 集団）

割付番号	発現時期	相対日	有害事象	期間	程度	Grade	重篤	因果関係	処置	転帰
MK-3475 2 mg/kg Q3W										
試験番号=3475-001、施設番号=0008、AN=000422、性別=女性、人種=白人、年齢=49歳、中止の相対日†=1日										
000422	長期安全性追跡調査期間	39	敗血症性ショック	4日		5	Y	N	中止	死亡

†中止の相対日は治験薬の投与開始から記録された最終投与日までの日数と定義する。
処置：なし＝用量変更なし、減量＝用量減量、休薬＝投与中断、中止＝投与中止、増量＝用量増量、N/A＝該当なし
転帰：回復＝回復／消失、軽快＝軽快／消失中、後遺症あり＝回復／消失（後遺症を伴う）、未回復＝回復／消失せず
因果関係：治験担当医師により判定された治験薬と有害事象との因果関係
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「悪性新生物進行」は除外した。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

Confidential

表 2.7.4-42　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

001 試験パート B3（APaT 集団）

割付番号	発現時期	相対日	有害事象	期間	程度	Grade	重篤	因果関係	処置	転帰
MK-3475 10 mg/kg Q3W										
試験番号=3475-001、施設番号=0012、AN=001302、性別=男性、人種=白人、年齢=79 歳、中止の相対日†=22日										
001302	安全性追跡調査期間	25	死亡	1日		5	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-001、施設番号=0024、AN=001334、性別=男性、人種=白人、年齢=82歳、中止の相対日†=30日										
001334	安全性追跡調査期間	35	心停止	1日		5	Y	N	中止	死亡
MK-3475 10 mg/kg Q2W										
試験番号=3475-001、施設番号=0012、AN=001316、性別=男性、人種=白人、年齢=66歳、中止の相対日†=13日										
001316	安全性追跡調査期間	33	死亡	1日		5	Y	N	中止	死亡

†中止の相対日は治験薬の投与開始から記録された最終投与日までの日数と定義する。
処置：なし＝用量変更なし、減量＝用量減量、休薬＝投与中断、中止＝投与中止、増量＝用量増量、N/A＝該当なし
転帰：回復＝回復／消失、軽快＝軽快／消失中、後遺症あり＝回復／消失（後遺症を伴う）、未回復＝回復／消失せず
因果関係：治験担当医師により判定された治験薬と有害事象との因果関係
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「悪性新生物進行」は除外した。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

Confidential

2.7.4.2.1.2.2　　海外002試験

治験薬の最終投与後90日までに発現した有害事象による死亡の一覧を[表 2.7.4-43]に、死亡に至ったすべての有害事象を[付録2.7.4-19]に示す。データベースカットオフ日時点での有害事象による死亡は、2 mg/kg Q3W 群が13例、10 mg/kg Q3W 群が8例、化学療法群が11例であった。いずれかの投与群で3例以上にみられた死亡に至った有害事象は、死亡（死因の報告なし）及び全身健康状態低下であり、これらの事象について治験担当医師は治験薬との因果関係なしと判定した。

当初、2 mg/kg Q3W 群の1例（AN102105）に死亡に至った副作用が報告されたが、データベース固定後、治験担当医師は死亡と治験薬との因果関係を「関連なし」に変更した。本患者はMK-3475の初回投与後、腫瘍に関連した骨盤痛の悪化（Grade 3）及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）に続発した慢性呼吸困難の悪化（Grade 4）により実施医療機関の救急外来を受診した。治験担当医師によると、本患者では、悪性黒色腫の腸転移又は臀部の大腫瘤（黒色腫転移）のいずれかにおける腫瘍からの出血によるメレナ及び貧血（ヘモグロビン8.3 g/dL、ベースライン時は9.0 g/dL）が認められた。しかし、臨床症状が急速に悪化し、原因不明で死亡したため、どちらの腫瘍出血部位か確認できなかった。剖検は行われなかった。当初、治験担当医師は呼吸困難の悪化（Grade 4）と原因不明の死亡（Grade 5）について、治験薬との因果関係は「どちらともいえない」と判定したが、治験薬との真の因果関係は「情報が全般的に不足しているため不明」とした。2回目の中間解析のためのデータベース固定後、治験担当医師は死亡と治験薬との因果関係をなしに変更した。

MK-3475の両群で認められた死亡に至った有害事象は肝不全［2 mg/kg Q3W 群：1例（AN101820）、10 mg/kg Q3W 群：1例（AN102131）］であったが、いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。治験担当医師は、AN101820は急速な転移進行によって肝不全を発現し、AN102131は緩和ケア中の疾患進行により肝転移が悪化し肝不全を発現したと報告した。

死亡に至った有害事象の叙述を002試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の14.4.15.2項に、死亡患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.1: AE_death]に示す。

C Confidential

表 2.7.4-43　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

002 試験（APaT 集団）

割付番号	発現時期	相対日	有害事象	期間	Grade	重篤	因果関係	処置	転帰
化学療法									
試験番号=3475-002、施設番号=0018、AN=101852、性別=男性、人種=白人、年齢=56歳、中止の相対日†=22日									
101852	長期安全性追跡調査期間	63	硬膜下血腫	4日	5	Y	N	なし	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0025、AN =101884、性別=男性、人種=白人、年齢=52歳、中止の相対日†=41日									
101884	安全性追跡調査期間	65	肺炎	5日	5	Y	N	なし	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0025、AN =102133、性別=男性、人種=白人、年齢=37歳、中止の相対日†=35日									
102133	安全性追跡調査期間	59	死亡	23時間	5	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0080、AN =100328、性別=男性、人種=白人、年齢=52歳、中止の相対日†=22日									
100328	投与サイクル1	16	全身性浮腫	1.91ヵ月	3	Y	N	なし	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0080、AN =100906、性別=女性、人種=白人、年齢=47歳、中止の相対日†=53日									
100906	安全性追跡調査期間	57	全身健康状態低下	1.71週	5	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0080、AN =100924、性別=男性、人種=白人、年齢=80歳、中止の相対日†=1日									
100924	長期安全性追跡調査期間	41	異型肺炎	3.71週	5	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0081、AN =100103、性別=男性、人種=白人、年齢=78歳、中止の相対日†=1日									
100103	安全性追跡調査期間	6	全身健康状態低下	4日	5	Y	N	中止	死亡

C Confidential

表 2.7.4-43　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

002 試験（APaT 集団）（続き）

割付番号	発現時期	相対日	有害事象	期間	Grade	重篤	因果関係	処置	転帰
化学療法									
試験番号=3475-002、施設番号=0087、AN =100912、性別=女性、人種=白人、年齢=45歳、中止の相対日†=1日									
100912	安全性追跡調査期間	5	全身健康状態低下	1.87ヵ月	5	Y	N	N/A	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0090、AN =100914、性別=女性、人種=白人、年齢=31歳、中止の相対日†=1日									
100914	長期安全性追跡調査期間	62	死亡	23時間	5	Y	N	N/A	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0101、AN =102129、性別=男性、人種=白人、年齢=42歳、中止の相対日†=5日									
102129	投与サイクル1	5	頭蓋内出血	3.14週	5	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0184、AN =102140、性別=女性、人種=白人、年齢=70歳、中止の相対日†=22日									
102140	安全性追跡調査期間	32	肺塞栓症	2日	5	Y	N	中止	死亡
MK-3475 2 mg/kg Q3W									
試験番号=3475-002、施設番号=0036、AN =101229、性別=男性、人種=黒人又はアフリカ系アメリカ人、年齢=60歳、中止の相対日†=125日									
101229	長期安全性追跡調査期間	163	血胸	4日	5	Y	N	N/A	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0061、AN =101810、性別=男性、人種=アジア人、年齢=72歳、中止の相対日†=1日									
101810	安全性追跡調査期間	6	精神状態変化	2.86週	5	Y	N	なし	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0080、AN =100617、性別=男性、人種=白人、年齢=65歳、中止の相対日†=216日									
100617	安全性追跡調査期間	231	全身健康状態低下	3.35ヵ月	5	Y	N	中止	死亡

C Confidential

表 2.7.4-43　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

002 試験（APaT 集団）（続き）

割付番号	発現時期	相対日	有害事象	期間	Grade	重篤	因果関係	処置	転帰
MK-3475 2 mg/kg Q3W									
試験番号=3475-002、施設番号=0080、AN =100922、性別=女性、人種=白人、年齢=58歳、中止の相対日†=128日									
100922	長期安全性追跡調査期間	161	出血性梗塞	23時間	5	Y	N	なし	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0081、AN =101820、性別=男性、人種=白人、年齢=63歳、中止の相対日†=1日									
101820	安全性追跡調査期間	19	肝不全	3日	5	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0087、AN =102107、性別=男性、人種=白人、年齢=34歳、中止の相対日†=70日									
102107	投与サイクル2	41	全身性浮腫	1.77ヵ月	5	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0090、AN =101830、性別=女性、人種=白人、年齢=51歳、中止の相対日†=50日									
101830	安全性追跡調査期間	71	死亡	23時間	5	Y	N	なし	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0100、AN =102105、性別=男性、人種=白人、年齢=75歳、中止の相対日†=1日									
102105	安全性追跡調査期間	5	死亡	1日	5	Y	Y	中止	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0102、AN =101241、性別=男性、人種=白人、年齢=66歳、中止の相対日†=106日									
101241	安全性追跡調査期間	118	敗血症性ショック	4日	5	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0103、AN =102117、性別=女性、人種=白人、年齢=50歳、中止の相対日†=22日									
102117	投与サイクル1	1	腸閉塞	1.31ヵ月	5	Y	N	N/A	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0151、AN =101807、性別=男性、人種=白人、年齢=66歳、中止の相対日†=45日									
101807	安全性追跡調査期間	53	死亡	3週	5	Y	N	なし	死亡

C Confidential

表 2.7.4-43　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

002 試験（APaT 集団）（続き）

割付番号	発現時期	相対日	有害事象	期間	Grade	重篤	因果関係	処置	転帰
MK-3475 2 mg/kg Q3W									
試験番号=3475-002、施設番号=0185、AN =101236、性別=女性、人種=白人、年齢=73歳、中止の相対日†=1日									
101236	安全性追跡調査期間	16	感染性胸水	2.57週	5	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0189、AN =100656、性別=女性、人種=白人、年齢=76歳、中止の相対日†=22日									
100656	安全性追跡調査期間	35	悪液質	1.43週	5	Y	N	中止	死亡
MK-3475 10 mg/kg Q3W									
試験番号=3475-002、施設番号=0001、AN =100615、性別=男性、人種=白人、年齢=72歳、中止の相対日†=21日									
100615	安全性追跡調査期間	35	上部消化管出血	6日	5	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0080、AN =100909、性別=女性、人種=白人、年齢=49歳、中止の相対日†=1日									
100909	安全性追跡調査期間	19	全身健康状態低下	6日	5	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0080、AN =101813、性別=女性、人種=白人、年齢=49歳、中止の相対日†=1日									
101813	安全性追跡調査期間	9	全身健康状態低下	1日	5	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0080、AN =102131、性別=男性、人種=白人、年齢=63歳、中止の相対日†=1日									
102131	安全性追跡調査期間	22	肝不全	2日	5	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0081、AN =100628、性別=女性、人種=白人、年齢=71歳、中止の相対日†=64日									
100628	安全性追跡調査期間	85	死亡	1日	5	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0090、AN =100911、性別=男性、人種=白人、年齢=67歳、中止の相対日†=22日									

C Confidential

表 2.7.4-43　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

002 試験（APaT 集団）（続き）

割付番号	発現時期	相対日	有害事象	期間	Grade	重篤	因果関係	処置	転帰
MK-3475 10 mg/kg Q3W									
試験番号=3475-002、施設番号=0090、AN =100911、性別=男性、人種=白人、年齢=67歳、中止の相対日†=22日									
100911	安全性追跡調査期間	39	呼吸困難	1.71週	5	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0090、AN =101225、性別=女性、人種=白人、年齢=29歳、中止の相対日†=1日									
101225	安全性追跡調査期間	10	呼吸困難	5日	5	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-002、施設番号=0150、AN =101808、性別=女性、人種=白人、年齢=80歳、中止の相対日†=211日									
101808	安全性追跡調査期間	218	死亡	1日	5	Y	N	中止	死亡

†中止の相対日は治験薬の投与開始から記録された最終投与日までの日数と定義する。
処置：なし＝用量変更なし、減量＝用量減量、休薬＝投与中断、中止＝投与中止、増量＝用量増量、N/A＝該当なし
転帰：回復＝回復／消失、軽快＝軽快／消失中、後遺症あり＝回復／消失（後遺症を伴う）、未回復＝回復／消失せず
因果関係：治験担当医師により判定された治験薬と有害事象との因果関係
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」「悪性新生物進行」及び「疾患進行」は除外した。
（データベースカットオフ日：2014年5月12日）

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

C Confidential

2.7.4.2.1.2.3　　海外006試験

治験薬の最終投与後90日までに発現した有害事象による死亡の一覧を[表 2.7.4-44]に示す。データベースカットオフ日時点での有害事象による死亡は、10 mg/kg Q2W 群が7例、10 mg/kg Q3W 群が5例及びイピリムマブ群が7例であった。

死亡に至った副作用は2例に認められた。10 mg/kg Q2W 群の AN 361989の患者は出血性卒中のため死亡し、イピリムマブ群の AN 364462の患者はイピリムマブに誘発された下痢の合併症により死亡した。

AN 361989の患者は、治験薬投与45日目に疾患進行に伴う Grade 5の出血性卒中を発現し治験薬投与86日目に死亡した。剖検は行われなかった。出血性卒中が死因として報告された。当初、治験担当医師は、本疾患の主な原因は脳転移であり、MK-3475の影響を受けた可能性もあると考えていた。しかし、006試験のデータベース固定後、治験担当医師は因果関係の評価を「因果関係あり」から「因果関係なし」に変更した。ただし、重篤な有害事象である Grade 5の出血性卒中（治験薬投与45日目に発現し、86日目に死亡）は、006試験治験総括報告書の表及び一覧表では「因果関係あり」と記載されている。

AN 364462の患者は Grade 1の下痢を発現し、頻回の下痢で数日間不調であった。患者は2013年12月（日付不明）に下痢のためロペラミドの服用を開始した。当初、治験担当医師は患者の死因を判定できなかったが、患者が急性大腸炎及び腹部の穿孔を発現していた可能性があることを示した。剖検が実施され、死因は不明と報告されたが、死亡に至る直接の疾患又は状態として心臓死を示す所見が認められた。しかし、剖検の報告書を再確認すると、治験担当医師は冠血管アテロームを幾らか認めるものの、心臓性の死因の明確なエビデンスはないと報告していた。さらに、患者の消化管は正常（重度の大腸炎なし）と報告され、出血の徴候は認められなかった。治験担当医師の見解では、患者が急性大腸炎及び腹部の穿孔を発現しており、また、下痢はイピリムマブの既知の死亡リスクであるため、死亡に至った有害事象とイピリムマブとの因果関係は「どちらともいえない」であった。

他の死亡はすべて、治験担当医師により、治験薬との因果関係なしと判定された。

死亡に至った有害事象の叙述を006試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]の14.3.16項に、死亡患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.1: AE_death]に示す。

C Confidential

表 2.7.4-44　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

006 試験（APaT 集団）

割付番号	発現時期	相対日	有害事象	期間	重篤	因果関係	処置	転帰
イピリムマブ								
試験番号=3475-006、施設番号=0501、AN=360445、性別=男性、人種=白人、年齢=42歳、中止の相対日†=22日								
360445	長期安全性追跡調査期間	81	腫瘍崩壊症候群	2日	Y	N	N/A	死亡
試験番号=3475-006、施設番号=0702、AN=361483、性別=女性、人種=白人、年齢=68歳、中止の相対日†=22日								
361483	長期安全性追跡調査期間	92	心内膜炎	1.57週	Y	N	N/A	死亡
試験番号=3475-006、施設番号=0900、AN=364698、性別=女性、人種=白人、年齢=76歳、中止の相対日†=22日								
364698	長期安全性追跡調査期間	53	心肺停止	2日	Y	N	N/A	死亡
試験番号=3475-006、施設番号=0900、AN=368171、性別=男性、人種=白人、年齢=60歳、中止の相対日†=43日								
368171	安全性追跡調査期間	62	低酸素症	2日	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-006、施設番号=1506、AN =362963、性別=男性、人種=白人、年齢=66歳、中止の相対日†=43日								
362963	安全性追跡調査期間	61	腫瘍出血	1.14週	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-006、施設番号=1708、AN =364462、性別=女性、人種=白人、年齢=67歳、中止の相対日†=64日								
364462	安全性追跡調査期間	74	死亡	23時間	Y	Y	N/A	死亡
試験番号=3475-006、施設番号=1825、AN=368228、性別=男性、人種=白人、年齢=87歳、中止の相対日†=22日								
368228	長期安全性追跡調査期間	55	肺炎	6日	Y	N	中止	死亡
MK-3475 10 mg/kg Q2W								
試験番号=3475-006、施設番号=0001、AN =362146、性別=男性、人種=白人、年齢=70歳、中止の相対日†=182日								
362146	安全性追跡調査期間	193	死亡	23時間	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-006、施設番号=0005、AN =360015、性別=女性、人種=白人、年齢=51歳、中止の相対日†=43日								
360015	安全性追跡調査期間	57	低酸素症	11時間	Y	N	N/A	死亡
試験番号=3475-006、施設番号=0101、AN =361468、性別=女性、人種=白人、年齢=61歳、中止の相対日†=91日								
361468	投与サイクル7	91	心筋梗塞	1.65時間	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-006、施設番号=0102、AN =362910、性別=女性、人種=白人、年齢=72歳、中止の相対日†=12日								
362910	安全性追跡調査期間	38	癌性リンパ管症	1.28ヵ月	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-006、施設番号=0501、AN =368971、性別=女性、人種=白人、年齢=54歳、中止の相対日†=1日								
368971	安全性追跡調査期間	4	遠隔転移を伴う悪性黒色腫	4.14週	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-006、施設番号=0504、AN =361989、性別=女性、人種=混血、年齢=69歳、中止の相対日†=42日								
361989	安全性追跡調査期間	45	出血性卒中	1.38ヵ月	Y	Y	なし	死亡

Confidential

表 2.7.4-44　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

006 試験（APaT 集団）（続き）

割付番号	発現時期	相対日	有害事象	期間	重篤	因果関係	処置	転帰
MK-3475 10 mg/kg Q2W								
試験番号=3475-006、施設番号=0902、AN =360434、性別=男性、人種=白人、年齢=73歳、中止の相対日†=154日								
360434	投与サイクル6	70	胃腺癌	3.84ヵ月	Y	N	なし	死亡
MK-3475 10 mg/kg Q3W								
試験番号=3475-006、施設番号=0002、AN =366309、性別=男性、人種=白人、年齢=62歳、中止の相対日†=1日								
366309	安全性追跡調査期間	5	うっ血性心不全	23時間	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-006、施設番号=0501、AN =362675、性別=女性、人種=白人、年齢=51歳、中止の相対日†=22日								
362675	安全性追跡調査期間	23	軟部組織感染	1.29週	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-006、施設番号=0611、AN =365059、性別=男性、人種=白人、年齢=80歳、中止の相対日†=99日								
365059	安全性追跡調査期間	108	肺感染	2.14週	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-006、施設番号=0706、AN =367820、性別=男性、人種=白人、年齢=74歳、中止の相対日†=1日								
367820	安全性追跡調査期間	8	心不全	4.14週	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-006、施設番号=1812、AN =362552、性別=男性、人種=白人、年齢=87歳、中止の相対日†=22日								
362552	安全性追跡調査期間	43	自殺既遂	1秒	Y	N	中止	死亡

†中止の相対日は治験薬の投与開始から記録された最終投与日までの日数と定義する。
処置：なし＝用量変更なし、減量＝用量減量、休薬＝投与中断、中止＝投与中止、増量＝用量増量、N/A＝該当なし
転帰：回復＝回復／消失、軽快＝軽快／消失中、後遺症あり＝回復／消失（後遺症を伴う）、未回復＝回復／消失せず
因果関係：治験担当医師により判定された治験薬と有害事象との因果関係
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「悪性新生物進行」及び「新生物進行」は除外した。
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

C Confidential

2.7.4.2.1.2.4　　国内011試験パートA

011試験パートAにおいて有害事象による死亡は認められなかった。

2.7.4.2.1.2.5　　国内041試験

041試験で治験薬の最終投与後90日までに発現した有害事象による死亡の一覧を[表 2.7.4-45]に示す。041試験では3例が急性呼吸不全、原因不明の死亡（転落による死亡）及び脳出血により死亡した。

AN 041012（88歳、男性）は初回投与後106日目に倦怠感と鼻汁を伴う感冒症状を認めた。114日目に急性呼吸不全を発現し、117日目の朝、家族に心肺停止状態で発見された。感冒症状及び加齢に伴う老化現象から、徐々に食事摂取が困難となり、重要臓器機能を維持するのに十分な血液循環が得られなかったため、急性呼吸不全により死亡した。急性呼吸不全は治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。

AN 041035（53歳、男性）は初回投与後119日目に自宅で原因不明により死亡（転落による死亡）した。剖検は実施されなかった。本患者は網膜虚血及び季節性アレルギーを合併していた。家族は患者よりサイクル6の1日目の本剤投与以降にめまい及び意識消失の報告を受けていた。治験担当医師は、本事象は意識消失により発現した可能性が否定できないため、治験薬との因果関係をありと判定した。

AN 041041（58歳、男性）は初回投与後71日目に脳症を、83日目に脳出血を発現した。本患者は慢性腎炎、高血圧、萎縮性胃炎、高尿酸血症、左室肥大及び左三叉神経第3枝麻痺を合併していた。治験参加時点で既往歴はなかった。本事象の発現とともに嘔吐及び血圧上昇を認めた。84日目に頻脈、意識レベルの低下、痙攣症状が認められた。これら一連の事象は転移部の易出血性に伴う脳出血及び脳腫瘍の増大による梗塞巣の出現や頭蓋内圧上昇による症状と考えられ、原疾患の進行によるものと判断され、同日治験を中止した。142日目に実施した頭部CTから脳転移を示唆する所見は認められなかった。166日目に意識レベルの低下、呂律が回らないといった構音障害、脳幹部近くに新たな出血を認めた。同日意識レベルはさらに低下し、自発呼吸が停止し、死亡した。画像所見及び治験薬投与と本事象の発現との時間的関連性に妥当性があったため、本事象の発現は別の要因よりも治験薬投与による可能性が高いと判定された。

死亡に至った有害事象の叙述を041試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.3: P041V01]の14.3.3項に、死亡患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.1: AE_death]に示す。

C Confidential

表 2.7.4-45　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

041 試験（APaT 集団）

割付番号	発現時期	相対日	有害事象	期間	Grade	重篤	因果関係	処置	転帰
MK-3475 2 mg/kg Q3W									
試験番号=3475-041、施設番号=0005、AN=041012、性別=男性、人種=アジア人、年齢=88歳、中止の相対日=106日、PD-L1=PD-L1陰性、黒色腫の種類=進行性、皮膚、BRAF=野生型、NRAS=データなし、c-KIT=データなし									
041012	安全性追跡調査期間	114	急性呼吸不全	4日	5	Y	N	中止	死亡
試験番号=3475-041、施設番号=0008、AN=041035、性別=男性、人種=アジア人、年齢=53歳、中止の相対日=113日、PD-L1=PD-L1陽性、黒色腫の種類=進行性、粘膜、BRAF=不明、NRAS=不明、c-KIT=不明									
041035	安全性追跡調査期間	119	死亡	23時間	5	Y	Y	中止	死亡
試験番号=3475-041、施設番号=0011、AN=041041、性別=男性、人種=アジア人、年齢=58歳、中止の相対日=63日、PD-L1=PD-L1陽性、黒色腫の種類=進行性、皮膚、BRAF=野生型、NRAS=不明、c-KIT=不明									
041041	安全性追跡調査期間	83	脳出血	2.76ヵ月	5	Y	Y	中止	死亡

処置：なし＝用量変更なし、減量＝用量減量、休薬＝投与中断、中止＝投与中止、増量＝用量増量、N/A＝該当なし
転帰：回復＝回復／消失、軽快＝軽快／消失中、後遺症あり＝回復／消失（後遺症を伴う）、未回復＝回復／消失せず
因果関係：治験担当医師により判定された治験薬と有害事象との因果関係
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「疾患進行」及び「悪性新生物進行」は除外した。
有害事象は MedDRA Version 18.0でコーディングした。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

C Confidential

2.7.4.2.1.3　　重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1　　海外001試験（パートB2+D、B3）

2.7.4.2.1.3.1.1　　重篤な有害事象

####### 2.7.4.2.1.3.1.1.1　　001試験パートB2+D

パートB2+Dで治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な有害事象を[付録2.7.4-20]に、パートB2及びDの重篤な有害事象の一覧を[付録2.7.4-21]及び[付録2.7.4-22]に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、イピリムマブ未治療／2 mg/kg Q3W群が29.4%、未治療／10 mg/kg Q3W群が40.4%、既治療／2 mg/kg Q3W群が34.8%、既治療／10 mg/kg Q3W群が39.3%であり、イピリムマブ治療歴及びMK-3475の用量との明確な関連性は認められなかった。

イピリムマブ未治療患者で3例以上にみられた重篤な有害事象は、2 mg/kg Q3W群ではなく、10 mg/kg Q3W群では蜂巣炎（3例、5.8%）であった。

イピリムマブ既治療患者で3例以上にみられた重篤な有害事象は、2 mg/kg Q3W群では肺炎（4例、4.5%）、呼吸困難（4例、4.5%）及び基底細胞癌（3例、3.4%）であり、10 mg/kg Q3W群では腹痛（4例、4.8%）及び便秘（3例、3.6%）であった。

重篤な有害事象（死亡を除く）を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.2: AE_serious]に示す。

####### 2.7.4.2.1.3.1.1.2　　001試験パートB3

パートB3で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な有害事象を[付録2.7.4-23]に、重篤な有害事象の一覧を[付録2.7.4-24]に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、10 mg/kg Q3W群が24.8%、10 mg/kg Q2W群が30.9%であった。パートB3でみられた重篤な有害事象は、001試験の他のパートでみられた重篤な有害事象とおおむね一致していた。

3例以上にみられた重篤な有害事象は、10 mg/kg Q3W群では大腸炎（3例、2.5%）及び発熱（3例、2.5%）、10 mg/kg Q2W群では肺炎（6例、4.9%）、下痢（5例、4.1%）、貧血（3例、2.4%）及び低ナトリウム血症（3例、2.4%）であった。

2群間で発現割合の差が最も大きかった重篤な有害事象は、肺炎（10 mg/kg Q3W群：1.7%、10 mg/kg Q2W群：4.9%、以下同順）及び下痢（0%、4.1%）であった。

重篤な有害事象（死亡を除く）を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.2: AE_serious]に示す。

2.7.4.2.1.3.1.2　　重篤な副作用

####### 2.7.4.2.1.3.1.2.1　　001試験パートB2+D

パートB2+Dで治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な副作用を[付録2.7.4-25]に示す。

C Confidential

重篤な副作用の発現割合は、イピリムマブ未治療／2 mg/kg Q3W 群が13.7%、未治療／10 mg/kg Q3W 群が7.7%、既治療／2 mg/kg Q3W 群が7.9%、既治療／10 mg/kg Q3W 群が6.0%であり、イピリムマブ治療歴及び MK-3475の用量との明確な関連性は認められなかった。

イピリムマブ未治療患者で2例以上にみられた重篤な副作用は、2 mg/kg Q3W 群ではなく、10 mg/kg Q3W 群では大腸炎（2例、3.8%）であった。

イピリムマブ既治療患者で2例以上にみられた重篤な副作用は、2 mg/kg Q3W 群では下垂体炎（2例、2.2%）であり、10 mg/kg Q3W 群ではなかった。

重篤な副作用の叙述を、001試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の14.3.14項に示す。

2.7.4.2.1.3.1.2.2　　001試験パート B3

パート B3で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な副作用を[付録2.7.4-26]に示す。

重篤な副作用の発現割合は、10 mg/kg Q3W 群が7.4%、10 mg/kg Q2W 群が9.8%であった。パート B3でみられた重篤な副作用は、001試験の他のパートでみられた重篤な副作用とおおむね一致していた。

2例以上にみられた重篤な副作用は、10 mg/kg Q3W 群では大腸炎（2例、1.7%）及び発熱（2例、1.7%）、10 mg/kg Q2W 群では下痢（2例、1.6%）であった。重篤な副作用の種類及び発現割合は、MK-3475の2群間で類似していた。

重篤な副作用の叙述を、001試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の14.3.14項に示す。

2.7.4.2.1.3.2　　海外002試験

2.7.4.2.1.3.2.1　　重篤な有害事象

002試験で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な有害事象を[付録2.7.4-27]に、重篤な有害事象の一覧を[付録2.7.4-28]に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、2 mg/kg Q3W 群が46.6%、10 mg/kg Q3W 群が38.0%、化学療法群が34.5%であった。

発現割合が2%以上の重篤な有害事象は、2 mg/kg Q3W 群では貧血（3.9%）、10 mg/kg Q3W 群では全身健康状態低下（2.8%）、呼吸困難（2.8%）及び腹痛（2.2%）であった。化学療法群では、貧血（2.3%）、肺炎（2.3%）、呼吸困難（2.3%）及び肺塞栓症（2.3%）であった。重篤な有害事象の発現割合は10 mg/kg Q3W 群よりも2 mg/kg Q3W 群で若干高かった。

重篤な有害事象（死亡を除く）を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.2: AE_serious]に示す。

2.7.4.2.1.3.2.2　　重篤な副作用

002試験で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な副作用を[付録2.7.4-29]に示す。

C Confidential

重篤な副作用の発現割合は、2 mg/kg Q3W 群が7.9%、10 mg/kg Q3W 群が11.2%、化学療法群が9.9%であった。

2例以上にみられた重篤な副作用は、2 mg/kg Q3W 群では全身性浮腫（2例、1.1%）、10 mg/kg Q3W 群では下痢（3例、1.7%）、肺臓炎（3例、1.7%）、下垂体機能低下症（2例、1.1%）及び関節痛（2例、1.1%）であった。化学療法群では、貧血（3例、1.8%）、悪心（3例、1.8%）、発熱性好中球減少症（2例、1.2%）、血小板減少症（2例、1.2%）、発熱（2例、1.2%）及び血小板数減少（2例、1.2%）であった。

重篤な副作用でみられた事象は Grade 3以上の副作用でみられた事象と全般的に類似していた。

治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な副作用の総数を002試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の表14-63に、最終投与後90日までに発現した Grade 3以上の重篤な副作用を表14-65に、重篤な副作用の叙述を14.4.15.2項に示す。

2.7.4.2.1.3.3　海外006試験

2.7.4.2.1.3.3.1　重篤な有害事象

006試験で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な有害事象（MK-3475併合）を[付録2.7.4-30]に、重篤な有害事象の一覧を[付録2.7.4-31]示す。

重篤な有害事象の発現割合は、MK-3475併合群が26.7%、イピリムマブ群が31.6%であった。

主な重篤な有害事象は、MK-3475併合群では下痢（2.2%）、大腸炎（1.8%）及び貧血（1.1%）、イピリムマブ群では大腸炎（6.3%）、下痢（3.9%）及び発熱（1.6%）であった。

イピリムマブ群と比較して MK-3475併合群で発現割合が1%以上高い重篤な有害事象は貧血（MK-3475併合群：1.1%、イピリムマブ群：0%、以下同順）であった。MK-3475併合群と比較してイピリムマブ群で発現割合が1%以上高い重篤な有害事象は大腸炎（1.8%、6.3%）、下痢（2.2%、3.9%）、発熱（0.4%、1.6%）及び腫瘍出血（0%、1.2%）であった。

各 MK-3475群での最終投与後90日までに発現したすべての重篤な有害事象を006試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]の14.3.7項の表14-141に、重篤な有害事象の総数を14.3.7項の表14-142に示す。

各 MK-3475群及び MK-3475併合群での最終投与後90日までの Grade 3以上の重篤な有害事象を006試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]の14.3.9項の表14-145及び表14-146に示す。

安全性データベースより作成した重篤な有害事象の報告は006試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]の16.2.7.3項及び16.2.7.4項に示す。また、重篤な有害事象（死亡を除く）を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.2: AE_serious]に示す。

2.7.4.2.1.3.3.2　重篤な副作用

006試験で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な副作用（MK-3475併合）を[付録2.7.4-32]に示す。

重篤な副作用の発現割合は、MK-3475併合群が9.5%、イピリムマブ群が18.0%であり、イピリ

ムマブ群より MK-3475併合群で低かった。

主な重篤な副作用 MK-3475併合群及びイピリムマブ群ともに、大腸炎（MK-3475併合群：1.6%、イピリムマブ群：6.3%、以下同順）及び下痢（1.6%、3.9%）であった。

重篤な副作用でみられた事象は Grade 3以上の副作用でみられた事象と全般的に類似していた。

各 MK-3475群での治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な副作用の総数を006試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]の14.3.8項の表14-144に、各 MK-3475群及び MK-3475併合群での最終投与後90日までの Grade 3以上の重篤な副作用を14.3.10項の表14-147及び表14-148に、重篤な副作用の叙述を14.3.16項に示す。

2.7.4.2.1.3.4　海外試験併合（001試験+002試験+006試験）

2.7.4.2.1.3.4.1　重篤な有害事象

001試験（パート B1+B2+B3+D）+002試験+006試験での治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な有害事象を[付録2.7.4-33]に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、全体で33.5%であった。重篤な有害事象の発現割合は3群間で類似していたが、10 mg/kg Q3W 群（31.9%）及び10 mg/kg Q2W 群（31.0%）と比較して、2 mg/kg Q3W 群（40.6%）でやや高かった。全体で最も発現割合が高かった重篤な有害事象は肺炎（1.7%、26例）であった。

2.7.4.2.1.3.4.2　重篤な副作用

001試験+002試験+006試験での治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な副作用を[付録2.7.4-34]に示す。

重篤な副作用の発現割合は、全体が9.3%、2 mg/kg Q3W 群が8.5%、10 mg/kg Q3W 群が7.9%及び10 mg/kg Q2W 群が12.2%であった。全体で10例以上にみられた重篤な副作用は、大腸炎（1.1%、17例）、下痢（1.0%、15例）及び肺臓炎（0.8%、12例）であった。

2.7.4.2.1.3.5　国内011試験パート A

011試験で発現した重篤な有害事象の一覧を[付録2.7.4-35]に示す。重篤な有害事象は、10 mg/kg Q2W 群の1例に3件（Grade 3の AST 増加、Grade 3の ALT 増加及び Grade 4の脳梗塞）みられた。3件の重篤な有害事象のうち、重篤な副作用は Grade 3の AST 増加及び Grade 3の ALT 増加であった。両事象に対しては治験薬を休薬し、その後患者は回復した。また、本患者は Grade 4の脳梗塞により、治験を中止した。治験担当医師により脳梗塞と治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象の叙述を、011試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.2: P011V01]の14.3.3項に、重篤な有害事象（死亡を除く）を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.2: AE_serious]に示す。

C Confidential

2.7.4.2.1.3.6　国内041試験

2.7.4.2.1.3.6.1　重篤な有害事象

041試験で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な有害事象を[付録2.7.4-36]に、重篤な有害事象の一覧を[表 2.7.4-46]に示す。

重篤な有害事象の発現割合は35.7%（15例）であった。2例以上にみられた重篤な有害事象は、貧血（2例、4.8%）及び下垂体炎（2例、4.8%）であった。データベースカットオフ日時点で、貧血は1例が回復し、もう1例は未回復で、下垂体炎は2例とも未回復であった。1例のみにみられた重篤な有害事象の転帰は、急性呼吸不全、原因不明の死亡（転落による死亡）及び脳出血が死亡であった以外は、回復又は軽快であった。

重篤な有害事象の叙述を、041試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.3: P041V01]の14.3.3項に、重篤な有害事象（死亡を除く）を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.2: AE_serious]に示す。

2.7.4.2.1.3.6.2　重篤な副作用

041試験で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な副作用を[付録2.7.4-37]に示す。

重篤な副作用の発現割合は23.8%（10例）であった。2例以上にみられた重篤な副作用は下垂体炎（2例、4.8%）であり、1例にみられた重篤な副作用は、貧血、腹痛、大腸炎、下痢、死亡、胆管閉塞、肺感染、高血糖、脳出血、脳症、肺臓炎及び薬疹であった。データベースカットオフ日時点で下垂体炎の2例は未回復であり、原因不明の死亡（転落による死亡）及び脳出血は死亡、胆管閉塞、肺感染、高血糖及び肺臓炎は軽快、貧血、腹痛、大腸炎、下痢、脳症及び薬疹は回復した。

C Confidential

表 2.7.4-46　最終投与後 90 日までに発現した重篤な有害事象の一覧

041 試験（APaT 集団）

割付番号	発現時期	相対日	有害事象	期間	Grade	重篤	因果関係	処置	転帰
MK-3475 2 mg/kg Q3W									
試験番号=3475-041、施設番号=0001、AN=041001、性別=男性、人種=アジア人、年齢=67歳、中止の相対日=385日、PD-L1=不明、黒色腫の種類=進行性、皮膚、BRAF=野生型、NRAS=データなし、c-KIT=データなし									
041001	投与サイクル7	137	大腸炎	1.97ヵ月	3	Y	Y	休薬	回復
	投与サイクル13	288	下痢	1.08ヵ月	1	Y	Y	休薬	回復
		322	腹痛	1.57週	2	Y	Y	休薬	回復
試験番号=3475-041、施設番号=0001、AN =041003、性別=男性、人種=アジア人、年齢=76歳、中止の相対日=378日、PD-L1=PD-L1陰性、黒色腫の種類=進行性、粘膜、BRAF=野生型、NRAS=データなし、c-KIT=データなし									
041003	投与サイクル9	173	大腸閉塞	1.29週	2	Y	N	なし	回復
	投与サイクル10	197	大腸閉塞	1.14週	2	Y	N	なし	回復
試験番号=3475-041、施設番号=0001、AN =041040、性別=女性、人種=アジア人、年齢=66歳、中止の相対日=106日、PD-L1=PD-L1陽性、黒色腫の種類=進行性、皮膚、BRAF=野生型、NRAS=データなし、c-KIT=データなし									
041040	安全性追跡調査期間	120	高血糖	持続中	4	Y	Y	中止	軽快
試験番号=3475-041、施設番号=0002、AN =041014、性別=男性、人種=アジア人、年齢=63歳、中止の相対日=337日、PD-L1=不明、黒色腫の種類=進行性、皮膚、 BRAF=野生型、NRAS=変異型、c-KIT=データなし									
041014	投与サイクル1	21	癌疼痛	2.17ヵ月	3	Y	N	なし	回復
試験番号=3475-041、施設番号=0003、AN =041019、性別=女性、人種=アジア人、年齢=54歳、中止の相対日=335日、PD-L1=PD-L1陽性、黒色腫の種類=進行性、皮膚、BRAF=野生型、NRAS=変異型、c-KIT=野生型									
041019	投与サイクル13	275	薬疹	2週	3	Y	Y	休薬	回復
試験番号=3475-041、施設番号=0004、AN =041022、性別=男性、人種=アジア人、年齢=66歳、中止の相対日=211日、PD-L1=PD-L1陰性、黒色腫の種類=進行性、皮膚、BRAF=変異型、NRAS=データなし、c-KIT=データなし									
041022	投与サイクル2	40	出血性十二指腸潰瘍	持続中	3	Y	N	なし	軽快
	投与サイクル4	64	糖尿病	3.14週	3	Y	N	なし	回復
	投与サイクル11	225	胆管閉塞	持続中	3	Y	Y	休薬	軽快
試験番号=3475-041、施設番号=0005、AN =041012、性別=男性、人種=アジア人、年齢=88歳、中止の相対日=106日、PD-L1=PD-L1陰性、黒色腫の種類=進行性、皮膚、BRAF=野生型、NRAS=データなし、c-KIT=データなし									
041012	安全性追跡調査期間	114	急性呼吸不全	4日	5	Y	N	中止	死亡

C Confidential

表 2.7.4-46　最終投与後 90 日までに発現した重篤な有害事象の一覧

041 試験（APaT 集団）（続き）

割付番号	発現時期	相対日	有害事象	期間	Grade	重篤	因果関係	処置	転帰
MK-3475 2 mg/kg Q3W									
試験番号=3475-041、施設番号=0005、AN =041037、性別=女性、人種=アジア人、年齢=65歳、中止の相対日=190日、PD-L1=PD-L1陰性、黒色腫の種類=進行性、皮膚、BRAF=野生型、NRAS=データなし、c-KIT=データなし									
041037	投与サイクル6	110	蜂巣炎	2.57週	3	Y	N	なし	回復
試験番号=3475-041、施設番号=0007、AN =041006、性別=男性、人種=アジア人、年齢=69歳、中止の相対日=63日、PD-L1=PD-L1陽性、黒色腫の種類=進行性、粘膜、BRAF=野生型、NRAS=不明、c-KIT=データなし									
041006	安全性追跡調査期間	84	肺臓炎	持続中	2	Y	Y	中止	軽快
	長期安全性追跡調査期間	111	肺感染	持続中	2	Y	Y	中止	軽快
試験番号=3475-041、施設番号=0008、AN =041035、性別=男性、人種=アジア人、年齢=53歳、中止の相対日=113日、PD-L1=PD-L1陽性、黒色腫の種類=進行性、粘膜、BRAF=不明、NRAS=不明、c-KIT=不明									
041035	安全性追跡調査期間	119	死亡	23時間	5	Y	Y	中止	死亡
試験番号=3475-041、施設番号=0009、AN =041002、性別=男性、人種=アジア人、年齢=72歳、中止の相対日=364日、PD-L1=PD-L1陰性、黒色腫の種類=進行性、皮膚、BRAF=野生型、NRAS=野生型、c-KIT=データなし									
041002	投与サイクル1	2	前庭神経炎	2.07ヵ月	3	Y	N	なし	回復
	投与サイクル6	107	貧血	2.27ヵ月	3	Y	Y	なし	回復
試験番号=3475-041、施設番号=0009、AN =041026、性別=女性、人種=アジア人、年齢=84歳、中止の相対日=59日、PD-L1=PD-L1陰性、黒色腫の種類=進行性、皮膚、BRAF=野生型、NRAS=データなし、c-KIT=データなし									
041026	投与サイクル3	41	貧血	持続中	3	Y	N	なし	未回復
試験番号=3475-041、施設番号=0011、AN =041041、性別=男性、人種=アジア人、年齢=58歳、中止の相対日=63日、PD-L1=PD-L1陽性、黒色腫の種類=進行性、皮膚、BRAF=野生型、NRAS=不明、c-KIT=不明									
041041	安全性追跡調査期間	71	脳症	2.37ヵ月	3	Y	Y	中止	回復
		83	脳出血	2.76ヵ月	5	Y	Y	中止	死亡
試験番号=3475-041、施設番号=0012、AN =041011、性別=女性、人種=アジア人、年齢=43歳、中止の相対日=211日、PD-L1=PD-L1陽性、黒色腫の種類=進行性、皮膚、BRAF=変異型、NRAS=不明、c-KIT=不明									
041011	安全性追跡調査期間	220	下垂体炎	持続中	2	Y	Y	中止	未回復

C Confidential

表 2.7.4-46　最終投与後 90 日までに発現した重篤な有害事象の一覧

041 試験（APaT 集団）（続き）

割付番号	発現時期	相対日	有害事象	期間	Grade	重篤	因果関係	処置	転帰
MK-3475 2 mg/kg Q3W									
試験番号=3475-041、施設番号=0012、AN =041017、性別=男性、人種=アジア人、年齢=56歳、中止の相対日=333日、PD-L1=不明、黒色腫の種類=進行性、粘膜、 BRAF=野生型、NRAS=不明、c-KIT=不明									
041017	投与サイクル12	242	下垂体炎	持続中	3	Y	Y	休薬	未回復

処置：なし＝用量変更なし、減量＝用量減量、休薬＝投与中断、中止＝投与中止、増量＝用量増量、N/A＝該当なし
転帰：回復＝回復／消失、軽快＝軽快／消失中、後遺症あり＝回復／消失（後遺症を伴う）、未回復＝回復／消失せず
因果関係：治験担当医師により判定された治験薬と有害事象との因果関係
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「疾患進行」及び「悪性新生物進行」は除外した。
有害事象は MedDRA Version 18.0でコーディングした。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

C Confidential

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　海外001試験（パートB2+D、B3）

2.7.4.2.1.4.1.1　休薬に至った有害事象

####### 2.7.4.2.1.4.1.1.1　001試験パートB2+D

パートB2+Dで休薬に至ったすべての有害事象を[付録2.7.4-38]に、休薬に至った有害事象の一覧を[付録2.7.4-39]に示す。

全般的に、休薬に至った有害事象の発現割合は4群で同程度であった（イピリムマブ未治療／2 mg/kg Q3W群：25.5%、未治療／10 mg/kg Q3W群：19.2%、既治療／2 mg/kg Q3W群：20.2%、既治療／10 mg/kg Q3W群：21.4%）。

イピリムマブ未治療で2例以上にみられた休薬に至った有害事象は、2 mg/kg Q3W群では貧血、上気道感染及び血中ビリルビン増加（各2例、3.9%）であり、10 mg/kg Q3W群ではなかった。

イピリムマブ既治療で2例以上にみられた休薬に至った有害事象は、2 mg/kg Q3W群では疲労（3例、3.4%）、イピリムマブ既治療／10 mg/kg Q3W群では下痢（3例、3.6%）及び血中ビリルビン増加（2例、2.4%）であった。

4群すべてで1例以上にみられた休薬に至った有害事象は貧血及び皮膚障害（そう痒症、発疹、全身性皮疹及び斑状丘疹状皮疹）であった。イピリムマブ未治療群及び既治療群で、特定の有害事象の発現は上記以外認められなかった。

休薬に至った有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.4: AE_interrupt]に示す。

####### 2.7.4.2.1.4.1.1.2　001試験パートB3

パートB3で休薬に至ったすべての有害事象を[付録2.7.4-40]に、休薬に至った有害事象の一覧を[付録2.7.4-41]に示す。

全般的に、休薬に至った有害事象の発現割合は2群で同程度であった（10 mg/kg Q3W群：17.4%、10 mg/kg Q2W群：23.6%）。

2例以上にみられた休薬に至った有害事象は、10 mg/kg Q3W群では注入に伴う反応（2例、1.7%）、10 mg/kg Q2W群では上気道炎、低ナトリウム血症（各3例、2.4%）、大腸炎、下痢、悪心、嘔吐、疲労、肺炎、尿路感染及び関節痛（各2例、1.6%）であった。

休薬に至った有害事象の発現割合に特定の傾向はなかったが、発現割合は10 mg/kg Q3W群に比べ10 mg/kg Q2W群の方がわずかに高かった。

休薬に至った有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.4: AE_interrupt]に示す。

C Confidential

2.7.4.2.1.4.1.2　投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.1.2.1　001試験パートB2+D

パートB2+Dで治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象を[付録2.7.4-42]に、投与中止に至った有害事象の一覧を[付録2.7.4-43]に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、イピリムマブ未治療／2 mg/kg Q3W 群が3.9%、未治療／10 mg/kg Q3W 群が9.6%、既治療／2 mg/kg Q3W 群が5.6%、既治療／10 mg/kg Q3W 群が11.9%であった。

いずれの群でも2例以上に発現した投与中止に至った有害事象はなかった。4群すべてで発現した投与中止に至った有害事象はなかった。イピリムマブ未治療群及び既治療群で、投与中止に至った有害事象に特定の傾向はなかった。

投与中止に至った有害事象の叙述を001試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の14.3.14項に、投与中止に至った有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.3: AE_discon]に示す。

2.7.4.2.1.4.1.2.2　001試験パートB3

パートB3で治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象を[付録2.7.4-44]に、投与中止に至った有害事象の一覧を[付録2.7.4-45]に示す。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、10 mg/kg Q2W 群の方が高かったが、2群間に顕著な差（10 mg/kg Q3W 群：9.1%、10 mg/kg Q2W 群：13.8%）はなかった。

2例以上にみられた投与中止に至った有害事象は、10 mg/kg Q2W 群の下痢（2例、1.6%）のみであった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、10 mg/kg Q3W 群と比較して10 mg/kg Q2W 群でわずかに高かったが、投与中止に至った有害事象に特定の傾向はなかった。

投与中止に至った有害事象の叙述を001試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の14.3.14項に、投与中止に至った有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.3: AE_discon]に示す。

2.7.4.2.1.4.2　海外002試験

2.7.4.2.1.4.2.1　休薬に至った有害事象

002試験で休薬に至ったすべての有害事象を[付録2.7.4-46]に、休薬に至った有害事象の一覧を[付録2.7.4-47]に示す。

休薬に至った有害事象の発現割合は、2 mg/kg Q3W 群が12.9%、10 mg/kg Q3W 群が14.5%、化学療法群が20.5%であった。休薬に至った有害事象の発現割合はMK-3475両群では同程度であり、MK-3475両群よりも化学療法群で高かった。MK-3475両群での休薬に至った有害事象の傾向は全体の有害事象プロファイルの傾向と類似していた。

2例以上にみられた休薬に至った有害事象は、2 mg/kg Q3W 群では大腸炎、関節痛及び斑状丘疹

C Confidential

状皮疹（各2例、1.1%）であり、10 mg/kg Q3W 群では下痢及び呼吸困難（各3例、1.7%）であった。化学療法群では、疲労（7例、4.1%）、血小板数減少（5例、2.9%）、貧血、白血球減少症（各4例、2.3%）、好中球減少症、血小板減少症、好中球数減少（各3例、1.8%）、発熱、白血球数減少、末梢性ニューロパチー及び多発ニューロパチー（各2例、1.2%）であった。

休薬に至った有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.4: AE_interrupt]に示す。

2.7.4.2.1.4.2.2　投与中止に至った有害事象

002試験で治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象を[付録2.7.4-48]に、治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を[付録2.7.4-49]に示す。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、2 mg/kg Q3W 群が10.1%、10 mg/kg Q3W 群が14.5%、化学療法群が11.7%であった。

2例以上にみられた投与中止に至った有害事象は、2 mg/kg Q3W 群では全身性浮腫（3例、1.7%）であり、10 mg/kg Q3W 群では無力症、全身健康状態低下、呼吸困難、肺臓炎（各3例、1.7%）、下垂体機能低下症、大腸炎及び死亡（各2例、1.1%）であった。化学療法群では、血小板減少症（各3例、1.8%）、貧血、全身健康状態低下及び末梢性ニューロパチー（各2例、1.2%）であった。

投与中止に至った有害事象の叙述を002試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の14.4.15.2項に、投与中止に至った有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.3: AE_discon]に示す。

2.7.4.2.1.4.3　海外006試験

2.7.4.2.1.4.3.1　休薬に至った有害事象

006試験で休薬に至ったすべての有害事象（MK-3475併合）を[付録2.7.4-50]に、休薬に至った有害事象の一覧を[付録2.7.4-51]に示す。

休薬に至った有害事象の発現割合は、MK-3475併合群が21.1%、イピリムマブ群が8.6%であった。

2例以上にみられた休薬に至った有害事象は、MK-3475併合群では下痢（14例、2.5%）、貧血、ALT 増加、AST 増加（各5例、0.9%）、注入に伴う反応、関節痛、肺塞栓症（各4例、0.7%）、甲状腺機能低下症、悪心、倦怠感、過敏症、血中ビリルビン増加、背部痛、肺臓炎、発疹（各3例、0.5%）、心房細動、甲状腺機能亢進症、下垂体炎、ぶどう膜炎、大腸炎、膵炎、疲労、発熱、肝炎、高ビリルビン血症、下気道感染、鼻咽頭炎、上気道感染、血中クレアチニン増加、低ナトリウム血症、低リン酸血症、関節炎、筋肉痛、腎不全、呼吸困難、湿性咳嗽、そう痒症及び斑状丘疹状皮疹（各2例、0.4%）であった。イピリムマブ群では下痢（4例、1.6%）、腹痛、大腸炎、胸痛、発熱及び呼吸困難（各2例、0.8%）であった。

各 MK-3475群別の休薬に至ったすべての有害事象を006試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]14.3.11項の表14-149に、休薬に至った有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧

C Confidential

を[資料5.3.5.4.4: AE_interrupt]に示す。

2.7.4.2.1.4.3.2　投与中止に至った有害事象

006試験で投与中止に至ったすべての有害事象（MK-3475併合）を[付録2.7.4-52]に、投与中止に至った有害事象を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-53]に示す。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、MK-3475併合群が9.0%、イピリムマブ群が13.3%であった。

2例以上にみられた投与中止に至った有害事象は、MK-3475併合群では大腸炎（8例、1.4%）、自己免疫性肝炎、頭蓋内腫瘍出血及び中枢神経系転移（各2例、0.4%）であった。イピリムマブ群では、大腸炎（9例、3.5%）、下痢（5例、2.0%）及び肝細胞損傷（2例、0.8%）であった。

投与中止に至った有害事象の叙述を006試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]の14.3.16項に、投与中止に至った有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.3: AE_discon]に示す。

2.7.4.2.1.4.4　海外試験併合（001試験+002試験+006試験）

2.7.4.2.1.4.4.1　休薬に至った有害事象

001試験（パート B1+B2+B3+D）+002試験+006試験で休薬に至ったすべての有害事象を[付録2.7.4-54]に示す。休薬に至った有害事象の発現割合は全体で19.8%であった。

2.7.4.2.1.4.4.2　投与中止に至った有害事象

001試験（パート B1+B2+B3+D）+002試験+006試験で投与中止に至ったすべての有害事象を[付録2.7.4-55]に示す。投与中止に至った有害事象の発現割合は全体で10.6%であった。

2.7.4.2.1.4.5　国内011試験パートA

2.7.4.2.1.4.5.1　休薬に至った有害事象

休薬に至った有害事象は10 mg/kg Q2W 群の1例に2件（Grade 3の AST 増加及び Grade 3の ALT 増加）みられた。両事象に対しては治験薬を休薬し、その後患者は回復した［重篤な有害事象（[2.7.4.2.1.3.5項]）参照］。

休薬に至った有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.4: AE_interrupt]に示す。

2.7.4.2.1.4.5.2　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は10 mg/kg Q2W 群の1例にみられた。本患者は Grade 4の脳梗塞により、治験を中止した。治験担当医師により脳梗塞と治験薬との因果関係は否定された［重篤な有害事象（[2.7.4.2.1.3.5項]）参照］。

C Confidential

投与中止に至った有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.3: AE_discon]に示す。

2.7.4.2.1.4.6　国内041試験

2.7.4.2.1.4.6.1　休薬に至った有害事象

041試験で休薬に至ったすべての有害事象を[付録2.7.4-56]に、休薬に至った有害事象の一覧を[表 2.7.4-47]に示す。

休薬に至った有害事象の発現割合は21.4%（9例）であった。2例以上にみられた休薬に至った有害事象は大腸炎（2例、4.8%）であり、1例にみられた休薬に至った有害事象は、下垂体炎、甲状腺機能低下症、腹痛、下痢、胃炎、インフルエンザ様疾患、胆管閉塞、ALT 増加、AST 増加、甲状腺機能検査異常及び薬疹であった。データベースカットオフ日時点で大腸炎の1例、下垂体炎、甲状腺機能低下症、胃炎及び甲状腺機能検査異常は未回復であり、胆管閉塞は軽快、その他は回復した。

休薬に至った有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.4: AE_interrupt]に示す。

C Confidential

表 2.7.4-47　休薬に至った有害事象の一覧

041 試験（APaT 集団）

割付番号	発現時期	相対日	有害事象	期間	Grade	重篤	因果関係	処置	転帰
MK-3475 2 mg/kg Q3W									
試験番号=3475-041、施設番号=0001、AN=041001、性別=男性、人種=アジア人、年齢=67歳、中止の相対日=385日、PD-L1=不明、黒色腫の種類=進行性、皮膚、BRAF=野生型、NRAS=データなし、c-KIT=データなし									
041001	投与サイクル7	137	大腸炎	1.97ヵ月	3	Y	Y	休薬	回復
	投与サイクル13	288	下痢	1.08ヵ月	1	Y	Y	休薬	回復
		322	腹痛	1.57週	2	Y	Y	休薬	回復
試験番号=3475-041、施設番号=0002、AN =041032、性別=男性、人種=アジア人、年齢=57歳、中止の相対日=261日、PD-L1=不明、黒色腫の種類=進行性、皮膚、 BRAF=野生型、NRAS=野生型、c-KIT=データなし									
041032	投与サイクル7	142	胃炎	持続中	2	N	N	休薬	未回復
試験番号=3475-041、施設番号=0003、AN =041019、性別=女性、人種=アジア人、年齢=54歳、中止の相対日=335日、PD-L1=PD-L1陽性、黒色腫の種類=進行性、皮膚、BRAF=野生型、NRAS=変異型、c-KIT=野生型									
041019	投与サイクル13	275	薬疹	2週	3	Y	Y	休薬	回復
		278	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2.14週	2	N	Y	休薬	回復
		278	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1.14週	2	N	Y	休薬	回復
試験番号=3475-041、施設番号=0004、AN =041022、性別=男性、人種=アジア人、年齢=66歳、中止の相対日=211日、PD-L1=PD-L1陰性、黒色腫の種類=進行性、皮膚、BRAF=変異型、NRAS=データなし、c-KIT=データなし									
041022	投与サイクル11	225	胆管閉塞	持続中	3	Y	Y	休薬	軽快
試験番号=3475-041、施設番号=0007、AN =041015、性別=男性、人種=アジア人、年齢=65歳、中止の相対日=338日、PD-L1=PD-L1陰性、黒色腫の種類=進行性、皮膚、BRAF=野生型、NRAS=不明、c-KIT=データなし									
041015	投与サイクル7	149	甲状腺機能低下症	持続中	2	N	Y	休薬	未回復

C Confidential

表 2.7.4-47　休薬に至った有害事象の一覧

041 試験（APaT 集団）（続き）

割付番号	発現時期	相対日	有害事象	期間	Grade	重篤	因果関係	処置	転帰
MK-3475 2 mg/kg Q3W									
試験番号=3475-041、施設番号=0007、AN =041025、性別=男性、人種=アジア人、年齢=49歳、中止の相対日=275日、PD-L1=PD-L1陽性、黒色腫の種類=進行性、皮膚、BRAF=野生型、NRAS=野生型、c-KIT=データなし									
041025	投与サイクル14	276	大腸炎	持続中	2	N	Y	休薬	未回復
試験番号=3475-041、施設番号=0008、AN =041028、性別=男性、人種=アジア人、年齢=44歳、中止の相対日=232日、PD-L1=PD-L1陰性、黒色腫の種類=進行性、皮膚、BRAF=不明、NRAS=不明、c-KIT=不明									
041028	投与サイクル7	127	甲状腺機能検査異常	持続中	1	N	Y	休薬	未回復
試験番号=3475-041、施設番号=0008、AN =041035、性別=男性、人種=アジア人、年齢=53歳、中止の相対日=113日、PD-L1=PD-L1陽性、黒色腫の種類=進行性、粘膜、BRAF=不明、NRAS=不明、c-KIT=不明									
041035	投与サイクル2	43	インフルエンザ様疾患	2日	1	N	N	休薬	回復
試験番号=3475-041、施設番号=0012、AN =041017、性別=男性、人種=アジア人、年齢=56歳、中止の相対日=333日、PD-L1=不明、黒色腫の種類=進行性、粘膜、 BRAF=野生型、NRAS=不明、c-KIT=不明									
041017	投与サイクル12	242	下垂体炎	持続中	3	Y	Y	休薬	未回復

処置：なし＝用量変更なし、減量＝用量減量、休薬＝投与中断、中止＝投与中止、増量＝用量増量、N/A＝該当なし
転帰：回復＝回復／消失、軽快＝軽快／消失中、後遺症あり＝回復／消失（後遺症を伴う）、未回復＝回復／消失せず
因果関係：治験担当医師により判定された治験薬と有害事象との因果関係
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「疾患進行」及び「悪性新生物進行」は除外した。
有害事象は MedDRA Version 18.0でコーディングした。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

Confidential

2.7.4.2.1.4.6.2　　投与中止に至った有害事象

041試験で投与中止に至ったすべての有害事象を[付録2.7.4-57]に、投与中止に至った有害事象の一覧を[表 2.7.4-48]に示す。

投与中止に至った有害事象の発現割合は14.3%（6例）であった。2例以上にみられた投与中止に至った有害事象はなく、1例にみられた投与中止に至った有害事象は、下垂体炎、死亡、肺感染、高血糖、マラスムス（MedDRA 下層語：老衰）、脳出血、脳症、急性呼吸不全及び肺臓炎であった。データベースカットオフ日時点で下垂体炎は未回復であり、肺感染、高血糖及び肺臓炎は軽快、脳症は回復した。なお、マラスムスの1例は急性呼吸不全により死亡した。

投与中止に至った有害事象の叙述を041試験治験総括報書[資料5.3.5.2.3: P041V01]の14.3.3項に、投与中止に至った有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.3: AE_discon]に示す。

C Confidential

表 2.7.4-48　投与中止に至った有害事象の一覧

041 試験（APaT 集団）

割付番号	発現時期	相対日	有害事象	期間	Grade	重篤	因果関係	処置	転帰
MK-3475 2 mg/kg Q3W									
試験番号=3475-041、施設番号=0001、割付番号=041040、性別=女性、人種=アジア人、年齢=66歳、中止の相対日=106日、PD-L1=PD-L1陽性、黒色腫の種類=進行性、皮膚、BRAF=野生型、NRAS=データなし、c-KIT=データなし									
041040	安全性追跡調査期間	120	高血糖	持続中	4	Y	Y	中止	軽快
試験番号=3475-041、施設番号=0005、割付番号=041012、性別=男性、人種=アジア人、年齢=88歳、中止の相対日=106日、PD-L1=PD-L1陰性、黒色腫の種類=進行性、皮膚、BRAF=野生型、NRAS=データなし、c-KIT=データなし									
041012	安全性追跡調査期間	114 114	急性呼吸不全 マラスムス	4日 持続中	5 1	Y N	N N	中止 中止	死亡 未回復
試験番号=3475-041、施設番号=0007、割付番号=041006、性別=男性、人種=アジア人、年齢=69歳、中止の相対日=63日、PD-L1=PD-L1陽性、黒色腫の種類=進行性、粘膜、BRAF=野生型、NRAS=不明、c-KIT=データなし									
041006	安全性追跡調査期間 長期安全性追跡調査期間	84 111	肺臓炎 肺感染	持続中 持続中	2 2	Y Y	Y Y	中止 中止	軽快 軽快
試験番号=3475-041、施設番号=0008、割付番号=041035、性別=男性、人種=アジア人、年齢=53歳、中止の相対日=113日、PD-L1=PD-L1陽性、黒色腫の種類=進行性、粘膜、BRAF=不明、NRAS=不明、c-KIT=不明									
041035	安全性追跡調査期間	119	死亡	23時間	5	Y	Y	中止	死亡
試験番号=3475-041、施設番号=0011、割付番号=041041、性別=男性、人種=アジア人、年齢=58歳、中止の相対日=63日、PD-L1=PD-L1陽性、黒色腫の種類=進行性、皮膚、BRAF=野生型、NRAS=不明、c-KIT=不明									
041041	安全性追跡調査期間	71 83	脳症 脳出血	2.37ヵ月 2.76ヵ月	3 5	Y Y	Y Y	中止 中止	回復 死亡
試験番号=3475-041、施設番号=0012、割付番号=041011、性別=女性、人種=アジア人、年齢=43歳、中止の相対日=211日、PD-L1=PD-L1陽性、黒色腫の種類=進行性、皮膚、BRAF=変異型、NRAS=不明、c-KIT=不明									
041011	安全性追跡調査期間	220	下垂体炎	持続中	2	Y	Y	中止	未回復

処置：なし＝用量変更なし、減量＝用量減量、休薬＝投与中断、中止＝投与中止、増量＝用量増量、N/A＝該当なし
転帰：回復＝回復／消失、軽快＝軽快／消失中、後遺症あり＝回復／消失（後遺症を伴う）、未回復＝回復／消失せず
因果関係：治験担当医師により判定された治験薬と有害事象との因果関係
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「疾患進行」及び「悪性新生物進行」は除外した。
有害事象は MedDRA Version 18.0でコーディングした。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

Confidential

2.7.4.2.1.5　　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1　　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象（AEOSI）として、免疫関連の有害事象を中心に評価した。

001試験（パート B1+B2+B3+D）、002試験及び006試験の併合データを用いて、各 AEOSI の発現割合、程度、発現するまでの期間、罹患期間、回復及び管理を評価した。AEOSI は因果関係にかかわらず事前に規定した MedDRA 基本語を用いて特定した。

日本人での免疫関連の有害事象を含む AEOSI は041試験を用いて検討した。

また、MK-3475の全臨床試験から適応症を問わない及び悪性黒色腫に対する試験の Expanded Access Program のデータを用い、安全性報告データベース（Merck Adverse Event Reporting and Review System、以下 MARRS）に含まれる重篤な有害事象及び非重篤な有害事象のうち臨床的に注目すべき事象のプログラム横断的症例評価を実施した。プログラム横断的症例評価の目的は、以下の AEOSI の MK-3475の安全性データの評価を行うことであった。

- 重要な特定されたリスクの特徴や性質に変化が生じていないかを継続的に検討する。
- 新たな潜在的リスクを評価するためにその他の事前に規定した AEOSI を検討する。
- 免疫関連の事象に焦点を当て、全臨床試験のすべての事象を評価し、新たな安全性の懸念が生じていないか検討する。

2015年2月28日時点で、フランスの一時的使用承認及び Expanded Access Program を含む MK-3475の26試験が実施中であった。これらの試験に組み入れられた患者は8,592例であり、このうち7,736例が MK-3475の単剤投与又は1剤以上との併用投与を受け、856例が他剤の投与を受けた。MK-3475を投与された7,736例のうち、3,305例が Expanded Access Program で、364例がフランスの一時的使用承認で単剤投与を受けた。

本申請時点までに、MK-3475の安全性プロファイルで以下の重要なリスクが特定された。

重要な特定されたリスク：

- 免疫関連の肺臓炎
- 免疫関連の大腸炎
- 免疫関連の甲状腺機能障害（甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症）
- 免疫関連の肝炎
- 免疫関連の下垂体炎（下垂体機能低下症及び続発性副腎機能不全を含む）
- 免疫関連の1型糖尿病
- 免疫関連のぶどう膜炎
- 免疫関連の筋炎
- 免疫関連の重度の皮膚反応
- 免疫関連の膵炎
- 免疫関連の腎炎
- 免疫関連のギラン・バレー症候群
- Infusion reaction

C Confidential

重要な潜在的リスク：

- 筋無力症候群

上記の特定されたリスクの2015年2月28日までのプログラム横断的症例評価の情報、並びに評価したその他の AEOSI を、各 AEOSI の以下の併合データの評価に用いた事前に規定した検索法とともに以下に示す。

医薬品リスク管理計画書（RMP）に重要な特定されたリスクであるすべての AEOSI のプログラム横断的症例評価の一覧を[資料5.3.6.2: LineListing]に示す。

2.7.4.2.1.5.2　重要な特定されたリスクの AEOSI 解析

2.7.4.2.1.5.2.1　免疫関連の肺臓炎

免疫関連の肺臓炎を、MedDRA 基本語の急性間質性肺臓炎、間質性肺疾患、肺臓炎及び特発性肺炎症候群と規定し、Grade 及び治験担当医師の因果関係判定にかかわらず評価した。

2.7.4.2.1.5.2.1.1　海外試験併合（001試験+002試験+006試験）

免疫関連の肺臓炎の有害事象の要約を[表 2.7.4-49]に、Grade 別有害事象を[表 2.7.4-50]に、発現するまでの期間及び罹患期間の要約を[表 2.7.4-51]に、免疫関連の肺臓炎を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-58]に示す。また、免疫関連の肺臓炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約を[表 2.7.4-52]に、副腎皮質ホルモン剤の用量の要約を[表 2.7.4-53]に、免疫関連の肺臓炎に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧を[付録2.7.4-59]に示す。

免疫関連の肺臓炎は1,567例中32例（2.0%）にみられ、発現割合は3群間で同程度であった［2 mg/kg Q3W 群1.8%（6/340例）、10 mg/kg Q3W 群2.3%（18/769例）、10 mg/kg Q2W 群1.7%（8/458例）］。全投与群を通して、免疫関連の肺臓炎の程度はおおむね軽度又は中等度であり、Grade 1は13例（0.8%）、Grade 2は13例（0.8%）、Grade 3は6例（0.4%）で、Grade 4及び Grade 5はなかった。重篤な有害事象は全体で9例（0.6%）であった。

免疫関連の肺臓炎の発現までの期間の中央値は130.5日（範囲：2～588日）であり、罹患期間の中央値は78.5日（範囲：2～459日）であった。全体で、休薬は11例（0.7%）で、投与中止は9例（0.5%）であった。このうち、1例（001試験の AN000066：10 mg/kg QW2群）は、1件目の免疫関連の肺臓炎の際は休薬し、2件目の免疫関連の肺臓炎の際は投与を中止した。治験薬の処置なしは12例であった（一覧で「None」、「N/A」又は空欄が該当）。罹患期間の範囲の上限が大きいのは、本解析時点で11例の患者が回復していないことが影響している可能性がある。このうち、8例が Grade 1の肺臓炎（無症候性 X 線所見と定義）であった。肺臓炎の転帰は32例中21例が回復し、10例が未回復（Grade 1：8例、Grade 2：2例）、1例が軽快（Grade 3）であった。

免疫関連の肺臓炎に対して副腎皮質ホルモン剤が32例中12例（37.5%）に使用された。高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン換算で40 mg/日以上と定義）を開始用量から使用したの

C Confidential

は36件中10件（27.8%）であり、低用量（プレドニゾロン換算で40 mg/日未満と定義）を開始用量から使用したのは36件中3件（8.3%）であった。高用量の副腎皮質ホルモン剤（開始用量の中央値：63 mg/日、範囲：40～200 mg/日）の投与期間の中央値は8日（範囲：1～34日）であり、その後用量を漸減した。

表 2.7.4-49　有害事象の要約（AEOSI-肺臓炎）

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	6	(1.8)	18	(2.3)	8	(1.7)	32	(2.0)
有害事象なし	334	(98.2)	751	(97.7)	450	(98.3)	1,535	(98.0)
副作用†	4	(1.2)	16	(2.1)	8	(1.7)	28	(1.8)
Grade 3- 5の有害事象	1	(0.3)	4	(0.5)	1	(0.2)	6	(0.4)
Grade 3- 5の副作用†	1	(0.3)	4	(0.5)	1	(0.2)	6	(0.4)
重篤な有害事象	1	(0.3)	5	(0.7)	3	(0.7)	9	(0.6)
重篤な副作用†	1	(0.3)	5	(0.7)	3	(0.7)	9	(0.6)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	0	(0.0)	6	(0.8)	3	(0.7)	9	(0.6)
副作用†による中止‡	0	(0.0)	6	(0.8)	3	(0.7)	9	(0.6)
重篤な有害事象による中止‡	0	(0.0)	5	(0.7)	1	(0.2)	6	(0.4)
重篤な副作用†による中止‡	0	(0.0)	5	(0.7)	1	(0.2)	6	(0.4)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.4-50　Grade 別有害事象（AEOSI-肺臓炎）（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	6	(1.8)	18	(2.3)	8	(1.7)	32	(2.0)
有害事象なし	334	(98.2)	751	(97.7)	450	(98.3)	1,535	(98.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(1.8)	18	(2.3)	8	(1.7)	32	(2.0)
間質性肺疾患	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
Grade 1	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Grade 3	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
肺臓炎	5	(1.5)	17	(2.2)	8	(1.7)	30	(1.9)
Grade 1	4	(1.2)	7	(0.9)	1	(0.2)	12	(0.8)
Grade 2	0	(0.0)	7	(0.9)	6	(1.3)	13	(0.8)
Grade 3	1	(0.3)	3	(0.4)	1	(0.2)	5	(0.3)

同一患者の同一事象は、1件として集計した。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみ集計した。
同一患者で報告された最も高い Grade の有害事象のみを集計した。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

表 2.7.4-51　AEOSI-肺臓炎が発現するまでの期間及び罹患期間の要約
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q2W n (%)	合計 n (%)
解析対象例数	340	769	458	1567
肺臓炎が発現した患者（%）	6 (1.8)	18 (2.3)	8 (1.7)	32 (2.0)
肺臓炎が最初に発現するまでの期間（日）†				
平均値（標準偏差）	127.8 (39.1)	176.5 (138.2)	113.4 (102.9)	151.6 (118.2)
中央値	130.5	169.0	84.0	130.5
範囲	82 to 170	6 to 588	2 to 291	2 to 588
肺臓炎の合計件数	6	19	11	36
患者1例あたりの平均件数	1.00	1.06	1.38	1.13
罹患期間（日）‡				
中央値	105.0	48.0	72.0	78.5
範囲	25 to 459	2 to 210	7 to 359	2 to 459

(%)=肺臓炎が発現した患者数／解析対象例数
† 発現するまでの期間に関する集計は肺臓炎が発現した患者数に基づく。
‡ 罹患期間は time-to-event 解析に基づく。解析時に有害事象が未回復である又は有害事象が回復しないまま患者が死亡した場合、データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で罹患期間を打ち切りとする。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.4-52　AEOSI-肺臓炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=340)		MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=769)		MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=458)		合計 (N=1567)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
肺臓炎が発現した患者	6		18		8		32	
副腎皮質ホルモン剤を投与	1	16.7	7	38.9	4	50.0	12	37.5
副腎皮質ホルモン剤を投与せず	5	83.3	11	61.1	4	50.0	20	62.5

1件以上の肺臓炎が発現した患者数を分母として割合を計算
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

表 2.7.4-53　AEOSI-肺臓炎に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q2W	合計
合計件数	6	19	11	36
高用量から開始（%）†	1 (16.7)	6 (31.6)	3 (27.3)	10 (27.8)
開始用量（mg/日）				
平均値（標準偏差）	40 (.)	74 (32)	109 (79)	81 (49)
中央値（範囲）	40 (40-40)	65 (40-133)	67 (60-200)	63 (40-200)
投与期間（日）§				
平均値（標準偏差）	22 (.)	12 (12)	4 (4)	11 (10)
中央値（範囲）	22 (22-22)	10 (1-34)	3 (1-8)	8 (1-34)
低用量から開始（%）‡	0 (0.0)	2 (10.5)	1 (9.1)	3 (8.3)
開始用量（mg/日）				
平均値（標準偏差）	0 (0)	21 (15)	30 (.)	24 (12)
中央値（範囲）	0 (0-0)	21 (10-31)	30 (30-30)	30 (10-31)
投与期間（日）§				
平均値（標準偏差）	0 (0)	59 (82)	33 (.)	50 (60)
中央値（範囲）	0 (0-0)	59 (1-117)	33 (33-33)	33 (1-117)
副腎皮質ホルモン剤を投与せず（%）	5 (83.3)	11 (57.9)	7 (63.6)	23 (63.9)

†高用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で≥ 40 mg/日と定義
‡低用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で< 40 mg/日と定義
§データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で副腎皮質ホルモン剤投与期間を打ち切りとする。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

2.7.4.2.1.5.2.1.2　国内041試験

免疫関連の肺臓炎の有害事象の要約を[付録2.7.4-60]に、Grade 別有害事象を[付録2.7.4-61]に、発現するまでの期間及び罹患期間の要約を[付録2.7.4-62]に、免疫関連の肺臓炎を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-63]に示す。また、免疫関連の肺臓炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約を[付録2.7.4-64]に、副腎皮質ホルモン剤の用量の要約を[付録2.7.4-65]に、免疫関連の肺臓炎に対

C Confidential

する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧を[付録2.7.4-66]に示す。

免疫関連の肺臓炎が42例中1例（2.4%）にみられた。

本患者（AN 041006）はGrade 2の免疫関連の肺臓炎を発現し、重篤と判定された。免疫関連の肺臓炎の発現までの期間は84日であり、罹患期間は288日であった。データベースカットオフ日時点でAN 041006は投与を中止し、転帰は軽快であった。また、免疫関連の肺臓炎に対して低用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン換算で40 mg/日未満と定義）が使用された。30 mg/日を7日間投与された後、用量を漸減した。

免疫関連の肺臓炎の発現割合は041試験（2.4%）と001試験+002試験＋006試験（2.0%）で同程度であった。Grade 3以上の発現割合も041試験（0.0%）と001試験+002試験＋006試験（0.4%）で同程度であった。

001試験+002試験＋006試験に041試験を併合した免疫関連の肺臓炎の有害事象の要約を[表2.7.4-54]に示す。001試験+002試験＋006試験+041試験での免疫関連の肺臓炎の有害事象の発現割合は2.1%であり、副作用の発現割合は1.8%であった。

表 2.7.4-54　有害事象の要約（AEOSI-肺臓炎）

001 試験+002 試験+006 試験+041 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	382		769		458		1,609	
有害事象あり	7	(1.8)	18	(2.3)	8	(1.7)	33	(2.1)
有害事象なし	375	(98.2)	751	(97.7)	450	(98.3)	1,576	(97.9)
副作用†	5	(1.3)	16	(2.1)	8	(1.7)	29	(1.8)
Grade 3- 5の有害事象	1	(0.3)	4	(0.5)	1	(0.2)	6	(0.4)
Grade 3- 5の副作用†	1	(0.3)	4	(0.5)	1	(0.2)	6	(0.4)
重篤な有害事象	2	(0.5)	5	(0.7)	3	(0.7)	10	(0.6)
重篤な副作用†	2	(0.5)	5	(0.7)	3	(0.7)	10	(0.6)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	1	(0.3)	6	(0.8)	3	(0.7)	10	(0.6)
副作用†による中止‡	1	(0.3)	6	(0.8)	3	(0.7)	10	(0.6)
重篤な有害事象による中止‡	1	(0.3)	5	(0.7)	1	(0.2)	7	(0.4)
重篤な副作用†による中止‡	1	(0.3)	5	(0.7)	1	(0.2)	7	(0.4)

Gradeは CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）
（041試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

C Confidential

2.7.4.2.1.5.2.1.3　　肺臓炎のプログラム横断的症例評価

MARRS データベースを検索し、適応症にかかわらずすべての臨床試験で2015年2月28日までに報告された肺臓炎の患者を特定した[検索方法:間質性肺疾患の MedDRA 標準検索式（以下、SMQ）の広域検索、MedDRA version. 17.1]。検索基準により特定された患者について医学的な検討を行った。これらのうち7件が生命が脅かされたと判定され、いずれも複数の合併症又は肺臓炎の程度や治療に影響を及ぼす可能性のあるリスク因子を有していた（慢性閉塞性肺疾患の併発、気管支炎、気道感染、インフルエンザ、肺塞栓症又は非小細胞肺癌進行）。

MK-3475に対する肺臓炎の特徴に潜在的な変化がないかを評価するため、通常の MK-3475の安全性調査の一貫として、2015年6月30日までのデータベースに対し追加の検索を実施した（検索方法：間質性肺疾患の SMQ 広域検索、MedDRA version. 18.0）。検索基準により特定された患者について医学的な検討を行った。2015年6月30日時点ですべての臨床試験において死亡に至った肺臓炎は8件であった[資料5.3.6.3: CIOMS]。死亡に至った肺臓炎を発現したのは MK-3475を投与された非小細胞肺癌患者、進行性悪性黒色腫患者及び頭頸部癌患者であった。認められた死亡のうち、基礎疾患の程度、疾患の進行、合併症及び肺臓炎以外の肺疾患に関連している死亡もあるが、今回の評価から MK-3475と関連のある肺臓炎による死亡は非小細胞肺癌患者だけでなく様々な癌腫で起こりうることが示唆された。得られている情報に基づき、申請者は肺臓炎による死亡の発現を免疫関連の肺臓炎の特徴に追加した。

2.7.4.2.1.5.2.1.4　　結論

海外試験併合（001試験+002試験＋006試験）及び041試験の結果、並びにプログラム横断的症例評価から、免疫関連の肺臓炎（死亡を含む）は MK-3475で重要な特定されたリスクであることが示された。

2.7.4.2.1.5.2.2　　免疫関連の大腸炎

免疫関連の大腸炎を、MedDRA 基本語の大腸炎、顕微鏡的大腸炎、腸炎、出血性腸炎、壊死性大腸炎及びびらん性大腸炎と規定し、Grade 及び治験担当医師の因果関係判定にかかわらず評価した。

2.7.4.2.1.5.2.2.1　　海外試験併合（001試験+002試験+006試験）

免疫関連の大腸炎の有害事象の要約を[表 2.7.4-55]に、Grade 別有害事象を[表 2.7.4-56]に、発現までの期間及び罹患期間の要約を[表 2.7.4-57]に、免疫関連の大腸炎を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-67]に示す。また、免疫関連の大腸炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約を[表 2.7.4-58]に、副腎皮質ホルモン剤の用量の要約を[表 2.7.4-59]に、免疫関連の大腸炎に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧を[付録2.7.4-68]に示す。

免疫関連の大腸炎は1,567例中31例（2.0%）にみられ、発現割合は3群間で同程度であった［2 mg/kg Q3W 群1.2%（4/340例）、10 mg/kg Q3W 群2.2%（17/769例）、10 mg/kg Q2W 群2.2%（10/458

例）］。Grade 3の免疫関連の大腸炎は、2 mg/kg Q3W 群の0.6%（2例）、10 mg/kg Q3W 群の1.2%（9例）、10 mg/kg Q2W 群の1.5%（7例）にみられた。10 mg/kg Q3W 群の2例（AN 364335、AN 360878）に Grade 4の免疫関連の大腸炎がみられたが、投与中止により回復した。Grade 5の免疫関連の大腸炎はなかった。重篤な有害事象は全体で22例（1.4%）であった。

免疫関連の大腸炎の発現までの期間の中央値は103.0日（範囲：10～296日）であり、罹患期間の中央値は42.0日（範囲：1～218日）であった。罹患期間の範囲の上限が大きいのは、本解析時点で4例の患者が未回復であることが影響している可能性がある。これらの患者の免疫関連の大腸炎は Grade 1～Grade 3である。その他の患者は回復した。投与群別では2 mg/kg Q3W 群で4例に5件、10 mg/kg Q3W 群で17例に20件、10 mg/kg Q2W 群で10例に11件の大腸炎がみられた（各 Grade での罹患期間を評価するため、同一事象で Grade を変更した場合は、新たな事象として取り扱った。ただし、前回の事象の最終日の1日以内に同一事象が発現した場合は1件とみなした）。全体で、休薬は8例、投与中止は14例、治験薬の処置なしは12例であった（一覧で「None」、「N/A」又は空欄が該当）。処置なしの1例（10 mg/kg Q3W 群の AN 364466）は3件の大腸炎を認めたが休薬しなかった。しかしながら、4件目の大腸炎の後、治験薬の投与を中止した。別の1例（10 mg/kg Q2W 群の AN 365415）は1件目の大腸炎では休薬しなかったが、2件目の大腸炎の後、治験薬の投与を中止した。AN 364466の大腸炎は回復したが、AN 365415の大腸炎は本解析時点では未回復であった。

免疫関連の大腸炎に対して副腎皮質ホルモン剤が31例中21例（67.7%）に使用された。高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン換算で40 mg/日以上と定義）を開始用量から使用したのは36件中22件（61.1%）であり、低用量（プレドニゾロン換算で40 mg/日未満と定義）を開始用量から使用したのは36件中1件（2.8%）であった。高用量の副腎皮質ホルモン剤（開始用量の中央値：73 mg/日、範囲：40～234 mg/日）の投与期間の中央値は6日であり、その後14例で用量を漸減した。このうちの3例は複数回減量した。7例では大腸炎の管理のためにパルス療法を要したのみであった。

C Confidential

表 2.7.4-55 有害事象の要約（AEOSI-大腸炎）

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	4	(1.2)	17	(2.2)	10	(2.2)	31	(2.0)
有害事象なし	336	(98.8)	752	(97.8)	448	(97.8)	1,536	(98.0)
副作用†	3	(0.9)	14	(1.8)	9	(2.0)	26	(1.7)
Grade 3- 5の有害事象	2	(0.6)	11	(1.4)	7	(1.5)	20	(1.3)
Grade 3- 5の副作用†	2	(0.6)	9	(1.2)	6	(1.3)	17	(1.1)
重篤な有害事象	4	(1.2)	10	(1.3)	8	(1.7)	22	(1.4)
重篤な副作用†	3	(0.9)	8	(1.0)	7	(1.5)	18	(1.1)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	1	(0.3)	9	(1.2)	4	(0.9)	14	(0.9)
副作用†による中止‡	1	(0.3)	9	(1.2)	4	(0.9)	14	(0.9)
重篤な有害事象による中止‡	1	(0.3)	6	(0.8)	4	(0.9)	11	(0.7)
重篤な副作用†による中止‡	1	(0.3)	6	(0.8)	4	(0.9)	11	(0.7)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

表 2.7.4-56　Grade 別有害事象（AEOSI-大腸炎）（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	4	(1.2)	17	(2.2)	10	(2.2)	31	(2.0)
有害事象なし	336	(98.8)	752	(97.8)	448	(97.8)	1,536	(98.0)
胃腸障害	4	(1.2)	17	(2.2)	10	(2.2)	31	(2.0)
大腸炎	4	(1.2)	17	(2.2)	7	(1.5)	28	(1.8)
Grade 1	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
Grade 2	2	(0.6)	4	(0.5)	1	(0.2)	7	(0.4)
Grade 3	2	(0.6)	9	(1.2)	6	(1.3)	17	(1.1)
Grade 4	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
顕微鏡的大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.1)
Grade 1	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Grade 2	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Grade 3	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)

同一患者の同一事象は、1件として集計した。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみ集計した。
同一患者で報告された最も高い Grade の有害事象のみを集計した。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.4-57　AEOSI-大腸炎が発現するまでの期間及び罹患期間の要約

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q2W n (%)	合計 n (%)
解析対象例数	340	769	458	1567
大腸炎が発現した患者（%）	4 (1.2)	17 (2.2)	10 (2.2)	31 (2.0)
大腸炎が最初に発現するまでの期間（日）†				
平均値（標準偏差）	152.8 (90.9)	104.4 (71.5)	122.6 (46.6)	116.5 (66.9)
中央値	139.0	96.0	114.0	103.0
範囲	70 to 263	10 to 296	72 to 223	10 to 296
大腸炎の合計件数	5	20	11	36
患者1例あたりの平均件数	1.25	1.18	1.10	1.16
罹患期間（日）‡				
中央値	50.0	41.0	34.0	42.0
範囲	4 to 79	1 to 218	1 to 110	1 to 218

(%)=大腸炎が発現した患者数／解析対象例数
† 発現するまでの期間に関する集計は大腸炎が発現した患者数に基づく。
‡ 罹患期間は time-to-event 解析に基づく。解析時に有害事象が未回復である又は有害事象が回復しないまま患者が死亡した場合、データカットベースオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で罹患期間を打ち切りとする。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

表 2.7.4-58　AEOSI-大腸炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=340)		MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=769)		MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=458)		合計 (N=1567)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1件以上の大腸炎が発現した患者	4		17		10		31	
副腎皮質ホルモン剤を投与	2	50.0	13	76.5	6	60.0	21	67.7
副腎皮質ホルモン剤を投与せず	2	50.0	4	23.5	4	40.0	10	32.3

1件以上の大腸炎が発現した患者数を分母として割合を計算。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.4-59　AEOSI-大腸炎に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q2W	合計
合計件数	5	20	11	36
高用量から開始（%）†	2 (40.0)	14 (70.0)	6 (54.5)	22 (61.1)
開始用量（mg/日）				
平均値（標準偏差）	68 (11)	92 (56)	63 (14)	82 (47)
中央値（範囲）	68 (60-75)	78 (40-234)	65 (40-75)	73 (40-234)
投与期間（日）§				
平均値（標準偏差）	5 (1)	21 (42)	4 (2)	15 (34)
中央値（範囲）	5 (4-6)	8 (1-162)	5 (1-7)	6 (1-162)
低用量から開始（%）‡	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
開始用量（mg/日）				
平均値（標準偏差）	0 (0)	20 (.)	0 (0)	20 (.)
中央値（範囲）	0 (0-0)	20 (20-20)	0 (0-0)	20 (20-20)
投与期間（日）§				
平均値（標準偏差）	0 (0)	6 (.)	0 (0)	6 (.)
中央値（範囲）	0 (0-0)	6 (6-6)	0 (0-0)	6 (6-6)
副腎皮質ホルモン剤を投与せず（%）	3 (60.0)	5 (25.0)	5 (45.5)	13 (36.1)

†高用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で≥40 mg/日と定義
‡低用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で<40 mg/日と定義
§データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で副腎皮質ホルモン剤投与期間を打ち切りとする。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

2.7.4.2.1.5.2.2.2　国内041試験

免疫関連の大腸炎の有害事象の要約を[表 2.7.4-60]に、Grade 別有害事象を[表 2.7.4-61]に、発現までの期間及び罹患期間の要約を[表 2.7.4-62]に、免疫関連の大腸炎を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-63]に示す。また、免疫関連の大腸炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約を[表 2.7.4-63]、副腎皮質ホルモン剤の用量の要約を[表 2.7.4-64]に、免疫関連の大腸炎に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧を[付録2.7.4-69]に示す。

免疫関連の大腸炎は42例中2例（4.8%）にみられ、Grade 2は1例（AN 041025）、Grade 3は1例（AN 041001）であり、Grade 3の1例は重篤と判定された。

免疫関連の大腸炎の発現までの期間は137日と276日であり、罹患期間は41日と60日であった。データベースカットオフ日時点で2例とも休薬で、1例は回復、もう1例は未回復であった。

免疫関連の大腸炎に対して副腎皮質ホルモン剤が2例に使用された。1例は高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン換算で40 mg/日以上と定義）を、1例は低用量（プレドニゾロン換算で40 mg/日未満と定義）を開始用量として使用した。高用量の副腎皮質ホルモン剤（開始用量：60 mg/日）の投与期間は7日間であり、その後用量を漸減した。低用量の副腎皮質ホルモン剤（開始用量：30 mg/日）の投与期間は15日間であり、その後40 mg/日に増量し（投与期間11日間）、その後用量を漸減した。

