CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.5　参考文献

MSD 株式会社

2.7.5 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 19]	A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance.	Guleria I, Khosroshahi A, Ansari MJ, et al.	J Exp Med. 2005; 202: 231-7.
[資料4.3: 20]	PD-1 but not CTLA-4 blockage abrogates the protective effect of regulatory T cells in a pregnancy murine model.	Wafula PO, Teles A, Schumacher A, et al.	Am J Reprod Immunol. 2009; 62: 283-92.
[資料5.4: 8]	Immunogenicity of engineered antibodies.	Hwang WYK, Foote J.	Methods 2005;36:3-10.
[資料5.4: 9]	A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation.	Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D.	Ann Intern Med 1999;130(6):461-70.
[資料5.4: 10]	Phase I study of pazopanib in patients with advanced solid tumors and hepatic dysfunction: A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group study.	Shibata SI, Chung V, Synold TW, Longmate JA, Suttle AB, Ottesen LH, et al.	Clin Cancer Res 2013;19(13):3631-9.
[資料5.4: 11]	Dose-escalating and pharmacologic study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired hepatic function: A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group study.	Synold TW, Takimoto CH, Doroshow JH, Gandara D, Mani S, Remick SC, et al.	Clin Cancer Res 2007;13(12):3660-6.
[資料5.4: 12]	Pharmacokinetics and safety of bortezomib in patients with advanced malignancies and varying degrees of liver dysfunction: Phase I NCI Organ Dysfunction Working Group study NCI-6432.	LoRusso PM, Venkatakrishnan K, Ramanathan RK, Sarantopoulos J, Mulkerin D, Shibata SI, et al.	Clin Cancer Res 2012;18(10):2954-63.
[資料5.4: 16]	Immune regulation of cancer.	Disis ML.	J Clin Oncol 2010;28(29):4531-8.
[資料5.4: 21]	PD-1 is expressed by tumor-infiltrating immune cells and is associated with poor outcome for patients with renal cell carcinoma.	Thompson RH, Dong H, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al.	Clin Caner Res 2007;13(6):1757-61.
[資料5.4: 22]	Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma.	Gao Q, Wang X-Y, Qiu S-J, Yamato I, Sho M, Nakajima Y, et al.	Clin Cancer Res 2009;15(3):971-9.
[資料5.4: 23]	Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer.	Nomi T, Sho M, Akahori T, Hamada K, Kubo A, Kanehiro H, et al.	Clin Cancer Res 2007;13(7):2151-7.
[資料5.4: 24]	Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating $CD8^+$ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer.	Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, Okazaki T, Tanaka Y, Yamaguchi K, et al.	Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104(9):3360-5.

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 25]	High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation.	Mu C-Y, Huang J-A, Chen Y, Cheng C, Zhang X-G.	Med Oncol 2011;28:682-8.
[資料5.4: 26]	PD-1 is a regulator of NY-ESO-1-specific $CD8^+$ T cell expansion in melanoma patients.	Fourcade J, Kudela P, Sun Z, Shen H, Land SR, Lenzner D, et al.	J Immunol 2009;182:5240-9.
[資料5.4: 44]	Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma.	Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al.	N Engl J Med 2011;364(26):2517-26.
[資料5.4: 55]	Perspectives on Immunoglobulins in Colostrum and Milk.	Walter L. Hurley, Peter K. Theil	Nutrients 2011, 3, 442-474
[資料5.4: 56]	The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy.	Pardoll DM.	Nat Rev Cancer 2012;12:252-64.
[資料5.4: 57]	Guidance for industry; bioanalytical method validation.	U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM).	-
[資料5.4: 58]	Guideline on bioanalytical method validation.	EMEA, CHMP, EWP.	-
[資料5.4: 59]	Guidance for industry: assay development for immunogenicity testing of therapeutic proteins; draft guidance.	U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).	-
[資料5.4: 60]	Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use. 2012	European Medicines Agency - Science Medicines Health.	-
[資料5.4: 61]	Flow cytometric analysis of activation markers on stimulated T cells and their correlation with cell proliferation.	Caruso A, Licenziati S, Corulli M, Canaris AD, De Francesco MA, Fiorentini S, et al.	Cytometry 1997;27:71-6.
[資料5.4: 62]	Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH.	Clin Pharmacokinet 2010;49(8):493-507.