C Confidential

免疫関連の大腸炎の発現割合は041試験（4.8%）と001試験+002試験＋006試験（2.0%）で同程度であった。Grade 3以上の発現割合も041試験（2.4%）と001試験+002試験＋006試験（1.3%）で同程度であった。

001試験+002試験＋006試験に041試験を併合した免疫関連の大腸炎の有害事象の要約を[表2.7.4-65]に示す。001試験+002試験＋006試験+041試験での免疫関連の大腸炎の有害事象の発現割合は2.1%であり、副作用の発現割合は1.7%であった。

表 2.7.4-60 有害事象の要約（AEOSI-大腸炎）

041 試験（APaT 集団）

	Subjects With Advanced Melanoma	
	n	(%)
解析対象例数	42	
有害事象あり	2	(4.8)
有害事象なし	40	(95.2)
副作用†	2	(4.8)
Grade 3- 5の有害事象	1	(2.4)
Grade 3- 5の副作用†	1	(2.4)
重篤な有害事象	1	(2.4)
重篤な副作用†	1	(2.4)
死亡	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)
有害事象による中止‡	0	(0.0)
副作用†による中止‡	0	(0.0)
重篤な有害事象による中止‡	0	(0.0)
重篤な副作用†による中止‡	0	(0.0)

†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

C Confidential

表 2.7.4-61　Grade 別有害事象（AEOSI-大腸炎）（発現割合 0%超）
041 試験（APaT 集団）

	Subjects With Advanced Melanoma	
	n	(%)
解析対象例数	42	
有害事象あり	2	(4.8)
有害事象なし	40	(95.2)
胃腸障害	2	(4.8)
大腸炎	2	(4.8)
Grade 2	1	(2.4)
Grade 3	1	(2.4)

同一患者の同一事象は、1件として集計した。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみ集計した。
同一患者で報告された最も高い Grade の有害事象のみを集計した。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。
有害事象は MedDRA Version 18.0でコーディングした。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

表 2.7.4-62　AEOSI-大腸炎が発現するまでの期間及び罹患期間の要約
041 試験（APaT 集団）

	Subjects With Advanced Melanoma
解析対象例数	42
大腸炎が発現した患者（%）	2 (4.8)
大腸炎が最初に発現するまでの期間（日）†	
平均値（標準偏差）	206.5 (98.3)
中央値（範囲）	206.5 (137, 276)
大腸炎の合計件数	2
患者1例あたりの平均件数	1.00
罹患期間（日）‡	
中央値（範囲）	50.5 (41, 60)

(%)=大腸炎が発現した患者数／解析対象例数
† 発現するまでの期間に関する集計は大腸炎が発現した患者数に基づく。
‡ 罹患期間は time-to-event 解析に基づく。解析時に有害事象が未回復である又は有害事象が回復しないまま患者が死亡した場合、データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で罹患期間を打ち切りとする。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

C Confidential

表 2.7.4-63　AEOSI-大腸炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約
041 試験（APaT 集団）

	Subjects With Advanced Melanoma (N=42)	
	n	%
大腸炎が発現した患者	2	
副腎皮質ホルモン剤を投与	2	100.0
副腎皮質ホルモン剤を投与せず	0	0
1件以上の大腸炎が発現した患者数を分母として割合を計算 （データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

表 2.7.4-64　AEOSI-大腸炎に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約
041 試験（APaT 集団）

	Subjects With Advanced Melanoma
合計件数	2
高用量から開始（%）†	1 (50.0)
開始用量（mg/日）	
平均値（標準偏差）	60
中央値（範囲）	60 (60-60)
投与期間（日）§	
平均値（標準偏差）	7
中央値（範囲）	7 (7-7)
低用量から開始（%）‡	1 (50.0)
開始用量（mg/日）	
平均値（標準偏差）	30
中央値（範囲）	30 (30-30)
投与期間（日）§	
平均値（標準偏差）	15
中央値（範囲）	15 (15-15)
副腎皮質ホルモン剤を投与せず（%）	0 (0.0)
†高用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で≥ 40 mg/日と定義 ‡低用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で< 40 mg/日と定義 §データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で副腎皮質ホルモン剤投与期間を打ち切りとする。 （データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

C Confidential

表 2.7.4-65　有害事象の要約（AEOSI-大腸炎）
001 試験+002 試験+006 試験+041 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	382		769		458		1,609	
有害事象あり	6	(1.6)	17	(2.2)	10	(2.2)	33	(2.1)
有害事象なし	376	(98.4)	752	(97.8)	448	(97.8)	1,576	(97.9)
副作用†	5	(1.3)	14	(1.8)	9	(2.0)	28	(1.7)
Grade 3- 5の有害事象	3	(0.8)	11	(1.4)	7	(1.5)	21	(1.3)
Grade 3- 5の副作用†	3	(0.8)	9	(1.2)	6	(1.3)	18	(1.1)
重篤な有害事象	5	(1.3)	10	(1.3)	8	(1.7)	23	(1.4)
重篤な副作用†	4	(1.0)	8	(1.0)	7	(1.5)	19	(1.2)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	1	(0.3)	9	(1.2)	4	(0.9)	14	(0.9)
副作用†による中止‡	1	(0.3)	9	(1.2)	4	(0.9)	14	(0.9)
重篤な有害事象による中止‡	1	(0.3)	6	(0.8)	4	(0.9)	11	(0.7)
重篤な副作用†による中止‡	1	(0.3)	6	(0.8)	4	(0.9)	11	(0.7)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）
（041試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.4.2.1.5.2.2.3　大腸炎のプログラム横断的症例評価

MARRS データベースを検索し、適応症にかかわらずすべての臨床試験で2015年2月28日までに報告された大腸炎の患者を特定した（検索方法：偽膜性大腸炎及び胃腸の非特異性の炎症の SMQ 広域検索、MedDRA version. 17.1）。特定されたすべての患者を評価したところ、生命が脅かされたと判定された患者及び死亡例はなかった。これらの症例評価から、免疫関連の大腸炎の新たな安全性上の問題はなく、リスクの特徴に変化は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.2.2.4　結論

海外試験併合（001試験+002試験＋006試験）及び041試験の結果、並びにプログラム横断的症例評価から、免疫関連の大腸炎は MK-3475で重要な特定されたリスクであることが示された。

2.7.4.2.1.5.2.3　免疫関連の甲状腺障害（免疫関連の甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、及び甲状腺炎）

免疫関連の甲状腺障害には免疫関連の甲状腺機能低下症、免疫関連の甲状腺機能亢進症及び免疫関連の甲状腺炎を含めた。

免疫関連の甲状腺機能低下症は、MedDRA 基本語の甲状腺機能低下症、甲状腺機能低下性甲状腺腫、粘液水腫、粘液水腫性昏睡及び原発性甲状腺機能低下症と規定し、免疫関連の甲状腺機能

C Confidential

亢進症は、MedDRA 基本語の甲状腺機能亢進症、バセドウ病及び甲状腺中毒クリーゼと規定し、免疫関連の甲状腺炎は、MedDRA 基本語の甲状腺障害、甲状腺炎、自己免疫性甲状腺炎及び急性甲状腺炎と規定し、Grade 及び治験担当医師の因果関係判定にかかわらず評価した。

2.7.4.2.1.5.2.3.1　甲状腺機能低下症

2.7.4.2.1.5.2.3.1.1　海外試験併合（001試験+002試験+006試験）

免疫関連の甲状腺機能低下症の有害事象の要約を[表 2.7.4-66]に、Grade 別有害事象を[表 2.7.4-67]に、発現までの期間及び罹患期間の要約を[表 2.7.4-68]に、免疫関連の甲状腺機能低下症を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-70]に示す。また、免疫関連の甲状腺機能低下症に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約を[表 2.7.4-69]、副腎皮質ホルモン剤の用量の要約を[表 2.7.4-70]に、免疫関連の甲状腺機能低下症に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧を[付録2.7.4-71]に示す。

免疫関連の甲状腺機能低下症は1,567例中127例（8.1%）にみられ、発現割合は3群間で同程度であった［2 mg/kg Q3W 群7.4%（25/340例）、10 mg/kg Q3W 群7.3%（56/769例）、10 mg/kg Q2W 群10.0%（46/458例）］。全投与群を通して、免疫関連の甲状腺機能低下症の程度はおおむね軽度又は中等度であり、Grade 1は30例（1.9%）、Grade 2は95例（6.1%）、Grade 3は2例（0.1%）で、Grade 4及び Grade 5はなかった。重篤な有害事象と判定された免疫関連の甲状腺機能低下症はなかった。

免疫関連の甲状腺機能低下症の発現までの期間の中央値は100.0日（範囲：5～576日）であり、罹患期間の中央値は164.5日（範囲：6～740日）であった。大部分の患者は本解析時点で未回復であった。2 mg/kg Q3W 群で複数の免疫関連の甲状腺機能低下症を発現した患者はいなかったが、10 mg/kg Q3W 群では56例に57件、10 mg/kg Q2W 群では46例に47件の免疫関連の甲状腺機能低下症がみられた（各 Grade での罹患期間を評価するため、同一事象で Grade を変更した場合は、新たな事象として取り扱った。ただし、前回の事象の最終日の1日以内に同一事象が発現した場合は1件とみなした）。全体で、休薬は8例であり、投与中止はなかった。大多数の患者は治験薬の処置なしであった（一覧で「None」、「N/A」又は空欄が該当）。

免疫関連の甲状腺機能低下症（Grade 2）に対して副腎皮質ホルモン剤が127例中3例（2.4%）に使用された。このうち1例では高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン換算で40 mg/日以上と定義）を、2例（1.6%）では低用量（プレドニゾロン換算で40 mg/日未満と定義）を開始用量として使用した。高用量の副腎皮質ホルモン剤（開始用量：60 mg/日）の投与期間は4日間であり、その後用量を漸減した。免疫関連の甲状腺機能低下症に対し、127例中117例（92.1%）ではホルモン補充療法を実施し、10例（いずれも Grade 1）では治療を行わなかった[資料5.3.5.2.1.2: P001V02] [資料5.3.5.1.1: P002V01] [資料5.3.5.1.2: P006V01]。

C Confidential

表 2.7.4-66　有害事象の要約（AEOSI-甲状腺機能低下症）

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	25	(7.4)	56	(7.3)	46	(10.0)	127	(8.1)
有害事象なし	315	(92.6)	713	(92.7)	412	(90.0)	1,440	(91.9)
副作用†	23	(6.8)	50	(6.5)	42	(9.2)	115	(7.3)
Grade 3- 5の有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.1)
Grade 3- 5の副作用†	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.1)
重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用†	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用†による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

表 2.7.4-67　Grade 別有害事象（AEOSI-甲状腺機能低下症）

（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	25	(7.4)	56	(7.3)	46	(10.0)	127	(8.1)
有害事象なし	315	(92.6)	713	(92.7)	412	(90.0)	1,440	(91.9)
内分泌障害	25	(7.4)	56	(7.3)	46	(10.0)	127	(8.1)
甲状腺機能低下症	25	(7.4)	55	(7.2)	46	(10.0)	126	(8.0)
Grade 1	5	(1.5)	14	(1.8)	11	(2.4)	30	(1.9)
Grade 2	20	(5.9)	41	(5.3)	33	(7.2)	94	(6.0)
Grade 3	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.1)
原発性甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Grade 2	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)

同一患者の同一事象は、1件として集計した。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみ集計した。
同一患者で報告された最も高い Grade の有害事象のみを集計した。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.4-68　AEOSI-甲状腺機能低下症が発現するまでの期間及び罹患期間の要約

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q2W n (%)	合計 n (%)
解析対象例数	340	769	458	1567
甲状腺機能低下症が発現した患者（%）	25 (7.4)	56 (7.3)	46 (10.0)	127 (8.1)
甲状腺機能低下症が最初に発現するまでの期間（日）†				
平均値（標準偏差）	125.8 (103.0)	96.2 (59.0)	120.5 (84.1)	110.8 (79.0)
中央値	84.0	90.0	106.0	100.0
範囲	22 to 371	5 to 240	39 to 576	5 to 576
甲状腺機能低下症の合計件数	25	57	47	129
患者1例あたりの平均件数	1.00	1.02	1.02	1.02
罹患期間（日）‡				
中央値	214.0	157.0	168.5	164.5
範囲	14 to 574	6 to 526	15 to 740	6 to 740

(%)=甲状腺機能低下症が発現した患者数／解析対象例数
† 発現するまでの期間に関する集計は甲状腺機能低下症が発現した患者数に基づく。
‡ 罹患期間は time-to-event 解析に基づく。解析時に有害事象が未回復である又は有害事象が回復しないまま患者が死亡した場合、データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で罹患期間を打ち切りとする。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

表 2.7.4-69　AEOSI-甲状腺機能低下症に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=340)		MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=769)		MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=458)		合計 (N=1567)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1件以上の甲状腺機能低下症が発現した患者	25		56		46		127	
副腎皮質ホルモン剤を投与	0	0	2	3.6	1	2.2	3	2.4
副腎皮質ホルモン剤を投与せず	25	100.0	54	96.4	45	97.8	124	97.6

1件以上の甲状腺機能低下症が発現した患者数を分母として割合を計算
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.4-70　AEOSI-甲状腺機能低下症に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q2W	合計
合計件数	25	57	47	129
高用量から開始（%）†	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
開始用量（mg/日）				
平均値（標準偏差）	0 (0)	60 (.)	0 (0)	60 (.)
中央値（範囲）	0 (0-0)	60 (60-60)	0 (0-0)	60 (60-60)
投与期間（日）§				
平均値（標準偏差）	0 (0)	4 (.)	0 (0)	4 (.)
中央値（範囲）	0 (0-0)	4 (4-4)	0 (0-0)	4 (4-4)
低用量から開始（%）‡	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (2.1)	2 (1.6)
開始用量（mg/日）				
平均値（標準偏差）	0 (0)	8 (.)	25 (.)	16 (12)
中央値（範囲）	0 (0-0)	8 (8-8)	25 (25-25)	16 (8-25)
投与期間（日）§				
平均値（標準偏差）	0 (0)	94 (.)	1 (.)	48 (66)
中央値（範囲）	0 (0-0)	94 (94-94)	1 (1-1)	48 (1-94)
副腎皮質ホルモン剤を投与せず（%）	25 (100.0)	55 (96.5)	46 (97.9)	126 (97.7)

†高用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で≥ 40 mg/日と定義
‡低用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で< 40 mg/日と定義
§データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で副腎皮質ホルモン剤投与期間を打ち切りとする。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

2.7.4.2.1.5.2.3.1.2　国内041試験

免疫関連の甲状腺機能低下症の有害事象の要約を[表 2.7.4-71]に、Grade 別有害事象を[表 2.7.4-72]に、発現までの期間及び罹患期間の要約を[表 2.7.4-73]に、免疫関連の甲状腺機能低下症を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-63]に示す。免疫関連の甲状腺機能低下症に対して副腎皮質ホルモン剤を使用した患者はいなかった。

免疫関連の甲状腺機能低下症は5例（11.9%）にみられ、Grade 1は1例、Grade 2は4例であり、重篤例はなかった。

免疫関連の甲状腺機能低下症の発現までの期間の中央値は105.0日（範囲：69～149日）であり、罹患期間の中央値は189.0日（範囲：12～297日）であった。データベースカットオフ日時点で1例は休薬し、4例は治験薬の処置はなかった（一覧で「None」又は「N/A」が該当）。5例とも転帰は未回復であった。

免疫関連の甲状腺機能低下症の発現割合は041試験（11.9%）と001試験+002試験＋006試験（8.1%）で同程度であった。Grade 3以上の発現割合も041試験（0.0%）と001試験+002試験＋006試験（0.1%）で同程度であった。

001試験+002試験＋006試験に041試験を併合した免疫関連の甲状腺機能低下症の有害事象の要約を[表 2.7.4-74]に示す。001試験+002試験＋006試験+041試験での免疫関連の甲状腺機能低下症

C Confidential

の有害事象の発現割合は8.2%であり、副作用の発現割合は7.4%であった。

表 2.7.4-71 有害事象の要約（AEOSI-甲状腺機能低下症）
041 試験（APaT 集団）

	Subjects With Advanced Melanoma	
	n	(%)
解析対象例数	42	
有害事象あり	5	(11.9)
有害事象なし	37	(88.1)
副作用†	4	(9.5)
Grade 3- 5の有害事象	0	(0.0)
Grade 3- 5の副作用†	0	(0.0)
重篤な有害事象	0	(0.0)
重篤な副作用†	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)
有害事象による中止‡	0	(0.0)
副作用†による中止‡	0	(0.0)
重篤な有害事象による中止‡	0	(0.0)
重篤な副作用†による中止‡	0	(0.0)

†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

表 2.7.4-72　Grade 別有害事象（AEOSI-甲状腺機能低下症）（発現割合 0%超）
041 試験（APaT 集団）

	Subjects With Advanced Melanoma	
	n	(%)
解析対象例数	42	
有害事象あり	5	(11.9)
有害事象なし	37	(88.1)
内分泌障害	5	(11.9)
甲状腺機能低下症	5	(11.9)
Grade 1	1	(2.4)
Grade 2	4	(9.5)

同一患者の同一事象は、1件として集計した。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみ集計した。
同一患者で報告された最も高い Grade の有害事象のみを集計した。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。
有害事象は MedDRA Version 18.0でコーディングした。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

C Confidential

表 2.7.4-73　AEOSI-甲状腺機能低下症が発現するまでの期間及び罹患期間の要約
041 試験（APaT 集団）

	Subjects With Advanced Melanoma
解析対象例数	42
甲状腺機能低下症が発現した患者（%）	5 (11.9)
甲状腺機能低下症が最初に発現するまでの期間（日）†	
平均値（標準偏差）	106.6 (32.7)
中央値（範囲）	105.0 (69, 149)
甲状腺機能低下症の合計件数	5
患者1例あたりの平均件数	1.00
罹患期間（日）‡	
中央値（範囲）	189.0 (12, 297)

(%)=甲状腺機能低下症が発現した患者数／解析対象例数
† 発現するまでの期間に関する集計は甲状腺機能低下症が発現した患者数に基づく。
‡ 罹患期間は time-to-event 解析に基づく。解析時に有害事象が未回復である又は有害事象が回復しないまま患者が死亡した場合、データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で罹患期間を打ち切りとする。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

表 2.7.4-74　有害事象の要約（AEOSI-甲状腺機能低下症）
001 試験+002 試験+006 試験+041 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	382		769		458		1,609	
有害事象あり	30	(7.9)	56	(7.3)	46	(10.0)	132	(8.2)
有害事象なし	352	(92.1)	713	(92.7)	412	(90.0)	1,477	(91.8)
副作用†	27	(7.1)	50	(6.5)	42	(9.2)	119	(7.4)
Grade 3- 5の有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.1)
Grade 3- 5の副作用†	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.1)
重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用†	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用†による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）
（041試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.4.2.1.5.2.3.2　甲状腺機能亢進症

2.7.4.2.1.5.2.3.2.1　海外試験併合（001試験+002試験+006試験）

免疫関連の甲状腺機能亢進症の有害事象の要約を[表 2.7.4-75]に、Grade 別有害事象を[表

C Confidential

2.7.4-76]に、発現するまでの期間及び罹患期間の要約を[表 2.7.4-77]に、免疫関連の甲状腺機能亢進症を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-72]に示す。また、免疫関連の甲状腺機能亢進症に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約を[表 2.7.4-78]、副腎皮質ホルモン剤の用量の要約を[表 2.7.4-79]に、免疫関連の甲状腺機能亢進症に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧を[付録 2.7.4-73]に示す。

免疫関連の甲状腺機能亢進症は1,567例中51例（3.3%）にみられ、発現割合は3群間で同程度であった［2 mg/kg Q3W 群2.6%（9/340例）、10 mg/kg Q3W 群2.3%（18/769例）、10 mg/kg Q2W 群5.2%（24/458例）］。全投与群を通して、免疫関連の甲状腺機能亢進症の程度はおおむね軽度又は中等度であり、Grade 1は40例（2.6%）、Grade 2は9例（0.6%）、Grade 3は2例（0.1%）で、Grade 4及び Grade 5はなかった。重篤な有害事象は全体で3例（0.2%）であった。

免疫関連の甲状腺機能亢進症の発現までの期間の中央値は44.0日（範囲：1～665日）であり、罹患期間の中央値は51.0日（範囲：1～390日）であった。罹患期間の範囲の上限が大きいのは、本解析時点で14例が未回復であることが原因の可能性がある。これらの患者の免疫関連の甲状腺機能亢進症は Grade 1である。その他の患者は回復した。10 mg/kg Q3W 群では複数の免疫関連の甲状腺機能亢進症を発現した患者はいなかったが、2 mg/kg Q3W 群で9例に11件、10 mg/kg Q2W 群で24例に27件の免疫関連の甲状腺機能亢進症がみられた（各 Grade での罹患期間を評価するため、同一事象で Grade を変更した場合は、新たな事象として取り扱った。ただし、前回の事象の最終日の1日以内に同一事象が発現した場合は1件とみなした）。全体で、休薬は4例、投与中止は2例であった。大多数の患者は治験薬の処置なしであった（報告書で「None」、「N/A」又は空欄が該当）。

免疫関連の甲状腺機能亢進症（Grade 2又は Grade 3）に対して副腎皮質ホルモン剤が51例中2例（3.9%）に使用され、2例とも回復した。高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン換算で40 mg/日以上と定義）を開始用量として使用したのは、56件中2件（3.6%）であった。低用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン換算で40 mg/日未満と定義）は開始用量として使用されなかった。高用量の副腎皮質ホルモン剤（開始用量の中央値：75 mg/日、範囲：75 mg/日）の投与期間の中央値は5日（範囲：2～8日）であり、その後用量を漸減した。免疫関連の甲状腺機能亢進症を発現した51例中5例（9.8%）にメチマゾール、カルビマゾール又はプロピルチオウラシルが投与された。[資料5.3.5.2.1.2: P001V02], [資料5.3.5.1.1: P002V01], [資料5.3.5.1.2: P006V01]

C Confidential

表 2.7.4-75　有害事象の要約（AEOSI-甲状腺機能亢進症）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	9	(2.6)	18	(2.3)	24	(5.2)	51	(3.3)
有害事象なし	331	(97.4)	751	(97.7)	434	(94.8)	1,516	(96.7)
副作用†	9	(2.6)	15	(2.0)	21	(4.6)	45	(2.9)
Grade 3- 5の有害事象	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
Grade 3- 5の副作用†	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
重篤な有害事象	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.2)	3	(0.2)
重篤な副作用†	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.2)	3	(0.2)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
副作用†による中止‡	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
重篤な有害事象による中止‡	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
重篤な副作用†による中止‡	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

表 2.7.4-76　Grade 別有害事象（AEOSI-甲状腺機能亢進症）
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	9	(2.6)	18	(2.3)	24	(5.2)	51	(3.3)
有害事象なし	331	(97.4)	751	(97.7)	434	(94.8)	1,516	(96.7)
内分泌障害	9	(2.6)	18	(2.3)	24	(5.2)	51	(3.3)
甲状腺機能亢進症	9	(2.6)	18	(2.3)	24	(5.2)	51	(3.3)
Grade 1	7	(2.1)	13	(1.7)	20	(4.4)	40	(2.6)
Grade 2	2	(0.6)	4	(0.5)	3	(0.7)	9	(0.6)
Grade 3	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)

同一患者の同一事象は、1件として集計した。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみ集計した。
同一患者で報告された最も高い Grade の有害事象のみを集計した。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.4-77　AEOSI-甲状腺機能亢進症が発現するまでの期間及び罹患期間の要約

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q2W n (%)	合計 n (%)
解析対象例数	340	769	458	1567
甲状腺機能亢進症が発現した患者（%）	9 (2.6)	18 (2.3)	24 (5.2)	51 (3.3)
甲状腺機能亢進症が最初に発現するまでの期間（日）†				
平均値（標準偏差）	69.0 (76.3)	63.1 (53.2)	86.3 (134.5)	75.1 (101.7)
中央値	43.0	43.0	54.0	44.0
範囲	1 to 253	15 to 225	6 to 665	1 to 665
甲状腺機能亢進症の合計件数	11	18	27	56
患者1例あたりの平均件数	1.22	1.00	1.13	1.10
罹患期間（日）‡				
中央値	74.0	62.0	42.0	51.0
範囲	10 to 185	15 to 390	1 to 226	1 to 390

(%) =甲状腺機能亢進症が発現した患者数／解析対象例数
† 発現するまでの期間に関する集計は甲状腺機能亢進症が発現した患者数に基づく。
‡ 罹患期間は time-to-event 解析に基づく。解析時に有害事象が未回復である又は有害事象が回復しないまま患者が死亡した場合、データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で罹患期間を打ち切りとする。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

表 2.7.4-78　AEOSI-甲状腺機能亢進症に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=340)		MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=769)		MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=458)		合計 (N=1567)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1件以上の甲状腺機能亢進症が発現した患者	9		18		24		51	
副腎皮質ホルモン剤を投与	1	11.1	0	0	1	4.2	2	3.9
副腎皮質ホルモン剤を投与せず	8	88.9	18	100.0	23	95.8	49	96.1

1件以上の甲状腺機能亢進症が発現した患者数を分母として割合を計算
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.4-79　AEOSI-甲状腺機能亢進症に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q2W	合計
合計件数	11	18	27	56
高用量から開始（%）†	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (3.7)	2 (3.6)
開始用量（mg/日）				
平均値（標準偏差）	75 (.)	0 (0)	75 (.)	75 (0)
中央値（範囲）	75 (75-75)	0 (0-0)	75 (75-75)	75 (75-75)
投与期間（日）§				
平均値（標準偏差）	2 (.)	0 (0)	8 (.)	5 (4)
中央値（範囲）	2 (2-2)	0 (0-0)	8 (8-8)	5 (2-8)
低用量から開始（%）‡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副腎皮質ホルモン剤を投与せず（%）	10 (90.9)	18 (100.0)	26 (96.3)	54 (96.4)

†高用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で≥ 40 mg/日と定義
‡低用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で< 40 mg/日と定義
§データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で副腎皮質ホルモン剤投与期間を打ち切りとする。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

2.7.4.2.1.5.2.3.2.2　国内041試験

免疫関連の甲状腺機能亢進症の有害事象の要約を[表 2.7.4-80]に、Grade 別有害事象を[表 2.7.4-81]に、発現までの期間及び罹患期間の要約を[表 2.7.4-82]に、免疫関連の甲状腺機能亢進症を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-63]に示す。免疫関連の甲状腺機能亢進症に対して副腎皮質ホルモン剤を使用した患者はいなかった。

免疫関連の甲状腺機能亢進症は2例（4.8%）にみられ、Grade 1は1例、Grade 2は1例であり、重篤例はなかった。

免疫関連の甲状腺機能亢進症の発現までの期間は22日と41日であり、罹患期間は23日と90日であった。2例とも治験薬の処置なく（一覧で「None」又は「N/A」が該当）、回復した。

免疫関連の甲状腺機能亢進症の発現割合は041試験（4.8%）と001試験+002試験＋006試験（3.3%）で同程度であった。Grade 3以上の発現割合も041試験（0.0%）と001試験+002試験＋006試験（0.1%）で同程度であった。

001試験+002試験＋006試験に041試験を併合した免疫関連の甲状腺機能低下症の有害事象の要約を[表 2.7.4-83]に示す。001試験+002試験＋006試験+041試験での免疫関連の甲状腺機能低下症の有害事象の発現割合は3.3%であり、副作用の発現割合は2.9%であった。

C Confidential

表 2.7.4-80 有害事象の要約（AEOSI-甲状腺機能亢進症）

041 試験（APaT 集団）

	Subjects With Advanced Melanoma	
	n	(%)
解析対象例数	42	
有害事象あり	2	(4.8)
有害事象なし	40	(95.2)
副作用†	2	(4.8)
Grade 3- 5の有害事象	0	(0.0)
Grade 3- 5の副作用†	0	(0.0)
重篤な有害事象	0	(0.0)
重篤な副作用†	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)
有害事象による中止‡	0	(0.0)
副作用†による中止‡	0	(0.0)
重篤な有害事象による中止‡	0	(0.0)
重篤な副作用†による中止‡	0	(0.0)

†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

表 2.7.4-81　Grade 別有害事象（AEOSI-甲状腺機能亢進症）（発現割合 0%超）

041 試験（APaT 集団）

	Subjects With Advanced Melanoma	
	n	(%)
解析対象例数	42	
有害事象あり	2	(4.8)
有害事象なし	40	(95.2)
内分泌障害	2	(4.8)
甲状腺機能亢進症	2	(4.8)
Grade 1	1	(2.4)
Grade 2	1	(2.4)

同一患者の同一事象は、1件として集計した。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみ集計した。
同一患者で報告された最も高い Grade の有害事象のみを集計した。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。
有害事象は MedDRA Version 18.0でコーディングした。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

C Confidential

表 2.7.4-82　AEOSI-甲状腺機能亢進症が発現するまでの期間及び罹患期間の要約

041 試験（APaT 集団）

	Subjects With Advanced Melanoma
解析対象例数	42
甲状腺機能亢進症が発現した患者（%）	2 (4.8)
甲状腺機能亢進症が最初に発現するまでの期間（日）†	
平均値（標準偏差）	31.5 (13.4)
中央値（範囲）	31.5 (22, 41)
甲状腺機能低下症の合計件数	2
患者1例あたりの平均件数	1.00
罹患期間（日）‡	
中央値（範囲）	56.5 (23, 90)

(%)=甲状腺機能亢進症が発現した患者数／解析対象例数
† 発現するまでの期間に関する集計は甲状腺機能亢進症が発現した患者数に基づく。
‡ 罹患期間は time-to-event 解析に基づく。解析時に有害事象が未回復である又は有害事象が回復しないまま患者が死亡した場合、データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で罹患期間を打ち切りとする。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

表 2.7.4-83　有害事象の要約（AEOSI-甲状腺機能亢進症）

001 試験+002 試験+006 試験+041 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	382		769		458		1,609	
有害事象あり	11	(2.9)	18	(2.3)	24	(5.2)	53	(3.3)
有害事象なし	371	(97.1)	751	(97.7)	434	(94.8)	1,556	(96.7)
副作用†	11	(2.9)	15	(2.0)	21	(4.6)	47	(2.9)
Grade 3- 5の有害事象	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
Grade 3- 5の副作用†	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
重篤な有害事象	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.2)	3	(0.2)
重篤な副作用†	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.2)	3	(0.2)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
副作用†による中止‡	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
重篤な有害事象による中止‡	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
重篤な副作用†による中止‡	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）
（041試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.4.2.1.5.2.3.3　甲状腺炎

2.7.4.2.1.5.2.3.3.1　海外試験併合（001試験+002試験+006試験）

免疫関連の甲状腺炎の有害事象の要約を[表 2.7.4-84]に、Grade 別有害事象を[表 2.7.4-85]に、

C Confidential

発現するまでの期間及び罹患期間の要約を[表 2.7.4-86]に、免疫関連の甲状腺炎を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-74]に示す。免疫関連の甲状腺炎に対して副腎皮質ホルモン剤を使用した患者はいなかった。

免疫関連の甲状腺炎は1,567例中13例（0.8%）にみられ、発現割合は3群間で同程度であった［2 mg/kg Q3W 群0.9%（3/340例）、10 mg/kg Q3W 群0.9%（7/769例）、10 mg/kg Q2W 群0.7%（3/458例）］。全投与群を通して、免疫関連の甲状腺炎の程度はおおむね軽度又は中等度であり、Grade 1は6例（0.4%）、Grade 2は5例（0.4%）で、Grade 3から Grade 5はなかった。重篤な有害事象は全体で1例（0.1%）であった。

免疫関連の甲状腺炎の発現までの期間の中央値は29.0日（範囲：15～106日）であり、罹患期間の中央値は108.0日（範囲：22～262日）であった。休薬は1例であり、投与中止はなかった。13例中6例は回復し、7例は未回復であった。13例中2例（001試験の AN 000491、002試験の AN 100652）は甲状腺炎回復後に甲状腺機能低下症を発現した。AN 000491は甲状腺炎の直後に甲状腺機能低下症を発現し、AN 100652は甲状腺炎の回復後約3週間で甲状腺機能低下症が発現した。3例は甲状腺機能亢進症を発現した後に甲状腺炎を発現した。3例中2例（001試験の AN 001396、002試験の AN 100108）は、甲状腺機能亢進症が回復した後に甲状腺炎を発現し、1例（001試験の AN 001247）は甲状腺機能亢進症の発現後に甲状腺炎を発現した。1例（006試験の AN 361918）で、甲状腺炎と甲状腺機能亢進症が同日に発現した（各 Grade での罹患期間を評価するため、同一事象で Grade を変更した場合は、新たな事象として取り扱った。ただし、前回の事象の最終日の1日以内に同一事象が発現した場合は1件とみなした）。

C Confidential

表 2.7.4-84　有害事象の要約（AEOSI-甲状腺炎）

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	3	(0.9)	7	(0.9)	3	(0.7)	13	(0.8)
有害事象なし	337	(99.1)	762	(99.1)	455	(99.3)	1,554	(99.2)
副作用†	3	(0.9)	7	(0.9)	3	(0.7)	13	(0.8)
Grade 3- 5の有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Grade 3- 5の副作用†	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
重篤な副作用†	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用†による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Gradeは CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

表 2.7.4-85　Grade 別有害事象（AEOSI-甲状腺炎）（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	3	(0.9)	7	(0.9)	3	(0.7)	13	(0.8)
有害事象なし	337	(99.1)	762	(99.1)	455	(99.3)	1,554	(99.2)
内分泌障害	3	(0.9)	7	(0.9)	3	(0.7)	13	(0.8)
自己免疫性甲状腺炎	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.3)
Grade 1	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Grade 2	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)
甲状腺炎	3	(0.9)	3	(0.4)	3	(0.7)	9	(0.6)
Grade 1	2	(0.6)	1	(0.1)	2	(0.4)	5	(0.3)
Grade 2	1	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)	4	(0.3)

同一患者の同一事象は、1件として集計した。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみ集計した。
同一患者で報告された最も高い Grade の有害事象のみを集計した。
Gradeは CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.4-86　AEOSI-甲状腺炎が発現するまでの期間及び罹患期間の要約
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q2W n (%)	合計 n (%)
解析対象例数	340	769	458	1567
甲状腺炎が発現した患者（%）	3 (0.9)	7 (0.9)	3 (0.7)	13 (0.8)
甲状腺炎が最初に発現するまでの期間（日）†				
平均値（標準偏差）	37.7 (23.2)	46.0 (33.1)	51.3 (31.5)	45.3 (28.8)
中央値	29.0	25.0	68.0	29.0
範囲	20 to 64	20 to 106	15 to 71	15 to 106
甲状腺炎の合計件数	3	7	3	13
患者1例あたりの平均件数	1.00	1.00	1.00	1.00
罹患期間（日）‡				
中央値	57.0	192.0	51.0	108.0
範囲	43 to 108	22 to 262	45 to 178	22 to 262

(%) =甲状腺炎が発現した患者数／解析対象例数
† 発現するまでの期間に関する集計は甲状腺炎が発現した患者数に基づく。
‡ 罹患期間は time-to-event 解析に基づく。解析時に有害事象が未回復である又は有害事象が回復しないまま患者が死亡した場合、データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で罹患期間を打ち切りとする。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

2.7.4.2.1.5.2.3.3.2　国内041試験

事前に規定した MedDRA 基本語を用いたところ、データベースカットオフ日までに免疫関連の甲状腺炎を発現した患者はいなかった。

001試験+002試験＋006試験に041試験を併合した免疫関連の甲状腺炎の有害事象の要約を[表2.7.4-87]に示す。001試験+002試験＋006試験+041試験での免疫関連の甲状腺炎の有害事象の発現割合は0.8%であり、副作用の発現割合は0.8%であった。

Confidential

表 2.7.4-87　有害事象の要約（AEOSI-甲状腺炎）
001 試験+002 試験+006 試験+041 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	382		769		458		1,609	
有害事象あり	3	(0.8)	7	(0.9)	3	(0.7)	13	(0.8)
有害事象なし	379	(99.2)	762	(99.1)	455	(99.3)	1,596	(99.2)
副作用†	3	(0.8)	7	(0.9)	3	(0.7)	13	(0.8)
Grade 3- 5の有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Grade 3- 5の副作用†	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
重篤な副作用†	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用†による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）
（041試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.4.2.1.5.2.3.4　甲状腺障害のプログラム横断的症例評価

MARRS データベースを検索し、適応症にかかわらずすべての臨床試験で2015年2月28日までに報告された甲状腺障害の患者を特定した（検索方法：甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症の SMQ 広域検索、MedDRA version. 17.1）。特定されたすべての患者を評価したところ、生命が脅かされたと判定された患者及び死亡例はなかった。甲状腺機能の変化、すなわち甲状腺機能低下症又は甲状腺機能行進症を示した患者に甲状腺炎が認められた。本症例検討では、免疫関連の甲状腺機能障害の新たな安全性の懸念やリスクの特徴に変化は認められなかった。報告された用語に若干のばらつきが認められるが、甲状腺機能障害（甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症及び甲状腺炎）は全体的に他の多くの悪性腫瘍でも認められ、ほとんどの場合非重篤である。

2.7.4.2.1.5.2.3.5　結論

海外試験併合（001試験+002試験＋006試験）及び041試験の結果、並びにプログラム横断的症例評価から、免疫関連の甲状腺機能障害（甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症）は MK-3475 で重要な特定されたリスクであることが示された。

2.7.4.2.1.5.2.4　免疫関連の肝炎

免疫関連の肝炎を、MedDRA 基本語の肝炎、自己免疫性肝炎、急性肝炎、劇症肝炎及び薬物性

C Confidential

肝障害と規定し、Grade 及び治験担当医師の因果関係判定にかかわらず評価した。

2.7.4.2.1.5.2.4.1　　海外試験併合（001試験+002試験+006試験）

免疫関連の肝炎の有害事象の要約を[表 2.7.4-88]に、Grade 別有害事象を[表 2.7.4-89]に、発現するまでの期間及び罹患期間の要約を[表 2.7.4-90]に、免疫関連の肝炎を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-75]に示す。また、免疫関連の肝炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約[表 2.7.4-91]を、副腎皮質ホルモン剤の用量の要約を[表 2.7.4-92]に、免疫関連の肝炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の一覧を[付録2.7.4-76]に示す。

免疫関連の肝炎は1,567例中16例（1.0%）にみられ、発現割合は3群間で同程度であった［2 mg/kg Q3W 群1.5%（5/340例）、10 mg/kg Q3W 群1.0%（8/769例）、10 mg/kg Q2W 群0.7%（3/458例）］。全投与群を通して、免疫関連の肝炎の程度はおおむね軽度又は中等度であり、Grade 1は1例（0.1%）、Grade 2は2例（0.1%）、Grade 3は11例（0.7%）であった。Grade 4は2例（0.1%）（001試験2 mg/kg Q3W 群の AN 000336、006試験10 mg/kg Q3W 群の AN 364658）にみられ、いずれの患者も投与を中止した。Grade 5の免疫関連の肝炎はみられなかった。重篤な有害事象は全体で9例（0.6%）であった。

免疫関連の肝炎の発現までの期間の中央値は25.5日（範囲：8～651日）であり、罹患期間の中央値は36.0日（範囲：8～143日）であった。罹患期間の範囲の上限が大きいのは、本解析時点で2例が未回復又は軽快であることが影響している可能性がある。これらの患者の免疫関連の肝炎はGrade 3である。その他の患者は回復した。全投与群を通して、複数の免疫関連の肝炎が発現したのは1例（10 mg/kg Q3W 群 AN 364658の2件）のみであった（各 Grade での罹患期間を評価するため、同一事象で Grade を変更した場合は、新たな事象として取り扱った。ただし、前回の事象の最終日の1日以内に同一事象が発現した場合は1件とみなした）。全体で、休薬は7例で、投与中止は6例で、処置なしは4例で（一覧で「None」、「N/A」又は空欄が該当）、減量は1例であった。

免疫関連の肝炎（Grade 2～Grade 4）に対して副腎皮質ホルモン剤が16例中11例に使用された。高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン換算で40 mg/日以上と定義）を開始用量として使用したのは、17件中10件（58.8%）であり、低用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン換算で40 mg/日未満と定義）を開始用量として使用したのは、17件中1件（5.9%）であった。高用量の副腎皮質ホルモン剤（開始用量の中央値：106 mg/日、範囲：50～300 mg/日）の投与期間の中央値は5日（範囲：1～14日）であり、その後用量を漸減した。

C Confidential

表 2.7.4-88　有害事象の要約（AEOSI-肝炎）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	5	(1.5)	8	(1.0)	3	(0.7)	16	(1.0)
有害事象なし	335	(98.5)	761	(99.0)	455	(99.3)	1,551	(99.0)
副作用†	5	(1.5)	7	(0.9)	3	(0.7)	15	(1.0)
Grade 3- 5の有害事象	3	(0.9)	7	(0.9)	3	(0.7)	13	(0.8)
Grade 3- 5の副作用†	3	(0.9)	6	(0.8)	3	(0.7)	12	(0.8)
重篤な有害事象	1	(0.3)	5	(0.7)	3	(0.7)	9	(0.6)
重篤な副作用†	1	(0.3)	5	(0.7)	3	(0.7)	9	(0.6)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	1	(0.3)	4	(0.5)	1	(0.2)	6	(0.4)
副作用†による中止‡	1	(0.3)	4	(0.5)	1	(0.2)	6	(0.4)
重篤な有害事象による中止‡	1	(0.3)	4	(0.5)	1	(0.2)	6	(0.4)
重篤な副作用†による中止‡	1	(0.3)	4	(0.5)	1	(0.2)	6	(0.4)

Gradeは CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

表 2.7.4-89　Grade 別有害事象（AEOSI-肝炎）（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	5	(1.5)	8	(1.0)	3	(0.7)	16	(1.0)
有害事象なし	335	(98.5)	761	(99.0)	455	(99.3)	1,551	(99.0)
肝胆道系障害	5	(1.5)	8	(1.0)	3	(0.7)	16	(1.0)
自己免疫性肝炎	4	(1.2)	3	(0.4)	2	(0.4)	9	(0.6)
Grade 2	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
Grade 3	2	(0.6)	2	(0.3)	2	(0.4)	6	(0.4)
Grade 4	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
薬物性肝障害	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Grade 4	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
肝炎	1	(0.3)	4	(0.5)	1	(0.2)	6	(0.4)
Grade 1	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Grade 3	0	(0.0)	4	(0.5)	1	(0.2)	5	(0.3)

同一患者の同一事象は、1件として集計した。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみ集計した。
同一患者で報告された最も高い Grade の有害事象のみを集計した。
Gradeは CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.4-90　AEOSI-肝炎が発現するまでの期間及び罹患期間の要約

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q2W n (%)	合計 n (%)
解析対象例数	340	769	458	1567
肝炎が発現した患者（%）	5 (1.5)	8 (1.0)	3 (0.7)	16 (1.0)
肝炎が最初に発現するまでの期間（日）†				
平均値（標準偏差）	177.0 (268.4)	36.9 (47.7)	95.0 (83.4)	91.6 (158.9)
中央値	63.0	22.0	54.0	25.5
範囲	22 to 651	8 to 154	40 to 191	8 to 651
肝炎の合計件数	5	9	3	17
患者1例あたりの平均件数	1.00	1.13	1.00	1.06
罹患期間（日）‡				
中央値	33.0	45.5	86.5	36.0
範囲	8 to 45	26 to 95	30 to 143	8 to 143

(%)=肝炎が発現した患者数／解析対象例数
† 発現するまでの期間に関する集計は肝炎が発現した患者数に基づく。
‡ 罹患期間は time-to-event 解析に基づく。解析時に有害事象が未回復である又は有害事象が回復しないまま患者が死亡した場合、データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で罹患期間を打ち切りとする。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

表 2.7.4-91　AEOSI-肝炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=340)		MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=769)		MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=458)		合計 (N=1567)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1件以上の肝炎が発現した患者	5		8		3		16	
副腎皮質ホルモン剤を投与	3	60.0	5	62.5	3	100.0	11	68.8
副腎皮質ホルモン剤を投与せず	2	40.0	3	37.5	0	0	5	31.3

1件以上の肝炎が発現した患者数を分母として割合を計算
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

Confidential

表 2.7.4-92　AEOSI-肝炎に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q2W	合計
合計件数	5	9	3	17
高用量から開始（%）†	3 (60.0)	4 (44.4)	3 (100.0)	10 (58.8)
開始用量（mg/日）				
平均値（標準偏差）	83 (29)	205 (67)	89 (31)	134 (75)
中央値（範囲）	100 (50-100)	185 (150-300)	100 (53-113)	106 (50-300)
投与期間（日）§				
平均値（標準偏差）	5 (3)	7 (5)	4 (3)	5 (4)
中央値（範囲）	6 (1-7)	5 (4-14)	4 (1-6)	5 (1-14)
低用量から開始（%）‡	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (5.9)
開始用量（mg/日）				
平均値（標準偏差）	0 (0)	25 (.)	0 (0)	25 (.)
中央値（範囲）	0 (0-0)	25 (25-25)	0 (0-0)	25 (25-25)
投与期間（日）§				
平均値（標準偏差）	0 (0)	8 (.)	0 (0)	8 (.)
中央値（範囲）	0 (0-0)	8 (8-8)	0 (0-0)	8 (8-8)
副腎皮質ホルモン剤を投与せず（%）	2 (40.0)	4 (44.4)	0 (0.0)	6 (35.3)

†高用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で≥ 40 mg/日と定義
‡低用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で< 40 mg/日と定義
§データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で副腎皮質ホルモン剤投与期間を打ち切りとする。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

2.7.4.2.1.5.2.4.2　国内041試験

事前に規定した MedDRA 基本語を用いたところ、データベースカットオフ日までに免疫関連の肝炎を発現した患者はいなかった。

001試験+002試験＋006試験に041試験を併合した免疫関連の肝炎の有害事象の要約を[表 2.7.4-93]に示す。001試験+002試験＋006試験+041試験での免疫関連の肝炎の有害事象の発現割合は1.0%であり、副作用の発現割合は0.9%であった。

C Confidential

表 2.7.4-93　有害事象の要約（AEOSI-肝炎）
001 試験+002 試験+006 試験+041 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	382		769		458		1,609	
有害事象あり	5	(1.3)	8	(1.0)	3	(0.7)	16	(1.0)
有害事象なし	377	(98.7)	761	(99.0)	455	(99.3)	1,593	(99.0)
副作用†	5	(1.3)	7	(0.9)	3	(0.7)	15	(0.9)
Grade 3- 5の有害事象	3	(0.8)	7	(0.9)	3	(0.7)	13	(0.8)
Grade 3- 5の副作用†	3	(0.8)	6	(0.8)	3	(0.7)	12	(0.7)
重篤な有害事象	1	(0.3)	5	(0.7)	3	(0.7)	9	(0.6)
重篤な副作用†	1	(0.3)	5	(0.7)	3	(0.7)	9	(0.6)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	1	(0.3)	4	(0.5)	1	(0.2)	6	(0.4)
副作用†による中止‡	1	(0.3)	4	(0.5)	1	(0.2)	6	(0.4)
重篤な有害事象による中止‡	1	(0.3)	4	(0.5)	1	(0.2)	6	(0.4)
重篤な副作用†による中止‡	1	(0.3)	4	(0.5)	1	(0.2)	6	(0.4)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）
（041試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.4.2.1.5.2.4.3　肝炎のプログラム横断的症例評価

MARRS データベースを検索し、適応症にかかわらずすべての臨床試験において2015年2月28日までに報告された肝炎の患者を特定した［検索方法：肝障害（SMQ）のサブ SMQ 広域検索：薬剤に関連する肝障害（重度の事象のみ）、肝臓関連臨床検査、徴候および症状：MedDRA 17.1］。特定されたすべての患者を評価したところ、生命が脅かされたと判定された患者が3例、死亡例は10例であった。医学的な検討の結果、死亡したすべての患者で疾患進行又は肝転移により交絡が認められた。免疫関連の肝炎の新たな安全性の懸念やリスクの特徴に変化は認められなかった。今後も MK-3475投与時において肝炎を継続的にモニタリングする予定である。

2.7.4.2.1.5.2.4.4　結論

海外試験併合（001試験+002試験＋006試験）及び041試験の結果、並びにプログラム横断的症例評価から、免疫関連の肝炎は MK-3475で重要な特定されたリスクであることが示された。

2.7.4.2.1.5.2.5　免疫関連の下垂体炎（下垂体機能低下症及び続発性副腎機能不全を含む）

2.7.4.2.1.5.2.5.1　下垂体炎

免疫関連の下垂体炎を、MedDRA 基本語の下垂体炎、下垂体機能低下症及びリンパ球性下垂体炎と規定し、Grade 及び治験担当医師の因果関係判定にかかわらず評価した。

2.7.4.2.1.5.2.5.1.1　　海外試験併合（001試験+002試験+006試験）

免疫関連の下垂体炎の有害事象の要約を[表 2.7.4-94]に、Grade 別有害事象を[表 2.7.4-95]に、発現するまでの期間及び罹患期間の要約を[表 2.7.4-96]に、免疫関連の下垂体炎を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-77]に示す。また、免疫関連の下垂体炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約を[表 2.7.4-97]、副腎皮質ホルモン剤の用量の要約を[表 2.7.4-98]に、免疫関連の下垂体炎に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧を[付録2.7.4-78]に示す。

免疫関連の下垂体炎は1,567例中13例（0.8%）にみられ、発現割合は3群間で同程度であった［2 mg/kg Q3W 群1.5%（5/340例）、10 mg/kg Q3W 群0.7%（5/769例）、10 mg/kg Q2W 群0.7%（3/458例）］。全投与群を通して、免疫関連の下垂体炎の程度はおおむね軽度又は中等度であり、Grade 1は2例（0.1%）、Grade 2は5例（0.3%）、Grade 3は5例（0.3%）、Grade 4は1例（2 mg/kg Q3W 群 AN 000291）で、Grade 5はなかった。重篤な有害事象は全体で7例（0.4%）であった。

免疫関連の下垂体炎の発現までの期間の中央値は100.0日（範囲：1～219日）であり、罹患期間の中央値は81.5日（範囲：12～385日）であった。Grade 4の下垂体炎を発現した1例（001試験の AN 000291）は6日後に Grade 2まで回復した。3例は回復し、3例は回復したが後遺症を認め、7例は未回復であった。本解析時点で1例（002試験の AN 100674）を除いた未回復の下垂体炎は Grade 1又は Grade 2であった。休薬は4例で、中止も4例（Grade 2が1例、Grade 3が3例）であった。複数の免疫関連の下垂体炎が発現した患者はいなかった。ただし、表 2.7.4-96及び表 2.7.4-98の10 mg/kg Q2W 群での免疫関連の下垂体炎の発現件数は3例4件となっている。これは集計上006試験の AN 362318の免疫関連の下垂体炎を2件と集計したためであり、2件の免疫関連の下垂体炎は臨床的には同一事象と判断した（各 Grade での罹患期間を評価するため、同一事象で Grade を変更した場合は、新たな事象として取り扱った。ただし、前回の事象の最終日の1日以内に同一事象が発現した場合は1件とみなした）。

免疫関連の下垂体炎に対して副腎皮質ホルモン剤が13例中12例（92.3%）に使用された。1例（002試験の AN 101265、10 mg/kg Q3W 群）は、下垂体炎の発現時に進行性悪性黒色腫の症状（疲労）に対し副腎皮質ホルモン剤の投与を受けたため、本患者の下垂体炎に関連する副腎皮質ホルモン剤の使用は、AEOSI である本事象の副腎皮質ホルモン剤の表に記録されなかった（[資料5.3.5.1.1: P002V01]）。高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン換算で40 mg/日以上と定義）を開始用量して使用したのは14件中4件（28.6%）であり、低用量（プレドニゾロン換算で40 mg/日未満と定義）を開始用量として使用したのは14件中9件（64.3%）であった。高用量の副腎皮質ホルモン剤（開始用量の中央値：69 mg/日、範囲：50～75 mg/日）の投与期間の中央値は2日であり、その後用量を漸減した。

C Confidential

表 2.7.4-94　有害事象の要約（AEOSI-下垂体炎）

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	5	(1.5)	5	(0.7)	3	(0.7)	13	(0.8)
有害事象なし	335	(98.5)	764	(99.3)	455	(99.3)	1,554	(99.2)
副作用†	4	(1.2)	4	(0.5)	2	(0.4)	10	(0.6)
Grade 3- 5の有害事象	2	(0.6)	3	(0.4)	1	(0.2)	6	(0.4)
Grade 3- 5の副作用†	2	(0.6)	3	(0.4)	1	(0.2)	6	(0.4)
重篤な有害事象	3	(0.9)	3	(0.4)	1	(0.2)	7	(0.4)
重篤な副作用†	3	(0.9)	3	(0.4)	1	(0.2)	7	(0.4)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	2	(0.6)	2	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)
副作用†による中止‡	2	(0.6)	2	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)
重篤な有害事象による中止‡	2	(0.6)	2	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)
重篤な副作用†による中止‡	2	(0.6)	2	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

表 2.7.4-95　Grade 別有害事象（AEOSI-下垂体炎）（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	5	(1.5)	5	(0.7)	3	(0.7)	13	(0.8)
有害事象なし	335	(98.5)	764	(99.3)	455	(99.3)	1,554	(99.2)
内分泌障害	5	(1.5)	5	(0.7)	3	(0.7)	13	(0.8)
下垂体炎	3	(0.9)	3	(0.4)	1	(0.2)	7	(0.4)
Grade 2	1	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)	4	(0.3)
Grade 3	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
Grade 4	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
下垂体機能低下症	2	(0.6)	2	(0.3)	2	(0.4)	6	(0.4)
Grade 1	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.1)
Grade 2	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Grade 3	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.2)

同一患者の同一事象は、1件として集計した。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみ集計した。
同一患者で報告された最も高い Grade の有害事象のみを集計した。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

Confidential

表 2.7.4-96　AEOSI-下垂体炎が発現するまでの期間及び罹患期間の要約

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q2W n (%)	合計 n (%)
解析対象例数	340	769	458	1,567
下垂体炎が発現した患者（%）	5 (1.5)	5 (0.7)	3 (0.7)	13 (0.8)
下垂体炎が最初に発現するまでの期間（日）†				
平均値（標準偏差）	89.6 (82.6)	101.6 (85.4)	114.7 (92.6)	100.0 (79.0)
中央値	52.0	100.0	131.0	100.0
範囲	1 to 186	13 to 219	15 to 198	1 to 219
下垂体炎の合計件数	5	5	4	14
患者1例あたりの平均件数	1.00	1.00	1.33	1.08
罹患期間（日）‡				
中央値	104.0	31.0	161.0	81.5
範囲	29 to 385	18 to 62	12 to 246	12 to 385

(%)=下垂体炎が発現した患者数／解析対象例数
† 発現するまでの期間に関する集計は下垂体炎が発現した患者数に基づく。
‡ 罹患期間は time-to-event 解析に基づく。解析時に有害事象が未回復である又は有害事象が回復しないまま患者が死亡した場合、データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で罹患期間を打ち切りとする。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

表 2.7.4-97　AEOSI-下垂体炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=340)		MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=769)		MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=458)		合計 (N=1,567)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1件以上の下垂体炎が発現した患者	5		5		3		13	
副腎皮質ホルモン剤を投与	5	100.0	4	80.0	3	100.0	12	92.3
副腎皮質ホルモン剤を投与せず	0	0	1	20.0	0	0	1	7.7

1件以上の下垂体炎が発現した患者数を分母として割合を計算
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.4-98　AEOSI-下垂体炎に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q2W	合計
合計件数	5	5	4	14
高用量から開始（%）†	3 (60.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	4 (28.6)
開始用量（mg/日）				
平均値（標準偏差）	71 (7)	0 (0)	50 (.)	66 (12)
中央値（範囲）	75 (63-75)	0 (0-0)	50 (50-50)	69 (50-75)
投与期間（日）§				
平均値（標準偏差）	3 (2)	0 (0)	1 (.)	2 (2)
中央値（範囲）	2 (1-5)	0 (0-0)	1 (1-1)	2 (1-5)
低用量から開始（%）‡	2 (40.0)	4 (80.0)	3 (75.0)	9 (64.3)
開始用量（mg/日）				
平均値（標準偏差）	8 (4)	18 (6)	8 (3)	12 (7)
中央値（範囲）	8 (5-10)	18 (10-25)	8 (5-10)	10 (5-25)
投与期間（日）§				
平均値（標準偏差）	174 (118)	32 (58)	45 (64)	68 (87)
中央値（範囲）	174 (90-257)	5 (1-119)	9 (7-118)	9 (1-257)
副腎皮質ホルモン剤を投与せず（%）	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (7.1)

†高用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で≥40 mg/日と定義
‡低用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で<40 mg/日と定義
§データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で副腎皮質ホルモン剤投与期間を打ち切りとする。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

2.7.4.2.1.5.2.5.1.2　国内041試験

免疫関連の下垂体炎の有害事象の要約を[表 2.7.4-99]に、Grade 別有害事象を[表 2.7.4-100]に、発現までの期間及び罹患期間の要約を[表 2.7.4-101]に、免疫関連の下垂体炎を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-63]に示す。また、免疫関連の下垂体炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約を[表 2.7.4-102]、副腎皮質ホルモン剤の用量の要約を[表 2.7.4-103]に、免疫関連の下垂体炎に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧を[付録2.7.4-79]に示す。

免疫関連の下垂体炎は3例（7.1%）にみられ、Grade 1、Grade 2及び Grade 3は各1例であり、2例が重篤と判定された。

免疫関連の下垂体炎の発現までの期間の中央値は220.0日（範囲：27～242日）であり、罹患期間の中央値は139.0日（範囲：106～161日）であった。データベースカットオフ日時点で休薬は1例、投与中止は1例、治験薬の処置なしは1例であった（一覧で「None」又は「N/A」が該当）。転帰は3例とも未回復であった。

免疫関連の下垂体炎に対して副腎皮質ホルモン剤が2例に使用された。1例は高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン換算で40 mg/日以上と定義）を、1例は低用量（プレドニゾロン換算で40 mg/日未満と定義）を開始用量として使用した。高用量の副腎皮質ホルモン剤（開始用量：43 mg/日）の投与期間は8日間であり、その後用量を漸減した。低用量の副腎皮質ホルモン剤（開

C Confidential

始用量：3 mg/日）の投与期間は35日間であり、その後4 mg/日に増量した。

免疫関連の下垂体炎の発現割合は041試験（7.1%）と001試験+002試験＋006試験（0.8%）で同程度であった。Grade 3以上の発現割合も041試験（2.4%）と001試験+002試験＋006試験（0.4%）で同程度であった。

001試験+002試験＋006試験に041試験を併合した免疫関連の下垂体炎の有害事象の要約を[表2.7.4-104]に示す。001試験+002試験＋006試験+041試験での免疫関連の下垂体炎の有害事象の発現割合は1.0%であり、副作用の発現割合は0.7%であった。

表 2.7.4-99 有害事象の要約（AEOSI-下垂体炎）

041 試験（APaT 集団）

	Subjects With Advanced Melanoma	
	n	(%)
解析対象例数	42	
有害事象あり	3	(7.1)
有害事象なし	39	(92.9)
副作用†	2	(4.8)
Grade 3- 5の有害事象	1	(2.4)
Grade 3- 5の副作用†	1	(2.4)
重篤な有害事象	2	(4.8)
重篤な副作用†	2	(4.8)
死亡	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)
有害事象による中止‡	1	(2.4)
副作用†による中止‡	1	(2.4)
重篤な有害事象による中止‡	1	(2.4)
重篤な副作用†による中止‡	1	(2.4)

†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

Confidential

表 2.7.4-100　Grade 別有害事象（AEOSI-下垂体炎）（発現割合 0%超）
041 試験（APaT 集団）

	Subjects With Advanced Melanoma	
	n	(%)
解析対象例数	42	
有害事象あり	3	(7.1)
有害事象なし	39	(92.9)
内分泌障害	3	(7.1)
下垂体炎	2	(4.8)
Grade 2	1	(2.4)
Grade 3	1	(2.4)
下垂体機能低下症	1	(2.4)
Grade 1	1	(2.4)

同一患者の同一事象は、1件として集計した。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみ集計した。
同一患者で報告された最も高い Grade の有害事象のみを集計した。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。
有害事象は MedDRA Version 18.0でコーディングした。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

表 2.7.4-101　AEOSI-下垂体炎が発現するまでの期間及び罹患期間の要約
041 試験（APaT 集団）

	Subjects With Advanced Melanoma
解析対象例数	42
下垂体炎が発現した患者（%）	3 (7.1)
下垂体炎が最初に発現するまでの期間（日）†	
平均値（標準偏差）	163.0 (118.3)
中央値（範囲）	220.0 (27, 242)
下垂体炎の合計件数	3
患者1例あたりの平均件数	1.00
罹患期間（日）‡	
中央値（範囲）	139.0 (106, 161)

(%)=下垂体炎が発現した患者数／解析対象例数
† 発現するまでの期間に関する集計は下垂体炎が発現した患者数に基づく。
‡ 罹患期間は time-to-event 解析に基づく。解析時に有害事象が未回復である又は有害事象が回復しないまま患者が死亡した場合、データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で罹患期間を打ち切りとする。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

C Confidential

表 2.7.4-102　AEOSI-下垂体炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約
041 試験（APaT 集団）

	Subjects With Advanced Melanoma (N=42)	
	n	%
下垂体炎が発現した患者	3	
副腎皮質ホルモン剤を投与	2	66.7
副腎皮質ホルモン剤を投与せず	1	33.3

1件以上の下垂体炎が発現した患者数を分母として割合を計算
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

表 2.7.4-103　AEOSI-下垂体炎に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約
041 試験（APaT 集団）

	Subjects With Advanced Melanoma
合計件数	3
高用量から開始（%）†	1 (33.3)
開始用量（mg/日）	
平均値（標準偏差）	43
中央値（範囲）	43 (43-43)
投与期間（日）§	
平均値（標準偏差）	8
中央値（範囲）	8 (8-8)
低用量から開始（%）‡	1 (33.3)
開始用量（mg/日）	
平均値（標準偏差）	3
中央値（範囲）	3 (3-3)
投与期間（日）§	
平均値（標準偏差）	35
中央値（範囲）	35 (35-35)
副腎皮質ホルモン剤を投与せず（%）	1 (33.3)

†高用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で≥ 40 mg/日と定義
‡低用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で< 40 mg/日と定義
§データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で副腎皮質ホルモン剤投与期間を打ち切りとする。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

C Confidential

表 2.7.4-104　有害事象の要約（AEOSI-下垂体炎）
001 試験+002 試験+006 試験+041 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	382		769		458		1,609	
有害事象あり	8	(2.1)	5	(0.7)	3	(0.7)	16	(1.0)
有害事象なし	374	(97.9)	764	(99.3)	455	(99.3)	1,593	(99.0)
副作用†	6	(1.6)	4	(0.5)	2	(0.4)	12	(0.7)
Grade 3- 5の有害事象	3	(0.8)	3	(0.4)	1	(0.2)	7	(0.4)
Grade 3- 5の副作用†	3	(0.8)	3	(0.4)	1	(0.2)	7	(0.4)
重篤な有害事象	5	(1.3)	3	(0.4)	1	(0.2)	9	(0.6)
重篤な副作用†	5	(1.3)	3	(0.4)	1	(0.2)	9	(0.6)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	3	(0.8)	2	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.3)
副作用†による中止‡	3	(0.8)	2	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.3)
重篤な有害事象による中止‡	3	(0.8)	2	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.3)
重篤な副作用†による中止‡	3	(0.8)	2	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.3)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）
（041試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.4.2.1.5.2.5.2　副腎機能不全

免疫関連の副腎機能不全を、MedDRA 基本語の副腎機能不全、急性副腎皮質機能不全及び続発性副腎皮質機能不全と規定し、Grade 及び治験担当医師の因果関係判定にかかわらず評価した。

2.7.4.2.1.5.2.5.2.1　海外試験併合（001試験+002試験+006試験）

免疫関連の副腎機能不全の有害事象の要約を[表 2.7.4-105]に、Grade 別有害事象を[表 2.7.4-106]に、発現するまでの期間及び罹患期間の要約を[表 2.7.4-107]に、免疫関連の副腎機能不全を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-80]に示す。また、免疫関連の副腎機能不全に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約を[表 2.7.4-108]に、副腎皮質ホルモン剤の用量の要約を[表 2.7.4-109]に、免疫関連の副腎機能不全に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧を[付録2.7.4-81]に示す。

免疫関連の副腎機能不全は1,567例中11例（0.7%）にみられ、発現割合は3群間で同程度であった［2 mg/kg Q3W 群0.6%（2/340例）、10 mg/kg Q3W 群0.8%（6/769例）、10 mg/kg Q2W 群0.7%（3/458例）］。全投与群を通して、免疫関連の副腎機能不全の Grade 1は1例（0.1%）、Grade 2は3例（0.2%）、Grade 3は6例（0.4%）、Grade 4は1例（10 mg/kg Q2W 群 AN 366882）で、Grade 5はなかった。重篤な有害事象は全体で6例（0.4%）であった。

免疫関連の副腎機能不全の発現までの期間の中央値は128.0日（範囲：26～505日）であり、罹患期間の中央値は79.0日（範囲：4～696日）であった。2例は回復し、9例は未回復であった。本

C Confidential

解析時点で未回復の9例のうち、6例は Grade 1又は Grade 2であった。休薬は3例で、中止は Grade 4の1例であった。複数の免疫関連の副腎機能不全が発現した患者はいなかった（各 Grade での罹患期間を評価するため、同一事象で Grade を変更した場合は、新たな事象として取り扱った。ただし、前回の事象の最終日の1日以内に同一事象が発現した場合は1件とみなした）。

免疫関連の副腎機能不全に対して副腎皮質ホルモン剤が11例中8例（72.7%）に使用された。高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン換算で40 mg/日以上と定義）を開始用量して使用したのは11件中2件（18.2%）であり、低用量（プレドニゾロン換算で40 mg/日未満と定義）を開始用量として使用したのは11件中5件（45.5%）であった。高用量の副腎皮質ホルモン剤（開始用量の中央値：87 mg/日、範囲：67～107 mg/日）の投与期間の中央値は5日であり、その後用量を漸減した。

001試験+002試験+006試験の安全性評価では MK-3475に関連する原発性副腎機能不全はみられず、報告された事象は続発性副腎機能不全の診断と一致しており、MK-3475によって引き起こされた免疫関連の下垂体炎との関連が考えられる。

表 2.7.4-105　有害事象の要約（AEOSI-副腎機能不全）

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	2	(0.6)	6	(0.8)	3	(0.7)	11	(0.7)
有害事象なし	338	(99.4)	763	(99.2)	455	(99.3)	1,556	(99.3)
副作用†	0	(0.0)	4	(0.5)	3	(0.7)	7	(0.4)
Grade 3- 5の有害事象	2	(0.6)	3	(0.4)	2	(0.4)	7	(0.4)
Grade 3- 5の副作用†	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.4)	4	(0.3)
重篤な有害事象	1	(0.3)	3	(0.4)	2	(0.4)	6	(0.4)
重篤な副作用†	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.4)	4	(0.3)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
副作用†による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
重篤な有害事象による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
重篤な副作用†による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.4-106　Grade 別有害事象（AEOSI-副腎機能不全）（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	2	(0.6)	6	(0.8)	3	(0.7)	11	(0.7)
有害事象なし	338	(99.4)	763	(99.2)	455	(99.3)	1,556	(99.3)
内分泌障害	2	(0.6)	6	(0.8)	3	(0.7)	11	(0.7)
副腎機能不全	1	(0.3)	5	(0.7)	3	(0.7)	9	(0.6)
Grade 1	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Grade 2	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.2)
Grade 3	1	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)	4	(0.3)
Grade 4	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
急性副腎皮質機能不全	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
Grade 3	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)

同一患者の同一事象は、1件として集計した。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみ集計した。
同一患者で報告された最も高い Grade の有害事象のみを集計した。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

表 2.7.4-107　AEOSI-副腎機能不全が発現するまでの期間及び罹患期間の要約
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q2W n (%)	合計 n (%)
解析対象例数	340	769	458	1567
副腎機能不全が発現した患者（%）	2 (0.6)	6 (0.8)	3 (0.7)	11 (0.7)
副腎機能不全が最初に発現するまでの期間（日）†				
平均値（標準偏差）	88.0 (62.2)	219.3 (179.1)	99.7 (52.0)	162.8 (145.6)
中央値	88.0	158.5	83.0	128.0
範囲	44 to 132	26 to 505	58 to 158	26 to 505
副腎機能不全の合計件数	2	6	3	11
患者1例あたりの平均件数	1.00	1.00	1.00	1.00
罹患期間（日）‡				
中央値	181.5	55.0	122.0	79.0
範囲	4 to 359	16 to 261	70 to 696	4 to 696

(%)=副腎機能不全が発現した患者数／解析対象例数
† 発現するまでの期間に関する集計は副腎機能不全が発現した患者数に基づく。
‡ 罹患期間は time-to-event 解析に基づく。解析時に有害事象が未回復である又は有害事象が回復しないまま患者が死亡した場合、データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で罹患期間を打ち切りとする。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.4-108　AEOSI-副腎機能不全に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=340)		MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=769)		MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=458)		合計 (N=1567)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1件以上の副腎機能不全が発現した患者	2		6		3		11	
副腎皮質ホルモン剤を投与	1	50.0	4	66.7	3	100.0	8	72.7
副腎皮質ホルモン剤を投与せず	1	50.0	2	33.3	0	0	3	27.3

1件以上の副腎機能不全が発現した患者数を分母として割合を計算
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

表 2.7.4-109　AEOSI-副腎機能不全に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q2W	合計
合計件数	2	6	3	11
高用量から開始（%）†	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (18.2)
開始用量（mg/日）				
平均値（標準偏差）	67 (.)	0 (0)	107 (.)	87 (28)
中央値（範囲）	67 (67-67)	0 (0-0)	107 (107-107)	87 (67-107)
投与期間（日）§				
平均値（標準偏差）	1 (.)	0 (0)	8 (.)	5 (5)
中央値（範囲）	1 (1-1)	0 (0-0)	8 (8-8)	5 (1-8)
低用量から開始（%）‡	0 (0.0)	3 (50.0)	2 (66.7)	5 (45.5)
開始用量（mg/日）				
平均値（標準偏差）	0 (0)	16 (11)	7 (3)	12 (9)
中央値（範囲）	0 (0-0)	15 (5-27)	7 (5-9)	9 (5-27)
投与期間（日）§				
平均値（標準偏差）	0 (0)	46 (33)	10 (11)	32 (31)
中央値（範囲）	0 (0-0)	47 (13-79)	10 (2-17)	17 (2-79)
副腎皮質ホルモン剤を投与せず（%）	1 (50.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	4 (36.4)

†高用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で≥ 40 mg/日と定義
‡低用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で< 40 mg/日と定義
§データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で副腎皮質ホルモン剤投与期間を打ち切りとする。
001試験の AN 001220は副腎機能不全が発現した日の1日前から副腎皮質ホルモン剤の使用を開始した。本表では有害事象発現後に使用開始した副腎皮質ホルモン剤のみを集計している。そのため、本表には AN 001220の副腎皮質ホルモン剤の使用は含まれていない。しかしながら、免疫関連の副腎機能不全に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧には AN 001220は含まれている。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

2.7.4.2.1.5.2.5.2.2　国内041試験

事前に規定した MedDRA 基本語を用いたところ、データベースカットオフ日までに免疫関連の副腎機能不全を発現した患者はいなかった。

C Confidential

001試験+002試験＋006試験に041試験を併合した免疫関連の副腎機能不全の有害事象の要約を[表 2.7.4-110]に示す。001試験+002試験＋006試験+041試験での免疫関連の副腎機能不全の有害事象の発現割合は0.7%であり、副作用の発現割合は0.4%であった。

表 2.7.4-110　有害事象の要約（AEOSI-副腎機能不全）
001 試験+002 試験+006 試験+041 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	382		769		458		1,609	
有害事象あり	2	(0.5)	6	(0.8)	3	(0.7)	11	(0.7)
有害事象なし	380	(99.5)	763	(99.2)	455	(99.3)	1,598	(99.3)
副作用†	0	(0.0)	4	(0.5)	3	(0.7)	7	(0.4)
Grade 3- 5の有害事象	2	(0.5)	3	(0.4)	2	(0.4)	7	(0.4)
Grade 3- 5の副作用†	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.4)	4	(0.2)
重篤な有害事象	1	(0.3)	3	(0.4)	2	(0.4)	6	(0.4)
重篤な副作用†	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.4)	4	(0.2)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
副作用†による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
重篤な有害事象による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
重篤な副作用†による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）
（041試験のデータベースカットオフ日：[redacted]）

2.7.4.2.1.5.2.5.3　下垂体炎（下垂体機能低下症及び続発性副腎機能不全を含む）のプログラム横断的症例評価

MARRS データベースを検索し、適応症にかかわらずすべての臨床試験において2015年2月28日までに報告された下垂体炎の患者を特定した［検索方法：低ナトリウム血症／SIADH の SMQ 狭域検索、視床下部－下垂体障害（NEC）並びに下垂体前葉機能低下の高位語（HLT）：MedDRA Version.17.1］。特定されたすべての患者を評価したところ、生命が脅かされたと判定された患者を1例認めたが、この患者には下垂体炎の合併症とイピリムマブ投与歴があった。死亡した患者はいなかった。

MARRS データベースを検索し、適応症にかかわらずすべての臨床試験において2015年2月28日までに報告された副腎機能不全の患者を特定した（検索方法：副腎皮質機能低下の高位語及び以下の MedDRA 基本語：副腎皮質刺激ホルモン欠損症、血中コルチコトロピン減少、血中コルチコトロピン異常、副腎障害、副腎スキャン異常、副腎生検異常、血中コルチゾール異常、血中コルチゾール減少及び血中コルチコトロピン増加：MedDRA Version.17.1）。特定されたすべての患者

C Confidential

を評価したところ、1例が脳転移により生命が脅かされたと判定された。死亡した患者はいなかった。症例評価では、原発性副腎機能不全の患者は特定されなかった。

これらの症例評価から、下垂体炎（下垂体機能低下症及び続発性副腎機能不全を含む）の新たな安全性の懸念やリスクの特徴に変化は認められなかった。今後もMK-3475投与時において下垂体炎（下垂体機能低下症及び続発性副腎機能不全を含む）を継続的にモニタリングする予定である。

2.7.4.2.1.5.2.5.4　結論

海外試験併合（001試験+002試験＋006試験）の結果及びプログラム横断的症例評価から、免疫関連の下垂体炎（下垂体機能低下症及び続発性副腎機能不全を含む）はMK-3475で重要な特定されたリスクであることが示された。

2.7.4.2.1.5.2.6　免疫関連の1型糖尿病

免疫関連の1型糖尿病を、MedDRA 基本語の糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡、劇症1型糖尿病、成人潜在性自己免疫性糖尿病及び1型糖尿病と規定し、Grade及び治験担当医師の因果関係判定にかかわらず評価した。

2.7.4.2.1.5.2.6.1　海外試験併合（001試験+002試験+006試験）

免疫関連の1型糖尿病の有害事象の要約を[表 2.7.4-111]に、Grade 別有害事象を[表 2.7.4-112]に、発現するまでの期間及び罹患期間の要約を[表 2.7.4-113]に、免疫関連の1型糖尿病を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-82]に示す。免疫関連の1型糖尿病に対して副腎皮質ホルモン剤を使用した患者はいなかった。

免疫関連の1型糖尿病は1,567例中3例（0.2%）にみられ、発現割合は10 mg/kg Q3W 群0.3%（2/769例）、10 mg/kg Q2W 群0.2%（1/458例）であり、2 mg/kg Q3W 群ではみられなかった、。全投与群を通して、免疫関連の1型糖尿病の程度はおおむね中等度又は重度であり、Grade 2は1例（0.1%）、Grade 3は1例（0.1%）、Grade 4は1例（0.1%）で、Grade 1及びGrade 5はなかった。重篤な有害事象は全体で3例（0.2%）であった。

免疫関連の1型糖尿病の発現までの期間の中央値は106.0日（範囲：37～386日）であり、罹患期間の中央値は61.0日（範囲：10～155日）であった。3件中1件は回復した。回復した1例は糖尿病性ケトアシドーシスであり、発現から2ヵ月後に回復した。本解析時点で2件の免疫関連の1型糖尿病は未回復であった。休薬はなく、中止は1例（Grade 4）であった。複数の免疫関連の1型糖尿病を発現した患者はいなかった（各 Grade での罹患期間を評価するため、同一事象で Grade を変更した場合は、新たな事象として取り扱った。ただし、前回の事象の最終日の1日以内に同じ事象が発現した場合は1件とみなした）。

C Confidential

表 2.7.4-111　有害事象の要約（AEOSI-1 型糖尿病）

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.2)
有害事象なし	340	(100.0)	767	(99.7)	457	(99.8)	1,564	(99.8)
副作用†	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
Grade 3- 5の有害事象	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
Grade 3- 5の副作用†	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
重篤な有害事象	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.2)
重篤な副作用†	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
副作用†による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
重篤な有害事象による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
重篤な副作用†による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)

Gradeは CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

表 2.7.4-112　Grade 別有害事象（AEOSI-1 型糖尿病）（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.2)
有害事象なし	340	(100.0)	767	(99.7)	457	(99.8)	1,564	(99.8)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.2)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Grade 3	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
1型糖尿病	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
Grade 2	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Grade 4	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)

同一患者の同一事象は、1件として集計した。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみ集計した。
同一患者で報告された最も高い Grade の有害事象のみを集計した。
Gradeは CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.4-113　AEOSI-1 型糖尿病が発現するまでの期間及び罹患期間の要約
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q2W n (%)	合計 n (%)
解析対象例数	340	769	458	1567
1型糖尿病が発現した患者（%）	0	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)
1型糖尿病が最初に発現するまでの期間（日）†				
平均値（標準偏差）	0	246.0 (198.0)	37.0	176.3 (184.8)
中央値	0.0	246.0	37.0	106.0
範囲	0 to 0	106 to 386	37 to 37	37 to 386
1型糖尿病の合計件数	0	2	1	3
患者1例あたりの平均件数	0	1.00	1.00	1.00
罹患期間（日）‡				
中央値	0	82.5	61.0	61.0
範囲	0 to 0	10 to 155	61 to 61	10 to 155

(%)=1型糖尿病が発現した患者数／解析対象例数
† 発現するまでの期間に関する集計は1型糖尿病が発現した患者数に基づく。
‡ 罹患期間は time-to-event 解析に基づく。解析時に有害事象が未回復である又は有害事象が回復しないまま患者が死亡した場合、データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で罹患期間を打ち切りとする。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

2.7.4.2.1.5.2.6.2　国内041試験

事前に規定した MedDRA 基本語を用いたところ、データベースカットオフ日までに免疫関連の1型糖尿病を発現した患者はいなかった。

001試験+002試験＋006試験に041試験を併合した免疫関連の1型糖尿病の有害事象の要約を[表2.7.4-114]に示す。001試験+002試験＋006試験+041試験での免疫関連の1型糖尿病の有害事象の発現割合は0.2%であり、副作用の発現割合は0.1%であった。

C Confidential

表 2.7.4-114　有害事象の要約（AEOSI-1 型糖尿病）
001 試験+002 試験+006 試験+041 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	382		769		458		1,609	
有害事象あり	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.2)
有害事象なし	382	(100.0)	767	(99.7)	457	(99.8)	1,606	(99.8)
副作用†	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
Grade 3- 5の有害事象	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
Grade 3- 5の副作用†	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
重篤な有害事象	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.2)
重篤な副作用†	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
副作用†による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
重篤な有害事象による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
重篤な副作用†による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）
（041試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.4.2.1.5.2.6.3　1型糖尿病の症例のプログラム横断的症例評価

MARRS データベースの検索し、適応疾患にかかわらずすべての臨床試験プログラムにおいて、2015年2月28日までに報告された1型糖尿病の患者を特定した（検索方法：高血糖／糖尿病の発症の SMQ 狭域検索、MedDRA 17.1）。特定されたすべての患者を評価したところ、1型糖尿病が10件特定された。これらの1型糖尿病のうち、1型糖尿病が直接的な原因で死亡に至ったものはなく、主に糖尿病性ケトアシドーシスを呈したために5件が生命を脅かすものと判定された。検討されたすべての患者で、MK-3475の初回投与後6ヵ月以内に事象が発現していた。これらの症例評価から、免疫関連の1型糖尿病の新たな安全性の懸念や特徴に変化は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.2.6.4　結論

海外試験併合（001試験+002試験＋006試験）及び041試験の結果、並びにプログラム横断的症例評価から、免疫関連の1型糖尿病は MK-3475で重要な特定されたリスクであることが示された。

2.7.4.2.1.5.2.7　免疫関連のぶどう膜炎

免疫関連のぶどう膜炎を、MedDRA 基本語の虹彩炎、ぶどう膜炎、毛様体炎、中間部ぶどう膜炎†及び虹彩毛様体炎と規定し、Grade 及び治験担当医師の因果関係判定にかかわらず評価した。†中間部ぶどう膜炎は MedDRA version 18.0では自己免疫性ぶどう膜炎に変更になったため、041試

C Confidential

験では、自己免疫性ぶどう膜炎を用いた。

2.7.4.2.1.5.2.7.1　　海外試験併合：001（パート B1+B2+B3+D）、002試験及び006試験

免疫関連のぶどう膜炎の有害事象の要約を[表 2.7.4-115]に、Grade 別有害事象を[表 2.7.4-116]に、発現するまでの期間及び罹患期間の要約を[表 2.7.4-117]に、免疫関連のぶどう膜炎を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-83]に示す。また、免疫関連のぶどう膜炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約を[表 2.7.4-118]に、副腎皮質ホルモン剤の用量の要約を[表 2.7.4-119]に、免疫関連のぶどう膜炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の一覧を[付録2.7.4-84]に示す。

免疫関連のぶどう膜炎は1,567例中12例（0.8%）にみられ、発現割合は3群間で同程度であった［2 mg/kg Q3W 群0.3%（1/340例）、10 mg/kg Q3W 群1.2%（9/769例）、10 mg/kg Q2W 群0.4%（2/458例）］。全投与群を通して、免疫関連のぶどう膜炎の程度はおおむね軽度又は中等度であり、Grade 1は1例（0.1%）、Grade 2は10例（0.6%）、Grade 3は1例（0.1%）で、Grade 4及び Grade 5はなかった。

免疫関連のぶどう膜炎の発現までの期間の中央値は58.0日（範囲：13～233日）であり、罹患期間の中央値は38.0日（範囲：11～265日）であった。2例を除くその他の患者は回復した。未回復の2例のうち1例（001試験の AN 001204）はデータベース固定後に局所性副腎皮質ホルモン剤により回復した。もう1例（006試験の AN 366627）は局所性副腎皮質ホルモン剤及び抗コリン薬により改善を認めている。休薬は4例であり、投与中止はなかった。

免疫関連のぶどう膜炎（Grade 2）に対して副腎皮質ホルモン剤が12例中1例（8.3%）に使用された。局所性副腎皮質ホルモン剤は全例で使用された。副腎皮質ホルモン剤を使用した1例（2 mg/kg Q3W 群の AN 366627）は、低用量副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン換算で40 mg/日未満と定義）を開始用量として使用した。低用量副腎皮質ホルモン剤（30 mg/日）は1日使用された。

C Confidential

表 2.7.4-115　有害事象の要約（AEOSI-ぶどう膜炎）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	1	(0.3)	9	(1.2)	2	(0.4)	12	(0.8)
有害事象なし	339	(99.7)	760	(98.8)	456	(99.6)	1,555	(99.2)
副作用†	1	(0.3)	9	(1.2)	2	(0.4)	12	(0.8)
Grade 3- 5の有害事象	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Grade 3- 5の副作用†	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
重篤な有害事象	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
重篤な副作用†	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用†による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

表 2.7.4-116　Grade 別有害事象（AEOSI-ぶどう膜炎）（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	1	(0.3)	9	(1.2)	2	(0.4)	12	(0.8)
有害事象なし	339	(99.7)	760	(98.8)	456	(99.6)	1,555	(99.2)
眼障害	1	(0.3)	9	(1.2)	2	(0.4)	12	(0.8)
虹彩毛様体炎	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
Grade 2	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
虹彩炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
Grade 1	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Grade 3	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
ぶどう膜炎	1	(0.3)	6	(0.8)	1	(0.2)	8	(0.5)
Grade 2	1	(0.3)	6	(0.8)	1	(0.2)	8	(0.5)

同一患者の同一事象は、1件として集計した。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみ集計した。
同一患者で報告された最も高い Grade の有害事象のみを集計した。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

Confidential

表 2.7.4-117　AEOSI-ぶどう膜炎が発現するまでの期間及び罹患期間の要約

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q2W n (%)	合計 n (%)
解析対象例数	340	769	458	1567
ぶどう膜炎が発現した患者（%）	1 (0.3)	9 (1.2)	2 (0.4)	12 (0.8)
ぶどう膜炎が最初に発現するまでの期間（日）†				
平均値（標準偏差）	107.0	66.6 (64.8)	134.5 (128.0)	81.3 (72.8)
中央値	107.0	53.0	134.5	58.0
範囲	107 to 107	13 to 233	44 to 225	13 to 233
ぶどう膜炎の合計件数	1	10	2	13
患者1例あたりの平均件数	1.00	1.11	1.00	1.08
罹患期間（日）‡				
中央値	11.0	37.0	153.0	38.0
範囲	11 to 11	20 to 265	137 to 169	11 to 265

(%)=ぶどう膜炎が発現した患者数／解析対象例数
† 発現するまでの期間に関する集計はぶどう膜炎が発現した患者数に基づく。
‡ 罹患期間は time-to-event 解析に基づく。解析時に有害事象が未回復である又は有害事象が回復しないまま患者が死亡した場合、データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で罹患期間を打ち切りとする。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

表 2.7.4-118　AEOSI-ぶどう膜炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=340)		MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=769)		MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=458)		合計 (N=1567)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1件以上のぶどう膜炎が発現した患者	1		9		2		12	
副腎皮質ホルモン剤を投与	0	0	0	0	1	50.0	1	8.3
副腎皮質ホルモン剤を投与せず	1	100.0	9	100.0	1	50.0	11	91.7

1件以上のぶどう膜炎が発現した患者数を分母として割合を計算
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.4-119　AEOSI-ぶどう膜炎に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q2W	合計
合計件数	1	10	2	13
高用量から開始（%）†	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低用量から開始（%）‡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (7.7)
開始用量（mg/日）				
平均値（標準偏差）	0 (0)	0 (0)	30 (.)	30 (.)
中央値（範囲）	0 (0-0)	0 (0-0)	30 (30-30)	30 (30-30)
投与期間（日）§				
平均値（標準偏差）	0 (0)	0 (0)	1 (.)	1 (.)
中央値（範囲）	0 (0-0)	0 (0-0)	1 (1-1)	1 (1-1)
副腎皮質ホルモン剤を投与せず（%）	1 (100.0)	10 (100.0)	1 (50.0)	12 (92.3)

†高用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で≥ 40 mg/日と定義
‡低用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で< 40 mg/日と定義
§データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で副腎皮質ホルモン剤投与期間を打ち切りとする。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

2.7.4.2.1.5.2.7.2　国内041試験

免疫関連のぶどう膜炎の有害事象の要約を[付録2.7.4-85]に、Grade 別有害事象を[付録2.7.4-86]に、発現までの期間及び罹患期間の要約を[付録2.7.4-87]に、免疫関連のぶどう膜炎を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-63]に示す。

免疫関連のぶどう膜炎が1例（2.4%）にみられた。

本患者（AN 041011）は Grade 2の免疫関連のぶどう膜炎を発現し、重篤ではなかった。免疫関連のぶどう膜炎の発現までの期間は158日であり、罹患期間は32日であった。AN 041011は治験薬の処置なく（一覧で「None」又は「N/A」が該当）、回復した。免疫関連のぶどう膜炎に対して副腎皮質ホルモン剤を使用しなかった。

免疫関連のぶどう膜炎の発現割合は041試験（2.4%）と001試験+002試験＋006試験（0.8%）で同程度であった。Grade 3以上の発現割合も041試験（0.0%）と001試験+002試験＋006試験（0.1%）で同程度であった。

001試験+002試験＋006試験に041試験を併合した免疫関連のぶどう膜炎の有害事象の要約を[表2.7.4-120]に示す。001試験+002試験＋006試験+041試験での免疫関連のぶどう膜炎の有害事象の発現割合は0.8%であり、副作用の発現割合は0.8%であった。

Confidential

表 2.7.4-120　有害事象の要約（AEOSI-ぶどう膜炎）
001 試験+002 試験+006 試験+041 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	382		769		458		1,609	
有害事象あり	2	(0.5)	9	(1.2)	2	(0.4)	13	(0.8)
有害事象なし	380	(99.5)	760	(98.8)	456	(99.6)	1,596	(99.2)
副作用†	2	(0.5)	9	(1.2)	2	(0.4)	13	(0.8)
Grade 3- 5の有害事象	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Grade 3- 5の副作用†	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
重篤な有害事象	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
重篤な副作用†	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な副作用†による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）
（041試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.4.2.1.5.2.7.3　ぶどう膜炎のプログラム横断的症例評価

MARRS データベースを検索し、適応症にかかわらずすべての臨床試験において2015年2月28日までに報告されたぶどう膜炎の患者を特定した（検索方法：虹彩およびぶどう膜感染、刺激症状および炎症 HLT、MedDRA 17.1）。特定されたすべての患者を評価し、重篤基準には該当しないが医学的に重要と治験担当医師に判定された2例を特定した。生命が脅かされたと判定された患者や死亡例はなかった。すべての患者で治療に局所性副腎皮質ホルモン剤が使用された。これらの症例評価により、免疫関連のぶどう膜炎の新たな安全性の懸念やリスクの特徴に変化は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.2.7.4　結論

海外試験併合（001試験+002試験＋006試験）及び041試験の結果、並びにプログラム横断的症例評価から、免疫関連のぶどう膜炎が MK-3475に関連する重要な特定されたリスクであることが示された。

2.7.4.2.1.5.2.8　免疫関連の筋炎

免疫関連の筋炎を、MedDRA 基本語の筋炎、壊死性筋炎、多発性筋炎、免疫性壊死性ミオパチー、横紋筋融解症及びミオパチーと規定し、Grade 及び治験担当医師の因果関係判定にかかわら

ず評価した。

2.7.4.2.1.5.2.8.1　　海外試験併合（001試験+002試験+006試験）

免疫関連の筋炎の有害事象の要約を[表 2.7.4-121]に、Grade 別有害事象を[表 2.7.4-122]に、発現するまでの期間及び罹患期間の要約を[表 2.7.4-123]に、免疫関連の筋炎を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-88]に示す。免疫関連の筋炎に対して副腎皮質ホルモン剤を使用した患者はいなかった。

免疫関連の筋炎は1,567例中6例（0.4%）にみられ、発現割合は3群間で同程度であった［2 mg/kg Q3W 群0.3%（1/340例）、10 mg/kg Q3W 群0.5%（4/769例）、10 mg/kg Q2W 群0.2%（1/458例）］。全投与群を通して、免疫関連の筋炎の程度はおおむね軽度又は中等度であり、Grade 1は2例（0.2%）、Grade 2は3例（0.2%）、Grade 3は1例（0.1%）で、Grade 4及び Grade 5はなかった。重篤な有害事象は全体で2例（0.1%）であった。

免疫関連の筋炎の発現までの期間の中央値は 146.5 日（範囲：20～459 日）であり、罹患期間の中央値は 115.0 日（範囲：80～381 日）であった。罹患期間の範囲の上限が大きいのは、本解析時点で 3 例が未回復であることが影響している可能性がある。これらの患者の筋炎は Grade 1 又は Grade 2 である。その他の患者は回復した。2 mg/kg Q3W 群及び 10 mg/kg Q3W 群で複数の筋炎を発現した患者はいなかった。10 mg/kg Q2W 群の 1 例（AN 000039）に 2 件の筋炎を認めた（各 Grade での罹患期間を評価するため、同一事象で Grade を変更した場合は、新たな事象として取り扱った。ただし、前回の事象の最終日の 1 日以内に同一事象が発現した場合は1件とみなした）。3 例（3 件）の筋炎は、2.6 ヵ月から 4.5 ヵ月で回復した。全体で、休薬は 1 例（Grade 2）、投与中止は 3 例（Grade 2：2 例、Grade 3：1 例）であった。。

筋組織の極度の炎症により横紋筋融解症を引き起こす可能性があるため、本解析では横紋筋融解症を MedDRA 基本語として含めた。001 試験の 1 例（AN 000068）で重篤な有害事象として横紋筋融解症が報告された。本患者は、横紋筋融解症と同時期に診断が確定されていなかったが、横紋筋融解症が発現している時に実施した甲状腺機能検査よりレトロスペクティブに Grade 3 の甲状腺機能低下症（TSH：145 mIU/L）が認められた。重度の甲状腺機能低下症が筋酵素増加に関連する可能性があるため、治験担当医師は当該患者の甲状腺機能低下症によって筋炎が発現したと考えた。このため、本患者の筋炎／横紋筋融解症のメカニズムは筋組織に対する炎症の直接的な影響ではなく、甲状腺機能低下症による可能性が最も高い（001 試験治験総括報告書[資料 5.3.5.2.1.2: P001V02]の叙述を参照のこと）。重度の甲状腺機能低下症などの主要な交絡因子に関連しない横紋筋融解症は、これまで 001 試験及び 002 試験でも認められていない。その他の筋炎はすべて Grade 1 から Grade 2 であった。

C Confidential

表 2.7.4-121　有害事象の要約（AEOSI-筋炎）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	1	(0.3)	4	(0.5)	1	(0.2)	6	(0.4)
有害事象なし	339	(99.7)	765	(99.5)	457	(99.8)	1,561	(99.6)
副作用†	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.2)	4	(0.3)
Grade 3- 5の有害事象	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Grade 3- 5の副作用†	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
重篤な有害事象	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
重篤な副作用†	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.2)
副作用†による中止‡	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.2)
重篤な有害事象による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
重篤な副作用†による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

表 2.7.4-122　Grade 別有害事象（AEOSI-筋炎）（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	1	(0.3)	4	(0.5)	1	(0.2)	6	(0.4)
有害事象なし	339	(99.7)	765	(99.5)	457	(99.8)	1,561	(99.6)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.3)	4	(0.5)	1	(0.2)	6	(0.4)
ミオパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Grade 2	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
筋炎	1	(0.3)	3	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.3)
Grade 1	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
Grade 2	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
横紋筋融解症	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Grade 3	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)

同一患者の同一事象は、1件として集計した。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみ集計した。
同一患者で報告された最も高い Grade の有害事象のみを集計した。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.4-123　AEOSI-筋炎が発現するまでの期間及び罹患期間の要約

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q2W n (%)	合計 n (%)
解析対象例数	340	769	458	1567
筋炎が発現した患者（%）	1 (0.3)	4 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.4)
筋炎が最初に発現するまでの期間（日）†				
平均値（標準偏差）	192.0	166.3 (198.3)	258.0	185.8 (157.9)
中央値	192.0	93.0	258.0	146.5
範囲	192 to 192	20 to 459	258 to 258	20 to 459
筋炎の合計件数	1	4	2	7
患者1例あたりの平均件数	1.00	1.00	2.00	1.17
罹患期間（日）‡				
中央値	381.0	103.5	108.5	115.0
範囲	381 to 381	81 to 129	80 to 137	80 to 381

(%)=筋炎が発現した患者数／解析対象例数
† 発現するまでの期間に関する集計は筋炎が発現した患者数に基づく。
‡ 罹患期間は time-to-event 解析に基づく。解析時に有害事象が未回復である又は有害事象が回復しないまま患者が死亡した場合、データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で罹患期間を打ち切りとする。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

2.7.4.2.1.5.2.8.2　国内041試験

事前に規定した MedDRA 基本語を用いたところ、データベースカットオフ日までに免疫関連の筋炎を発現した患者はいなかった。

001試験+002試験＋006試験に041試験を併合した免疫関連の筋炎の有害事象の要約を[表2.7.4-124]に示す。001試験+002試験＋006試験+041試験での免疫関連の筋炎の有害事象の発現割合は0.4%であり、副作用の発現割合は0.2%であった。

C Confidential

表 2.7.4-124　有害事象の要約（AEOSI-筋炎）
001 試験+002 試験+006 試験+041 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	382		769		458		1,609	
有害事象あり	1	(0.3)	4	(0.5)	1	(0.2)	6	(0.4)
有害事象なし	381	(99.7)	765	(99.5)	457	(99.8)	1,603	(99.6)
副作用†	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.2)	4	(0.2)
Grade 3- 5の有害事象	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Grade 3- 5の副作用†	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
重篤な有害事象	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
重篤な副作用†	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.2)
副作用†による中止‡	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.2)
重篤な有害事象による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
重篤な副作用†による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）
（041試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.4.2.1.5.2.8.3　筋炎のプログラム横断的症例評価

MARRS データベースを検索し、適応症にかかわらずすべての臨床試験において2015年2月28日までに報告された免疫関連の筋炎の可能性がある患者を特定した（検索方法：横紋筋融解症／ミオパチーの SMQ 狭域検索、筋炎の基本語、MedDRA version. 17.1）。特定されたすべての患者を評価し、3例の横紋筋融解症の報告例を認めたが、これらは筋損傷による腎臓の損傷のエビデンスがなかったため、横紋筋融解症の文献的な基準を完全に満たすわけではなかった。さらに、3例中2例では CPK の増加は中等度（2555～7135 U/L）であり、残りの1例の横紋筋融解症は重度の甲状腺機能低下症が交絡していた。特定された患者のうち免疫関連の可能性がある筋炎により生命を脅かされた患者や死亡例はなかった。これらの症例検討により、免疫関連の筋炎の新たな安全性の懸念や特徴に変化は認められなかった。今後も MK-3475投与時において筋炎を継続的にモニタリングする予定である。

2.7.4.2.1.5.2.8.4　結論

海外試験併合（001試験+002試験＋006試験）及び041試験の結果、並びにプログラム横断的症例評価から、免疫関連の筋炎は MK-3475に関連する重要な特定されたリスクであることが示された。

Confidential

2.7.4.2.1.5.2.9　　免疫関連の重度の皮膚反応

免疫関連の重度の皮膚反応を、MedDRA 基本語の剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、急性汎発性発疹性膿疱症、水疱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、表皮壊死、剥脱性発疹、皮膚壊死、中毒性皮疹、後天性表皮水疱症、表皮融解、表皮水疱症及び皮膚粘膜潰瘍形成と規定し、Grade 及び治験担当医師の因果関係判定にかかわらず評価した。さらに、そう痒症、発疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹については、治験担当医師による因果関係評価にかかわらず、Grade 3以上の場合は本解析に含めた。

2.7.4.2.1.5.2.9.1　　海外試験併合（001試験+002試験+006試験）

免疫関連の皮膚反応の有害事象の要約を[表 2.7.4-125]に、Grade 別有害事象を[表 2.7.4-126]に、発現するまでの期間及び罹患期間の要約を[表 2.7.4-127]に、免疫関連の皮膚反応を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-89]に示す。また、免疫関連の皮膚反応に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約を[表 2.7.4-128]に、副腎皮質ホルモン剤の用量の要約を[表 2.7.4-129]に、免疫関連の皮膚反応に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の一覧を[付録2.7.4-90]に示す。

免疫関連の皮膚反応は1,567例中19例（1.2%）にみられ、発現割合は3群間で同程度であった［2 mg/kg Q3W 群0.6%（2/340例）、10 mg/kg Q3W 群1.7%（13/769例）、10 mg/kg Q2W 群0.9%（4/458例）］。全投与群を通して、皮膚反応は Grade 1が3例（0.2%）、Grade 2が1例（0.1%）、Grade 3が15例（1.0%）で、Grade 4及び Grade 5はなかった。重篤な有害事象は全体で5例（0.3%）であった。

免疫関連の皮膚反応の発現までの期間の中央値は148.0日（範囲：4～591日）であり、罹患期間の中央値は23.0日（範囲：4～451日）であった。19例中15例は回復した。未回復の4例中1例（001試験の AN 000100）は Grade 1の皮膚有害事象であった。本患者は局所性及び全身性の副腎皮質ホルモン剤を投与されたが、治験薬は休薬しなかった。2014年3月19日時点において、本患者には疾患進行が認められ、治験薬の投与を中止していた（詳細は001試験治験[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の14.3.14.1項を参照）。残りの3例（001試験の AN 000030及び AN 001352、002試験の AN 100080）は Grade 3の皮膚の有害事象であった。AN 000030は発疹を2件発現し、いずれの場合も治験薬を休薬し、局所性副腎皮質ホルモン剤を投与された（詳細は001試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の14.3.14.1項を参照）。AN 001352は副腎皮質ホルモン剤の局所投与及び全身投与を含む治療を受け、当初は有害事象が Grade 1まで軽快した。しかし、その後皮膚有害事象は再度 Grade 3に悪化し、腫瘍評価後に患者には顕著な疾患進行が確認された。本患者は治験薬の投与を中止し、そう痒性皮疹は未回復である（詳細は001試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の14.3.14.3項を参照）。多形紅斑（Grade 3）を発現した AN 100080も副腎皮質ホルモン剤の治療を受け、軽快に至った後に治験薬を休薬した。しかし、有害事象は3週間後に再度悪化し、その際、副腎皮質ホルモン剤を再開して、治験薬を再度休薬していた。副腎皮質ホルモン剤により、患者の状態は改善しているが、2014年7月20日時点で多形紅斑は Grade 2で未回復であった（詳細は002試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の14.4.15.2項を参照）。休薬は10例で、投与中止は1例（2 mg/kg

C Confidential

Q3W 群の AN 100006）であった。

免疫関連の重度の皮膚反応（Grade 3）に対して副腎皮質ホルモン剤が19例中6例（31.6%）に使用された。高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン換算で40 mg/日以上と定義）を開始用量として使用したのは20件中4件（20.0%）であり、低用量（プレドニゾロン換算で40 mg/日未満と定義）を開始用量としては20件中2件（10.0%）であった。高用量の副腎皮質ホルモン剤（開始用量の中央値：70 mg/日、範囲：60～160 mg/日）の投与期間の中央値は7日（範囲：4～8日）であり、002試験の3例（スティーブンス・ジョンソン症候群：1例、斑状丘疹状皮疹：2例）は用量を漸減した。

表 2.7.4-125　有害事象の要約（AEOSI-皮膚反応）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	2	(0.6)	13	(1.7)	4	(0.9)	19	(1.2)
有害事象なし	338	(99.4)	756	(98.3)	454	(99.1)	1,548	(98.8)
副作用†	2	(0.6)	9	(1.2)	3	(0.7)	14	(0.9)
Grade 3- 5の有害事象	2	(0.6)	10	(1.3)	3	(0.7)	15	(1.0)
Grade 3- 5の副作用†	2	(0.6)	7	(0.9)	2	(0.4)	11	(0.7)
重篤な有害事象	2	(0.6)	3	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.3)
重篤な副作用†	2	(0.6)	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.2)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
副作用†による中止‡	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
重篤な有害事象による中止‡	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
重篤な副作用†による中止‡	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.4-126　Grade 別有害事象（AEOSI-皮膚反応）（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	2	(0.6)	13	(1.7)	4	(0.9)	19	(1.2)
有害事象なし	338	(99.4)	756	(98.3)	454	(99.1)	1,548	(98.8)
皮膚および皮下組織障害	2	(0.6)	13	(1.7)	4	(0.9)	19	(1.2)
水疱性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Grade 1	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
剥脱性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Grade 2	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
多形紅斑	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Grade 3	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
剥脱性発疹	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
Grade 1	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
そう痒症	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.4)	4	(0.3)
Grade 3	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.4)	4	(0.3)
発疹	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.2)
Grade 3	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.2)
全身性皮疹	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
Grade 3	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
斑状丘疹状皮疹	1	(0.3)	3	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.3)
Grade 3	1	(0.3)	3	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.3)
スティーブンス・ジョンソン症候群	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Grade 3	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

同一患者の同一事象は、1件として集計した。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみ集計した。
同一患者で報告された最も高い Grade の有害事象のみを集計した。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.4-127　AEOSI-皮膚反応が発現するまでの期間及び罹患期間の要約

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q2W n (%)	合計 n (%)
解析対象例数	340	769	458	1567
皮膚関連事象が発現した患者（%）	2 (0.6)	13 (1.7)	4 (0.9)	19 (1.2)
皮膚関連事象が最初に発現するまでの期間（日）†				
平均値（標準偏差）	44.5 (57.3)	148.4 (83.8)	253.8 (233.6)	159.6 (132.3)
中央値	44.5	159.0	176.5	148.0
範囲	4 to 85	33 to 288	71 to 591	4 to 591
皮膚関連事象の合計件数	2	13	5	20
患者1例あたりの平均件数	1.00	1.00	1.25	1.05
罹患期間（日）‡				
中央値	69.5	22.0	168.0	23.0
範囲	13 to 126	4 to 451	8 to 212	4 to 451

(%)=皮膚関連事象が発現した患者数／解析対象例数
† 発現するまでの期間に関する集計は皮膚関連事象が発現した患者数に基づく。
‡ 罹患期間は time-to-event 解析に基づく。解析時に有害事象が未回復である又は有害事象が回復しないまま患者が死亡した場合、データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で罹患期間を打ち切りとする。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

表 2.7.4-128　AEOSI-皮膚反応に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=340)		MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=769)		MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=458)		合計 (N=1567)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1件以上の皮膚関連事象が発現した患者	2		13		4		19	
副腎皮質ホルモン剤を投与	1	50.0	4	30.8	1	25.0	6	31.6
副腎皮質ホルモン剤を投与せず	1	50.0	9	69.2	3	75.0	13	68.4

1件以上の皮膚関連事象が発現した患者数を分母として割合を計算
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

Confidential

表 2.7.4-129　AEOSI-皮膚反応に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q2W	合計
合計件数	2	13	5	20
高用量から開始（%）†	1 (50.0)	3 (23.1)	0 (0.0)	4 (20.0)
開始用量（mg/日）				
平均値（標準偏差）	80 (.)	93 (58)	0 (0)	90 (48)
中央値（範囲）	80 (80-80)	60 (60-160)	0 (0-0)	70 (60-160)
投与期間（日）§				
平均値（標準偏差）	8 (.)	6 (2)	0 (0)	6 (2)
中央値（範囲）	8 (8-8)	6 (4-7)	0 (0-0)	7 (4-8)
低用量から開始（%）‡	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (20.0)	2 (10.0)
開始用量（mg/日）				
平均値（標準偏差）	0 (0)	10 (.)	1 (.)	6 (6)
中央値（範囲）	0 (0-0)	10 (10-10)	1 (1-1)	6 (1-10)
投与期間（日）§				
平均値（標準偏差）	0 (0)	24 (.)	7 (.)	16 (12)
中央値（範囲）	0 (0-0)	24 (24-24)	7 (7-7)	16 (7-24)
副腎皮質ホルモン剤を投与せず（%）	1 (50.0)	9 (69.2)	4 (80.0)	14 (70.0)

†高用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で≥ 40 mg/日と定義
‡低用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で< 40 mg/日と定義
§データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で副腎皮質ホルモン剤投与期間を打ち切りとする。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

2.7.4.2.1.5.2.9.2　　国内041試験

免疫関連の重度の皮膚反応の有害事象の要約を[付録2.7.4-91]に、Grade 別有害事象を[付録2.7.4-92]に、発現までの期間及び罹患期間の要約を[付録2.7.4-93]に、免疫関連の重度の皮膚反応を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-63]に示す。

免疫関連の重度の皮膚反応が1例（2.4%）にみられた。

本患者（AN 041017）は Grade 1の中毒性皮疹を発現し、重篤ではなかった。免疫関連の重度の皮膚反応の発現までの期間は13日であり、罹患期間は31日であった。AN 041017は治験薬の処置なく（一覧で「None」又は「N/A」が該当）、回復した。免疫関連の重度の皮膚反応に対する副腎皮質ホルモン剤の使用はなかった。

免疫関連の重度の皮膚反応の発現割合は041試験（2.4%）と001試験+002試験＋006試験（1.2%）で同程度であった。Grade 3以上の発現割合も041試験（0.0%）と001試験+002試験＋006試験（1.0%）で同程度であった。

001試験+002試験＋006試験に041試験を併合した免疫関連の重度の皮膚反応の有害事象の要約を[表 2.7.4-130]に示す。001試験+002試験＋006試験+041試験での免疫関連の重度の皮膚反応の有害事象の発現割合は1.2%であり、副作用の発現割合は0.9%であった。

C Confidential

表 2.7.4-130　有害事象の要約（AEOSI-重度の皮膚反応）
001 試験+002 試験+006 試験+041 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	382		769		458		1,609	
有害事象あり	3	(0.8)	13	(1.7)	4	(0.9)	20	(1.2)
有害事象なし	379	(99.2)	756	(98.3)	454	(99.1)	1,589	(98.8)
副作用†	3	(0.8)	9	(1.2)	3	(0.7)	15	(0.9)
Grade 3- 5の有害事象	2	(0.5)	10	(1.3)	3	(0.7)	15	(0.9)
Grade 3- 5の副作用†	2	(0.5)	7	(0.9)	2	(0.4)	11	(0.7)
重篤な有害事象	2	(0.5)	3	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.3)
重篤な副作用†	2	(0.5)	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.2)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
副作用†による中止‡	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
重篤な有害事象による中止‡	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
重篤な副作用†による中止‡	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）
（041試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.4.2.1.5.2.9.3　重度の皮膚反応のプログラム横断的症例評価

MARRS データベースを検索し、適応症にかかわらずすべての臨床試験において2015年2月28日までに報告された重度の皮膚反応の患者を特定した（検索方法：重症皮膚副作用の SMQ 広域検索、MedDRA version. 17.1）。特定されたすべての患者を医学的に検討し、生検によって免疫関連の因子による薬剤誘発性の皮膚病変が示され、重度の皮膚反応の診断が確認された患者を特定した。これらの症例のうち、生命が脅かされたと評価された水疱性類天疱瘡が1例に認められ、本患者はその後回復した。死亡例はなかった。重度の皮膚反応は MK-3475の特定されたリスクである。今後も MK-3475投与時において重度の皮膚反応を継続的にモニタリングする予定である。

2.7.4.2.1.5.2.9.4　結論

海外試験併合（001試験+002試験＋006試験）及び041試験の結果、並びにプログラム横断的症例評価から、免疫関連の重度の皮膚反応は MK-3475に関連する重要な特定されたリスクであることが示された。

2.7.4.2.1.5.2.10　免疫関連の膵炎

免疫関連の膵炎を、MedDRA 基本語の膵炎、自己免疫性膵炎、急性膵炎、出血性膵炎及び壊死

C Confidential

性膵炎と規定し、Grade 及び治験担当医師の因果関係判定にかかわらず評価した。

2.7.4.2.1.5.2.10.1　　海外試験併合（001試験+002試験+006試験）

免疫関連の膵炎の有害事象の要約を[表 2.7.4-131]に、Grade 別有害事象を[表 2.7.4-132]に、発現するまでの期間及び罹患期間の要約を[表 2.7.4-133]に、免疫関連の膵炎を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-94]に示す。また、免疫関連の膵炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約を[表 2.7.4-134]に、副腎皮質ホルモン剤の用量の要約を[表 2.7.4-135]に、免疫関連の膵炎に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧を[付録2.7.4-95]に示す。

免疫関連の膵炎は1,567例中5例（0.3%）にみられ、発現割合は3群間で同程度であった［2 mg/kg Q3W 群0.3%（1/340例）、10 mg/kg Q3W 群0.4%（3/769例）及び10 mg/kg Q2W 群0.2%（1/458例）］。全投与群を通して、免疫関連の膵炎の程度はおおむね中等度又は重度であり、Grade 2は2例（0.1%）、Grade 3は3例（0.2%）で、Grade 4及び Grade 5はなかった。重篤な有害事象は全体で4例（0.3%）であった。

免疫関連の膵炎の発現までの期間の中央値は116.0日（範囲：76～183日）であり、罹患期間の中央値は27.0日（範囲：4～326日）であった。罹患期間の範囲の上限が大きいのは、本解析時点で1例（10 mg/kg Q3W 群の AN 000395）が未回復であることが影響している可能性がある。本患者の膵炎は Grade 3である。その他の患者は回復した。複数の免疫関連の膵炎を発現した患者はいなかった（各 Grade での罹患期間を評価するため、同一事象で Grade を変更した場合は、新たな事象として取り扱った。ただし、前回の事象の最終日の1日以内に同一事象が発現した場合は1件とみなした）。休薬は3例、投与中止は2例であった。

免疫関連の膵炎（Grade 2又は Grade 3）に対して副腎皮質ホルモン剤が5例中3例（60.0%）に使用された。高用量の副腎皮質ホルモン剤を開始用量（プレドニゾロン換算で40 mg/日以上と定義）として使用したのは5件中2件（40.0%）であり、低用量（プレドニゾロン換算で40 mg/日未満と定義）を開始用量として使用したのは5件中1件（20.0%）であった。高用量の副腎皮質ホルモン剤（開始用量の中央値：150 mg/日、範囲：100～200 mg/日）の投与期間の中央値は4日（範囲：3～5日）であり、その後用量を漸減した。

C Confidential

表 2.7.4-131　有害事象の要約（AEOSI-膵炎）

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	1	(0.3)	3	(0.4)	1	(0.2)	5	(0.3)
有害事象なし	339	(99.7)	766	(99.6)	457	(99.8)	1,562	(99.7)
副作用†	1	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)	4	(0.3)
Grade 3- 5の有害事象	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.2)
Grade 3- 5の副作用†	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
重篤な有害事象	1	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)	4	(0.3)
重篤な副作用†	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.2)	3	(0.2)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
副作用†による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
重篤な有害事象による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
重篤な副作用†による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

表 2.7.4-132　Grade 別有害事象（AEOSI-膵炎）（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	1	(0.3)	3	(0.4)	1	(0.2)	5	(0.3)
有害事象なし	339	(99.7)	766	(99.6)	457	(99.8)	1,562	(99.7)
胃腸障害	1	(0.3)	3	(0.4)	1	(0.2)	5	(0.3)
自己免疫性膵炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Grade 3	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
膵炎	1	(0.3)	3	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.3)
Grade 2	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
Grade 3	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)

同一患者の同一事象は、1件として集計した。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみ集計した。
同一患者で報告された最も高い Grade の有害事象のみを集計した。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.4-133　AEOSI-膵炎が発現するまでの期間及び罹患期間の要約

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q2W n (%)	合計 n (%)
解析対象例数	340	769	458	1,567
膵炎が発現した患者（%）	1 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.3)
膵炎が最初に発現するまでの期間（日）†				
平均値（標準偏差）	126.0	114.3 (59.6)	116.0	117.0 (42.4)
中央値	126.0	84.0	116.0	116.0
範囲	126 to 126	76 to 183	116 to 116	76 to 183
膵炎の合計件数	1	3	1	5
患者1例あたりの平均件数	1.00	1.00	1.00	1.00
罹患期間（日）‡				
中央値	7.0	27.0	27.0	27.0
範囲	7 to 7	4 to 326	27 to 27	4 to 326

(%) =膵炎が発現した患者数／解析対象例数
† 発現するまでの期間に関する集計は膵炎が発現した患者数に基づく。
‡ 罹患期間は time-to-event 解析に基づく。解析時に有害事象が未回復である又は有害事象が回復しないまま患者が死亡した場合、データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で罹患期間を打ち切りとする。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

表 2.7.4-134　AEOSI-膵炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=340)		MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=769)		MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=458)		合計 (N=1,567)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1件以上の膵炎が発現した患者	1		3		1		5	
副腎皮質ホルモン剤を投与	0	0	2	66.7	1	100.0	3	60.0
副腎皮質ホルモン剤を投与せず	1	100.0	1	33.3	0	0	2	40.0

1件以上の膵炎が発現した患者数を分母として割合を計算
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.4-135　AEOSI-膵炎に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q2W	合計
合計件数	1	3	1	5
高用量から開始（%）†	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (100.0)	2 (40.0)
開始用量（mg/日）				
平均値（Std）	0 (0)	100 (.)	200 (.)	150 (71)
中央値（範囲）	0 (0-0)	100 (100-100)	200 (200-200)	150 (100-200)
投与期間（日）§				
平均値（Std）	0 (0)	3 (.)	5 (0)	4 (1)
中央値（範囲）	0 (0-0)	3 (3-3)	5 (5-5)	4 (3-5)
低用量から開始（%）‡	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (20.0)
開始用量（mg/日）				
平均値（Std）	0 (0)	10 (.)	0 (0)	10 (.)
中央値（範囲）	0 (0-0)	10 (10-10)	0 (0-0)	10 (10-10)
投与期間（日）§				
平均値（Std）	0 (0)	318 (.)	0 (0)	318 (.)
中央値（範囲）	0 (0-0)	318 (318-318)	0 (0-0)	318 (318-318)
副腎皮質ホルモン剤を投与せず（%）	1 (100.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (40.0)

†高用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で≥40 mg/日と定義
‡低用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で<40 mg/日と定義
§データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で副腎皮質ホルモン剤投与期間を打ち切りとする。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

2.7.4.2.1.5.2.10.2　国内041試験

事前に規定した MedDRA 基本語を用いたところ、データベースカットオフ日までに免疫関連の膵炎を発現した患者はいなかった。

001試験+002試験＋006試験に041試験を併合した免疫関連の膵炎の有害事象の要約を[表 2.7.4-136]に示す。001試験+002試験＋006試験+041試験での免疫関連の膵炎の有害事象の発現割合は0.3%であり、副作用の発現割合は0.2%であった。

C Confidential

表 2.7.4-136　有害事象の要約（AEOSI-膵炎）
001 試験+002 試験+006 試験+041 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	382		769		458		1,609	
有害事象あり	1	(0.3)	3	(0.4)	1	(0.2)	5	(0.3)
有害事象なし	381	(99.7)	766	(99.6)	457	(99.8)	1,604	(99.7)
副作用†	1	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)	4	(0.2)
Grade 3- 5の有害事象	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.2)
Grade 3- 5の副作用†	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
重篤な有害事象	1	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.2)	4	(0.2)
重篤な副作用†	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.2)	3	(0.2)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
副作用†による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
重篤な有害事象による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
重篤な副作用†による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）
（041試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.4.2.1.5.2.10.3　膵炎のプログラム横断的症例評価

MARRS データベースを検索し、適応症にかかわらずすべての臨床試験において2015年2月28日までに報告された膵炎の患者を特定した（検索方法：膵炎、自己免疫性膵炎、急性膵炎、出血性膵炎、壊死性膵炎の基本語、MedDRA version. 17.1）。特定されたすべての患者を医学的に検討し、7例の免疫関連の膵炎で MK-3475の重要なリスクとなる十分なエビデンスが認められた。これらの患者のうち、生命が脅かされたと判定された患者や死亡例はなかった。今後も MK-3475投与時において膵炎を継続的にモニタリングする予定である。

2.7.4.2.1.5.2.10.4　結論

海外試験併合（001試験+002試験＋006試験）及び041試験の結果、並びにプログラム横断的症例評価から、免疫関連の膵炎は MK-3475に関連する重要な特定されたリスクであることが示された。

2.7.4.2.1.5.2.11　免疫関連の腎炎

以下の項[2.7.4.2.1.5.2.11.1項]及び[2.7.4.2.1.5.2.11.2項]に示すとおり、広範な患者の中から AEOSI である免疫関連の腎炎の可能性がある患者に対して、医学的な症例検討を行った。本検討は主に

臨床検査値異常として報告された患者、又は免疫関連の腎炎の基本語の一覧に含まれないより広範囲の用語（例：腎炎ではなく腎不全）で報告された患者が認められたために行われた。また、特定の MedDRA 用語がないため、臨床試験データベースの直接評価には限界がある。申請者により免疫関連の可能性があると判定された患者のサブセットのみを以下に示す。

2.7.4.2.1.5.2.11.1　　海外解析併合（001試験+002試験+006試験）

免疫関連の腎炎の有害事象の要約を[表 2.7.4-137]に、Grade 別有害事象を[表 2.7.4-138]に、発現するまでの期間及び罹患期間の要約を[表 2.7.4-139]に、免疫関連の腎炎を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-96]に示す。また、免疫関連の腎炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約を[表 2.7.4-140]に、副腎皮質ホルモン剤の用量の要約を[表 2.7.4-141]に、免疫関連の腎炎に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の一覧を[付録2.7.4-97]に示す。

免疫関連の腎炎は1,567例中7例（0.4%）にみられ、発現割合は3群間で同程度であった［2 mg/kg Q3W 群0.3%（1/340例）、10 mg/kg Q3W 群0.3%（2/769例）、10 mg/kg Q2W 群0.9%（4/458例）］。全投与群を通して、免疫関連の腎炎の程度はおおむね中等度又は重度であり、Grade 2は3例（0.2%）、Grade 3は3例（0.2%）、Grade 4は1例（0.1%）で、Grade 5はみられなかった。重篤な有害事象は全体で7例（0.4%）であった。

免疫関連の腎炎の発現までの期間の中央値は156.0日（範囲：12～388日）であり、罹患期間の中央値は33.5日（範囲：3～99日）であった。7例中4例は回復し、1例は軽快で、2例は未回復であった。複数の腎炎を発現した患者はいなかった。休薬は2例（2例とも Grade 2の尿細管間質性腎炎）、投与中止は2例（Grade 4の急性腎不全、Grade 3の腎不全）であった。

免疫関連の腎炎（Grade 2～Grade 4）に対して副腎皮質ホルモン剤が7例中6例（85.7%）に使用された。高用量の副腎皮質ホルモン剤を開始用量（プレドニゾロン換算で40 mg/日以上と定義）として使用したのは7件中5件（71.4%）であり、低用量（プレドニゾロン換算で40 mg/日未満と定義）を開始用量として使用したのは7件中1件（14.3%）であった。高用量の副腎皮質ホルモン剤（開始用量の中央値：80 mg/日、範囲：60～100 mg/日）の投与期間の中央値は15日（範囲：3～48日）であり、その後用量を漸減した。

C Confidential

表 2.7.4-137　有害事象の要約（AEOSI-申請者が腎炎の可能性があると評価した事象）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	1	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.9)	7	(0.4)
有害事象なし	339	(99.7)	767	(99.7)	454	(99.1)	1,560	(99.6)
副作用†	1	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.9)	7	(0.4)
Grade 3- 5の有害事象	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.7)	4	(0.3)
Grade 3- 5の副作用†	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.7)	4	(0.3)
非重篤な有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象	1	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.9)	7	(0.4)
重篤な副作用†	1	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.9)	7	(0.4)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
副作用†による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
重篤な有害事象による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
重篤な副作用†による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)

†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

表 2.7.4-138　Grade 別有害事象（AEOSI-申請者が腎炎の可能性があると評価した事象）
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	1	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.9)	7	(0.4)
有害事象なし	339	(99.7)	767	(99.7)	454	(99.1)	1,560	(99.6)
腎および尿路障害	1	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.9)	7	(0.4)
自己免疫性腎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Grade 2	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
腎不全	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
Grade 3	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
急性腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.1)
Grade 3	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
Grade 4	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
尿細管間質性腎炎	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
Grade 2	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)

同一患者の同一事象は、1件として集計した。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみ集計した。
同一患者で報告された最も高い Grade の有害事象のみを集計した。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.4-139　AEOSI-申請者が腎炎の可能性があると評価した事象が発現するまでの期間及び罹患期間の要約

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q2W n (%)	合計 n (%)
解析対象例数	340	769	458	1567
腎炎が発現した患者（%）	1 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.9)	7 (0.4)
腎炎が最初に発現するまでの期間（日）†				
平均値（標準偏差）	62.0	185.5 (41.7)	198.5 (199.5)	175.3 (150.7)
中央値	62.0	185.5	197.0	156.0
範囲	62 to 62	156 to 215	12 to 388	12 to 388
腎炎の合計件数	1	2	4	7
患者1例あたりの平均件数	1.00	1.00	1.00	1.00
罹患期間（日）‡				
中央値	.	18.0	46.5	33.5
範囲	. to .	3 to 33	15 to 99	3 to 99

(%)=腎炎が発現した患者数／解析対象例数
† 発現するまでの期間に関する集計は腎炎が発現した患者数に基づく。
‡ 罹患期間は time-to-event 解析に基づく。解析時に有害事象が未回復である又は有害事象が回復しないまま患者が死亡した場合、データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で罹患期間を打ち切りとする。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

表 2.7.4-140　AEOSI-申請者が腎炎の可能性があると評価した事象に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=340)		MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=769)		MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=458)		合計 (N=1567)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1件以上の腎炎が発現した患者	1		2		4		7	
副腎皮質ホルモン剤を投与	1	100.0	1	50.0	4	100.0	6	85.7
副腎皮質ホルモン剤を投与せず	0	0	1	50.0	0	0	1	14.3

1件以上の腎炎が発現した患者数を分母として割合を計算
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.4-141　AEOSI-申請者が腎炎の可能性があると評価した事象に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q2W	合計
合計件数	1	2	4	7
高用量から開始（%）†	1 (100.0)	1 (50.0)	3 (75.0)	5 (71.4)
開始用量（mg/日）				
平均値（標準偏差）	100 (.)	70 (.)	73 (12)	78 (15)
中央値（範囲）	100 (100-100)	70 (70-70)	80 (60-80)	80 (60-100)
投与期間（日）§				
平均値（標準偏差）	15 (.)	3 (.)	27 (18)	20 (17)
中央値（範囲）	15 (15-15)	3 (3-3)	19 (15-48)	15 (3-48)
低用量から開始（%）‡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (14.3)
開始用量（mg/日）				
平均値（標準偏差）	0 (0)	0 (0)	20 (.)	20 (.)
中央値（範囲）	0 (0-0)	0 (0-0)	20 (20-20)	20 (20-20)
投与期間（日）§				
平均値（標準偏差）	0 (0)	0 (0)	46 (.)	46 (.)
中央値（範囲）	0 (0-0)	0 (0-0)	46 (46-46)	46 (46-46)
副腎皮質ホルモン剤を投与せず（%）	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (14.3)

†高用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で≥ 40 mg/日と定義
‡低用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で< 40 mg/日と定義
§データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で副腎皮質ホルモン剤投与期間を打ち切りとする。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

2.7.4.2.1.5.2.11.2　国内041試験

事前に規定した MedDRA 基本語を用いたところ、データベースカットオフ日までに免疫関連の腎炎を発現した患者はいなかった。

001試験+002試験＋006試験に041試験を併合した免疫関連の腎炎の有害事象の要約を[表2.7.4-142]に示す。001試験+002試験＋006試験+041試験での免疫関連の腎炎の有害事象の発現割合は0.4%であり、副作用の発現割合は0.4%であった。

C Confidential

表 2.7.4-142　有害事象の要約（AEOSI-腎炎）
001 試験+002 試験+006 試験+041 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	382		769		458		1,609	
有害事象あり	1	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.9)	7	(0.4)
有害事象なし	381	(99.7)	767	(99.7)	454	(99.1)	1,602	(99.6)
副作用†	1	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.9)	7	(0.4)
Grade 3- 5の有害事象	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.7)	4	(0.2)
Grade 3- 5の副作用†	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.7)	4	(0.2)
重篤な有害事象	1	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.9)	7	(0.4)
重篤な副作用†	1	(0.3)	2	(0.3)	4	(0.9)	7	(0.4)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
副作用†による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
重篤な有害事象による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
重篤な副作用†による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）
（041試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.4.2.1.5.2.11.3　腎炎のプログラム横断的症例評価

MARRS データベースを検索し、適応症にかかわらずすべての臨床試験において2015年2月28日までに報告された腎炎の患者を特定した（検索方法：急性腎不全の SMQ 広域検索、高位語：糸球体腎炎及びネフローゼ症候群、並びに腎炎 NEC、MedDRA version. 17.1）。特定されたすべての患者について、腎炎の可能性のあるエビデンスを検討した。7例に、MK-3475による自己免疫性腎炎の可能性がある事象の記録があり、腎炎の診断を支持する十分な臨床データがあると特定された。7例の腎炎のうち、直接的にこれが死因となった症例はなく、生命が脅かされた患者もなかった。これらの症例評価から、新たな安全性の懸念及び免疫関連の腎炎の特徴に変化はなかった。今後も MK-3475投与時において腎不全及び腎炎を継続的にモニタリングする予定である。

2.7.4.2.1.5.2.11.4　結論

海外試験併合（001試験+002試験＋006試験）及び041試験の結果、並びにプログラム横断的症例評価から、免疫関連の腎炎は MK-3475と関連する重要な特定されたリスクであることが示された。

2.7.4.2.1.5.2.12　免疫関連のギラン・バレー症候群

ギラン・バレー症候群を含むニューロパチーを、MedDRA 基本語の自己免疫性ニューロパチー、

C Confidential

脱髄性多発ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、軸索型ニューロパチー、小径線維ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー及び特発性進行性多発ニューロパチーと規定し、Grade 及び治験担当医師の因果関係判定にかかわらず評価した。

2.7.4.2.1.5.2.12.1　　海外試験併合（001試験+002試験+006試験）

ニューロパチーの有害事象の要約を[付録2.7.4-98]に、Grade 別有害事象を[付録2.7.4-99]に、発現するまでの期間及び罹患期間の要約を[付録2.7.4-100]に、ニューロパチーを発現した患者の一覧を[付録2.7.4-101]に示す。また、ニューロパチーに対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約を[付録2.7.4-102]に、副腎皮質ホルモン剤の用量の要約を[付録2.7.4-103]に、ニューロパチーに対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧を[付録2.7.4-104]に示す。

ニューロパチーは1,567例中1例（0.1%）（006試験10 mg/kg Q3W 群の AN 364658）にみられた（006試験のデータベースカットオフ後に発現した2例目のギラン・バレー症候群は、表及び一覧に含まれていない）。本患者のニューロパチー（ギラン・バレー症候群）は Grade 4で重篤な有害事象と判定された。

本患者は28日目にニューロパチーを発現し、罹患期間は96日であり後遺症が認められた（各 Grade での罹患期間を評価するため、同一事象で Grade を変更した場合は、新たな事象として取り扱った。ただし、前回の事象の最終日の1日以内に同一事象が発現した場合は1件とみなした）。本患者はニューロパチーにより治験薬の投与を中止した。

AN 364658の Grade 4のニューロパチーに対して副腎皮質ホルモン剤が使用された。高用量（プレドニゾロン換算で40 mg/日以上と定義）の副腎皮質ホルモン剤（開始用量：170 mg/日）を240日間使用した。

本患者（006試験、AN 364658）は28日目にギラン・バレー症候群と診断された。まず、四肢の脱力及び眼瞼下垂を伴う顔面筋肉の脱力が発現した。心電図で心筋炎の可能性は除外され、心電図上に異常は認められなかった。30日目に、再び、全身的な筋肉脱力を伴う左側の眼瞼下垂が認められた。さらに、腕の重感及び極度の疲労の訴えがあった。本患者に酸素濃度不飽和の悪化及び横隔膜努力性呼吸が認められた。この時点で、ギラン・バレー症候群併発の可能性がある重症筋無力症が最も有力な診断であり、ギラン・バレー症候群の Grade は3から4になった。頭部核磁気共鳴画像法（以下、MRI）は正常であったため、ほかの頭蓋内の病因は除外された。本患者は、呼吸筋疲労の換気に備えて集中治療室に移った。患者は、デキサメタゾン（16 mg、1日2回）及びピリドスチグミン臭化物の静脈内投与を受けた。酸素濃度不飽和は継続し、患者は飽和酸素濃度を維持するため、気道陽圧装置を装着した。31日目に、患者は、免疫グロブリンの静脈内投与を開始した。患者の1秒間の努力呼気量及び努力肺活量を肺活量測定で毎日モニタリングした。免疫グロブリンの静脈内投与の2日後、患者の症状は改善し、気道陽圧装置は中止され、ギラン・バレー症候群の Grade は Grade 2に下がった。しかし、39日目にギラン・バレー症候群は悪化し、Grade は再び Grade 4となった。

39日目に、神経伝導検査で、ギラン・バレー症候群と確定診断された。同時に、心電図は、心

C Confidential

室期外収縮を伴う洞調律異常を示した。53日目の検査ののち、治験担当医師は患者の手足に顕著な筋力低下を認めた。反射は正常であり、横隔膜呼吸及び両側眼瞼下垂であった。同日、患者はさらに5日間の免疫グロブリンの静脈内投与を開始した。患者の酸素飽和度は4 L の酸素吸入時で90%まで低下し、経過観察のもと気道陽圧装置を装着し、経過観察を続けた。患者は2度目の免疫グロブリンの静脈内投与で改善を示さず、歩行及び自律機能の低下が続いた。その結果、患者は血漿交換療法のために他院に転院した。神経伝導検査は、ギラン・バレー症候群の急性運動性軸索型ニューロパチー類似疾患と一致した。血漿交換が開始されたが、臨床症状の改善はなく、患者の呼吸障害は呼吸不全Ⅱ型を伴い悪化した。そのため、集中治療室への入院及び気管内挿管を行った。また、患者は嚥下障害のために、経鼻胃管で栄養を補給した。患者の症状は理学療法で次第に改善したが、呼吸低下の改善は遅かった。一連の病状を通して、ギラン・バレー症候群の病因は特定されなかった。全体的な臨床症状の印象はギラン・バレー症候群、ミラー・フィッシャー症候群、ビッカースタッフ型脳幹脳炎などの免疫刺激性の薬剤投与によって起きる単相性の症候群を発現していた。治験担当医師はギラン・バレー症候群（Grade 4）の発現と治験薬との因果関係ありと判定した。

本解析の006試験データベースカットオフ日後、2例目のギラン・バレー症候群が報告された。本患者（AN 367365）は344日目にギラン・バレー症候群（Grade 2）の一種の急性運動軸索型ニューロパチーと診断された。左腕及び右脚の筋力低下を発現し、検査と治療のため入院した。胸腹部 CT 及び脳 MRI は臨床的に意義のある所見はなく、筋電図では機能性運動単位の消失（多発神経根症）が認められた。頚部 MRI では軟膜・髄膜浸潤は認められず、悪性経過のエビデンスも認められなかった。ニューロパチーについては自己免疫系の原因が疑われ、腰椎穿刺では悪性細胞は認められず、ニューロパチー以外の原因を示唆する所見は認められなかった。ウイルス感染のエビデンスも認めなかった。神経系の事象の前に ALT 増加の有害事象が発現し、副腎皮質ホルモン剤が使用された。患者は免疫グロブリンの静脈内投与を受け、ALT 増加（Grade 3）は改善し、退院時にはプレドニゾンの治療中であった。患者は退院後10日間にわたり血漿交換療法を受けたが、改善はみられなかった。2015年3月3日のデータベースカットオフ日時点（006試験の2回目の中間解析）で、ギラン・バレー症候群は持続中であった。なお、軸索型ニューロパチーの有害事象名は、データベースカットオフ日後にギラン・バレー症候群に変更されたため、本 AEOSI の集計表や一覧表には反映されていない。

ニューロパチーの AEOSI の患者情報の詳細を006試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]の14.3.16項に示した。

2.7.4.2.1.5.2.12.2　　国内041試験

事前に規定した MedDRA 基本語を用いたところ、データベースカットオフ日までにギラン・バレー症候群を含めニューロパチーを発現した患者はいなかった。

001試験+002試験＋006試験に041試験を併合した免疫関連のギラン・バレー症候群を含めたニューロパチーの有害事象の要約を[表 2.7.4-143]に示す。001試験+002試験＋006試験+041試験での

C Confidential

免疫関連のギラン・バレー症候群を含めたニューロパチーの有害事象の発現割合は0.1%であり、副作用の発現割合は0.1%であった。

表 2.7.4-143　有害事象の要約（AEOSI-ニューロパチー）
001 試験+002 試験+006 試験+041 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	382		769		458		1,609	
有害事象あり	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
有害事象なし	382	(100.0)	768	(99.9)	458	(100.0)	1,608	(99.9)
副作用†	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Grade 3- 5の有害事象	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Grade 3- 5の副作用†	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
重篤な有害事象	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
重篤な副作用†	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
副作用†による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
重篤な有害事象による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
重篤な副作用†による中止‡	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
006試験のデータベースカットオフ日後に報告された2例目のギラン・バレー症候群は含まれていない
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）
（041試験のデータベースカットオフ日：[redacted]）

2.7.4.2.1.5.2.12.3　　ギラン・バレー症候群のプログラム横断的症例評価

MARRS データベースを検索し、適応症にかかわらずすべての臨床試験において2015年2月28日までに報告されたギラン・バレー症候群を含むニューロパチーの患者を特定した（検索方法：末梢性ニューロパチーSMQ 狭域検索、MedDRA version. 17.1）。57例を医学的に検討した。すべての患者は、事象を評価するために必要な情報を欠いているか、基礎疾患またはその他の投与された可能性のある薬剤との交絡により判定が不明確であった。生命が脅かされたと判定された患者や死亡例はなかった。

006試験の安全性データの解析でギラン・バレー症候群が MK-3475群で2例特定され、イピリムマブ群では特定されなかった。そのため、安全性データベースで、MK-3475の臨床試験において2015年7月31日までに報告された MK-3475に関連したギラン・バレー症候群の可能性がある患者を検出した（検索方法：ギラン・バレー症候群の SMQ 狭域検索、MedDRA version. 18.0）。その結果、006試験のギラン・バレー症候群2例及びその他の試験で確認された2例の合計4例が特定された[資料5.3.6.4: CIOMS]。4例中3例で、著しい感覚神経障害性の特徴及び非対称性脱力を含む、

C Confidential

ギラン・バレー症候群の亜型と一貫した臨床的特徴が認められた。006試験の AN 364658はギラン・バレー症候群の亜型であるミラー・フィッシャー症候群であり、006試験の AN 367365は軸索型ニューロパチーであった。

これらの情報に基づき、ギラン・バレー症候群は、潜在的なクラスエフェクト（ニボルマブの米国添付文書に記載されている）であることからも、MK-3475の重要な特定されたリスクとして添付文書に示す十分なエビデンスがあると考えられる。

2.7.4.2.1.5.2.12.4　結論

海外試験併合（001試験+002試験＋006試験）及び041試験の結果、並びにプログラム横断的症例評価から、免疫関連のギラン・バレー症候群については MK-3475と関連する重要な特定されたリスクであることが示された。

2.7.4.2.1.5.2.13　Infusion reaction

Infusion reaction を、MedDRA 基本語の過敏症、薬物過敏症、アナフィラキシー反応、サイトカイン放出症候群、血清病、血清病様反応及び注入に伴う反応と規定し、Grade 及び治験担当医師の因果関係判定にかかわらず評価した。

2.7.4.2.1.5.2.13.1　海外試験併合（001試験+002試験+006試験）

Infusion reaction の有害事象の要約を[表 2.7.4-144]に、Grade 別の発現割合を[表 2.7.4-145]に、発現するまでの期間及び罹患期間の要約を[表 2.7.4-146]に、Infusion reaction を発現した患者一覧を[付録2.7.4-105]に示す。また、Infusion reaction に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約を[表 2.7.4-147]に、副腎皮質ホルモン剤の用量の要約を[表 2.7.4-148]に、Infusion reaction に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧を[付録2.7.4-106]に示す。

Infusion reaction は1,567例中35例（2.2%）にみられ、発現割合は3群間で同程度であった［2 mg/kg Q3W 群1.5%（5/340例）、10 mg/kg Q3W 群2.6%（20/769例）、10 mg/kg Q2W 群2.2%（10/458例）］。全投与群を通して、Infusion reaction の程度はおおむね軽度又は中等度であり、Grade 1は18例（1.1%）、Grade 2は15例（1.0%）、Grade 3は1例（0.1%）であった。Grade 4は、1例（10 mg/kg Q3W 群の AN 100305）にみられ、3.5時間後に回復した。Grade 5はなかった。重篤な有害事象は全体で3例（0.2%）であった。

Infusion reaction の発現までの期間の中央値は51.0日（範囲：1～521日）であり、罹患期間の中央値は1.0日（範囲：1～255日）であった。罹患期間の範囲の上限が大きいのは、本解析時点で5例が未回復であることが影響している可能性がある。これらの患者の Infusion reaction は Grade 1である。その他の患者は回復又は軽快した。10 mg/kg Q3W 群で複数の Infusion reaction を発現した患者はいなかった。一方、2 mg/kg Q3W 群では5例に8件、10 mg/kg Q2W 群では10例に11件の Infusion reaction がみられた（各 Grade での罹患期間を評価するため、同一事象で Grade を変更した場合は、新たな事象として取り扱った。ただし、前回の事象の最終日の1日以内に同一事象が発

C Confidential

現した場合は1件とみなした）。全体で、休薬は11例、投与中止は1例（10 mg/kg Q2W 群の AN 368466）であった。大多数の患者で Infusion reaction に対する治験薬の処置はなかった（一覧で「None」、「N/A」又は空欄が該当）。1例（10 mg/kg Q3W 群の AN 100647）は治験薬を減量した。Infusion reaction の程度が軽度から中等度（Grade 1又は Grde 2）の患者33例のうち12例は再投与で問題がなかった。

Infusion reaction に対して副腎皮質ホルモン剤が35例中9例（25.7%）に使用された。高用量の副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン換算で40 mg/日以上と定義）を開始用量として使用したのは39件中3件（7.7%）であり、低用量（プレドニゾロン換算で40 mg/日未満と定義）を開始用量として使用したのは39件中7件（17.9%）であった。高用量の副腎皮質ホルモン剤（開始用量の中央値：133 mg/日、範囲：100～133 mg/日）の投与期間の中央値は1日（範囲：1日）であり、その後用量を漸減した。

表 2.7.4-144　有害事象の要約（AEOSI- Infusion reaction）

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	5	(1.5)	20	(2.6)	10	(2.2)	35	(2.2)
有害事象なし	335	(98.5)	749	(97.4)	448	(97.8)	1,532	(97.8)
副作用†	3	(0.9)	15	(2.0)	6	(1.3)	24	(1.5)
Grade 3- 5の有害事象	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
Grade 3- 5の副作用†	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
重篤な有害事象	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.2)
重篤な副作用†	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
副作用†による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
重篤な有害事象による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
重篤な副作用†による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.4-145　Grade 別有害事象（AEOSI- Infusion reaction）
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	340		769		458		1,567	
有害事象あり	5	(1.5)	20	(2.6)	10	(2.2)	35	(2.2)
有害事象なし	335	(98.5)	749	(97.4)	448	(97.8)	1,532	(97.8)
免疫系障害	5	(1.5)	11	(1.4)	6	(1.3)	22	(1.4)
アナフィラキシー反応	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
Grade 4	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)
サイトカイン放出症候群	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
Grade 1	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)
薬物過敏症	2	(0.6)	2	(0.3)	3	(0.7)	7	(0.4)
Grade 1	2	(0.6)	1	(0.1)	1	(0.2)	4	(0.3)
Grade 2	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
Grade 3	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
過敏症	2	(0.6)	7	(0.9)	3	(0.7)	12	(0.8)
Grade 1	2	(0.6)	5	(0.7)	2	(0.4)	9	(0.6)
Grade 2	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	9	(1.2)	4	(0.9)	13	(0.8)
注入に伴う反応	0	(0.0)	9	(1.2)	4	(0.9)	13	(0.8)
Grade 1	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.2)
Grade 2	0	(0.0)	7	(0.9)	3	(0.7)	10	(0.6)

同一患者の同一事象は、1件として集計した。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみ集計した。
同一患者で報告された最も高い Grade の有害事象のみを集計した。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

Confidential

表 2.7.4-146　AEOSI- Infusion reaction が発現するまでの期間及び罹患期間の要約
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q3W n (%)	MK-3475 10 mg/kg Q2W n (%)	合計 n (%)
解析対象例数	340	769	458	1567
Infusion reaction が発現した患者（%）	5 (1.5)	20 (2.6)	10 (2.2)	35 (2.2)
Infusion reaction が最初に発現するまでの期間（日）†				
平均値（標準偏差）	253.8 (132.6)	84.2 (127.6)	96.4 (104.3)	111.9 (132.4)
中央値	216.0	25.5	54.5	51.0
範囲	108 to 421	1 to 521	14 to 347	1 to 521
Infusion reaction の合計件数	8	20	11	39
患者1例あたりの平均件数	1.60	1.00	1.10	1.11
罹患期間（日）‡				
中央値	2.0	1.0	1.0	1.0
範囲	1 to 226	1 to 255	1 to 29	1 to 255

(%) =Infusion reaction が発現した患者数／解析対象例数
† 発現するまでの期間に関する集計は Infusion reaction が発現した患者数に基づく。
‡ 罹患期間は time-to-event 解析に基づく。解析時に有害事象が未回復である又は有害事象が回復しないまま患者が死亡した場合、データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で罹患期間を打ち切りとする。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

表 2.7.4-147　AEOSI- Infusion reaction に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=340)		MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=769)		MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=458)		合計 (N=1567)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1件以上の Infusion reaction が発現した患者	5		20		10		35	
副腎皮質ホルモン剤を投与	0	0	6	30.0	3	30.0	9	25.7
副腎皮質ホルモン剤を投与せず	5	100.0	14	70.0	7	70.0	26	74.3

1件以上の Infusion reaction が発現した患者数を分母として割合を計算
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.4-148　AEOSI- Infusion reaction に対する副腎皮質ホルモン剤の用量の要約
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q2W	合計
合計件数	8	20	11	39
高用量から開始（%）†	0 (0.0)	2 (10.0)	1 (9.1)	3 (7.7)
開始用量（mg/日）				
平均値（標準偏差）	0 (0)	117 (24)	133 (.)	122 (19)
中央値（範囲）	0 (0-0)	117 (100-133)	133 (133-133)	133 (100-133)
投与期間（日）§				
平均値（標準偏差）	0 (0)	1 (0)	1 (.)	1 (0)
中央値（範囲）	0 (0-0)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
低用量から開始（%）‡	0 (0.0)	4 (20.0)	3 (27.3)	7 (17.9)
開始用量（mg/日）				
平均値（標準偏差）	0 (0)	22 (6)	26 (1)	23 (5)
中央値（範囲）	0 (0-0)	25 (13-25)	25 (25-27)	25 (13-27)
投与期間（日）§				
平均値（標準偏差）	0 (0)	1 (0)	4 (5)	2 (3)
中央値（範囲）	0 (0-0)	1 (1-1)	1 (1-9)	1 (1-9)
副腎皮質ホルモン剤を投与せず（%）	8 (100.0)	14 (70.0)	7 (63.6)	29 (74.4)

†高用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で≥ 40 mg/日と定義
‡低用量の副腎皮質ホルモン剤投与はプレドニゾロン換算で< 40 mg/日と定義
§データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で副腎皮質ホルモン剤投与期間を打ち切りとする。
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）

2.7.4.2.1.5.2.13.2　国内041試験

Infusion reaction の有害事象の要約を[表 2.7.4-149]に、Grade 別有害事象を[表 2.7.4-150]に、発現までの期間及び罹患期間の要約を[表 2.7.4-151]に、Infusion reaction を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-63]に示す。Infusion reaction に対して副腎皮質ホルモン剤を使用した患者はいなかった。

Grade 1及び Grade 2の Infusion reaction が各1例にみられ、重篤例はなかった。

Infusion reaction の発現までの期間は1日と139日であり、罹患期間は2日と17日であった。2例とも治験薬の処置なく（一覧で「None」又は「N/A」が該当）、回復した。

Infusion reaction の発現割合は041試験（4.8%）と001試験+002試験＋006試験（2.2%）で同程度であった。Grade 3以上の発現割合も041試験（0.0%）と001試験+002試験＋006試験（0.1%）で同程度であった。

001試験+002試験＋006試験に041試験を併合した Infusion reaction の有害事象の要約を[表 2.7.4-152]に示す。001試験+002試験＋006試験+041試験での Infusion reaction の有害事象の発現割合は2.3%であり、副作用の発現割合は1.6%であった。

C Confidential

表 2.7.4-149　有害事象の要約（AEOSI- Infusion reaction）
041 試験（APaT 集団）

	Subjects With Advanced Melanoma	
	n	(%)
解析対象例数	42	
有害事象あり	2	(4.8)
有害事象なし	40	(95.2)
副作用†	1	(2.4)
Grade 3- 5の有害事象	0	(0.0)
Grade 3- 5の副作用†	0	(0.0)
重篤な有害事象	0	(0.0)
重篤な副作用†	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)
有害事象による中止‡	0	(0.0)
副作用†による中止‡	0	(0.0)
重篤な有害事象による中止‡	0	(0.0)
重篤な副作用†による中止‡	0	(0.0)

†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

表 2.7.4-150　Grade 別有害事象（AEOSI- Infusion reaction）（発現割合 0%超）
041 試験（APaT 集団）

	Subjects With Advanced Melanoma	
	n	(%)
解析対象例数	42	
有害事象あり	2	(4.8)
有害事象なし	40	(95.2)
免疫系障害	1	(2.4)
サイトカイン放出症候群	1	(2.4)
Grade 2	1	(2.4)
傷害、中毒および処置合併症	1	(2.4)
注入に伴う反応	1	(2.4)
Grade 1	1	(2.4)

同一患者の同一事象は、1件として集計した。器官別大分類は、1例に同一器官別大分類内の複数の有害事象が発現した場合、1回のみ集計した。
同一患者で報告された最も高い Grade の有害事象のみを集計した。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。
有害事象は MedDRA Version 18.0でコーディングした。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

C Confidential

表 2.7.4-151　AEOSI- Infusion reaction が発現するまでの期間及び罹患期間の要約

041 試験（APaT 集団）

	Subjects With Advanced Melanoma
解析対象例数	42
Infusion reaction が発現した患者（%）	2 (4.8)
Infusion reaction が最初に発現するまでの期間（日）†	
平均値（標準偏差）	70.0 (97.6)
中央値（範囲）	70.0 (1, 139)
Infusion reaction の合計件数	2
患者1例あたりの平均件数	1.00
罹患期間（日）‡	
中央値（範囲）	9.5 (2, 17)

(%)=Infusion reaction が発現した患者数／解析対象例数
† 発現するまでの期間に関する集計は Infusion reaction が発現した患者数に基づく。
‡ 罹患期間は time-to-event 解析に基づく。解析時に有害事象が未回復である又は有害事象が回復しないまま患者が死亡した場合、データベースカットオフ日又は死亡日のいずれか早い時点で罹患期間を打ち切りとする。
Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

表 2.7.4-152　有害事象の要約（AEOSI- Infusion reaction）

001 試験+002 試験+006 試験+041 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	382		769		458		1,609	
有害事象あり	7	(1.8)	20	(2.6)	10	(2.2)	37	(2.3)
有害事象なし	375	(98.2)	749	(97.4)	448	(97.8)	1,572	(97.7)
副作用†	4	(1.0)	15	(2.0)	6	(1.3)	25	(1.6)
Grade 3- 5の有害事象	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
Grade 3- 5の副作用†	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
重篤な有害事象	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.2)	3	(0.2)
重篤な副作用†	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.1)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用†による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
副作用†による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
重篤な有害事象による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
重篤な副作用†による中止‡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（001試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
（002試験のデータベースカットオフ日：2014年5月12日）
（006試験のデータベースカットオフ日：2014年9月3日）
（041試験のデータベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.4.2.1.5.2.13.3　Infusion reaction のプログラム横断的症例評価

MARRS データベースを検索し、適応症にかかわらずすべての臨床試験において2015年2月28日までに報告された Infusion reaction の患者を特定した（検索方法：急性期反応、注入に伴う反応、

C Confidential

注射に伴う反応、サイトカイン放出症候群、サイトカインストーム、血清病、血清病様反応、過敏症、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、MedDRA version. 17.1）。特定されたすべての患者を評価したところ、生命が脅かされたと判定された患者や死亡例はなかった。

本症例評価では、新たな安全性の懸念や MK-3475の Infusion reaction のリスクの特性に変更は生じなかった。今後も MK-3475投与時において Infusion reaction を継続的にモニタリングする予定である。

2.7.4.2.1.5.2.13.4　結論

海外試験併合（001試験+002試験＋006試験）及び041試験の結果、並びにプログラム横断的症例評価から、Infusion reaction は MK-3475に関連する重要な特定されたリスクであることが示された。

2.7.4.2.1.5.3　重要な潜在的リスクの AEOSI 解析

2.7.4.2.1.5.3.1　筋無力症候群

筋無力症候群を、MedDRA 基本語の筋無力症候群、重症筋無力症、重症筋無力症クリーゼ及び眼筋無力症と規定し、Grade 及び治験担当医師の因果関係判定にかかわらず評価した。

2.7.4.2.1.5.3.1.1　海外試験併合（001試験+002試験+006試験）

筋無力症候群の有害事象の要約を[付録2.7.4-107]に、Grade 別有害事象を[付録2.7.4-108]に、発現するまでの期間及び罹患期間の要約を[付録2.7.4-109]に、筋無力症候群を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-110]に示す。また、筋無力症候群に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約を[付録2.7.4-111]に、副腎皮質ホルモン剤の用量の要約を[付録2.7.4-112]に、筋無力症候群に対する副腎皮質ホルモン剤使用の一覧を[付録2.7.4-113]に示す。

筋無力症候群は1,567例中1例（0.1%）（002試験、10 mg/kg Q3W 群の AN 100042）にみられ、Grade 3で重篤な有害事象と判定された。

本患者は白内障手術の後、両側眼瞼下垂で2日間入院していた。患者は、目の開閉に問題がある状態が、入院前の2週間継続していた。ピリドスチグミン投与で改善せず、入院中は高用量の副腎皮質ホルモン剤投与を静脈内投与したが、改善は認められなかった。また、眼瞼痙攣が疑われたので、ボツリヌス毒素を局所に皮下注射したが、改善は認められなかった。眼窩筋の筋電図（ボツリヌス毒素投与前）では、ミオパチーのエビデンスは認められなかった。末梢の筋肉（ボツリヌス毒素投与後）に、ミオパチー又はニューロパチーのエビデンスを認めなかった。Titin 自己抗体は、陰性であった。本患者は、瞼を引き上げる特別な眼鏡で症状に対応した。本事象で、その他の関連する病歴は、血漿交換（改善なし）及び新たな脳転移の発現であった。症状及び眼瞼下垂の原因が不明であるため、最終的診断では、自己免疫疾患に由来する筋無力症候群であり、MK-3475投与との因果関係は「どちらともいえない」と判定された。本事象に対し、申請者は、筋無力症候群の診断を支持する情報は十分ではないと評価した。患者の症状（両側眼瞼下垂）と

C Confidential

治験薬投与の時間的関係性はあるが、眼瞼下垂の発症機序は明確ではなく、筋無力症様症候群による眼瞼下垂の発症機序のエビデンスはほとんどない。

本患者の発現までの期間は74日、罹患期間は255日であった。本患者は筋無力症様症候群により治験薬の投与を休薬した。

AN 100042の Grade 3の筋無力症候群に対して副腎皮質ホルモン剤が使用された。高用量（プレドニゾロン換算で40 mg/日以上と定義）の副腎皮質ホルモン剤（開始用量：1,250 mg/日）を3日間使用した。

本解析の001試験データベースカットオフ日後、1例（10 mg/kg Q3W 群の AN 000345）に Grade 2の重症筋無力症が発現した。初回投与後584日目に転倒後の検査で筋力低下が明らかとなり、入院した。脊髄 MRI で脊髄圧迫又は筋力低下の原因は判明しなかった。脳 CT 及び脊髄 MRI では異常は確認されなかった。クレアチンホスホキナーゼは増加しておらず、内分泌障害の生化学的証拠はなかった。以上より、筋力低下は免疫関連ニューロパチーによる可能性が考えられた。2日後には全般的に症状が改善し、退院した。退院の翌日に実施した筋電図検査で、重症筋無力症と診断され、プレドニゾロン1 mg/kg 及びメスチノンを投与された。本患者は治験薬の投与を休薬した。治験担当医師は重症筋無力症（Grade 2）と MK-3475との因果関係を「どちらともいえない」と判定した。

2.7.4.2.1.5.3.1.2　　国内試験：041試験

事前に規定した MedDRA 基本語を用いたところ、データベースカットオフ日までに筋無力症候群を発現した患者はいなかった。

2.7.4.2.1.5.3.1.3　　筋無力症候群のプログラム横断的症例評価

MARRS データベースを検索し、適応症にかかわらずすべての臨床試験において2015年2月28日までに報告された筋無力症候群の患者を特定した（検索方法：高位語：神経筋接合部障害。基本語：眼瞼下垂、MedDRA version. 17.1）。4例が検出され、医学的に検討された。直近で投与されたイピリムマブの影響が交絡していた事例が1例に認められ、残り3例には因果関係についての十分なエビデンスがなかった。2015年2月28日時点では筋無力症候群を MK-3475のリスクとするエビデンスは不十分であったが、2015年9月3日時点の評価で8例が特定された。筋無力症候群と MK-3475投与との完全な因果関係を支持するエビデンスは不十分ではあるが、潜在的なクラスエフェクトを含む情報に基づき、筋無力症候群を MK-3475と関連する重要な潜在的リスクとした。

2.7.4.2.1.5.3.1.4　　結論

筋無力症候群と MK-3475の最新の評価に基づき、筋無力症候群を MK-3475の潜在的リスクに特定した。申請者は筋無力症候群を MK-3475の重要な潜在的リスクとして RMP に示す。

C Confidential

2.7.4.2.1.5.4　重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクとして医薬品リスク管理計画書（RMP）に含まれないが、免疫関連の可能性のあるその他の有害事象の解析

MK-3475で重要な特定されたリスク、特にそのリスクに関するエビデンス（程度、転帰など）の解析を[2.7.4.2.1.5.2項]に示した。本項では、MK-3475のリスクとしては特定されていないが、免疫関連の可能性があるその他の事象の評価を示した。本解析の目的は、MK-3475のリスクとなる可能性がある又はリスクとして特定されたその他の AEOSI を特徴づけるエビデンスを評価することである。個々の症例の解析は041試験、001試験、002試験、006試験の併合解析データ及びプログラム横断的症例評価のデータに基づいた。

RMP に含まれない、免疫に関連する可能性があるすべての AEOSI のプログラム横断的症例評価の CIOMS（Council for International Organizations of Medical Sciences）フォームを[資料5.3.6.1: CIOMS]に示す。

2.7.4.2.1.5.4.1　溶血性貧血

溶血性貧血を、MedDRA 基本語の自己免疫性溶血性貧血、冷式溶血性貧血、温式溶血性貧血及び自己免疫性汎血球減少症と規定し、Grade 及び治験担当医師の因果関係判定にかかわらず評価した。

2.7.4.2.1.5.4.1.1　海外試験併合（001試験+002試験+006試験）

事前に定義した MedDRA 基本語を用いたところ、データベースカットオフ日までに溶血性貧血を発現した患者はいなかった。

2.7.4.2.1.5.4.1.2　国内試験：041試験

事前に規定した MedDRA 基本語を用いたところ、データベースカットオフ日までに溶血性貧血を発現した患者はいなかった。

2.7.4.2.1.5.4.1.3　溶血性貧血のプログラム横断的症例評価

MARRS データベースを検索し、適応症にかかわらずすべての臨床試験において2015年2月28日までに報告された溶血性貧血の患者を特定した（検索方法：高位語として、溶血性貧血及び免疫性溶血性貧血 NEC、MedDRA version. 17.1）。5例が検出され、医学的評価で1例に免疫に関連した溶血性貧血の可能性があるとされた。この患者では、溶血性貧血を副作用とする併用薬が使われており、判定が不明確であった。本解析では、溶血性貧血と MK-3475投与との因果関係を支持するエビデンスは十分でなかった。今後も MK-3475投与時において溶血性貧血を継続的にモニタリングする予定である。

C Confidential

2.7.4.2.1.5.4.1.4　結論

本解析より、溶血性貧血と MK-3475投与との因果関係を支持するエビデンスは不十分であると結論された。

2.7.4.2.1.5.4.2　心筋炎

心筋炎を、MedDRA 基本語の心筋炎及び自己免疫性心筋炎と規定し、Grade 及び治験担当医師の因果関係判定にかかわらず評価した。

2.7.4.2.1.5.4.2.1　海外試験併合（001試験+002試験+006試験）

事前に定義した MedDRA 基本語を用いたところ、データベースカットオフ日までに心筋炎を発現した患者はいなかった。

2.7.4.2.1.5.4.2.2　国内041試験

事前に規定した MedDRA 基本語を用いたところ、データベースカットオフ日までに心筋炎を発現した患者はいなかった。

2.7.4.2.1.5.4.2.3　心筋炎のプログラム横断的症例評価

MARRS データベースを検索し、適応症にかかわらずすべての臨床試験において2015年2月28日までに報告された心筋炎の患者を特定した（検索方法：MedDRA 高位語：非感染性心筋炎及び心不全 NEC、MedDRA version. 17.1）。心筋炎の疑いがある2例が特定された。1例は心筋炎に対する心筋生検が陽性であり、他の交絡因子は特定されなかった。もう1例は、心筋炎の発現はあったが生検での確定診断はなく、当初は心膜炎と報告されていた。本患者は、試験デザインにより MK-3475とともにイピリムマブを併用しており、それが医学的評価を不明確にしていた。現時点では本解析からは、心筋炎と MK-3475投与との因果関係を支持するエビデンスが十分でないと結論された。今後も MK-3475投与時において心筋炎を継続的にモニタリングする予定である。

2.7.4.2.1.5.4.2.4　結論

本解析より、心筋炎と MK-3475投与との因果関係を支持するエビデンスは不十分であると結論された。

2.7.4.2.1.5.4.3　心膜炎

心膜炎を、MedDRA 基本語の心膜炎及び胸膜心膜炎と規定し、Grade 及び治験担当医師の因果関係判定にかかわらず評価した。

C Confidential

2.7.4.2.1.5.4.3.1　　海外試験併合（001試験+002試験+006試験）

心膜炎の有害事象の要約を[付録2.7.4-114]に、Grade 別有害事象を[付録2.7.4-115]に、発現するまでの期間及び罹患期間の要約を[付録2.7.4-116]に、心膜炎を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-117]に示す。

免疫関連の心膜炎は1,567例中1例（0.1%）（001試験の AN 000496）にみられた。

本患者は43歳男性で、縦隔リンパ節へ遠隔転移した黒色腫及び軽度の無症候性心嚢液貯留の合併及び心膜炎の既往歴があった。3日目に患者の心膜炎が悪化（Grade 3）した。6日目に患者は、心嚢液貯留（Grade 3）を発現し、入院した。貯留液をドレーンで排出し、症状は寛解した。7日目の超音波検査では、心タンポナーデが認められ、同日、心嚢液貯留（Grade 3）は回復した。心嚢に悪性黒色腫又は感染のエビデンスが認められたという報告はなく、治験担当医師は MK-3475 に関連した炎症が、この悪化の原因である可能性があると考えた。13日目に心膜炎（Grade 3）は回復した。これらの有害事象に対する治験薬の処置はなかった。また、新たな治療についても記録はなかった。

心膜炎の AEOSI の患者情報の詳細を001試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の14.3.14項に示した。

2.7.4.2.1.5.4.3.2　　国内041試験

事前に規定した MedDRA 基本語を用いたところ、データベースカットオフ日までに心膜炎を発現した患者はいなかった。

2.7.4.2.1.5.4.3.3　　心膜炎のプログラム横断的症例評価

MARRS データベースを検索し、適応症にかかわらずすべての臨床試験において2015年2月28日までに報告された心膜炎の患者を特定した（検索方法 : 高位語、心膜障害 NEC 及び非感染性心膜炎、MedDRA version. 17.1）。24例が特定され、医学的に検討された。そのうち21例の心膜炎は十分な情報があり、検討した結果、既往症、合併症又は併用薬と交絡しており判定が不明確であった。現時点では、本解析からは、心膜炎と MK-3475投与との因果関係を支持するエビデンスが十分でないと結論された。今後も MK-3475投与時において心膜炎に関する事象を継続的にモニタリングする予定である。

2.7.4.2.1.5.4.3.4　　結論

本解析より、心膜炎と MK-3475投与との因果関係を支持するエビデンスは不十分であると結論された。

2.7.4.2.1.5.4.4　　血管炎

血管炎を、MedDRA 基本語の血管炎、壊死性血管炎、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、多発血管炎を伴う肉芽腫症、皮膚血管炎、汎血管炎及び肺血管炎と規定し、Grade 及び治験担当医師の

C Confidential

因果関係判定にかかわらず評価した。リウマチ性多発筋痛は、血管炎の基本語の一覧に含まれていなかった。002試験で MK-3475を投与された3例に、Grade 1～2のリウマチ性多発筋痛がみられたが、血管炎との関係を示唆するエビデンスはなかった。

2.7.4.2.1.5.4.4.1　　海外試験併合（001試験+002試験+006試験）

血管炎の有害事象の要約を[付録2.7.4-118]に、Grade 別有害事象を[付録2.7.4-119]に、発現するまでの期間及び罹患期間の要約を[付録2.7.4-120]に、血管炎を発現した患者の一覧を[付録2.7.4-121]に示す。

血管炎は1,567例中1例（0.1%）（002試験の AN 100691）にみられた。

本患者は MK-3475の初回投与後に Grade 1のレイノー現象を認め（2日目に発現）、本解析時点で未回復である。45日目に血管炎（Grade 1）と報告され、罹患期間は145日であった。休薬により血管炎は回復した。また、血管炎の管理のために副腎皮質ホルモン剤は使用されなかった。

2.7.4.2.1.5.4.4.2　　国内041試験

事前に規定した MedDRA 基本語を用いたところ、データベースカットオフ日までに血管炎を発現した患者はいなかった。

2.7.4.2.1.5.4.4.3　　血管炎のプログラム横断的症例評価

MARRS データベースを検索し、適応症にかかわらずすべての臨床試験において2015年2月28日までに報告された血管炎の患者を特定した（検索方法：血管炎の SMQ 狭域検索、MedDRA version. 17.1）。全部で3件の重篤な有害事象が特定された。医学的検討により、リウマチ性多発筋痛（Grade 3）が1件認められたが、追加情報はなかった。残り2件には、血管炎との因果関係を支持する十分なエビデンスがなかった。今後も MK-3475投与時において血管炎に関する事象を継続的にモニタリングする予定である。

2.7.4.2.1.5.4.4.4　　結論

本解析より、血管炎と MK-3475投与との因果関係を支持するエビデンスは不十分であると結論された。

2.7.4.2.2　　個別有害事象の文章による説明

2.7.4.2.2.1　　海外001試験（パート B1、B2、B3及び D）

001試験（パート B1、B2、B3及び D）における死亡に至った有害事象、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象、AEOSI、及び immuno-related advrse events（irAE）の詳細な叙述を、001試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の14.3.14項に示す。上記の基準に合致するすべての事象を割付番号ごとに1つの叙述に要約したため、1例の叙述の中に2つ以上の基準に合致する事象が含まれる場合や、2件以上の事象の要約が含まれる場合がある。

C Confidential

2.7.4.2.2.2　　海外002試験

002試験における死亡に至った有害事象、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象、AEOSI、及び irAE の詳細な叙述を、002試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の14.4.15.2項に示す。本項には93例を記載した。上記の基準に合致するすべての事象を割付番号ごとに1つの叙述に要約したため、1例の叙述の中に2つ以上の基準に合致する事象が含まれる場合や、2件以上の事象の要約が含まれる場合がある。

2.7.4.2.2.3　　海外006試験

006試験における死亡に至った有害事象、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象及び AEOSI の詳細な叙述を、006試験治験総括報書[資料5.3.5.1.2: P006V01]の14.3.16項に示す。AEOSI は治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]の9.5.6.3項で定義した。上記の基準に合致するすべての事象を割付番号ごとに1つの叙述に要約したため、1例の叙述の中に2つ以上の基準に合致する事象が含まれる場合や、2件以上の事象の要約が含まれる場合がある。

2.7.4.2.2.4　　国内011試験パート A

重篤な有害事象の詳細な叙述を、011試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.2: P011V01]の14.3.3項に示す。

2.7.4.2.2.5　　国内041試験

041試験における重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、AEOSI 及び注目すべき有害事象の詳細な叙述を、041試験治験総括報書[資料5.3.5.2.3: P041V01]の14.3.3項に示す。上記の基準に合致するすべての事象を割付番号ごとに1つの叙述に要約したため、1例の叙述の中に2つ以上の基準に合致する事象が含まれる場合や、2件以上の事象の要約が含まれる場合がある。

2.7.4.3　　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　　臨床検査値の推移

2.7.4.3.1.1　　海外001試験（パート B1、B2、B3及び D）

2.7.4.3.1.1.1　　001試験パート B2+D

臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約を[付録2.7.4-122]に示す。

パート B2+D 全体で、高頻度にみられた臨床的に意味のある Grade の悪化は、リンパ球減少（15.2%）、リン酸塩減少（15.9%）、ヘモグロビン減少（13.4%）、アルブミン減少（11.2%）及びブドウ糖増加（9.8%）であった。発現割合がイピリムマブ既治療群と比較してイピリムマブ未治療群で高かった臨床的に意味のある臨床検査値の Grade の悪化は、ALT 増加、アルブミン減少、アルカリホスファターゼ増加、カルシウム減少、カルシウム増加、クレアチニン増加、ブドウ糖

C Confidential

減少、血液学的変化、マグネシウム減少、リン酸塩減少、カリウム増加、ナトリウム減少及びトリグリセリドであった。

全体で、肝機能検査値及び腎機能検査値で臨床的に意味のある Grade の悪化の発現割合は低かった（ALT：3.6%、AST：4.3%、ビリルビン：5.1%、クレアチニン：1.1%）。臨床的に意味のある AST 増加及びビリルビン増加を認めた割合が最も高かったのは、どちらもイピリムマブ既治療群であったが、その発現数はいずれの群でも1～6例と少なかった。

2.7.4.3.1.1.2　　001試験パート B3

臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約を[付録2.7.4-123]に示す。

パート B3全体で、高頻度にみられた臨床的に意味のある Grade の悪化は、リン酸塩減少（22.5%）、リンパ球減少（10.7%）及びブドウ糖増加（9.8%）であった。

全体で、肝機能検査値及び腎機能検査値で臨床的に意味のある Grade の悪化の発現割合は低かった（ALT：2.0%、AST：4.1%、ビリルビン：3.7%、クレアチニン：0.8%）。また、10 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q2W 群でこれらの事象の発現割合に差はなく、発現数はいずれの群でも0～7件と少なかった。

2.7.4.3.1.2　　海外002試験

臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約を[付録2.7.4-124]に示す。

MK-3475群で高頻度に認められた臨床的に意味のある Grade の悪化は、2 mg/kg Q3W 群でヘモグロビン減少（30.3%）、ブドウ糖増加（25.8%）、リンパ球減少（25.3%）及びアルブミン減少（21.3%）、10 mg/kg Q3W 群でリンパ球減少（28.5%）、ヘモグロビン減少（22.3%）及びアルブミン減少（19.0%）であった。化学療法群で高頻度にみられた臨床的に意味のある Grade の悪化は、リンパ球減少（33.9%）、ヘモグロビン減少（33.3%）、ブドウ糖増加（21.6%）、白血球減少（18.7%）及び好中球減少（18.7%）であった。化学療法群の臨床的に意味のあるアルブミン減少は12.9%であった。高頻度にみられた臨床的に意味のある Grade の悪化を評価する際には、MK-3475群の平均投与期間が化学療法群の約2倍であることに留意する必要がある。

臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者での臨床検査値異常の最大 Grade の要約を[付録2.7.4-125]に示す。ただし、ベースライン時に同じ Grade の臨床検査値異常がみられた患者は除外した。MK-3475群ではアルブミン減少、ブドウ糖増加、ヘモグロビン減少、リンパ球減少が顕著に認められた。

アルブミン減少は MK-3475群だけでなく化学療法群でも高頻度で認められたが、ほとんどのアルブミン減少は3群とも Grade 1又は Grade 2であり、Grade 3は少なく（2 mg/kg Q3W 群：4.5%、10 mg/kg Q3W 群：0.6%、化学療法群：0.6%）、Grade 4はなかった。一般的にがん患者ではアルブミン減少が高頻度にみられ、患者の栄養状態によって生じることが多い。002試験では MK-3475群の平均投与期間が化学療法群の約2倍であったが、両群における発現割合及び程度が同程度であったことから、低アルブミン血症は恐らく進行がん患者の栄養状態に関連していることが示唆さ

C Confidential

れる。

Grade を問わないブドウ糖増加の発現割合も3群とも高かった（2 mg/kg Q3W 群：63.5%、10 mg/kg Q3W 群：63.1%、化学療法群：55.6%）。ほとんどのブドウ糖増加は3群とも Grade 1及び Grade 2であり、Grade 3の発現割合は3群で同程度であった（2 mg/kg Q3W 群：9.0%、10 mg/kg Q3W 群：4.5%、化学療法群：5.8%）。Grade 4は、10 mg/kg Q3W 群の1例及び化学療法群の1例にみられた。高血糖も治療中の進行がん患者で高頻度にみられるが、このような状況では、既存の糖尿病のコントロール不良、化学療法中の有害事象治療や制吐剤として投与される副腎皮質ホルモン剤による高血糖の可能性がある。ブドウ糖増加の発現割合は化学療法群と比較して MK-3475群でわずかに高かったが、Grade 3の発現割合は MK-3475群の投与期間が長いにもかかわらず、MK-3475群と化学療法群で同程度であった。

Grade を問わないヘモグロビン減少の発現割合も3群とも高かった（2 mg/kg Q3W 群：69.1%、10 mg/kg Q3W 群：69.8%、化学療法群：76.0%）。ほとんどのヘモグロビン減少は3群とも Grade 1～2であり、Grade 3又は4のヘモグロビン減少の発現割合は3群で同程度であった（Grade 3：2 mg/kg Q3W 群：9.6%、10 mg/kg Q3W 群：3.9%、化学療法群：5.3%、Grade 4：2 mg/kg Q3W 群：2.8%、10 mg/kg Q3W 群：0.6%、化学療法群：2.9%）。

Grade を問わないリンパ球減少の発現割合も3群とも高かった（2 mg/kg Q3W 群：51.7%、10 mg/kg Q3W 群：46.9%、化学療法群：51.5%）。ほとんどのリンパ球減少は3群とも Grade 1～2であり、Grade 3又は4のヘモグロビン減少の発現割合は3群で同程度であった（Grade 3：2 mg/kg Q3W 群：5.6%、10 mg/kg Q3W 群：9.5%、化学療法群：9.9%、Grade 4：2 mg/kg Q3W 群：1.1%、10 mg/kg Q3W 群：0.6%、化学療法群：1.2%）。

肝機能検査値及び腎機能検査値で臨床的に意味のある Grade の悪化の発現割合は低かった（ALT：2 mg/kg Q3W 群：2.8%、10 mg/kg Q3W 群：5.0%、化学療法群：2.3%、AST：2 mg/kg Q3W 群：5.1%、10 mg/kg Q3W 群：6.7%、化学療法群：2.9%、ビリルビン：2 mg/kg Q3W 群：2.8%、10 mg/kg Q3W 群：3.4%、化学療法群：4.1%、クレアチニン：2 mg/kg Q3W 群：3.4%、10 mg/kg Q3W 群：2.8%、化学療法群：2.9%）。全般的に、臨床検査値の解析では2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群に大きな差はなかった。

治験中に化学療法から MK-3475に移行した患者のいずれかの投与群で臨床的に意味のある Grade の悪化を認めた臨床検査パラメータのベースラインからの変化を002試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の14.7項に示す。

2.7.4.3.1.3　海外006試験

臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約を、投与群別に[付録2.7.4-126]に示す。また、臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者での臨床検査値異常の最大 Grade の要約を投与群別及び MK-3475併合群をあわせて[付録2.7.4-127]に示す。ただし、ベースライン時に同じ Grade の臨床検査値異常がみられた患者は除外した。MK-3475群で Grade の差がみられたのは、血液学的検査、肝機能、血清生化学検査及び血清脂質であった。

C Confidential

血液学的検査では、リンパ球数減少の有害事象が、イピリムマブ群に比べMK-3475群で多かった。リンパ球数減少のGradeは、10 mg/kg Q2W 群43.2%、10 mg/kg Q3W 群40.1%、イピリムマブ群23.0%で悪化した。このうち臨床的に意味のあるGradeの悪化は、イピリムマブ群で9.8%あったのに対し、10 mg/kg Q2W 群で20.9%及び10 mg/kg Q3W 群で18.4%であった。また、この悪化が臨床的に意味のあることは、Grade 3～4のリンパ球数減少症が10 mg/kg Q2W 群5.4%、10 mg/kg Q3W 群4.7%、イピリムマブ群1.6%であったことからも示された。白血球数についても、MK-3475群でGradeの悪化が認められたが、Grade 3～4の事象（発現割合0.4%以上）については、投与群間の差は顕著ではなかった。同様に、ベースラインからのヘモグロビンの減少は、比較的発現割合が高かったが（10 mg/kg Q2W 群：47.8%、10 mg/kg Q3W 群：46.9%、イピリムマブ群：41.4%、以下同順）、その一方で、いずれの投与群においてもGrade 4は認められず、Grade 3は10 mg/kg Q2W群が3.6%、10 mg/kg Q3W 群が1.8%、イピリムマブ群が0.8%であった。血小板数の減少は、他の臨床検査値と同様のパターンが示されたが（13.3%、11.6%、3.5%）、Grade 3～4の発現割合はかなり低く、Grade 3～4の血小板数の臨床検査値異常は投与群を通して比較的同程度であった。

肝機能異常は、他の臨床検査値と同様のパターンを示した。ALT、AST、ALP及びビリルビンは、臨床的に意味のある増加を示した（ALT：4.7%、0.7%、1.2%、AST：4.0%、2.2%、1.2%、ALP：3.2%、4.3%、3.9%、ビリルビン：3.6%、2.5%、2.3%）。これらの臨床検査パラメータのGradeは、Grade 1が最も多く、Grade 2はまれであり、Grade 3及びGrade 4はほとんどなかった。

血清生化学検査では、一貫した変化及び特異な変化が、カルシウム及びリン酸塩に認められた。MK-3475群においてイピリムマブ群と比較して臨床的に意味のあるベースラインからの悪化が、カルシウム減少（3.6%、3.6%、0.8%）、リン酸塩減少（14.0%、17.0%、7.4%）及び併発するアルブミン減少（10.1%、9.4%、5.5%）で認められた。しかし、血中クレアチニン増加（2.2%、0.7%、2.3%）は、3群間で同程度であった。血清ナトリウム及び血清カリウムともに、投与群に関連した顕著な変化は認められなかった。グルコース減少の変化を認めた割合はMK-3475群でやや高かったが、Grade 3及びGrade 4について意味のある差は認められなかった。

血清脂質では、臨床的に意味のある変化が、コレステロール（4.0%、4.7%、1.2%）及び血清トリグリセリド（12.9%、13.0%、7.0%）でみられ、イピリムマブ群とMK-3475群の間に発現割合の差が認められたが、大部分はGrade 1及びGrade 2であった。

臨床検査値異常の最大 Grade の要約を MK-3475投与群別に006試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]の表14-195に、MK-3475併合群を[付録2.7.4-128]に示す。

2.7.4.3.1.4　国内011試験パートA

011試験では臨床的に意味のあるGradeの悪化に対する解析を実施していない。治験期間を通してベースラインから比較して平均値の著しい変動（$p<0.001$）が認められた項目は、直接ビリルビン、間接ビリルビン、カルシウム、リンであった。これらの変動は有害事象としても報告されたが、いずれも治験薬と因果関係は否定されており、臨床的に問題となるものはなかった。

C Confidential

2.7.4.3.1.5　国内041試験

臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約を[付録2.7.4-129]に示す。また、臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者での臨床検査値異常の最大 Grade の要約を[付録2.7.4-130]に示す。ただし、ベースライン時に同じ Grade の臨床検査値異常がみられた患者は除外した。

高頻度にみられた臨床的に意味のある Grade の悪化は、リン酸塩減少（21.4%、9/42例）、ブドウ糖増加（16.7%、7/42例）、ヘモグロビン減少（11.9%、5/42例）及びナトリウム減少（11.9%、5/42例）であった。高頻度にみられた臨床的に意味のある Grade の悪化がみられた臨床検査値項目での最大 Grade は、大部分が Grade 1又は Grade 2であり、Grade 3はヘモグロビン減少の4例、ナトリウム減少の4例及びブドウ糖増加の1例、Grade 4はブドウ糖増加の2例及びナトリウム減少の1例であった。

肝機能検査値及び腎機能検査値で、臨床的に意味のある Grade の悪化がみられたのは、ALT、AST、ALP 及びビリルビン（各1例、2.4%）であり、クレアチニンではみられなかった。肝機能検査値及び腎機能検査値での最大 Grade は、大部分が Grade 1又は Grade 2であり、Grade 3は ALT 増加、AST 増加及び ALP 増加の各1例、Grade 4はビリルビン増加の1例であった。

2.7.4.3.2　臨床的に重要な臨床検査値異常

2.7.4.3.2.1　肝機能検査

2.7.4.3.2.1.1　海外001試験

事前に定めた基準に該当する患者はいなかった。

パート B2+D、パート B3、パート B1+B2+D で認められた肝機能検査値増加に関する要約を、001試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の14.4.1項に示す。

2.7.4.3.2.1.2　海外002試験

事前に定めた基準に該当する患者はいなかった。

2.7.4.3.2.1.3　海外006試験

事前に定めた基準に該当する患者はいなかった。

2.7.4.3.2.1.4　国内011試験パート A

事前に定めた基準に該当する患者はいなかった。

2.7.4.3.2.1.5　国内041試験

事前に定めた基準に該当する患者はいなかった。

C Confidential

2.7.4.3.2.2　甲状腺機能検査

2.7.4.3.2.2.1　海外001試験

2.7.4.3.2.2.1.1　001試験パート B2+D

パート B2+D でベースライン時の TSH 値及び FT4値が基準値範囲内であった患者での MK-3475 投与開始後に認められた甲状腺機能検査の変化の要約を001試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表12-138に示す。

ベースライン時の TSH 及び FT4が基準値範囲内であった患者は276例中224例で、その後 TSH 又は FT4の異常が1回以上みられた患者は224例中75例（33.5%）であった。高頻度にみられた甲状機能検査異常は、無症候性甲状腺機能低下症（TSH 値高値及び FT4値基準値範囲内）（20.1%）及び無症候性甲状腺機能亢進症（TSH 値低値及び FT4基準値範囲内）（18.8%）であった。原発性甲状腺機能低下症（TSH 値高値及び FT4値低値）（8.5%）及び原発性甲状腺機能亢進症（TSH 値低値及び FT4値高値）（4.5%）の発現割合は低かった。イピリムマブ既治療／10 mg/kg Q3W 群の甲状腺機能検査異常の発現割合（51.1%）は他の群と比較して高く、それに伴い原発性甲状腺機能低下症（17.8%）及び原発性甲状腺機能亢進症（8.9%）の発現割合も高かった。全体として、MK-3475の用量及びイピリムマブ曝露の有無による一貫した傾向は認められなかった。

2.7.4.3.2.2.1.2　001試験パート B3

パート B3でベースライン時の TSH 値及び FT4値が正常であった患者での MK-3475投与開始後に認められた甲状腺機能検査の変化の要約を001試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表12-139に示す。

ベースライン時の TSH 値及び FT4値が基準値範囲内であった患者は244例中203例で、その後 TSH 値又は FT4値の異常が1回以上みられた患者は203例中54例（26.6%）であった。高頻度にみられた甲状腺機能検査異常は、無症候性甲状腺機能低下症（12.3%）及び無症候性甲状腺機能亢進症（18.7%）であった。甲状腺機能検査所見での原発性甲状腺機能低下症（8.4%）及び原発性甲状腺機能亢進症（5.4%）の発現割合は低かった。10 mg/kg Q3W 群の甲状腺機能検査異常の発現割合（32.4%）は10 mg/kg Q2W 群（20.8%）に比べてわずかに高かった。

2.7.4.3.2.2.2　海外002試験

ベースライン時の TSH 値及び FT4値が基準値範囲内であった患者での MK-3475投与開始後にみられた甲状腺機能検査の変化の要約を[表 2.7.4-153]に示す。002試験で投与を受けた進行性黒色腫患者528例中200例（38%）でベースライン時に TSH 値又は FT4値の異常が認められた。

ベースライン時の TSH 値及び FT4値が基準値範囲内であった患者は、2 mg/kg Q3W 群178例中104例、10 mg/kg Q3W 群179例中113例、化学療法群171例中111例であった。ベースライン時の TSH 値及び FT4値が基準値範囲内で、その後 TSH 値又は FT4値の異常が1回以上みられた患者の割合は3群で同程度に高い（2 mg/kg Q3W 群：28.9%、10 mg/kg Q3W 群：38.9%、化学療法群31.5%）ことから、甲状腺機能の異常はこの進行がん患者で高頻度にみられると考えられる。ほとんどの

C Confidential

甲状腺機能検査異常は、無症候性甲状腺機能低下症又は無症候性甲状腺機能亢進症であった。無症候性甲状腺機能低下症の割合は2 mg/kg Q3W 群16.4%、10 mg/kg Q3W 群19.5%であり、無症候性甲状腺機能亢進症の割合は2 mg/kg Q3W 群8.7%、10 mg/kg Q3W 群14.2%であった。化学療法群の無症候性甲状腺機能低下症（13.5%）及び無症候性甲状腺機能亢進症（8.1%）の割合は MK-3475 群と同程度であった。

原発性甲状腺機能低下症は、2 mg/kg Q3W 群6例（5.8%）、10 mg/kg Q3W 群11例（9.7%）、化学療法群3例（2.7%）に認められた。なお、有害事象の甲状腺機能低下症は、2 mg/kg Q3W 群11例（6.2%）、10 mg/kg Q3W 群15例（8.4%）、化学療法群1例（0.6%）にみられた（[付録2.7.4-6]）。

原発性甲状腺機能亢進症は、2 mg/kg Q3W 群7例（6.7%）、10 mg/kg Q3W 群6例（5.3%）、化学療法群3例（2.7%）に認められた。なお、有害事象の甲状腺機能亢進症は、2 mg/kg Q3W 群7例（3.9%）及び10 mg/kg Q3W 群2例（1.1%）にみられたが、化学療法群ではみられなかった（[付録2.7.4-6]）。

APaT 集団における TSH、T3、及び FT4の異常値の一覧を、002試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の16.2.8項に示す。

表 2.7.4-153　ベースライン時の TSH 値及び FT4 値が基準値範囲内であり、ベースライン後の同一来院日に TSH 値又は FT4 値の異常値が認められた患者の要約
002 試験（APaT 集団）

Category	化学療法		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		合計	
	n	%	n	%	n	%	n	%
解析対象例数	171		178		179		528	
ベースラインの TSH 値及び FT4値が基準値範囲内	111		104		113		328	
ベースライン値は基準値範囲内で、ベースライン後に TSH 値又は FT4値の異常が1回以上みられた：	35	(31.53)	30	(28.85)	44	(38.94)	109	(33.23)
TSH 値高値、FT4値基準値範囲内（無症候性甲状腺機能低下症）	15	(13.51)	17	(16.35)	22	(19.47)	54	(16.46)
TSH 値高値、FT4値低値（原発性甲状腺機能低下症）	3	(2.70)	6	(5.77)	11	(9.73)	20	(6.10)
TSH 値基準値範囲内又は低値、FT4値低値（続発性甲状腺機能低下症）	7	(6.31)	6	(5.77)	7	(6.19)	20	(6.10)
TSH 値低値、FT4値基準値範囲内（無症候性甲状腺機能亢進症）	9	(8.11)	9	(8.65)	16	(14.16)	34	(10.37)
TSH 値低値、FT4値高値（原発性甲状腺機能亢進症）	3	(2.70)	7	(6.73)	6	(5.31)	16	(4.88)
TSH 値高値、FT4値高値（続発性甲状腺機能亢進症）	1	(0.90)	1	(0.96)	2	(1.77)	4	(1.22)

患者は各行1回のみ集計した。
（データベースカットオフ日：2014年5月12日）

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

C Confidential

2.7.4.3.2.2.3　　海外006試験

ベースライン時のTSH値及びFT4値が基準値範囲内であった患者でのMK-3475投与開始後に認められた甲状腺機能検査の変化の要約を[表 2.7.4-154]に示す。

ベースライン時のTSH値及びFT4値が基準値範囲内で、その後にTSH値又はFT4値の異常が1回以上みられた患者の割合は MK-3475群とイピリムマブ群の比較ではおおむね同程度であったが、10 mg/kg Q3W群（36.5%）及びイピリムマブ群（31.9%）よりも10 mg/kg Q2W群（46.9%）でわずかに高かった。

甲状腺機能低下症では以下の3つの検査所見のいずれかがみられた。無症候性甲状腺機能低下症の割合は10 mg/kg Q2W群27.1%（52/278例）、10 mg/kg Q3W群18.8%（37/277例）、イピリムマブ群16.0%（26/256例）であった。原発性甲状腺機能低下症の割合は10 mg/kg Q2W群8.3%（16例）、10 mg/kg Q3W群5.6%（11例）、イピリムマブ群4.3%（7例）であった。続発性甲状腺機能低下症（TSH値基準値範囲内又は低値及びFT4値低値）の割合は10 mg/kg Q2W群11.5%（22例）、10 mg/kg Q3W群10.2%（20例）、イピリムマブ群9.2%（15例）であった。

甲状腺機能亢進症では以下の2つの検査所見のいずれかがみられた。無症候性甲状腺機能亢進症の割合は10 mg/kg Q2W群18.8%（36/278例）、10 mg/kg Q3W群16.8%（33/277例）、イピリムマブ群16.0%（26/256例）であった。原発性甲状腺機能亢進症が疑われる検査所見が認められた割合は10 mg/kg Q2W群8.3%（16例）、10 mg/kg Q3W群6.1%（12例）、イピリムマブ群4.3%（7例）であった。

表 2.7.4-154　ベースライン時のTSH値及びFT4値が基準値範囲内であり、ベースライン後の同一来院日にTSH又はFT4の異常値が認められた患者の要約
006試験（APaT集団）

	イピリムマブ		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		合計	
Category	n	%	n	%	n	%	n	%
解析対象例数	256		278		277		811	
ベースラインのTSH及びFT4が基準値範囲内	163		192		197		552	
ベースライン値は基準値範囲内で、ベースライン後にTSH値又はFT4値の異常が1回以上みられた：	52	31.9	90	46.9	72	36.5	214	38.8
TSH値高値、FT4値基準値範囲内（無症候性甲状腺機能低下症）	26	16.0	52	27.1	37	18.8	115	20.8
TSH値高値、FT4値低値（原発性甲状腺機能低下症）	7	4.3	16	8.3	11	5.6	34	6.2
TSH値基準値範囲内又は低値、FT4値低値（続発性甲状腺機能低下症）	15	9.2	22	11.5	20	10.2	57	10.3
TSH値低値、FT4値基準値範囲内（無症候性甲状腺機能亢進症）	26	16.0	36	18.8	33	16.8	95	17.2
TSH値低値、FT4値高値（原発性甲状腺機能亢進症）	7	4.3	16	8.3	12	6.1	35	6.3

患者は各行1回のみ集計した。
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

C Confidential

2.7.4.3.2.2.4　　国内011試験パートA

1例にGrade 1のTSH増加を認めた。本事象は治験薬との因果関係がありと判定された。

2.7.4.3.2.2.5　　国内041試験

ベースライン時のTSH値及びFT4値が基準値範囲内であった患者でのMK-3475投与開始後にみられた甲状腺機能検査の変化の要約を[表 2.7.4-155]に示す。

全例がベースライン時のTSH値及びFT4値は基準値範囲内であった。ベースライン時のTSH値及びFT4値が基準値範囲内で、その後TSH値又はFT4値の異常が1回以上みられた患者は16/42例（38.1%）であった。高頻度にみられた甲状機能検査異常は、無症候性甲状腺機能低下症（19.1%、8/42例）及び無症候性甲状腺機能亢進症（23.8%、10/42例）であった。原発性甲状腺機能低下症の割合は9.5%（4/42例）で、原発性甲状腺機能亢進症の割合は4.8%（2/42例）であった。なお、有害事象の甲状腺機能低下症の発現割合は11.9%（5/42例）であり、有害事象の甲状腺機能亢進症の発現割合は4.8%（2/42例）であった（[付録2.7.4-14]）。

表 2.7.4-155　ベースライン時のTSH値及びFT4値が基準値範囲内であり、ベースライン後の同一来院日にTSH値又はFT4値の異常値が認められた患者の要約
041試験（APaT集団）

Category	n	%
解析対象例数	42	
ベースラインのTSH値及びFT4値が基準値範囲内	42	
ベースライン値は基準値範囲内で、ベースライン後にTSH値又はFT4値の異常が1回以上みられた：	16	(38.10)
TSH値高値、FT4値基準値範囲内（無症候性甲状腺機能低下症）	8	(19.05)
TSH値高値、FT4値低値（原発性甲状腺機能低下症）	4	(9.52)
TSH値基準値範囲内又は低値、FT4値低値（続発性甲状腺機能低下症）	3	(7.14)
TSH値低値、FT4値基準値範囲内（無症候性甲状腺機能亢進症）	10	(23.81)
TSH値低値、FT4値高値（原発性甲状腺機能亢進症）	2	(4.76)
TSH値高値、FT4値高値（続発性甲状腺機能亢進症）	1	(2.38)
患者は各行1回のみ集計した。 （データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

2.7.4.4　　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　　海外001試験（パートB1、B2、B3及びD）

001試験で、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温、呼吸数及び体重）のベースラインからの顕著な変化は認められなかった。バイタルサインのベースラインからの変化を、001試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の14.7項に示す。

パートB1、B2及びDでは心電図を評価した（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。パートBの2例がベースラインからQTc間隔が1回500 msec以上となり、パートBの1例及びパー

C Confidential

トDの2例がベースラインからのQTcの最大変化が60 msecを超えた（パートBの1例はQTc間隔が500 msec以上となった患者と同一患者であった）。MK-3475と上記4例のQTc間隔の変化との関連を完全に除外することはできないが、4例ともQTc間隔に影響を与える可能性のある心臓疾患又は薬剤の使用があった。心電図のベースラインからの変化を、001試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]の12.17.4項に示す。

2.7.4.4.2　海外002試験

002試験で、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温、呼吸数及び体重）のベースラインからの顕著な変化は認められなかった。

バイタルサインのベースラインからの変化を、002試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の14.6項の表14-117及び表14-118に示す。

2.7.4.4.3　海外006試験

006試験で、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温、呼吸数及び体重）のベースラインからの顕著な変化は認められなかった。

バイタルサインのベースラインからの変化を、006試験治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]の14.5項の表14-194に示す。

2.7.4.4.4　国内011試験パートA

011試験で、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温、呼吸数及び体重）及び心電図において、ベースラインから比較して平均値の著しい変動（$p<0.001$）が認められた項目は体温であった。10例中2例で治験薬と因果関係のあるGrade 1の発熱が有害事象として報告されたが、治験薬の減量や休薬を必要とせず、回復した。

バイタルサイン及び心電図のベースラインからの変化を、011試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.2: P011V01]の14.3.6項に示す。

2.7.4.4.5　国内041試験

041試験で、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温、呼吸数及び体重）及び心電図のベースラインからの顕著な変化は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図のベースラインからの変化を、041試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.3: P041V01]の14.3.5項に示す。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

内因性要因として、年齢別（65歳未満、65歳以上）、ECOG PS別（ECOG PS 0、ECOG PS 1）及び性別による解析を、001試験、002試験、006試験及び041試験で実施した。

C Confidential

2.7.4.5.1.1　年齢別

2.7.4.5.1.1.1　海外001試験（パート B2+D、B3）

2.7.4.5.1.1.1.1　001試験パート B2+D

パート B2+D での年齢別の有害事象の要約を[付録2.7.4-131]に示す。試験開始時の年齢構成は、イピリムマブ未治療／2 mg/kg Q3W 群では65歳未満が33例、65歳以上が18例、イピリムマブ未治療／10 mg/kg Q3W 群では65歳未満が33例、65歳以上が19例、イピリムマブ既治療／2 mg/kg Q3W 群では65歳未満が60例、65歳以上が29例、イピリムマブ既治療／10 mg/kg Q3W 群では65歳未満が51例、65歳以上が33例であった。

全体で、年齢別の有害事象の発現割合（65歳未満：98.0%～100%、65歳以上：94.7%～100%）及び副作用の発現割合（65歳未満：76.5%～90.9%、65歳以上：86.2%～93.9%）に大きな差はなかった。

Grade 3以上の有害事象の発現割合の範囲は、イピリムマブ未治療／10 mg/kg Q3W 群65歳以上の26.3%からイピリムマブ未治療／10 mg/kg Q3W 群65歳未満の51.5%までであり、Grade 3以上の副作用の発現割合の範囲は、イピリムマブ未治療／10 mg/kg Q3W 群65歳未満の3.0%からイピリムマブ未治療／2 mg/kg Q3W 群65歳未満の24.2%までとばらつきがあった。

重篤な有害事象の発現割合の範囲は、イピリムマブ未治療／2 mg/kg Q3W 群65歳以上の16.7%からイピリムマブ未治療／10 mg/kg Q3W 群65歳未満及びイピリムマブ既治療／10 mg/kg Q3W 群65歳以上の39.4%までであった。重篤な副作用の発現割合の範囲は、イピリムマブ既治療／10 mg/kg Q3W 群65歳未満の2.0%からイピリムマブ既治療／2 mg/kg Q3W 群65歳以上の17.2%までであった。全体的に、投与中止に至った有害事象を発現した患者は少なく、イピリムマブ既治療／10 mg/kg Q3W 群の65歳未満及び65歳以上の各5例で最も多かった。

パート B2+D 全体の年齢別の忍容性は同程度であった。

2.7.4.5.1.1.1.2　001試験パート B3

パート B3での年齢別の有害事象の要約を[付録2.7.4-132]に示す。試験開始時の年齢構成は、パート B3全体で65歳未満が147例、65歳以上が97例であった。年齢別の有害事象の発現割合（65歳未満：98.0%、65歳以上：99.0%）に大きな差はなかった。年齢に関わりなく、10 mg/kg Q2W 群の有害事象の発現割合は100%であった。副作用の発現割合は、パート B3全体で65歳以上（77.3%）よりも65歳未満（83.7%）の方が高く、10 mg/kg Q2W 群の65歳未満（85.5%）が最も高かった。

全体で Grade 3以上の有害事象の発現割合は65歳未満（34.7%）よりも65歳以上（46.4%）で高く、Grade 3以上の副作用の発現割合は65歳未満（11.6%）と65歳以上（16.5%）で同程度であった。

重篤な有害事象の発現割合は65歳未満（24.5%）よりも65歳以上（30.9%）で高く、重篤な副作用の発現割合は65歳以上（5.2%）よりも65歳未満（10.2%）で高かった。その他の年齢別の忍容性は同程度であった。

C Confidential

2.7.4.5.1.1.2　　海外002試験

002試験での年齢別の有害事象の要約を、[表 2.7.4-156]に示す。65歳未満の有害事象の発現割合（2 mg/kg Q3W 群：96.0%、10 mg/kg Q3W 群：99.0%、化学療法群：97.8%、以下同順）及び65歳以上の有害事象の発現割合（97.4%、100%、97.5%）は、3群で同程度であった。

全体的に副作用の発現割合は高かったが、各群の年齢間での副作用の発現割合は同程度であった。各年齢内の副作用の発現割合は、65歳未満（63.0%、73.3%、83.5%）でわずかな差を認めたが、65歳以上の副作用の発現割合（74.4%、75.7%、77.5%）は同程度であった。

重篤な有害事象の発現割合は、2 mg/kg Q3W 群（65歳未満：38.0%、65歳以上：52.6%）を除き、65歳未満と65歳以上で同程度であった。重篤な副作用の発現割合は2 mg/kg Q3W 群（65歳未満：4.0%、65歳以上：12.8%）を除き、65歳未満及び65歳以上で同程度であった。2 mg/kg Q3W 群の有害事象による治験薬の投与中止の割合は、65歳以上で15.4%、65歳未満で6.0%であった。

表 2.7.4-156　有害事象の要約（年齢別）
002 試験（APaT 集団）

	65歳未満						65歳以上					
	化学療法		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		化学療法		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	91		100		105		80		78		74	
有害事象あり	89	(97.8)	96	(96.0)	104	(99.0)	78	(97.5)	76	(97.4)	74	(100.0)
有害事象なし	2	(2.2)	4	(4.0)	1	(1.0)	2	(2.5)	2	(2.6)	0	(0.0)
副作用†	76	(83.5)	63	(63.0)	77	(73.3)	62	(77.5)	58	(74.4)	56	(75.7)
Grade 3- 5の有害事象	42	(46.2)	41	(41.0)	44	(41.9)	46	(57.5)	42	(53.8)	35	(47.3)
Grade 3- 5の副作用†	21	(23.1)	6	(6.0)	13	(12.4)	24	(30.0)	14	(17.9)	12	(16.2)
重篤な有害事象	31	(34.1)	38	(38.0)	39	(37.1)	26	(32.5)	41	(52.6)	27	(36.5)
重篤な副作用†	10	(11.0)	4	(4.0)	11	(10.5)	7	(8.8)	10	(12.8)	9	(12.2)
死亡	6	(6.6)	4	(4.0)	4	(3.8)	2	(2.5)	7	(9.0)	4	(5.4)
有害事象による中止‡	12	(13.2)	6	(6.0)	14	(13.3)	8	(10.0)	12	(15.4)	12	(16.2)
副作用†による中止‡	6	(6.6)	1	(1.0)	6	(5.7)	4	(5.0)	4	(5.1)	6	(8.1)
重篤な有害事象による中止‡	9	(9.9)	5	(5.0)	11	(10.5)	5	(6.3)	10	(12.8)	9	(12.2)
重篤な副作用†による中止‡	3	(3.3)	1	(1.0)	4	(3.8)	1	(1.3)	4	(5.1)	4	(5.4)

†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（データベースカットオフ日：2014年5月12日）

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

2.7.4.5.1.1.3　　海外006試験

有害事象の年齢別の要約を[表 2.7.4-157]に示す。65歳未満の有害事象の発現割合は10 mg/kg Q2W 群で98.7%、10 mg/kg Q3W 群で94.1%、イピリムマブ群で82.5%であり、65歳以上の有害事象の発現割合は98.4%、96.8%、91.1%であった。

全般的に、65歳未満の副作用の発現割合はイピリムマブ群より MK-3475群で高かった（82.4%、72.4%、63.3%）。しかし、投与中止に至った副作用の発現割合（2.0%、5.9%、7.2%）、重篤な副

C Confidential

作用の発現割合（11.1%、5.3%、14.5%）及び投与中止に至った重篤な副作用の発現割合（1.3%、3.3%、6.0%）は、イピリムマブ群より MK-3475群で低かった。

65歳以上の副作用の発現割合は、MK-3475群とイピリムマブ群で同程度であった（75.4%、73.6%、73.2%）。しかし、投与中止に至った副作用の発現割合（6.3%、8.0%、10.7%）、重篤な副作用の発現割合（11.1%、8.0%、18.8%）及び投与中止に至った重篤な副作用の発現割合（5.6%、5.6%、8.0%）は、イピリムマブ群より MK-3475群で低かった。

以上より、イピリムマブ群では、副作用、重篤な副作用、投与中止に至った副作用、投与中止に至った重篤な副作用の発現割合は、65歳未満より65歳以上の患者で高かった。10 mg/kg Q2W 群及び10 mg/kg Q3W 群でも、年齢区分で同様の発現割合の差が認められたが、発現割合自体はイピリムマブ群より低かった。

表 2.7.4-157　有害事象の要約（年齢別）

006 試験（APaT 集団）

	65歳未満						65歳以上					
	イピリムマブ		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		イピリムマブ		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	166		153		152		112		126		125	
有害事象あり	137	(82.5)	151	(98.7)	143	(94.1)	102	(91.1)	124	(98.4)	121	(96.8)
有害事象なし	29	(17.5)	2	(1.3)	9	(5.9)	10	(8.9)	2	(1.6)	4	(3.2)
副作用†	105	(63.3)	126	(82.4)	110	(72.4)	82	(73.2)	95	(75.4)	92	(73.6)
重篤な有害事象	37	(22.3)	38	(24.8)	33	(21.7)	40	(35.7)	33	(26.2)	36	(28.8)
重篤な副作用†	24	(14.5)	17	(11.1)	8	(5.3)	21	(18.8)	14	(11.1)	10	(8.0)
死亡	1	(0.6)	3	(2.0)	2	(1.3)	2	(1.8)	4	(3.2)	3	(2.4)
有害事象による中止‡	15	(9.0)	7	(4.6)	15	(9.9)	19	(17.0)	13	(10.3)	15	(12.0)
副作用†による中止‡	12	(7.2)	3	(2.0)	9	(5.9)	12	(10.7)	8	(6.3)	10	(8.0)
重篤な有害事象による中止‡	11	(6.6)	6	(3.9)	11	(7.2)	14	(12.5)	12	(9.5)	12	(9.6)
重篤な副作用†による中止‡	10	(6.0)	2	(1.3)	5	(3.3)	9	(8.0)	7	(5.6)	7	(5.6)

†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「悪性新生物進行」及び「新生物進行」は除外した。
有害事象は治験薬の最終投与後30日間追跡した。
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

2.7.4.5.1.1.4　　国内041試験

041試験での年齢別の有害事象の要約を[表 2.7.4-158]に示す。試験開始時の年齢構成は、65歳未満が19例、65歳以上が23例であった。有害事象の発現割合は65歳未満が100%、65歳以上が95.7%であり、副作用の発現割合は89.5%、73.9%であった。Grade 3以上の有害事象の発現割合は47.4%、34.8%であり、Grade 3以上の副作用の発現割合は21.1%、17.4%であった。死亡は65歳未満で2例、65歳以上で1例にみられ、65歳未満の2例は治験薬との因果関係ありと治験担当医師に判定された。重篤な有害事象の発現割合は31.6%、39.1%であり、重篤な副作用の発現割合は26.3%、21.7%であ

C Confidential

った。投与中止に至った有害事象の発現割合は15.8%、13.0%で、投与中止に至った副作用の発現割合は15.8%、8.7%であった。

表 2.7.4-158　有害事象の要約（年齢別）
041 試験（APaT 集団）

	65歳未満		65歳以上	
	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	19		23	
有害事象あり	19	(100.0)	22	(95.7)
有害事象なし	0	(0.0)	1	(4.3)
副作用†	17	(89.5)	17	(73.9)
Grade 3- 5の有害事象	9	(47.4)	8	(34.8)
Grade 3- 5の副作用†	4	(21.1)	4	(17.4)
重篤な有害事象	6	(31.6)	9	(39.1)
重篤な副作用†	5	(26.3)	5	(21.7)
死亡	2	(10.5)	1	(4.3)
副作用†による死亡	2	(10.5)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	3	(15.8)	3	(13.0)
副作用†による中止‡	3	(15.8)	2	(8.7)
重篤な有害事象による中止‡	3	(15.8)	3	(13.0)
重篤な副作用†による中止‡	3	(15.8)	2	(8.7)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。
† 治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡ 治験薬投与の中止
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

2.7.4.5.1.2　ECOG PS 別

2.7.4.5.1.2.1　海外001試験（パート B2+D、B3）

2.7.4.5.1.2.1.1　001試験パート B2+D

パート B2+D での ECOG PS 別の有害事象の要約を[付録2.7.4-133]に示す。試験開始時の ECOG PS は、イピリムマブ未治療／2 mg/kg Q3W 群では ECOG PS 0（日常生活が行える）が41例、ECOG PS 1（症状はあるが歩行可能）が10例、イピリムマブ未治療／10 mg/kg Q3W 群では ECOG PS 0が46例、ECOG PS 1が6例、イピリムマブ既治療／2 mg/kg Q3W 群では ECOG PS 0が59例、ECOG PS 1が30例、イピリムマブ既治療／10 mg/kg Q3W 群では ECOG PS 0が56例、ECOG PS 1が28例であった。

全体で、ECOG PS 別の有害事象の発現割合（ECOG PS 0：97.8%～100%、ECOG PS 1：96.4%～100%）及び副作用の発現割合（ECOG PS 0：83.9%～91.3%、ECOG PS 1：80.0%～83.3%）に大きな差はなかった。

Grade 3以上の有害事象の発現割合の範囲は、イピリムマブ未治療／2 mg/kg Q3W 群 ECOG PS 0の31.7%からイピリムマブ未治療／10 mg/kg Q3W 群 ECOG PS 1の66.7%までであり、Grade 3以上

C Confidential

の副作用の発現割合の範囲は、イピリムマブ未治療／10 mg/kg Q3W 群 ECOG PS 1の0%からイピリムマブ未治療／2 mg/kg Q3W 群 ECOG PS 1の40.0%までとばらつきがあった。全般的に、Grade 3以上の有害事象の発現割合は ECOG PS 0群と比較して ECOG PS 1群の方が高い傾向にあった。

重篤な有害事象の発現割合の範囲は、イピリムマブ既治療／2 mg/kg Q3W 群 ECOG PS 0の23.7%からイピリムマブ既治療／10 mg/kg Q3W 群 ECOG PS 1の53.6%までであった。重篤な副作用の発現割合の範囲は、イピリムマブ既治療／10 mg/kg Q3W 群 ECOG PS 0の3.6%からイピリムマブ未治療／2 mg/kg Q3W 群 ECOG PS 1の30.0%までであった。全般的に、重篤な有害事象の発現割合は ECOG PS 0群と比較して ECOG PS 1群の方が高い傾向にあった。

2.7.4.5.1.2.1.2　　001試験パート B3

パート B3での ECOG PS 別の有害事象の要約を[付録2.7.4-134]に示す。試験開始時の ECOG PS は、パート B3全体で ECOG 0が144例、ECOG 1が99例であった。ECOG PS 別の有害事象の発現割合（ECOG PS 0：98.6%、ECOG PS 1：99.0%）に大きな差はなかった。ECOG PS に関わりなく、10 mg/kg Q2W 群の有害事象の発現割合は100%であった。副作用の発現割合は、パート B3全体で ECOG PS 1（74.7%）よりも ECOG PS 0（86.1%）の方が高かった。

パート B3全体の Grade 3以上の有害事象の発現割合は ECOG PS 0（32.6%）よりも ECOG PS 1（49.5%）で高く、Grade 3以上の副作用の発現割合は ECOG PS 0（13.9%）と ECOG PS 1（13.1%）で同程度であった。

重篤な有害事象の発現割合は ECOG PS 0（22.9%）よりも ECOG PS 1（33.3%）で高く、10 mg/kg Q2W の ECOG PS 1群（38.5%）が最も高かった。重篤な副作用の発現割合は ECOG PS 0（8.3%）と ECOG PS 1（8.1%）で同程度であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は ECOG PS 0（5.6%）よりも ECOG PS 1（20.2%）で高かった。

2.7.4.5.1.2.2　　海外002試験

002試験での ECOG PS 別の有害事象の要約を、[表 2.7.4-159]に示す。ECOG PS 0の有害事象の発現割合（2 mg/kg Q3W 群：98.0%、10 mg/kg Q3W 群：99.0%、化学療法群：98.9%、以下同順）及び ECOG PS 1の有害事象の発現割合（94.9%、100%、96.1%）は、3群で同程度であった。

MK-3475群の ECOG PS 間での副作用の発現割合は同程度であった。ECOG PS 0の副作用の発現割合は2 mg/kg Q3W 群で74.5%及び10 mg/kg Q3W 群で78.1%であるのに対し、化学療法群は86.3%であった。ECOG PS 1では10 mg/kg Q3W 群が69.9%及び化学療法群が73.7%であるのに対し、2 mg/kg Q3W 群は60.3%で低かった。

MK-3475群の ECOG PS 間での Grade 3以上の有害事象の発現割合はおおむね同程度であった。ECOG PS 0の Grade 3以上の有害事象の発現割合は2 mg/kg Q3W 群で38.8%、10 mg/kg Q3W 群で38.5%、化学療法群で46.3%であった。ECOG PS 1では56.4%、50.6%、57.9%であった。

重篤な有害事象の発現割合は、ECOG PS 0（36.7%、30.2%、23.2%）と比較して ECOG PS 1（53.8%、44.6%、46.1%）の方が高かった。重篤な副作用の発現割合は、ECOG PS 0（6.1%、11.5%、8.4%）

C Confidential

及びECOG PS 1（10.3%、10.8%、11.8%）ともに3群で同程度であった。

MK-3475群のECOG PS間での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はおおむね同程度であった。ECOG PS 0の投与中止に至った有害事象の発現割合は2 mg/kg Q3W群が7.1%、10 mg/kg Q3W群が14.6%、化学療法群が8.4%であった。ECOG PS 1は12.8%、14.5%、15.8%であった。MK-3475群のECOG PS間での治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合もおおむね同程度であった。ECOG PS 0の投与中止に至った副作用の発現割合は2 mg/kg Q3W群で2.0%、10 mg/kg Q3W群で8.3%、化学療法群で4.2%であった。ECOG PS 1は3.8%、4.8%、7.9%であった。

MK-3475群での治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現割合はECOG PSにかかわらずおおむね同程度であった。ECOG PS 0の投与中止に至った重篤な有害事象の発現割合は2 mg/kg Q3W群で5.1%、10 mg/kg Q3W群で10.4%、化学療法群で6.3%であった。ECOG PS 1は11.5%、12.0%、10.5%であった。MK-3475群のECOG PS間での治験薬の投与中止に至った重篤な副作用の発現割合もおおむね同程度であった。ECOG PS 0の投与中止に至った重篤な副作用の発現割合は2 mg/kg Q3W群で2.0%、10 mg/kg Q3W群で5.2%、化学療法群で2.1%であった。ECOG PS 1は3.8%、3.6%、2.6%であった。

C Confidential

表 2.7.4-159　有害事象の要約（ECOG PS 別）

002 試験（APaT 集団）

	ECOG PS 0						ECOG PS 1					
	化学療法		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		化学療法		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	95		98		96		76		78		83	
有害事象あり	94	(98.9)	96	(98.0)	95	(99.0)	73	(96.1)	74	(94.9)	83	(100.0)
有害事象なし	1	(1.1)	2	(2.0)	1	(1.0)	3	(3.9)	4	(5.1)	0	(0.0)
副作用†	82	(86.3)	73	(74.5)	75	(78.1)	56	(73.7)	47	(60.3)	58	(69.9)
Grade 3- 5の有害事象	44	(46.3)	38	(38.8)	37	(38.5)	44	(57.9)	44	(56.4)	42	(50.6)
Grade 3- 5の副作用†	25	(26.3)	10	(10.2)	15	(15.6)	20	(26.3)	10	(12.8)	10	(12.0)
重篤な有害事象	22	(23.2)	36	(36.7)	29	(30.2)	35	(46.1)	42	(53.8)	37	(44.6)
重篤な副作用†	8	(8.4)	6	(6.1)	11	(11.5)	9	(11.8)	8	(10.3)	9	(10.8)
死亡	4	(4.2)	2	(2.0)	5	(5.2)	4	(5.3)	8	(10.3)	3	(3.6)
有害事象による中止‡	8	(8.4)	7	(7.1)	14	(14.6)	12	(15.8)	10	(12.8)	12	(14.5)
副作用†による中止‡	4	(4.2)	2	(2.0)	8	(8.3)	6	(7.9)	3	(3.8)	4	(4.8)
重篤な有害事象による中止‡	6	(6.3)	5	(5.1)	10	(10.4)	8	(10.5)	9	(11.5)	10	(12.0)
重篤な副作用†による中止‡	2	(2.1)	2	(2.0)	5	(5.2)	2	(2.6)	3	(3.8)	3	(3.6)

†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（データベースカットオフ日：2014年5月12日）

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

2.7.4.5.1.2.3　　海外006試験

006試験での ECOG PS 別の有害事象の要約を、[表 2.7.4-160]に示す。有害事象の発現割合は、ECOG PS 0（10 mg/kg Q2W 群：99.0%、10 mg/kg Q3W 群：96.3%、イピリムマブ群：85.6%、以下同順）及び ECOG PS 1（97.6%、93.2%、86.7%）ともにイピリムマブ群で低かった。MK-3475群とイピリムマブ群間の発現割合の差の解釈にあたっては、MK-3475群の投与期間がイピリムマブ群の3倍あることを考慮すべきである。

副作用の発現割合は、ECOG PS 0（85.2%、78.8%、69.7%）ではイピリムマブ群で低く、ECOG PS 1（65.1%、60.2%、62.2%）は3群間で同程度であった。

重篤な有害事象の発現割合は、ECOG PS 0では21.4%、22.8%、27.1%であり、ECOG PS 1では34.9%、29.5%、28.9%であった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、ECOG PS 0では5.1%、10.1%、12.8%であり、ECOG PS 1では12.0%、12.5%、11.1%であった。

C Confidential

表 2.7.4-160　有害事象の要約（ECOG PS 別）

006 試験（APaT 集団）

	ECOG PS 0						ECOG PS 1					
	イピリムマブ		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		イピリムマブ		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	188		196		189		90		83		88	
有害事象あり	161	(85.6)	194	(99.0)	182	(96.3)	78	(86.7)	81	(97.6)	82	(93.2)
有害事象なし	27	(14.4)	2	(1.0)	7	(3.7)	12	(13.3)	2	(2.4)	6	(6.8)
副作用†	131	(69.7)	167	(85.2)	149	(78.8)	56	(62.2)	54	(65.1)	53	(60.2)
重篤な有害事象	51	(27.1)	42	(21.4)	43	(22.8)	26	(28.9)	29	(34.9)	26	(29.5)
重篤な副作用†	35	(18.6)	24	(12.2)	11	(5.8)	10	(11.1)	7	(8.4)	7	(8.0)
死亡	2	(1.1)	3	(1.5)	2	(1.1)	1	(1.1)	4	(4.8)	3	(3.4)
投与中止‡に至った有害事象	24	(12.8)	10	(5.1)	19	(10.1)	10	(11.1)	10	(12.0)	11	(12.5)
投与中止‡に至った副作用†	18	(9.6)	6	(3.1)	12	(6.3)	6	(6.7)	5	(6.0)	7	(8.0)
投与中止‡に至った重篤な有害事象	17	(9.0)	9	(4.6)	15	(7.9)	8	(8.9)	9	(10.8)	8	(9.1)
投与中止‡に至った重篤な副作用†	13	(6.9)	5	(2.6)	8	(4.2)	6	(6.7)	4	(4.8)	4	(4.5)

†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「悪性新生物進行」及び「新生物進行」は除外した。
有害事象は治験薬の最終投与後30日間追跡した。
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

2.7.4.5.1.2.4　　国内041試験

041試験での ECOG PS 別の有害事象の要約を[表 2.7.4-161]に示す。試験開始時の ECOG PS は、ECOG PS 0が34例で、ECOG PS 1が8例であった。ECOG PS 1の症例数は少なく、ECOG PS 1の発現割合は1例による変動が大きかった。有害事象の発現割合は ECOG PS 0が97.1%、ECOG PS 1が100%であり、副作用の発現割合は82.4%、75.0%であった。Grade 3以上の有害事象の発現割合は41.2%、37.5%であり、Grade 3以上の副作用の発現割合は20.6%、12.5%であった。死亡は ECOG PS 0で1例、ECOG PS 1で2例にみられ、ECOG PS 0の1例及び ECOG PS 1の1例は治験薬との因果関係ありと治験担当医師に判定された。重篤な有害事象の発現割合は35.3%、37.5%であり、重篤な副作用の発現割合は26.5%、12.5%であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は11.8%、25.0%であり、投与中止に至った副作用の発現割合は11.8%、12.5%であった。

C Confidential

表 2.7.4-161　有害事象の要約（ECOG PS 別）
041 試験（APaT 集団）

	ECOG PS 0		ECOG PS 1	
	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	34		8	
有害事象あり	33	(97.1)	8	(100.0)
有害事象なし	1	(2.9)	0	(0.0)
副作用†	28	(82.4)	6	(75.0)
Grade 3- 5の有害事象	14	(41.2)	3	(37.5)
Grade 3- 5の副作用†	7	(20.6)	1	(12.5)
重篤な有害事象	12	(35.3)	3	(37.5)
重篤な副作用†	9	(26.5)	1	(12.5)
死亡	1	(2.9)	2	(25.0)
副作用†による死亡	1	(2.9)	1	(12.5)
有害事象による中止‡	4	(11.8)	2	(25.0)
副作用†による中止‡	4	(11.8)	1	(12.5)
重篤な有害事象による中止‡	4	(11.8)	2	(25.0)
重篤な副作用†による中止‡	4	(11.8)	1	(12.5)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。
†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

2.7.4.5.1.3　男女別

2.7.4.5.1.3.1　海外001試験（パート B2+D、B3）

2.7.4.5.1.3.1.1　001試験パート B2+D

パート B2+D での男女別の有害事象の要約を[付録2.7.4-135]に示す。男女の内訳は、イピリムマブ未治療／2 mg/kg Q3W 群男性が32例、女性が19例、イピリムマブ未治療／10 mg/kg Q3W 群男性が31例、女性が21例、イピリムマブ既治療／2 mg/kg Q3W 群男性が47例、女性が42例、イピリムマブ既治療／10 mg/kg Q3W 群男性が57例、女性が27例であった。

全体で、男女別の有害事象の発現割合（男性：96.8%～100%、女性：96.3%～100%）及び副作用の発現割合（男性：84.2%～93.5%、女性：81.5%～89.5%）に大きな差はなかった。

Grade 3以上の有害事象の発現割合の範囲は、イピリムマブ未治療／10 mg/kg Q3W 群男性の32.3%からイピリムマブ未治療／10 mg/kg Q3W 群女性の57.1%までであり、Grade 3以上の副作用の発現割合の範囲は、イピリムマブ未治療／10 mg/kg Q3W 群男性の3.2%からイピリムマブ未治療／2 mg/kg Q3W 群男性の25.0%までとばらつきがあった。

重篤な有害事象の発現割合の範囲は、イピリムマブ未治療／2 mg/kg Q3W 群男性の21.9%からイピリムマブ未治療／10 mg/kg Q3W 群女性の52.4%までであり、重篤な副作用の発現割合の範囲は、イピリムマブ既治療／10 mg/kg Q3W 群女性の3.7%からイピリムマブ未治療／2 mg/kg Q3W 群男性の15.6%までであった。

Confidential

全体的に、投与中止に至った有害事象を発現した例数は少なく、イピリムマブ既治療／10 mg/kg Q3W 群の男性（6例）で最も多かった。

パート B2+D 全体の男女別の忍容性は同程度であった。

2.7.4.5.1.3.1.2　001試験パート B3

パート B3での男女別の有害事象の要約を[付録2.7.4-136]に示す。男女の内訳は、パート B3全体で男性が159例、女性が85例であった。男女別の有害事象の発現割合（男性 : 98.1%、女性 : 98.8%）は同程度であった。性別に関わりなく、10 mg/kg Q2W 群の有害事象の発現割合は100%であった。男女別の副作用の発現割合（男性：81.8%、女性：80.0%）も同程度であった。

全体で Grade 3以上の有害事象の発現割合は男性（39.6%）及び女性（38.8%）で同程度であり、Grade 3以上の副作用の発現割合は女性（9.4%）よりも男性（15.7%）で高く、10 mg/kg Q2W 群男性（17.2%）で最も高かった。

重篤な有害事象の発現割合も女性（23.5%）よりも男性（28.9%）で高く、10 mg/kg Q2W 群男性（34.5%）で最も高かった。重篤な副作用の発現割合も女性（4.7%）よりも男性（10.1%）で高かった。投与中止に至った有害事象の発現割合は男性（11.9%）及び女性（10.6%）で同程度であった。その他の男女別の忍容性は同程度であった。

2.7.4.5.1.3.2　海外002試験

002試験での男女別の有害事象の要約を、[表 2.7.4-162]に示す。男性の有害事象の発現割合（2 mg/kg Q3W 群：99.0%、10 mg/kg Q3W 群：99.1%、化学療法群：97.3%、以下同順）及び女性の有害事象の発現割合（93.2%、100%、98.4%）は同程度であった。

全体的に、男女間での副作用の発現割合は同程度であった。男性の副作用の発現割合（72.1%、75.9%、77.3%）と比較して、女性の副作用の発現割合（62.2%、71.8%、86.9%）は10 mg/kg Q3W 群は同程度であり、2 mg/kg Q3W 群は低く、化学療法群は高かった。

重篤な有害事象の発現割合は、男性（42.3%、37.0%、36.4%）及び女性（47.3%、36.6%、27.9%）で同程度であった。重篤な副作用の発現割合も、男性（7.7%、10.2%、10.0%）及び女性（8.1%、12.7%、9.8%）で同程度であった。

投与中止に至った有害事象の発現割合が最も高かったのは、男女とも10 mg/kg Q3W 群（男性：12.0%、女性：18.3%）であった。化学療法群では男性（9.1%）に比べ女性（16.4%）で高かった。

C Confidential

表 2.7.4-162　有害事象の要約（男女別）

002 試験（APaT 集団）

	男性						女性					
	化学療法		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		化学療法		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	110		104		108		61		74		71	
有害事象あり	107	(97.3)	103	(99.0)	107	(99.1)	60	(98.4)	69	(93.2)	71	(100.0)
有害事象なし	3	(2.7)	1	(1.0)	1	(0.9)	1	(1.6)	5	(6.8)	0	(0.0)
副作用†	85	(77.3)	75	(72.1)	82	(75.9)	53	(86.9)	46	(62.2)	51	(71.8)
Grade 3- 5の有害事象	60	(54.5)	44	(42.3)	47	(43.5)	28	(45.9)	39	(52.7)	32	(45.1)
Grade 3- 5の副作用†	30	(27.3)	10	(9.6)	16	(14.8)	15	(24.6)	10	(13.5)	9	(12.7)
重篤な有害事象	40	(36.4)	44	(42.3)	40	(37.0)	17	(27.9)	35	(47.3)	26	(36.6)
重篤な副作用†	11	(10.0)	8	(7.7)	11	(10.2)	6	(9.8)	6	(8.1)	9	(12.7)
死亡	5	(4.5)	7	(6.7)	3	(2.8)	3	(4.9)	4	(5.4)	5	(7.0)
有害事象による中止‡	10	(9.1)	11	(10.6)	13	(12.0)	10	(16.4)	7	(9.5)	13	(18.3)
副作用†による中止‡	5	(4.5)	3	(2.9)	9	(8.3)	5	(8.2)	2	(2.7)	3	(4.2)
重篤な有害事象による中止‡	7	(6.4)	9	(8.7)	8	(7.4)	7	(11.5)	6	(8.1)	12	(16.9)
重篤な副作用†による中止‡	2	(1.8)	3	(2.9)	5	(4.6)	2	(3.3)	2	(2.7)	3	(4.2)

†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（データベースカットオフ日：2014年5月12日）

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

2.7.4.5.1.3.3　　海外006試験

006試験での男女別の有害事象の要約（APaT 集団）を[表 2.7.4-163]に示す。有害事象の発現割合は、男性（10 mg/kg Q2W 群：98.1%、10 mg/kg Q3W 群：94.8%、イピリムマブ群：84.0%、以下同順）及び女性（99.2%、96.1%、88.8%）で同程度であった。

副作用の発現割合は、男性（80.1%、71.3%、64.2%）及び女性（78.0%、75.7%、71.6%）で同程度であった。

重篤な有害事象の発現割合は、女性のイピリムマブ群で高かったことを除いて、男性（24.2%、25.3%、24.7%）及び女性（27.1%、24.3%、31.9%）で同程度であった。

重篤な副作用の発現割合は、女性の10 mg/kg Q3W 群で低かったことを除いて、男性（10.6%、9.2%、15.4%）及び女性（11.9%、1.9%、17.2%）で同程度であった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、10 mg/kg Q3W 群の男性12.1%及びイピリムマブ群の女性17.2%を除いて、6.8%から8.7%の範囲であった。

C Confidential

表 2.7.4-163　有害事象の要約（男女別）

006 試験（APaT 集団）

	男性						女性					
	イピリムマブ		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		イピリムマブ		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	162		161		174		116		118		103	
有害事象あり	136	(84.0)	158	(98.1)	165	(94.8)	103	(88.8)	117	(99.2)	99	(96.1)
有害事象なし	26	(16.0)	3	(1.9)	9	(5.2)	13	(11.2)	1	(0.8)	4	(3.9)
副作用†	104	(64.2)	129	(80.1)	124	(71.3)	83	(71.6)	92	(78.0)	78	(75.7)
重篤な有害事象	40	(24.7)	39	(24.2)	44	(25.3)	37	(31.9)	32	(27.1)	25	(24.3)
重篤な副作用†	25	(15.4)	17	(10.6)	16	(9.2)	20	(17.2)	14	(11.9)	2	(1.9)
死亡	2	(1.2)	2	(1.2)	4	(2.3)	1	(0.9)	5	(4.2)	1	(1.0)
投与中止‡に至った有害事象	14	(8.6)	11	(6.8)	21	(12.1)	20	(17.2)	9	(7.6)	9	(8.7)
投与中止‡に至った副作用†	9	(5.6)	7	(4.3)	14	(8.0)	15	(12.9)	4	(3.4)	5	(4.9)
投与中止‡に至った重篤な有害事象	11	(6.8)	11	(6.8)	17	(9.8)	14	(12.1)	7	(5.9)	6	(5.8)
投与中止‡に至った重篤な副作用†	8	(4.9)	7	(4.3)	10	(5.7)	11	(9.5)	2	(1.7)	2	(1.9)

†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「悪性新生物進行」及び「新生物進行」は除外した。
有害事象は治験薬の最終投与後30日間追跡した。
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

2.7.4.5.1.3.4　　国内041試験

041試験での男女別の有害事象の要約を[表 2.7.4-164]に示す。男女の内訳は男性が26例、女性が16例であった。有害事象の発現割合は男性が96.2%、女性が100%であり、副作用の発現割合は92.3%、62.5%であった。Grade 3以上の有害事象の発現割合は38.5%、43.8%であり、Grade 3以上の副作用の発現割合は23.1%、12.5%であった。死亡は男性で3例にみられ、女性では有害事象による死亡はなかった。男性の2例は治験薬との因果関係ありと治験担当医師に判定された。重篤な有害事象の発現割合は38.5%、31.3%であり、重篤な副作用の発現割合は26.9%、18.8%であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は15.4%、12.5%であり、投与中止に至った副作用の発現割合は11.5%、12.5%であった。

C Confidential

表 2.7.4-164　有害事象の要約（男女別）
041 試験（APaT 集団）

	男性		女性	
	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	26		16	
有害事象あり	25	(96.2)	16	(100.0)
有害事象なし	1	(3.8)	0	(0.0)
副作用†	24	(92.3)	10	(62.5)
Grade 3- 5の有害事象	10	(38.5)	7	(43.8)
Grade 3- 5の副作用†	6	(23.1)	2	(12.5)
重篤な有害事象	10	(38.5)	5	(31.3)
重篤な副作用†	7	(26.9)	3	(18.8)
死亡	3	(11.5)	0	(0.0)
副作用†による死亡	2	(7.7)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	4	(15.4)	2	(12.5)
副作用†による中止‡	3	(11.5)	2	(12.5)
重篤な有害事象による中止‡	4	(15.4)	2	(12.5)
重篤な副作用†による中止‡	3	(11.5)	2	(12.5)

Grade は CTCAE version 4.0に基づく。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「新生物進行」、「悪性新生物進行」及び「疾患進行」を除外した。
† 治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡ 治験薬投与の中止
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P041V01]

2.7.4.5.2　外因性要因

2.7.4.5.2.1　薬物相互作用

MK-3475の投与経路は静脈内投与であること、また免疫グロブリン（IgG）抗体で異化作用により消失することから、食事又は薬物相互作用によって曝露量は影響を受けないと推察される。つまりチトクロム P450（CYP）やその他の代謝酵素に影響を及ぼす薬物が IgG の異化を妨げる可能性は低い。また、IgG 抗体は一般的に薬物消失に関連する CYP、その他の酵素又はトランスポーターの発現を直接調節しない。したがって、食事の影響及び薬物相互作用を評価する試験は実施していない。

ただし、副作用改善のために副腎皮質ホルモン剤を MK-3475と併用する可能性があるため、MK-3475と副腎皮質ホルモン剤との薬物相互作用の有無について、母集団薬物動態解析により評価した。その結果、副腎皮質ホルモン剤の長期投与（1週間超）と MK-3475の曝露量の間に関連性は認められなかった[2.7.2.3.4項]。しかし、臨床試験では副腎皮質ホルモン剤の使用を免疫関連の有害事象のマネジメントのみに制限していたこと、及び MK-3475の作用機序として免疫調節性を有することから、MK-3475の投与開始前は、全身性副腎皮質ホルモン剤（生理学的補充を超える用量での使用）又はその他の免疫抑制剤の使用を避けることが望ましい。ただし、MK-3475投与開始後に発現した免疫関連の有害事象の治療のために副腎皮質ホルモン剤などの免疫抑制剤を使用することは可能である。

C Confidential

2.7.4.5.2.2　　イピリムマブ治療歴

001試験のイピリムマブ抵抗性（既治療）患者を対象としたパート B2とイピリムマブ未治療患者を対象としたパート D で、MK-3475の用量別及びイピリムマブ治療歴別の有害事象の発現割合を比較した（[付録2.7.4-2]）。パート B3でも、MK-3475の用量別及びイピリムマブ治療歴別の有害事象の発現割合を比較した（001試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表14-90）。その結果、全体として器官別大分類及び個々の有害事象の発現割合に、イピリムマブ治療歴の有無による明確な差は認められなかった。

2.7.4.5.2.3　　地域別の有害事象

2.7.4.5.2.3.1　　海外001試験（パート B2+D、B3）

2.7.4.5.2.3.1.1　　001試験パート B2+D

パート B2+D での地域別（米国及び米国以外）の有害事象の要約を[付録2.7.4-137]に示す。地域別の内訳は、イピリムマブ未治療／2 mg/kg Q3W 群では米国が30例、米国以外が21例、イピリムマブ未治療／10 mg/kg Q3W 群では米国が29例、米国以外が23例、イピリムマブ既治療／2 mg/kg Q3W 群では米国が70例、米国以外が19例、イピリムマブ既治療／10 mg/kg Q3W 群では米国が61例、米国以外が23例であった。

全体で、地域別の有害事象の発現割合（米国：96.6%～100%、米国以外： 100%）及び副作用の発現割合（米国：80.0%～86.7%、米国以外：85.7%～100%）に大きな差はなかった。

Grade 3以上の有害事象発現割合の範囲は、イピリムマブ未治療／10 mg/kg Q3W 群米国以外の26.1%からイピリムマブ未治療／10 mg/kg Q3W 群米国の55.2%までであり、Grade 3以上の副作用の発現割合の範囲は、イピリムマブ既治療／10 mg/kg Q3W 群米国以外の0.0%からイピリムマブ未治療／2 mg/kg Q3W 群米国以外の23.8%までとばらつきがあった。

重篤な有害事象の発現割合の範囲は、イピリムマブ既治療／2 mg/kg Q3W 群米国以外の21.1%からイピリムマブ既治療／10 mg/kg Q3W 群米国の39.3%までであり、重篤な副作用の発現割合の範囲は、イピリムマブ未治療／10 mg/kg Q3W 群米国及びイピリムマブ既治療／2 mg/kg Q3W 群米国以外の0.0%からイピリムマブ未治療／2 mg/kg Q3W 群米国以外の14.3%までであった。全般的に、投与中止に至った有害事象を発現した患者は少なかった。

パート B2+D 全体の地域別の忍容性は同程度であったが、副作用の発現割合（米国：82.6%、米国以外：91.9%）及び投与中止に至った有害事象の発現割合（米国：6.3%、米国以外：11.6%）は米国以外の方が高かった。

2.7.4.5.2.3.1.2　　001試験パート B3

パート B3での地域別（米国及び米国以外）の有害事象の要約を[付録2.7.4-138]に示す。地域別の内訳は、全体で米国が188例、米国以外が56例であった。地域別の有害事象の発現割合（米国：97.9%、米国以外：100%）は同程度であった。地域に関わりなく、10 mg/kg Q2W 群の有害事象の

発現割合は100%であった。地域別の副作用の発現割合は、米国（79.8%）よりも米国以外（85.7%）で高く、10 mg/kg Q2W 群米国以外（88.5%）で最も高くなった。

全体で Grade 3以上の有害事象の発現割合は米国以外（32.1%）よりも米国（41.5%）で高く、Grade 3以上の副作用の発現割合は米国（14.4%）及び米国以外（10.7%）で同程度であり、10 mg/kg Q2W 群米国（18.6%）で最も高かった。

重篤な有害事象の発現割合は米国（28.2%）及び米国以外（23.2%）で同程度であり、10 mg/kg Q2W 群米国（35.1%）で最も高かった。重篤な副作用の発現割合も米国（7.4%）及び米国以外（10.7%）で同程度であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は米国以外（10.1%）よりも米国（16.1%）で高かった。その他の地域別の忍容性は同程度であった。

2.7.4.5.2.3.2　　海外002試験

002試験での地域別（米国及び米国以外）の有害事象の要約を、[表 2.7.4-165]に示す。米国の有害事象の発現割合（2 mg/kg Q3W 群：98.8%、10 mg/kg Q3W 群：98.9%、化学療法群：97.8%、以下同順）及び米国以外の有害事象の発現割合（94.6%、100%、97.4%）は同程度であった。

全体的に、地域間での副作用の発現割合は同程度であったが、わずかな差が認められた。米国の副作用の発現割合（67.4%、74.2%、76.3%）は10 mg/kg Q3W 群及び化学療法群よりも2 mg/kg Q3W 群でわずかに低く、米国以外の副作用の発現割合（68.5%、74.4%、85.9%）は10 mg/kg Q3W 群よりも2 mg/kg Q3W 群でわずかに低く、一方、化学療法群は最も高かった。

重篤な有害事象の発現割合は、米国（40.7%、28.0%、30.1%）よりも米国以外（47.8%、46.5%、37.2%）で高かった。重篤な副作用の発現割合は低かったが、米国（4.7%、7.5%、5.4%）より米国以外（10.9%、15.1%、15.4%）で高かった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合も、米国（3.5%、12.9%、9.7%）よりも米国以外（16.3%、16.3%、14.1%）で高かった。

C Confidential

表 2.7.4-165　有害事象の要約（地域別）

002 試験（APaT 集団）

	米国						米国以外					
	化学療法		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		化学療法		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	93		86		93		78		92		86	
有害事象あり	91	(97.8)	85	(98.8)	92	(98.9)	76	(97.4)	87	(94.6)	86	(100.0)
有害事象なし	2	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.1)	2	(2.6)	5	(5.4)	0	(0.0)
副作用†	71	(76.3)	58	(67.4)	69	(74.2)	67	(85.9)	63	(68.5)	64	(74.4)
Grade 3- 5の有害事象	47	(50.5)	37	(43.0)	34	(36.6)	41	(52.6)	46	(50.0)	45	(52.3)
Grade 3- 5の副作用†	21	(22.6)	8	(9.3)	11	(11.8)	24	(30.8)	12	(13.0)	14	(16.3)
重篤な有害事象	28	(30.1)	35	(40.7)	26	(28.0)	29	(37.2)	44	(47.8)	40	(46.5)
重篤な副作用†	5	(5.4)	4	(4.7)	7	(7.5)	12	(15.4)	10	(10.9)	13	(15.1)
死亡	2	(2.2)	1	(1.2)	1	(1.1)	6	(7.7)	10	(10.9)	7	(8.1)
有害事象による中止‡	9	(9.7)	3	(3.5)	12	(12.9)	11	(14.1)	15	(16.3)	14	(16.3)
副作用†による中止‡	4	(4.3)	1	(1.2)	7	(7.5)	6	(7.7)	4	(4.3)	5	(5.8)
重篤な有害事象による中止‡	6	(6.5)	2	(2.3)	8	(8.6)	8	(10.3)	13	(14.1)	12	(14.0)
重篤な副作用†による中止‡	1	(1.1)	1	(1.2)	4	(4.3)	3	(3.8)	4	(4.3)	4	(4.7)

†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
（データベースカットオフ日：2014年5月12日）

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

2.7.4.5.2.3.3　　海外006試験

006試験での地域別（米国及び米国以外）の有害事象の要約を、[表 2.7.4-166]に示す。有害事象の発現割合は、米国（10 mg/kg Q2W 群：98.0%、10 mg/kg Q3W 群：97.9%、イピリムマブ群：81.3%、以下同順）及び米国以外（98.7%、94.8%、87.4%）で同程度であった。

副作用の発現割合は、米国（74.0%、80.9%、64.1%）より米国以外（80.3%、71.3%、68.2%）で高かった。

重篤な有害事象の発現割合は、米国の10 mg/kg Q2W 群で低かったことを除き、米国（16.0%、25.5%、23.4%）及び米国以外（27.5%、24.8%、29.0%）で同程度であった

重篤な副作用の発現割合は、米国（2.0%、4.3%、12.5%）より米国以外（13.1%、7.0%、17.3%）で発現割合が高く、両地域ともイピリムマブ群の発現割合が最も高かった。

C Confidential

表 2.7.4-166　有害事象の要約（地域別）

006 試験（APaT 集団）

	米国						米国以外					
	イピリムマブ		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		イピリムマブ		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	64		50		47		214		229		230	
有害事象あり	52	(81.3)	49	(98.0)	46	(97.9)	187	(87.4)	226	(98.7)	218	(94.8)
有害事象なし	12	(18.8)	1	(2.0)	1	(2.1)	27	(12.6)	3	(1.3)	12	(5.2)
副作用†	41	(64.1)	37	(74.0)	38	(80.9)	146	(68.2)	184	(80.3)	164	(71.3)
重篤な有害事象	15	(23.4)	8	(16.0)	12	(25.5)	62	(29.0)	63	(27.5)	57	(24.8)
重篤な副作用†	8	(12.5)	1	(2.0)	2	(4.3)	37	(17.3)	30	(13.1)	16	(7.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	3	(1.4)	7	(3.1)	4	(1.7)
投与中止‡に至った有害事象	8	(12.5)	3	(6.0)	8	(17.0)	26	(12.1)	17	(7.4)	22	(9.6)
投与中止‡に至った副作用†	5	(7.8)	2	(4.0)	6	(12.8)	19	(8.9)	9	(3.9)	13	(5.7)
投与中止‡に至った重篤な有害事象	4	(6.3)	2	(4.0)	4	(8.5)	21	(9.8)	16	(7.0)	19	(8.3)
投与中止‡に至った重篤な副作用†	3	(4.7)	1	(2.0)	2	(4.3)	16	(7.5)	8	(3.5)	10	(4.3)

†治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判定された事象
‡治験薬投与の中止
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「悪性新生物進行」及び「新生物進行」は除外した。
有害事象は治験薬の最終投与後30日間追跡した。
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

2.7.4.5.3　　免疫原性

一般的にモノクローナル抗体を含む蛋白製剤は免疫原性を有する可能性があるが、ヒト化抗体ではその可能性が低減する[資料5.4: 8]。MK-3475の臨床開発では、MK-3475の投与前及び投与後に患者から血清検体を採取し、抗 MK-3475抗体（以下、ADA）を測定した[2.7.2.4.1項]。免疫原性の評価には併合したデータセットを用いた[資料5.3.5.3.3: MS3]。データセットの内訳は海外3試験［001試験（パート B 及び D）[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]、002試験[資料5.3.5.1.1: P002V01]及び006試験[資料5.3.5.1.2: P006V01]］の評価可能な患者1,534例及び国内2試験（011試験[資料5.3.5.2.2: P011V01]及び041試験[資料5.3.5.2.3: P041V01]）の評価可能な患者52例であった。

他のモノクローナル抗体薬と同様、検体中の MK-3475が ADA の検出を妨げることにより、免疫原性が正確に評価できないおそれがある（[2.7.1.1項]及び[2.7.2.4.1項]）。MK-3475の初回投与以降に検体が得られた患者1,586例のうち、ADA が検出されず、かつ薬物動態を評価した最終時点の検体（最終検体）中の MK-3475濃度が免疫原性を評価するために十分に低いため［ADA の検出に影響を及ぼす可能性が否定できない薬剤濃度未満］、陰性と判定できた患者は433例（27%）であり、また承認申請用量である2 mg/kg で投与した患者では、390例のうち262例（67%）であった。

次に、陽性となった患者数を評価した。ADA が検出された患者については、最終検体中の薬物濃度が ADA の検出に影響を及ぼす可能性が否定できない濃度を超えた場合であっても、判定可能な患者集団に陽性患者としてすべて含めた[資料5.3.5.3.3: MS3]。本評価では、6例の患者がスクリーニング試験及び確認試験で ADA が検出されたため、免疫原性陽性とした。この6例を上記の

C Confidential

433例に加え、判定可能な患者数は439例となった。6例の陽性患者のうちの2例（001試験の10 mg/kg Q3W 群及び006試験の10 mg/kg Q2W 群）の ADA は MK-3475初回投与以降に検出されたため、MK-3475の投与によって陽性になったと判定した。以上より、すべての判定可能な患者439例に対し、試験治療下で発現した ADA 発現率は、0.5%（439例中2例）であった。この判定可能な患者数には、投与によって陽性となった2例、投与にかかわらず陽性を示した4例及び陰性433例を含めた。MK-3475の投与によって陽性となった2例では、過敏症反応は報告されず、ADA が MK-3475の曝露量に及ぼす臨床的に重大な影響も観察されなかった[2.7.2.4.1.4項]。2 mg/kg 群の部分集団では、判定可能な264例（陰性262例と投与にかかわらず陽性を示した2例）のうち、MK-3475の投与によって陽性となった患者はいなかった。また、日本人患者（52例）ではいずれも陽性は認められなかった。

2.7.4.5.4　　薬物相互作用

薬物相互作用については、[2.7.4.5.2.1項]に示す。

2.7.4.5.5　　妊娠及び授乳時の使用

MK-3475の生殖発生毒性試験は、妊娠に対して、MK-3475の作用機序に基づく有害な影響を及ぼすリスクの情報があることから実施していない[資料4.3: 19]、[資料4.3: 20]。

PD-1/PD-L1経路は、抑制性 T 細胞共刺激経路として、自己組織及び異物組織に対する免疫寛容の維持に中心的機能を果たしている。PD-1/PD-L1経路の役割は異系胎児に対する免疫寛容の維持であり、妊娠において必須とされるものである。子宮胎盤接合部に発現している PD-L1分子は、受胎産物を母体の T 細胞性免疫から効果的に保護している。PD-L1シグナル伝達が効果的に阻害されると、母体胎児間免疫寛容が無効になり、胎児吸収が増加することが同種異系交配のマウスモデルで示されている。通常は、母体の PD-1発現 T 細胞の同種異系胎児に対する免疫応答は免疫チェックポイントにより抑制されているが、妊娠の転帰は、このチェックポイントがブロックされると影響を受け、また胎児の異系性の程度により影響を受ける。さらに、PD-1は父由来抗原特異的 T 細胞のアポトーシスを誘発し、T 細胞数を制御することにより、母体胎児間免疫寛容における役割を担っている。これまでに実施された臨床試験に基づくと、臨床用量の MK-3475が投与された患者では、標的との十分な結合が達成されており、薬理学的抗腫瘍活性が十分に認められている。したがって、妊娠に対する潜在的に有害な影響（流産や死産）と免疫介在性の腫瘍退縮とは関連しているため、妊娠したがん患者へ PD-1阻害剤を投与する場合には、薬理学的に有効な曝露量で妊娠に対する有害な影響が発生する可能性がある。

ICH S6（R1）ガイドラインによれば、「受胎能や胎児への有害作用を示唆する十分な科学的根拠（例えば、作用機序、遺伝子改変動物の表現型、クラスエフェクト）から、リスクコミュニケーションに必要な生殖発生に関する十分な情報が得られる場合には、必ずしも追加の非臨床試験は必要でない」とされている。また、ICH S9によれば、「進行がん患者の治療を目的とした医薬品の臨床試験実施あるいは製造販売承認申請のためには、雌雄の受胎能及び着床までの初期胚発

C Confidential

生に関する試験は必要でない。進行がん患者の治療を目的とした医薬品の臨床試験実施あるいは製造販売承認申請のためには、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験は通常必要ない」とされている。妊娠中は予想されるベネフィットが胎児に対するリスクを上回ると判断される場合にのみ、MK-3475を投与するべきである。

MK-3475のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、微量のヒト IgG は乳汁中に移行するので（[資料5.4: 55]）、本剤も移行する可能性がある。したがって、授乳婦に MK-3475を投与する場合には授乳を中止させる必要がある。

2.7.4.5.6　過量投与

予定用量の20%以上の用量が投与された場合を過量投与とした。治験担当医師から報告された情報は Merck Global Safety に送付された。本申請時点までに、いずれの臨床試験においても過量投与は報告されていない。

2.7.4.5.7　薬物乱用

抗 PD-1モノクローナル抗体で薬物依存や薬物乱用の可能性は予測されておらず、本申請時点で、いずれの臨床試験においても薬物乱用は報告されていない。

2.7.4.5.8　離脱症状及び反跳現象

抗 PD-1モノクローナル抗体で離脱症状及び反跳現象は予測されておらず、本申請時点で、いずれの臨床試験においても離脱症状及び反跳現象は報告されていない。

2.7.4.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

有害事象で認められた疲労は進行性悪性黒色腫患者集団では予測される事象であるが、抗 PD-1モノクローナル抗体による認識機能の障害は予測されていない。MK-3475が運転又は精神機能に及ぼす影響を検討する追加試験は実施していない。

2.7.4.6　市販後データ

2.7.4.6.1　海外における市販後の使用経験

MK-3475は2014年9月4日に「切除不能又は転移性の悪性黒色腫、並びにイピリムマブ治療後及び BRAF V600変異陽性の場合は BRAF 阻害剤治療後に疾患進行した悪性黒色腫」を効能・効果として米国で最初に承認された。2015年9月現在、41の国で承認されている。

2.7.4.6.2　推定使用患者数

販売開始から2015年6月30日までの MK-3475の推定使用患者数を[表 2.7.4-167]に示す。50 mg バイアルは、1患者あたり平均4バイアル/サイクル、平均4.7バイアル/月の使用と仮定した。2015

C Confidential

年2月上旬に100 mgバイアルが使用可能になり、50 mgバイアルを段階的に使用しなくなったことから、50 mgバイアルは平均投与期間を3ヵ月として、1患者あたり合計14バイアルの使用と仮定した。100 mgバイアルは、1患者あたり平均2バイアル/サイクル、平均2.9バイアル/月の使用と仮定した。100 mgバイアルは平均投与期間を3ヵ月として、1患者あたり合計8.7バイアルの使用と仮定した。以上の仮定に基づき、推定使用患者数を算出した結果、[redacted]人であった。

表 2.7.4-167　MK-3475の推定使用患者数（販売開始から2015年6月30日）

用量	販売量（バイアル数）	推定使用患者数
MK-3475 50mg	[redacted]	[redacted]
MK-3475 100mg	[redacted]	[redacted]
合計	[redacted]	[redacted]

2.7.4.6.3　有害事象

販売開始から2015年6月30日の期間に、346例725件の有害事象が報告された。725件のうち、283件が重篤な有害事象、442件が非重篤な有害事象であった。これら有害事象のMedDRA器官別大分類別の発現件数を[表 2.7.4-168]に、MedDRA 基本語別の発現件数を[付録2.7.4-139]に示す。これらの症例評価から、新たな安全性上の懸念はなかった。

C Confidential

表 2.7.4-168　有害事象の MedDRA 器官別大分類一覧

器官別大分類	重篤	非重篤	総数
血液およびリンパ系障害	6	12	18
心臓障害	3	2	5
耳および迷路障害	1	0	1
内分泌障害	6	11	17
眼障害	4	9	13
胃腸障害	17	47	64
一般・全身障害および投与部位の状態	71	120	191
肝胆道系障害	5	2	7
免疫系障害	2	3	5
感染症および寄生虫症	14	10	24
傷害、中毒および処置合併症	5	63	68
臨床検査	15	24	39
代謝および栄養障害	11	10	21
筋骨格系および結合組織障害	7	27	34
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）	62	8	70
神経系障害	20	18	38
精神障害	6	6	12
腎および尿路障害	6	2	8
生殖系および乳房障害	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	19	30
皮膚および皮下組織障害	4	41	45
外科および内科処置	3	3	6
血管障害	4	4	8
合計	283	442	725
MedDRA version 18.0にて集計			

2.7.4.6.4　　重要な特定されたリスク

販売開始から2015年6月30日の期間に報告された重要な特定されたリスクを事前に規定した検索方法とともに[表 2.7.4-169]に示す。これらの症例評価から、新たな安全性上の懸念はなく、重要な特定されたリスクの特徴に変化はなかった。

C Confidential

表 2.7.4-169　重要な特定されたリスク

重要な特定されたリスク	重篤	非重篤	総数
免疫関連の肺臓炎†	2	6	8
免疫関連の大腸炎‡	5	12	17
免疫関連の肝炎§	10	7	17
免疫関連の腎炎‖	6	1	7
免疫関連の内分泌障害			
下垂体炎（下垂体機能低下症、続発性副腎機能不全を含む）¶	4	4	8
1型糖尿病#	6	0	6
甲状腺機能障害（甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症を含む）††	5	3	8
その他の免疫関連の副作用			
ぶどう膜炎‡‡	1	1	2
筋炎§§	0	0	0
ギラン・バレー症候群‖‖	0	0	0
膵炎¶¶	3	0	3
重度の皮膚反応##	0	1	1
Infusion reaction†††	0	1	1

MedDRA version 18.0にて集計
†SMQ：間質性肺疾患（広域）
‡SMQ：消化管の非特異的炎症（広域）、偽膜性大腸炎（広域）
§サブ SMQ：薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ（狭域）、肝臓関連臨床検査、徴候および症状（広域）
‖SMQ：急性腎不全（広域）　MedDRA 高位語：糸球体腎炎およびネフローゼ症候群、腎炎 NEC
¶SMQ：低ナトリウム血症/SIADH（狭域）　MedDRA 高位語：視床下部および下垂体障害 NEC、下垂体前葉機能低下、副腎皮質機能低下　PT：副腎皮質刺激ホルモン欠損症、血中コルチコトロピン減少、血中コルチコトロピン異常、副腎障害、副腎スキャン異常、副腎生検異常、血中コルチゾール異常、血中コルチゾール減少、血中コルチコトロピン増加
#SMQ：高血糖／糖尿病の発症（狭域）
††サブ SMQ：甲状腺機能亢進症（広域）、甲状腺機能低下症（広域）
‡‡MedDRA 高位語：虹彩およびぶどう膜感染、刺激症状および炎症
§§SMQ：横紋筋融解症／ミオパチー（狭域）　MedDRA 基本語：筋炎
‖‖SMQ：末梢性ニューロパチー（狭域）
¶¶MedDRA 高位語：急性および慢性膵炎
##SMQ：重症皮膚副作用（狭域）
†††MedDRA 基本語：急性期反応、注入に伴う反応、注射に伴う反応、サイトカイン放出症候群、サイトカインストーム、血清病、血清病様反応、過敏症、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応

2.7.4.6.5　重要な潜在的リスク

販売開始から2015年6月30日の期間に報告された筋無力症候群は4例（MedDRA 高位語：神経筋接合部障害）であった。筋無力症候群は MK-3475投与との完全な因果関係を支持するエビデンスは不十分であるものの、潜在的なクラスエフェクトでもあることから、重要な潜在的リスクとした[2.7.4.2.1.5.3.1項]。

2.7.4.6.6　重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクとして医薬品リスク管理計画書（RMP）に含まれないが、免疫関連の可能性のあるその他の有害事象

販売開始から2015年6月30日の期間に報告された重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクとしてリスク管理計画書（RMP）に含まれないが、免疫関連の可能性のある事象は、溶血性貧血1例（MedDRA 高位語：溶血性貧血 NEC、免疫性溶血性貧血）、心筋炎1例であった。これらの症例を検討した結果、MK-3475投与との因果関係を支持するエビデンスは不十分であった。心

C Confidential

膜炎（MedDRA 高位語：心膜障害 NEC、非感染性心膜炎）や血管炎（狭域 SMQ：血管炎）は報告されていない。今後も免疫系に関連する可能性のある事象を継続的にモニタリングする予定である。

2.7.4.6.7　　市販後データの結論

以上の市販後データの検討から、MK-3475の安全性プロファイルが良好であることを示している。

2.7.4.7　　結論

- 041試験の結果から日本人の進行性悪性黒色腫患者に対する MK-3475の忍容性が認められた。海外試験を併合した集団（001試験+002試験+006試験）の例数（1,567例）と比較して日本人の症例数は42例と限られた症例数ではあったが、日本人の悪性黒色腫患者に2 mg/kg Q3W を投与したときの安全性プロファイルは、001試験+002試験+006試験と比較して大きな差異はなかった。
- 001試験の結果から MK-3475の安全性プロファイルは、イピリムマブ既治療患者又はイピリムマブ未治療患者の間で臨床的に重大な差は認められなかった。
- 002試験の結果から MK-3475の安全性プロファイルは、イピリムマブ既治療の進行性悪性黒色腫患者に対し、化学療法よりも良好であった。
- 006試験の結果から MK-3475の安全性プロファイルは、イピリムマブ未治療の進行性悪性黒色腫患者に対し、イピリムマブよりも良好であった。
- 001試験、002試験及び006試験を併合した集団の結果から MK-3475の安全性プロファイルは、2 mg/kg Q3W 群、10 mg/kg Q3W 群又は10 mg/kg Q2W 群の間で臨床的に重大な差は認められなかった。
- 幅広い基準を用いて、免疫に関連する可能性のある有害事象を発現した患者の情報を収集した。これらの免疫に関連する可能性のある有害事象の叙述を詳細に検討したところ、irAE 及び AEOSI の分類では免疫に関連する有害事象の真の発現割合が過大評価されるおそれがあることが示唆された。しかしながら、このような有害事象の発現割合は低く、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は低かった。
- 重要な特定されたリスクとして、免疫関連の有害事象［間質性肺疾患（死亡を含む）、大腸炎、甲状腺機能障害、肝炎、下垂体炎（下垂体機能低下症及び続発性副腎機能不全を含む）、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎、重度の皮膚反応、膵炎、腎炎及びギラン・バレー症候群）及び Infusion reaction が特定された。重要な潜在的リスクとして筋無力症候群が特定された。
- 免疫関連の可能性がある有害事象を含む副作用のほとんどは可逆性であり、MK-3475の休薬、副腎皮質ホルモン剤の投与又は対症療法で十分に管理可能であった。

C Confidential

2.7.4.8 付録

付録 2.7.4-1 投与状況の要約
006 試験（MK-3475 群併合）（APaT 集団）

	Control	MK-3475 combined
	N=256	N=555
Study Days On-Therapy (days)		
Mean	50.94	157.67
Median	63.00	170.00
SD	27.64	90.98
Range	1.00 to 331.00	1.00 to 336.00
(Database Cutoff Date: 03SEP2014).		

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	51		51		52		52	
with one or more adverse events	51	(100.0)	19	(37.3)	51	(98.1)	22	(42.3)
with no adverse events	0	(0.0)	32	(62.7)	1	(1.9)	30	(57.7)
Blood and lymphatic system disorders	**11**	**(21.6)**	**3**	**(5.9)**	**13**	**(25.0)**	**1**	**(1.9)**
Anaemia	9	(17.6)	2	(3.9)	7	(13.5)	1	(1.9)
Anaemia of chronic disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Coagulopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Eosinophilia	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Iron deficiency anaemia	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Leukocytosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Leukopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphadenitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Lymphadenopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Microcytic anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Neutropenia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	3	(5.9)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac disorders	**5**	**(9.8)**	**2**	**(3.9)**	**6**	**(11.5)**	**1**	**(1.9)**
Arrhythmia supraventricular	1	(2.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atrial fibrillation	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Atrial flutter	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atrial thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
Bradycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Cardiac disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac failure congestive	1	(2.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac ventricular thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Cardiomegaly	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palpitations	2	(3.9)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Pericardial effusion	2	(3.9)	1	(2.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Pericarditis	1	(2.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinus tachycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tachycardia	1	(2.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ear and labyrinth disorders	**5**	**(9.8)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(13.5)**	**0**	**(0.0)**
Cerumen impaction	2	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Deafness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Deafness unilateral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Ear haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear pain	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
External ear pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoacusis	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Middle ear inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Tinnitus	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
Vertigo	1	(2.0)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**12**	**(23.5)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(7.7)**	**0**	**(0.0)**
Adrenal insufficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperparathyroidism	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperthyroidism	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypogonadism	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypophysitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypopituitarism	2	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypothyroidism	8	(15.7)	0	(0.0)	4	(7.7)	0	(0.0)
Thyroiditis	3	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye disorders	**8**	**(15.7)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(11.5)**	**0**	**(0.0)**
Abnormal sensation in eye	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asthenopia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cataract	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diplopia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry eye	2	(3.9)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Eye disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Eye pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eyelash discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eyelid ptosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Growth of eyelashes	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lacrimation increased	4	(7.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Macular degeneration	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ocular hyperaemia	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ophthalmoplegia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Photophobia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Photopsia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Retinal detachment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Uveitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vision blurred	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Visual acuity reduced	2	(3.9)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Visual impairment	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**35**	**(68.6)**	7	**(13.7)**	**39**	**(75.0)**	**3**	**(5.8)**
Abdominal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Abdominal distension	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Abdominal pain	5	(9.8)	1	(2.0)	6	(11.5)	0	(0.0)
Abdominal pain lower	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	1	(2.0)	0	(0.0)	6	(11.5)	1	(1.9)
Aphthous stomatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ascites	1	(2.0)	1	(2.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Cheilitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Colitis	1	(2.0)	1	(2.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Constipation	11	(21.6)	1	(2.0)	13	(25.0)	0	(0.0)
Diarrhoea	17	(33.3)	3	(5.9)	16	(30.8)	0	(0.0)
Diverticulum	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Dry mouth	3	(5.9)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Duodenal ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
Dyspepsia	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Dysphagia	1	(2.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Epigastric discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eructation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Faecal incontinence	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Faeces hard	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Flatulence	1	(2.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastric ulcer haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
Gastritis	1	(2.0)	1	(2.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
Gastrointestinal sounds abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	3	(5.9)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Gingival bleeding	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Gingival pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematochezia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhoids	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hiatus hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Ileus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Intestinal obstruction	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lower gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mouth haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mouth ulceration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mucous stools	2	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea	15	(29.4)	2	(3.9)	24	(46.2)	2	(3.8)
Odynophagia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Oesophagitis	1	(2.0)	1	(2.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
Oral mucosal discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Oral mucosal erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pancreatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Paraesthesia oral	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Post-tussive vomiting	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Proctalgia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Proctitis	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Retching	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Retroperitoneal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Small intestinal obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stomatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Subileus	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Tooth disorder	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth loss	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Toothache	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Vomiting	9	(17.6)	3	(5.9)	8	(15.4)	2	(3.8)
General disorders and administration site conditions	**35**	**(68.6)**	**2**	**(3.9)**	**42**	**(80.8)**	**2**	**(3.8)**
Asthenia	8	(15.7)	1	(2.0)	11	(21.2)	0	(0.0)
Axillary pain	2	(3.9)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Catheter site pain	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chest discomfort	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Chest pain	4	(7.8)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Chills	3	(5.9)	0	(0.0)	5	(9.6)	0	(0.0)
Device occlusion	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Exercise tolerance decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Face oedema	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Facial pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fatigue	20	(39.2)	1	(2.0)	30	(57.7)	1	(1.9)
Feeling cold	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gait disturbance	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
General physical health deterioration	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
Generalised oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Hypothermia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Impaired healing	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Inflammation	2	(3.9)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Inflammatory pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Influenza like illness	3	(5.9)	0	(0.0)	6	(11.5)	0	(0.0)
Local swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Malaise	2	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Medical device complication	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nodule	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Non-cardiac chest pain	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
Oedema	2	(3.9)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Oedema peripheral	7	(13.7)	0	(0.0)	9	(17.3)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pain	2	(3.9)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Pyrexia	5	(9.8)	0	(0.0)	5	(9.6)	0	(0.0)
Secretion discharge	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Temperature intolerance	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Xerosis	2	(3.9)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**2**	**(3.9)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(5.8)**	**1**	**(1.9)**
Autoimmune hepatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bile duct obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cholecystitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cholestasis	1	(2.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	1	(1.9)
Hepatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatocellular injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Hepatomegaly	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Hepatorenal syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Jaundice	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Immune system disorders	**1**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**
Allergy to animal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atopy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Autoimmune disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Contrast media allergy	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cytokine release syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Drug hypersensitivity	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Food allergy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Hypersensitivity	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Seasonal allergy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infections and infestations	**24**	**(47.1)**	**2**	**(3.9)**	**31**	**(59.6)**	**7**	**(13.5)**
Abdominal wall abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bronchitis	1	(2.0)	0	(0.0)	3	(5.8)	1	(1.9)
Candida infection	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Catheter site infection	1	(2.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cellulitis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.8)	3	(5.8)
Conjunctivitis	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cystitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatophytosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diverticulitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Erysipelas	2	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Folliculitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Fungal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Fungal skin infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Gastroenteritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Gastroenteritis viral	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Genital herpes	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Helicobacter infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Herpes virus infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Herpes zoster	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Hordeolum	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Influenza	2	(3.9)	0	(0.0)	5	(9.6)	0	(0.0)
Laryngitis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
Localised infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lung infection	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	9	(17.6)	0	(0.0)	8	(15.4)	0	(0.0)
Oesophageal candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Onychomycosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Oral fungal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral herpes	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pharyngitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonia	1	(2.0)	1	(2.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Pseudomonas infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash pustular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Rhinitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Sepsis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Septic shock	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinusitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Skin candida	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin infection	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Staphylococcal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subcutaneous abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Tinea infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Tooth abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth infection	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tuberculosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	4	(7.8)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
Urinary tract infection	5	(9.8)	0	(0.0)	6	(11.5)	2	(3.8)
Urinary tract infection viral	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Viral infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Viral sinusitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Viral upper respiratory tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	1	(1.9)
Vulvovaginal candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Wound infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**11**	**(21.6)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(5.8)**	**0**	**(0.0)**
Accidental overdose	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Contusion	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Corneal abrasion	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear abrasion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eschar	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Excoriation	2	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fall	2	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Foot fracture	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hip fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Humerus fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Incision site complication	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Incision site haemorrhage	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Incision site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Incision site pruritus	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Incision site ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infusion related reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Laceration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ligament sprain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Limb injury	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle strain	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Post procedural complication	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Post procedural discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Post procedural haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Procedural pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Spinal fracture	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stress fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sunburn	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Tendon rupture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Urinary retention postoperative	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wound	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wound decomposition	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wound necrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wound secretion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations	**25**	**(49.0)**	**5**	**(9.8)**	**23**	**(44.2)**	**1**	**(1.9)**
Alanine aminotransferase increased	5	(9.8)	1	(2.0)	4	(7.7)	0	(0.0)
Amylase increased	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	5	(9.8)	1	(2.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
Autoantibody positive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Bilirubin conjugated increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Biopsy skin	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	3	(5.9)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Blood bilirubin	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood bilirubin increased	3	(5.9)	2	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood calcium increased	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood cholesterol increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood cortisol decreased	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood creatinine increased	2	(3.9)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Blood folate decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood glucose abnormal	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood iron decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood lactic acid increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood magnesium decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood parathyroid hormone increased	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood phosphorus decreased	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood phosphorus increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Blood potassium increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Blood sodium decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood testosterone decreased	2	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood testosterone increased	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	2	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood triglycerides increased	2	(3.9)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Blood urea increased	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood uric acid increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Body temperature increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Brain natriuretic peptide increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Breath sounds abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
C-reactive protein increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	1	(2.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Electrocardiogram abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Electrocardiogram change	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Electrocardiogram repolarisation abnormality	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	1	(2.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Heart rate increased	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Heart rate irregular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
International normalised ratio increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lipase	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphocyte count decreased	1	(2.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	1	(1.9)
Neutrophil count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Nitrite urine present	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Occult blood	1	(2.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Platelet count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Thyroglobulin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Thyroxine decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thyroxine free increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thyroxine increased	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine increased	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitamin D decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Weight decreased	6	(11.8)	0	(0.0)	7	(13.5)	0	(0.0)
Weight increased	5	(9.8)	1	(2.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	1	(2.0)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
White blood cell count increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**18**	**(35.3)**	7	**(13.7)**	**22**	**(42.3)**	**4**	**(7.7)**
Cow's milk intolerance	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Decreased appetite	7	(13.7)	0	(0.0)	10	(19.2)	0	(0.0)
Dehydration	4	(7.8)	2	(3.9)	3	(5.8)	1	(1.9)
Diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diabetes mellitus inadequate control	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Electrolyte imbalance	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
Failure to thrive	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fluid overload	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fluid retention	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gout	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Hyperalbuminaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypercalcaemia	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypercholesterolaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	2	(3.9)	2	(3.9)	1	(1.9)	1	(1.9)
Hyperkalaemia	3	(5.9)	1	(2.0)	3	(5.8)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hypertriglyceridaemia	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperuricaemia	1	(2.0)	1	(2.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Hypoalbuminaemia	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
Hypocalcaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Hypoglycaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypokalaemia	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Hypomagnesaemia	1	(2.0)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
Hyponatraemia	2	(3.9)	1	(2.0)	2	(3.8)	1	(1.9)
Hypophosphataemia	4	(7.8)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
Hypovolaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Insulin resistant diabetes	1	(2.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Iron deficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lactic acidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Malnutrition	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Metabolic acidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Type 1 diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitamin B12 deficiency	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Vitamin D deficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**34**	**(66.7)**	**2**	**(3.9)**	**34**	**(65.4)**	**3**	**(5.8)**
Arthralgia	16	(31.4)	0	(0.0)	16	(30.8)	0	(0.0)
Arthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Arthropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Back pain	9	(17.6)	2	(3.9)	9	(17.3)	1	(1.9)
Bone pain	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Bursitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Coccydynia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fistula	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Flank pain	3	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fracture pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Groin pain	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Intervertebral disc protrusion	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Joint stiffness	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Joint swelling	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Kyphosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mobility decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle atrophy	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle spasms	4	(7.8)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Muscle tightness	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle twitching	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscular weakness	2	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal chest pain	4	(7.8)	0	(0.0)	2	(3.8)	1	(1.9)
Musculoskeletal discomfort	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	4	(7.8)	0	(0.0)	7	(13.5)	0	(0.0)
Musculoskeletal stiffness	2	(3.9)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
Myalgia	5	(9.8)	0	(0.0)	13	(25.0)	0	(0.0)
Myositis	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Neck pain	2	(3.9)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
Pain in extremity	9	(17.6)	1	(2.0)	7	(13.5)	1	(1.9)
Pain in jaw	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Polyarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sensation of heaviness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Spinal osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Spinal pain	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Synovial cyst	2	(3.9)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Synovitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tendon pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Tenosynovitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**4**	**(7.8)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**
Acrochordon	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Adenocarcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Basal cell carcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Malignant melanoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Melanocytic naevus	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metastases to bone	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metastases to central nervous system	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metastases to meninges	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metastatic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neoplasm swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Seborrhoeic keratosis	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin papilloma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Squamous cell carcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tumour haemorrhage	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tumour pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**20**	**(39.2)**	**1**	**(2.0)**	**27**	**(51.9)**	**2**	**(3.8)**
Ageusia	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Amnesia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Anosmia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Aphasia	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ataxia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Balance disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Burning sensation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cerebral infarction	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cerebrovascular accident	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cognitive disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Convulsion	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Disturbance in attention	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Dizziness	4	(7.8)	0	(0.0)	4	(7.7)	0	(0.0)
Dysaesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysarthria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysgeusia	3	(5.9)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Encephalopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhage intracranial	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Head discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache	6	(11.8)	1	(2.0)	16	(30.8)	0	(0.0)
Hemiparesis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperaesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypersomnia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	2	(3.9)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Hypogeusia	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hypotonia	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ischaemic stroke	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
Judgement impaired	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lethargy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Memory impairment	2	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neuralgia	1	(2.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	1	(1.9)
Neuropathy peripheral	2	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Paraesthesia	4	(7.8)	0	(0.0)	5	(9.6)	0	(0.0)
Partial seizures	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral motor neuropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral sensory neuropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Phantom pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Presyncope	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sciatica	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
Sinus headache	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Somnolence	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Spinal cord compression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Syncope	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Tremor	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**11**	**(21.6)**	**1**	**(2.0)**	**9**	**(17.3)**	**0**	**(0.0)**
Agitation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Anxiety	1	(2.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Claustrophobia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Confusional state	2	(3.9)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Depression	3	(5.9)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Disorientation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hallucination, auditory	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Insomnia	4	(7.8)	0	(0.0)	6	(11.5)	0	(0.0)
Irritability	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Libido decreased	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mood swings	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Panic attack	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Restlessness	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sleep disorder	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stress	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Suicidal ideation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Trance	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**5**	**(9.8)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(13.5)**	**1**	**(1.9)**
Azotaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chromaturia	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Dysuria	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Haematuria	2	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hydronephrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Micturition urgency	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Obstructive uropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pollakiuria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Proteinuria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Renal failure	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Renal failure acute	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	1	(1.9)
Urinary incontinence	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Urinary retention	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Urinary tract disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary tract pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**4**	**(7.8)**	**1**	**(2.0)**	**3**	**(5.8)**	**0**	**(0.0)**
Breast cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Breast pain	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Erectile dysfunction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Genital rash	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gynaecomastia	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematospermia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Menopausal symptoms	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Menorrhagia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pelvic pain	2	(3.9)	1	(2.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Prostatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Scrotal oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sexual dysfunction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vaginal discharge	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vaginal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vulvovaginal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vulvovaginal pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**27**	**(52.9)**	**5**	**(9.8)**	**28**	**(53.8)**	**4**	**(7.7)**
Acute respiratory failure	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atelectasis	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bronchial obstruction	1	(2.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bronchiectasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cough	15	(29.4)	0	(0.0)	15	(28.8)	0	(0.0)
Dysphonia	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Dyspnoea	10	(19.6)	2	(3.9)	12	(23.1)	1	(1.9)
Dyspnoea at rest	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Dyspnoea exertional	3	(5.9)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
Epistaxis	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemoptysis	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
Hiccups	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoxia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Interstitial lung disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lung consolidation	1	(2.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lung disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal congestion	3	(5.9)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
Nasal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	3	(5.9)	0	(0.0)	5	(9.6)	0	(0.0)
Orthopnoea	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Painful respiration	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pharyngeal oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pleural effusion	3	(5.9)	2	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pleuritic pain	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Productive cough	4	(7.8)	0	(0.0)	5	(9.6)	0	(0.0)
Pulmonary embolism	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	2	(3.8)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pulmonary hypertension	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pulmonary infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
Pulmonary oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory distress	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
Respiratory failure	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory tract congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Rhinitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Rhinorrhoea	3	(5.9)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Sinus congestion	3	(5.9)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
Sneezing	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tachypnoea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper-airway cough syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Wheezing	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**30**	**(58.8)**	**0**	**(0.0)**	**35**	**(67.3)**	**1**	**(1.9)**
Actinic keratosis	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Alopecia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Blister	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Dermatitis acneiform	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Drug eruption	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry skin	5	(9.8)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
Eczema	2	(3.9)	0	(0.0)	4	(7.7)	0	(0.0)
Eczema nummular	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Erythema	3	(5.9)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
Erythema nodosum	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Haemorrhage subcutaneous	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hair colour changes	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hair growth abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Hair texture abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lichen sclerosus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lichenoid keratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Madarosis	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nail discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutrophilic dermatosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Night sweats	4	(7.8)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Onychoclasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pain of skin	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Papule	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Petechiae	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Photosensitivity reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Pigmentation disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus	10	(19.6)	0	(0.0)	17	(32.7)	0	(0.0)
Pruritus allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus generalised	2	(3.9)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Pustular psoriasis	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash	12	(23.5)	0	(0.0)	14	(26.9)	0	(0.0)
Rash erythematous	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash generalised	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
Rash macular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	4	(7.8)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Rash papular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Rash pruritic	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Rosacea	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Scab	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Seborrhoeic dermatitis	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Skin depigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin discolouration	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin hyperpigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Skin hypopigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Skin lesion	3	(5.9)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Skin mass	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin plaque	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin striae	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin ulcer	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Swelling face	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Transient acantholytic dermatosis	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urticaria	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Vitiligo	5	(9.8)	0	(0.0)	7	(13.5)	0	(0.0)
Vascular disorders	**9**	**(17.6)**	**2**	**(3.9)**	**12**	**(23.1)**	**2**	**(3.8)**
Deep vein thrombosis	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Embolism	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Flushing	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Hot flush	2	(3.9)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Hypertension	2	(3.9)	1	(2.0)	3	(5.8)	1	(1.9)
Hypotension	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Ischaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Jugular vein thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphatic fistula	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphoedema	1	(2.0)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
Orthostatic hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Peripheral ischaemia	1	(2.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Raynaud's phenomenon	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subclavian vein thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombophlebitis superficial	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vena cava thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
Venous thrombosis	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	89		89		84		84	
with one or more adverse events	88	(98.9)	37	(41.6)	82	(97.6)	40	(47.6)
with no adverse events	1	(1.1)	52	(58.4)	2	(2.4)	44	(52.4)
Blood and lymphatic system disorders	**15**	**(16.9)**	**7**	**(7.9)**	**23**	**(27.4)**	**3**	**(3.6)**
Anaemia	13	(14.6)	6	(6.7)	17	(20.2)	3	(3.6)
Anaemia of chronic disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Coagulopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eosinophilia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Iron deficiency anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Leukocytosis	2	(2.2)	1	(1.1)	3	(3.6)	0	(0.0)
Leukopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Lymphadenitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphadenopathy	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Lymphopenia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Microcytic anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutropenia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Cardiac disorders	**6**	**(6.7)**	**2**	**(2.2)**	**5**	**(6.0)**	**1**	**(1.2)**
Arrhythmia supraventricular	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atrial fibrillation	1	(1.1)	1	(1.1)	2	(2.4)	0	(0.0)
Atrial flutter	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atrial thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bradycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac disorder	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac failure congestive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Cardiac ventricular thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiomegaly	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palpitations	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Pericardial effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pericarditis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinus tachycardia	2	(2.2)	1	(1.1)	2	(2.4)	0	(0.0)
Tachycardia	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ear and labyrinth disorders	**7**	**(7.9)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(4.8)**	**0**	**(0.0)**
Cerumen impaction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Deafness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Deafness unilateral	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear haemorrhage	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear pain	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
External ear pain	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoacusis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Middle ear inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tinnitus	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vertigo	2	(2.2)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**7**	**(7.9)**	**2**	**(2.2)**	**6**	**(7.1)**	**1**	**(1.2)**
Adrenal insufficiency	1	(1.1)	1	(1.1)	2	(2.4)	1	(1.2)
Hyperparathyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperthyroidism	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Hypogonadism	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypophysitis	2	(2.2)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypopituitarism	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypothyroidism	5	(5.6)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
Thyroiditis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye disorders	**17**	**(19.1)**	**0**	**(0.0)**	**9**	**(10.7)**	**1**	**(1.2)**
Abnormal sensation in eye	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asthenopia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cataract	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diplopia	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry eye	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Eye irritation	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Eye pruritus	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eyelash discolouration	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eyelid ptosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Growth of eyelashes	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lacrimation increased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Macular degeneration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ocular hyperaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ophthalmoplegia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Photophobia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Photopsia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Retinal detachment	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Uveitis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vision blurred	2	(2.2)	0	(0.0)	7	(8.3)	0	(0.0)
Visual acuity reduced	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Visual impairment	5	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**59**	**(66.3)**	**1**	**(1.1)**	**58**	**(69.0)**	**10**	**(11.9)**
Abdominal discomfort	3	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Abdominal distension	3	(3.4)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Abdominal pain	11	(12.4)	0	(0.0)	11	(13.1)	3	(3.6)
Abdominal pain lower	4	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	5	(5.6)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Aphthous stomatitis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ascites	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	2	(2.4)
Cheilitis	3	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Constipation	21	(23.6)	0	(0.0)	21	(25.0)	2	(2.4)
Diarrhoea	20	(22.5)	0	(0.0)	22	(26.2)	2	(2.4)
Diverticulum	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry mouth	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(4.8)	0	(0.0)
Duodenal ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dyspepsia	5	(5.6)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Dysphagia	2	(2.2)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Epigastric discomfort	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eructation	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Faecal incontinence	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Faeces hard	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Flatulence	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastric ulcer haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal sounds abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	8	(9.0)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
Gingival bleeding	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gingival pain	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematochezia	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhoids	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hiatus hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ileus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Intestinal obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Lower gastrointestinal haemorrhage	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mouth haemorrhage	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mouth ulceration	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mucous stools	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea	29	(32.6)	0	(0.0)	27	(32.1)	2	(2.4)
Odynophagia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oesophagitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral mucosal discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral mucosal erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Oral pain	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Pancreatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Paraesthesia oral	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Post-tussive vomiting	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Proctalgia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Proctitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Retching	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Retroperitoneal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Small intestinal obstruction	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stomatitis	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Subileus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Tooth disorder	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth loss	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Toothache	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vomiting	15	(16.9)	0	(0.0)	15	(17.9)	1	(1.2)
General disorders and administration site conditions	**65**	**(73.0)**	**11**	**(12.4)**	**65**	**(77.4)**	**5**	**(6.0)**
Asthenia	8	(9.0)	2	(2.2)	13	(15.5)	1	(1.2)
Axillary pain	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
Catheter site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chest discomfort	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Chest pain	1	(1.1)	0	(0.0)	6	(7.1)	0	(0.0)
Chills	12	(13.5)	0	(0.0)	10	(11.9)	0	(0.0)
Device occlusion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Exercise tolerance decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Face oedema	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Facial pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Fatigue	43	(48.3)	6	(6.7)	42	(50.0)	0	(0.0)
Feeling cold	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Gait disturbance	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
General physical health deterioration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Generalised oedema	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypothermia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Impaired healing	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Inflammatory pain	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Influenza like illness	2	(2.2)	0	(0.0)	5	(6.0)	0	(0.0)
Local swelling	3	(3.4)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Malaise	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Medical device complication	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Nodule	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Non-cardiac chest pain	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oedema	2	(2.2)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
Oedema peripheral	16	(18.0)	1	(1.1)	14	(16.7)	1	(1.2)

Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pain	6	(6.7)	0	(0.0)	7	(8.3)	2	(2.4)
Pyrexia	10	(11.2)	0	(0.0)	14	(16.7)	0	(0.0)
Secretion discharge	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Swelling	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Temperature intolerance	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Xerosis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**5**	**(5.6)**	**3**	**(3.4)**	**1**	**(1.2)**	**1**	**(1.2)**
Autoimmune hepatitis	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bile duct obstruction	2	(2.2)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cholecystitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Cholestasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatitis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatocellular injury	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatomegaly	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatorenal syndrome	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Jaundice	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Immune system disorders	**4**	**(4.5)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(6.0)**	**0**	**(0.0)**
Allergy to animal	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atopy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Autoimmune disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Contrast media allergy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cytokine release syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Drug hypersensitivity	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Food allergy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypersensitivity	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Seasonal allergy	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Infections and infestations	**43**	**(48.3)**	**4**	**(4.5)**	**30**	**(35.7)**	**6**	**(7.1)**
Abdominal wall abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Bronchitis	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Candida infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Catheter site infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cellulitis	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.4)	2	(2.4)
Conjunctivitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cystitis	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatophytosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Diverticulitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Ear infection	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Erysipelas	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Eye infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Folliculitis	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fungal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Fungal skin infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastroenteritis	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastroenteritis viral	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Genital herpes	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Helicobacter infection	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Herpes virus infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Herpes zoster	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hordeolum	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Infection	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Influenza	3	(3.4)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Laryngitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Localised infection	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lung infection	4	(4.5)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	9	(10.1)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
Oesophageal candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Onychomycosis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral candidiasis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral fungal infection	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral herpes	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pharyngitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Pneumonia	5	(5.6)	3	(3.4)	3	(3.6)	1	(1.2)
Pseudomonas infection	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash pustular	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinitis	3	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Sepsis	1	(1.1)	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.2)

Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Septic shock	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinusitis	4	(4.5)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Skin candida	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Skin infection	4	(4.5)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Staphylococcal infection	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Subcutaneous abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tinea infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth abscess	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Tuberculosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	10	(11.2)	1	(1.1)	5	(6.0)	0	(0.0)
Urinary tract infection	5	(5.6)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Urinary tract infection viral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Viral infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Viral sinusitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Viral upper respiratory tract infection	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vulvovaginal candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wound infection	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**15**	**(16.9)**	**0**	**(0.0)**	**14**	**(16.7)**	**2**	**(2.4)**
Accidental overdose	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Contusion	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Corneal abrasion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear abrasion	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eschar	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Excoriation	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Fall	2	(2.2)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Foot fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Hip fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Humerus fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Incision site complication	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Incision site haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Incision site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Incision site pruritus	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Incision site ulcer	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infusion related reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Laceration	3	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Ligament sprain	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Limb injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Muscle strain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Post procedural complication	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Post procedural discomfort	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Post procedural haematoma	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Procedural pain	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Spinal fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stress fracture	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sunburn	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tendon rupture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Tooth fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary retention postoperative	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wound	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Wound decomposition	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wound necrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Wound secretion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Investigations	**27**	**(30.3)**	**4**	**(4.5)**	**30**	**(35.7)**	**5**	**(6.0)**
Alanine aminotransferase increased	5	(5.6)	0	(0.0)	4	(4.8)	0	(0.0)
Amylase increased	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	3	(3.4)	0	(0.0)	6	(7.1)	2	(2.4)
Autoantibody positive	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bilirubin conjugated increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Biopsy skin	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
Blood bilirubin	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Blood bilirubin increased	2	(2.2)	1	(1.1)	4	(4.8)	2	(2.4)
Blood calcium increased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood cholesterol increased	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood cortisol decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood creatinine increased	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(4.8)	0	(0.0)
Blood folate decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Blood glucose abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood iron decreased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Blood lactic acid increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Blood magnesium decreased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood parathyroid hormone increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood phosphorus decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood phosphorus increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood potassium increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood sodium decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Blood testosterone decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood testosterone increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
Blood triglycerides increased	1	(1.1)	1	(1.1)	4	(4.8)	0	(0.0)
Blood urea increased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood uric acid increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Body temperature increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Brain natriuretic peptide increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Breath sounds abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
C-reactive protein increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Electrocardiogram abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Electrocardiogram change	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Electrocardiogram repolarisation abnormality	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Heart rate increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Heart rate irregular	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
International normalised ratio increased	1	(1.1)	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.2)

Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lipase	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphocyte count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	2	(2.4)
Neutrophil count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nitrite urine present	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Occult blood	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Platelet count decreased	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Thyroglobulin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thyroxine decreased	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
Thyroxine free increased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thyroxine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine increased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitamin D decreased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Weight decreased	7	(7.9)	0	(0.0)	8	(9.5)	0	(0.0)
Weight increased	4	(4.5)	0	(0.0)	4	(4.8)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
White blood cell count increased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**37**	**(41.6)**	**7**	**(7.9)**	**29**	**(34.5)**	**6**	**(7.1)**
Cow's milk intolerance	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Decreased appetite	25	(28.1)	0	(0.0)	18	(21.4)	1	(1.2)
Dehydration	8	(9.0)	3	(3.4)	6	(7.1)	1	(1.2)
Diabetes mellitus	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diabetes mellitus inadequate control	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Electrolyte imbalance	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Failure to thrive	1	(1.1)	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.2)
Fluid overload	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fluid retention	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gout	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperalbuminaemia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypercalcaemia	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Hypercholesterolaemia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(3.6)	1	(1.2)
Hyperkalaemia	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hypertriglyceridaemia	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Hyperuricaemia	2	(2.2)	1	(1.1)	1	(1.2)	0	(0.0)
Hypoalbuminaemia	1	(1.1)	0	(0.0)	5	(6.0)	1	(1.2)
Hypocalcaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Hypoglycaemia	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Hypokalaemia	3	(3.4)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
Hypomagnesaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
Hyponatraemia	4	(4.5)	2	(2.2)	5	(6.0)	1	(1.2)
Hypophosphataemia	1	(1.1)	1	(1.1)	2	(2.4)	0	(0.0)
Hypovolaemia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Insulin resistant diabetes	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Iron deficiency	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lactic acidosis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Malnutrition	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Metabolic acidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Type 1 diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Vitamin B12 deficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitamin D deficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**54**	**(60.7)**	**5**	**(5.6)**	**53**	**(63.1)**	**3**	**(3.6)**
Arthralgia	20	(22.5)	0	(0.0)	24	(28.6)	0	(0.0)
Arthritis	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Arthropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Back pain	14	(15.7)	0	(0.0)	11	(13.1)	0	(0.0)
Bone pain	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Bursitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Coccydynia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Fistula	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Flank pain	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(3.6)	1	(1.2)
Fracture pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Groin pain	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Intervertebral disc protrusion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Joint stiffness	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Joint swelling	2	(2.2)	0	(0.0)	4	(4.8)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Kyphosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Mobility decreased	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Muscle atrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle spasms	5	(5.6)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
Muscle tightness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle twitching	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscular weakness	10	(11.2)	3	(3.4)	6	(7.1)	1	(1.2)
Musculoskeletal chest pain	4	(4.5)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Musculoskeletal discomfort	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	9	(10.1)	1	(1.1)	4	(4.8)	1	(1.2)
Musculoskeletal stiffness	5	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Myalgia	12	(13.5)	1	(1.1)	9	(10.7)	0	(0.0)
Myositis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neck pain	5	(5.6)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Pain in extremity	18	(20.2)	1	(1.1)	9	(10.7)	0	(0.0)
Pain in jaw	2	(2.2)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
Polyarthritis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sensation of heaviness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Spinal osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Spinal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Synovial cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Synovitis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tendon pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tenosynovitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**10**	**(11.2)**	**5**	**(5.6)**	**15**	**(17.9)**	**7**	**(8.3)**
Acrochordon	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Adenocarcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Basal cell carcinoma	3	(3.4)	1	(1.1)	1	(1.2)	0	(0.0)
Malignant melanoma	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Melanocytic naevus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Metastases to bone	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metastases to central nervous system	1	(1.1)	1	(1.1)	1	(1.2)	1	(1.2)
Metastases to meninges	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)

Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metastatic pain	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neoplasm swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Seborrhoeic keratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin papilloma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Squamous cell carcinoma	2	(2.2)	1	(1.1)	2	(2.4)	2	(2.4)
Tumour haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.6)	1	(1.2)
Tumour pain	3	(3.4)	2	(2.2)	4	(4.8)	1	(1.2)
Nervous system disorders	**46**	**(51.7)**	**5**	**(5.6)**	**30**	**(35.7)**	**2**	**(2.4)**
Ageusia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Amnesia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Anosmia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aphasia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ataxia	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Balance disorder	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Burning sensation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Cerebral infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cerebrovascular accident	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cognitive disorder	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Convulsion	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Disturbance in attention	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dizziness	11	(12.4)	0	(0.0)	5	(6.0)	1	(1.2)
Dysaesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Dysarthria	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysgeusia	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Encephalopathy	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhage intracranial	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Head discomfort	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache	16	(18.0)	0	(0.0)	10	(11.9)	0	(0.0)
Hemiparesis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperaesthesia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypersomnia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	6	(6.7)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Hypogeusia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hypotonia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ischaemic stroke	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Judgement impaired	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lethargy	4	(4.5)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Memory impairment	3	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Neuralgia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	6	(6.7)	0	(0.0)	4	(4.8)	0	(0.0)
Paraesthesia	5	(5.6)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
Partial seizures	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral motor neuropathy	2	(2.2)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral sensory neuropathy	4	(4.5)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Phantom pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Presyncope	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sciatica	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Sinus headache	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Somnolence	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Spinal cord compression	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Syncope	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Tremor	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**24**	**(27.0)**	**1**	**(1.1)**	**16**	**(19.0)**	**0**	**(0.0)**
Agitation	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anxiety	5	(5.6)	0	(0.0)	6	(7.1)	0	(0.0)
Claustrophobia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Confusional state	3	(3.4)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Depression	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Disorientation	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Hallucination, auditory	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Insomnia	15	(16.9)	0	(0.0)	6	(7.1)	0	(0.0)
Irritability	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Libido decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Mood swings	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Panic attack	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Restlessness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sleep disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Stress	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Suicidal ideation	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Trance	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**8**	**(9.0)**	**0**	**(0.0)**	**12**	**(14.3)**	**2**	**(2.4)**
Azotaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Chromaturia	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Dysuria	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Haematuria	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Hydronephrosis	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Micturition urgency	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Obstructive uropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Pollakiuria	1	(1.1)	0	(0.0)	5	(6.0)	0	(0.0)
Proteinuria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal failure	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Renal failure acute	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.4)	1	(1.2)
Urinary incontinence	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary retention	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary tract disorder	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary tract pain	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**9**	**(10.1)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(6.0)**	**0**	**(0.0)**
Breast cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Breast pain	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Erectile dysfunction	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Genital rash	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Gynaecomastia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematospermia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Menopausal symptoms	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Menorrhagia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pelvic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Prostatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Scrotal oedema	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sexual dysfunction	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vaginal discharge	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vaginal haemorrhage	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vulvovaginal pain	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vulvovaginal pruritus	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**44**	**(49.4)**	**3**	**(3.4)**	**43**	**(51.2)**	**6**	**(7.1)**
Acute respiratory failure	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atelectasis	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Bronchial obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bronchiectasis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cough	28	(31.5)	1	(1.1)	27	(32.1)	0	(0.0)
Dysphonia	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(4.8)	0	(0.0)
Dyspnoea	18	(20.2)	2	(2.2)	18	(21.4)	4	(4.8)
Dyspnoea at rest	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dyspnoea exertional	5	(5.6)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Epistaxis	2	(2.2)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Haemoptysis	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Hiccups	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoxia	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Interstitial lung disease	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lung consolidation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lung disorder	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal congestion	7	(7.9)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
Nasal dryness	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal obstruction	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	2	(2.2)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
Orthopnoea	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Painful respiration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pharyngeal oedema	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pleural effusion	2	(2.2)	1	(1.1)	3	(3.6)	1	(1.2)
Pleuritic pain	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Pneumonitis	2	(2.2)	1	(1.1)	1	(1.2)	0	(0.0)
Productive cough	7	(7.9)	0	(0.0)	4	(4.8)	0	(0.0)
Pulmonary embolism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pulmonary hypertension	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pulmonary infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pulmonary oedema	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory distress	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Respiratory tract congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Rhinitis allergic	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Rhinorrhoea	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinus congestion	3	(3.4)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
Sneezing	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tachypnoea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Upper-airway cough syndrome	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Wheezing	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**53**	**(59.6)**	**0**	**(0.0)**	**52**	**(61.9)**	**2**	**(2.4)**
Actinic keratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Alopecia	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Blister	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Dermatitis acneiform	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Drug eruption	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry skin	4	(4.5)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
Eczema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Eczema nummular	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Erythema	5	(5.6)	0	(0.0)	4	(4.8)	0	(0.0)
Erythema nodosum	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhage subcutaneous	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hair colour changes	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Hair growth abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hair texture abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(4.8)	0	(0.0)
Lichen sclerosus	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lichenoid keratosis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Madarosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nail discolouration	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutrophilic dermatosis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Night sweats	6	(6.7)	0	(0.0)	9	(10.7)	0	(0.0)
Onychoclasis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pain of skin	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Papule	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Petechiae	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Photosensitivity reaction	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pigmentation disorder	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus	27	(30.3)	0	(0.0)	21	(25.0)	0	(0.0)
Pruritus allergic	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus generalised	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Pustular psoriasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash	25	(28.1)	0	(0.0)	21	(25.0)	1	(1.2)
Rash erythematous	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Rash generalised	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Rash macular	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	3	(3.4)	0	(0.0)	2	(2.4)	1	(1.2)
Rash papular	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash pruritic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Rosacea	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Scab	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Seborrhoeic dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin depigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Skin discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Skin hyperpigmentation	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Skin hypopigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Skin lesion	3	(3.4)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
Skin mass	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Skin plaque	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Skin striae	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin ulcer	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Swelling face	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Transient acantholytic dermatosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urticaria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitiligo	11	(12.4)	0	(0.0)	6	(7.1)	0	(0.0)
Vascular disorders	**9**	**(10.1)**	**1**	**(1.1)**	**20**	**(23.8)**	**2**	**(2.4)**
Deep vein thrombosis	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Embolism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Flushing	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Haemorrhage	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Hot flush	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Hypertension	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(8.3)	1	(1.2)
Hypotension	2	(2.2)	0	(0.0)	5	(6.0)	0	(0.0)
Ischaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Jugular vein thrombosis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphatic fistula	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphoedema	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Orthostatic hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	1	(1.2)
Peripheral ischaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Raynaud's phenomenon	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subclavian vein thrombosis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombophlebitis superficial	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Vena cava thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Venous thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	276		276	
with one or more adverse events	272	(98.6)	118	(42.8)
with no adverse events	4	(1.4)	158	(57.2)
Blood and lymphatic system disorders	**62**	**(22.5)**	**14**	**(5.1)**
Anaemia	46	(16.7)	12	(4.3)
Anaemia of chronic disease	1	(0.4)	0	(0.0)
Coagulopathy	1	(0.4)	0	(0.0)
Eosinophilia	2	(0.7)	0	(0.0)
Iron deficiency anaemia	2	(0.7)	0	(0.0)
Leukocytosis	6	(2.2)	1	(0.4)
Leukopenia	1	(0.4)	0	(0.0)
Lymphadenitis	1	(0.4)	0	(0.0)
Lymphadenopathy	2	(0.7)	0	(0.0)
Lymphopenia	1	(0.4)	0	(0.0)
Microcytic anaemia	1	(0.4)	0	(0.0)
Neutropenia	1	(0.4)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	6	(2.2)	1	(0.4)
Cardiac disorders	**22**	**(8.0)**	**6**	**(2.2)**
Arrhythmia supraventricular	1	(0.4)	1	(0.4)
Atrial fibrillation	5	(1.8)	1	(0.4)
Atrial flutter	1	(0.4)	1	(0.4)
Atrial thrombosis	1	(0.4)	1	(0.4)
Bradycardia	1	(0.4)	0	(0.0)
Cardiac disorder	1	(0.4)	0	(0.0)
Cardiac failure congestive	2	(0.7)	2	(0.7)
Cardiac ventricular thrombosis	1	(0.4)	0	(0.0)
Cardiomegaly	1	(0.4)	0	(0.0)
Palpitations	5	(1.8)	0	(0.0)
Pericardial effusion	3	(1.1)	1	(0.4)
Pericarditis	1	(0.4)	1	(0.4)
Sinus tachycardia	4	(1.4)	1	(0.4)
Tachycardia	5	(1.8)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Ear and labyrinth disorders	**23**	**(8.3)**	**0**	**(0.0)**
Cerumen impaction	2	(0.7)	0	(0.0)
Deafness	1	(0.4)	0	(0.0)
Deafness unilateral	1	(0.4)	0	(0.0)
Ear haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)
Ear pain	5	(1.8)	0	(0.0)
External ear pain	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypoacusis	2	(0.7)	0	(0.0)
Middle ear inflammation	1	(0.4)	0	(0.0)
Tinnitus	4	(1.4)	0	(0.0)
Vertigo	9	(3.3)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**29**	**(10.5)**	**3**	**(1.1)**
Adrenal insufficiency	3	(1.1)	2	(0.7)
Hyperparathyroidism	1	(0.4)	0	(0.0)
Hyperthyroidism	4	(1.4)	0	(0.0)
Hypogonadism	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypophysitis	2	(0.7)	1	(0.4)
Hypopituitarism	2	(0.7)	0	(0.0)
Hypothyroidism	20	(7.2)	0	(0.0)
Thyroiditis	3	(1.1)	0	(0.0)
Eye disorders	**40**	**(14.5)**	**1**	**(0.4)**
Abnormal sensation in eye	1	(0.4)	0	(0.0)
Asthenopia	1	(0.4)	0	(0.0)
Cataract	1	(0.4)	0	(0.0)
Diplopia	2	(0.7)	0	(0.0)
Dry eye	6	(2.2)	0	(0.0)
Eye disorder	1	(0.4)	0	(0.0)
Eye irritation	2	(0.7)	0	(0.0)
Eye pain	1	(0.4)	1	(0.4)
Eye pruritus	1	(0.4)	0	(0.0)
Eyelash discolouration	1	(0.4)	0	(0.0)
Eyelid ptosis	1	(0.4)	0	(0.0)
Growth of eyelashes	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Lacrimation increased	5	(1.8)	0	(0.0)
Macular degeneration	1	(0.4)	0	(0.0)
Ocular hyperaemia	1	(0.4)	0	(0.0)
Ophthalmoplegia	1	(0.4)	0	(0.0)
Photophobia	2	(0.7)	0	(0.0)
Photopsia	1	(0.4)	0	(0.0)
Retinal detachment	1	(0.4)	0	(0.0)
Uveitis	1	(0.4)	0	(0.0)
Vision blurred	11	(4.0)	0	(0.0)
Visual acuity reduced	6	(2.2)	0	(0.0)
Visual impairment	7	(2.5)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**191**	**(69.2)**	**21**	**(7.6)**
Abdominal discomfort	6	(2.2)	0	(0.0)
Abdominal distension	7	(2.5)	0	(0.0)
Abdominal pain	33	(12.0)	4	(1.4)
Abdominal pain lower	5	(1.8)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	14	(5.1)	1	(0.4)
Aphthous stomatitis	1	(0.4)	0	(0.0)
Ascites	4	(1.4)	3	(1.1)
Cheilitis	4	(1.4)	0	(0.0)
Colitis	2	(0.7)	1	(0.4)
Constipation	66	(23.9)	3	(1.1)
Diarrhoea	75	(27.2)	5	(1.8)
Diverticulum	1	(0.4)	0	(0.0)
Dry mouth	10	(3.6)	0	(0.0)
Duodenal ulcer	1	(0.4)	1	(0.4)
Dyspepsia	9	(3.3)	0	(0.0)
Dysphagia	7	(2.5)	0	(0.0)
Epigastric discomfort	2	(0.7)	0	(0.0)
Eructation	3	(1.1)	0	(0.0)
Faecal incontinence	2	(0.7)	0	(0.0)
Faeces hard	1	(0.4)	0	(0.0)
Flatulence	6	(2.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Gastric ulcer haemorrhage	1	(0.4)	1	(0.4)
Gastritis	3	(1.1)	1	(0.4)
Gastrointestinal haemorrhage	1	(0.4)	1	(0.4)
Gastrointestinal sounds abnormal	1	(0.4)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	16	(5.8)	0	(0.0)
Gingival bleeding	1	(0.4)	0	(0.0)
Gingival pain	1	(0.4)	0	(0.0)
Haematochezia	2	(0.7)	0	(0.0)
Haemorrhoids	1	(0.4)	0	(0.0)
Hiatus hernia	2	(0.7)	0	(0.0)
Ileus	1	(0.4)	0	(0.0)
Intestinal obstruction	2	(0.7)	1	(0.4)
Lower gastrointestinal haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)
Mouth haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)
Mouth ulceration	1	(0.4)	0	(0.0)
Mucous stools	2	(0.7)	0	(0.0)
Nausea	95	(34.4)	6	(2.2)
Odynophagia	1	(0.4)	0	(0.0)
Oesophagitis	2	(0.7)	2	(0.7)
Oral mucosal discolouration	1	(0.4)	0	(0.0)
Oral mucosal erythema	1	(0.4)	0	(0.0)
Oral pain	3	(1.1)	0	(0.0)
Pancreatitis	1	(0.4)	1	(0.4)
Paraesthesia oral	1	(0.4)	0	(0.0)
Post-tussive vomiting	1	(0.4)	0	(0.0)
Proctalgia	1	(0.4)	0	(0.0)
Proctitis	1	(0.4)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)
Retching	1	(0.4)	0	(0.0)
Retroperitoneal haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)
Small intestinal obstruction	1	(0.4)	1	(0.4)
Stomatitis	4	(1.4)	0	(0.0)
Subileus	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Tooth disorder	2	(0.7)	0	(0.0)
Tooth loss	1	(0.4)	0	(0.0)
Toothache	2	(0.7)	0	(0.0)
Vomiting	47	(17.0)	6	(2.2)
General disorders and administration site conditions	**207**	**(75.0)**	**20**	**(7.2)**
Asthenia	40	(14.5)	4	(1.4)
Axillary pain	7	(2.5)	0	(0.0)
Catheter site pain	1	(0.4)	0	(0.0)
Chest discomfort	4	(1.4)	0	(0.0)
Chest pain	13	(4.7)	0	(0.0)
Chills	30	(10.9)	0	(0.0)
Device occlusion	1	(0.4)	0	(0.0)
Exercise tolerance decreased	1	(0.4)	0	(0.0)
Face oedema	4	(1.4)	0	(0.0)
Facial pain	1	(0.4)	0	(0.0)
Fatigue	135	(48.9)	8	(2.9)
Feeling cold	2	(0.7)	0	(0.0)
Gait disturbance	3	(1.1)	0	(0.0)
General physical health deterioration	2	(0.7)	1	(0.4)
Generalised oedema	2	(0.7)	1	(0.4)
Hypothermia	1	(0.4)	0	(0.0)
Impaired healing	1	(0.4)	1	(0.4)
Inflammation	3	(1.1)	0	(0.0)
Inflammatory pain	1	(0.4)	0	(0.0)
Influenza like illness	16	(5.8)	0	(0.0)
Local swelling	5	(1.8)	0	(0.0)
Malaise	3	(1.1)	0	(0.0)
Medical device complication	1	(0.4)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	3	(1.1)	0	(0.0)
Nodule	1	(0.4)	0	(0.0)
Non-cardiac chest pain	4	(1.4)	1	(0.4)
Oedema	8	(2.9)	0	(0.0)
Oedema peripheral	46	(16.7)	2	(0.7)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Pain	17	(6.2)	2	(0.7)
Pyrexia	34	(12.3)	0	(0.0)
Secretion discharge	2	(0.7)	0	(0.0)
Swelling	2	(0.7)	0	(0.0)
Temperature intolerance	1	(0.4)	0	(0.0)
Xerosis	4	(1.4)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**11**	**(4.0)**	**5**	**(1.8)**
Autoimmune hepatitis	1	(0.4)	1	(0.4)
Bile duct obstruction	2	(0.7)	1	(0.4)
Cholecystitis	1	(0.4)	1	(0.4)
Cholestasis	3	(1.1)	1	(0.4)
Hepatitis	1	(0.4)	0	(0.0)
Hepatocellular injury	1	(0.4)	0	(0.0)
Hepatomegaly	2	(0.7)	1	(0.4)
Hepatorenal syndrome	1	(0.4)	0	(0.0)
Jaundice	2	(0.7)	1	(0.4)
Immune system disorders	**11**	**(4.0)**	**0**	**(0.0)**
Allergy to animal	1	(0.4)	0	(0.0)
Atopy	1	(0.4)	0	(0.0)
Autoimmune disorder	1	(0.4)	0	(0.0)
Contrast media allergy	1	(0.4)	0	(0.0)
Cytokine release syndrome	1	(0.4)	0	(0.0)
Drug hypersensitivity	3	(1.1)	0	(0.0)
Food allergy	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypersensitivity	1	(0.4)	0	(0.0)
Seasonal allergy	2	(0.7)	0	(0.0)
Infections and infestations	**128**	**(46.4)**	**19**	**(6.9)**
Abdominal wall abscess	1	(0.4)	0	(0.0)
Bronchitis	7	(2.5)	1	(0.4)
Candida infection	3	(1.1)	0	(0.0)
Catheter site infection	1	(0.4)	1	(0.4)
Cellulitis	6	(2.2)	5	(1.8)
Conjunctivitis	2	(0.7)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Cystitis	2	(0.7)	0	(0.0)
Dermatophytosis	1	(0.4)	0	(0.0)
Diverticulitis	1	(0.4)	1	(0.4)
Ear infection	1	(0.4)	0	(0.0)
Erysipelas	3	(1.1)	1	(0.4)
Eye infection	2	(0.7)	0	(0.0)
Folliculitis	3	(1.1)	0	(0.0)
Fungal infection	2	(0.7)	0	(0.0)
Fungal skin infection	1	(0.4)	0	(0.0)
Gastroenteritis	4	(1.4)	0	(0.0)
Gastroenteritis viral	1	(0.4)	0	(0.0)
Genital herpes	1	(0.4)	0	(0.0)
Helicobacter infection	1	(0.4)	0	(0.0)
Herpes virus infection	1	(0.4)	0	(0.0)
Herpes zoster	2	(0.7)	0	(0.0)
Hordeolum	1	(0.4)	0	(0.0)
Infection	3	(1.1)	0	(0.0)
Influenza	12	(4.3)	0	(0.0)
Laryngitis	3	(1.1)	0	(0.0)
Localised infection	1	(0.4)	0	(0.0)
Lung infection	7	(2.5)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	29	(10.5)	0	(0.0)
Oesophageal candidiasis	1	(0.4)	0	(0.0)
Onychomycosis	1	(0.4)	0	(0.0)
Oral candidiasis	3	(1.1)	0	(0.0)
Oral fungal infection	1	(0.4)	0	(0.0)
Oral herpes	2	(0.7)	0	(0.0)
Pharyngitis	1	(0.4)	0	(0.0)
Pneumonia	10	(3.6)	5	(1.8)
Pseudomonas infection	1	(0.4)	0	(0.0)
Rash pustular	1	(0.4)	0	(0.0)
Rhinitis	5	(1.8)	0	(0.0)
Sepsis	2	(0.7)	2	(0.7)

Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Septic shock	1	(0.4)	0	(0.0)
Sinusitis	7	(2.5)	0	(0.0)
Skin candida	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin infection	6	(2.2)	1	(0.4)
Staphylococcal infection	3	(1.1)	0	(0.0)
Subcutaneous abscess	1	(0.4)	0	(0.0)
Tinea infection	1	(0.4)	0	(0.0)
Tooth abscess	2	(0.7)	0	(0.0)
Tooth infection	2	(0.7)	0	(0.0)
Tuberculosis	1	(0.4)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	22	(8.0)	1	(0.4)
Urinary tract infection	18	(6.5)	2	(0.7)
Urinary tract infection viral	1	(0.4)	0	(0.0)
Viral infection	2	(0.7)	0	(0.0)
Viral sinusitis	1	(0.4)	0	(0.0)
Viral upper respiratory tract infection	3	(1.1)	1	(0.4)
Vulvovaginal candidiasis	1	(0.4)	0	(0.0)
Wound infection	1	(0.4)	1	(0.4)
Injury, poisoning and procedural complications	**43**	**(15.6)**	**2**	**(0.7)**
Accidental overdose	1	(0.4)	0	(0.0)
Contusion	4	(1.4)	0	(0.0)
Corneal abrasion	1	(0.4)	0	(0.0)
Ear abrasion	1	(0.4)	0	(0.0)
Eschar	1	(0.4)	0	(0.0)
Excoriation	4	(1.4)	0	(0.0)
Fall	6	(2.2)	0	(0.0)
Foot fracture	2	(0.7)	0	(0.0)
Hip fracture	1	(0.4)	1	(0.4)
Humerus fracture	1	(0.4)	1	(0.4)
Incision site complication	1	(0.4)	0	(0.0)
Incision site haemorrhage	2	(0.7)	0	(0.0)
Incision site pain	1	(0.4)	0	(0.0)
Incision site pruritus	2	(0.7)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Incision site ulcer	1	(0.4)	0	(0.0)
Infusion related reaction	1	(0.4)	0	(0.0)
Laceration	4	(1.4)	0	(0.0)
Ligament sprain	1	(0.4)	0	(0.0)
Limb injury	1	(0.4)	0	(0.0)
Muscle strain	1	(0.4)	0	(0.0)
Post procedural complication	1	(0.4)	0	(0.0)
Post procedural discomfort	1	(0.4)	0	(0.0)
Post procedural haematoma	1	(0.4)	0	(0.0)
Procedural pain	3	(1.1)	0	(0.0)
Spinal fracture	1	(0.4)	0	(0.0)
Stress fracture	1	(0.4)	0	(0.0)
Sunburn	2	(0.7)	0	(0.0)
Tendon rupture	1	(0.4)	0	(0.0)
Tooth fracture	1	(0.4)	0	(0.0)
Urinary retention postoperative	1	(0.4)	0	(0.0)
Wound	2	(0.7)	0	(0.0)
Wound decomposition	1	(0.4)	0	(0.0)
Wound necrosis	1	(0.4)	0	(0.0)
Wound secretion	1	(0.4)	0	(0.0)
Investigations	**105**	**(38.0)**	**15**	**(5.4)**
Alanine aminotransferase increased	18	(6.5)	1	(0.4)
Amylase increased	2	(0.7)	1	(0.4)
Aspartate aminotransferase increased	17	(6.2)	3	(1.1)
Autoantibody positive	1	(0.4)	0	(0.0)
Bilirubin conjugated increased	1	(0.4)	1	(0.4)
Biopsy skin	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	8	(2.9)	0	(0.0)
Blood bilirubin	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood bilirubin increased	9	(3.3)	5	(1.8)
Blood calcium increased	2	(0.7)	0	(0.0)
Blood cholesterol increased	2	(0.7)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Blood cortisol decreased	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood creatinine increased	8	(2.9)	0	(0.0)
Blood folate decreased	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood glucose abnormal	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood iron decreased	2	(0.7)	0	(0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	1	(0.4)	1	(0.4)
Blood lactic acid increased	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood magnesium decreased	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood parathyroid hormone increased	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood phosphorus decreased	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood phosphorus increased	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood potassium increased	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood sodium decreased	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood testosterone decreased	2	(0.7)	0	(0.0)
Blood testosterone increased	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	4	(1.4)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	5	(1.8)	0	(0.0)
Blood triglycerides increased	8	(2.9)	1	(0.4)
Blood urea increased	2	(0.7)	0	(0.0)
Blood uric acid increased	2	(0.7)	0	(0.0)
Body temperature increased	1	(0.4)	0	(0.0)
Brain natriuretic peptide increased	1	(0.4)	0	(0.0)
Breath sounds abnormal	2	(0.7)	0	(0.0)
C-reactive protein increased	1	(0.4)	0	(0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	3	(1.1)	0	(0.0)
Electrocardiogram abnormal	1	(0.4)	0	(0.0)
Electrocardiogram change	1	(0.4)	1	(0.4)
Electrocardiogram repolarisation abnormality	1	(0.4)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase decreased	1	(0.4)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	2	(0.7)	1	(0.4)
Heart rate increased	1	(0.4)	0	(0.0)
Heart rate irregular	1	(0.4)	0	(0.0)
International normalised ratio increased	3	(1.1)	2	(0.7)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Lipase	1	(0.4)	0	(0.0)
Lymphocyte count decreased	5	(1.8)	3	(1.1)
Neutrophil count decreased	1	(0.4)	0	(0.0)
Nitrite urine present	1	(0.4)	0	(0.0)
Occult blood	1	(0.4)	1	(0.4)
Platelet count decreased	4	(1.4)	0	(0.0)
Thyroglobulin increased	1	(0.4)	0	(0.0)
Thyroxine decreased	4	(1.4)	0	(0.0)
Thyroxine free increased	1	(0.4)	0	(0.0)
Thyroxine increased	1	(0.4)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine decreased	1	(0.4)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine increased	2	(0.7)	0	(0.0)
Vitamin D decreased	1	(0.4)	0	(0.0)
Weight decreased	28	(10.1)	0	(0.0)
Weight increased	15	(5.4)	1	(0.4)
White blood cell count decreased	6	(2.2)	0	(0.0)
White blood cell count increased	1	(0.4)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**106**	**(38.4)**	**24**	**(8.7)**
Cow's milk intolerance	1	(0.4)	0	(0.0)
Decreased appetite	60	(21.7)	1	(0.4)
Dehydration	21	(7.6)	7	(2.5)
Diabetes mellitus	1	(0.4)	1	(0.4)
Diabetes mellitus inadequate control	1	(0.4)	0	(0.0)
Electrolyte imbalance	1	(0.4)	1	(0.4)
Failure to thrive	2	(0.7)	2	(0.7)
Fluid overload	1	(0.4)	0	(0.0)
Fluid retention	1	(0.4)	0	(0.0)
Gout	2	(0.7)	0	(0.0)
Hyperalbuminaemia	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypercalcaemia	4	(1.4)	0	(0.0)
Hypercholesterolaemia	2	(0.7)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	7	(2.5)	4	(1.4)
Hyperkalaemia	9	(3.3)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Hypertriglyceridaemia	3	(1.1)	0	(0.0)
Hyperuricaemia	5	(1.8)	2	(0.7)
Hypoalbuminaemia	8	(2.9)	2	(0.7)
Hypocalcaemia	3	(1.1)	0	(0.0)
Hypoglycaemia	2	(0.7)	1	(0.4)
Hypokalaemia	8	(2.9)	0	(0.0)
Hypomagnesaemia	7	(2.5)	0	(0.0)
Hyponatraemia	13	(4.7)	5	(1.8)
Hypophosphataemia	8	(2.9)	2	(0.7)
Hypovolaemia	1	(0.4)	0	(0.0)
Insulin resistant diabetes	1	(0.4)	1	(0.4)
Iron deficiency	1	(0.4)	0	(0.0)
Lactic acidosis	1	(0.4)	0	(0.0)
Malnutrition	3	(1.1)	0	(0.0)
Metabolic acidosis	1	(0.4)	0	(0.0)
Type 1 diabetes mellitus	1	(0.4)	0	(0.0)
Vitamin B12 deficiency	2	(0.7)	0	(0.0)
Vitamin D deficiency	1	(0.4)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**175**	**(63.4)**	**13**	**(4.7)**
Arthralgia	76	(27.5)	0	(0.0)
Arthritis	5	(1.8)	0	(0.0)
Arthropathy	1	(0.4)	0	(0.0)
Back pain	43	(15.6)	3	(1.1)
Bone pain	4	(1.4)	0	(0.0)
Bursitis	1	(0.4)	0	(0.0)
Coccydynia	1	(0.4)	0	(0.0)
Fistula	1	(0.4)	0	(0.0)
Flank pain	7	(2.5)	1	(0.4)
Fracture pain	1	(0.4)	0	(0.0)
Groin pain	3	(1.1)	0	(0.0)
Intervertebral disc protrusion	1	(0.4)	0	(0.0)
Joint stiffness	2	(0.7)	0	(0.0)
Joint swelling	8	(2.9)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Kyphosis	2	(0.7)	0	(0.0)
Mobility decreased	2	(0.7)	0	(0.0)
Muscle atrophy	1	(0.4)	0	(0.0)
Muscle spasms	14	(5.1)	0	(0.0)
Muscle tightness	1	(0.4)	0	(0.0)
Muscle twitching	2	(0.7)	0	(0.0)
Muscular weakness	18	(6.5)	4	(1.4)
Musculoskeletal chest pain	12	(4.3)	1	(0.4)
Musculoskeletal discomfort	3	(1.1)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	24	(8.7)	2	(0.7)
Musculoskeletal stiffness	10	(3.6)	0	(0.0)
Myalgia	39	(14.1)	1	(0.4)
Myositis	2	(0.7)	0	(0.0)
Neck pain	12	(4.3)	0	(0.0)
Pain in extremity	43	(15.6)	3	(1.1)
Pain in jaw	7	(2.5)	0	(0.0)
Polyarthritis	1	(0.4)	0	(0.0)
Sensation of heaviness	1	(0.4)	0	(0.0)
Spinal osteoarthritis	1	(0.4)	0	(0.0)
Spinal pain	1	(0.4)	0	(0.0)
Synovial cyst	5	(1.8)	0	(0.0)
Synovitis	1	(0.4)	0	(0.0)
Tendon pain	1	(0.4)	0	(0.0)
Tenosynovitis	1	(0.4)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**31**	**(11.2)**	**12**	**(4.3)**
Acrochordon	1	(0.4)	0	(0.0)
Adenocarcinoma	1	(0.4)	1	(0.4)
Basal cell carcinoma	5	(1.8)	1	(0.4)
Malignant melanoma	1	(0.4)	0	(0.0)
Melanocytic naevus	2	(0.7)	0	(0.0)
Metastases to bone	1	(0.4)	0	(0.0)
Metastases to central nervous system	2	(0.7)	2	(0.7)
Metastases to meninges	1	(0.4)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Metastatic pain	1	(0.4)	0	(0.0)
Neoplasm swelling	1	(0.4)	0	(0.0)
Seborrhoeic keratosis	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin papilloma	1	(0.4)	0	(0.0)
Squamous cell carcinoma	4	(1.4)	3	(1.1)
Tumour haemorrhage	4	(1.4)	1	(0.4)
Tumour pain	8	(2.9)	3	(1.1)
Nervous system disorders	**123**	**(44.6)**	**10**	**(3.6)**
Ageusia	2	(0.7)	0	(0.0)
Amnesia	2	(0.7)	0	(0.0)
Anosmia	1	(0.4)	0	(0.0)
Aphasia	2	(0.7)	0	(0.0)
Ataxia	2	(0.7)	0	(0.0)
Balance disorder	3	(1.1)	0	(0.0)
Burning sensation	1	(0.4)	0	(0.0)
Cerebral infarction	1	(0.4)	0	(0.0)
Cerebrovascular accident	1	(0.4)	0	(0.0)
Cognitive disorder	2	(0.7)	0	(0.0)
Convulsion	3	(1.1)	1	(0.4)
Disturbance in attention	2	(0.7)	0	(0.0)
Dizziness	24	(8.7)	1	(0.4)
Dysaesthesia	1	(0.4)	0	(0.0)
Dysarthria	1	(0.4)	0	(0.0)
Dysgeusia	8	(2.9)	0	(0.0)
Encephalopathy	1	(0.4)	1	(0.4)
Haemorrhage intracranial	1	(0.4)	1	(0.4)
Head discomfort	1	(0.4)	0	(0.0)
Headache	48	(17.4)	1	(0.4)
Hemiparesis	1	(0.4)	0	(0.0)
Hyperaesthesia	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypersomnia	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	10	(3.6)	0	(0.0)
Hypogeusia	2	(0.7)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Hypotonia	1	(0.4)	0	(0.0)
Ischaemic stroke	1	(0.4)	1	(0.4)
Judgement impaired	1	(0.4)	0	(0.0)
Lethargy	5	(1.8)	1	(0.4)
Memory impairment	6	(2.2)	0	(0.0)
Neuralgia	4	(1.4)	1	(0.4)
Neuropathy peripheral	12	(4.3)	0	(0.0)
Paraesthesia	17	(6.2)	0	(0.0)
Partial seizures	1	(0.4)	0	(0.0)
Peripheral motor neuropathy	2	(0.7)	1	(0.4)
Peripheral sensory neuropathy	5	(1.8)	0	(0.0)
Phantom pain	1	(0.4)	0	(0.0)
Presyncope	1	(0.4)	1	(0.4)
Sciatica	5	(1.8)	0	(0.0)
Sinus headache	3	(1.1)	0	(0.0)
Somnolence	2	(0.7)	0	(0.0)
Spinal cord compression	1	(0.4)	1	(0.4)
Syncope	3	(1.1)	1	(0.4)
Tremor	5	(1.8)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**60**	**(21.7)**	**2**	**(0.7)**
Agitation	3	(1.1)	0	(0.0)
Anxiety	14	(5.1)	0	(0.0)
Claustrophobia	1	(0.4)	0	(0.0)
Confusional state	5	(1.8)	2	(0.7)
Depression	8	(2.9)	0	(0.0)
Disorientation	2	(0.7)	0	(0.0)
Hallucination, auditory	1	(0.4)	0	(0.0)
Insomnia	31	(11.2)	0	(0.0)
Irritability	2	(0.7)	0	(0.0)
Libido decreased	3	(1.1)	0	(0.0)
Mood swings	3	(1.1)	0	(0.0)
Panic attack	1	(0.4)	0	(0.0)
Restlessness	1	(0.4)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Sleep disorder	3	(1.1)	0	(0.0)
Stress	1	(0.4)	0	(0.0)
Suicidal ideation	1	(0.4)	0	(0.0)
Trance	1	(0.4)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**32**	**(11.6)**	**3**	**(1.1)**
Azotaemia	1	(0.4)	0	(0.0)
Chromaturia	4	(1.4)	0	(0.0)
Dysuria	4	(1.4)	0	(0.0)
Haematuria	4	(1.4)	0	(0.0)
Hydronephrosis	3	(1.1)	0	(0.0)
Micturition urgency	1	(0.4)	0	(0.0)
Obstructive uropathy	1	(0.4)	0	(0.0)
Pollakiuria	7	(2.5)	0	(0.0)
Proteinuria	1	(0.4)	0	(0.0)
Renal failure	4	(1.4)	1	(0.4)
Renal failure acute	5	(1.8)	2	(0.7)
Urinary incontinence	2	(0.7)	0	(0.0)
Urinary retention	2	(0.7)	0	(0.0)
Urinary tract disorder	1	(0.4)	0	(0.0)
Urinary tract pain	1	(0.4)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**21**	**(7.6)**	**1**	**(0.4)**
Breast cyst	1	(0.4)	0	(0.0)
Breast pain	4	(1.4)	0	(0.0)
Erectile dysfunction	2	(0.7)	0	(0.0)
Genital rash	1	(0.4)	0	(0.0)
Gynaecomastia	1	(0.4)	0	(0.0)
Haematospermia	1	(0.4)	0	(0.0)
Menopausal symptoms	1	(0.4)	0	(0.0)
Menorrhagia	1	(0.4)	0	(0.0)
Pelvic pain	3	(1.1)	1	(0.4)
Prostatitis	1	(0.4)	0	(0.0)
Scrotal oedema	1	(0.4)	0	(0.0)
Sexual dysfunction	1	(0.4)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Vaginal discharge	1	(0.4)	0	(0.0)
Vaginal haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)
Vulvovaginal pain	1	(0.4)	0	(0.0)
Vulvovaginal pruritus	2	(0.7)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**142**	**(51.4)**	**18**	**(6.5)**
Acute respiratory failure	1	(0.4)	0	(0.0)
Atelectasis	3	(1.1)	0	(0.0)
Bronchial obstruction	1	(0.4)	1	(0.4)
Bronchiectasis	1	(0.4)	0	(0.0)
Cough	85	(30.8)	1	(0.4)
Dysphonia	6	(2.2)	0	(0.0)
Dyspnoea	58	(21.0)	9	(3.3)
Dyspnoea at rest	1	(0.4)	0	(0.0)
Dyspnoea exertional	13	(4.7)	0	(0.0)
Epistaxis	5	(1.8)	0	(0.0)
Haemoptysis	5	(1.8)	1	(0.4)
Hiccups	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypoxia	2	(0.7)	1	(0.4)
Interstitial lung disease	1	(0.4)	0	(0.0)
Lung consolidation	1	(0.4)	1	(0.4)
Lung disorder	1	(0.4)	0	(0.0)
Nasal congestion	16	(5.8)	0	(0.0)
Nasal dryness	3	(1.1)	0	(0.0)
Nasal obstruction	1	(0.4)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	13	(4.7)	0	(0.0)
Orthopnoea	2	(0.7)	1	(0.4)
Painful respiration	1	(0.4)	0	(0.0)
Pharyngeal oedema	1	(0.4)	0	(0.0)
Pleural effusion	8	(2.9)	4	(1.4)
Pleuritic pain	4	(1.4)	0	(0.0)
Pneumonitis	3	(1.1)	1	(0.4)
Productive cough	20	(7.2)	0	(0.0)
Pulmonary embolism	3	(1.1)	2	(0.7)

Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Pulmonary hypertension	1	(0.4)	0	(0.0)
Pulmonary infarction	1	(0.4)	1	(0.4)
Pulmonary oedema	1	(0.4)	0	(0.0)
Respiratory distress	2	(0.7)	1	(0.4)
Respiratory failure	1	(0.4)	0	(0.0)
Respiratory tract congestion	2	(0.7)	0	(0.0)
Rhinitis allergic	5	(1.8)	0	(0.0)
Rhinorrhoea	7	(2.5)	0	(0.0)
Sinus congestion	12	(4.3)	0	(0.0)
Sneezing	1	(0.4)	0	(0.0)
Tachypnoea	1	(0.4)	0	(0.0)
Upper-airway cough syndrome	4	(1.4)	0	(0.0)
Wheezing	2	(0.7)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**170**	**(61.6)**	**3**	**(1.1)**
Actinic keratosis	1	(0.4)	0	(0.0)
Alopecia	5	(1.8)	0	(0.0)
Blister	1	(0.4)	0	(0.0)
Dermatitis	2	(0.7)	0	(0.0)
Dermatitis acneiform	3	(1.1)	0	(0.0)
Drug eruption	1	(0.4)	0	(0.0)
Dry skin	15	(5.4)	0	(0.0)
Eczema	7	(2.5)	0	(0.0)
Eczema nummular	1	(0.4)	0	(0.0)
Erythema	15	(5.4)	0	(0.0)
Erythema nodosum	3	(1.1)	0	(0.0)
Haemorrhage subcutaneous	1	(0.4)	0	(0.0)
Hair colour changes	3	(1.1)	0	(0.0)
Hair growth abnormal	1	(0.4)	0	(0.0)
Hair texture abnormal	1	(0.4)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	6	(2.2)	0	(0.0)
Lichen sclerosus	1	(0.4)	0	(0.0)
Lichenoid keratosis	2	(0.7)	0	(0.0)
Madarosis	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Nail discolouration	1	(0.4)	0	(0.0)
Neutrophilic dermatosis	1	(0.4)	0	(0.0)
Night sweats	20	(7.2)	0	(0.0)
Onychoclasis	1	(0.4)	0	(0.0)
Pain of skin	4	(1.4)	0	(0.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1	(0.4)	0	(0.0)
Papule	1	(0.4)	0	(0.0)
Petechiae	1	(0.4)	0	(0.0)
Photosensitivity reaction	2	(0.7)	0	(0.0)
Pigmentation disorder	2	(0.7)	0	(0.0)
Pruritus	75	(27.2)	0	(0.0)
Pruritus allergic	1	(0.4)	0	(0.0)
Pruritus generalised	4	(1.4)	0	(0.0)
Pustular psoriasis	1	(0.4)	0	(0.0)
Rash	72	(26.1)	1	(0.4)
Rash erythematous	1	(0.4)	0	(0.0)
Rash generalised	4	(1.4)	1	(0.4)
Rash macular	3	(1.1)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	11	(4.0)	1	(0.4)
Rash papular	2	(0.7)	0	(0.0)
Rash pruritic	3	(1.1)	0	(0.0)
Rosacea	2	(0.7)	0	(0.0)
Scab	1	(0.4)	0	(0.0)
Seborrhoeic dermatitis	2	(0.7)	0	(0.0)
Skin depigmentation	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin discolouration	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin disorder	2	(0.7)	0	(0.0)
Skin hyperpigmentation	3	(1.1)	0	(0.0)
Skin hypopigmentation	3	(1.1)	0	(0.0)
Skin lesion	10	(3.6)	0	(0.0)
Skin mass	4	(1.4)	0	(0.0)
Skin plaque	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin striae	1	(0.4)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-2 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Skin ulcer	3	(1.1)	0	(0.0)
Swelling face	1	(0.4)	0	(0.0)
Transient acantholytic dermatosis	1	(0.4)	0	(0.0)
Urticaria	2	(0.7)	0	(0.0)
Vitiligo	29	(10.5)	0	(0.0)
Vascular disorders	**50**	**(18.1)**	**7**	**(2.5)**
Deep vein thrombosis	3	(1.1)	1	(0.4)
Embolism	2	(0.7)	0	(0.0)
Flushing	2	(0.7)	0	(0.0)
Haematoma	3	(1.1)	0	(0.0)
Haemorrhage	3	(1.1)	0	(0.0)
Hot flush	7	(2.5)	0	(0.0)
Hypertension	12	(4.3)	3	(1.1)
Hypotension	9	(3.3)	0	(0.0)
Ischaemia	1	(0.4)	0	(0.0)
Jugular vein thrombosis	1	(0.4)	0	(0.0)
Lymphatic fistula	1	(0.4)	0	(0.0)
Lymphoedema	7	(2.5)	0	(0.0)
Orthostatic hypotension	3	(1.1)	1	(0.4)
Peripheral ischaemia	1	(0.4)	1	(0.4)
Raynaud's phenomenon	2	(0.7)	0	(0.0)
Subclavian vein thrombosis	1	(0.4)	0	(0.0)
Thrombophlebitis superficial	1	(0.4)	0	(0.0)
Vena cava thrombosis	1	(0.4)	1	(0.4)
Venous thrombosis	1	(0.4)	0	(0.0)

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

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

MedDRA preferred terms 'Malignant Neoplasm Progression' not related to the drug is excluded.

(Database Cutoff Date: [redacted])

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

Confidential

付録 2.7.4-3 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B3（APaT 集団）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	121		121		123		123	
with one or more adverse events	117	(96.7)	43	(35.5)	123	(100.0)	53	(43.1)
with no adverse events	4	(3.3)	78	(64.5)	0	(0.0)	70	(56.9)
Blood and lymphatic system disorders	**18**	**(14.9)**	**4**	**(3.3)**	**21**	**(17.1)**	**10**	**(8.1)**
Anaemia	13	(10.7)	4	(3.3)	12	(9.8)	6	(4.9)
Eosinophilia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Immune thrombocytopenic purpura	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Leukocytosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Leukopenia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Lymph node pain	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphadenopathy	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Lymphopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(3.3)	3	(2.4)
Neutropenia	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Cardiac disorders	**8**	**(6.6)**	**4**	**(3.3)**	**11**	**(8.9)**	**2**	**(1.6)**
Acute myocardial infarction	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atrial fibrillation	2	(1.7)	2	(1.7)	2	(1.6)	1	(0.8)
Atrial flutter	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Bradycardia	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac aneurysm	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac arrest	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac failure congestive	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	1	(0.8)
Palpitations	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Sinus bradycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Sinus tachycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Supraventricular tachycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Tachycardia	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	**3**	**(2.5)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(3.3)**	**1**	**(0.8)**
Deafness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Ear pain	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
External ear inflammation	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoacusis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Tinnitus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-3 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B3（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vertigo	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**13**	**(10.7)**	**2**	**(1.7)**	**11**	**(8.9)**	**0**	**(0.0)**
Adrenal insufficiency	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Autoimmune thyroiditis	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Endocrine disorder	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperthyroidism	5	(4.1)	1	(0.8)	4	(3.3)	0	(0.0)
Hypophysitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Hypothyroidism	8	(6.6)	0	(0.0)	8	(6.5)	0	(0.0)
Thyroiditis	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Eye disorders	**21**	**(17.4)**	**0**	**(0.0)**	**20**	**(16.3)**	**0**	**(0.0)**
Blindness	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ciliary muscle spasm	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diplopia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Dry eye	4	(3.3)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Eye disorder	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye inflammation	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye pain	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Eye pruritus	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Eyelid oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Eyelids pruritus	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Iridocyclitis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Iritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Lacrimation increased	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Ocular discomfort	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ocular hyperaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Optic neuropathy	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Papilloedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Periorbital oedema	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Photophobia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Retinal tear	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Scleral hyperaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Uveitis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vision blurred	6	(5.0)	0	(0.0)	4	(3.3)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-3 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B3（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Visual impairment	5	(4.1)	0	(0.0)	4	(3.3)	0	(0.0)
Vitreous detachment	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Vitreous floaters	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**73**	**(60.3)**	**8**	**(6.6)**	**84**	**(68.3)**	**12**	**(9.8)**
Abdominal discomfort	4	(3.3)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Abdominal distension	6	(5.0)	0	(0.0)	5	(4.1)	0	(0.0)
Abdominal pain	10	(8.3)	1	(0.8)	17	(13.8)	0	(0.0)
Abdominal pain lower	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	6	(5.0)	0	(0.0)	4	(3.3)	0	(0.0)
Abdominal tenderness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Anal pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Ascites	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Chapped lips	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Colitis	3	(2.5)	2	(1.7)	3	(2.4)	2	(1.6)
Constipation	15	(12.4)	0	(0.0)	22	(17.9)	0	(0.0)
Diarrhoea	30	(24.8)	1	(0.8)	41	(33.3)	3	(2.4)
Diverticulitis intestinal haemorrhagic	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diverticulum	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Dry mouth	8	(6.6)	0	(0.0)	7	(5.7)	0	(0.0)
Dyspepsia	5	(4.1)	0	(0.0)	5	(4.1)	0	(0.0)
Dysphagia	3	(2.5)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Enterocolitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Eructation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Faecal incontinence	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Faeces hard	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Femoral hernia	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Flatulence	2	(1.7)	0	(0.0)	3	(2.4)	0	(0.0)
Gastritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorder	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Gastrointestinal ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	1	(0.8)	0	(0.0)	4	(3.3)	0	(0.0)
Gingival bleeding	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Gingival inflammation	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-3 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B3（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Glossitis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Glossodynia	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematochezia	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhoids	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hiatus hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Hypoaesthesia oral	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Intestinal obstruction	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Intussusception	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lip dry	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Melaena	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Mouth ulceration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Nausea	27	(22.3)	0	(0.0)	43	(35.0)	3	(2.4)
Odynophagia	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral pain	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)
Peptic ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Proctalgia	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.4)	0	(0.0)
Retching	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Saliva altered	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Stomatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Tongue coated	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Tongue haemorrhage	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Toothache	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Vomiting	13	(10.7)	0	(0.0)	24	(19.5)	1	(0.8)
General disorders and administration site conditions	**85**	**(70.2)**	**5**	**(4.1)**	**99**	**(80.5)**	**12**	**(9.8)**
Asthenia	13	(10.7)	0	(0.0)	13	(10.6)	2	(1.6)
Axillary pain	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Catheter site rash	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Chest discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Chest pain	2	(1.7)	0	(0.0)	7	(5.7)	1	(0.8)
Chills	13	(10.7)	0	(0.0)	13	(10.6)	0	(0.0)
Death	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.8)
Discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Facial pain	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-3 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B3（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Fatigue	51	(42.1)	1	(0.8)	70	(56.9)	5	(4.1)
Feeling hot	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Gait disturbance	1	(0.8)	0	(0.0)	4	(3.3)	0	(0.0)
Generalised oedema	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperthermia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Influenza like illness	4	(3.3)	0	(0.0)	4	(3.3)	1	(0.8)
Infusion site extravasation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Local swelling	1	(0.8)	0	(0.0)	3	(2.4)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	2	(1.7)	1	(0.8)	2	(1.6)	0	(0.0)
Non-cardiac chest pain	2	(1.7)	0	(0.0)	3	(2.4)	0	(0.0)
Oedema	1	(0.8)	0	(0.0)	3	(2.4)	1	(0.8)
Oedema peripheral	14	(11.6)	0	(0.0)	17	(13.8)	1	(0.8)
Pain	5	(4.1)	1	(0.8)	9	(7.3)	3	(2.4)
Pyrexia	18	(14.9)	1	(0.8)	18	(14.6)	0	(0.0)
Secretion discharge	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thirst	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**3**	**(2.5)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**1**	**(0.8)**
Autoimmune hepatitis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cholestasis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperbilirubinaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Jaundice	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Immune system disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.6)**	**0**	**(0.0)**
Contrast media allergy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Drug hypersensitivity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Infections and infestations	**33**	**(27.3)**	**5**	**(4.1)**	**50**	**(40.7)**	**12**	**(9.8)**
Bacteraemia	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bacterial vaginosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Bronchitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Candida infection	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Cellulitis	1	(0.8)	0	(0.0)	3	(2.4)	2	(1.6)
Clostridium difficile infection	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.8)
Conjunctivitis	3	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Cystitis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-3 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B3（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dermatophytosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Ear infection	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Escherichia urinary tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Eye infection	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Folliculitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Fungal skin infection	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastroenteritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Gastrointestinal viral infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Herpes virus infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Herpes zoster	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Hordeolum	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infection	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infectious pleural effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Influenza	1	(0.8)	0	(0.0)	3	(2.4)	0	(0.0)
Klebsiella infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Localised infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Lower respiratory tract infection	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lung infection	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lyme disease	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	5	(4.1)	0	(0.0)	12	(9.8)	0	(0.0)
Oral candidiasis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral herpes	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Pharyngitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Pneumonia	2	(1.7)	2	(1.7)	7	(5.7)	5	(4.1)
Sepsis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Sinusitis	2	(1.7)	0	(0.0)	5	(4.1)	0	(0.0)
Sinusitis bacterial	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin infection	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.4)	0	(0.0)
Staphylococcal skin infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Tinea versicolour	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Tooth abscess	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth infection	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tracheitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	4	(3.3)	0	(0.0)	9	(7.3)	1	(0.8)

C Confidential

付録 2.7.4-3 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B3（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Urinary tract infection	8	(6.6)	1	(0.8)	9	(7.3)	3	(2.4)
Vaginal infection	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Wound infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**14**	**(11.6)**	**1**	**(0.8)**	**15**	**(12.2)**	**0**	**(0.0)**
Arthropod bite	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Back injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Contusion	1	(0.8)	0	(0.0)	3	(2.4)	0	(0.0)
Fall	1	(0.8)	0	(0.0)	4	(3.3)	0	(0.0)
Foot fracture	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hand fracture	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Incision site pain	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infusion related reaction	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Laceration	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Ligament sprain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Muscle strain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Procedural pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Radiation proctitis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rib fracture	2	(1.7)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Scratch	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Spinal compression fracture	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sunburn	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Tooth fracture	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Wound	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Investigations	**28**	**(23.1)**	**6**	**(5.0)**	**31**	**(25.2)**	**1**	**(0.8)**
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Alanine aminotransferase increased	5	(4.1)	1	(0.8)	4	(3.3)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	5	(4.1)	1	(0.8)	3	(2.4)	0	(0.0)
Blood albumin decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	4	(3.3)	0	(0.0)	3	(2.4)	1	(0.8)
Blood bilirubin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Blood cholesterol increased	5	(4.1)	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Blood creatinine increased	3	(2.5)	0	(0.0)	4	(3.3)	0	(0.0)
Blood glucose increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-3 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B3（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood immunoglobulin G decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Blood phosphorus decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Blood potassium increased	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood testosterone decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood triglycerides increased	4	(3.3)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Blood urea increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Blood uric acid increased	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood urine present	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Body temperature increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	1	(0.8)	1	(0.8)	3	(2.4)	0	(0.0)
Glucose urine	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
International normalised ratio increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Lymphocyte count decreased	4	(3.3)	2	(1.7)	2	(1.6)	0	(0.0)
Medical observation	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutrophil count decreased	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutrophil count increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Nuclear magnetic resonance imaging brain abnormal	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Platelet count decreased	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Transaminases increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Weight decreased	5	(4.1)	1	(0.8)	4	(3.3)	0	(0.0)
Weight increased	5	(4.1)	0	(0.0)	6	(4.9)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
White blood cell count increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**43**	**(35.5)**	**7**	**(5.8)**	**52**	**(42.3)**	**15**	**(12.2)**
Decreased appetite	20	(16.5)	1	(0.8)	28	(22.8)	0	(0.0)
Dehydration	2	(1.7)	0	(0.0)	8	(6.5)	1	(0.8)
Failure to thrive	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(1.6)
Gout	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Hypercalcaemia	1	(0.8)	0	(0.0)	4	(3.3)	0	(0.0)
Hypercholesterolaemia	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	4	(3.3)	1	(0.8)	4	(3.3)	2	(1.6)
Hyperkalaemia	2	(1.7)	0	(0.0)	4	(3.3)	1	(0.8)

C Confidential

付録 2.7.4-3 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B3（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hyperphosphataemia	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypertriglyceridaemia	5	(4.1)	1	(0.8)	3	(2.4)	0	(0.0)
Hyperuricaemia	2	(1.7)	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)
Hypoalbuminaemia	4	(3.3)	0	(0.0)	4	(3.3)	1	(0.8)
Hypocalcaemia	4	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoglycaemia	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypokalaemia	5	(4.1)	1	(0.8)	5	(4.1)	3	(2.4)
Hypomagnesaemia	4	(3.3)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Hyponatraemia	7	(5.8)	3	(2.5)	10	(8.1)	8	(6.5)
Hypophosphataemia	4	(3.3)	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.8)
Increased appetite	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**60**	**(49.6)**	**2**	**(1.7)**	**79**	**(64.2)**	**7**	**(5.7)**
Arthralgia	24	(19.8)	0	(0.0)	28	(22.8)	1	(0.8)
Arthritis	1	(0.8)	0	(0.0)	4	(3.3)	0	(0.0)
Back pain	10	(8.3)	1	(0.8)	18	(14.6)	2	(1.6)
Bone pain	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.4)	0	(0.0)
Bursitis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Costochondritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Flank pain	5	(4.1)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Groin pain	4	(3.3)	1	(0.8)	5	(4.1)	0	(0.0)
Joint range of motion decreased	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Joint stiffness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Joint swelling	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Limb discomfort	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle fatigue	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Muscle spasms	1	(0.8)	0	(0.0)	4	(3.3)	0	(0.0)
Muscle tightness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Muscle twitching	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Muscular weakness	8	(6.6)	0	(0.0)	8	(6.5)	1	(0.8)
Musculoskeletal chest pain	6	(5.0)	0	(0.0)	6	(4.9)	0	(0.0)
Musculoskeletal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	10	(8.3)	0	(0.0)	8	(6.5)	0	(0.0)
Musculoskeletal stiffness	3	(2.5)	0	(0.0)	4	(3.3)	0	(0.0)
Myalgia	9	(7.4)	0	(0.0)	19	(15.4)	1	(0.8)

C Confidential

付録 2.7.4-3 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B3（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Neck mass	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neck pain	3	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Pain in extremity	9	(7.4)	0	(0.0)	16	(13.0)	0	(0.0)
Pain in jaw	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pathological fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Plantar fasciitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Polyarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Tendonitis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**10**	**(8.3)**	**1**	**(0.8)**	**12**	**(9.8)**	**2**	**(1.6)**
Basal cell carcinoma	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Cancer pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Infected neoplasm	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Malignant melanoma	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	1	(0.8)
Malignant melanoma in situ	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Melanocytic naevus	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metastases to bone	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Seborrhoeic keratosis	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Tumour haemorrhage	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Tumour necrosis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Tumour pain	2	(1.7)	1	(0.8)	5	(4.1)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**54**	**(44.6)**	**7**	**(5.8)**	**50**	**(40.7)**	**4**	**(3.3)**
Amnesia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Aphasia	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.6)	1	(0.8)
Aphonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Ataxia	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Balance disorder	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Brain oedema	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)
Burning sensation	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Carpal tunnel syndrome	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cerebrovascular accident	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Convulsion	2	(1.7)	2	(1.7)	3	(2.4)	1	(0.8)
Depressed level of consciousness	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Disturbance in attention	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Dizziness	10	(8.3)	1	(0.8)	12	(9.8)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-3 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B3（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dysaesthesia	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Dysgeusia	2	(1.7)	0	(0.0)	4	(3.3)	0	(0.0)
Dyskinesia	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epilepsy	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Facial nerve disorder	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache	24	(19.8)	1	(0.8)	26	(21.1)	1	(0.8)
Hemiparesis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	2	(1.7)	0	(0.0)	3	(2.4)	0	(0.0)
Memory impairment	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Migraine with aura	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Myoclonus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Nervous system disorder	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neuralgia	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	5	(4.1)	1	(0.8)	5	(4.1)	0	(0.0)
Paraesthesia	4	(3.3)	0	(0.0)	8	(6.5)	0	(0.0)
Partial seizures	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Peripheral sensory neuropathy	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Peroneal nerve palsy	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Presyncope	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Restless legs syndrome	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Sciatica	3	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Sinus headache	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Somnolence	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Spinal cord compression	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.8)
Syncope	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	1	(0.8)
Transient ischaemic attack	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Tremor	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Vasogenic cerebral oedema	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**20**	**(16.5)**	**0**	**(0.0)**	**23**	**(18.7)**	**1**	**(0.8)**
Agitation	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Anxiety	7	(5.8)	0	(0.0)	6	(4.9)	0	(0.0)
Confusional state	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Delirium	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Depression	1	(0.8)	0	(0.0)	7	(5.7)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-3 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B3（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Disorientation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Hallucination	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Insomnia	7	(5.8)	0	(0.0)	8	(6.5)	1	(0.8)
Irritability	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Libido decreased	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Personality change	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stress	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**13**	**(10.7)**	**0**	**(0.0)**	**17**	**(13.8)**	**2**	**(1.6)**
Chromaturia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Dysuria	1	(0.8)	0	(0.0)	3	(2.4)	0	(0.0)
Haematuria	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Micturition urgency	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Pollakiuria	5	(4.1)	0	(0.0)	4	(3.3)	0	(0.0)
Renal failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Renal failure acute	1	(0.8)	0	(0.0)	4	(3.3)	2	(1.6)
Urinary incontinence	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Urinary retention	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Urine flow decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**8**	**(6.6)**	**1**	**(0.8)**	**5**	**(4.1)**	**0**	**(0.0)**
Breast pain	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Erectile dysfunction	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metrorrhagia	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nipple pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Nipple swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Pelvic pain	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus genital	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Testicular pain	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vaginal discharge	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vaginal haemorrhage	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Vulvovaginal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**46**	**(38.0)**	**4**	**(3.3)**	**65**	**(52.8)**	**6**	**(4.9)**
Cough	21	(17.4)	0	(0.0)	28	(22.8)	1	(0.8)
Dry throat	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Dysphonia	5	(4.1)	1	(0.8)	2	(1.6)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-3 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B3（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dyspnoea	18	(14.9)	2	(1.7)	27	(22.0)	2	(1.6)
Dyspnoea exertional	1	(0.8)	0	(0.0)	4	(3.3)	0	(0.0)
Epistaxis	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemoptysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Hiccups	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(3.3)	1	(0.8)
Hypoxia	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Lung infiltration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Nasal congestion	7	(5.8)	0	(0.0)	9	(7.3)	0	(0.0)
Nasal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Nasal inflammation	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	3	(2.5)	0	(0.0)	4	(3.3)	0	(0.0)
Painful respiration	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pleural effusion	2	(1.7)	1	(0.8)	2	(1.6)	0	(0.0)
Pleurisy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Pleuritic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Pneumonitis	3	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Pneumothorax	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Productive cough	2	(1.7)	0	(0.0)	5	(4.1)	0	(0.0)
Pulmonary embolism	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(3.3)	1	(0.8)
Pulmonary haemorrhage	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Respiratory tract congestion	3	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Rhinitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Rhinorrhoea	1	(0.8)	0	(0.0)	3	(2.4)	0	(0.0)
Sinus congestion	1	(0.8)	0	(0.0)	3	(2.4)	0	(0.0)
Sneezing	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Throat irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Tonsillar disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Upper-airway cough syndrome	1	(0.8)	0	(0.0)	4	(3.3)	0	(0.0)
Wheezing	4	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**73**	**(60.3)**	**3**	**(2.5)**	**67**	**(54.5)**	**1**	**(0.8)**
Acne	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Actinic keratosis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Alopecia	2	(1.7)	0	(0.0)	3	(2.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-3 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B3（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Decubitus ulcer	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Dermatitis acneiform	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Dermatitis contact	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Dry skin	8	(6.6)	0	(0.0)	5	(4.1)	0	(0.0)
Ecchymosis	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eczema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Erythema	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(2.4)	0	(0.0)
Excessive granulation tissue	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Hair colour changes	1	(0.8)	0	(0.0)	4	(3.3)	0	(0.0)
Hair growth abnormal	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	1	(0.8)	0	(0.0)	3	(2.4)	0	(0.0)
Hyperkeratosis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ingrowing nail	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Lichen sclerosus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Lichenoid keratosis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Night sweats	3	(2.5)	0	(0.0)	7	(5.7)	0	(0.0)
Petechiae	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Photosensitivity reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Pruritus	34	(28.1)	1	(0.8)	34	(27.6)	1	(0.8)
Pruritus generalised	2	(1.7)	0	(0.0)	3	(2.4)	0	(0.0)
Psoriasis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Purpura	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Rash	27	(22.3)	1	(0.8)	20	(16.3)	0	(0.0)
Rash erythematous	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Rash follicular	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash generalised	3	(2.5)	1	(0.8)	2	(1.6)	0	(0.0)
Rash macular	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	9	(7.4)	0	(0.0)	3	(2.4)	0	(0.0)
Rash papular	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash pruritic	2	(1.7)	0	(0.0)	4	(3.3)	1	(0.8)
Seborrhoeic dermatitis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin depigmentation	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin discolouration	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-3 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B3（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin disorder	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin exfoliation	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Skin hyperpigmentation	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin hypopigmentation	4	(3.3)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Skin irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Skin lesion	4	(3.3)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Skin mass	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin plaque	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Skin ulcer	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Urticaria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Vitiligo	9	(7.4)	0	(0.0)	13	(10.6)	0	(0.0)
Xeroderma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Vascular disorders	**14**	**(11.6)**	**0**	**(0.0)**	**19**	**(15.4)**	**4**	**(3.3)**
Deep vein thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	1	(0.8)
Flushing	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Hot flush	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypertension	5	(4.1)	0	(0.0)	6	(4.9)	2	(1.6)
Hypotension	4	(3.3)	0	(0.0)	5	(4.1)	1	(0.8)
Lymphoedema	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Pallor	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Phlebitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Raynaud's phenomenon	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)

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

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

MedDRA preferred terms 'Malignant Neoplasm Progression' not related to the drug is excluded.

(Database Cutoff Date [redacted]

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	51		51		52		52	
with one or more adverse events	44	(86.3)	12	(23.5)	47	(90.4)	2	(3.8)
with no adverse events	7	(13.7)	39	(76.5)	5	(9.6)	50	(96.2)
Blood and lymphatic system disorders	**6**	**(11.8)**	**1**	**(2.0)**	**4**	**(7.7)**	**0**	**(0.0)**
Anaemia	4	(7.8)	1	(2.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Eosinophilia	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Iron deficiency anaemia	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Leukopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphadenitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Lymphopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac disorders	**2**	**(3.9)**	**1**	**(2.0)**	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**
Atrial fibrillation	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palpitations	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Pericardial effusion	1	(2.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pericarditis	1	(2.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**
External ear pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vertigo	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**11**	**(21.6)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(7.7)**	**0**	**(0.0)**
Adrenal insufficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperparathyroidism	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperthyroidism	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypophysitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypopituitarism	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypothyroidism	8	(15.7)	0	(0.0)	4	(7.7)	0	(0.0)
Thyroiditis	3	(5.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye disorders	**6**	**(11.8)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(7.7)**	**0**	**(0.0)**
Dry eye	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Eye irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Eye pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eyelash discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Growth of eyelashes	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Lacrimation increased	2	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Macular degeneration	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ocular hyperaemia	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Uveitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vision blurred	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Visual impairment	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**18**	**(35.3)**	**4**	**(7.8)**	**21**	**(40.4)**	**0**	**(0.0)**
Abdominal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Abdominal distension	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Abdominal pain	2	(3.9)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
Abdominal pain lower	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Cheilitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Colitis	1	(2.0)	1	(2.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Constipation	2	(3.9)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Diarrhoea	8	(15.7)	1	(2.0)	9	(17.3)	0	(0.0)
Dry mouth	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dyspepsia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysphagia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epigastric discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Flatulence	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Gastritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal sounds abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Gingival pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mucous stools	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea	6	(11.8)	1	(2.0)	10	(19.2)	0	(0.0)
Oral pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pancreatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth disorder	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vomiting	6	(11.8)	2	(3.9)	4	(7.7)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**24**	**(47.1)**	**1**	**(2.0)**	**35**	**(67.3)**	**1**	**(1.9)**
Asthenia	5	(9.8)	0	(0.0)	9	(17.3)	0	(0.0)
Chest pain	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chills	2	(3.9)	0	(0.0)	4	(7.7)	0	(0.0)
Face oedema	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Facial pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fatigue	17	(33.3)	1	(2.0)	23	(44.2)	1	(1.9)
Feeling cold	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
General physical health deterioration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Generalised oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Inflammation	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Inflammatory pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Influenza like illness	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
Malaise	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oedema	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Oedema peripheral	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
Pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Pyrexia	1	(2.0)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
Swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Temperature intolerance	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Xerosis	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**1**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**
Autoimmune hepatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cholestasis	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Hepatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Immune system disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Atopy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Autoimmune disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cytokine release syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Drug hypersensitivity	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infections and infestations	**3**	**(5.9)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**
Candida infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Diverticulitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Folliculitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Gastroenteritis viral	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Herpes zoster	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Influenza	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral herpes	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tuberculosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**
Excoriation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infusion related reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sunburn	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Investigations	**11**	**(21.6)**	**1**	**(2.0)**	**10**	**(19.2)**	**0**	**(0.0)**
Alanine aminotransferase increased	2	(3.9)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Amylase increased	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Autoantibody positive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Blood bilirubin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood calcium increased	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood cortisol decreased	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood creatinine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood glucose abnormal	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood parathyroid hormone increased	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood phosphorus decreased	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood testosterone decreased	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	2	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood triglycerides increased	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
C-reactive protein increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Electrocardiogram repolarisation abnormality	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	1	(2.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lipase	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lymphocyte count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Neutrophil count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Platelet count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Thyroglobulin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Thyroxine decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thyroxine free increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thyroxine increased	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine increased	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Weight decreased	1	(2.0)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
Weight increased	2	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
White blood cell count increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**7**	**(13.7)**	**2**	**(3.9)**	**5**	**(9.6)**	**1**	**(1.9)**
Decreased appetite	4	(7.8)	0	(0.0)	4	(7.7)	0	(0.0)
Dehydration	1	(2.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fluid retention	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypercalcaemia	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)
Hypocalcaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypokalaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypomagnesaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypophosphataemia	2	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Insulin resistant diabetes	1	(2.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Type 1 diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitamin B12 deficiency	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**15**	**(29.4)**	**0**	**(0.0)**	**23**	**(44.2)**	**0**	**(0.0)**
Arthralgia	12	(23.5)	0	(0.0)	11	(21.2)	0	(0.0)
Arthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Arthropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Back pain	1	(2.0)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
Bone pain	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Flank pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Joint swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle atrophy	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle spasms	2	(3.9)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Muscular weakness	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Musculoskeletal stiffness	2	(3.9)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
Myalgia	3	(5.9)	0	(0.0)	12	(23.1)	0	(0.0)
Myositis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Neck pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Pain in extremity	1	(2.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Pain in jaw	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Polyarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Synovitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tendon pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Tenosynovitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**2**	**(3.9)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Acrochordon	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Melanocytic naevus	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neoplasm swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin papilloma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tumour pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**7**	**(13.7)**	**1**	**(2.0)**	**10**	**(19.2)**	**0**	**(0.0)**
Cognitive disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dizziness	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysgeusia	2	(3.9)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Encephalopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache	2	(3.9)	1	(2.0)	6	(11.5)	0	(0.0)
Hyperaesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypersomnia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypogeusia	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Hypotonia	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Judgement impaired	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lethargy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Memory impairment	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neuralgia	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Paraesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Partial seizures	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral sensory neuropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sciatica	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Tremor	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**2**	**(3.9)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(7.7)**	**0**	**(0.0)**
Anxiety	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Confusional state	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Depression	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Disorientation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Insomnia	1	(2.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Libido decreased	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sleep disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Trance	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**
Pollakiuria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Renal failure acute	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**1**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Breast pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Erectile dysfunction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Genital rash	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematospermia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Menorrhagia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pelvic pain	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**12**	**(23.5)**	**2**	**(3.9)**	**6**	**(11.5)**	**0**	**(0.0)**
Cough	5	(9.8)	0	(0.0)	5	(9.6)	0	(0.0)
Dysphonia	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dyspnoea	5	(9.8)	2	(3.9)	2	(3.8)	0	(0.0)
Dyspnoea exertional	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Epistaxis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemoptysis	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoxia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Interstitial lung disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal congestion	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pleuritic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Productive cough	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinus congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wheezing	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**23**	**(45.1)**	**0**	**(0.0)**	**29**	**(55.8)**	**0**	**(0.0)**
Actinic keratosis	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Alopecia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Blister	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis acneiform	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry skin	1	(2.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Eczema	1	(2.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Erythema	3	(5.9)	0	(0.0)	3	(5.8)	0	(0.0)
Erythema nodosum	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Hair colour changes	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hair growth abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Hair texture abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lichenoid keratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Madarosis	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nail discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutrophilic dermatosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Night sweats	2	(3.9)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Onychoclasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-naïve 2 mg/kg Q3W				Ipi-naïve 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pain of skin	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Papule	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Photosensitivity reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Pigmentation disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus	9	(17.6)	0	(0.0)	16	(30.8)	0	(0.0)
Pruritus generalised	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Pustular psoriasis	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash	11	(21.6)	0	(0.0)	11	(21.2)	0	(0.0)
Rash erythematous	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash generalised	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	2	(3.9)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Rash papular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Rosacea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Scab	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin depigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin discolouration	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin hyperpigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin hypopigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Skin ulcer	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Transient acantholytic dermatosis	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urticaria	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Vitiligo	5	(9.8)	0	(0.0)	7	(13.5)	0	(0.0)
Vascular disorders	**2**	**(3.9)**	**1**	**(2.0)**	**3**	**(5.8)**	**0**	**(0.0)**
Flushing	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hot flush	1	(2.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	0	(0.0)
Hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Jugular vein thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphoedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
Peripheral ischaemia	1	(2.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Raynaud's phenomenon	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	89		89		84		84	
with one or more adverse events	75	(84.3)	15	(16.9)	70	(83.3)	10	(11.9)
with no adverse events	14	(15.7)	74	(83.1)	14	(16.7)	74	(88.1)
Blood and lymphatic system disorders	**5**	**(5.6)**	**2**	**(2.2)**	**3**	**(3.6)**	**0**	**(0.0)**
Anaemia	4	(4.5)	2	(2.2)	1	(1.2)	0	(0.0)
Eosinophilia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Iron deficiency anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Leukopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Lymphadenitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphopenia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Cardiac disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Atrial fibrillation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palpitations	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pericardial effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pericarditis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.4)**	**0**	**(0.0)**
External ear pain	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vertigo	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**7**	**(7.9)**	**1**	**(1.1)**	**4**	**(4.8)**	**1**	**(1.2)**
Adrenal insufficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Hyperparathyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperthyroidism	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Hypophysitis	2	(2.2)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypopituitarism	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypothyroidism	5	(5.6)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Thyroiditis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye disorders	**7**	**(7.9)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.4)**	**1**	**(1.2)**
Dry eye	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Eye pruritus	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eyelash discolouration	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Growth of eyelashes	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lacrimation increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Macular degeneration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ocular hyperaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Uveitis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vision blurred	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Visual impairment	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**25**	**(28.1)**	**0**	**(0.0)**	**30**	**(35.7)**	**2**	**(2.4)**
Abdominal discomfort	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal distension	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Abdominal pain	3	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Abdominal pain lower	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Cheilitis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Constipation	6	(6.7)	0	(0.0)	4	(4.8)	0	(0.0)
Diarrhoea	11	(12.4)	0	(0.0)	14	(16.7)	1	(1.2)
Dry mouth	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Dyspepsia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysphagia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Epigastric discomfort	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Flatulence	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Gastritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Gastrointestinal sounds abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gingival pain	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mucous stools	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea	8	(9.0)	0	(0.0)	13	(15.5)	0	(0.0)
Oral pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Pancreatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Tooth disorder	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vomiting	3	(3.4)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**45**	**(50.6)**	**7**	**(7.9)**	**46**	**(54.8)**	**1**	**(1.2)**
Asthenia	6	(6.7)	2	(2.2)	9	(10.7)	1	(1.2)
Chest pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Chills	7	(7.9)	0	(0.0)	4	(4.8)	0	(0.0)
Face oedema	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Facial pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Fatigue	29	(32.6)	5	(5.6)	34	(40.5)	0	(0.0)
Feeling cold	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
General physical health deterioration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Generalised oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Inflammatory pain	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Influenza like illness	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Malaise	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Oedema	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Oedema peripheral	4	(4.5)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Pain	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pyrexia	3	(3.4)	0	(0.0)	6	(7.1)	0	(0.0)
Swelling	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Temperature intolerance	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Xerosis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**2**	**(2.2)**	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Autoimmune hepatitis	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cholestasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatitis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Immune system disorders	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(3.6)**	**0**	**(0.0)**
Atopy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Autoimmune disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Cytokine release syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Drug hypersensitivity	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infections and infestations	**4**	**(4.5)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(6.0)**	**1**	**(1.2)**
Candida infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Diverticulitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Folliculitis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastroenteritis viral	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Herpes zoster	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Influenza	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Oral herpes	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Tuberculosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.4)**	**0**	**(0.0)**
Excoriation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Infusion related reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Sunburn	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations	**11**	**(12.4)**	**1**	**(1.1)**	**11**	**(13.1)**	**0**	**(0.0)**
Alanine aminotransferase increased	4	(4.5)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Amylase increased	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	3	(3.4)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Autoantibody positive	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood bilirubin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Blood calcium increased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood cortisol decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood creatinine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Blood glucose abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood parathyroid hormone increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood phosphorus decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood testosterone decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
Blood triglycerides increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
C-reactive protein increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Electrocardiogram repolarisation abnormality	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lipase	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lymphocyte count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutrophil count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Platelet count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thyroglobulin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thyroxine decreased	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
Thyroxine free increased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thyroxine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine increased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Weight decreased	3	(3.4)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
Weight increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
White blood cell count increased	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**13**	**(14.6)**	**0**	**(0.0)**	**8**	**(9.5)**	**0**	**(0.0)**
Decreased appetite	10	(11.2)	0	(0.0)	6	(7.1)	0	(0.0)
Dehydration	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Fluid retention	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypercalcaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypocalcaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Hypokalaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Hypomagnesaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Hypophosphataemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Insulin resistant diabetes	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Type 1 diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Vitamin B12 deficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**25**	**(28.1)**	**2**	**(2.2)**	**25**	**(29.8)**	**1**	**(1.2)**
Arthralgia	14	(15.7)	0	(0.0)	14	(16.7)	0	(0.0)
Arthritis	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Arthropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Back pain	3	(3.4)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Bone pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Flank pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Joint swelling	1	(1.1)	0	(0.0)	4	(4.8)	0	(0.0)
Muscle atrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle spasms	2	(2.2)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Muscular weakness	5	(5.6)	2	(2.2)	4	(4.8)	0	(0.0)
Musculoskeletal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Musculoskeletal stiffness	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Myalgia	6	(6.7)	0	(0.0)	5	(6.0)	0	(0.0)
Myositis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neck pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Pain in extremity	2	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Pain in jaw	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Polyarthritis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Synovitis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tendon pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tenosynovitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(3.6)**	**0**	**(0.0)**
Acrochordon	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Melanocytic naevus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neoplasm swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Skin papilloma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Tumour pain	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**21**	**(23.6)**	**1**	**(1.1)**	**10**	**(11.9)**	**0**	**(0.0)**
Cognitive disorder	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dizziness	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysgeusia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Encephalopathy	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache	7	(7.9)	0	(0.0)	4	(4.8)	0	(0.0)
Hyperaesthesia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypersomnia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	3	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypogeusia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypotonia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Judgement impaired	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lethargy	4	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Memory impairment	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Neuralgia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Paraesthesia	1	(1.1)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
Partial seizures	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral sensory neuropathy	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sciatica	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tremor	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**3**	**(3.4)**	**1**	**(1.1)**	**4**	**(4.8)**	**0**	**(0.0)**
Anxiety	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Confusional state	1	(1.1)	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Depression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Disorientation	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Insomnia	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Libido decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Sleep disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Trance	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.2)**	**0**	**(0.0)**
Pollakiuria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Renal failure	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal failure acute	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**3**	**(3.4)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(3.6)**	**0**	**(0.0)**
Breast pain	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Erectile dysfunction	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Genital rash	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Haematospermia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Menorrhagia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pelvic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**20**	**(22.5)**	**1**	**(1.1)**	**17**	**(20.2)**	**2**	**(2.4)**
Cough	9	(10.1)	0	(0.0)	8	(9.5)	0	(0.0)
Dysphonia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dyspnoea	7	(7.9)	0	(0.0)	7	(8.3)	1	(1.2)
Dyspnoea exertional	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Epistaxis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemoptysis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoxia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)
Interstitial lung disease	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal dryness	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Pleuritic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Pneumonitis	2	(2.2)	1	(1.1)	1	(1.2)	0	(0.0)
Productive cough	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinus congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Wheezing	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**44**	**(49.4)**	**0**	**(0.0)**	**40**	**(47.6)**	**2**	**(2.4)**
Actinic keratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Alopecia	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blister	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis acneiform	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Dry skin	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eczema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Erythema	5	(5.6)	0	(0.0)	3	(3.6)	0	(0.0)
Erythema nodosum	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hair colour changes	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hair growth abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hair texture abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Lichenoid keratosis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Madarosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nail discolouration	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutrophilic dermatosis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Night sweats	5	(5.6)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Onychoclasis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Ipi-exposed 2 mg/kg Q3W				Ipi-exposed 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pain of skin	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Papule	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Photosensitivity reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pigmentation disorder	2	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus	25	(28.1)	0	(0.0)	18	(21.4)	0	(0.0)
Pruritus generalised	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Pustular psoriasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash	22	(24.7)	0	(0.0)	17	(20.2)	1	(1.2)
Rash erythematous	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Rash generalised	1	(1.1)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	2	(2.2)	0	(0.0)	2	(2.4)	1	(1.2)
Rash papular	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rosacea	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Scab	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin depigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Skin discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Skin hyperpigmentation	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Skin hypopigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)
Skin ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Transient acantholytic dermatosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urticaria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitiligo	9	(10.1)	0	(0.0)	6	(7.1)	0	(0.0)
Vascular disorders	**2**	**(2.2)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.4)**	**0**	**(0.0)**
Flushing	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Hot flush	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)
Jugular vein thrombosis	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphoedema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral ischaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Raynaud's phenomenon	1	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	276		276	
with one or more adverse events	236	(85.5)	39	(14.1)
with no adverse events	40	(14.5)	237	(85.9)
Blood and lymphatic system disorders	**18**	**(6.5)**	**3**	**(1.1)**
Anaemia	11	(4.0)	3	(1.1)
Eosinophilia	2	(0.7)	0	(0.0)
Iron deficiency anaemia	1	(0.4)	0	(0.0)
Leukopenia	1	(0.4)	0	(0.0)
Lymphadenitis	1	(0.4)	0	(0.0)
Lymphopenia	1	(0.4)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	3	(1.1)	0	(0.0)
Cardiac disorders	**3**	**(1.1)**	**1**	**(0.4)**
Atrial fibrillation	1	(0.4)	0	(0.0)
Palpitations	1	(0.4)	0	(0.0)
Pericardial effusion	1	(0.4)	1	(0.4)
Pericarditis	1	(0.4)	1	(0.4)
Ear and labyrinth disorders	**4**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**
External ear pain	1	(0.4)	0	(0.0)
Vertigo	3	(1.1)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**26**	**(9.4)**	**2**	**(0.7)**
Adrenal insufficiency	1	(0.4)	1	(0.4)
Hyperparathyroidism	1	(0.4)	0	(0.0)
Hyperthyroidism	4	(1.4)	0	(0.0)
Hypophysitis	2	(0.7)	1	(0.4)
Hypopituitarism	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypothyroidism	19	(6.9)	0	(0.0)
Thyroiditis	3	(1.1)	0	(0.0)
Eye disorders	**19**	**(6.9)**	**1**	**(0.4)**
Dry eye	4	(1.4)	0	(0.0)
Eye irritation	1	(0.4)	0	(0.0)
Eye pain	1	(0.4)	1	(0.4)
Eye pruritus	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Eyelash discolouration	1	(0.4)	0	(0.0)
Growth of eyelashes	1	(0.4)	0	(0.0)
Lacrimation increased	2	(0.7)	0	(0.0)
Macular degeneration	1	(0.4)	0	(0.0)
Ocular hyperaemia	1	(0.4)	0	(0.0)
Uveitis	1	(0.4)	0	(0.0)
Vision blurred	4	(1.4)	0	(0.0)
Visual impairment	3	(1.1)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**94**	**(34.1)**	**6**	**(2.2)**
Abdominal discomfort	3	(1.1)	0	(0.0)
Abdominal distension	2	(0.7)	0	(0.0)
Abdominal pain	9	(3.3)	0	(0.0)
Abdominal pain lower	2	(0.7)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	4	(1.4)	0	(0.0)
Cheilitis	1	(0.4)	0	(0.0)
Colitis	2	(0.7)	1	(0.4)
Constipation	14	(5.1)	0	(0.0)
Diarrhoea	42	(15.2)	2	(0.7)
Dry mouth	2	(0.7)	0	(0.0)
Dyspepsia	1	(0.4)	0	(0.0)
Dysphagia	1	(0.4)	0	(0.0)
Epigastric discomfort	1	(0.4)	0	(0.0)
Flatulence	2	(0.7)	0	(0.0)
Gastritis	1	(0.4)	0	(0.0)
Gastrointestinal sounds abnormal	1	(0.4)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	4	(1.4)	0	(0.0)
Gingival pain	1	(0.4)	0	(0.0)
Mucous stools	1	(0.4)	0	(0.0)
Nausea	37	(13.4)	1	(0.4)
Oral pain	1	(0.4)	0	(0.0)
Pancreatitis	1	(0.4)	1	(0.4)
Tooth disorder	2	(0.7)	0	(0.0)
Vomiting	16	(5.8)	2	(0.7)

Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**150**	**(54.3)**	**10**	**(3.6)**
Asthenia	29	(10.5)	3	(1.1)
Chest pain	3	(1.1)	0	(0.0)
Chills	17	(6.2)	0	(0.0)
Face oedema	4	(1.4)	0	(0.0)
Facial pain	1	(0.4)	0	(0.0)
Fatigue	103	(37.3)	7	(2.5)
Feeling cold	1	(0.4)	0	(0.0)
General physical health deterioration	1	(0.4)	0	(0.0)
Generalised oedema	1	(0.4)	0	(0.0)
Inflammation	2	(0.7)	0	(0.0)
Inflammatory pain	1	(0.4)	0	(0.0)
Influenza like illness	5	(1.8)	0	(0.0)
Malaise	1	(0.4)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	3	(1.1)	0	(0.0)
Oedema	4	(1.4)	0	(0.0)
Oedema peripheral	9	(3.3)	0	(0.0)
Pain	3	(1.1)	0	(0.0)
Pyrexia	13	(4.7)	0	(0.0)
Swelling	1	(0.4)	0	(0.0)
Temperature intolerance	1	(0.4)	0	(0.0)
Xerosis	3	(1.1)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**4**	**(1.4)**	**1**	**(0.4)**
Autoimmune hepatitis	1	(0.4)	1	(0.4)
Cholestasis	2	(0.7)	0	(0.0)
Hepatitis	1	(0.4)	0	(0.0)
Immune system disorders	**4**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**
Atopy	1	(0.4)	0	(0.0)
Autoimmune disorder	1	(0.4)	0	(0.0)
Cytokine release syndrome	1	(0.4)	0	(0.0)
Drug hypersensitivity	1	(0.4)	0	(0.0)
Infections and infestations	**14**	**(5.1)**	**1**	**(0.4)**
Candida infection	1	(0.4)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Diverticulitis	1	(0.4)	1	(0.4)
Folliculitis	2	(0.7)	0	(0.0)
Gastroenteritis viral	1	(0.4)	0	(0.0)
Herpes zoster	1	(0.4)	0	(0.0)
Influenza	2	(0.7)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	3	(1.1)	0	(0.0)
Oral herpes	1	(0.4)	0	(0.0)
Pneumonia	1	(0.4)	0	(0.0)
Tuberculosis	1	(0.4)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**3**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**
Excoriation	1	(0.4)	0	(0.0)
Infusion related reaction	1	(0.4)	0	(0.0)
Sunburn	1	(0.4)	0	(0.0)
Investigations	**43**	**(15.6)**	**2**	**(0.7)**
Alanine aminotransferase increased	9	(3.3)	0	(0.0)
Amylase increased	2	(0.7)	1	(0.4)
Aspartate aminotransferase increased	6	(2.2)	0	(0.0)
Autoantibody positive	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood bilirubin increased	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood calcium increased	2	(0.7)	0	(0.0)
Blood cortisol decreased	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood creatinine increased	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood glucose abnormal	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood parathyroid hormone increased	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood phosphorus decreased	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood testosterone decreased	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	4	(1.4)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	5	(1.8)	0	(0.0)
Blood triglycerides increased	1	(0.4)	0	(0.0)
C-reactive protein increased	1	(0.4)	0	(0.0)
Electrocardiogram repolarisation abnormality	1	(0.4)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	1	(0.4)	1	(0.4)
Lipase	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Lymphocyte count decreased	1	(0.4)	0	(0.0)
Neutrophil count decreased	1	(0.4)	0	(0.0)
Platelet count decreased	1	(0.4)	0	(0.0)
Thyroglobulin increased	1	(0.4)	0	(0.0)
Thyroxine decreased	4	(1.4)	0	(0.0)
Thyroxine free increased	1	(0.4)	0	(0.0)
Thyroxine increased	1	(0.4)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine decreased	1	(0.4)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine increased	2	(0.7)	0	(0.0)
Weight decreased	10	(3.6)	0	(0.0)
Weight increased	2	(0.7)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	2	(0.7)	0	(0.0)
White blood cell count increased	1	(0.4)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**33**	**(12.0)**	**3**	**(1.1)**
Decreased appetite	24	(8.7)	0	(0.0)
Dehydration	4	(1.4)	1	(0.4)
Fluid retention	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypercalcaemia	1	(0.4)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	1	(0.4)	1	(0.4)
Hypocalcaemia	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypokalaemia	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypomagnesaemia	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypophosphataemia	3	(1.1)	0	(0.0)
Insulin resistant diabetes	1	(0.4)	1	(0.4)
Type 1 diabetes mellitus	1	(0.4)	0	(0.0)
Vitamin B12 deficiency	1	(0.4)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**88**	**(31.9)**	**3**	**(1.1)**
Arthralgia	51	(18.5)	0	(0.0)
Arthritis	4	(1.4)	0	(0.0)
Arthropathy	1	(0.4)	0	(0.0)
Back pain	9	(3.3)	0	(0.0)
Bone pain	2	(0.7)	0	(0.0)
Flank pain	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Joint swelling	5	(1.8)	0	(0.0)
Muscle atrophy	1	(0.4)	0	(0.0)
Muscle spasms	7	(2.5)	0	(0.0)
Muscular weakness	10	(3.6)	2	(0.7)
Musculoskeletal discomfort	1	(0.4)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	4	(1.4)	1	(0.4)
Musculoskeletal stiffness	6	(2.2)	0	(0.0)
Myalgia	26	(9.4)	0	(0.0)
Myositis	1	(0.4)	0	(0.0)
Neck pain	2	(0.7)	0	(0.0)
Pain in extremity	6	(2.2)	0	(0.0)
Pain in jaw	2	(0.7)	0	(0.0)
Polyarthritis	1	(0.4)	0	(0.0)
Synovitis	1	(0.4)	0	(0.0)
Tendon pain	1	(0.4)	0	(0.0)
Tenosynovitis	1	(0.4)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**6**	**(2.2)**	**0**	**(0.0)**
Acrochordon	1	(0.4)	0	(0.0)
Melanocytic naevus	1	(0.4)	0	(0.0)
Neoplasm swelling	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin papilloma	1	(0.4)	0	(0.0)
Tumour pain	3	(1.1)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**48**	**(17.4)**	**2**	**(0.7)**
Cognitive disorder	1	(0.4)	0	(0.0)
Dizziness	4	(1.4)	0	(0.0)
Dysgeusia	6	(2.2)	0	(0.0)
Encephalopathy	1	(0.4)	1	(0.4)
Headache	19	(6.9)	1	(0.4)
Hyperaesthesia	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypersomnia	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	4	(1.4)	0	(0.0)
Hypogeusia	2	(0.7)	0	(0.0)
Hypotonia	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Judgement impaired	1	(0.4)	0	(0.0)
Lethargy	4	(1.4)	0	(0.0)
Memory impairment	3	(1.1)	0	(0.0)
Neuralgia	1	(0.4)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	3	(1.1)	0	(0.0)
Paraesthesia	6	(2.2)	0	(0.0)
Partial seizures	1	(0.4)	0	(0.0)
Peripheral sensory neuropathy	1	(0.4)	0	(0.0)
Sciatica	1	(0.4)	0	(0.0)
Tremor	1	(0.4)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**13**	**(4.7)**	**1**	**(0.4)**
Anxiety	1	(0.4)	0	(0.0)
Confusional state	1	(0.4)	1	(0.4)
Depression	1	(0.4)	0	(0.0)
Disorientation	2	(0.7)	0	(0.0)
Insomnia	5	(1.8)	0	(0.0)
Libido decreased	3	(1.1)	0	(0.0)
Sleep disorder	1	(0.4)	0	(0.0)
Trance	1	(0.4)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**2**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**
Pollakiuria	1	(0.4)	0	(0.0)
Renal failure	1	(0.4)	0	(0.0)
Renal failure acute	1	(0.4)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**7**	**(2.5)**	**0**	**(0.0)**
Breast pain	1	(0.4)	0	(0.0)
Erectile dysfunction	2	(0.7)	0	(0.0)
Genital rash	1	(0.4)	0	(0.0)
Haematospermia	1	(0.4)	0	(0.0)
Menorrhagia	1	(0.4)	0	(0.0)
Pelvic pain	1	(0.4)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**55**	**(19.9)**	**5**	**(1.8)**
Cough	27	(9.8)	0	(0.0)
Dysphonia	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Dyspnoea	21	(7.6)	3	(1.1)
Dyspnoea exertional	4	(1.4)	0	(0.0)
Epistaxis	1	(0.4)	0	(0.0)
Haemoptysis	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypoxia	1	(0.4)	1	(0.4)
Interstitial lung disease	1	(0.4)	0	(0.0)
Nasal congestion	1	(0.4)	0	(0.0)
Nasal dryness	1	(0.4)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	1	(0.4)	0	(0.0)
Pleuritic pain	1	(0.4)	0	(0.0)
Pneumonitis	3	(1.1)	1	(0.4)
Productive cough	2	(0.7)	0	(0.0)
Sinus congestion	1	(0.4)	0	(0.0)
Wheezing	2	(0.7)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**136**	**(49.3)**	**2**	**(0.7)**
Actinic keratosis	1	(0.4)	0	(0.0)
Alopecia	3	(1.1)	0	(0.0)
Blister	1	(0.4)	0	(0.0)
Dermatitis acneiform	2	(0.7)	0	(0.0)
Dry skin	5	(1.8)	0	(0.0)
Eczema	4	(1.4)	0	(0.0)
Erythema	14	(5.1)	0	(0.0)
Erythema nodosum	2	(0.7)	0	(0.0)
Hair colour changes	2	(0.7)	0	(0.0)
Hair growth abnormal	1	(0.4)	0	(0.0)
Hair texture abnormal	1	(0.4)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	1	(0.4)	0	(0.0)
Lichenoid keratosis	2	(0.7)	0	(0.0)
Madarosis	1	(0.4)	0	(0.0)
Nail discolouration	1	(0.4)	0	(0.0)
Neutrophilic dermatosis	1	(0.4)	0	(0.0)
Night sweats	10	(3.6)	0	(0.0)
Onychoclasis	1	(0.4)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Pain of skin	1	(0.4)	0	(0.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1	(0.4)	0	(0.0)
Papule	1	(0.4)	0	(0.0)
Photosensitivity reaction	1	(0.4)	0	(0.0)
Pigmentation disorder	2	(0.7)	0	(0.0)
Pruritus	68	(24.6)	0	(0.0)
Pruritus generalised	3	(1.1)	0	(0.0)
Pustular psoriasis	1	(0.4)	0	(0.0)
Rash	61	(22.1)	1	(0.4)
Rash erythematous	1	(0.4)	0	(0.0)
Rash generalised	3	(1.1)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	7	(2.5)	1	(0.4)
Rash papular	2	(0.7)	0	(0.0)
Rosacea	1	(0.4)	0	(0.0)
Scab	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin depigmentation	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin discolouration	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin disorder	2	(0.7)	0	(0.0)
Skin hyperpigmentation	2	(0.7)	0	(0.0)
Skin hypopigmentation	3	(1.1)	0	(0.0)
Skin ulcer	1	(0.4)	0	(0.0)
Transient acantholytic dermatosis	1	(0.4)	0	(0.0)
Urticaria	2	(0.7)	0	(0.0)
Vitiligo	27	(9.8)	0	(0.0)
Vascular disorders	**9**	**(3.3)**	**1**	**(0.4)**
Flushing	1	(0.4)	0	(0.0)
Hot flush	3	(1.1)	0	(0.0)
Hypotension	1	(0.4)	0	(0.0)
Jugular vein thrombosis	1	(0.4)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-4 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験パート B2+D（APaT 集団）（続き）

	Total			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
Lymphoedema	1	(0.4)	0	(0.0)
Peripheral ischaemia	1	(0.4)	1	(0.4)
Raynaud's phenomenon	1	(0.4)	0	(0.0)

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

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

MedDRA preferred terms 'Malignant Neoplasm Progression' not related to the drug is excluded.

(Database Cutoff Date [redacted]

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

Confidential

付録 2.7.4-5 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B3（APaT 集団）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	121		121		123		123	
with one or more adverse events	99	(81.8)	14	(11.6)	99	(80.5)	19	(15.4)
with no adverse events	22	(18.2)	107	(88.4)	24	(19.5)	104	(84.6)
Blood and lymphatic system disorders	**6**	**(5.0)**	**0**	**(0.0)**	**9**	**(7.3)**	**3**	**(2.4)**
Anaemia	3	(2.5)	0	(0.0)	4	(3.3)	1	(0.8)
Eosinophilia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Immune thrombocytopenic purpura	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Leukopenia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Lymphopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	1	(0.8)
Neutropenia	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Cardiac disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.6)**	**0**	**(0.0)**
Palpitations	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Tachycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	**1**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Vertigo	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**12**	**(9.9)**	**2**	**(1.7)**	**10**	**(8.1)**	**0**	**(0.0)**
Adrenal insufficiency	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Autoimmune thyroiditis	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Endocrine disorder	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperthyroidism	5	(4.1)	1	(0.8)	3	(2.4)	0	(0.0)
Hypothyroidism	7	(5.8)	0	(0.0)	8	(6.5)	0	(0.0)
Thyroiditis	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Eye disorders	**8**	**(6.6)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(5.7)**	**0**	**(0.0)**
Diplopia	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry eye	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Eye disorder	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Iridocyclitis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Iritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Lacrimation increased	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Periorbital oedema	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Photophobia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Uveitis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-5 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B3（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vision blurred	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Visual impairment	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Vitreous floaters	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**41**	**(33.9)**	**4**	**(3.3)**	**50**	**(40.7)**	**5**	**(4.1)**
Abdominal discomfort	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal distension	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Abdominal pain	3	(2.5)	0	(0.0)	6	(4.9)	0	(0.0)
Abdominal pain lower	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	3	(2.5)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Chapped lips	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Colitis	2	(1.7)	2	(1.7)	2	(1.6)	1	(0.8)
Constipation	1	(0.8)	0	(0.0)	7	(5.7)	0	(0.0)
Diarrhoea	14	(11.6)	1	(0.8)	29	(23.6)	2	(1.6)
Dry mouth	4	(3.3)	0	(0.0)	5	(4.1)	0	(0.0)
Dyspepsia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Dysphagia	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Enterocolitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Faeces hard	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Flatulence	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorder	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Glossitis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhoids	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea	19	(15.7)	0	(0.0)	23	(18.7)	1	(0.8)
Odynophagia	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral pain	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Retching	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Vomiting	6	(5.0)	0	(0.0)	6	(4.9)	1	(0.8)
General disorders and administration site conditions	**53**	**(43.8)**	**3**	**(2.5)**	**74**	**(60.2)**	**4**	**(3.3)**
Asthenia	8	(6.6)	0	(0.0)	11	(8.9)	1	(0.8)
Chest discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Chest pain	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Chills	9	(7.4)	0	(0.0)	6	(4.9)	0	(0.0)
Fatigue	37	(30.6)	1	(0.8)	56	(45.5)	3	(2.4)

Confidential

付録 2.7.4-5 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B3（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Feeling hot	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gait disturbance	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Generalised oedema	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperthermia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Influenza like illness	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Local swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	2	(1.7)	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)
Non-cardiac chest pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Oedema peripheral	1	(0.8)	0	(0.0)	6	(4.9)	0	(0.0)
Pain	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Pyrexia	9	(7.4)	1	(0.8)	8	(6.5)	0	(0.0)
Thirst	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**2**	**(1.7)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**1**	**(0.8)**
Autoimmune hepatitis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cholestasis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperbilirubinaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Infections and infestations	**5**	**(4.1)**	**1**	**(0.8)**	**7**	**(5.7)**	**1**	**(0.8)**
Candida infection	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Clostridium difficile infection	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctivitis	3	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Folliculitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Herpes zoster	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Hordeolum	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral herpes	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Pharyngitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Pneumonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Urinary tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**2**	**(1.7)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**
Infusion related reaction	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Investigations	**14**	**(11.6)**	**2**	**(1.7)**	**10**	**(8.1)**	**0**	**(0.0)**
Alanine aminotransferase increased	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Blood bilirubin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-5 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B3（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood creatine phosphokinase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Blood creatinine increased	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Blood glucose increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood triglycerides increased	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood uric acid increased	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Body temperature increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphocyte count decreased	2	(1.7)	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)
Neutrophil count decreased	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Platelet count decreased	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Transaminases increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Weight decreased	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Weight increased	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**14**	**(11.6)**	**1**	**(0.8)**	**18**	**(14.6)**	**5**	**(4.1)**
Decreased appetite	9	(7.4)	0	(0.0)	15	(12.2)	0	(0.0)
Dehydration	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	1	(0.8)
Failure to thrive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Gout	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Hypocalcaemia	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypokalaemia	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(1.6)
Hyponatraemia	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.8)
Hypophosphataemia	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Increased appetite	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**22**	**(18.2)**	**0**	**(0.0)**	**35**	**(28.5)**	**0**	**(0.0)**
Arthralgia	15	(12.4)	0	(0.0)	16	(13.0)	0	(0.0)
Arthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.4)	0	(0.0)
Back pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Flank pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Groin pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Joint range of motion decreased	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-5 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B3（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Joint stiffness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Muscle spasms	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.4)	0	(0.0)
Muscular weakness	3	(2.5)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	3	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Musculoskeletal stiffness	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(2.4)	0	(0.0)
Myalgia	6	(5.0)	0	(0.0)	11	(8.9)	0	(0.0)
Pain in extremity	2	(1.7)	0	(0.0)	6	(4.9)	0	(0.0)
Pain in jaw	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Polyarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Tendonitis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**
Malignant melanoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**15**	**(12.4)**	**1**	**(0.8)**	**16**	**(13.0)**	**0**	**(0.0)**
Brain oedema	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Convulsion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Depressed level of consciousness	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Disturbance in attention	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Dizziness	2	(1.7)	0	(0.0)	5	(4.1)	0	(0.0)
Dysaesthesia	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysgeusia	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Epilepsy	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache	8	(6.6)	1	(0.8)	8	(6.5)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	2	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Memory impairment	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Neuralgia	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Paraesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Restless legs syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**2**	**(1.7)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(4.1)**	**0**	**(0.0)**
Confusional state	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Depression	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Hallucination	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Insomnia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Libido decreased	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-5 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B3（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Renal and urinary disorders	**1**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.6)**	**0**	**(0.0)**
Dysuria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Pollakiuria	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Renal failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**3**	**(2.5)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.6)**	**0**	**(0.0)**
Erectile dysfunction	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nipple pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Nipple swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Pelvic pain	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus genital	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**17**	**(14.0)**	**1**	**(0.8)**	**15**	**(12.2)**	**2**	**(1.6)**
Cough	5	(4.1)	0	(0.0)	5	(4.1)	1	(0.8)
Dysphonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Dyspnoea	5	(4.1)	1	(0.8)	8	(6.5)	0	(0.0)
Dyspnoea exertional	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Epistaxis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal congestion	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pleuritic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Pneumonitis	3	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
Productive cough	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Rhinorrhoea	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sneezing	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wheezing	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**65**	**(53.7)**	**2**	**(1.7)**	**55**	**(44.7)**	**1**	**(0.8)**
Acne	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Alopecia	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis acneiform	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry skin	5	(4.1)	0	(0.0)	3	(2.4)	0	(0.0)
Eczema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Erythema	3	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Hair colour changes	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Hair growth abnormal	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-5 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B3（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lichenoid keratosis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Night sweats	3	(2.5)	0	(0.0)	5	(4.1)	0	(0.0)
Pruritus	31	(25.6)	1	(0.8)	26	(21.1)	0	(0.0)
Pruritus generalised	2	(1.7)	0	(0.0)	3	(2.4)	0	(0.0)
Psoriasis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Purpura	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Rash	22	(18.2)	0	(0.0)	16	(13.0)	0	(0.0)
Rash erythematous	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Rash follicular	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash generalised	2	(1.7)	1	(0.8)	2	(1.6)	0	(0.0)
Rash macular	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	8	(6.6)	0	(0.0)	3	(2.4)	0	(0.0)
Rash papular	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash pruritic	2	(1.7)	0	(0.0)	3	(2.4)	1	(0.8)
Seborrhoeic dermatitis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin depigmentation	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin discolouration	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Skin disorder	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin exfoliation	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Skin hyperpigmentation	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin hypopigmentation	4	(3.3)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)
Skin lesion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Skin mass	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin ulcer	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitiligo	9	(7.4)	0	(0.0)	13	(10.6)	0	(0.0)
Vascular disorders	**3**	**(2.5)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(2.4)**	**0**	**(0.0)**
Flushing	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hot flush	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypertension	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-5 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験パート B3（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Pallor	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)
Raynaud's phenomenon	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)

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

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

MedDRA preferred terms 'Malignant Neoplasm Progression' not related to the drug is excluded.

(Database Cutoff Date [redacted]

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02]

Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	171		171		178		178		179		179	
with one or more adverse events	167	(97.7)	88	(51.5)	172	(96.6)	83	(46.6)	178	(99.4)	79	(44.1)
with no adverse events	4	(2.3)	83	(48.5)	6	(3.4)	95	(53.4)	1	(0.6)	100	(55.9)
Blood and lymphatic system disorders	**68**	**(39.8)**	**22**	**(12.9)**	**36**	**(20.2)**	**14**	**(7.9)**	**26**	**(14.5)**	**6**	**(3.4)**
Anaemia	45	(26.3)	11	(6.4)	31	(17.4)	14	(7.9)	20	(11.2)	4	(2.2)
Eosinophilia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Erythropenia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Febrile neutropenia	3	(1.8)	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Granulocytopenia	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Iron deficiency anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Leukocytosis	3	(1.8)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Leukopenia	14	(8.2)	6	(3.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Lymph node pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Lymphadenopathy	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphatic obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphopenia	3	(1.8)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Neutropenia	14	(8.2)	6	(3.5)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)
Pancytopenia	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Thrombocytopenia	20	(11.7)	7	(4.1)	3	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Cardiac disorders	**13**	**(7.6)**	**4**	**(2.3)**	**13**	**(7.3)**	**2**	**(1.1)**	**15**	**(8.4)**	**2**	**(1.1)**
Angina pectoris	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aortic valve incompetence	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Aortic valve stenosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Arrhythmia	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atrial fibrillation	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Atrial flutter	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bradycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Bundle branch block right	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac failure	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Cardiac ventricular disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Cardiogenic shock	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Left ventricular dysfunction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Left ventricular hypertrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Mitral valve incompetence	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Myocardial infarction	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palpitations	2	(1.2)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Pericardial effusion	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sinus tachycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Supraventricular tachycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tachycardia	5	(2.9)	1	(0.6)	3	(1.7)	0	(0.0)	5	(2.8)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	**9**	**(5.3)**	**0**	**(0.0)**	**11**	**(6.2)**	**1**	**(0.6)**	**13**	**(7.3)**	**0**	**(0.0)**
Deafness	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear discomfort	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Hearing impaired	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoacusis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Motion sickness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Otorrhoea	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tinnitus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Vertigo	4	(2.3)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	7	(3.9)	0	(0.0)
Vertigo positional	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**2**	**(1.2)**	**0**	**(0.0)**	**19**	**(10.7)**	**2**	**(1.1)**	**22**	**(12.3)**	**3**	**(1.7)**
Adrenocortical insufficiency acute	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
Autoimmune thyroiditis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Cushingoid	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperparathyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hyperthyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(3.9)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Hypoparathyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypophysitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypopituitarism	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(1.1)
Hypothyroidism	1	(0.6)	0	(0.0)	11	(6.2)	0	(0.0)	15	(8.4)	0	(0.0)
Thyroiditis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Eye disorders	**16**	**(9.4)**	**0**	**(0.0)**	**24**	**(13.5)**	**2**	**(1.1)**	**22**	**(12.3)**	**3**	**(1.7)**
Age-related macular degeneration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Altered visual depth perception	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blindness	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cataract	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(1.7)	1	(0.6)
Chalazion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Conjunctival hyperaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Corneal pigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Dry eye	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Ectropion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eczema eyelids	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Entropion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eye irritation	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Eye movement disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye pain	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Eye pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Eye swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Eyelid disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Eyelid exfoliation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eyelid function disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Eyelid oedema	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Eyelid ptosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Eyelid rash	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Glaucoma	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Iritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Lacrimation increased	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ocular hyperaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Photophobia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Photopsia	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Uveitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Vision blurred	5	(2.9)	0	(0.0)	5	(2.8)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Visual acuity reduced	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Visual impairment	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Vitreous detachment	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitreous floaters	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**118**	**(69.0)**	**20**	**(11.7)**	**109**	**(61.2)**	**19**	**(10.7)**	**115**	**(64.2)**	**16**	**(8.9)**
Abdominal discomfort	2	(1.2)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	4	(2.2)	0	(0.0)
Abdominal distension	4	(2.3)	0	(0.0)	8	(4.5)	0	(0.0)	9	(5.0)	0	(0.0)
Abdominal pain	14	(8.2)	2	(1.2)	24	(13.5)	3	(1.7)	24	(13.4)	3	(1.7)
Abdominal pain lower	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	5	(2.9)	0	(0.0)	5	(2.8)	0	(0.0)	7	(3.9)	0	(0.0)
Abdominal rigidity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anal pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aphthous stomatitis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Ascites	3	(1.8)	1	(0.6)	4	(2.2)	2	(1.1)	5	(2.8)	2	(1.1)
Auriculotemporal syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Colitis	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)	3	(1.7)	2	(1.1)
Constipation	35	(20.5)	4	(2.3)	38	(21.3)	1	(0.6)	40	(22.3)	0	(0.0)
Dental caries	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Diarrhoea	34	(19.9)	4	(2.3)	37	(20.8)	1	(0.6)	33	(18.4)	2	(1.1)

Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Diverticulum	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry mouth	1	(0.6)	0	(0.0)	7	(3.9)	0	(0.0)	4	(2.2)	0	(0.0)
Duodenitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Duodenogastric reflux	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dyspepsia	7	(4.1)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Dysphagia	3	(1.8)	0	(0.0)	7	(3.9)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Eructation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Faeces discoloured	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Faeces hard	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Faeces soft	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Flatulence	2	(1.2)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Frequent bowel movements	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Gastric disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Gastritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Gastritis erosive	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Gastrointestinal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal sounds abnormal	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal toxicity	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrooesophageal reflux disease	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gingival bleeding	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gingival pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Gingival recession	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Glossodynia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Haematemesis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematochezia	3	(1.8)	1	(0.6)	4	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhoidal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Haemorrhoids	2	(1.2)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Haemorrhoids thrombosed	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hyperchlorhydria	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ileus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.1)	1	(0.6)
Impaired gastric emptying	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Inguinal hernia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Intestinal obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Intussusception	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Large intestinal ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Large intestine polyp	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Leukoplakia oral	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lip oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Loose tooth	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Malabsorption	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Melaena	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mouth ulceration	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea	71	(41.5)	5	(2.9)	35	(19.7)	2	(1.1)	43	(24.0)	2	(1.1)
Odynophagia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oesophageal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral pain	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pancreatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Paraesthesia oral	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Periodontal disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Reflux gastritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Retching	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Small intestinal obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Small intestinal perforation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stomatitis	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Thrombosis mesenteric vessel	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Tongue coated	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tongue discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tongue ulceration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth demineralisation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Toothache	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
Vomiting	39	(22.8)	5	(2.9)	15	(8.4)	3	(1.7)	33	(18.4)	3	(1.7)
General disorders and administration site conditions	**109**	**(63.7)**	**18**	**(10.5)**	**115**	**(64.6)**	**18**	**(10.1)**	**129**	**(72.1)**	**16**	**(8.9)**
Asthenia	16	(9.4)	3	(1.8)	16	(9.0)	3	(1.7)	21	(11.7)	4	(2.2)
Axillary pain	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Catheter site pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Chest discomfort	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	4	(2.2)	0	(0.0)
Chest pain	7	(4.1)	0	(0.0)	9	(5.1)	2	(1.1)	9	(5.0)	0	(0.0)
Chills	7	(4.1)	0	(0.0)	8	(4.5)	0	(0.0)	10	(5.6)	0	(0.0)
Death	1	(0.6)	1	(0.6)	3	(1.7)	3	(1.7)	2	(1.1)	2	(1.1)
Device breakage	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Device dislocation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Early satiety	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Exercise tolerance decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Extravasation	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Face oedema	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Facial pain	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fatigue	82	(48.0)	11	(6.4)	69	(38.8)	6	(3.4)	84	(46.9)	4	(2.2)
Feeling abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Feeling cold	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Feeling hot	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Gait disturbance	3	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
General physical health deterioration	5	(2.9)	3	(1.8)	2	(1.1)	2	(1.1)	5	(2.8)	5	(2.8)
Generalised oedema	1	(0.6)	1	(0.6)	6	(3.4)	4	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hernia pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hunger	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hyperpyrexia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Impaired healing	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Influenza like illness	3	(1.8)	0	(0.0)	7	(3.9)	0	(0.0)	9	(5.0)	0	(0.0)
Infusion site bruising	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Infusion site extravasation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infusion site pain	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injection site extravasation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Injection site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injection site paraesthesia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injection site reaction	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Local swelling	2	(1.2)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Localised oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Malaise	2	(1.2)	0	(0.0)	6	(3.4)	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
Mass	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mucosal discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mucosal dryness	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	3	(1.8)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Nodule	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Non-cardiac chest pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.7)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Oedema peripheral	10	(5.8)	0	(0.0)	15	(8.4)	0	(0.0)	15	(8.4)	2	(1.1)
Pain	3	(1.8)	0	(0.0)	5	(2.8)	1	(0.6)	8	(4.5)	1	(0.6)
Performance status decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pyrexia	16	(9.4)	1	(0.6)	22	(12.4)	1	(0.6)	27	(15.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sensation of foreign body	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Systemic inflammatory response syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Temperature intolerance	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Xerosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**4**	**(2.3)**	**1**	**(0.6)**	**5**	**(2.8)**	**4**	**(2.2)**	**6**	**(3.4)**	**3**	**(1.7)**
Autoimmune hepatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
Cholangitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Cholecystitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cholestasis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Hepatic failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
Hepatic pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Hepatitis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Hyperbilirubinaemia	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Immune system disorders	**6**	**(3.5)**	**1**	**(0.6)**	**6**	**(3.4)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(2.8)**	**1**	**(0.6)**
Allergy to arthropod sting	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anaphylactic reaction	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Cytokine release syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Drug hypersensitivity	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypersensitivity	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Immunosuppression	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Seasonal allergy	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Infections and infestations	**57**	**(33.3)**	**20**	**(11.7)**	**67**	**(37.6)**	**18**	**(10.1)**	**63**	**(35.2)**	**8**	**(4.5)**
Abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Appendicitis perforated	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Bacteraemia	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bacterial sepsis	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Body tinea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Bronchitis	2	(1.2)	0	(0.0)	5	(2.8)	2	(1.1)	1	(0.6)	0	(0.0)
Candida infection	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Cellulitis	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(1.7)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Clostridium difficile colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctivitis	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	5	(2.8)	0	(0.0)
Cystitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Device related infection	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diverticulitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Ear infection fungal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Erysipelas	2	(1.2)	2	(1.2)	3	(1.7)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)

Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Erythema migrans	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Eye infection	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Folliculitis	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fungal infection	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fungal skin infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Furuncle	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Gastroenteritis viral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Genital infection fungal	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gingivitis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Graft infection	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Groin infection	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Herpes zoster	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)
Hordeolum	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Infected dermal cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Infection	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Infection parasitic	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infectious pleural effusion	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Influenza	3	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	3	(1.7)	1	(0.6)
Lobar pneumonia	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Localised infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lung infection	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mastitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	7	(4.1)	0	(0.0)	6	(3.4)	0	(0.0)	16	(8.9)	0	(0.0)
Oesophageal candidiasis	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Onychomycosis	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ophthalmic herpes zoster	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral candidiasis	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Oral fungal infection	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Oral herpes	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Otitis externa	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Otitis media	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Paronychia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pelvic abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Pharyngitis	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonia	7	(4.1)	4	(2.3)	4	(2.2)	1	(0.6)	2	(1.1)	1	(0.6)
Post procedural cellulitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Pulmonary sepsis	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory syncytial virus infection	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory tract infection viral	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Rhinitis	1	(0.6)	0	(0.0)	5	(2.8)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Salmonellosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Sepsis	5	(2.9)	5	(2.9)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Septic shock	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinusitis	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.8)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Skin infection	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.7)	2	(1.1)	2	(1.1)	0	(0.0)
Soft tissue infection	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.1)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Staphylococcal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Subcutaneous abscess	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tinea pedis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tinea versicolour	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	4	(2.3)	0	(0.0)	6	(3.4)	0	(0.0)	11	(6.1)	0	(0.0)
Urinary tract infection	10	(5.8)	2	(1.2)	13	(7.3)	2	(1.1)	13	(7.3)	1	(0.6)
Urinary tract infection bacterial	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urosepsis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vaginal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Viral infection	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(1.1)	1	(0.6)	1	(0.6)
Viral upper respiratory tract infection	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Wound infection	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.2)	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**14**	**(8.2)**	**0**	**(0.0)**	**23**	**(12.9)**	**4**	**(2.2)**	**21**	**(11.7)**	**2**	**(1.1)**
Arthropod bite	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Brain herniation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Burns second degree	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Clavicle fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Contusion	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Excoriation	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Fall	2	(1.2)	0	(0.0)	4	(2.2)	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
Feeding tube complication	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Femur fracture	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Foot fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hip fracture	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Incision site complication	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Incision site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Infusion related reaction	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Joint dislocation	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Joint injury	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Laceration	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Lower limb fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle contusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Periorbital contusion	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Post procedural haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Procedural pain	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Radiation injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Radiation necrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Radiation skin injury	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Rib fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
Scratch	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Seroma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skeletal injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Spinal fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Subdural haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Sunburn	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thermal burn	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Traumatic haematoma	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Urinary retention postoperative	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wound	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Wound secretion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations	**61**	**(35.7)**	**21**	**(12.3)**	**52**	**(29.2)**	7	**(3.9)**	**49**	**(27.4)**	7	**(3.9)**
Alanine aminotransferase	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Alanine aminotransferase decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Alanine aminotransferase increased	5	(2.9)	0	(0.0)	8	(4.5)	0	(0.0)	8	(4.5)	1	(0.6)
Amylase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anticoagulation drug level abnormal	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	2	(1.2)	0	(0.0)	8	(4.5)	1	(0.6)	8	(4.5)	1	(0.6)
Bilirubin conjugated increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood albumin	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood albumin decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Blood albumin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	3	(1.8)	1	(0.6)	10	(5.6)	2	(1.1)	8	(4.5)	1	(0.6)
Blood bilirubin increased	4	(2.3)	0	(0.0)	4	(2.2)	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
Blood chloride decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood chloride increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood cholesterol increased	2	(1.2)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood creatine phosphokinase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood creatinine decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood creatinine increased	4	(2.3)	0	(0.0)	6	(3.4)	0	(0.0)	5	(2.8)	0	(0.0)
Blood glucose increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Blood iron decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Blood phosphorus decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood phosphorus increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood potassium decreased	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Blood sodium decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Blood testosterone decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.8)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Blood triglycerides increased	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Blood urea increased	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Blood uric acid increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
C-reactive protein increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Electrocardiogram T wave inversion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Electrocardiogram change	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Electrocardiogram low voltage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Eosinophil count increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Fibrin D dimer increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	3	(1.8)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)
Glucose urine	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Granulocyte count decreased	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematocrit decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Haemoglobin decreased	4	(2.3)	3	(1.8)	3	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)
Haemoglobin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatic enzyme increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
International normalised ratio increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Lipase increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphocyte count decreased	9	(5.3)	3	(1.8)	5	(2.8)	1	(0.6)	3	(1.7)	1	(0.6)
Lymphocyte count increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutrophil count decreased	9	(5.3)	6	(3.5)	2	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Neutrophil count increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oxygen saturation decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Platelet count decreased	16	(9.4)	6	(3.5)	2	(1.1)	0	(0.0)	4	(2.2)	1	(0.6)
Red blood cell count decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thyroxine decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Thyroxine free increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine free decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Troponin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Urine leukocyte esterase positive	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Urine output decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urine output increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitamin B12 decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitamin D decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Weight decreased	7	(4.1)	1	(0.6)	9	(5.1)	1	(0.6)	13	(7.3)	0	(0.0)
Weight increased	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	11	(6.4)	5	(2.9)	3	(1.7)	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
White blood cell count increased	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**63**	**(36.8)**	**13**	**(7.6)**	**64**	**(36.0)**	**18**	**(10.1)**	**70**	**(39.1)**	**11**	**(6.1)**
Acidosis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Appetite disorder	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cachexia	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(1.1)	1	(0.6)	1	(0.6)

Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cell death	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Decreased appetite	39	(22.8)	1	(0.6)	29	(16.3)	0	(0.0)	44	(24.6)	3	(1.7)
Dehydration	7	(4.1)	1	(0.6)	9	(5.1)	5	(2.8)	5	(2.8)	0	(0.0)
Diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diabetes mellitus inadequate control	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fluid retention	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Folate deficiency	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gout	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypercalcaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.2)	1	(0.6)	3	(1.7)	0	(0.0)
Hypercholesterolaemia	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	10	(5.8)	3	(1.8)	9	(5.1)	1	(0.6)	9	(5.0)	1	(0.6)
Hyperkalaemia	1	(0.6)	0	(0.0)	5	(2.8)	1	(0.6)	5	(2.8)	0	(0.0)
Hyperlipidaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypermagnesaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypernatraemia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypertriglyceridaemia	7	(4.1)	1	(0.6)	6	(3.4)	1	(0.6)	5	(2.8)	0	(0.0)
Hyperuricaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.2)	1	(0.6)	3	(1.7)	1	(0.6)
Hypoalbuminaemia	9	(5.3)	1	(0.6)	5	(2.8)	2	(1.1)	10	(5.6)	1	(0.6)
Hypocalcaemia	3	(1.8)	1	(0.6)	2	(1.1)	1	(0.6)	5	(2.8)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hypochloraemia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoglycaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypokalaemia	9	(5.3)	2	(1.2)	6	(3.4)	2	(1.1)	8	(4.5)	1	(0.6)
Hypomagnesaemia	2	(1.2)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Hyponatraemia	8	(4.7)	2	(1.2)	19	(10.7)	6	(3.4)	12	(6.7)	5	(2.8)
Hypophosphataemia	4	(2.3)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Iron deficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Lactic acidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Malnutrition	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolic acidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tumour lysis syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Vitamin D deficiency	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**66**	**(38.6)**	**7**	**(4.1)**	**85**	**(47.8)**	**5**	**(2.8)**	**89**	**(49.7)**	**8**	**(4.5)**
Arthralgia	17	(9.9)	2	(1.2)	27	(15.2)	1	(0.6)	22	(12.3)	1	(0.6)
Arthritis	2	(1.2)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Back disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Back pain	17	(9.9)	3	(1.8)	20	(11.2)	0	(0.0)	13	(7.3)	2	(1.1)
Bone pain	6	(3.5)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	6	(3.4)	0	(0.0)
Bursitis	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Coccydynia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Exostosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Flank pain	2	(1.2)	0	(0.0)	3	(1.7)	1	(0.6)	6	(3.4)	0	(0.0)
Groin pain	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)
Growing pains	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Intervertebral disc protrusion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Joint instability	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Joint range of motion decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Joint stiffness	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Joint swelling	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Limb discomfort	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mobility decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle spasms	4	(2.3)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	6	(3.4)	0	(0.0)
Muscle tightness	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle twitching	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscular weakness	8	(4.7)	1	(0.6)	4	(2.2)	0	(0.0)	5	(2.8)	0	(0.0)
Musculoskeletal chest pain	3	(1.8)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	5	(2.8)	0	(0.0)
Musculoskeletal discomfort	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	7	(4.1)	1	(0.6)	15	(8.4)	2	(1.1)	13	(7.3)	1	(0.6)

Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal stiffness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Myalgia	11	(6.4)	1	(0.6)	16	(9.0)	2	(1.1)	14	(7.8)	0	(0.0)
Myalgia intercostal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neck pain	4	(2.3)	0	(0.0)	7	(3.9)	0	(0.0)	4	(2.2)	1	(0.6)
Osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Osteolysis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Pain in extremity	12	(7.0)	1	(0.6)	10	(5.6)	0	(0.0)	14	(7.8)	1	(0.6)
Pain in jaw	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Plantar fasciitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Polymyalgia rheumatica	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Rotator cuff syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sensation of heaviness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Spinal pain	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Spondylolisthesis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Temporomandibular joint syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tendon disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Tendonitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Torticollis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**17**	**(9.9)**	**3**	**(1.8)**	**14**	**(7.9)**	**5**	**(2.8)**	**19**	**(10.6)**	**1**	**(0.6)**

Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Basal cell carcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cancer pain	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.1)	1	(0.6)
Cerebral haemangioma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Infected neoplasm	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Intracranial tumour haemorrhage	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Melanocytic naevus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Metastases to central nervous system	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metastases to lymph nodes	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metastases to muscle	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Metastatic pain	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Oncologic complication	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
Skin papilloma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Squamous cell carcinoma	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Squamous cell carcinoma of skin	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thyroid neoplasm	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Tumour haemorrhage	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Tumour pain	10	(5.8)	1	(0.6)	3	(1.7)	1	(0.6)	8	(4.5)	0	(0.0)
Tumour ulceration	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**79**	**(46.2)**	**7**	**(4.1)**	**58**	**(32.6)**	**10**	**(5.6)**	**58**	**(32.4)**	**8**	**(4.5)**

Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ageusia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Amnesia	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aphasia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ataxia	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Balance disorder	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Brain oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(1.1)
Burning sensation	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cerebrovascular accident	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cervicobrachial syndrome	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cognitive disorder	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Convulsion	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)
Coordination abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Disturbance in attention	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dizziness	15	(8.8)	0	(0.0)	13	(7.3)	1	(0.6)	14	(7.8)	1	(0.6)
Dizziness postural	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysarthria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Dysgeusia	11	(6.4)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Encephalopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epilepsy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Haemorrhage intracranial	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache	23	(13.5)	1	(0.6)	15	(8.4)	0	(0.0)	25	(14.0)	0	(0.0)
Hemiparesis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hyperaesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypersomnia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	4	(2.3)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Hypogeusia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypotonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Lethargy	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Lumbar radiculopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Memory impairment	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Meningitis noninfective	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Migraine	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Monoparesis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Myasthenic syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Myoclonus	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neuralgia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	18	(10.5)	2	(1.2)	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Paraesthesia	12	(7.0)	0	(0.0)	4	(2.2)	1	(0.6)	3	(1.7)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Parosmia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Partial seizures	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Peripheral motor neuropathy	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Peripheral sensorimotor neuropathy	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral sensory neuropathy	6	(3.5)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Phantom pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Polyneuropathy	4	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Poor quality sleep	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Presyncope	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Restless legs syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Sciatica	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Sensory disturbance	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Sensory loss	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinus headache	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Somnolence	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Spinal cord compression	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Syncope	2	(1.2)	2	(1.2)	4	(2.2)	3	(1.7)	1	(0.6)	0	(0.0)
Transient ischaemic attack	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tremor	3	(1.8)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Visual field defect	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**35**	**(20.5)**	**2**	**(1.2)**	**25**	**(14.0)**	**5**	**(2.8)**	**28**	**(15.6)**	**0**	**(0.0)**
Adjustment disorder	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Adjustment disorder with depressed mood	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Agitation	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anxiety	8	(4.7)	1	(0.6)	7	(3.9)	0	(0.0)	7	(3.9)	0	(0.0)
Confusional state	3	(1.8)	0	(0.0)	3	(1.7)	2	(1.1)	5	(2.8)	0	(0.0)
Delirium	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Depressed mood	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Depression	8	(4.7)	0	(0.0)	4	(2.2)	0	(0.0)	9	(5.0)	0	(0.0)
Emotional disorder	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Food aversion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hallucination	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hallucination, visual	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Impatience	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Insomnia	13	(7.6)	0	(0.0)	8	(4.5)	0	(0.0)	9	(5.0)	0	(0.0)
Libido increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mental status changes	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nightmare	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Restlessness	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sleep disorder	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Tension	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**15**	**(8.8)**	**2**	**(1.2)**	**15**	**(8.4)**	**1**	**(0.6)**	**15**	**(8.4)**	**1**	**(0.6)**
Chromaturia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysuria	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Haematuria	4	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Hydronephrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypertonic bladder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Incontinence	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Micturition urgency	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Nephrolithiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Nocturia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Oliguria	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pollakiuria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Postrenal failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Proteinuria	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Renal failure	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Renal failure acute	2	(1.2)	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Renal failure chronic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Renal pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stress urinary incontinence	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tubulointerstitial nephritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Urinary hesitation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Urinary incontinence	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary retention	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Urinary tract obstruction	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urine odour abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**8**	**(4.7)**	**1**	**(0.6)**	**8**	**(4.5)**	**1**	**(0.6)**	**8**	**(4.5)**	**0**	**(0.0)**
Breast discomfort	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Breast pain	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Breast swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Dysmenorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Erectile dysfunction	3	(1.8)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Genital haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Genital hypoaesthesia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Genital rash	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematospermia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Menstruation irregular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oedema genital	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pelvic pain	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Priapism	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Scrotal erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Scrotal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Testicular atrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vaginal haemorrhage	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vulval disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Vulvovaginal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Vulvovaginal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**60**	**(35.1)**	**17**	**(9.9)**	**66**	**(37.1)**	**10**	**(5.6)**	**76**	**(42.5)**	**14**	**(7.8)**
Acute respiratory failure	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Apnoea	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asthma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Bronchiectasis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	1	(0.6)	1	(0.6)	3	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cough	27	(15.8)	0	(0.0)	31	(17.4)	0	(0.0)	35	(19.6)	0	(0.0)
Diaphragmatic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dry throat	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Dysaesthesia pharynx	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Dysphonia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
Dyspnoea	21	(12.3)	5	(2.9)	17	(9.6)	2	(1.1)	31	(17.3)	7	(3.9)
Dyspnoea at rest	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dyspnoea exertional	1	(0.6)	0	(0.0)	5	(2.8)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Epistaxis	5	(2.9)	1	(0.6)	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(1.7)	1	(0.6)
Haemoptysis	3	(1.8)	1	(0.6)	3	(1.7)	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
Hiccups	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypercapnia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperventilation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypoxia	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.7)	1	(0.6)
Increased bronchial secretion	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Increased upper airway secretion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Increased viscosity of nasal secretion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Interstitial lung disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Laryngeal inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Laryngeal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal congestion	2	(1.2)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	4	(2.2)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Oropharyngeal pain	3	(1.8)	0	(0.0)	5	(2.8)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Painful respiration	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pleural effusion	5	(2.9)	3	(1.8)	4	(2.2)	3	(1.7)	4	(2.2)	2	(1.1)
Pneumonia aspiration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Pneumonitis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(1.7)	2	(1.1)
Pneumothorax	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Productive cough	3	(1.8)	0	(0.0)	5	(2.8)	0	(0.0)	4	(2.2)	0	(0.0)
Pulmonary congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Pulmonary embolism	7	(4.1)	7	(4.1)	3	(1.7)	3	(1.7)	1	(0.6)	1	(0.6)
Pulmonary thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Rales	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Respiratory failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Rhinorrhoea	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Sinus congestion	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Sleep apnoea syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sneezing	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Tachypnoea	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Throat irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Upper-airway cough syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Wheezing	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**62**	**(36.3)**	**2**	**(1.2)**	**89**	**(50.0)**	**4**	**(2.2)**	**99**	**(55.3)**	**2**	**(1.1)**
Acne	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Alopecia	35	(20.5)	1	(0.6)	6	(3.4)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Blister	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cold sweat	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Decubitus ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Dermatitis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Dermatitis acneiform	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Dermatitis allergic	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis atopic	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Dermatitis contact	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diffuse alopecia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Drug eruption	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry skin	5	(2.9)	0	(0.0)	13	(7.3)	0	(0.0)	15	(8.4)	0	(0.0)
Ecchymosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eczema	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	6	(3.4)	0	(0.0)
Eczema asteatotic	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Erythema	5	(2.9)	0	(0.0)	6	(3.4)	1	(0.6)	5	(2.8)	0	(0.0)
Erythema multiforme	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Hair colour changes	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	3	(1.8)	0	(0.0)	7	(3.9)	0	(0.0)	6	(3.4)	0	(0.0)
Hyperkeratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypertrichosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Intertrigo	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Keratosis pilaris	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Lichenification	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Macule	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nail pigmentation	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Night sweats	9	(5.3)	0	(0.0)	4	(2.2)	0	(0.0)	8	(4.5)	0	(0.0)
Onychalgia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pain of skin	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palmar erythema	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Papule	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Parapsoriasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Photosensitivity reaction	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Prurigo	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus	13	(7.6)	0	(0.0)	45	(25.3)	0	(0.0)	54	(30.2)	0	(0.0)
Pruritus generalised	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Psoriasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Rash	13	(7.6)	0	(0.0)	24	(13.5)	0	(0.0)	25	(14.0)	0	(0.0)
Rash erythematous	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Rash generalised	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Rash macular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(5.1)	1	(0.6)	13	(7.3)	1	(0.6)
Rash papular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Rash pruritic	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Rosacea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Seborrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Skin burning sensation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin hyperpigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin hypopigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.2)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Skin lesion	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Skin mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Skin ulcer	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Solar dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Solar lentigo	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stevens-Johnson syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urticaria	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitiligo	3	(1.8)	0	(0.0)	11	(6.2)	0	(0.0)	11	(6.1)	0	(0.0)
Vascular disorders	**20**	**(11.7)**	**5**	**(2.9)**	**16**	**(9.0)**	**5**	**(2.8)**	**23**	**(12.8)**	**2**	**(1.1)**
Deep vein thrombosis	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
Embolism	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Flushing	3	(1.8)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hot flush	2	(1.2)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypertension	4	(2.3)	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)	6	(3.4)	2	(1.1)
Hypotension	3	(1.8)	1	(0.6)	5	(2.8)	2	(1.1)	7	(3.9)	0	(0.0)
Lymphoedema	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Orthostatic hypotension	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Pallor	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral embolism	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Phlebitis	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Poor venous access	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-6 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Raynaud's phenomenon	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Superior vena cava syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Thrombophlebitis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombosis	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vasculitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Venous thrombosis	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms 'Malignant Neoplasm Progression' not related to the drug is excluded.
(Database Cutoff Date:12MAY2014)

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

Confidential

付録 2.7.4-7 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	171		171		178		178		179		179	
with one or more adverse events	138	(80.7)	45	(26.3)	121	(68.0)	20	(11.2)	133	(74.3)	25	(14.0)
with no adverse events	33	(19.3)	126	(73.7)	57	(32.0)	158	(88.8)	46	(25.7)	154	(86.0)
Blood and lymphatic system disorders	**56**	**(32.7)**	**17**	**(9.9)**	**8**	**(4.5)**	**1**	**(0.6)**	**10**	**(5.6)**	**1**	**(0.6)**
Anaemia	35	(20.5)	9	(5.3)	5	(2.8)	1	(0.6)	7	(3.9)	0	(0.0)
Eosinophilia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Erythropenia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Febrile neutropenia	2	(1.2)	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Granulocytopenia	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Leukocytosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Leukopenia	14	(8.2)	6	(3.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymph node pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphopenia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Neutropenia	14	(8.2)	6	(3.5)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Pancytopenia	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	16	(9.4)	4	(2.3)	2	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Cardiac disorders	**2**	**(1.2)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.6)**	**1**	**(0.6)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Arrhythmia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-7 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Palpitations	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pericardial effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	**2**	**(1.2)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.7)**	**0**	**(0.0)**
Vertigo	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Vertigo positional	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**15**	**(8.4)**	**1**	**(0.6)**	**17**	**(9.5)**	**2**	**(1.1)**
Autoimmune thyroiditis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Hyperthyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(3.9)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypophysitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypopituitarism	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(1.1)
Hypothyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(5.1)	0	(0.0)	13	(7.3)	0	(0.0)
Thyroiditis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Eye disorders	**1**	**(0.6)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(3.4)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(3.4)**	**1**	**(0.6)**
Blindness	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry eye	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Eczema eyelids	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Eye pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Eye pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-7 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eyelid disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Eyelid exfoliation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Iritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Lacrimation increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ocular hyperaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Uveitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Vision blurred	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Visual impairment	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**75**	**(43.9)**	**9**	**(5.3)**	**35**	**(19.7)**	**5**	**(2.8)**	**45**	**(25.1)**	**6**	**(3.4)**
Abdominal discomfort	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Abdominal distension	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Abdominal pain	4	(2.3)	0	(0.0)	6	(3.4)	0	(0.0)	4	(2.2)	1	(0.6)
Abdominal pain upper	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Aphthous stomatitis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Ascites	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.7)	2	(1.1)
Constipation	14	(8.2)	0	(0.0)	5	(2.8)	0	(0.0)	9	(5.0)	0	(0.0)
Diarrhoea	14	(8.2)	3	(1.8)	15	(8.4)	0	(0.0)	19	(10.6)	2	(1.1)
Dry mouth	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.8)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-7 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Duodenitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dyspepsia	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysphagia	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.7)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Faeces soft	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Flatulence	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Frequent bowel movements	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal toxicity	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gingival pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Gingival recession	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhoids	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperchlorhydria	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mouth ulceration	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea	56	(32.7)	4	(2.3)	8	(4.5)	0	(0.0)	16	(8.9)	1	(0.6)
Pancreatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Paraesthesia oral	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Periodontal disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Small intestinal perforation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-7 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Stomatitis	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Tooth demineralisation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Toothache	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vomiting	26	(15.2)	4	(2.3)	2	(1.1)	1	(0.6)	10	(5.6)	1	(0.6)
General disorders and administration site conditions	**77**	**(45.0)**	**10**	**(5.8)**	**62**	**(34.8)**	**6**	**(3.4)**	**73**	**(40.8)**	**2**	**(1.1)**
Asthenia	10	(5.8)	1	(0.6)	6	(3.4)	1	(0.6)	8	(4.5)	1	(0.6)
Chest discomfort	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chest pain	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chills	6	(3.5)	0	(0.0)	6	(3.4)	0	(0.0)	5	(2.8)	0	(0.0)
Death	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Exercise tolerance decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Extravasation	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Face oedema	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fatigue	62	(36.3)	8	(4.7)	40	(22.5)	2	(1.1)	52	(29.1)	1	(0.6)
Feeling hot	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Gait disturbance	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
General physical health deterioration	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Generalised oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-7 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Influenza like illness	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	6	(3.4)	0	(0.0)
Infusion site pain	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injection site extravasation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Injection site paraesthesia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injection site reaction	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Local swelling	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Localised oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Malaise	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Mucosal discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	3	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Oedema peripheral	4	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.8)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Performance status decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pyrexia	8	(4.7)	1	(0.6)	6	(3.4)	0	(0.0)	11	(6.1)	0	(0.0)
Temperature intolerance	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Xerosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.1)**	**1**	**(0.6)**	**2**	**(1.1)**	**2**	**(1.1)**
Autoimmune hepatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)

Confidential

付録 2.7.4-7 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hepatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Immune system disorders	**3**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.1)**	**1**	**(0.6)**
Anaphylactic reaction	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Cytokine release syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Drug hypersensitivity	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypersensitivity	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infections and infestations	**11**	**(6.4)**	**4**	**(2.3)**	**3**	**(1.7)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(3.4)**	**1**	**(0.6)**
Bacteraemia	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bacterial sepsis	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Candida infection	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctivitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Erysipelas	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Gingivitis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Influenza	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Oral fungal infection	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonia	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-7 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Soft tissue infection	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Staphylococcal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Subcutaneous abscess	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urosepsis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**3**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.6)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.7)**	**0**	**(0.0)**
Contusion	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Incision site complication	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infusion related reaction	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Radiation skin injury	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Traumatic haematoma	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations	**32**	**(18.7)**	**13**	**(7.6)**	**18**	**(10.1)**	**2**	**(1.1)**	**21**	**(11.7)**	**2**	**(1.1)**
Alanine aminotransferase	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Alanine aminotransferase increased	3	(1.8)	0	(0.0)	5	(2.8)	0	(0.0)	6	(3.4)	1	(0.6)
Amylase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anticoagulation drug level abnormal	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(3.4)	1	(0.6)	4	(2.2)	1	(0.6)
Blood alkaline phosphatase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	4	(2.2)	0	(0.0)
Blood bilirubin increased	3	(1.8)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Blood cholesterol increased	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-7 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood creatine phosphokinase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood creatinine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Blood glucose increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Eosinophil count increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Granulocyte count decreased	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematocrit decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemoglobin decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatic enzyme increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Lymphocyte count decreased	7	(4.1)	2	(1.2)	3	(1.7)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Neutrophil count decreased	7	(4.1)	5	(2.9)	2	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Neutrophil count increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Platelet count decreased	13	(7.6)	5	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Red blood cell count decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thyroxine decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Thyroxine free increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Urine output increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-7 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Weight decreased	4	(2.3)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	8	(4.7)	4	(2.3)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**33**	**(19.3)**	**3**	**(1.8)**	**15**	**(8.4)**	**1**	**(0.6)**	**26**	**(14.5)**	**4**	**(2.2)**
Appetite disorder	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cell death	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Decreased appetite	26	(15.2)	0	(0.0)	8	(4.5)	0	(0.0)	17	(9.5)	2	(1.1)
Dehydration	3	(1.8)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypercalcaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypercholesterolaemia	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hyperkalaemia	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypertriglyceridaemia	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Hyperuricaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypoalbuminaemia	3	(1.8)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypocalcaemia	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Hypokalaemia	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.7)	1	(0.6)
Hypomagnesaemia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hyponatraemia	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(1.1)

C Confidential

付録 2.7.4-7 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hypophosphataemia	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Iron deficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**21**	**(12.3)**	**2**	**(1.2)**	**26**	**(14.6)**	**2**	**(1.1)**	**28**	**(15.6)**	**1**	**(0.6)**
Arthralgia	9	(5.3)	1	(0.6)	13	(7.3)	1	(0.6)	12	(6.7)	1	(0.6)
Arthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Back pain	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Bone pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Joint stiffness	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Muscle spasms	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Muscle tightness	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle twitching	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscular weakness	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal stiffness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Myalgia	10	(5.8)	1	(0.6)	9	(5.1)	2	(1.1)	7	(3.9)	0	(0.0)
Neck pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Pain in extremity	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.2)	0	(0.0)
Polymyalgia rheumatica	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-7 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sensation of heaviness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Torticollis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**
Metastatic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Tumour pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**43**	**(25.1)**	**3**	**(1.8)**	**17**	**(9.6)**	**0**	**(0.0)**	**15**	**(8.4)**	**2**	**(1.1)**
Amnesia	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Burning sensation	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cognitive disorder	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dizziness	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Dysgeusia	7	(4.1)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Headache	6	(3.5)	0	(0.0)	6	(3.4)	0	(0.0)	6	(3.4)	0	(0.0)
Hyperaesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypersomnia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypogeusia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypotonia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Lethargy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Memory impairment	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Meningitis noninfective	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)

Confidential

付録 2.7.4-7 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Myasthenic syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Neuralgia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	14	(8.2)	2	(1.2)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Paraesthesia	11	(6.4)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Parosmia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral motor neuropathy	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Peripheral sensorimotor neuropathy	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral sensory neuropathy	6	(3.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Polyneuropathy	4	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Restless legs syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Syncope	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tremor	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**5**	**(2.9)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.6)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**
Agitation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anxiety	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Confusional state	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Depression	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Insomnia	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Libido increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-7 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Renal and urinary disorders	**5**	**(2.9)**	**1**	**(0.6)**	**2**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.7)**	**0**	**(0.0)**
Chromaturia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysuria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Haematuria	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Micturition urgency	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Proteinuria	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal failure acute	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Renal failure chronic	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Renal pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stress urinary incontinence	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tubulointerstitial nephritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urine odour abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**1**	**(0.6)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.6)**	**1**	**(0.6)**	**2**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**
Dysmenorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Erectile dysfunction	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pelvic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Scrotal erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**8**	**(4.7)**	**0**	**(0.0)**	**14**	**(7.9)**	**2**	**(1.1)**	**17**	**(9.5)**	**3**	**(1.7)**
Cough	1	(0.6)	0	(0.0)	6	(3.4)	0	(0.0)	6	(3.4)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-7 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dysphonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dyspnoea	4	(2.3)	0	(0.0)	4	(2.2)	1	(0.6)	8	(4.5)	0	(0.0)
Dyspnoea exertional	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epistaxis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hiccups	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Interstitial lung disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Laryngeal inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Painful respiration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.7)	2	(1.1)
Productive cough	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Respiratory failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Sneezing	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Throat irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wheezing	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**49**	**(28.7)**	**1**	**(0.6)**	**71**	**(39.9)**	**2**	**(1.1)**	**78**	**(43.6)**	**2**	**(1.1)**
Alopecia	35	(20.5)	1	(0.6)	5	(2.8)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-7 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cold sweat	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Dermatitis acneiform	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Dermatitis allergic	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis contact	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diffuse alopecia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Drug eruption	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry skin	2	(1.2)	0	(0.0)	9	(5.1)	0	(0.0)	9	(5.0)	0	(0.0)
Eczema	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	5	(2.8)	0	(0.0)
Erythema	4	(2.3)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Erythema multiforme	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Hair colour changes	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	2	(1.2)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypertrichosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Keratosis pilaris	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Macule	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nail pigmentation	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Night sweats	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Onychalgia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-7 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Palmar erythema	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Papule	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Parapsoriasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Photosensitivity reaction	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Prurigo	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus	6	(3.5)	0	(0.0)	37	(20.8)	0	(0.0)	42	(23.5)	0	(0.0)
Pruritus generalised	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Psoriasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Rash	8	(4.7)	0	(0.0)	21	(11.8)	0	(0.0)	18	(10.1)	0	(0.0)
Rash generalised	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Rash macular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.8)	1	(0.6)	10	(5.6)	1	(0.6)
Rash papular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Rash pruritic	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Skin hypopigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Skin lesion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Skin mass	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Solar dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-7 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
002 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Solar lentigo	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stevens-Johnson syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urticaria	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitiligo	2	(1.2)	0	(0.0)	10	(5.6)	0	(0.0)	9	(5.0)	0	(0.0)
Vascular disorders	**3**	**(1.8)**	**1**	**(0.6)**	**2**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.7)**	**0**	**(0.0)**
Flushing	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hot flush	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Raynaud's phenomenon	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Vasculitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms 'Malignant Neoplasm Progression' not related to the drug is excluded.
(Database Cutoff Date:12MAY2014)

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P002V01]

Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	256		256		278		278		277		277	
with one or more adverse events	239	(93.4)	94	(36.7)	275	(98.9)	105	(37.8)	264	(95.3)	92	(33.2)
with no adverse events	17	(6.6)	162	(63.3)	3	(1.1)	173	(62.2)	13	(4.7)	185	(66.8)
Blood and lymphatic system disorders	**21**	**(8.2)**	**9**	**(3.5)**	**28**	**(10.1)**	**10**	**(3.6)**	**41**	**(14.8)**	**8**	**(2.9)**
Anaemia	13	(5.1)	8	(3.1)	24	(8.6)	8	(2.9)	25	(9.0)	7	(2.5)
Anisocytosis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eosinophilia	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)
Iron deficiency anaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Leukocytosis	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.7)	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)
Leukopenia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymph node pain	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphadenitis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
Neutropenia	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pancytopenia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Polychromasia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Polycythaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	6	(2.2)	1	(0.4)

Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Thrombocytosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Cardiac disorders	**6**	**(2.3)**	**2**	**(0.8)**	**21**	**(7.6)**	**4**	**(1.4)**	**20**	**(7.2)**	**4**	**(1.4)**
Acute coronary syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Angina unstable	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Atrial fibrillation	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(1.1)	2	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
Atrial flutter	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atrioventricular block first degree	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Bradycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bundle branch block left	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.7)	1	(0.4)
Cardiac failure congestive	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)
Congestive cardiomyopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Cyanosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Left ventricular dysfunction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Myocardial infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palpitations	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
Pericardial effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.8)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinus tachycardia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Supraventricular tachycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3 - 5
(Incidence> 0% in One or More Treatment Groups)
(APaT Population)

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Tachycardia	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)
Ventricular extrasystoles	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Congenital, familial and genetic disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Accessory spleen	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Naevus flammeus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	**5**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**	**15**	**(5.4)**	**0**	**(0.0)**	**8**	**(2.9)**	**0**	**(0.0)**
Cerumen impaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Deafness	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Deafness unilateral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Ear haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear pain	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
Ear swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
External ear pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hearing impaired	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoacusis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tinnitus	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Vertigo	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Vertigo positional	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Endocrine disorders	**16**	**(6.3)**	**6**	**(2.3)**	**40**	**(14.4)**	**4**	**(1.4)**	**35**	**(12.6)**	**1**	**(0.4)**
Adrenal insufficiency	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.7)	2	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
Autoimmune thyroiditis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cushingoid	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Goitre	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hyperparathyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hyperthyroidism	6	(2.3)	1	(0.4)	18	(6.5)	0	(0.0)	9	(3.2)	0	(0.0)
Hypophysitis	4	(1.6)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Hypopituitarism	2	(0.8)	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypothyroidism	5	(2.0)	0	(0.0)	28	(10.1)	1	(0.4)	23	(8.3)	0	(0.0)
Primary hypothyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Thyroiditis	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye disorders	**18**	**(7.0)**	**2**	**(0.8)**	**32**	**(11.5)**	**1**	**(0.4)**	**27**	**(9.7)**	**0**	**(0.0)**
Abnormal sensation in eye	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asthenopia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cataract	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Conjunctival haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Conjunctival hyperaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctivitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Diplopia	5	(2.0)	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry eye	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
Erythema of eyelid	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Eye disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Eye irritation	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye pain	3	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Eyelash discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Eyelid oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Foreign body sensation in eyes	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Glaucoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypermetropia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypopigmentation of eyelid	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Iridocyclitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Lacrimation increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Ocular discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Ocular hyperaemia	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Papilloedema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Periorbital oedema	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Photophobia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Photopsia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Pupils unequal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Retinal pigment epitheliopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Retinal vein occlusion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Scleritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Uveitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Vision blurred	7	(2.7)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)
Visual acuity reduced	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Visual impairment	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Vitreous floaters	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**157**	**(61.3)**	**37**	**(14.5)**	**173**	**(62.2)**	**23**	**(8.3)**	**151**	**(54.5)**	**18**	**(6.5)**
Abdominal discomfort	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Abdominal distension	2	(0.8)	0	(0.0)	6	(2.2)	1	(0.4)	6	(2.2)	0	(0.0)
Abdominal pain	25	(9.8)	1	(0.4)	26	(9.4)	2	(0.7)	15	(5.4)	0	(0.0)
Abdominal pain lower	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	8	(3.1)	0	(0.0)	12	(4.3)	0	(0.0)	10	(3.6)	0	(0.0)
Abdominal rigidity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Aerophagia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Anal fistula	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anorectal disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aphthous stomatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aptyalism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Ascites	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Autoimmune pancreatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Breath odour	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Cheilitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Colitis	19	(7.4)	16	(6.3)	4	(1.4)	4	(1.4)	10	(3.6)	7	(2.5)
Colitis microscopic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Constipation	34	(13.3)	1	(0.4)	47	(16.9)	1	(0.4)	32	(11.6)	0	(0.0)
Defaecation urgency	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diarrhoea	76	(29.7)	9	(3.5)	75	(27.0)	8	(2.9)	69	(24.9)	3	(1.1)
Dry mouth	1	(0.4)	0	(0.0)	27	(9.7)	0	(0.0)	19	(6.9)	0	(0.0)
Dyspepsia	3	(1.2)	0	(0.0)	10	(3.6)	0	(0.0)	6	(2.2)	0	(0.0)
Dysphagia	5	(2.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Enteritis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Enterocolitis	2	(0.8)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Epigastric discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Faeces pale	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Faeces soft	4	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Flatulence	7	(2.7)	0	(0.0)	7	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Frequent bowel movements	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Gastritis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)
Gastrointestinal disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Gastrointestinal haemorrhage	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Gastrointestinal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	8	(3.1)	0	(0.0)	6	(2.2)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Gingival bleeding	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Gingival pain	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Gingival swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Glossodynia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematochezia	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhoidal haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhoids	3	(1.2)	1	(0.4)	3	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperchlorhydria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoaesthesia oral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ileus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Inguinal hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Intestinal obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Intestinal stenosis	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Irritable bowel syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Large intestinal haemorrhage	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Large intestine perforation	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lip dry	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lip oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lip pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lip swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Lip ulceration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Loose tooth	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Lower gastrointestinal haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Melaena	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mouth ulceration	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Nausea	56	(21.9)	4	(1.6)	59	(21.2)	3	(1.1)	60	(21.7)	1	(0.4)
Odynophagia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Oesophageal spasm	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Oesophagitis	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Oral disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral mucosal blistering	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Painful defaecation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pancreatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Proctalgia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Rectal tenesmus	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Regurgitation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Salivary gland disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Sensitivity of teeth	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Small intestinal obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Splenic artery aneurysm	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Stomatitis	6	(2.3)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stomatitis necrotising	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tongue discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Toothache	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Vomiting	35	(13.7)	2	(0.8)	32	(11.5)	2	(0.7)	21	(7.6)	1	(0.4)
General disorders and administration site conditions	**130**	**(50.8)**	**18**	**(7.0)**	**174**	**(62.6)**	**16**	**(5.8)**	**153**	**(55.2)**	**6**	**(2.2)**
Adverse drug reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asthenia	32	(12.5)	4	(1.6)	45	(16.2)	2	(0.7)	46	(16.6)	1	(0.4)
Axillary pain	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	5	(1.8)	1	(0.4)
Catheter site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chest discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Chest pain	4	(1.6)	0	(0.0)	12	(4.3)	1	(0.4)	5	(1.8)	0	(0.0)
Chills	7	(2.7)	0	(0.0)	9	(3.2)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)
Crepitations	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Death	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Device failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Face oedema	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Facial pain	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fatigue	71	(27.7)	8	(3.1)	80	(28.8)	3	(1.1)	76	(27.4)	2	(0.7)
Feeling cold	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Feeling drunk	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Feeling hot	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Feeling jittery	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Feeling of body temperature change	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gait disturbance	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
General physical health deterioration	3	(1.2)	1	(0.4)	3	(1.1)	2	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.4)
Generalised oedema	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Granuloma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperthermia	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Implant site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Influenza like illness	8	(3.1)	1	(0.4)	11	(4.0)	0	(0.0)	11	(4.0)	0	(0.0)
Infusion site extravasation	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injection site irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Local swelling	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Localised oedema	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Malaise	4	(1.6)	0	(0.0)	4	(1.4)	2	(0.7)	4	(1.4)	0	(0.0)
Mass	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Medical device pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Mucosal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Mucosal inflammation	3	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
Nodule	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Non-cardiac chest pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Oedema	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Oedema peripheral	13	(5.1)	1	(0.4)	23	(8.3)	2	(0.7)	12	(4.3)	0	(0.0)
Pain	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(1.1)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Peripheral swelling	3	(1.2)	0	(0.0)	7	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Puncture site erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Pyrexia	25	(9.8)	1	(0.4)	33	(11.9)	1	(0.4)	20	(7.2)	1	(0.4)
Systemic inflammatory response syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Temperature intolerance	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thirst	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Xerosis	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**10**	**(3.9)**	**5**	**(2.0)**	**9**	**(3.2)**	**6**	**(2.2)**	**11**	**(4.0)**	**8**	**(2.9)**
Autoimmune hepatitis	2	(0.8)	1	(0.4)	2	(0.7)	2	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.4)
Bile duct obstruction	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cholangitis	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cholecystitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.7)	1	(0.4)
Cholestasis	2	(0.8)	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Drug-induced liver injury	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Hepatic function abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(1.1)	3	(1.1)
Hepatocellular injury	3	(1.2)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Hepatomegaly	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperbilirubinaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
Jaundice	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Liver disorder	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Portal vein thrombosis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Immune system disorders	**2**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(2.5)**	**1**	**(0.4)**	**7**	**(2.5)**	**1**	**(0.4)**
Allergy to animal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anaphylactoid reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Contrast media allergy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Drug hypersensitivity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypersensitivity	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
Sarcoidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Seasonal allergy	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infections and infestations	**60**	**(23.4)**	**9**	**(3.5)**	**120**	**(43.2)**	**9**	**(3.2)**	**108**	**(39.0)**	**11**	**(4.0)**

Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Acute tonsillitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bacterial sepsis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bacteriuria	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Body tinea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Bronchitis	3	(1.2)	0	(0.0)	8	(2.9)	1	(0.4)	10	(3.6)	1	(0.4)
Candida infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Cellulitis	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)	5	(1.8)	1	(0.4)
Chronic sinusitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Clostridium difficile colitis	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Colonic abscess	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctivitis	4	(1.6)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
Cystitis	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Cytomegalovirus colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Device related infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Ear infection	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Encephalitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Erysipelas	2	(0.8)	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)	4	(1.4)	1	(0.4)
Erythrasma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Escherichia bacteraemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Escherichia urinary tract infection	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Folliculitis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Fungal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastroenteritis	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Genital infection fungal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gingivitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Helicobacter infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Herpes virus infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Herpes zoster	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hordeolum	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Infection	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Influenza	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	6	(2.2)	0	(0.0)
Laryngitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Lip infection	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Localised infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lower respiratory tract infection	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)
Lung infection	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	1	(0.4)
Lymph gland infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lymphangitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Myelitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nail bed infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	10	(3.9)	0	(0.0)	21	(7.6)	0	(0.0)	17	(6.1)	0	(0.0)
Oral candidiasis	3	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	8	(2.9)	0	(0.0)
Oral fungal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral herpes	2	(0.8)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Oral infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Otitis externa	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Otitis media	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Paronychia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Penile abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Penile infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pharyngitis	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
Pneumonia	4	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)	3	(1.1)	2	(0.7)	0	(0.0)
Postoperative wound infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Pulpitis dental	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pyelonephritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Rash pustular	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.4)	1	(0.4)
Respiratory tract infection viral	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinitis	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Sepsis	2	(0.8)	2	(0.8)	2	(0.7)	2	(0.7)	2	(0.7)	2	(0.7)
Sinusitis	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.2)	0	(0.0)	4	(1.4)	1	(0.4)
Skin infection	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.2)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Soft tissue infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Staphylococcal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tinea cruris	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tinea pedis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Tinea versicolour	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tonsillitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth abscess	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth infection	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Tracheitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	11	(4.3)	0	(0.0)	20	(7.2)	0	(0.0)	13	(4.7)	0	(0.0)
Urinary tract infection	9	(3.5)	0	(0.0)	12	(4.3)	0	(0.0)	13	(4.7)	0	(0.0)
Viral infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Viral pharyngitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Viral rhinitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vulvovaginal candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Vulvovaginal mycotic infection	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wound infection	1	(0.4)	1	(0.4)	4	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Yersinia infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**9**	**(3.5)**	**1**	**(0.4)**	**33**	**(11.9)**	**3**	**(1.1)**	**29**	**(10.5)**	**3**	**(1.1)**
Accidental overdose	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Chillblains	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Concussion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Contusion	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Excoriation	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Face injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Facial bones fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fall	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)
Incision site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Infusion related reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
Joint injury	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Laceration	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Ligament sprain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Limb injury	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lip injury	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Meniscus injury	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Periorbital contusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Post procedural discharge	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Post procedural haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Post procedural hypothyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Post-traumatic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Procedural pain	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Radiation necrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
Radiation skin injury	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Rib fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.1)	1	(0.4)
Skeletal injury	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin abrasion	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin wound	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Spinal compression fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Sternal fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Sunburn	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Transfusion reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wound	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Wound complication	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wound decomposition	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Wound haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Wound secretion	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wrist fracture	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations	**51**	**(19.9)**	**7**	**(2.7)**	**80**	**(28.8)**	**8**	**(2.9)**	**69**	**(24.9)**	**10**	**(3.6)**
Alanine aminotransferase increased	13	(5.1)	3	(1.2)	15	(5.4)	1	(0.4)	10	(3.6)	3	(1.1)
Amylase increased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aortic bruit	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	13	(5.1)	3	(1.2)	17	(6.1)	1	(0.4)	11	(4.0)	2	(0.7)
Bilirubin conjugated increased	2	(0.8)	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood albumin decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	8	(3.1)	0	(0.0)	5	(1.8)	1	(0.4)	10	(3.6)	2	(0.7)
Blood bicarbonate decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood bicarbonate increased	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood bilirubin increased	4	(1.6)	1	(0.4)	7	(2.5)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Blood calcium decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood calcium increased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood chloride decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood cholesterol increased	2	(0.8)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Blood corticotrophin decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood corticotrophin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood cortisol decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Blood creatinine increased	6	(2.3)	0	(0.0)	11	(4.0)	0	(0.0)	9	(3.2)	1	(0.4)
Blood glucose increased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	3	(1.2)	0	(0.0)	10	(3.6)	1	(0.4)	3	(1.1)	0	(0.0)
Blood luteinising hormone decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood magnesium decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood phosphorus increased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood potassium decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood pressure diastolic increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood sodium decreased	3	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood testosterone decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	3	(1.2)	1	(0.4)	4	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood triglycerides increased	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood urea increased	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood uric acid increased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Body temperature increased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Brain natriuretic peptide increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Breath sounds abnormal	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
C-reactive protein increased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Cardiac murmur	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Cardiac murmur functional	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Computerised tomogram thorax abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Cortisol free urine decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Creatinine renal clearance increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fibrin D dimer increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	3	(1.2)	1	(0.4)	7	(2.5)	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)
Haematocrit decreased	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemoglobin decreased	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Heart rate increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatic enzyme increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
International normalised ratio increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Intraocular pressure test abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lipase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Liver function test abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphocyte count decreased	2	(0.8)	0	(0.0)	5	(1.8)	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)
Neutrophil count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Neutrophil count increased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pancreatic enzymes increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Platelet count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Platelet count increased	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Prothrombin level decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Red blood cell count decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Serum ferritin decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thyroxine decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Thyroxine free increased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Thyroxine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Urine output decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Weight decreased	13	(5.1)	1	(0.4)	15	(5.4)	0	(0.0)	20	(7.2)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Weight increased	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
White blood cell count increased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**62**	**(24.2)**	**9**	**(3.5)**	**88**	**(31.7)**	**20**	**(7.2)**	**80**	**(28.9)**	**14**	**(5.1)**
Acidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Appetite disorder	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cell death	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Decreased appetite	37	(14.5)	2	(0.8)	42	(15.1)	2	(0.7)	46	(16.6)	1	(0.4)
Dehydration	3	(1.2)	0	(0.0)	6	(2.2)	1	(0.4)	5	(1.8)	1	(0.4)
Diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diabetic ketoacidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Electrolyte imbalance	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Failure to thrive	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Glucose tolerance impaired	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gout	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)
Hypercalcaemia	4	(1.6)	3	(1.2)	3	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.4)	1	(0.4)
Hypercholesterolaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	9	(3.5)	1	(0.4)	8	(2.9)	3	(1.1)	6	(2.2)	1	(0.4)
Hyperkalaemia	1	(0.4)	1	(0.4)	5	(1.8)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hyperlipidaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypermagnesaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypertriglyceridaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(3.2)	1	(0.4)	9	(3.2)	2	(0.7)
Hyperuricaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)
Hypoalbuminaemia	9	(3.5)	1	(0.4)	7	(2.5)	2	(0.7)	3	(1.1)	0	(0.0)
Hypocalcaemia	3	(1.2)	0	(0.0)	7	(2.5)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
Hypoglycaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
Hypokalaemia	6	(2.3)	1	(0.4)	14	(5.0)	4	(1.4)	12	(4.3)	2	(0.7)
Hypomagnesaemia	4	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
Hyponatraemia	6	(2.3)	2	(0.8)	9	(3.2)	2	(0.7)	4	(1.4)	4	(1.4)
Hypophagia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypophosphataemia	1	(0.4)	1	(0.4)	6	(2.2)	3	(1.1)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypoproteinaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Increased appetite	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Iron deficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Malnutrition	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolic acidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Type 1 diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)

Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vitamin D deficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**72**	**(28.1)**	**9**	**(3.5)**	**150**	**(54.0)**	**10**	**(3.6)**	**121**	**(43.7)**	**10**	**(3.6)**
Amyotrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Ankylosing spondylitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Arthralgia	25	(9.8)	3	(1.2)	50	(18.0)	0	(0.0)	48	(17.3)	2	(0.7)
Arthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Arthropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Axillary mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Back pain	17	(6.6)	2	(0.8)	37	(13.3)	1	(0.4)	30	(10.8)	4	(1.4)
Bone pain	2	(0.8)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Bursa disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Bursitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Coccydynia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fibromyalgia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Flank pain	2	(0.8)	1	(0.4)	4	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Groin pain	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Growing pains	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Inguinal mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Joint effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Joint range of motion decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Joint stiffness	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Joint swelling	5	(2.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Lower extremity mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mobility decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle atrophy	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle fatigue	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle spasms	2	(0.8)	0	(0.0)	10	(3.6)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
Muscle tightness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle twitching	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscular weakness	6	(2.3)	0	(0.0)	4	(1.4)	1	(0.4)	6	(2.2)	1	(0.4)
Musculoskeletal chest pain	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(2.9)	1	(0.4)	6	(2.2)	0	(0.0)
Musculoskeletal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	9	(3.5)	0	(0.0)	19	(6.8)	2	(0.7)	11	(4.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal stiffness	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
Myalgia	11	(4.3)	2	(0.8)	33	(11.9)	1	(0.4)	17	(6.1)	1	(0.4)
Myositis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Neck mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Neck pain	4	(1.6)	0	(0.0)	11	(4.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Nodal osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Osteoarthritis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Osteoporosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Pain in extremity	14	(5.5)	1	(0.4)	20	(7.2)	2	(0.7)	15	(5.4)	1	(0.4)
Pain in jaw	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pathological fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)	2	(0.7)	2	(0.7)
Polyarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Polymyalgia rheumatica	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rheumatoid arthritis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Rotator cuff syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Sjogren's syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Spinal osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Spinal pain	2	(0.8)	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Synovitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Trismus	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper extremity mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**19**	**(7.4)**	**8**	**(3.1)**	**34**	**(12.2)**	**11**	**(4.0)**	**24**	**(8.7)**	7	**(2.5)**
Abdominal neoplasm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Adenocarcinoma gastric	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Basal cell carcinoma	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Basosquamous carcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cancer pain	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
Cerebral haemangioma	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chronic lymphocytic leukaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Desmoplastic melanoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysplastic naevus	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal carcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infected neoplasm	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Intracranial tumour haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.4)
Keratoacanthoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Lipoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphangiosis carcinomatosa	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Malignant melanoma	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Melanocytic naevus	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Metastases to central nervous system	3	(1.2)	3	(1.2)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.7)	1	(0.4)
Metastatic malignant melanoma	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metastatic pain	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Neoplasm skin	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oncologic complication	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Papillary thyroid cancer	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)
Papilloma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Seborrhoeic keratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin neoplasm bleeding	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Squamous cell carcinoma	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(1.1)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Tumour haemorrhage	5	(2.0)	3	(1.2)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tumour pain	3	(1.2)	1	(0.4)	4	(1.4)	0	(0.0)	5	(1.8)	1	(0.4)
Vulval cancer metastatic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**73**	**(28.5)**	**10**	**(3.9)**	**107**	**(38.5)**	**10**	**(3.6)**	**84**	**(30.3)**	**9**	**(3.2)**
Action tremor	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Ageusia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Akathisia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Altered state of consciousness	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Amnesia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Anosmia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aphasia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)	2	(0.7)	0	(0.0)
Ataxia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Balance disorder	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Brain oedema	2	(0.8)	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Burning sensation	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Carpal tunnel syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cerebral haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Cerebrovascular accident	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Cognitive disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Convulsion	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.1)	2	(0.7)
Coordination abnormal	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Developmental coordination disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Disturbance in attention	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Dizziness	12	(4.7)	1	(0.4)	23	(8.3)	0	(0.0)	18	(6.5)	1	(0.4)
Dysaesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Dysarthria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Dysgeusia	7	(2.7)	0	(0.0)	15	(5.4)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)
Dyskinesia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Encephalopathy	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epilepsy	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Guillain-Barre syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Haemorrhage intracranial	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Haemorrhagic stroke	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Head discomfort	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache	35	(13.7)	2	(0.8)	45	(16.2)	1	(0.4)	31	(11.2)	0	(0.0)
Hemiparesis	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Horner's syndrome	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hydrocephalus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hyperaesthesia	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	2	(0.8)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Lacunar infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Lethargy	7	(2.7)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Loss of consciousness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Memory impairment	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Mental impairment	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Migraine	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Monoparesis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Myoclonus	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nerve root compression	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervous system disorder	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Neuralgia	4	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
Normal pressure hydrocephalus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Nystagmus	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Optic neuritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Paraesthesia	5	(2.0)	1	(0.4)	6	(2.2)	0	(0.0)	6	(2.2)	0	(0.0)
Parosmia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Partial seizures	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral sensory neuropathy	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Polyneuropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Poor quality sleep	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Post herpetic neuralgia	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Presyncope	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Restless legs syndrome	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sciatica	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
Sensory disturbance	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Simple partial seizures	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Somnolence	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Spinal cord compression	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.7)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Syncope	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(1.1)	2	(0.7)	2	(0.7)	0	(0.0)
Tension headache	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Tongue paralysis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Transient ischaemic attack	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tremor	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
VIIth nerve paralysis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
VIth nerve paralysis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Visual field defect	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**29**	**(11.3)**	**2**	**(0.8)**	**47**	**(16.9)**	**2**	**(0.7)**	**53**	**(19.1)**	**2**	**(0.7)**
Affective disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Agitation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Anhedonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anxiety	7	(2.7)	0	(0.0)	13	(4.7)	1	(0.4)	10	(3.6)	0	(0.0)
Completed suicide	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Confusional state	4	(1.6)	1	(0.4)	5	(1.8)	1	(0.4)	7	(2.5)	0	(0.0)
Depressed mood	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Depression	5	(2.0)	0	(0.0)	9	(3.2)	0	(0.0)	10	(3.6)	1	(0.4)
Disorientation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Dysphoria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hallucination, visual	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Insomnia	15	(5.9)	0	(0.0)	23	(8.3)	0	(0.0)	23	(8.3)	0	(0.0)
Irritability	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Mental status changes	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Middle insomnia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Mood altered	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nightmare	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Panic attack	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Phobia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Psychosomatic disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Psychotic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Sleep disorder	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**13**	**(5.1)**	**5**	**(2.0)**	**23**	**(8.3)**	**3**	**(1.1)**	**18**	**(6.5)**	**2**	**(0.7)**
Chromaturia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Dysuria	1	(0.4)	0	(0.0)	8	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Haematuria	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Hydronephrosis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nephrolithiasis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nocturia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pneumaturia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pollakiuria	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Renal colic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal failure	2	(0.8)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	2	(0.7)
Renal failure acute	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(1.1)	2	(0.7)	3	(1.1)	0	(0.0)
Renal failure chronic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal impairment	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Tubulointerstitial nephritis	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Urinary hesitation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Urinary incontinence	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Urinary retention	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary tract disorder	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary tract pain	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**7**	**(2.7)**	**1**	**(0.4)**	**13**	**(4.7)**	**0**	**(0.0)**	**10**	**(3.6)**	**0**	**(0.0)**
Amenorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Balanoposthitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Benign prostatic hyperplasia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Breast discomfort	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Breast haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Breast pain	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Breast swelling	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Breast tenderness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Erectile dysfunction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Genital discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Genital rash	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Menorrhagia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metrorrhagia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pelvic pain	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Penile erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Pruritus genital	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vaginal discharge	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vaginal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Vulvovaginal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Vulvovaginal pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**48**	**(18.8)**	**8**	**(3.1)**	**101**	**(36.3)**	**4**	**(1.4)**	**96**	**(34.7)**	**12**	**(4.3)**
Allergic cough	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Alveolitis	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Asthma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Bronchial hyperreactivity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bronchospasm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Catarrh	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Cough	19	(7.4)	1	(0.4)	50	(18.0)	0	(0.0)	42	(15.2)	0	(0.0)
Dysphonia	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Dyspnoea	19	(7.4)	2	(0.8)	28	(10.1)	1	(0.4)	31	(11.2)	4	(1.4)
Dyspnoea exertional	5	(2.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
Epistaxis	1	(0.4)	0	(0.0)	6	(2.2)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Haemoptysis	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	5	(1.8)	2	(0.7)
Hiccups	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoventilation	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoxia	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Increased upper airway secretion	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Laryngeal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Lung consolidation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal congestion	3	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Nasal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nasal disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal mucosal disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Oropharyngeal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	4	(1.6)	0	(0.0)	15	(5.4)	0	(0.0)	6	(2.2)	0	(0.0)
Painful respiration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Paranasal sinus discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Pleural effusion	3	(1.2)	1	(0.4)	6	(2.2)	1	(0.4)	4	(1.4)	1	(0.4)
Pleurisy	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonitis	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(1.8)	1	(0.4)
Productive cough	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)	6	(2.2)	0	(0.0)
Pulmonary congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pulmonary embolism	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(1.8)	5	(1.8)
Pulmonary oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pulmonary thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rales	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Respiratory failure	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory tract haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Rhinitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
Rhinorrhoea	2	(0.8)	0	(0.0)	9	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinus congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Sneezing	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tachypnoea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Throat irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Upper-airway cough syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wheezing	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.2)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**132**	**(51.6)**	**3**	**(1.2)**	**164**	**(59.0)**	**3**	**(1.1)**	**151**	**(54.5)**	**2**	**(0.7)**
Acne	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Actinic keratosis	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)
Alopecia	4	(1.6)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	6	(2.2)	0	(0.0)
Blister	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Cold sweat	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Decubitus ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Dermatitis acneiform	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Dermatitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis bullous	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dermatitis contact	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis psoriasiform	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Diffuse alopecia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Drug eruption	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Dry skin	8	(3.1)	0	(0.0)	16	(5.8)	0	(0.0)	14	(5.1)	0	(0.0)
Dyshidrotic eczema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ecchymosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eczema	3	(1.2)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
Eczema asteatotic	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Erythema	10	(3.9)	0	(0.0)	16	(5.8)	0	(0.0)	9	(3.2)	0	(0.0)
Erythema multiforme	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Exfoliative rash	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hair colour changes	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Hair texture abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	4	(1.6)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)
Hyperkeratosis	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
Ichthyosis acquired	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Intertrigo	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Keratosis pilaris	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lichen planus	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lichen sclerosus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Linear IgA disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Macule	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Melanocytic hyperplasia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Nail disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Nail dystrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Neurodermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Night sweats	6	(2.3)	0	(0.0)	7	(2.5)	0	(0.0)	6	(2.2)	0	(0.0)
Onychoclasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palmar erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Panniculitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Papule	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	6	(2.2)	0	(0.0)
Pemphigoid	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Penile ulceration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Photosensitivity reaction	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Pigmentation disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Prurigo	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pruritus	70	(27.3)	1	(0.4)	49	(17.6)	0	(0.0)	46	(16.6)	1	(0.4)
Pruritus generalised	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Pseudofolliculitis barbae	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Psoriasis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)	3	(1.1)	0	(0.0)
Rash	41	(16.0)	2	(0.8)	52	(18.7)	0	(0.0)	48	(17.3)	0	(0.0)
Rash erythematous	3	(1.2)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Rash follicular	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Rash generalised	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash macular	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	8	(3.1)	1	(0.4)	14	(5.0)	0	(0.0)	7	(2.5)	1	(0.4)
Rash papular	3	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Rash pruritic	6	(2.3)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Scab	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Scar pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Sebaceous gland disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin burning sensation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin depigmentation	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin exfoliation	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin fissures	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin hyperpigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin hypopigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.2)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
Skin lesion	1	(0.4)	0	(0.0)	6	(2.2)	0	(0.0)	6	(2.2)	0	(0.0)
Skin maceration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin mass	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin plaque	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin ulcer	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)
Stasis dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Swelling face	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urticaria	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Urticaria papular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitiligo	4	(1.6)	0	(0.0)	26	(9.4)	0	(0.0)	34	(12.3)	0	(0.0)
Xanthelasma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Xeroderma	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Vascular disorders	**21**	**(8.2)**	**3**	**(1.2)**	**45**	**(16.2)**	**11**	**(4.0)**	**31**	**(11.2)**	**6**	**(2.2)**
Aortic stenosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Deep vein thrombosis	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)	3	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Embolism	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Embolism venous	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Flushing	2	(0.8)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)
Haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hot flush	1	(0.4)	0	(0.0)	7	(2.5)	0	(0.0)	6	(2.2)	0	(0.0)
Hypertension	6	(2.3)	2	(0.8)	12	(4.3)	6	(2.2)	5	(1.8)	3	(1.1)
Hypertensive crisis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypotension	3	(1.2)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Intermittent claudication	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphoedema	2	(0.8)	0	(0.0)	6	(2.2)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)
Orthostatic hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)
Pallor	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral coldness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Phlebitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Raynaud's phenomenon	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Superior vena cava occlusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Superior vena cava syndrome	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombophlebitis superficial	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Thrombosis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Varicophlebitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Vein disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Venous thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms 'Malignant Neoplasm Progression' not related to the drug is excluded.
(Database Cutoff Date:03SEP2014)

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

C Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	256		256		555		555	
with one or more adverse events	239	(93.4)	94	(36.7)	539	(97.1)	197	(35.5)
with no adverse events	17	(6.6)	162	(63.3)	16	(2.9)	358	(64.5)
Blood and lymphatic system disorders	**21**	**(8.2)**	**9**	**(3.5)**	**69**	**(12.4)**	**18**	**(3.2)**
Anaemia	13	(5.1)	8	(3.1)	49	(8.8)	15	(2.7)
Anisocytosis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eosinophilia	2	(0.8)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Iron deficiency anaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Leukocytosis	1	(0.4)	1	(0.4)	4	(0.7)	1	(0.2)
Leukopenia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lymph node pain	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Lymphadenitis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lymphopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Neutropenia	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)
Pancytopenia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Polychromasia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Polycythaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(1.6)	1	(0.2)
Thrombocytosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Cardiac disorders	**6**	**(2.3)**	**2**	**(0.8)**	**41**	**(7.4)**	**8**	**(1.4)**
Acute coronary syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Angina unstable	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Atrial fibrillation	2	(0.8)	1	(0.4)	4	(0.7)	2	(0.4)
Atrial flutter	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
Atrioventricular block first degree	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Bradycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Bundle branch block left	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Cardiac failure	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	2	(0.4)
Cardiac failure congestive	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)
Congestive cardiomyopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Cyanosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Left ventricular dysfunction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Myocardial infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Palpitations	1	(0.4)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pericardial effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.9)	1	(0.2)
Sinus tachycardia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Supraventricular tachycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Tachycardia	1	(0.4)	0	(0.0)	9	(1.6)	0	(0.0)
Ventricular extrasystoles	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Congenital, familial and genetic disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**
Accessory spleen	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Naevus flammeus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	**5**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**	**23**	**(4.1)**	**0**	**(0.0)**
Cerumen impaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Deafness	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Deafness unilateral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Ear discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Ear haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Ear pain	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Ear swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
External ear pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hearing impaired	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Hypoacusis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tinnitus	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Vertigo	2	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Vertigo positional	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**16**	**(6.3)**	**6**	**(2.3)**	**75**	**(13.5)**	**5**	**(0.9)**
Adrenal insufficiency	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(0.5)	2	(0.4)
Autoimmune thyroiditis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cushingoid	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Goitre	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hyperparathyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hyperthyroidism	6	(2.3)	1	(0.4)	27	(4.9)	0	(0.0)
Hypophysitis	4	(1.6)	2	(0.8)	2	(0.4)	1	(0.2)
Hypopituitarism	2	(0.8)	2	(0.8)	1	(0.2)	1	(0.2)
Hypothyroidism	5	(2.0)	0	(0.0)	51	(9.2)	1	(0.2)
Primary hypothyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Thyroiditis	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Eye disorders	**18**	**(7.0)**	**2**	**(0.8)**	**59**	**(10.6)**	**1**	**(0.2)**

C Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Abnormal sensation in eye	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Asthenopia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Cataract	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Conjunctival haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Conjunctival hyperaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Conjunctivitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Diplopia	5	(2.0)	2	(0.8)	1	(0.2)	0	(0.0)
Dry eye	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(1.4)	0	(0.0)
Erythema of eyelid	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Eye disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Eye irritation	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Eye pain	3	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Eye pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Eye swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Eyelash discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Eyelid oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Foreign body sensation in eyes	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Glaucoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Hypermetropia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hypopigmentation of eyelid	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Iridocyclitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lacrimation increased	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Ocular discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Ocular hyperaemia	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Papilloedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Periorbital oedema	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Photophobia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Photopsia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Pupils unequal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Retinal pigment epitheliopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Retinal vein occlusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Scleritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Uveitis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Vision blurred	7	(2.7)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Visual acuity reduced	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Visual impairment	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Vitreous floaters	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**157**	**(61.3)**	**37**	**(14.5)**	**324**	**(58.4)**	**41**	**(7.4)**
Abdominal discomfort	1	(0.4)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Abdominal distension	2	(0.8)	0	(0.0)	12	(2.2)	1	(0.2)
Abdominal pain	25	(9.8)	1	(0.4)	41	(7.4)	2	(0.4)
Abdominal pain lower	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)
Abdominal pain upper	8	(3.1)	0	(0.0)	22	(4.0)	0	(0.0)
Abdominal rigidity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Aerophagia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Anal fistula	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Anorectal disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Aphthous stomatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Aptyalism	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Ascites	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Autoimmune pancreatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Breath odour	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Cheilitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Colitis	19	(7.4)	16	(6.3)	14	(2.5)	11	(2.0)
Colitis microscopic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Constipation	34	(13.3)	1	(0.4)	79	(14.2)	1	(0.2)
Defaecation urgency	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Diarrhoea	76	(29.7)	9	(3.5)	144	(25.9)	11	(2.0)
Dry mouth	1	(0.4)	0	(0.0)	46	(8.3)	0	(0.0)
Dyspepsia	3	(1.2)	0	(0.0)	16	(2.9)	0	(0.0)
Dysphagia	5	(2.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	1	(0.2)
Enteritis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Enterocolitis	2	(0.8)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epigastric discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Faeces pale	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Faeces soft	4	(1.6)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Flatulence	7	(2.7)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Frequent bowel movements	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Gastritis	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.5)	2	(0.4)
Gastrointestinal disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal haemorrhage	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.2)
Gastrointestinal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	8	(3.1)	0	(0.0)	9	(1.6)	0	(0.0)
Gingival bleeding	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Gingival pain	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Gingival swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Glossodynia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Haematochezia	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Haemorrhoidal haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhoids	3	(1.2)	1	(0.4)	3	(0.5)	0	(0.0)
Hyperchlorhydria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hypoaesthesia oral	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Ileus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Inguinal hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Intestinal obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)
Intestinal stenosis	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Irritable bowel syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Large intestinal haemorrhage	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Large intestine perforation	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lip dry	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Lip oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lip pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lip swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lip ulceration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Loose tooth	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lower gastrointestinal haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Melaena	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Mouth ulceration	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Nausea	56	(21.9)	4	(1.6)	119	(21.4)	4	(0.7)
Odynophagia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Oesophageal spasm	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oesophagitis	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)
Oral disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Oral mucosal blistering	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Oral pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Painful defaecation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pancreatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)
Proctalgia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Rectal tenesmus	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Regurgitation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Salivary gland disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Sensitivity of teeth	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Small intestinal obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Splenic artery aneurysm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Stomatitis	6	(2.3)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Stomatitis necrotising	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Tongue discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Tooth disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Toothache	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Vomiting	35	(13.7)	2	(0.8)	53	(9.5)	3	(0.5)
General disorders and administration site conditions	**130**	**(50.8)**	**18**	**(7.0)**	**327**	**(58.9)**	**22**	**(4.0)**
Adverse drug reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Asthenia	32	(12.5)	4	(1.6)	91	(16.4)	3	(0.5)
Axillary pain	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(1.4)	1	(0.2)
Catheter site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Chest discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Chest pain	4	(1.6)	0	(0.0)	17	(3.1)	1	(0.2)
Chills	7	(2.7)	0	(0.0)	14	(2.5)	0	(0.0)
Crepitations	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Death	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)
Device failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Face oedema	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Facial pain	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fatigue	71	(27.7)	8	(3.1)	156	(28.1)	5	(0.9)
Feeling cold	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Feeling drunk	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Feeling hot	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Feeling jittery	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Feeling of body temperature change	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gait disturbance	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
General physical health deterioration	3	(1.2)	1	(0.4)	4	(0.7)	3	(0.5)
Generalised oedema	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)
Granuloma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hyperthermia	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.5)	0	(0.0)
Implant site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Influenza like illness	8	(3.1)	1	(0.4)	22	(4.0)	0	(0.0)
Infusion site extravasation	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Injection site irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Local swelling	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Localised oedema	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Malaise	4	(1.6)	0	(0.0)	8	(1.4)	2	(0.4)
Mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Medical device pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Mucosal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	3	(1.2)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Nodule	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Non-cardiac chest pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Oedema	2	(0.8)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Oedema peripheral	13	(5.1)	1	(0.4)	35	(6.3)	2	(0.4)
Pain	2	(0.8)	1	(0.4)	6	(1.1)	0	(0.0)
Peripheral swelling	3	(1.2)	0	(0.0)	10	(1.8)	0	(0.0)
Puncture site erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pyrexia	25	(9.8)	1	(0.4)	53	(9.5)	2	(0.4)
Systemic inflammatory response syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	1	(0.2)
Temperature intolerance	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Thirst	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Xerosis	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**10**	**(3.9)**	**5**	**(2.0)**	**20**	**(3.6)**	**14**	**(2.5)**
Autoimmune hepatitis	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.5)	3	(0.5)
Bile duct obstruction	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cholangitis	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cholecystitis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	2	(0.4)
Cholestasis	2	(0.8)	2	(0.8)	2	(0.4)	1	(0.2)
Drug-induced liver injury	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Hepatic function abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hepatic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hepatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	4	(0.7)
Hepatocellular injury	3	(1.2)	2	(0.8)	2	(0.4)	1	(0.2)
Hepatomegaly	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hyperbilirubinaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)
Jaundice	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Liver disorder	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Portal vein thrombosis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Immune system disorders	**2**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**14**	**(2.5)**	**2**	**(0.4)**
Allergy to animal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Anaphylactoid reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Contrast media allergy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Drug hypersensitivity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Hypersensitivity	2	(0.8)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Sarcoidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Seasonal allergy	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Infections and infestations	**60**	**(23.4)**	**9**	**(3.5)**	**228**	**(41.1)**	**20**	**(3.6)**
Abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Acute tonsillitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Bacterial sepsis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Bacteriuria	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Body tinea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Bronchitis	3	(1.2)	0	(0.0)	18	(3.2)	2	(0.4)
Candida infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Cellulitis	1	(0.4)	1	(0.4)	7	(1.3)	1	(0.2)
Chronic sinusitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Clostridium difficile colitis	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
Colonic abscess	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctivitis	4	(1.6)	0	(0.0)	9	(1.6)	0	(0.0)
Cystitis	1	(0.4)	1	(0.4)	5	(0.9)	0	(0.0)
Cytomegalovirus colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Device related infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)
Ear infection	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Encephalitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Erysipelas	2	(0.8)	1	(0.4)	6	(1.1)	1	(0.2)
Erythrasma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Escherichia bacteraemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Escherichia urinary tract infection	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Folliculitis	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Fungal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Gastroenteritis	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Genital infection fungal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Gingivitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Helicobacter infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Herpes virus infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Herpes zoster	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Hordeolum	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Infection	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Influenza	1	(0.4)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Laryngitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Lip infection	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Localised infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lower respiratory tract infection	1	(0.4)	0	(0.0)	10	(1.8)	0	(0.0)
Lung infection	1	(0.4)	1	(0.4)	4	(0.7)	1	(0.2)
Lymph gland infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lymphangitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Myelitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nail bed infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	10	(3.9)	0	(0.0)	38	(6.8)	0	(0.0)
Oral candidiasis	3	(1.2)	0	(0.0)	10	(1.8)	0	(0.0)
Oral fungal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Oral herpes	2	(0.8)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Oral infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Otitis externa	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Otitis media	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Paronychia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Penile abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Penile infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pharyngitis	1	(0.4)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Pneumonia	4	(1.6)	0	(0.0)	5	(0.9)	3	(0.5)
Postoperative wound infection	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Pulpitis dental	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pyelonephritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Rash pustular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Respiratory tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.9)	1	(0.2)
Respiratory tract infection viral	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Rhinitis	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Sepsis	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.7)	4	(0.7)
Sinusitis	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(1.8)	1	(0.2)
Skin infection	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(1.3)	1	(0.2)
Soft tissue infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Staphylococcal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Tinea cruris	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Tinea pedis	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Tinea versicolour	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Tonsillitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth abscess	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Tooth infection	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Tracheitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	11	(4.3)	0	(0.0)	33	(5.9)	0	(0.0)
Urinary tract infection	9	(3.5)	0	(0.0)	25	(4.5)	0	(0.0)
Viral infection	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Viral pharyngitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Viral rhinitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Vulvovaginal candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Vulvovaginal mycotic infection	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Wound infection	1	(0.4)	1	(0.4)	5	(0.9)	0	(0.0)
Yersinia infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**9**	**(3.5)**	**1**	**(0.4)**	**62**	**(11.2)**	**6**	**(1.1)**
Accidental overdose	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Chillblains	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Concussion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Contusion	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Excoriation	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Face injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Facial bones fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Fall	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(1.6)	0	(0.0)
Incision site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Infusion related reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Joint injury	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Laceration	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Ligament sprain	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Limb injury	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Lip injury	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Meniscus injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Periorbital contusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Post procedural discharge	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Post procedural haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Post procedural hypothyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Post-traumatic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Procedural pain	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.1)	1	(0.2)
Radiation necrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)
Radiation skin injury	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Rib fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.9)	1	(0.2)
Skeletal injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Skin abrasion	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Skin wound	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Spinal compression fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Sternal fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Sunburn	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Tooth fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Transfusion reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Wound	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Wound complication	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Wound decomposition	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
Wound haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Wound secretion	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wrist fracture	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Investigations	**51**	**(19.9)**	**7**	**(2.7)**	**149**	**(26.8)**	**18**	**(3.2)**
Alanine aminotransferase increased	13	(5.1)	3	(1.2)	25	(4.5)	4	(0.7)
Amylase increased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Aortic bruit	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	13	(5.1)	3	(1.2)	28	(5.0)	3	(0.5)
Bilirubin conjugated increased	2	(0.8)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)
Blood albumin decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	8	(3.1)	0	(0.0)	15	(2.7)	3	(0.5)
Blood bicarbonate decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood bicarbonate increased	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Blood bilirubin increased	4	(1.6)	1	(0.4)	9	(1.6)	0	(0.0)
Blood calcium decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Blood calcium increased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood chloride decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood cholesterol increased	2	(0.8)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Blood corticotrophin decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Blood corticotrophin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blood cortisol decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Blood creatinine increased	6	(2.3)	0	(0.0)	20	(3.6)	1	(0.2)
Blood glucose increased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	3	(1.2)	0	(0.0)	13	(2.3)	1	(0.2)
Blood luteinising hormone decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blood magnesium decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood phosphorus increased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood potassium decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Blood pressure diastolic increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blood sodium decreased	3	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood testosterone decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	3	(1.2)	1	(0.4)	7	(1.3)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	2	(0.8)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Blood triglycerides increased	2	(0.8)	1	(0.4)	4	(0.7)	0	(0.0)
Blood urea increased	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood uric acid increased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Body temperature increased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Brain natriuretic peptide increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Breath sounds abnormal	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
C-reactive protein increased	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Cardiac murmur	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Cardiac murmur functional	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Computerised tomogram thorax abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Cortisol free urine decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Creatinine renal clearance increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Fibrin D dimer increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	3	(1.2)	1	(0.4)	9	(1.6)	1	(0.2)
Haematocrit decreased	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemoglobin decreased	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Heart rate increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hepatic enzyme increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
International normalised ratio increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Intraocular pressure test abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lipase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)
Liver function test abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Lymphocyte count decreased	2	(0.8)	0	(0.0)	7	(1.3)	1	(0.2)
Neutrophil count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Neutrophil count increased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pancreatic enzymes increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Platelet count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Platelet count increased	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Prothrombin level decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Red blood cell count decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Serum ferritin decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thyroxine decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Thyroxine free increased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Thyroxine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Urine output decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Weight decreased	13	(5.1)	1	(0.4)	35	(6.3)	1	(0.2)
Weight increased	1	(0.4)	0	(0.0)	9	(1.6)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
White blood cell count increased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**62**	**(24.2)**	**9**	**(3.5)**	**168**	**(30.3)**	**34**	**(6.1)**
Acidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Appetite disorder	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cell death	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Decreased appetite	37	(14.5)	2	(0.8)	88	(15.9)	3	(0.5)
Dehydration	3	(1.2)	0	(0.0)	11	(2.0)	2	(0.4)
Diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Diabetic ketoacidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Electrolyte imbalance	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Failure to thrive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Glucose tolerance impaired	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Gout	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	1	(0.2)
Hypercalcaemia	4	(1.6)	3	(1.2)	7	(1.3)	1	(0.2)
Hypercholesterolaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	9	(3.5)	1	(0.4)	14	(2.5)	4	(0.7)
Hyperkalaemia	1	(0.4)	1	(0.4)	8	(1.4)	0	(0.0)
Hyperlipidaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hypermagnesaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hypertriglyceridaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	18	(3.2)	3	(0.5)
Hyperuricaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Hypoalbuminaemia	9	(3.5)	1	(0.4)	10	(1.8)	2	(0.4)
Hypocalcaemia	3	(1.2)	0	(0.0)	11	(2.0)	0	(0.0)
Hypoglycaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.5)	2	(0.4)
Hypokalaemia	6	(2.3)	1	(0.4)	26	(4.7)	6	(1.1)
Hypomagnesaemia	4	(1.6)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Hyponatraemia	6	(2.3)	2	(0.8)	13	(2.3)	6	(1.1)
Hypophagia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hypophosphataemia	1	(0.4)	1	(0.4)	7	(1.3)	3	(0.5)
Hypoproteinaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Increased appetite	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Iron deficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Malnutrition	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Metabolic acidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Metabolic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Type 1 diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Vitamin D deficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**72**	**(28.1)**	**9**	**(3.5)**	**271**	**(48.8)**	**20**	**(3.6)**
Amyotrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Ankylosing spondylitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Arthralgia	25	(9.8)	3	(1.2)	98	(17.7)	2	(0.4)
Arthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Arthropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Axillary mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Back pain	17	(6.6)	2	(0.8)	67	(12.1)	5	(0.9)
Bone pain	2	(0.8)	0	(0.0)	8	(1.4)	0	(0.0)
Bursa disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Bursitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Coccydynia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Fibromyalgia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Flank pain	2	(0.8)	1	(0.4)	6	(1.1)	0	(0.0)
Groin pain	2	(0.8)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Growing pains	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Inguinal mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Joint effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Joint range of motion decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Joint stiffness	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Joint swelling	5	(2.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Lower extremity mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Mobility decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Muscle atrophy	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle fatigue	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Muscle spasms	2	(0.8)	0	(0.0)	14	(2.5)	0	(0.0)
Muscle tightness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Muscle twitching	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscular weakness	6	(2.3)	0	(0.0)	10	(1.8)	2	(0.4)

Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal chest pain	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(2.5)	1	(0.2)
Musculoskeletal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	9	(3.5)	0	(0.0)	30	(5.4)	2	(0.4)
Musculoskeletal stiffness	1	(0.4)	0	(0.0)	8	(1.4)	0	(0.0)
Myalgia	11	(4.3)	2	(0.8)	50	(9.0)	2	(0.4)
Myositis	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Neck mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Neck pain	4	(1.6)	0	(0.0)	14	(2.5)	0	(0.0)
Nodal osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Osteoarthritis	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Osteoporosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pain in extremity	14	(5.5)	1	(0.4)	35	(6.3)	3	(0.5)
Pain in jaw	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Pathological fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	3	(0.5)
Polyarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Polymyalgia rheumatica	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Rheumatoid arthritis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Rotator cuff syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Sjogren's syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Spinal osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Spinal pain	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.5)	0	(0.0)
Synovitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Trismus	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper extremity mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**19**	**(7.4)**	**8**	**(3.1)**	**58**	**(10.5)**	**18**	**(3.2)**
Abdominal neoplasm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Adenocarcinoma gastric	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Basal cell carcinoma	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.5)	1	(0.2)
Basosquamous carcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Cancer pain	2	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Cerebral haemangioma	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chronic lymphocytic leukaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Desmoplastic melanoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Dysplastic naevus	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal carcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infected neoplasm	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Intracranial tumour haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	3	(0.5)
Keratoacanthoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lipoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lymphangiosis carcinomatosa	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Malignant melanoma	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)
Melanocytic naevus	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Metastases to central nervous system	3	(1.2)	3	(1.2)	3	(0.5)	2	(0.4)
Metastatic malignant melanoma	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	2	(0.4)
Metastatic pain	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Neoplasm skin	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Oncologic complication	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Papillary thyroid cancer	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)
Papilloma	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Seborrhoeic keratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Skin neoplasm bleeding	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Squamous cell carcinoma	2	(0.8)	1	(0.4)	4	(0.7)	1	(0.2)
Tumour haemorrhage	5	(2.0)	3	(1.2)	1	(0.2)	0	(0.0)
Tumour pain	3	(1.2)	1	(0.4)	9	(1.6)	1	(0.2)
Vulval cancer metastatic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**73**	**(28.5)**	**10**	**(3.9)**	**191**	**(34.4)**	**19**	**(3.4)**
Action tremor	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Ageusia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Akathisia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Altered state of consciousness	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Amnesia	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Anosmia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Aphasia	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	2	(0.4)
Ataxia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Balance disorder	2	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Brain oedema	2	(0.8)	2	(0.8)	1	(0.2)	1	(0.2)
Burning sensation	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Carpal tunnel syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Cerebral haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)
Cerebrovascular accident	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cognitive disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Convulsion	2	(0.8)	0	(0.0)	5	(0.9)	2	(0.4)
Coordination abnormal	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Developmental coordination disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Disturbance in attention	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Dizziness	12	(4.7)	1	(0.4)	41	(7.4)	1	(0.2)
Dysaesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Dysarthria	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Dysgeusia	7	(2.7)	0	(0.0)	20	(3.6)	0	(0.0)
Dyskinesia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Encephalopathy	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epilepsy	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)
Guillain-Barre syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Haemorrhage intracranial	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Haemorrhagic stroke	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Head discomfort	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache	35	(13.7)	2	(0.8)	76	(13.7)	1	(0.2)
Hemiparesis	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)
Horner's syndrome	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hydrocephalus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hyperaesthesia	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	2	(0.8)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Lacunar infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lethargy	7	(2.7)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Loss of consciousness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Memory impairment	1	(0.4)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Mental impairment	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Migraine	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Monoparesis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Myoclonus	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Nerve root compression	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Nervous system disorder	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neuralgia	4	(1.6)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Normal pressure hydrocephalus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nystagmus	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Optic neuritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Paraesthesia	5	(2.0)	1	(0.4)	12	(2.2)	0	(0.0)
Parosmia	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Partial seizures	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Peripheral sensory neuropathy	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Polyneuropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Poor quality sleep	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Post herpetic neuralgia	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Presyncope	1	(0.4)	1	(0.4)	5	(0.9)	0	(0.0)
Restless legs syndrome	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sciatica	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Sensory disturbance	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Simple partial seizures	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Somnolence	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Spinal cord compression	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	2	(0.4)
Syncope	2	(0.8)	0	(0.0)	5	(0.9)	2	(0.4)
Tension headache	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Tongue paralysis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Transient ischaemic attack	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tremor	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
VIIth nerve paralysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
VIth nerve paralysis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Visual field defect	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**29**	**(11.3)**	**2**	**(0.8)**	**100**	**(18.0)**	**4**	**(0.7)**
Affective disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Agitation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Anhedonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Anxiety	7	(2.7)	0	(0.0)	23	(4.1)	1	(0.2)
Completed suicide	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Confusional state	4	(1.6)	1	(0.4)	12	(2.2)	1	(0.2)
Depressed mood	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Depression	5	(2.0)	0	(0.0)	19	(3.4)	1	(0.2)
Disorientation	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Dysphoria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hallucination, visual	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Insomnia	15	(5.9)	0	(0.0)	46	(8.3)	0	(0.0)
Irritability	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Mental status changes	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
Middle insomnia	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Mood altered	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Nightmare	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Panic attack	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Phobia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Psychosomatic disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Psychotic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Sleep disorder	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**13**	**(5.1)**	**5**	**(2.0)**	**41**	**(7.4)**	**5**	**(0.9)**
Chromaturia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Dysuria	1	(0.4)	0	(0.0)	11	(2.0)	0	(0.0)
Haematuria	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Hydronephrosis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nephrolithiasis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Nocturia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Pneumaturia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pollakiuria	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(1.4)	0	(0.0)
Renal colic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Renal cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Renal failure	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.7)	2	(0.4)
Renal failure acute	2	(0.8)	1	(0.4)	6	(1.1)	2	(0.4)
Renal failure chronic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Renal impairment	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Tubulointerstitial nephritis	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
Urinary hesitation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Urinary incontinence	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Urinary retention	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
Urinary tract disorder	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary tract pain	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**7**	**(2.7)**	**1**	**(0.4)**	**23**	**(4.1)**	**0**	**(0.0)**
Amenorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Balanoposthitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Benign prostatic hyperplasia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Breast discomfort	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Breast haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Breast pain	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Breast swelling	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Breast tenderness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Erectile dysfunction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Genital discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Genital rash	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Menorrhagia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Metrorrhagia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Pelvic pain	1	(0.4)	1	(0.4)	5	(0.9)	0	(0.0)
Penile erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pruritus genital	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vaginal discharge	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vaginal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Vulvovaginal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Vulvovaginal pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**48**	**(18.8)**	**8**	**(3.1)**	**197**	**(35.5)**	**16**	**(2.9)**
Allergic cough	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Alveolitis	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asthma	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Bronchial hyperreactivity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Bronchospasm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Catarrh	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Cough	19	(7.4)	1	(0.4)	92	(16.6)	0	(0.0)
Dysphonia	1	(0.4)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Dyspnoea	19	(7.4)	2	(0.8)	59	(10.6)	5	(0.9)
Dyspnoea exertional	5	(2.0)	0	(0.0)	8	(1.4)	0	(0.0)
Epistaxis	1	(0.4)	0	(0.0)	8	(1.4)	0	(0.0)
Haemoptysis	1	(0.4)	0	(0.0)	7	(1.3)	2	(0.4)
Hiccups	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hypoventilation	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hypoxia	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)
Increased upper airway secretion	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Laryngeal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lung consolidation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Nasal congestion	3	(1.2)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Nasal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Nasal disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Nasal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Nasal mucosal disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Nasal obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Oropharyngeal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	4	(1.6)	0	(0.0)	21	(3.8)	0	(0.0)
Painful respiration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Paranasal sinus discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pleural effusion	3	(1.2)	1	(0.4)	10	(1.8)	2	(0.4)
Pleurisy	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonitis	1	(0.4)	1	(0.4)	6	(1.1)	1	(0.2)
Productive cough	1	(0.4)	0	(0.0)	11	(2.0)	0	(0.0)
Pulmonary congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pulmonary embolism	1	(0.4)	1	(0.4)	6	(1.1)	5	(0.9)
Pulmonary oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Pulmonary thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Rales	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Respiratory failure	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory tract haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Rhinitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Rhinorrhoea	2	(0.8)	0	(0.0)	9	(1.6)	0	(0.0)
Sinus congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Sneezing	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Tachypnoea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Throat irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Upper-airway cough syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Wheezing	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(1.4)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**132**	**(51.6)**	**3**	**(1.2)**	**315**	**(56.8)**	**5**	**(0.9)**
Acne	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Actinic keratosis	1	(0.4)	0	(0.0)	10	(1.8)	0	(0.0)
Alopecia	4	(1.6)	0	(0.0)	10	(1.8)	0	(0.0)
Blister	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Cold sweat	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Decubitus ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Dermatitis	2	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Dermatitis acneiform	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Dermatitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Dermatitis bullous	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Dermatitis contact	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Dermatitis psoriasiform	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Diffuse alopecia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Drug eruption	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Dry skin	8	(3.1)	0	(0.0)	30	(5.4)	0	(0.0)
Dyshidrotic eczema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Ecchymosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Eczema	3	(1.2)	0	(0.0)	9	(1.6)	0	(0.0)
Eczema asteatotic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Erythema	10	(3.9)	0	(0.0)	25	(4.5)	0	(0.0)
Erythema multiforme	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Exfoliative rash	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hair colour changes	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Hair texture abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	4	(1.6)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Hyperkeratosis	1	(0.4)	0	(0.0)	9	(1.6)	0	(0.0)
Ichthyosis acquired	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Intertrigo	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Keratosis pilaris	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Lichen planus	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)
Lichen sclerosus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Linear IgA disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Macule	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Melanocytic hyperplasia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Nail disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Nail dystrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Neurodermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Night sweats	6	(2.3)	0	(0.0)	13	(2.3)	0	(0.0)
Onychoclasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Palmar erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Panniculitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Papule	1	(0.4)	0	(0.0)	10	(1.8)	0	(0.0)
Pemphigoid	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Penile ulceration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Photosensitivity reaction	1	(0.4)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Pigmentation disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Prurigo	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Pruritus	70	(27.3)	1	(0.4)	95	(17.1)	1	(0.2)
Pruritus generalised	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Pseudofolliculitis barbae	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Psoriasis	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.9)	1	(0.2)
Rash	41	(16.0)	2	(0.8)	100	(18.0)	0	(0.0)
Rash erythematous	3	(1.2)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Rash follicular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Rash generalised	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash macular	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	8	(3.1)	1	(0.4)	21	(3.8)	1	(0.2)
Rash papular	3	(1.2)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Rash pruritic	6	(2.3)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Scab	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Scar pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Sebaceous gland disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Skin burning sensation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Skin depigmentation	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Skin exfoliation	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Skin fissures	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Skin haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Skin hyperpigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Skin hypopigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(1.8)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin lesion	1	(0.4)	0	(0.0)	12	(2.2)	0	(0.0)
Skin maceration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Skin mass	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Skin plaque	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Skin ulcer	1	(0.4)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Stasis dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Swelling face	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Urticaria	2	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Urticaria papular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Vitiligo	4	(1.6)	0	(0.0)	60	(10.8)	0	(0.0)
Xanthelasma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Xeroderma	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Vascular disorders	**21**	**(8.2)**	**3**	**(1.2)**	**76**	**(13.7)**	**17**	**(3.1)**
Aortic stenosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Deep vein thrombosis	2	(0.8)	0	(0.0)	5	(0.9)	1	(0.2)
Embolism	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Embolism venous	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Flushing	2	(0.8)	0	(0.0)	8	(1.4)	0	(0.0)
Haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.9)	1	(0.2)
Haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hot flush	1	(0.4)	0	(0.0)	13	(2.3)	0	(0.0)
Hypertension	6	(2.3)	2	(0.8)	17	(3.1)	9	(1.6)
Hypertensive crisis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Hypotension	3	(1.2)	1	(0.4)	2	(0.4)	1	(0.2)
Intermittent claudication	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lymphoedema	2	(0.8)	0	(0.0)	11	(2.0)	0	(0.0)
Orthostatic hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	2	(0.4)
Pallor	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Peripheral coldness	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Phlebitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Raynaud's phenomenon	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Superior vena cava occlusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Superior vena cava syndrome	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombophlebitis superficial	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Thrombosis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-9 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Varicophlebitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Vein disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Venous thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

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

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

MedDRA preferred terms 'Malignant Neoplasm Progression' not related to the drug is excluded.

(Database Cutoff Date:03SEP2014)

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

Confidential

付録 2.7.4-10 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	256		256		278		278		277		277	
with one or more adverse events	187	(73.0)	51	(19.9)	221	(79.5)	37	(13.3)	202	(72.9)	28	(10.1)
with no adverse events	69	(27.0)	205	(80.1)	57	(20.5)	241	(86.7)	75	(27.1)	249	(89.9)
Blood and lymphatic system disorders	**4**	**(1.6)**	**1**	**(0.4)**	**5**	**(1.8)**	**2**	**(0.7)**	**11**	**(4.0)**	**1**	**(0.4)**
Anaemia	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(1.1)	2	(0.7)	6	(2.2)	0	(0.0)
Eosinophilia	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Lymph node pain	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphadenitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Cardiac disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.1)**	**1**	**(0.4)**	**1**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**
Atrial fibrillation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cyanosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Palpitations	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pericardial effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
External ear pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hearing impaired	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-10 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Endocrine disorders	**14**	**(5.5)**	**6**	**(2.3)**	**35**	**(12.6)**	**4**	**(1.4)**	**29**	**(10.5)**	**1**	**(0.4)**
Adrenal insufficiency	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.7)	2	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
Autoimmune thyroiditis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperthyroidism	6	(2.3)	1	(0.4)	17	(6.1)	0	(0.0)	7	(2.5)	0	(0.0)
Hypophysitis	4	(1.6)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Hypopituitarism	2	(0.8)	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypothyroidism	2	(0.8)	0	(0.0)	25	(9.0)	1	(0.4)	21	(7.6)	0	(0.0)
Primary hypothyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Thyroiditis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye disorders	**7**	**(2.7)**	**1**	**(0.4)**	**13**	**(4.7)**	**0**	**(0.0)**	**16**	**(5.8)**	**0**	**(0.0)**
Abnormal sensation in eye	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asthenopia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctival hyperaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diplopia	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry eye	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Eye disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Eye irritation	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye pain	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-10 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eye swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Eyelash discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Eyelid oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Foreign body sensation in eyes	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypopigmentation of eyelid	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Iridocyclitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Lacrimation increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Ocular discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Ocular hyperaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Papilloedema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Periorbital oedema	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Photopsia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Scleritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Uveitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Vision blurred	3	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Visual impairment	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**102**	**(39.8)**	**27**	**(10.5)**	**91**	**(32.7)**	**12**	**(4.3)**	**78**	**(28.2)**	**10**	**(3.6)**
Abdominal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal distension	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-10 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Abdominal pain	15	(5.9)	0	(0.0)	10	(3.6)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Aerophagia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Aptyalism	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Autoimmune pancreatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Colitis	19	(7.4)	16	(6.3)	4	(1.4)	4	(1.4)	8	(2.9)	5	(1.8)
Colitis microscopic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Constipation	5	(2.0)	0	(0.0)	7	(2.5)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)
Defaecation urgency	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diarrhoea	58	(22.7)	8	(3.1)	47	(16.9)	7	(2.5)	40	(14.4)	3	(1.1)
Dry mouth	1	(0.4)	0	(0.0)	20	(7.2)	0	(0.0)	11	(4.0)	0	(0.0)
Dyspepsia	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysphagia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Enteritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Enterocolitis	2	(0.8)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Faeces soft	3	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Flatulence	4	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Frequent bowel movements	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Gastritis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-10 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gingival bleeding	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Gingival pain	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhoidal haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ileus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Irritable bowel syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lip oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mouth ulceration	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea	22	(8.6)	1	(0.4)	28	(10.1)	0	(0.0)	31	(11.2)	1	(0.4)
Oesophagitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Oral mucosal blistering	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pancreatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Rectal tenesmus	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Regurgitation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Salivary gland disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Sensitivity of teeth	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Stomatitis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-10 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Tongue discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vomiting	14	(5.5)	0	(0.0)	10	(3.6)	1	(0.4)	5	(1.8)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	**66**	**(25.8)**	**7**	**(2.7)**	**105**	**(37.8)**	**2**	**(0.7)**	**91**	**(32.9)**	**2**	**(0.7)**
Adverse drug reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asthenia	16	(6.3)	2	(0.8)	32	(11.5)	1	(0.4)	31	(11.2)	0	(0.0)
Axillary pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Chest pain	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Chills	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Death	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fatigue	39	(15.2)	3	(1.2)	58	(20.9)	0	(0.0)	53	(19.1)	1	(0.4)
Feeling cold	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Feeling hot	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gait disturbance	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
General physical health deterioration	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Generalised oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperthermia	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Influenza like illness	4	(1.6)	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)	6	(2.2)	0	(0.0)
Localised oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-10 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Malaise	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	3	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Oedema peripheral	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Peripheral swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pyrexia	6	(2.3)	0	(0.0)	11	(4.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Systemic inflammatory response syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Temperature intolerance	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Xerosis	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**7**	**(2.7)**	**3**	**(1.2)**	**3**	**(1.1)**	**3**	**(1.1)**	**4**	**(1.4)**	**4**	**(1.4)**
Autoimmune hepatitis	2	(0.8)	1	(0.4)	2	(0.7)	2	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.4)
Drug-induced liver injury	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Hepatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.7)	2	(0.7)
Hepatocellular injury	3	(1.2)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Liver disorder	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Immune system disorders	**2**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(1.8)**	**1**	**(0.4)**	**5**	**(1.8)**	**1**	**(0.4)**
Allergy to animal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anaphylactoid reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.4-10 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Drug hypersensitivity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypersensitivity	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Sarcoidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Seasonal allergy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infections and infestations	**5**	**(2.0)**	**1**	**(0.4)**	**17**	**(6.1)**	**2**	**(0.7)**	**6**	**(2.2)**	**1**	**(0.4)**
Bacterial sepsis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Colonic abscess	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctivitis	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear infection	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Encephalitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Herpes zoster	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infection	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymph gland infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Myelitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Oral fungal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral herpes	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Otitis media	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-10 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Rhinitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinusitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Tinea versicolour	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(2.2)**	**0**	**(0.0)**
Chillblains	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Infusion related reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
Procedural pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Investigations	**20**	**(7.8)**	**5**	**(2.0)**	**39**	**(14.0)**	**3**	**(1.1)**	**26**	**(9.4)**	**2**	**(0.7)**
Alanine aminotransferase increased	9	(3.5)	2	(0.8)	12	(4.3)	0	(0.0)	4	(1.4)	1	(0.4)
Amylase increased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aortic bruit	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	6	(2.3)	2	(0.8)	14	(5.0)	0	(0.0)	6	(2.2)	1	(0.4)
Bilirubin conjugated increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood albumin decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	4	(1.6)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-10 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood bilirubin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood cholesterol increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood corticotrophin decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood corticotrophin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood cortisol decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood creatinine increased	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(1.8)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood luteinising hormone decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(1.1)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Blood triglycerides increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood urea increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
C-reactive protein increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	2	(0.8)	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Lipase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Liver function test abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphocyte count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Neutrophil count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Platelet count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-10 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Thyroxine decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Thyroxine free increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Thyroxine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Weight decreased	5	(2.0)	1	(0.4)	3	(1.1)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**23**	**(9.0)**	**1**	**(0.4)**	**28**	**(10.1)**	**3**	**(1.1)**	**31**	**(11.2)**	**5**	**(1.8)**
Decreased appetite	20	(7.8)	0	(0.0)	17	(6.1)	0	(0.0)	18	(6.5)	0	(0.0)
Dehydration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Electrolyte imbalance	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypercalcaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Hypertriglyceridaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Hyperuricaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Hypoalbuminaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypocalcaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.2)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Hypokalaemia	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)	2	(0.7)	1	(0.4)
Hypomagnesaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-10 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hyponatraemia	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)
Hypophosphataemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Type 1 diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**20**	**(7.8)**	**2**	**(0.8)**	**60**	**(21.6)**	**3**	**(1.1)**	**47**	**(17.0)**	**2**	**(0.7)**
Ankylosing spondylitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Arthralgia	13	(5.1)	2	(0.8)	26	(9.4)	0	(0.0)	32	(11.6)	1	(0.4)
Arthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Arthropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Back pain	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(2.5)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)
Bone pain	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fibromyalgia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Growing pains	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Joint effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Joint range of motion decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Joint stiffness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Joint swelling	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Muscle spasms	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-10 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Muscle tightness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscular weakness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Musculoskeletal chest pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Musculoskeletal stiffness	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Myalgia	5	(2.0)	1	(0.4)	19	(6.8)	1	(0.4)	6	(2.2)	0	(0.0)
Myositis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Neck pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Nodal osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Pain in extremity	1	(0.4)	0	(0.0)	6	(2.2)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
Polyarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rheumatoid arthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Sjogren's syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Synovitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**1**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**
Infected neoplasm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Keratoacanthoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Malignant melanoma	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-10 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Melanocytic naevus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oncologic complication	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Seborrhoeic keratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tumour pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**23**	**(9.0)**	**3**	**(1.2)**	**36**	**(12.9)**	**3**	**(1.1)**	**25**	**(9.0)**	**2**	**(0.7)**
Ageusia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Amnesia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Balance disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cognitive disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Coordination abnormal	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Disturbance in attention	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Dizziness	2	(0.8)	0	(0.0)	8	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Dysaesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Dysgeusia	3	(1.2)	0	(0.0)	10	(3.6)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)
Encephalopathy	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epilepsy	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Guillain-Barre syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Haemorrhagic stroke	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache	9	(3.5)	0	(0.0)	9	(3.2)	0	(0.0)	6	(2.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-10 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Horner's syndrome	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperaesthesia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lethargy	3	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Loss of consciousness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Memory impairment	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Neuralgia	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Optic neuritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Paraesthesia	3	(1.2)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Parosmia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral sensory neuropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Polyneuropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Poor quality sleep	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Presyncope	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**1**	**(0.4)**	**1**	**(0.4)**	**9**	**(3.2)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(2.5)**	**0**	**(0.0)**
Agitation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Anxiety	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Confusional state	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-10 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Depression	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysphoria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Insomnia	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.2)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Irritability	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Middle insomnia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Phobia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**2**	**(0.8)**	**1**	**(0.4)**	**5**	**(1.8)**	**1**	**(0.4)**	**2**	**(0.7)**	**1**	**(0.4)**
Haematuria	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pollakiuria	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal failure	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Renal failure acute	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tubulointerstitial nephritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**1**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**
Amenorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Breast swelling	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Breast tenderness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vulvovaginal pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**7**	**(2.7)**	**2**	**(0.8)**	**24**	**(8.6)**	**0**	**(0.0)**	**23**	**(8.3)**	**1**	**(0.4)**
Alveolitis	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-10 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Asthma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Bronchial hyperreactivity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cough	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(3.6)	0	(0.0)	12	(4.3)	0	(0.0)
Dyspnoea	3	(1.2)	1	(0.4)	4	(1.4)	0	(0.0)	8	(2.9)	1	(0.4)
Dyspnoea exertional	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Epistaxis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemoptysis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Laryngeal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Nasal congestion	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal mucosal disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pleural effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pleurisy	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonitis	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.4)	1	(0.4)
Pulmonary congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pulmonary oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Wheezing	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**106**	**(41.4)**	**3**	**(1.2)**	**123**	**(44.2)**	**3**	**(1.1)**	**111**	**(40.1)**	**1**	**(0.4)**

Confidential

付録 2.7.4-10 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Acne	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Alopecia	2	(0.8)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Dermatitis	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Dermatitis acneiform	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis psoriasiform	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Drug eruption	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Dry skin	3	(1.2)	0	(0.0)	6	(2.2)	0	(0.0)	8	(2.9)	0	(0.0)
Eczema	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Eczema asteatotic	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Erythema	5	(2.0)	0	(0.0)	8	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Erythema multiforme	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Exfoliative rash	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hair colour changes	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Hyperkeratosis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Ichthyosis acquired	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Keratosis pilaris	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lichen planus	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-10 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Lichen sclerosus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Linear IgA disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Nail disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Night sweats	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Panniculitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Papule	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Pemphigoid	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Photosensitivity reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Prurigo	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Pruritus	65	(25.4)	1	(0.4)	40	(14.4)	0	(0.0)	39	(14.1)	0	(0.0)
Pruritus generalised	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Psoriasis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Rash	37	(14.5)	2	(0.8)	41	(14.7)	0	(0.0)	37	(13.4)	0	(0.0)
Rash erythematous	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Rash follicular	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Rash generalised	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash macular	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	7	(2.7)	1	(0.4)	10	(3.6)	0	(0.0)	6	(2.2)	1	(0.4)

Confidential

付録 2.7.4-10 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Rash papular	3	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Rash pruritic	4	(1.6)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Sebaceous gland disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin burning sensation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin depigmentation	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin exfoliation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin hyperpigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin hypopigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
Skin lesion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Skin ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urticaria	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Urticaria papular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitiligo	4	(1.6)	0	(0.0)	25	(9.0)	0	(0.0)	31	(11.2)	0	(0.0)
Xanthelasma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Xeroderma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Vascular disorders	**4**	**(1.6)**	**0**	**(0.0)**	**12**	**(4.3)**	**2**	**(0.7)**	**9**	**(3.2)**	**1**	**(0.4)**
Flushing	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hot flush	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-10 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 10 mg/kg Q2W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5		All Grades		Grades 3 - 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hypertension	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	2	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.4)
Intermittent claudication	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral coldness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Raynaud's phenomenon	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Thrombophlebitis superficial	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Varicophlebitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Venous thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms 'Malignant Neoplasm Progression' not related to the drug is excluded.
(Database Cutoff Date:03SEP2014)

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

Confidential

付録 2.7.4-11 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	256		256		555		555	
with one or more adverse events	187	(73.0)	51	(19.9)	423	(76.2)	65	(11.7)
with no adverse events	69	(27.0)	205	(80.1)	132	(23.8)	490	(88.3)
Blood and lymphatic system disorders	**4**	**(1.6)**	**1**	**(0.4)**	**16**	**(2.9)**	**3**	**(0.5)**
Anaemia	1	(0.4)	1	(0.4)	9	(1.6)	2	(0.4)
Eosinophilia	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Lymph node pain	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphadenitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lymphopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)
Cardiac disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(0.7)**	**1**	**(0.2)**
Atrial fibrillation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Cyanosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Palpitations	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pericardial effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**
External ear pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hearing impaired	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**14**	**(5.5)**	**6**	**(2.3)**	**64**	**(11.5)**	**5**	**(0.9)**
Adrenal insufficiency	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(0.5)	2	(0.4)
Autoimmune thyroiditis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperthyroidism	6	(2.3)	1	(0.4)	24	(4.3)	0	(0.0)
Hypophysitis	4	(1.6)	2	(0.8)	1	(0.2)	1	(0.2)
Hypopituitarism	2	(0.8)	2	(0.8)	1	(0.2)	1	(0.2)
Hypothyroidism	2	(0.8)	0	(0.0)	46	(8.3)	1	(0.2)
Primary hypothyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Thyroiditis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Eye disorders	**7**	**(2.7)**	**1**	**(0.4)**	**29**	**(5.2)**	**0**	**(0.0)**
Abnormal sensation in eye	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Asthenopia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Conjunctival hyperaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Diplopia	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)
Dry eye	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Eye disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-11 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eye irritation	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye pain	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Eye swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Eyelash discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Eyelid oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Foreign body sensation in eyes	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hypopigmentation of eyelid	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Iridocyclitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lacrimation increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Ocular discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Ocular hyperaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Papilloedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Periorbital oedema	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Photopsia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Scleritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Uveitis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Vision blurred	3	(1.2)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Visual impairment	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**102**	**(39.8)**	**27**	**(10.5)**	**169**	**(30.5)**	**22**	**(4.0)**
Abdominal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Abdominal distension	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Abdominal pain	15	(5.9)	0	(0.0)	15	(2.7)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	1	(0.4)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Aerophagia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Aptyalism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Autoimmune pancreatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Colitis	19	(7.4)	16	(6.3)	12	(2.2)	9	(1.6)
Colitis microscopic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Constipation	5	(2.0)	0	(0.0)	12	(2.2)	0	(0.0)
Defaecation urgency	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Diarrhoea	58	(22.7)	8	(3.1)	87	(15.7)	10	(1.8)
Dry mouth	1	(0.4)	0	(0.0)	31	(5.6)	0	(0.0)
Dyspepsia	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Dysphagia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-11 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Enteritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Enterocolitis	2	(0.8)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Faeces soft	3	(1.2)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Flatulence	4	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Frequent bowel movements	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Gastritis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gingival bleeding	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Gingival pain	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Haemorrhoidal haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ileus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Irritable bowel syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lip oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Mouth ulceration	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Nausea	22	(8.6)	1	(0.4)	59	(10.6)	1	(0.2)
Oesophagitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Oral mucosal blistering	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pancreatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Rectal tenesmus	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Regurgitation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Salivary gland disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Sensitivity of teeth	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Stomatitis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Tongue discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Vomiting	14	(5.5)	0	(0.0)	15	(2.7)	1	(0.2)
General disorders and administration site conditions	**66**	**(25.8)**	7	**(2.7)**	**196**	**(35.3)**	**4**	**(0.7)**
Adverse drug reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Asthenia	16	(6.3)	2	(0.8)	63	(11.4)	1	(0.2)
Axillary pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Chest pain	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Chills	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Death	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fatigue	39	(15.2)	3	(1.2)	111	(20.0)	1	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.4-11 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Feeling cold	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Feeling hot	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gait disturbance	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
General physical health deterioration	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Generalised oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hyperthermia	2	(0.8)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)
Inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Influenza like illness	4	(1.6)	1	(0.4)	8	(1.4)	0	(0.0)
Localised oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Malaise	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	3	(1.2)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Oedema peripheral	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Peripheral swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pyrexia	6	(2.3)	0	(0.0)	14	(2.5)	0	(0.0)
Systemic inflammatory response syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Temperature intolerance	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Xerosis	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**7**	**(2.7)**	**3**	**(1.2)**	**7**	**(1.3)**	**7**	**(1.3)**
Autoimmune hepatitis	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.5)	3	(0.5)
Drug-induced liver injury	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Hepatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	3	(0.5)
Hepatocellular injury	3	(1.2)	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Liver disorder	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Immune system disorders	**2**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**10**	**(1.8)**	**2**	**(0.4)**
Allergy to animal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Anaphylactoid reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Drug hypersensitivity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Hypersensitivity	2	(0.8)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Sarcoidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Seasonal allergy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Infections and infestations	**5**	**(2.0)**	**1**	**(0.4)**	**23**	**(4.1)**	**3**	**(0.5)**
Bacterial sepsis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Colonic abscess	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-11 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Conjunctivitis	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Ear infection	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Encephalitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Herpes zoster	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Infection	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymph gland infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Myelitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Oral fungal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Oral herpes	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Otitis media	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Respiratory tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Rhinitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Sinusitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)
Tinea versicolour	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Tooth abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Urinary tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**9**	**(1.6)**	**0**	**(0.0)**
Chillblains	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Infusion related reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Procedural pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Tooth fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Investigations	**20**	**(7.8)**	**5**	**(2.0)**	**65**	**(11.7)**	**5**	**(0.9)**
Alanine aminotransferase increased	9	(3.5)	2	(0.8)	16	(2.9)	1	(0.2)
Amylase increased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Aortic bruit	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	6	(2.3)	2	(0.8)	20	(3.6)	1	(0.2)
Bilirubin conjugated increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blood albumin decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	4	(1.6)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Blood bilirubin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Blood cholesterol increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Blood corticotrophin decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Blood corticotrophin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-11 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood cortisol decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blood creatinine increased	1	(0.4)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.9)	1	(0.2)
Blood luteinising hormone decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	2	(0.8)	1	(0.4)	6	(1.1)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Blood triglycerides increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blood urea increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
C-reactive protein increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.5)	0	(0.0)
Lipase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)
Liver function test abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Lymphocyte count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Neutrophil count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Platelet count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Thyroxine decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Thyroxine free increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Thyroxine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Weight decreased	5	(2.0)	1	(0.4)	6	(1.1)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**23**	**(9.0)**	**1**	**(0.4)**	**59**	**(10.6)**	**8**	**(1.4)**
Decreased appetite	20	(7.8)	0	(0.0)	35	(6.3)	0	(0.0)
Dehydration	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Electrolyte imbalance	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Hypercalcaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Hypertriglyceridaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Hyperuricaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Hypoalbuminaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Hypocalcaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(1.4)	0	(0.0)
Hypokalaemia	2	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.7)	3	(0.5)
Hypomagnesaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Hyponatraemia	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.4)

Confidential

付録 2.7.4-11 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hypophosphataemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Metabolic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Type 1 diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**20**	**(7.8)**	**2**	**(0.8)**	**107**	**(19.3)**	**5**	**(0.9)**
Ankylosing spondylitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Arthralgia	13	(5.1)	2	(0.8)	58	(10.5)	1	(0.2)
Arthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Arthropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Back pain	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(2.2)	0	(0.0)
Bone pain	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Fibromyalgia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Growing pains	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Joint effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Joint range of motion decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Joint stiffness	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Joint swelling	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Muscle spasms	1	(0.4)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Muscle tightness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Muscular weakness	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Musculoskeletal chest pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Musculoskeletal stiffness	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Myalgia	5	(2.0)	1	(0.4)	25	(4.5)	1	(0.2)
Myositis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Neck pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Nodal osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pain in extremity	1	(0.4)	0	(0.0)	7	(1.3)	2	(0.4)
Polyarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Rheumatoid arthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Sjogren's syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Synovitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**1**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**	**8**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**
Infected neoplasm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-11 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Keratoacanthoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Malignant melanoma	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Melanocytic naevus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Oncologic complication	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Seborrhoeic keratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Tumour pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**23**	**(9.0)**	**3**	**(1.2)**	**61**	**(11.0)**	**5**	**(0.9)**
Ageusia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Amnesia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Balance disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Cognitive disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Coordination abnormal	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Disturbance in attention	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Dizziness	2	(0.8)	0	(0.0)	9	(1.6)	0	(0.0)
Dysaesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Dysgeusia	3	(1.2)	0	(0.0)	15	(2.7)	0	(0.0)
Encephalopathy	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epilepsy	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)
Guillain-Barre syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Haemorrhagic stroke	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Headache	9	(3.5)	0	(0.0)	15	(2.7)	0	(0.0)
Horner's syndrome	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperaesthesia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lethargy	3	(1.2)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Loss of consciousness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Memory impairment	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Neuralgia	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Optic neuritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Paraesthesia	3	(1.2)	1	(0.4)	2	(0.4)	0	(0.0)
Parosmia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Peripheral sensory neuropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Polyneuropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Poor quality sleep	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-11 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Presyncope	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**1**	**(0.4)**	**1**	**(0.4)**	**16**	**(2.9)**	**0**	**(0.0)**
Agitation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Anxiety	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Confusional state	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(0.5)	0	(0.0)
Depression	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Dysphoria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Insomnia	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Irritability	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Middle insomnia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Phobia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**2**	**(0.8)**	**1**	**(0.4)**	**7**	**(1.3)**	**2**	**(0.4)**
Haematuria	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Pollakiuria	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Renal failure	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.2)	1	(0.2)
Renal failure acute	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Tubulointerstitial nephritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**1**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**
Amenorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Breast swelling	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Breast tenderness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Vulvovaginal pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**7**	**(2.7)**	**2**	**(0.8)**	**47**	**(8.5)**	**1**	**(0.2)**
Alveolitis	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asthma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Bronchial hyperreactivity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Cough	0	(0.0)	0	(0.0)	22	(4.0)	0	(0.0)
Dyspnoea	3	(1.2)	1	(0.4)	12	(2.2)	1	(0.2)
Dyspnoea exertional	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Epistaxis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Haemoptysis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Laryngeal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Nasal congestion	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Nasal mucosal disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-11 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pleural effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pleurisy	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonitis	1	(0.4)	1	(0.4)	5	(0.9)	1	(0.2)
Pulmonary congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pulmonary oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Rhinitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Wheezing	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**106**	**(41.4)**	**3**	**(1.2)**	**234**	**(42.2)**	**4**	**(0.7)**
Acne	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Alopecia	2	(0.8)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Dermatitis	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Dermatitis acneiform	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Dermatitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Dermatitis psoriasiform	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Drug eruption	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Dry skin	3	(1.2)	0	(0.0)	14	(2.5)	0	(0.0)
Eczema	1	(0.4)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Eczema asteatotic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Erythema	5	(2.0)	0	(0.0)	11	(2.0)	0	(0.0)
Erythema multiforme	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Exfoliative rash	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hair colour changes	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Hyperkeratosis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Ichthyosis acquired	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Keratosis pilaris	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Lichen planus	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)
Lichen sclerosus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Linear IgA disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Nail disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Night sweats	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Panniculitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Papule	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Pemphigoid	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)

Confidential

付録 2.7.4-11 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Photosensitivity reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Prurigo	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Pruritus	65	(25.4)	1	(0.4)	79	(14.2)	0	(0.0)
Pruritus generalised	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Psoriasis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	1	(0.2)
Rash	37	(14.5)	2	(0.8)	78	(14.1)	0	(0.0)
Rash erythematous	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Rash follicular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Rash generalised	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash macular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	7	(2.7)	1	(0.4)	16	(2.9)	1	(0.2)
Rash papular	3	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Rash pruritic	4	(1.6)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Sebaceous gland disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Skin burning sensation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Skin depigmentation	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin exfoliation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Skin hyperpigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Skin hypopigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(1.6)	0	(0.0)
Skin lesion	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Skin ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Urticaria	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Urticaria papular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Vitiligo	4	(1.6)	0	(0.0)	56	(10.1)	0	(0.0)
Xanthelasma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Xeroderma	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Vascular disorders	**4**	**(1.6)**	**0**	**(0.0)**	**21**	**(3.8)**	**3**	**(0.5)**
Flushing	2	(0.8)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hot flush	1	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Hypertension	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	3	(0.5)
Intermittent claudication	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Peripheral coldness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Raynaud's phenomenon	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Thrombophlebitis superficial	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-11 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
006 試験（MK-3475 併合）（APaT 集団）（続き）

	Control				MK-3475 combined			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Varicophlebitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Venous thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

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

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

MedDRA preferred terms 'Malignant Neoplasm Progression' not related to the drug is excluded.

(Database Cutoff Date:03SEP2014)

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	340		340		769		769	
with one or more adverse events	333	(97.9)	148	(43.5)	747	(97.1)	298	(38.8)
with no adverse events	7	(2.1)	192	(56.5)	22	(2.9)	471	(61.2)
Blood and lymphatic system disorders	**68**	**(20.0)**	**26**	**(7.6)**	**131**	**(17.0)**	**24**	**(3.1)**
Anaemia	58	(17.1)	24	(7.1)	88	(11.4)	20	(2.6)
Anaemia of chronic disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Coagulopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Disseminated intravascular coagulation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eosinophilia	2	(0.6)	0	(0.0)	8	(1.0)	0	(0.0)
Haemolytic anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhagic diathesis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Immune thrombocytopenic purpura	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Increased tendency to bruise	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Iron deficiency anaemia	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Leukocytosis	3	(0.9)	1	(0.3)	8	(1.0)	0	(0.0)
Leukopenia	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.7)	1	(0.1)
Lymph node pain	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Lymphadenitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lymphadenopathy	3	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Lymphatic obstruction	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphopenia	1	(0.3)	0	(0.0)	9	(1.2)	1	(0.1)
Microcytic anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Neutropenia	2	(0.6)	1	(0.3)	4	(0.5)	1	(0.1)
Pancytopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Polycythaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Splenic infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	8	(2.4)	1	(0.3)	11	(1.4)	2	(0.3)
Thrombocytosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cardiac disorders	**27**	**(7.9)**	**7**	**(2.1)**	**60**	**(7.8)**	**15**	**(2.0)**
Acute coronary syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Acute myocardial infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Angina pectoris	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Angina unstable	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Aortic valve incompetence	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Aortic valve stenosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Arrhythmia supraventricular	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atrial fibrillation	3	(0.9)	1	(0.3)	8	(1.0)	3	(0.4)
Atrial flutter	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atrial thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Atrioventricular block first degree	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Bradycardia	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Bundle branch block left	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bundle branch block right	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac aneurysm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cardiac arrest	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Cardiac disorder	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac failure	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	2	(0.3)
Cardiac failure congestive	1	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.5)	3	(0.4)
Cardiac ventricular disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Cardiac ventricular thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cardiogenic shock	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiomegaly	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Congestive cardiomyopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Coronary artery disease	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cyanosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Left ventricular dysfunction	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Left ventricular hypertrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Mitral valve incompetence	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Myocardial infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Palpitations	6	(1.8)	0	(0.0)	9	(1.2)	0	(0.0)
Pericardial effusion	4	(1.2)	2	(0.6)	2	(0.3)	1	(0.1)
Pericarditis	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinus bradycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sinus tachycardia	2	(0.6)	1	(0.3)	5	(0.7)	0	(0.0)
Supraventricular tachycardia	2	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tachycardia	5	(1.5)	0	(0.0)	16	(2.1)	0	(0.0)
Ventricular extrasystoles	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Congenital, familial and genetic disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Accessory spleen	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Naevus flammeus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	**23**	**(6.8)**	**1**	**(0.3)**	**41**	**(5.3)**	**0**	**(0.0)**
Cerumen impaction	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Deafness	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Deafness unilateral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ear discomfort	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ear haemorrhage	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear pain	6	(1.8)	0	(0.0)	12	(1.6)	0	(0.0)
Ear swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
External ear inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
External ear pain	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hearing impaired	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoacusis	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Middle ear inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Motion sickness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tinnitus	1	(0.3)	0	(0.0)	7	(0.9)	0	(0.0)
Vertigo	6	(1.8)	0	(0.0)	17	(2.2)	0	(0.0)
Vertigo positional	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(0.4)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**39**	**(11.5)**	**4**	**(1.2)**	**83**	**(10.8)**	**7**	**(0.9)**
Adrenal insufficiency	1	(0.3)	1	(0.3)	5	(0.7)	2	(0.3)
Adrenocortical insufficiency acute	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.1)
Autoimmune thyroiditis	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Cushingoid	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Endocrine disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Goitre	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hyperparathyroidism	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Hyperthyroidism	9	(2.6)	0	(0.0)	18	(2.3)	1	(0.1)
Hypogonadism	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoparathyroidism	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypophysitis	3	(0.9)	2	(0.6)	3	(0.4)	1	(0.1)
Hypopituitarism	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.3)
Hypothyroidism	25	(7.4)	0	(0.0)	55	(7.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Primary hypothyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Thyroiditis	3	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Eye disorders	**52**	**(15.3)**	**2**	**(0.6)**	**97**	**(12.6)**	**4**	**(0.5)**
Abnormal sensation in eye	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Age-related macular degeneration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Altered visual depth perception	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asthenopia	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blindness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cataract	4	(1.2)	0	(0.0)	4	(0.5)	1	(0.1)
Chalazion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ciliary muscle spasm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Conjunctival haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Conjunctival hyperaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Conjunctivitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Corneal pigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Diplopia	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dry eye	7	(2.1)	0	(0.0)	13	(1.7)	0	(0.0)
Ectropion	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eczema eyelids	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Entropion	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Erythema of eyelid	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eye disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Eye inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eye irritation	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Eye movement disorder	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye pain	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.5)	1	(0.1)
Eye pruritus	3	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Eye swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Eyelash discolouration	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Eyelid disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eyelid exfoliation	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eyelid function disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Eyelid oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Eyelid ptosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eyelid rash	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eyelids pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Foreign body sensation in eyes	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Glaucoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Growth of eyelashes	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypermetropia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypopigmentation of eyelid	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Iridocyclitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Iritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Lacrimation increased	8	(2.4)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Macular degeneration	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ocular discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Ocular hyperaemia	2	(0.6)	0	(0.0)	5	(0.7)	0	(0.0)
Ophthalmoplegia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Optic neuropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Papilloedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Periorbital oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Photophobia	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Photopsia	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Pupils unequal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Retinal detachment	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Retinal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Retinal pigment epitheliopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Retinal tear	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Retinal vein occlusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Scleral hyperaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Scleritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Uveitis	1	(0.3)	0	(0.0)	6	(0.8)	0	(0.0)
Vision blurred	10	(2.9)	0	(0.0)	24	(3.1)	0	(0.0)
Visual acuity reduced	4	(1.2)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Visual impairment	8	(2.4)	0	(0.0)	12	(1.6)	0	(0.0)
Vitreous detachment	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitreous floaters	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**218**	**(64.1)**	**30**	**(8.8)**	**475**	**(61.8)**	**58**	**(7.5)**

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Abdominal discomfort	6	(1.8)	0	(0.0)	16	(2.1)	0	(0.0)
Abdominal distension	14	(4.1)	0	(0.0)	26	(3.4)	0	(0.0)
Abdominal mass	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal pain	44	(12.9)	4	(1.2)	74	(9.6)	8	(1.0)
Abdominal pain lower	5	(1.5)	0	(0.0)	5	(0.7)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	12	(3.5)	0	(0.0)	35	(4.6)	1	(0.1)
Abdominal rigidity	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Abdominal tenderness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aerophagia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Anal fistula	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anal pruritus	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anorectal disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aphthous stomatitis	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Aptyalism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ascites	6	(1.8)	3	(0.9)	9	(1.2)	4	(0.5)
Auriculotemporal syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Autoimmune pancreatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Barrett's oesophagus	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Breath odour	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Chapped lips	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cheilitis	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Colitis	4	(1.2)	2	(0.6)	17	(2.2)	11	(1.4)
Colitis microscopic	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Constipation	73	(21.5)	2	(0.6)	134	(17.4)	2	(0.3)
Defaecation urgency	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dental caries	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Diarrhoea	83	(24.4)	4	(1.2)	189	(24.6)	8	(1.0)
Diverticulitis intestinal haemorrhagic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Diverticulum	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Dry mouth	11	(3.2)	0	(0.0)	40	(5.2)	0	(0.0)
Duodenal ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Duodenitis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Duodenogastric reflux	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dyspepsia	9	(2.6)	0	(0.0)	19	(2.5)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dysphagia	10	(2.9)	1	(0.3)	8	(1.0)	0	(0.0)
Enteritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Enterocolitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epigastric discomfort	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eructation	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Faecal incontinence	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Faeces discoloured	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Faeces hard	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Faeces pale	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Faeces soft	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Femoral hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Flatulence	5	(1.5)	0	(0.0)	10	(1.3)	0	(0.0)
Food poisoning	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Frequent bowel movements	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Gastric disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Gastric ulcer haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Gastritis	3	(0.9)	1	(0.3)	5	(0.7)	2	(0.3)
Gastritis erosive	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorder	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.1)
Gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	2	(0.3)
Gastrointestinal pain	2	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal sounds abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gastrointestinal ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	16	(4.7)	0	(0.0)	10	(1.3)	0	(0.0)
Gingival bleeding	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Gingival inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gingival pain	3	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Gingival swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Glossitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Glossodynia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Haematemesis	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematochezia	6	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Haemorrhoidal haemorrhage	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Haemorrhoids	4	(1.2)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Haemorrhoids thrombosed	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hiatus hernia	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Hyperchlorhydria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoaesthesia oral	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Ileus	1	(0.3)	1	(0.3)	5	(0.7)	3	(0.4)
Impaired gastric emptying	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Inguinal hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Intestinal obstruction	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.3)	2	(0.3)
Intestinal perforation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Intussusception	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Irritable bowel syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Large intestinal ulcer	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Large intestine polyp	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Leukoplakia oral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lip dry	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lip oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lip pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lip swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lip ulceration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Loose tooth	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lower gastrointestinal haemorrhage	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Malabsorption	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Melaena	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Mouth haemorrhage	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mouth ulceration	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Mucous stools	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea	86	(25.3)	5	(1.5)	195	(25.4)	8	(1.0)
Odynophagia	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Oesophageal pain	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oesophageal ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oesophagitis	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)	2	(0.3)
Oral disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral mucosal blistering	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral mucosal discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Oral mucosal erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Oral pain	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.1)
Painful defaecation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pancreatitis	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	2	(0.3)
Paraesthesia oral	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peptic ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Periodontal disease	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Post-tussive vomiting	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Proctalgia	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Proctitis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Rectal tenesmus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Reflux gastritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Regurgitation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Retching	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Retroperitoneal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Saliva altered	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Salivary gland disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sensitivity of teeth	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Small intestinal obstruction	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.1)
Small intestinal perforation	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Splenic artery aneurysm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Stomatitis	3	(0.9)	0	(0.0)	7	(0.9)	0	(0.0)
Stomatitis necrotising	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subileus	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tongue coated	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tongue discolouration	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tongue haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tongue ulceration	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth demineralisation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tooth disorder	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth loss	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Toothache	3	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Umbilical hernia, obstructive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)	2	(0.3)
Vomiting	43	(12.6)	7	(2.1)	98	(12.7)	8	(1.0)
General disorders and administration site conditions	**226**	**(66.5)**	**32**	**(9.4)**	**509**	**(66.2)**	**34**	**(4.4)**
Adverse drug reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asthenia	33	(9.7)	6	(1.8)	110	(14.3)	6	(0.8)
Axillary pain	6	(1.8)	0	(0.0)	16	(2.1)	1	(0.1)
Catheter site pain	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Catheter site rash	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Chest discomfort	4	(1.2)	0	(0.0)	9	(1.2)	0	(0.0)
Chest pain	15	(4.4)	2	(0.6)	27	(3.5)	0	(0.0)
Chills	24	(7.1)	0	(0.0)	49	(6.4)	0	(0.0)
Crepitations	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Death	3	(0.9)	3	(0.9)	3	(0.4)	3	(0.4)
Device breakage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Device dislocation	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Device failure	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Device occlusion	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Early satiety	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Exercise tolerance decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Face oedema	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Facial pain	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Fatigue	139	(40.9)	13	(3.8)	304	(39.5)	8	(1.0)
Feeling abnormal	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Feeling cold	2	(0.6)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Feeling drunk	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Feeling hot	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Feeling jittery	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gait disturbance	3	(0.9)	0	(0.0)	9	(1.2)	0	(0.0)
General physical health deterioration	3	(0.9)	2	(0.6)	7	(0.9)	7	(0.9)
Generalised oedema	7	(2.1)	5	(1.5)	2	(0.3)	0	(0.0)
Granuloma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hunger	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hyperthermia	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Hypothermia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Impaired healing	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)
Implant site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Inflammation	3	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Inflammatory pain	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Influenza like illness	13	(3.8)	0	(0.0)	37	(4.8)	0	(0.0)
Infusion site bruising	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Infusion site extravasation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Infusion site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injection site extravasation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Injection site irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Injection site pain	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injection site reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Local swelling	6	(1.8)	0	(0.0)	9	(1.2)	0	(0.0)
Localised oedema	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Malaise	9	(2.6)	1	(0.3)	7	(0.9)	0	(0.0)
Mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Medical device complication	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Medical device pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Mucosal discolouration	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mucosal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	5	(1.5)	0	(0.0)	8	(1.0)	1	(0.1)
Nodule	3	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Non-cardiac chest pain	1	(0.3)	1	(0.3)	8	(1.0)	0	(0.0)
Oedema	7	(2.1)	1	(0.3)	11	(1.4)	0	(0.0)
Oedema peripheral	39	(11.5)	1	(0.3)	67	(8.7)	3	(0.4)
Pain	14	(4.1)	2	(0.6)	29	(3.8)	4	(0.5)
Performance status decreased	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Puncture site erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pyrexia	39	(11.5)	1	(0.3)	92	(12.0)	2	(0.3)
Secretion discharge	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sensation of foreign body	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Swelling	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Systemic inflammatory response syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Temperature intolerance	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thirst	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Vessel puncture site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Xerosis	3	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**14**	**(4.1)**	**8**	**(2.4)**	**28**	**(3.6)**	**14**	**(1.8)**
Autoimmune hepatitis	4	(1.2)	3	(0.9)	3	(0.4)	2	(0.3)
Bile duct obstruction	2	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bile duct stone	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Cholangitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cholecystitis	2	(0.6)	2	(0.6)	3	(0.4)	2	(0.3)
Cholecystitis acute	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cholestasis	1	(0.3)	0	(0.0)	6	(0.8)	1	(0.1)
Drug-induced liver injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Hepatic failure	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.1)
Hepatic function abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Hepatitis	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.5)	4	(0.5)
Hepatocellular injury	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.1)
Hepatomegaly	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hepatorenal syndrome	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperbilirubinaemia	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.1)
Jaundice	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.3)	0	(0.0)
Immune system disorders	**11**	**(3.2)**	**0**	**(0.0)**	**21**	**(2.7)**	**2**	**(0.3)**
Allergy to animal	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anaphylactic reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Anaphylactoid reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Atopy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Autoimmune disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Contrast media allergy	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Cytokine release syndrome	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Drug hypersensitivity	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Food allergy	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Hypersensitivity	2	(0.6)	0	(0.0)	7	(0.9)	0	(0.0)
Sarcoidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Seasonal allergy	5	(1.5)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Infections and infestations	**145**	**(42.6)**	**25**	**(7.4)**	**291**	**(37.8)**	**41**	**(5.3)**
Abdominal wall abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Abscess	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Acute tonsillitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Appendicitis perforated	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Bacteraemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Bacterial sepsis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bacterial vaginosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Body tinea	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Bronchitis	7	(2.1)	2	(0.6)	17	(2.2)	2	(0.3)
Candida infection	2	(0.6)	0	(0.0)	6	(0.8)	1	(0.1)
Catheter site infection	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cellulitis	6	(1.8)	2	(0.6)	14	(1.8)	8	(1.0)
Chronic sinusitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Clostridium difficile colitis	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)
Clostridium difficile infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Conjunctivitis	3	(0.9)	0	(0.0)	13	(1.7)	0	(0.0)
Cystitis	4	(1.2)	0	(0.0)	6	(0.8)	0	(0.0)
Cytomegalovirus colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dermatophytosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Device related infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)
Diverticulitis	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.4)	1	(0.1)
Ear infection	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Ear infection fungal	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Encephalitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Enterocolitis infectious	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Erysipelas	5	(1.5)	1	(0.3)	6	(0.8)	3	(0.4)
Erythema migrans	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Erythrasma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Escherichia bacteraemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Escherichia urinary tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye infection	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Febrile infection	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Folliculitis	3	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Fungal infection	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Fungal oesophagitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fungal skin infection	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Furuncle	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gastroenteritis	3	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Gastroenteritis viral	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal viral infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Genital herpes	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Genital infection fungal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gingivitis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Helicobacter infection	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Herpes virus infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Herpes zoster	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.5)	1	(0.1)
Hordeolum	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Incision site abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Infected dermal cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Infection	2	(0.6)	0	(0.0)	5	(0.7)	1	(0.1)
Infectious pleural effusion	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Influenza	7	(2.1)	0	(0.0)	20	(2.6)	1	(0.1)
Intervertebral discitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Kidney infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Klebsiella infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Laryngitis	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.8)	0	(0.0)
Lobar pneumonia	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Localised infection	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lower respiratory tract infection	1	(0.3)	0	(0.0)	6	(0.8)	0	(0.0)
Lung infection	6	(1.8)	1	(0.3)	6	(0.8)	1	(0.1)
Lyme disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Lymph gland infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lymphangitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Mastitis	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nail bed infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	26	(7.6)	0	(0.0)	53	(6.9)	0	(0.0)
Oesophageal candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Onychomycosis	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ophthalmic herpes zoster	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral candidiasis	2	(0.6)	0	(0.0)	14	(1.8)	0	(0.0)
Oral fungal infection	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Oral herpes	3	(0.9)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Oral infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Otitis externa	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Otitis media	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Paronychia	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pelvic abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Penile abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Penile infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pharyngitis	1	(0.3)	0	(0.0)	6	(0.8)	0	(0.0)
Pneumonia	11	(3.2)	5	(1.5)	14	(1.8)	6	(0.8)
Pneumonia klebsiella	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Post procedural cellulitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Post procedural infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Postoperative wound infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Pseudomonas infection	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pulpitis dental	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pyelonephritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Rash pustular	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Respiratory tract infection	2	(0.6)	0	(0.0)	4	(0.5)	1	(0.1)
Respiratory tract infection viral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Rhinitis	8	(2.4)	0	(0.0)	11	(1.4)	0	(0.0)
Salmonellosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sepsis	3	(0.9)	3	(0.9)	3	(0.4)	3	(0.4)
Septic shock	2	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinusitis	9	(2.6)	0	(0.0)	15	(2.0)	1	(0.1)
Sinusitis bacterial	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin candida	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Skin infection	8	(2.4)	2	(0.6)	6	(0.8)	1	(0.1)
Soft tissue infection	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.1)
Staphylococcal infection	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Staphylococcal skin infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subcutaneous abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tinea cruris	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tinea infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tinea pedis	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tinea versicolour	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth abscess	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Tooth infection	4	(1.2)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Tracheitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tuberculosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	24	(7.1)	1	(0.3)	40	(5.2)	0	(0.0)
Urinary tract infection	24	(7.1)	2	(0.6)	44	(5.7)	4	(0.5)
Urinary tract infection viral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vaginal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Viral infection	2	(0.6)	2	(0.6)	5	(0.7)	1	(0.1)
Viral pharyngitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Viral rhinitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Viral sinusitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Viral upper respiratory tract infection	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.7)	1	(0.1)
Vulvovaginal candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Vulvovaginal mycotic infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wound infection	5	(1.5)	2	(0.6)	3	(0.4)	0	(0.0)
Yersinia infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**57**	**(16.8)**	**4**	**(1.2)**	**93**	**(12.1)**	**11**	**(1.4)**
Accidental overdose	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Arthropod bite	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Back injury	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Brain herniation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Burns second degree	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chillblains	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Clavicle fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Concussion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Contrast media reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Contusion	4	(1.2)	0	(0.0)	8	(1.0)	0	(0.0)
Corneal abrasion	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear abrasion	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eschar	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Excoriation	6	(1.8)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Face injury	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Facial bones fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fall	9	(2.6)	1	(0.3)	12	(1.6)	0	(0.0)
Foot fracture	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Hand fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Hip fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.3)
Humerus fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Incision site complication	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Incision site haemorrhage	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Incision site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.8)	0	(0.0)
Incision site pruritus	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Incision site ulcer	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infusion related reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(1.2)	0	(0.0)
Joint dislocation	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Joint injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Laceration	5	(1.5)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Ligament sprain	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Limb injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lip injury	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lower limb fracture	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Meniscus injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Muscle contusion	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle strain	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Periorbital contusion	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Post procedural complication	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Post procedural discomfort	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Post procedural haematoma	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Post procedural haemorrhage	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Post procedural hypothyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Post-traumatic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Procedural pain	4	(1.2)	0	(0.0)	7	(0.9)	1	(0.1)
Radiation injury	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Radiation necrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)
Radiation proctitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Radiation skin injury	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Rib fracture	1	(0.3)	1	(0.3)	7	(0.9)	2	(0.3)
Scratch	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Seroma	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skeletal injury	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Skin abrasion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin wound	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Spinal compression fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Spinal fracture	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Sternal fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Stress fracture	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subdural haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sunburn	3	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Synovial rupture	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tendon rupture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Thermal burn	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tooth fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Transfusion reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary retention postoperative	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wound	3	(0.9)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Wound complication	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wound decomposition	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)
Wound haemorrhage	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)
Wound necrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Wound secretion	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Wrist fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	**111**	**(32.6)**	**18**	**(5.3)**	**222**	**(28.9)**	**33**	**(4.3)**
Activated partial thromboplastin time prolonged	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Alanine aminotransferase	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Alanine aminotransferase decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Alanine aminotransferase increased	18	(5.3)	1	(0.3)	40	(5.2)	8	(1.0)
Amylase increased	3	(0.9)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aortic bruit	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	17	(5.0)	2	(0.6)	43	(5.6)	9	(1.2)
Autoantibody positive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Bilirubin conjugated increased	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Biopsy skin	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood albumin decreased	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Blood albumin increased	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	14	(4.1)	2	(0.6)	30	(3.9)	3	(0.4)
Blood bicarbonate decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood bicarbonate increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood bilirubin	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood bilirubin increased	9	(2.6)	4	(1.2)	9	(1.2)	3	(0.4)
Blood calcium decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood calcium increased	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood cholesterol increased	5	(1.5)	0	(0.0)	12	(1.6)	1	(0.1)
Blood corticotrophin decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood corticotrophin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood cortisol decreased	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.3)	2	(0.3)
Blood creatinine increased	10	(2.9)	0	(0.0)	23	(3.0)	1	(0.1)
Blood folate decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood glucose abnormal	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood glucose increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)
Blood immunoglobulin G decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood iron decreased	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(1.0)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood lactic acid increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood luteinising hormone decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood magnesium decreased	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood parathyroid hormone increased	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood phosphorus decreased	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood phosphorus increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood potassium decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Blood potassium increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Blood pressure diastolic increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood sodium decreased	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Blood testosterone decreased	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood testosterone increased	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	2	(0.6)	0	(0.0)	11	(1.4)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	3	(0.9)	0	(0.0)	10	(1.3)	0	(0.0)
Blood triglycerides increased	5	(1.5)	1	(0.3)	12	(1.6)	0	(0.0)
Blood urea increased	4	(1.2)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Blood uric acid increased	2	(0.6)	0	(0.0)	6	(0.8)	0	(0.0)
Blood urine present	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Body temperature increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Brain natriuretic peptide increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Breath sounds abnormal	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
C-reactive protein increased	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.7)	0	(0.0)
Cardiac murmur	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cardiac murmur functional	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Computerised tomogram thorax abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cortisol free urine decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Creatinine renal clearance increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Electrocardiogram ST segment abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Electrocardiogram T wave inversion	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Electrocardiogram abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Electrocardiogram change	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)
Electrocardiogram low voltage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Electrocardiogram repolarisation abnormality	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eosinophil count increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Fibrin D dimer increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	6	(1.8)	2	(0.6)	6	(0.8)	3	(0.4)
Glucose urine	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematocrit decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Haemoglobin decreased	4	(1.2)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.1)
Haemoglobin increased	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemoglobin urine	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Heart rate increased	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Heart rate irregular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hepatic enzyme increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
International normalised ratio increased	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(0.4)	2	(0.3)
Intraocular pressure test abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lipase	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lipase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)
Liver function test abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphocyte count decreased	6	(1.8)	1	(0.3)	13	(1.7)	6	(0.8)
Medical observation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Neutrophil count decreased	2	(0.6)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Neutrophil count increased	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nitrite urine present	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nuclear magnetic resonance imaging brain abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Occult blood	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oxygen saturation decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Pancreatic enzymes decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pancreatic enzymes increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Platelet count decreased	4	(1.2)	0	(0.0)	11	(1.4)	1	(0.1)
Platelet count increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thyroglobulin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Thyroxine decreased	1	(0.3)	0	(0.0)	6	(0.8)	0	(0.0)
Thyroxine free increased	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Thyroxine increased	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Transaminases increased	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Tri-iodothyronine decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine free decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine increased	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Troponin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Urine leukocyte esterase positive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Urine output decreased	2	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitamin D decreased	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Weight decreased	22	(6.5)	1	(0.3)	59	(7.7)	2	(0.3)
Weight increased	11	(3.2)	1	(0.3)	20	(2.6)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	4	(1.2)	1	(0.3)	9	(1.2)	0	(0.0)
White blood cell count increased	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**123**	**(36.2)**	**32**	**(9.4)**	**268**	**(34.9)**	**45**	**(5.9)**
Acidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cachexia	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.1)	1	(0.1)
Cell death	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cow's milk intolerance	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Decreased appetite	63	(18.5)	0	(0.0)	149	(19.4)	7	(0.9)
Dehydration	21	(6.2)	10	(2.9)	23	(3.0)	3	(0.4)
Diabetes mellitus	3	(0.9)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diabetes mellitus inadequate control	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diabetic ketoacidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Electrolyte imbalance	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)
Failure to thrive	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)	2	(0.3)
Fluid overload	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Fluid retention	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Glucose tolerance impaired	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gout	2	(0.6)	0	(0.0)	6	(0.8)	0	(0.0)
Hyperalbuminaemia	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypercalcaemia	7	(2.1)	1	(0.3)	9	(1.2)	1	(0.1)
Hypercholesterolaemia	4	(1.2)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	13	(3.8)	3	(0.9)	28	(3.6)	5	(0.7)
Hyperkalaemia	9	(2.6)	2	(0.6)	16	(2.1)	0	(0.0)
Hyperlipidaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypermagnesaemia	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hypernatraemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hyperphosphataemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypertriglyceridaemia	8	(2.4)	1	(0.3)	25	(3.3)	5	(0.7)
Hyperuricaemia	7	(2.1)	3	(0.9)	14	(1.8)	2	(0.3)
Hypoalbuminaemia	7	(2.1)	2	(0.6)	23	(3.0)	3	(0.4)
Hypocalcaemia	3	(0.9)	1	(0.3)	17	(2.2)	0	(0.0)
Hypoglycaemia	2	(0.6)	0	(0.0)	4	(0.5)	2	(0.3)
Hypokalaemia	10	(2.9)	2	(0.6)	31	(4.0)	4	(0.5)
Hypomagnesaemia	4	(1.2)	0	(0.0)	18	(2.3)	0	(0.0)
Hyponatraemia	26	(7.6)	9	(2.6)	32	(4.2)	14	(1.8)
Hypophagia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypophosphataemia	8	(2.4)	1	(0.3)	12	(1.6)	2	(0.3)
Hypovolaemia	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Increased appetite	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Insulin resistant diabetes	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Iron deficiency	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lactic acidosis	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Malnutrition	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Metabolic acidosis	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)
Metabolic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Tumour lysis syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Type 1 diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)
Vitamin B12 deficiency	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vitamin D deficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**181**	**(53.2)**	**12**	**(3.5)**	**387**	**(50.3)**	**28**	**(3.6)**
Amyotrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ankylosing spondylitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Arthralgia	67	(19.7)	1	(0.3)	148	(19.2)	4	(0.5)
Arthritis	6	(1.8)	0	(0.0)	6	(0.8)	0	(0.0)
Arthropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Axillary mass	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Back disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Back pain	44	(12.9)	2	(0.6)	83	(10.8)	8	(1.0)
Bone pain	4	(1.2)	0	(0.0)	12	(1.6)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Bursa disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Bursitis	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Coccydynia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Costochondritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Exostosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Fibromyalgia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fistula	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Flank pain	8	(2.4)	1	(0.3)	18	(2.3)	1	(0.1)
Fracture pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Groin pain	3	(0.9)	0	(0.0)	10	(1.3)	2	(0.3)
Growing pains	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Inguinal mass	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Intervertebral disc protrusion	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Joint effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Joint instability	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Joint range of motion decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Joint stiffness	5	(1.5)	0	(0.0)	5	(0.7)	0	(0.0)
Joint swelling	4	(1.2)	0	(0.0)	7	(0.9)	0	(0.0)
Kyphosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Limb discomfort	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Lower extremity mass	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mobility decreased	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Muscle atrophy	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle fatigue	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle spasms	12	(3.5)	0	(0.0)	17	(2.2)	0	(0.0)
Muscle tightness	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle twitching	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscular weakness	17	(5.0)	3	(0.9)	27	(3.5)	2	(0.3)
Musculoskeletal chest pain	11	(3.2)	0	(0.0)	21	(2.7)	1	(0.1)
Musculoskeletal discomfort	4	(1.2)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	28	(8.2)	3	(0.9)	50	(6.5)	2	(0.3)
Musculoskeletal stiffness	7	(2.1)	0	(0.0)	12	(1.6)	0	(0.0)
Myalgia	35	(10.3)	3	(0.9)	66	(8.6)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Myalgia intercostal	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Myopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Myositis	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Neck mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Neck pain	14	(4.1)	0	(0.0)	19	(2.5)	1	(0.1)
Nodal osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Osteitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Osteolysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Osteoporosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pain in extremity	39	(11.5)	2	(0.6)	61	(7.9)	3	(0.4)
Pain in jaw	5	(1.5)	0	(0.0)	9	(1.2)	0	(0.0)
Pathological fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	2	(0.3)
Periarthritis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Plantar fasciitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Polyarthritis	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Polymyalgia rheumatica	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Rhabdomyolysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Rheumatic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rheumatoid arthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Rotator cuff syndrome	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sjogren's syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Spinal column stenosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Spinal osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Spinal pain	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Spondylolisthesis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Synovial cyst	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Synovitis	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Temporomandibular joint syndrome	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tendon disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tendon pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tendonitis	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tenosynovitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Torticollis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Trigger finger	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Trismus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Upper extremity mass	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**28**	**(8.2)**	**10**	**(2.9)**	**77**	**(10.0)**	**19**	**(2.5)**
Abdominal neoplasm	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Acrochordon	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Adenocarcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Adenocarcinoma gastric	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Basal cell carcinoma	5	(1.5)	1	(0.3)	5	(0.7)	1	(0.1)
Basosquamous carcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cancer pain	1	(0.3)	1	(0.3)	7	(0.9)	1	(0.1)
Cerebral haemangioma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Desmoplastic melanoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal carcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemangioma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Infected neoplasm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Intracranial tumour haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Keratoacanthoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lipoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphangiosis carcinomatosa	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Malignant melanoma	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)
Malignant melanoma in situ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Melanocytic naevus	2	(0.6)	0	(0.0)	5	(0.7)	0	(0.0)
Metastases to bone	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Metastases to central nervous system	3	(0.9)	2	(0.6)	3	(0.4)	2	(0.3)
Metastases to lymph nodes	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metastases to meninges	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Metastases to muscle	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Metastatic malignant melanoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metastatic pain	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)
Neoplasm skin	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neoplasm swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Oncologic complication	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(0.4)	0	(0.0)
Papillary thyroid cancer	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.3)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Papilloma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Seborrhoeic keratosis	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Skin neoplasm bleeding	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Skin papilloma	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Squamous cell carcinoma	2	(0.6)	1	(0.3)	7	(0.9)	5	(0.7)
Squamous cell carcinoma of skin	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thyroid neoplasm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tumour haemorrhage	2	(0.6)	0	(0.0)	5	(0.7)	1	(0.1)
Tumour necrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tumour pain	6	(1.8)	3	(0.9)	21	(2.7)	3	(0.4)
Vulval cancer metastatic	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**136**	**(40.0)**	**17**	**(5.0)**	**280**	**(36.4)**	**32**	**(4.2)**
Action tremor	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ageusia	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Akathisia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Altered state of consciousness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Amnesia	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Amnestic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anosmia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Aphasia	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Aphonia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ataxia	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Balance disorder	2	(0.6)	0	(0.0)	9	(1.2)	0	(0.0)
Brain oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	3	(0.4)
Burning sensation	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Carpal tunnel syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Cerebellar syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cerebral haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Cerebral infarction	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cerebrovascular accident	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.3)	2	(0.3)
Cognitive disorder	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Convulsion	4	(1.2)	1	(0.3)	10	(1.3)	5	(0.7)
Coordination abnormal	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Depressed level of consciousness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Developmental coordination disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Disturbance in attention	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Dizziness	31	(9.1)	1	(0.3)	59	(7.7)	4	(0.5)
Dizziness postural	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysaesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Dysarthria	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Dysgeusia	8	(2.4)	0	(0.0)	17	(2.2)	0	(0.0)
Dyskinesia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Encephalopathy	2	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epilepsy	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.1)
Facial nerve disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Guillain-Barre syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Haemorrhage intracranial	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)
Haemorrhagic stroke	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Head discomfort	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache	42	(12.4)	2	(0.6)	122	(15.9)	3	(0.4)
Hemiparesis	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Hydrocephalus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hyperaesthesia	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypersomnia	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	12	(3.5)	0	(0.0)	12	(1.6)	0	(0.0)
Hypogeusia	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Hypotonia	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ischaemic stroke	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Judgement impaired	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lacunar infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lethargy	6	(1.8)	0	(0.0)	5	(0.7)	1	(0.1)
Loss of consciousness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lumbar radiculopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Memory impairment	7	(2.1)	0	(0.0)	6	(0.8)	0	(0.0)
Meningitis noninfective	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Migraine	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Migraine with aura	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Monoparesis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Myasthenic syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Myoclonus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nerve root compression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervous system disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Neuralgia	1	(0.3)	0	(0.0)	7	(0.9)	1	(0.1)
Neuropathy peripheral	12	(3.5)	0	(0.0)	18	(2.3)	1	(0.1)
Normal pressure hydrocephalus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Optic neuritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Paraesthesia	14	(4.1)	1	(0.3)	24	(3.1)	0	(0.0)
Paralysis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Parosmia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Partial seizures	3	(0.9)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)
Peripheral motor neuropathy	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)
Peripheral sensory neuropathy	5	(1.5)	0	(0.0)	5	(0.7)	0	(0.0)
Peroneal nerve palsy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Phantom pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Polyneuropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Poor quality sleep	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Post herpetic neuralgia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Presyncope	3	(0.9)	1	(0.3)	4	(0.5)	0	(0.0)
Radiculopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Restless legs syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Sciatica	2	(0.6)	0	(0.0)	12	(1.6)	1	(0.1)
Sensory disturbance	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Sensory loss	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinus headache	4	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Somnolence	3	(0.9)	0	(0.0)	5	(0.7)	0	(0.0)
Spinal cord compression	2	(0.6)	2	(0.6)	4	(0.5)	3	(0.4)
Syncope	5	(1.5)	3	(0.9)	6	(0.8)	2	(0.3)
Tension headache	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Transient ischaemic attack	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tremor	5	(1.5)	0	(0.0)	8	(1.0)	0	(0.0)
Trigeminal neuralgia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
VIIth nerve paralysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vasogenic cerebral oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Visual field defect	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**63**	**(18.5)**	**7**	**(2.1)**	**139**	**(18.1)**	**2**	**(0.3)**
Adjustment disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Adjustment disorder with depressed mood	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Affect lability	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Affective disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Agitation	4	(1.2)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Anhedonia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anxiety	13	(3.8)	0	(0.0)	37	(4.8)	0	(0.0)
Claustrophobia	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Completed suicide	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Confusional state	8	(2.4)	4	(1.2)	16	(2.1)	0	(0.0)
Delirium	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)
Depressed mood	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Depression	9	(2.6)	0	(0.0)	27	(3.5)	1	(0.1)
Disorientation	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Dysphoria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Food aversion	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hallucination	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)	0	(0.0)
Hallucination, auditory	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hallucination, visual	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Insomnia	29	(8.5)	0	(0.0)	58	(7.5)	0	(0.0)
Irritability	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Libido decreased	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Mental status changes	2	(0.6)	2	(0.6)	2	(0.3)	0	(0.0)
Middle insomnia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Mood altered	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mood swings	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Nervousness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nightmare	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Panic attack	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Personality change	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Phobia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Psychosomatic disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Psychotic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Restlessness	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sleep disorder	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Stress	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Suicidal ideation	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tension	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Trance	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**31**	**(9.1)**	**1**	**(0.3)**	**70**	**(9.1)**	**6**	**(0.8)**
Azotaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Chromaturia	3	(0.9)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Dysuria	3	(0.9)	0	(0.0)	10	(1.3)	0	(0.0)
Haematuria	3	(0.9)	0	(0.0)	7	(0.9)	0	(0.0)
Hydronephrosis	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Hypertonic bladder	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Incontinence	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Micturition urgency	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Nephrolithiasis	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nocturia	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Obstructive uropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pneumaturia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pollakiuria	3	(0.9)	0	(0.0)	16	(2.1)	0	(0.0)
Postrenal failure	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Proteinuria	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Renal colic	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal failure	3	(0.9)	0	(0.0)	9	(1.2)	4	(0.5)
Renal failure acute	3	(0.9)	0	(0.0)	11	(1.4)	2	(0.3)
Renal failure chronic	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Renal impairment	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Renal infarct	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tubulointerstitial nephritis	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Urinary hesitation	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Urinary incontinence	2	(0.6)	ck	(0.0)	6	(0.8)	0	(0.0)
Urinary retention	2	(0.6)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Urinary tract disorder	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary tract pain	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urine flow decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urine odour abnormal	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**23**	**(6.8)**	**2**	**(0.6)**	**39**	**(5.1)**	**1**	**(0.1)**
Amenorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Atrophic vulvovaginitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Balanoposthitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Benign prostatic hyperplasia	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Breast cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Breast haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Breast pain	3	(0.9)	0	(0.0)	6	(0.8)	0	(0.0)
Breast swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Breast tenderness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysmenorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Erectile dysfunction	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Genital discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Genital haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Genital rash	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gynaecomastia	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Haematospermia	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Menopausal symptoms	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Menorrhagia	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Menstruation irregular	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metrorrhagia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Nipple pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nipple swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oedema genital	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pelvic pain	6	(1.8)	2	(0.6)	7	(0.9)	0	(0.0)
Penile erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Prostatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pruritus genital	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Scrotal erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Scrotal oedema	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Scrotal pain	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sexual dysfunction	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Testicular atrophy	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Testicular pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vaginal discharge	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vaginal haemorrhage	2	(0.6)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Vulval disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Vulvovaginal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vulvovaginal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Vulvovaginal pain	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vulvovaginal pruritus	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**146**	**(42.9)**	**18**	**(5.3)**	**320**	**(41.6)**	**43**	**(5.6)**
Acute respiratory failure	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Allergic cough	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asthma	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Atelectasis	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Bronchial hyperreactivity	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bronchial obstruction	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bronchiectasis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bronchospasm	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Choking sensation	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	3	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)
Cough	79	(23.2)	1	(0.3)	156	(20.3)	0	(0.0)
Diaphragmatic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dry throat	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dysaesthesia pharynx	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dysphonia	3	(0.9)	1	(0.3)	16	(2.1)	1	(0.1)
Dyspnoea	48	(14.1)	6	(1.8)	120	(15.6)	20	(2.6)
Dyspnoea at rest	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dyspnoea exertional	13	(3.8)	1	(0.3)	14	(1.8)	1	(0.1)
Epistaxis	6	(1.8)	0	(0.0)	11	(1.4)	1	(0.1)
Haemoptysis	6	(1.8)	1	(0.3)	11	(1.4)	3	(0.4)

Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hiccups	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperventilation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypoxia	1	(0.3)	0	(0.0)	7	(0.9)	2	(0.3)
Increased bronchial secretion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Increased upper airway secretion	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Increased viscosity of nasal secretion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Interstitial lung disease	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Laryngeal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Laryngeal inflammation	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Laryngeal pain	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lung consolidation	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lung disorder	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lung infiltration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal congestion	14	(4.1)	0	(0.0)	23	(3.0)	0	(0.0)
Nasal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Nasal disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal dryness	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nasal mucosal disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal obstruction	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nasal ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oropharyngeal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	11	(3.2)	0	(0.0)	25	(3.3)	0	(0.0)
Orthopnoea	2	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Painful respiration	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Paranasal sinus discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pharyngeal oedema	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pleural effusion	9	(2.6)	6	(1.8)	14	(1.8)	6	(0.8)
Pleurisy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pleuritic pain	3	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Pneumonia aspiration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Pneumonitis	5	(1.5)	1	(0.3)	17	(2.2)	3	(0.4)
Pneumothorax	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Productive cough	18	(5.3)	0	(0.0)	25	(3.3)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pulmonary congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pulmonary embolism	3	(0.9)	3	(0.9)	9	(1.2)	8	(1.0)
Pulmonary haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Pulmonary hypertension	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pulmonary infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Pulmonary oedema	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pulmonary thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Rales	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Respiratory disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Respiratory distress	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Respiratory failure	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Respiratory tract congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.8)	0	(0.0)
Respiratory tract haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinitis allergic	2	(0.6)	0	(0.0)	13	(1.7)	0	(0.0)
Rhinorrhoea	8	(2.4)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Sinus congestion	8	(2.4)	0	(0.0)	10	(1.3)	0	(0.0)
Sleep apnoea syndrome	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sneezing	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Tachypnoea	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Throat irritation	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Tonsillar disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper-airway cough syndrome	5	(1.5)	0	(0.0)	9	(1.2)	0	(0.0)
Wheezing	2	(0.6)	0	(0.0)	12	(1.6)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**184**	**(54.1)**	**4**	**(1.2)**	**444**	**(57.7)**	**10**	**(1.3)**
Acne	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Actinic keratosis	1	(0.3)	0	(0.0)	6	(0.8)	0	(0.0)
Alopecia	9	(2.6)	0	(0.0)	15	(2.0)	0	(0.0)
Blister	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Cold sweat	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Decubitus ulcer	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.8)	0	(0.0)
Dermatitis acneiform	5	(1.5)	0	(0.0)	6	(0.8)	0	(0.0)
Dermatitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis atopic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dermatitis bullous	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dermatitis contact	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Dermatitis exfoliative	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis psoriasiform	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Diffuse alopecia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Drug eruption	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Dry skin	22	(6.5)	0	(0.0)	46	(6.0)	0	(0.0)
Dyshidrotic eczema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ecchymosis	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Eczema	4	(1.2)	0	(0.0)	16	(2.1)	0	(0.0)
Eczema asteatotic	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Eczema nummular	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Erythema	15	(4.4)	1	(0.3)	26	(3.4)	0	(0.0)
Erythema multiforme	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Erythema nodosum	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Excessive granulation tissue	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Exfoliative rash	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Granuloma skin	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhage subcutaneous	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hair colour changes	4	(1.2)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Hair disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hair growth abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Hair texture abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	9	(2.6)	0	(0.0)	18	(2.3)	0	(0.0)
Hyperkeratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.8)	0	(0.0)
Hypertrichosis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ichthyosis acquired	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ingrowing nail	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Intertrigo	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Keratosis pilaris	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lichen planus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lichen sclerosus	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lichenification	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lichenoid keratosis	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Linear IgA disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Macule	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Madarosis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Melanocytic hyperplasia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nail discolouration	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nail disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Nail dystrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nail growth abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Neurodermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Neutrophilic dermatosis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Night sweats	15	(4.4)	0	(0.0)	29	(3.8)	0	(0.0)
Onychoclasis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pain of skin	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Palmar erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Panniculitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Papule	2	(0.6)	0	(0.0)	9	(1.2)	0	(0.0)
Parapsoriasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pemphigoid	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Penile ulceration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Petechiae	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Photosensitivity reaction	2	(0.6)	0	(0.0)	6	(0.8)	0	(0.0)
Pigmentation disorder	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Prurigo	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pruritus	87	(25.6)	0	(0.0)	188	(24.4)	2	(0.3)
Pruritus allergic	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus generalised	3	(0.9)	0	(0.0)	10	(1.3)	0	(0.0)
Pseudofolliculitis barbae	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Psoriasis	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.7)	0	(0.0)
Purpura	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pustular psoriasis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash	66	(19.4)	0	(0.0)	151	(19.6)	2	(0.3)
Rash erythematous	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.7)	0	(0.0)
Rash follicular	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Rash generalised	3	(0.9)	0	(0.0)	9	(1.2)	2	(0.3)
Rash macular	3	(0.9)	0	(0.0)	6	(0.8)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	16	(4.7)	1	(0.3)	34	(4.4)	3	(0.4)
Rash papular	2	(0.6)	0	(0.0)	6	(0.8)	0	(0.0)
Rash pruritic	3	(0.9)	0	(0.0)	10	(1.3)	0	(0.0)
Rash vesicular	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rosacea	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Scab	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Scar pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sebaceous gland disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Seborrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Seborrhoeic dermatitis	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Skin burning sensation	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin depigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Skin discolouration	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Skin disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.7)	0	(0.0)
Skin exfoliation	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Skin fissures	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Skin hyperpigmentation	2	(0.6)	0	(0.0)	4	(0.5)	0	(0.0)
Skin hypopigmentation	4	(1.2)	0	(0.0)	15	(2.0)	0	(0.0)
Skin irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Skin lesion	8	(2.4)	0	(0.0)	18	(2.3)	0	(0.0)
Skin maceration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin mass	4	(1.2)	1	(0.3)	4	(0.5)	0	(0.0)
Skin plaque	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Skin striae	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Skin ulcer	3	(0.9)	0	(0.0)	7	(0.9)	0	(0.0)
Solar dermatitis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stasis dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Stevens-Johnson syndrome	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Swelling face	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Transient acantholytic dermatosis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urticaria	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.7)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Urticaria papular	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitiligo	29	(8.5)	0	(0.0)	75	(9.8)	0	(0.0)
Xanthelasma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Xeroderma	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Surgical and medical procedures	**1**	**(0.3)**	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
Skin neoplasm excision	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vascular disorders	**37**	**(10.9)**	**8**	**(2.4)**	**111**	**(14.4)**	**12**	**(1.6)**
Aortic stenosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Deep vein thrombosis	4	(1.2)	2	(0.6)	7	(0.9)	0	(0.0)
Embolism	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Embolism venous	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Flushing	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(1.3)	0	(0.0)
Haematoma	1	(0.3)	0	(0.0)	6	(0.8)	0	(0.0)
Haemorrhage	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Hot flush	8	(2.4)	0	(0.0)	12	(1.6)	0	(0.0)
Hypertension	5	(1.5)	1	(0.3)	31	(4.0)	7	(0.9)
Hypertensive crisis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypotension	8	(2.4)	2	(0.6)	19	(2.5)	0	(0.0)
Intermittent claudication	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Intra-abdominal haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ischaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Jugular vein thrombosis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphatic fistula	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphoedema	4	(1.2)	0	(0.0)	14	(1.8)	0	(0.0)
Orthostatic hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.8)	3	(0.4)
Pallor	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral coldness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Peripheral embolism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Peripheral ischaemia	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral venous disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Phlebitis	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.1)
Poor venous access	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Raynaud's phenomenon	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Subclavian vein thrombosis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Superior vena cava occlusion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Superior vena cava syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Thrombophlebitis superficial	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Varicophlebitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vasculitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vein disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vena cava thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Venous thrombosis	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	458		458		1567		1567	
with one or more adverse events	453	(98.9)	186	(40.6)	1533	(97.8)	632	(40.3)
with no adverse events	5	(1.1)	272	(59.4)	34	(2.2)	935	(59.7)
Blood and lymphatic system disorders	**73**	**(15.9)**	**26**	**(5.7)**	**272**	**(17.4)**	**76**	**(4.9)**
Anaemia	52	(11.4)	18	(3.9)	198	(12.6)	62	(4.0)
Anaemia of chronic disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Coagulopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Disseminated intravascular coagulation	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Eosinophilia	2	(0.4)	0	(0.0)	12	(0.8)	0	(0.0)
Haemolytic anaemia	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Haemorrhagic diathesis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Immune thrombocytopenic purpura	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Increased tendency to bruise	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Iron deficiency anaemia	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Leukocytosis	5	(1.1)	1	(0.2)	16	(1.0)	2	(0.1)
Leukopenia	4	(0.9)	0	(0.0)	10	(0.6)	1	(0.1)
Lymph node pain	2	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Lymphadenitis	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Lymphadenopathy	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.4)	0	(0.0)
Lymphatic obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lymphopenia	4	(0.9)	3	(0.7)	14	(0.9)	4	(0.3)
Microcytic anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Neutropenia	4	(0.9)	1	(0.2)	10	(0.6)	3	(0.2)
Pancytopenia	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Polycythaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Splenic infarction	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	10	(2.2)	1	(0.2)	29	(1.9)	4	(0.3)
Thrombocytosis	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Cardiac disorders	**42**	**(9.2)**	**10**	**(2.2)**	**129**	**(8.2)**	**32**	**(2.0)**
Acute coronary syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Acute myocardial infarction	2	(0.4)	2	(0.4)	3	(0.2)	3	(0.2)
Angina pectoris	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Angina unstable	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Aortic valve incompetence	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Aortic valve stenosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Arrhythmia supraventricular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Atrial fibrillation	6	(1.3)	3	(0.7)	17	(1.1)	7	(0.4)
Atrial flutter	3	(0.7)	0	(0.0)	4	(0.3)	1	(0.1)
Atrial thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Atrioventricular block first degree	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Bradycardia	3	(0.7)	0	(0.0)	8	(0.5)	0	(0.0)
Bundle branch block left	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Bundle branch block right	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Cardiac aneurysm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cardiac arrest	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Cardiac disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cardiac failure	3	(0.7)	3	(0.7)	6	(0.4)	5	(0.3)
Cardiac failure congestive	2	(0.4)	1	(0.2)	7	(0.4)	5	(0.3)
Cardiac ventricular disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Cardiac ventricular thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cardiogenic shock	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cardiomegaly	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Congestive cardiomyopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Coronary artery disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Cyanosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Left ventricular dysfunction	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Left ventricular hypertrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Mitral valve incompetence	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Myocardial infarction	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)	2	(0.1)
Palpitations	5	(1.1)	0	(0.0)	20	(1.3)	0	(0.0)
Pericardial effusion	5	(1.1)	1	(0.2)	11	(0.7)	4	(0.3)
Pericarditis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Sinus bradycardia	4	(0.9)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Sinus tachycardia	3	(0.7)	0	(0.0)	10	(0.6)	1	(0.1)
Supraventricular tachycardia	4	(0.9)	1	(0.2)	6	(0.4)	2	(0.1)
Tachycardia	9	(2.0)	1	(0.2)	30	(1.9)	1	(0.1)
Ventricular extrasystoles	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Congenital, familial and genetic disorders	**2**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.1)**	**0**	**(0.0)**
Accessory spleen	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Naevus flammeus	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	**23**	**(5.0)**	**1**	**(0.2)**	**87**	**(5.6)**	**2**	**(0.1)**
Cerumen impaction	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Deafness	4	(0.9)	1	(0.2)	7	(0.4)	1	(0.1)
Deafness unilateral	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Ear discomfort	2	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Ear haemorrhage	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Ear pain	2	(0.4)	0	(0.0)	20	(1.3)	0	(0.0)
Ear swelling	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
External ear inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
External ear pain	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Hearing impaired	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Hypoacusis	2	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Middle ear inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Motion sickness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tinnitus	2	(0.4)	0	(0.0)	10	(0.6)	0	(0.0)
Vertigo	6	(1.3)	0	(0.0)	29	(1.9)	0	(0.0)
Vertigo positional	1	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.4)	1	(0.1)
Endocrine disorders	**62**	**(13.5)**	**6**	**(1.3)**	**184**	**(11.7)**	**17**	**(1.1)**
Adrenal insufficiency	3	(0.7)	2	(0.4)	9	(0.6)	5	(0.3)
Adrenocortical insufficiency acute	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
Autoimmune thyroiditis	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Cushingoid	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Endocrine disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Goitre	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hyperparathyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Hyperthyroidism	24	(5.2)	1	(0.2)	51	(3.3)	2	(0.1)
Hypogonadism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypoparathyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypophysitis	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.4)	3	(0.2)
Hypopituitarism	2	(0.4)	1	(0.2)	6	(0.4)	3	(0.2)
Hypothyroidism	46	(10.0)	2	(0.4)	126	(8.0)	2	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Primary hypothyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Thyroiditis	3	(0.7)	0	(0.0)	9	(0.6)	0	(0.0)
Eye disorders	**67**	**(14.6)**	**1**	**(0.2)**	**216**	**(13.8)**	**7**	**(0.4)**
Abnormal sensation in eye	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Age-related macular degeneration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Altered visual depth perception	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Asthenopia	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Blindness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cataract	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.5)	1	(0.1)
Chalazion	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Ciliary muscle spasm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Conjunctival haemorrhage	3	(0.7)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Conjunctival hyperaemia	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Conjunctivitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Corneal pigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Diplopia	2	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Dry eye	10	(2.2)	0	(0.0)	30	(1.9)	0	(0.0)
Ectropion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eczema eyelids	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Entropion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Erythema of eyelid	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eye disorder	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Eye inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eye irritation	2	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Eye movement disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Eye pain	3	(0.7)	0	(0.0)	8	(0.5)	1	(0.1)
Eye pruritus	3	(0.7)	0	(0.0)	8	(0.5)	0	(0.0)
Eye swelling	2	(0.4)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Eyelash discolouration	1	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Eyelid disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eyelid exfoliation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eyelid function disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Eyelid oedema	3	(0.7)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Eyelid ptosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eyelid rash	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eyelids pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Foreign body sensation in eyes	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Glaucoma	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)	1	(0.1)
Growth of eyelashes	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypermetropia	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypopigmentation of eyelid	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Iridocyclitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Iritis	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)
Lacrimation increased	4	(0.9)	0	(0.0)	15	(1.0)	0	(0.0)
Macular degeneration	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Ocular discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Ocular hyperaemia	2	(0.4)	0	(0.0)	9	(0.6)	0	(0.0)
Ophthalmoplegia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Optic neuropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Papillocdcma	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Periorbital oedema	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Photophobia	3	(0.7)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Photopsia	2	(0.4)	0	(0.0)	7	(0.4)	0	(0.0)
Pupils unequal	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Retinal detachment	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Retinal haemorrhage	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Retinal pigment epitheliopathy	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Retinal tear	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Retinal vein occlusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Scleral hyperaemia	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Scleritis	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Uveitis	1	(0.2)	0	(0.0)	8	(0.5)	0	(0.0)
Vision blurred	8	(1.7)	0	(0.0)	42	(2.7)	0	(0.0)
Visual acuity reduced	1	(0.2)	0	(0.0)	8	(0.5)	0	(0.0)
Visual impairment	7	(1.5)	0	(0.0)	27	(1.7)	0	(0.0)
Vitreous detachment	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Vitreous floaters	4	(0.9)	0	(0.0)	8	(0.5)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**302**	**(65.9)**	**42**	**(9.2)**	**995**	**(63.5)**	**130**	**(8.3)**

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Abdominal discomfort	9	(2.0)	0	(0.0)	31	(2.0)	0	(0.0)
Abdominal distension	13	(2.8)	1	(0.2)	53	(3.4)	1	(0.1)
Abdominal mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Abdominal pain	53	(11.6)	3	(0.7)	171	(10.9)	15	(1.0)
Abdominal pain lower	2	(0.4)	1	(0.2)	12	(0.8)	1	(0.1)
Abdominal pain upper	23	(5.0)	0	(0.0)	70	(4.5)	1	(0.1)
Abdominal rigidity	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Abdominal tenderness	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Aerophagia	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Anal fistula	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Anal pruritus	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Anorectal disorder	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Aphthous stomatitis	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Aptyalism	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Ascites	3	(0.7)	0	(0.0)	18	(1.1)	7	(0.4)
Auriculotemporal syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Autoimmune pancreatitis	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Barrett's oesophagus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Breath odour	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Chapped lips	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cheilitis	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Colitis	7	(1.5)	6	(1.3)	28	(1.8)	19	(1.2)
Colitis microscopic	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Constipation	79	(17.2)	1	(0.2)	286	(18.3)	5	(0.3)
Defaecation urgency	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Dental caries	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Diarrhoea	139	(30.3)	12	(2.6)	411	(26.2)	24	(1.5)
Diverticulitis intestinal haemorrhagic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Diverticulum	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.3)	1	(0.1)
Dry mouth	41	(9.0)	0	(0.0)	92	(5.9)	0	(0.0)
Duodenal ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Duodenitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Duodenogastric reflux	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dyspepsia	16	(3.5)	0	(0.0)	44	(2.8)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dysphagia	8	(1.7)	1	(0.2)	26	(1.7)	2	(0.1)
Enteritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Enterocolitis	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Epigastric discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Eructation	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Faecal incontinence	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Faeces discoloured	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Faeces hard	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Faeces pale	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Faeces soft	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Femoral hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Flatulence	12	(2.6)	0	(0.0)	27	(1.7)	0	(0.0)
Food poisoning	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Frequent bowel movements	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Gastric disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Gastric ulcer haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Gastritis	3	(0.7)	0	(0.0)	11	(0.7)	3	(0.2)
Gastritis erosive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorder	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.3)	1	(0.1)
Gastrointestinal haemorrhage	2	(0.4)	2	(0.4)	5	(0.3)	4	(0.3)
Gastrointestinal pain	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	1	(0.1)
Gastrointestinal sounds abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gastrointestinal ulcer	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	14	(3.1)	0	(0.0)	40	(2.6)	0	(0.0)
Gingival bleeding	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Gingival inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gingival pain	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.4)	0	(0.0)
Gingival swelling	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Glossitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Glossodynia	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Haematemesis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Haematochezia	3	(0.7)	0	(0.0)	10	(0.6)	0	(0.0)
Haemorrhoidal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Haemorrhoids	4	(0.9)	0	(0.0)	11	(0.7)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Haemorrhoids thrombosed	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hiatus hernia	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Hyperchlorhydria	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Hypoaesthesia oral	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Ileus	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.4)	4	(0.3)
Impaired gastric emptying	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Inguinal hernia	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Intestinal obstruction	3	(0.7)	3	(0.7)	7	(0.4)	6	(0.4)
Intestinal perforation	2	(0.4)	2	(0.4)	2	(0.1)	2	(0.1)
Intussusception	2	(0.4)	1	(0.2)	4	(0.3)	2	(0.1)
Irritable bowel syndrome	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Large intestinal ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Large intestine polyp	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Leukoplakia oral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lip dry	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Lip oedema	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Lip pain	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lip swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lip ulceration	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Loose tooth	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Lower gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Malabsorption	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Melaena	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)
Mouth haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Mouth ulceration	5	(1.1)	0	(0.0)	8	(0.5)	0	(0.0)
Mucous stools	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Nausea	123	(26.9)	6	(1.3)	404	(25.8)	19	(1.2)
Odynophagia	1	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Oesophageal pain	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Oesophageal ulcer	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Oesophagitis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)
Oral disorder	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Oral mucosal blistering	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Oral mucosal discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Oral mucosal erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Oral pain	3	(0.7)	0	(0.0)	8	(0.5)	1	(0.1)
Painful defaecation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pancreatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	2	(0.1)
Paraesthesia oral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Peptic ulcer	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Periodontal disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Post-tussive vomiting	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Proctalgia	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Proctitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	5	(1.1)	0	(0.0)	9	(0.6)	0	(0.0)
Rectal tenesmus	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Reflux gastritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Regurgitation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Retching	2	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Retroperitoneal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Saliva altered	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Salivary gland disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sensitivity of teeth	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Small intestinal obstruction	2	(0.4)	2	(0.4)	5	(0.3)	4	(0.3)
Small intestinal perforation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Splenic artery aneurysm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Stomatitis	5	(1.1)	0	(0.0)	15	(1.0)	0	(0.0)
Stomatitis necrotising	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Subileus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tongue coated	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Tongue discolouration	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Tongue haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tongue ulceration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tooth demineralisation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tooth disorder	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Tooth loss	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Toothache	4	(0.9)	0	(0.0)	10	(0.6)	0	(0.0)
Umbilical hernia, obstructive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)
Vomiting	67	(14.6)	4	(0.9)	208	(13.3)	19	(1.2)
General disorders and administration site conditions	**325**	**(71.0)**	**32**	**(7.0)**	**1060**	**(67.6)**	**98**	**(6.3)**
Adverse drug reaction	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Asthenia	71	(15.5)	4	(0.9)	214	(13.7)	16	(1.0)
Axillary pain	6	(1.3)	0	(0.0)	28	(1.8)	1	(0.1)
Catheter site pain	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Catheter site rash	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Chest discomfort	5	(1.1)	0	(0.0)	18	(1.1)	0	(0.0)
Chest pain	23	(5.0)	2	(0.4)	65	(4.1)	4	(0.3)
Chills	31	(6.8)	0	(0.0)	104	(6.6)	0	(0.0)
Crepitations	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Death	2	(0.4)	2	(0.4)	8	(0.5)	8	(0.5)
Device breakage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Device dislocation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Device failure	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Device occlusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Discomfort	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Early satiety	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Exercise tolerance decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Face oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Facial pain	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Fatigue	183	(40.0)	10	(2.2)	626	(39.9)	31	(2.0)
Feeling abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Feeling cold	2	(0.4)	0	(0.0)	8	(0.5)	0	(0.0)
Feeling drunk	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Feeling hot	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Feeling jittery	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gait disturbance	4	(0.9)	0	(0.0)	16	(1.0)	0	(0.0)
General physical health deterioration	3	(0.7)	2	(0.4)	13	(0.8)	11	(0.7)
Generalised oedema	4	(0.9)	2	(0.4)	13	(0.8)	7	(0.4)
Granuloma	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hernia	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hunger	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hyperthermia	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Hypothermia	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Impaired healing	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)
Implant site pain	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Inflammation	4	(0.9)	1	(0.2)	9	(0.6)	1	(0.1)
Inflammatory pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Influenza like illness	22	(4.8)	1	(0.2)	72	(4.6)	1	(0.1)
Infusion site bruising	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Infusion site extravasation	3	(0.7)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Infusion site pain	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Injection site extravasation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Injection site irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Injection site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Injection site reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Local swelling	4	(0.9)	0	(0.0)	19	(1.2)	0	(0.0)
Localised oedema	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Malaise	4	(0.9)	2	(0.4)	20	(1.3)	3	(0.2)
Mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Medical device complication	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Medical device pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Mucosal discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Mucosal dryness	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	6	(1.3)	0	(0.0)	19	(1.2)	1	(0.1)
Nodule	3	(0.7)	0	(0.0)	9	(0.6)	0	(0.0)
Non-cardiac chest pain	4	(0.9)	0	(0.0)	13	(0.8)	1	(0.1)
Oedema	7	(1.5)	1	(0.2)	25	(1.6)	2	(0.1)
Oedema peripheral	49	(10.7)	3	(0.7)	155	(9.9)	7	(0.4)
Pain	12	(2.6)	3	(0.7)	55	(3.5)	9	(0.6)
Performance status decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Peripheral swelling	7	(1.5)	0	(0.0)	10	(0.6)	0	(0.0)
Puncture site erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pyrexia	68	(14.8)	1	(0.2)	199	(12.7)	4	(0.3)
Secretion discharge	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Sensation of foreign body	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Systemic inflammatory response syndrome	2	(0.4)	1	(0.2)	4	(0.3)	1	(0.1)
Temperature intolerance	3	(0.7)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Thirst	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Vessel puncture site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Xerosis	2	(0.4)	0	(0.0)	7	(0.4)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**13**	**(2.8)**	**9**	**(2.0)**	**55**	**(3.5)**	**31**	**(2.0)**
Autoimmune hepatitis	2	(0.4)	2	(0.4)	9	(0.6)	7	(0.4)
Bile duct obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)
Bile duct stone	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)	2	(0.1)
Cholangitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cholecystitis	1	(0.2)	1	(0.2)	6	(0.4)	5	(0.3)
Cholecystitis acute	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Cholestasis	1	(0.2)	1	(0.2)	8	(0.5)	2	(0.1)
Drug-induced liver injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Hepatic failure	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
Hepatic function abnormal	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hepatic pain	2	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Hepatitis	1	(0.2)	1	(0.2)	6	(0.4)	5	(0.3)
Hepatocellular injury	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	1	(0.1)
Hepatomegaly	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	1	(0.1)
Hepatorenal syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hyperbilirubinaemia	3	(0.7)	2	(0.4)	7	(0.4)	3	(0.2)
Jaundice	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	1	(0.1)
Immune system disorders	**11**	**(2.4)**	**1**	**(0.2)**	**43**	**(2.7)**	**3**	**(0.2)**
Allergy to animal	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Anaphylactic reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Anaphylactoid reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Atopy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Autoimmune disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Contrast media allergy	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Cytokine release syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Drug hypersensitivity	3	(0.7)	1	(0.2)	7	(0.4)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Food allergy	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Hypersensitivity	3	(0.7)	0	(0.0)	12	(0.8)	0	(0.0)
Sarcoidosis	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Seasonal allergy	2	(0.4)	0	(0.0)	10	(0.6)	0	(0.0)
Infections and infestations	**203**	**(44.3)**	**24**	**(5.2)**	**639**	**(40.8)**	**90**	**(5.7)**
Abdominal wall abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Acute tonsillitis	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Appendicitis perforated	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Bacteraemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Bacterial sepsis	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Bacterial vaginosis	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Body tinea	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Bronchitis	11	(2.4)	1	(0.2)	35	(2.2)	5	(0.3)
Candida infection	3	(0.7)	0	(0.0)	11	(0.7)	1	(0.1)
Catheter site infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Cellulitis	7	(1.5)	3	(0.7)	27	(1.7)	13	(0.8)
Chronic sinusitis	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Clostridium difficile colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)
Clostridium difficile infection	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)	2	(0.1)
Conjunctivitis	8	(1.7)	0	(0.0)	24	(1.5)	0	(0.0)
Cystitis	3	(0.7)	0	(0.0)	13	(0.8)	0	(0.0)
Cytomegalovirus colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dermatophytosis	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Device related infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)
Diverticulitis	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.3)	2	(0.1)
Ear infection	1	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Ear infection fungal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Encephalitis	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Enterocolitis infectious	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Erysipelas	2	(0.4)	0	(0.0)	13	(0.8)	4	(0.3)
Erythema migrans	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Erythrasma	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Escherichia bacteraemia	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Escherichia urinary tract infection	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eye infection	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Febrile infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Folliculitis	2	(0.4)	0	(0.0)	8	(0.5)	0	(0.0)
Fungal infection	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Fungal oesophagitis	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Fungal skin infection	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Furuncle	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Gastroenteritis	7	(1.5)	1	(0.2)	12	(0.8)	1	(0.1)
Gastroenteritis viral	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Gastrointestinal viral infection	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Genital herpes	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Genital infection fungal	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gingivitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Helicobacter infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Herpes virus infection	3	(0.7)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Herpes zoster	6	(1.3)	0	(0.0)	11	(0.7)	1	(0.1)
Hordeolum	2	(0.4)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Incision site abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Infected dermal cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Infection	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.4)	1	(0.1)
Infectious pleural effusion	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)
Influenza	4	(0.9)	0	(0.0)	31	(2.0)	1	(0.1)
Intervertebral discitis	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Kidney infection	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Klebsiella infection	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Laryngitis	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.4)	0	(0.0)
Lobar pneumonia	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Localised infection	2	(0.4)	1	(0.2)	4	(0.3)	1	(0.1)
Lower respiratory tract infection	5	(1.1)	0	(0.0)	12	(0.8)	0	(0.0)
Lung infection	3	(0.7)	0	(0.0)	15	(1.0)	2	(0.1)
Lyme disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Lymph gland infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lymphangitis	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Mastitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Nail bed infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	43	(9.4)	0	(0.0)	122	(7.8)	0	(0.0)
Oesophageal candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Onychomycosis	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Ophthalmic herpes zoster	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Oral candidiasis	2	(0.4)	0	(0.0)	18	(1.1)	0	(0.0)
Oral fungal infection	2	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Oral herpes	7	(1.5)	0	(0.0)	14	(0.9)	0	(0.0)
Oral infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Otitis externa	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Otitis media	2	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Paronychia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Pelvic abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Penile abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Penile infection	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pharyngitis	4	(0.9)	0	(0.0)	11	(0.7)	0	(0.0)
Pneumonia	13	(2.8)	9	(2.0)	38	(2.4)	20	(1.3)
Pneumonia klebsiella	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Post procedural cellulitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Post procedural infection	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Postoperative wound infection	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Pseudomonas infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pulpitis dental	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pyelonephritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Rash pustular	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Respiratory tract infection	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.4)	1	(0.1)
Respiratory tract infection viral	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Rhinitis	5	(1.1)	0	(0.0)	24	(1.5)	0	(0.0)
Salmonellosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sepsis	5	(1.1)	4	(0.9)	11	(0.7)	10	(0.6)
Septic shock	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)
Sinusitis	17	(3.7)	0	(0.0)	41	(2.6)	1	(0.1)
Sinusitis bacterial	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin candida	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Skin infection	9	(2.0)	1	(0.2)	23	(1.5)	4	(0.3)
Soft tissue infection	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	2	(0.1)
Staphylococcal infection	2	(0.4)	0	(0.0)	7	(0.4)	0	(0.0)
Staphylococcal skin infection	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Subcutaneous abscess	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Tinea cruris	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tinea infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tinea pedis	3	(0.7)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Tinea versicolour	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Tooth abscess	3	(0.7)	0	(0.0)	7	(0.4)	0	(0.0)
Tooth infection	1	(0.2)	0	(0.0)	9	(0.6)	0	(0.0)
Tracheitis	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Tuberculosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	38	(8.3)	1	(0.2)	102	(6.5)	2	(0.1)
Urinary tract infection	30	(6.6)	4	(0.9)	98	(6.3)	10	(0.6)
Urinary tract infection viral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vaginal infection	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Viral infection	4	(0.9)	0	(0.0)	11	(0.7)	3	(0.2)
Viral pharyngitis	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Viral rhinitis	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Viral sinusitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Viral upper respiratory tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.4)	1	(0.1)
Vulvovaginal candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Vulvovaginal mycotic infection	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Wound infection	5	(1.1)	0	(0.0)	13	(0.8)	2	(0.1)
Yersinia infection	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**57**	**(12.4)**	**3**	**(0.7)**	**207**	**(13.2)**	**18**	**(1.1)**
Accidental overdose	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Arthropod bite	2	(0.4)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Back injury	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Brain herniation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Burns second degree	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Chillblains	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Clavicle fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Concussion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Contrast media reaction	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Contusion	8	(1.7)	0	(0.0)	20	(1.3)	0	(0.0)
Corneal abrasion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ear abrasion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eschar	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Excoriation	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(0.6)	0	(0.0)
Face injury	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Facial bones fracture	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Fall	11	(2.4)	0	(0.0)	32	(2.0)	1	(0.1)
Foot fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Hand fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Hip fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
Humerus fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Incision site complication	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Incision site haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Incision site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Incision site pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Incision site ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Infusion related reaction	4	(0.9)	0	(0.0)	13	(0.8)	0	(0.0)
Joint dislocation	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Joint injury	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)	1	(0.1)
Laceration	5	(1.1)	0	(0.0)	14	(0.9)	0	(0.0)
Ligament sprain	3	(0.7)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Limb injury	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Lip injury	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Lower limb fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Meniscus injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Muscle contusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Muscle strain	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Periorbital contusion	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Post procedural complication	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Post procedural discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Post procedural haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Post procedural haemorrhage	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Post procedural hypothyroidism	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Post-traumatic pain	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Procedural pain	5	(1.1)	0	(0.0)	16	(1.0)	1	(0.1)
Radiation injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Radiation necrosis	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.2)	2	(0.1)
Radiation proctitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Radiation skin injury	1	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Rib fracture	2	(0.4)	0	(0.0)	10	(0.6)	3	(0.2)
Scratch	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Seroma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Skeletal injury	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Skin abrasion	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Skin wound	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Spinal compression fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Spinal fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)
Sternal fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Stress fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Subdural haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sunburn	6	(1.3)	0	(0.0)	11	(0.7)	0	(0.0)
Synovial rupture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tendon rupture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Thermal burn	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Tooth fracture	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Transfusion reaction	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Urinary retention postoperative	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Wound	2	(0.4)	0	(0.0)	9	(0.6)	0	(0.0)
Wound complication	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Wound decomposition	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	1	(0.1)
Wound haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	1	(0.1)
Wound necrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Wound secretion	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Wrist fracture	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	**138**	**(30.1)**	**12**	**(2.6)**	**471**	**(30.1)**	**63**	**(4.0)**
Activated partial thromboplastin time prolonged	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Alanine aminotransferase	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Alanine aminotransferase decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Alanine aminotransferase increased	31	(6.8)	2	(0.4)	89	(5.7)	11	(0.7)
Amylase increased	2	(0.4)	1	(0.2)	5	(0.3)	2	(0.1)
Aortic bruit	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	33	(7.2)	2	(0.4)	93	(5.9)	13	(0.8)
Autoantibody positive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Bilirubin conjugated increased	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.3)	1	(0.1)
Biopsy skin	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood albumin decreased	1	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Blood albumin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase decreased	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	13	(2.8)	2	(0.4)	57	(3.6)	7	(0.4)
Blood bicarbonate decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood bicarbonate increased	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Blood bilirubin	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood bilirubin increased	14	(3.1)	1	(0.2)	32	(2.0)	8	(0.5)
Blood calcium decreased	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Blood calcium increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Blood cholesterol increased	7	(1.5)	0	(0.0)	24	(1.5)	1	(0.1)
Blood corticotrophin decreased	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Blood corticotrophin increased	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood cortisol decreased	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.3)	3	(0.2)
Blood creatinine increased	20	(4.4)	0	(0.0)	53	(3.4)	1	(0.1)
Blood folate decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood glucose abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood glucose increased	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	1	(0.1)
Blood immunoglobulin G decreased	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood iron decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	11	(2.4)	2	(0.4)	19	(1.2)	3	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood lactic acid increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood luteinising hormone decreased	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood magnesium decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood parathyroid hormone increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood phosphorus decreased	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Blood phosphorus increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood potassium decreased	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Blood potassium increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Blood pressure diastolic increased	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood sodium decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Blood testosterone decreased	4	(0.9)	0	(0.0)	7	(0.4)	0	(0.0)
Blood testosterone increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	4	(0.9)	0	(0.0)	17	(1.1)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	2	(0.4)	0	(0.0)	15	(1.0)	0	(0.0)
Blood triglycerides increased	4	(0.9)	0	(0.0)	21	(1.3)	1	(0.1)
Blood urea increased	3	(0.7)	0	(0.0)	11	(0.7)	0	(0.0)
Blood uric acid increased	2	(0.4)	0	(0.0)	10	(0.6)	0	(0.0)
Blood urine present	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Body temperature increased	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Brain natriuretic peptide increased	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Breath sounds abnormal	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
C-reactive protein increased	1	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Cardiac murmur	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cardiac murmur functional	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Computerised tomogram thorax abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cortisol free urine decreased	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Creatinine renal clearance increased	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	2	(0.4)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Electrocardiogram ST segment abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Electrocardiogram T wave inversion	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Electrocardiogram abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Electrocardiogram change	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)
Electrocardiogram low voltage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Electrocardiogram repolarisation abnormality	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eosinophil count increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Fibrin D dimer increased	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	13	(2.8)	2	(0.4)	25	(1.6)	7	(0.4)
Glucose urine	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Haematocrit decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Haemoglobin decreased	2	(0.4)	0	(0.0)	9	(0.6)	1	(0.1)
Haemoglobin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Haemoglobin urine	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Heart rate increased	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Heart rate irregular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hepatic enzyme increased	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)
International normalised ratio increased	4	(0.9)	0	(0.0)	9	(0.6)	3	(0.2)
Intraocular pressure test abnormal	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lipase	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lipase increased	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.2)	2	(0.1)
Liver function test abnormal	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Lymphocyte count decreased	7	(1.5)	1	(0.2)	26	(1.7)	8	(0.5)
Medical observation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Neutrophil count decreased	3	(0.7)	0	(0.0)	9	(0.6)	0	(0.0)
Neutrophil count increased	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Nitrite urine present	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nuclear magnetic resonance imaging brain abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Occult blood	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Oxygen saturation decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Pancreatic enzymes decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pancreatic enzymes increased	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Platelet count decreased	7	(1.5)	1	(0.2)	22	(1.4)	2	(0.1)
Platelet count increased	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Thyroglobulin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Thyroxine decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.4)	0	(0.0)
Thyroxine free increased	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Thyroxine increased	3	(0.7)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Transaminases increased	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Tri-iodothyronine decreased	3	(0.7)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine free decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine increased	2	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Troponin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Urine leukocyte esterase positive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Urine output decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)
Vitamin D decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Weight decreased	25	(5.5)	0	(0.0)	106	(6.8)	3	(0.2)
Weight increased	11	(2.4)	0	(0.0)	42	(2.7)	1	(0.1)
White blood cell count decreased	2	(0.4)	0	(0.0)	15	(1.0)	1	(0.1)
White blood cell count increased	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**172**	**(37.6)**	**41**	**(9.0)**	**563**	**(35.9)**	**118**	**(7.5)**
Acidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cachexia	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.2)
Cell death	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)	1	(0.1)
Cow's milk intolerance	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Decreased appetite	86	(18.8)	3	(0.7)	298	(19.0)	10	(0.6)
Dehydration	17	(3.7)	3	(0.7)	61	(3.9)	16	(1.0)
Diabetes mellitus	3	(0.7)	0	(0.0)	6	(0.4)	2	(0.1)
Diabetes mellitus inadequate control	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Diabetic ketoacidosis	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Electrolyte imbalance	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	1	(0.1)
Failure to thrive	2	(0.4)	2	(0.4)	5	(0.3)	5	(0.3)
Fluid overload	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Fluid retention	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Glucose tolerance impaired	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gout	4	(0.9)	1	(0.2)	12	(0.8)	1	(0.1)
Hyperalbuminaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypercalcaemia	10	(2.2)	0	(0.0)	26	(1.7)	2	(0.1)
Hypercholesterolaemia	3	(0.7)	0	(0.0)	10	(0.6)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	18	(3.9)	5	(1.1)	59	(3.8)	13	(0.8)
Hyperkalaemia	10	(2.2)	1	(0.2)	35	(2.2)	3	(0.2)
Hyperlipidaemia	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Hypermagnesaemia	3	(0.7)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hypernatraemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hyperphosphataemia	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Hypertriglyceridaemia	15	(3.3)	2	(0.4)	48	(3.1)	8	(0.5)
Hyperuricaemia	4	(0.9)	0	(0.0)	25	(1.6)	5	(0.3)
Hypoalbuminaemia	18	(3.9)	4	(0.9)	48	(3.1)	9	(0.6)
Hypocalcaemia	8	(1.7)	0	(0.0)	28	(1.8)	1	(0.1)
Hypoglycaemia	2	(0.4)	1	(0.2)	8	(0.5)	3	(0.2)
Hypokalaemia	27	(5.9)	7	(1.5)	68	(4.3)	13	(0.8)
Hypomagnesaemia	9	(2.0)	0	(0.0)	31	(2.0)	0	(0.0)
Hyponatraemia	26	(5.7)	13	(2.8)	84	(5.4)	36	(2.3)
Hypophagia	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypophosphataemia	8	(1.7)	4	(0.9)	28	(1.8)	7	(0.4)
Hypovolaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Increased appetite	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Insulin resistant diabetes	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Iron deficiency	2	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Lactic acidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Malnutrition	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.3)	1	(0.1)
Metabolic acidosis	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.3)	1	(0.1)
Metabolic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Tumour lysis syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Type 1 diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)
Vitamin B12 deficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Vitamin D deficiency	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**262**	**(57.2)**	**18**	**(3.9)**	**830**	**(53.0)**	**58**	**(3.7)**
Amyotrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ankylosing spondylitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Arthralgia	98	(21.4)	1	(0.2)	313	(20.0)	6	(0.4)
Arthritis	13	(2.8)	0	(0.0)	25	(1.6)	0	(0.0)
Arthropathy	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Axillary mass	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Back disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Back pain	61	(13.3)	3	(0.7)	188	(12.0)	13	(0.8)
Bone pain	9	(2.0)	0	(0.0)	25	(1.6)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Bursa disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Bursitis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Coccydynia	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Costochondritis	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Exostosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Fibromyalgia	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Fistula	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Flank pain	8	(1.7)	0	(0.0)	34	(2.2)	2	(0.1)
Fracture pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Groin pain	8	(1.7)	0	(0.0)	21	(1.3)	2	(0.1)
Growing pains	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Inguinal mass	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Intervertebral disc protrusion	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Joint effusion	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Joint instability	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Joint range of motion decreased	4	(0.9)	1	(0.2)	6	(0.4)	1	(0.1)
Joint stiffness	2	(0.4)	0	(0.0)	12	(0.8)	0	(0.0)
Joint swelling	4	(0.9)	0	(0.0)	15	(1.0)	0	(0.0)
Kyphosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Limb discomfort	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Lower extremity mass	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Mobility decreased	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Muscle atrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Muscle fatigue	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Muscle spasms	18	(3.9)	0	(0.0)	47	(3.0)	0	(0.0)
Muscle tightness	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Muscle twitching	2	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Muscular weakness	13	(2.8)	2	(0.4)	57	(3.6)	7	(0.4)
Musculoskeletal chest pain	18	(3.9)	1	(0.2)	50	(3.2)	2	(0.1)
Musculoskeletal discomfort	3	(0.7)	0	(0.0)	10	(0.6)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	32	(7.0)	3	(0.7)	110	(7.0)	8	(0.5)
Musculoskeletal stiffness	8	(1.7)	0	(0.0)	27	(1.7)	0	(0.0)
Myalgia	66	(14.4)	2	(0.4)	167	(10.7)	6	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Myalgia intercostal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Myopathy	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Myositis	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Neck mass	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Neck pain	16	(3.5)	0	(0.0)	49	(3.1)	1	(0.1)
Nodal osteoarthritis	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Osteitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Osteoarthritis	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Osteolysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Osteoporosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pain in extremity	46	(10.0)	2	(0.4)	146	(9.3)	7	(0.4)
Pain in jaw	2	(0.4)	0	(0.0)	16	(1.0)	0	(0.0)
Pathological fracture	3	(0.7)	1	(0.2)	6	(0.4)	3	(0.2)
Periarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Plantar fasciitis	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Polyarthritis	3	(0.7)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Polymyalgia rheumatica	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Rhabdomyolysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Rheumatic disorder	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Rheumatoid arthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Rotator cuff syndrome	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Sjogren's syndrome	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Spinal column stenosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Spinal osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Spinal pain	3	(0.7)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Spondylolisthesis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Synovial cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Synovitis	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Temporomandibular joint syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Tendon disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tendon pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tendonitis	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Tenosynovitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Torticollis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Trigger finger	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Trismus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Upper extremity mass	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**55**	**(12.0)**	**14**	**(3.1)**	**160**	**(10.2)**	**43**	**(2.7)**
Abdominal neoplasm	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Acrochordon	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Adenocarcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Adenocarcinoma gastric	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Basal cell carcinoma	4	(0.9)	1	(0.2)	14	(0.9)	3	(0.2)
Basosquamous carcinoma	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Cancer pain	1	(0.2)	1	(0.2)	9	(0.6)	3	(0.2)
Cerebral haemangioma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Desmoplastic melanoma	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gastrointestinal carcinoma	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Haemangioma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Infected neoplasm	4	(0.9)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Intracranial tumour haemorrhage	2	(0.4)	2	(0.4)	3	(0.2)	3	(0.2)
Keratoacanthoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lipoma	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Lymphangiosis carcinomatosa	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Malignant melanoma	2	(0.4)	1	(0.2)	5	(0.3)	2	(0.1)
Malignant melanoma in situ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Melanocytic naevus	3	(0.7)	0	(0.0)	10	(0.6)	0	(0.0)
Metastases to bone	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Metastases to central nervous system	1	(0.2)	1	(0.2)	7	(0.4)	5	(0.3)
Metastases to lymph nodes	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Metastases to meninges	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Metastases to muscle	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Metastatic malignant melanoma	3	(0.7)	2	(0.4)	3	(0.2)	2	(0.1)
Metastatic pain	2	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.3)	1	(0.1)
Neoplasm skin	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Neoplasm swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Oncologic complication	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.3)	1	(0.1)
Papillary thyroid cancer	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Papilloma	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Seborrhoeic keratosis	7	(1.5)	0	(0.0)	11	(0.7)	0	(0.0)
Skin neoplasm bleeding	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Skin papilloma	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Squamous cell carcinoma	6	(1.3)	1	(0.2)	15	(1.0)	7	(0.4)
Squamous cell carcinoma of skin	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Thyroid neoplasm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tumour haemorrhage	2	(0.4)	0	(0.0)	9	(0.6)	1	(0.1)
Tumour necrosis	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Tumour pain	10	(2.2)	0	(0.0)	37	(2.4)	6	(0.4)
Vulval cancer metastatic	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**190**	**(41.5)**	**17**	**(3.7)**	**606**	**(38.7)**	**66**	**(4.2)**
Action tremor	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ageusia	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Akathisia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Altered state of consciousness	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Amnesia	4	(0.9)	0	(0.0)	9	(0.6)	0	(0.0)
Amnestic disorder	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Anosmia	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Aphasia	4	(0.9)	3	(0.7)	9	(0.6)	3	(0.2)
Aphonia	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ataxia	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Balance disorder	4	(0.9)	0	(0.0)	15	(1.0)	0	(0.0)
Brain oedema	2	(0.4)	1	(0.2)	5	(0.3)	4	(0.3)
Burning sensation	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Carpal tunnel syndrome	2	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Cerebellar syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cerebral haemorrhage	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)
Cerebral infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cerebrovascular accident	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	3	(0.2)
Cognitive disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	1	(0.1)
Convulsion	6	(1.3)	2	(0.4)	20	(1.3)	8	(0.5)
Coordination abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Depressed level of consciousness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)

Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Developmental coordination disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Disturbance in attention	2	(0.4)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Dizziness	44	(9.6)	0	(0.0)	134	(8.6)	5	(0.3)
Dizziness postural	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Dysaesthesia	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Dysarthria	1	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Dysgeusia	21	(4.6)	0	(0.0)	46	(2.9)	0	(0.0)
Dyskinesia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Encephalopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
Epilepsy	2	(0.4)	2	(0.4)	4	(0.3)	4	(0.3)
Facial nerve disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Guillain-Barre syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Haemorrhage intracranial	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	1	(0.1)
Haemorrhagic stroke	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Head discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Headache	90	(19.7)	2	(0.4)	254	(16.2)	7	(0.4)
Hemiparesis	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.3)	1	(0.1)
Hydrocephalus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hyperaesthesia	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Hypersomnia	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	10	(2.2)	0	(0.0)	34	(2.2)	0	(0.0)
Hypogeusia	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Hypotonia	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Ischaemic stroke	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Judgement impaired	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lacunar infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lethargy	5	(1.1)	0	(0.0)	16	(1.0)	1	(0.1)
Loss of consciousness	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lumbar radiculopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Memory impairment	7	(1.5)	0	(0.0)	20	(1.3)	0	(0.0)
Meningitis noninfective	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Migraine	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Migraine with aura	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Monoparesis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Myasthenic syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Myoclonus	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Nerve root compression	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nervous system disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Neuralgia	4	(0.9)	0	(0.0)	12	(0.8)	1	(0.1)
Neuropathy peripheral	13	(2.8)	0	(0.0)	43	(2.7)	1	(0.1)
Normal pressure hydrocephalus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Optic neuritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Paraesthesia	16	(3.5)	0	(0.0)	54	(3.4)	1	(0.1)
Paralysis	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Parosmia	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Partial seizures	2	(0.4)	1	(0.2)	6	(0.4)	2	(0.1)
Peripheral motor neuropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	1	(0.1)
Peripheral sensory neuropathy	4	(0.9)	0	(0.0)	14	(0.9)	0	(0.0)
Peroneal nerve palsy	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Phantom pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Polyneuropathy	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Poor quality sleep	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Post herpetic neuralgia	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Presyncope	5	(1.1)	0	(0.0)	12	(0.8)	1	(0.1)
Radiculopathy	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Restless legs syndrome	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Sciatica	4	(0.9)	0	(0.0)	18	(1.1)	1	(0.1)
Sensory disturbance	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Sensory loss	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sinus headache	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.4)	0	(0.0)
Somnolence	3	(0.7)	0	(0.0)	11	(0.7)	0	(0.0)
Spinal cord compression	4	(0.9)	4	(0.9)	10	(0.6)	9	(0.6)
Syncope	7	(1.5)	3	(0.7)	18	(1.1)	8	(0.5)
Tension headache	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Transient ischaemic attack	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Tremor	5	(1.1)	0	(0.0)	18	(1.1)	0	(0.0)
Trigeminal neuralgia	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
VIIth nerve paralysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vasogenic cerebral oedema	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Visual field defect	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**90**	**(19.7)**	**3**	**(0.7)**	**292**	**(18.6)**	**12**	**(0.8)**
Adjustment disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Adjustment disorder with depressed mood	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Affect lability	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Affective disorder	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Agitation	2	(0.4)	0	(0.0)	10	(0.6)	0	(0.0)
Anhedonia	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Anxiety	25	(5.5)	1	(0.2)	75	(4.8)	1	(0.1)
Claustrophobia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Completed suicide	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Confusional state	12	(2.6)	1	(0.2)	36	(2.3)	5	(0.3)
Delirium	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)
Depressed mood	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Depression	19	(4.1)	0	(0.0)	55	(3.5)	1	(0.1)
Disorientation	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Dysphoria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Food aversion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hallucination	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	1	(0.1)
Hallucination, auditory	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hallucination, visual	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Insomnia	38	(8.3)	1	(0.2)	125	(8.0)	1	(0.1)
Irritability	2	(0.4)	0	(0.0)	7	(0.4)	0	(0.0)
Libido decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Mental status changes	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	2	(0.1)
Middle insomnia	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Mood altered	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Mood swings	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Nervousness	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nightmare	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Panic attack	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Personality change	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Phobia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Psychosomatic disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Psychotic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Restlessness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sleep disorder	2	(0.4)	0	(0.0)	7	(0.4)	0	(0.0)
Stress	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Suicidal ideation	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Tension	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Trance	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**54**	**(11.8)**	**9**	**(2.0)**	**155**	**(9.9)**	**16**	**(1.0)**
Azotaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Chromaturia	2	(0.4)	0	(0.0)	9	(0.6)	0	(0.0)
Dysuria	12	(2.6)	0	(0.0)	25	(1.6)	0	(0.0)
Haematuria	8	(1.7)	0	(0.0)	18	(1.1)	0	(0.0)
Hydronephrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Hypertonic bladder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Incontinence	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Micturition urgency	2	(0.4)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Nephrolithiasis	4	(0.9)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Nocturia	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Obstructive uropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pneumaturia	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pollakiuria	12	(2.6)	0	(0.0)	31	(2.0)	0	(0.0)
Postrenal failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Proteinuria	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Renal colic	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Renal cyst	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Renal failure	4	(0.9)	3	(0.7)	16	(1.0)	7	(0.4)
Renal failure acute	8	(1.7)	5	(1.1)	22	(1.4)	7	(0.4)
Renal failure chronic	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.3)	1	(0.1)
Renal impairment	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Renal infarct	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Renal pain	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tubulointerstitial nephritis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Urinary hesitation	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Urinary incontinence	4	(0.9)	0	(0.0)	12	(0.8)	0	(0.0)
Urinary retention	2	(0.4)	0	(0.0)	8	(0.5)	0	(0.0)
Urinary tract disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Urinary tract pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Urine flow decreased	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Urine odour abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**23**	**(5.0)**	**0**	**(0.0)**	**85**	**(5.4)**	**3**	**(0.2)**
Amenorrhoea	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Atrophic vulvovaginitis	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Balanoposthitis	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Benign prostatic hyperplasia	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Breast cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Breast haematoma	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Breast pain	1	(0.2)	0	(0.0)	10	(0.6)	0	(0.0)
Breast swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Breast tenderness	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dysmenorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Erectile dysfunction	2	(0.4)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Genital discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Genital haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Genital rash	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Gynaecomastia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Haematospermia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Menopausal symptoms	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Menorrhagia	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Menstruation irregular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Metrorrhagia	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	1	(0.1)
Nipple pain	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Nipple swelling	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Oedema genital	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pelvic pain	5	(1.1)	0	(0.0)	18	(1.1)	2	(0.1)
Penile erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Prostatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pruritus genital	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Scrotal erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Scrotal oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Scrotal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sexual dysfunction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Testicular atrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Testicular pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vaginal discharge	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Vaginal haemorrhage	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.4)	0	(0.0)
Vulval disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Vulvovaginal discomfort	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vulvovaginal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Vulvovaginal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Vulvovaginal pruritus	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**207**	**(45.2)**	**15**	**(3.3)**	**673**	**(42.9)**	**76**	**(4.9)**
Acute respiratory failure	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)
Allergic cough	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Asthma	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Atelectasis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Bronchial hyperreactivity	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Bronchial obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Bronchiectasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Bronchospasm	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Choking sensation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.3)	1	(0.1)
Cough	99	(21.6)	1	(0.2)	334	(21.3)	2	(0.1)
Diaphragmatic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dry throat	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Dysaesthesia pharynx	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dysphonia	7	(1.5)	0	(0.0)	26	(1.7)	2	(0.1)
Dyspnoea	67	(14.6)	3	(0.7)	235	(15.0)	29	(1.9)
Dyspnoea at rest	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dyspnoea exertional	12	(2.6)	0	(0.0)	39	(2.5)	2	(0.1)
Epistaxis	9	(2.0)	0	(0.0)	26	(1.7)	1	(0.1)
Haemoptysis	3	(0.7)	0	(0.0)	20	(1.3)	4	(0.3)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hiccups	6	(1.3)	1	(0.2)	7	(0.4)	1	(0.1)
Hyperventilation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypoxia	4	(0.9)	1	(0.2)	12	(0.8)	3	(0.2)
Increased bronchial secretion	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Increased upper airway secretion	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Increased viscosity of nasal secretion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Interstitial lung disease	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)
Laryngeal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Laryngeal inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Laryngeal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lung consolidation	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)
Lung disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lung infiltration	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nasal congestion	15	(3.3)	0	(0.0)	52	(3.3)	0	(0.0)
Nasal discomfort	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Nasal disorder	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nasal dryness	2	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Nasal inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nasal mucosal disorder	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nasal obstruction	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Nasal ulcer	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Oropharyngeal discomfort	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	23	(5.0)	0	(0.0)	59	(3.8)	0	(0.0)
Orthopnoea	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)
Painful respiration	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Paranasal sinus discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pharyngeal oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pleural effusion	11	(2.4)	2	(0.4)	34	(2.2)	14	(0.9)
Pleurisy	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pleuritic pain	3	(0.7)	1	(0.2)	8	(0.5)	1	(0.1)
Pneumonia aspiration	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)
Pneumonitis	8	(1.7)	1	(0.2)	30	(1.9)	5	(0.3)
Pneumothorax	3	(0.7)	1	(0.2)	5	(0.3)	1	(0.1)
Productive cough	14	(3.1)	0	(0.0)	57	(3.6)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pulmonary congestion	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Pulmonary embolism	7	(1.5)	3	(0.7)	19	(1.2)	14	(0.9)
Pulmonary haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Pulmonary hypertension	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pulmonary infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Pulmonary oedema	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Pulmonary thrombosis	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)	2	(0.1)
Rales	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Respiratory disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Respiratory distress	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)
Respiratory failure	2	(0.4)	2	(0.4)	4	(0.3)	2	(0.1)
Respiratory tract congestion	3	(0.7)	0	(0.0)	9	(0.6)	0	(0.0)
Respiratory tract haemorrhage	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Rhinitis allergic	5	(1.1)	0	(0.0)	20	(1.3)	0	(0.0)
Rhinorrhoea	14	(3.1)	0	(0.0)	26	(1.7)	0	(0.0)
Sinus congestion	5	(1.1)	0	(0.0)	23	(1.5)	0	(0.0)
Sleep apnoea syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sneezing	2	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Tachypnoea	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Throat irritation	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Tonsillar disorder	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Upper-airway cough syndrome	6	(1.3)	0	(0.0)	20	(1.3)	0	(0.0)
Wheezing	8	(1.7)	0	(0.0)	22	(1.4)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**270**	**(59.0)**	7	**(1.5)**	**898**	**(57.3)**	**21**	**(1.3)**
Acne	3	(0.7)	0	(0.0)	7	(0.4)	0	(0.0)
Actinic keratosis	6	(1.3)	0	(0.0)	13	(0.8)	0	(0.0)
Alopecia	9	(2.0)	0	(0.0)	33	(2.1)	0	(0.0)
Blister	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Cold sweat	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Decubitus ulcer	3	(0.7)	0	(0.0)	7	(0.4)	0	(0.0)
Dermatitis	4	(0.9)	0	(0.0)	10	(0.6)	0	(0.0)
Dermatitis acneiform	3	(0.7)	0	(0.0)	14	(0.9)	0	(0.0)
Dermatitis allergic	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Dermatitis atopic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dermatitis bullous	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dermatitis contact	4	(0.9)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Dermatitis exfoliative	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dermatitis psoriasiform	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Diffuse alopecia	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Drug eruption	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Dry skin	24	(5.2)	0	(0.0)	92	(5.9)	0	(0.0)
Dyshidrotic eczema	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ecchymosis	3	(0.7)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Eczema	8	(1.7)	0	(0.0)	28	(1.8)	0	(0.0)
Eczema asteatotic	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Eczema nummular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Erythema	23	(5.0)	0	(0.0)	64	(4.1)	1	(0.1)
Erythema multiforme	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Erythema nodosum	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Excessive granulation tissue	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Exfoliative rash	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Granuloma skin	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Haemorrhage subcutaneous	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hair colour changes	10	(2.2)	0	(0.0)	18	(1.1)	0	(0.0)
Hair disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hair growth abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Hair texture abnormal	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	9	(2.0)	0	(0.0)	36	(2.3)	0	(0.0)
Hyperkeratosis	7	(1.5)	0	(0.0)	13	(0.8)	0	(0.0)
Hypertrichosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ichthyosis acquired	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ingrowing nail	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Intertrigo	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Keratosis pilaris	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Lichen planus	2	(0.4)	1	(0.2)	2	(0.1)	1	(0.1)
Lichen sclerosus	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Lichenification	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lichenoid keratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Linear IgA disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Macule	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Madarosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Melanocytic hyperplasia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nail discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nail disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Nail dystrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nail growth abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Neurodermatitis	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Neutrophilic dermatosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Night sweats	20	(4.4)	0	(0.0)	64	(4.1)	0	(0.0)
Onychoclasis	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Pain of skin	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Palmar erythema	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	3	(0.7)	0	(0.0)	7	(0.4)	0	(0.0)
Panniculitis	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Papule	5	(1.1)	0	(0.0)	16	(1.0)	0	(0.0)
Parapsoriasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pemphigoid	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Penile ulceration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Petechiae	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Photosensitivity reaction	4	(0.9)	0	(0.0)	12	(0.8)	0	(0.0)
Pigmentation disorder	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Prurigo	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Pruritus	105	(22.9)	2	(0.4)	380	(24.3)	4	(0.3)
Pruritus allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pruritus generalised	4	(0.9)	0	(0.0)	17	(1.1)	0	(0.0)
Pseudofolliculitis barbae	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Psoriasis	3	(0.7)	1	(0.2)	8	(0.5)	1	(0.1)
Purpura	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pustular psoriasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Rash	91	(19.9)	1	(0.2)	308	(19.7)	3	(0.2)
Rash erythematous	8	(1.7)	1	(0.2)	13	(0.8)	1	(0.1)
Rash follicular	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Rash generalised	4	(0.9)	0	(0.0)	16	(1.0)	2	(0.1)
Rash macular	4	(0.9)	0	(0.0)	13	(0.8)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	18	(3.9)	0	(0.0)	68	(4.3)	4	(0.3)
Rash papular	1	(0.2)	0	(0.0)	9	(0.6)	0	(0.0)
Rash pruritic	9	(2.0)	1	(0.2)	22	(1.4)	1	(0.1)
Rash vesicular	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Rosacea	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Scab	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Scar pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sebaceous gland disorder	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Seborrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Seborrhoeic dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Skin burning sensation	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Skin depigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Skin discolouration	2	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Skin disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.3)	0	(0.0)
Skin exfoliation	3	(0.7)	0	(0.0)	6	(0.4)	0	(0.0)
Skin fissures	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Skin haemorrhage	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Skin hyperpigmentation	2	(0.4)	0	(0.0)	8	(0.5)	0	(0.0)
Skin hypopigmentation	8	(1.7)	0	(0.0)	27	(1.7)	0	(0.0)
Skin irritation	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Skin lesion	8	(1.7)	0	(0.0)	34	(2.2)	0	(0.0)
Skin maceration	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Skin mass	3	(0.7)	0	(0.0)	11	(0.7)	1	(0.1)
Skin plaque	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Skin striae	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Skin ulcer	3	(0.7)	0	(0.0)	13	(0.8)	0	(0.0)
Solar dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Stasis dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Stevens-Johnson syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Swelling face	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Transient acantholytic dermatosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Urticaria	3	(0.7)	0	(0.0)	9	(0.6)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Urticaria papular	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vitiligo	50	(10.9)	0	(0.0)	154	(9.8)	0	(0.0)
Xanthelasma	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Xeroderma	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Surgical and medical procedures	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.1)**	**1**	**(0.1)**
Skin neoplasm excision	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Vascular disorders	**76**	**(16.6)**	**17**	**(3.7)**	**224**	**(14.3)**	**37**	**(2.4)**
Aortic stenosis	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Deep vein thrombosis	5	(1.1)	3	(0.7)	16	(1.0)	5	(0.3)
Embolism	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Embolism venous	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Flushing	6	(1.3)	0	(0.0)	16	(1.0)	0	(0.0)
Haematoma	3	(0.7)	1	(0.2)	10	(0.6)	1	(0.1)
Haemorrhage	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
Hot flush	12	(2.6)	0	(0.0)	32	(2.0)	0	(0.0)
Hypertension	19	(4.1)	9	(2.0)	55	(3.5)	17	(1.1)
Hypertensive crisis	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
Hypotension	8	(1.7)	2	(0.4)	35	(2.2)	4	(0.3)
Intermittent claudication	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Intra-abdominal haematoma	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ischaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Jugular vein thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lymphatic fistula	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lymphoedema	8	(1.7)	0	(0.0)	26	(1.7)	0	(0.0)
Orthostatic hypotension	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.4)	3	(0.2)
Pallor	3	(0.7)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Peripheral coldness	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)
Peripheral embolism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Peripheral ischaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Peripheral venous disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Phlebitis	2	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.3)	2	(0.1)
Poor venous access	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Raynaud's phenomenon	2	(0.4)	0	(0.0)	7	(0.4)	0	(0.0)
Subclavian vein thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.4-12 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験+002 試験+006 試験（APaT 集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Superior vena cava occlusion	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Superior vena cava syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Thrombophlebitis superficial	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Varicophlebitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vasculitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vein disorder	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vena cava thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Venous thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	0	(0.0)

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

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

MedDRA preferred terms 'Malignant Neoplasm Progression' not related to the drug is excluded.

Confidential