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 63]	Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Dirks NL, Meibohm B.	Clin Pharmacokinet. 2010 Oct;49(10):633-59.
[資料5.4: 64]	Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Dirks NL, Meibohm B.	Clin Pharmacokinet 2010;49(10):633-59.
[資料5.4: 65]	Body surface area as a determinant of pharmacokinetics and drug dosing.	Sawyer M, Ratain MJ.	Invest New Drugs 2001;19:171-7.
[資料5.4: 66]	Fixed dosing versus body size-based dosing of monoclonal antibodies in adult clinical trials.	Wang DD, Zhang S, Zhao H, Men AY, Parivar K.	J Clin Pharmacol. 2009;49:1012-1024.
[資料5.4: 67]	A guide to rational dosing of monoclonal antibodies.	Bai S, Jorga K, Xin Y, Jin D, Zheng Y, Damico-Beyer LA, et al.	Clin Pharmacokinet 2012;51(2):119-35.
[資料5.4: 68]	Fixed dosing versus body size–based dosing of therapeutic peptides and proteins in adults.	Zhang S, Shi R, Li C, Parivar K, Wang DD.	J Clin Pharmacol 2012;52:18-28.
[資料5.4: 70]	Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics.	Wang W, Wang EQ, Balthasar JP.	Clin Pharmacol Ther 2008;84(5):548-58.
[資料5.4: 71]	Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis.	Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, Strauss R, Davis HM.	Int J Clin Pharmacol Ther 2010;48(5):297-308.
[資料5.4: 72]	CYP-Mediated therapeutic protein-drug interactions: Clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications.	Lee J-I, Zhang L, Men AY, Kenna LA, Huang S-M.	Clin Pharmacokinet 2010;49(5):295-310.
[資料5.4: 73]	Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria.	Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, LebbéC, et al.	Clin Cancer Res 2009;15(23):7412-20 .
[資料5.4: 74]	Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma.	Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al.	N Engl J Med 2010;363(8):711-23.
[資料5.4: 75]	Comparative analysis of two rates.	Miettinen O, Nurminen M.	Stat Med 1985;4:213-26.
[資料5.4: 76]	Do BRAF inhibitors select for populations with different disease progression kinetics?	Ascierto PA, Simeone E, Grimaldi AM, Curvietto M, Esposito A, Palmieri G, et al.	J Transl Med.2013 Mar 8;11:61.
[資料5.4: 77]	Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors.	Ackerman A, Klein O, McDermott DF, Wang W, Ibrahim N, Lawrence DP, et al.	Cancer. 2014 Jun 1;120(11):1695-701.

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 78]	Sequencing of BRAF inhibitors and ipilimumab in patients with metastatic melanoma: a possible algorithm for clinical use.	Ascierto PA, Simeone E, Giannarelli D, Grimaldi AM, Romano A, Mozzillo N.	J Transl Med.2012 May 28;10:107.
[資料5.4: 79]	Sequential treatment with ipilimumab and BRAF inhibitors in patients with metastatic melanoma: data from the Italian cohort of the ipilimumab expanded access program.	Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC, Del Vecchio M, Marchetti P, Cappellini GC, et al.	Cancer Invest.2014 May;32(4):144-9.
[資料5.4: 80]	Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models.	Robins JM, Tsiatis AA.	Commun Stat-Theor M 1991;20(8):2609-31.

C Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 3
図一覧 5
付録一覧 6
略号及び用語の定義 7
2.7.6.1　臨床試験一覧表 9
2.7.6.2　個々の臨床試験のまとめ 10
2.7.6.2.1　悪性黒色腫患者を対象とした第Ⅱ相試験［海外試験］［評価資料］（KEYNOTE-002試験、以下002試験） 10
2.7.6.2.1.1　試験方法の概要 10
2.7.6.2.1.2　患者の内訳 14
2.7.6.2.1.3　結果 18
2.7.6.2.1.4　結論 24
2.7.6.2.2　悪性黒色腫患者を対象とした第Ⅲ相試験［海外試験］［評価資料］（KEYNOTE-006試験、以下006試験） 26
2.7.6.2.2.1　試験方法の概要 26
2.7.6.2.2.2　患者の内訳 29
2.7.6.2.2.3　結果 36
2.7.6.2.2.4　結論 55
2.7.6.2.3　固形がん、悪性黒色腫、及び非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅰ相試験［海外試験］［評価資料］（KEYNOTE-001試験、以下001試験） 58
2.7.6.2.3.1　試験方法の概要 58
2.7.6.2.3.2　患者の内訳 64
2.7.6.2.3.3　結果 78
2.7.6.2.3.4　結論 86
2.7.6.2.4　日本人進行性固形がん患者を対象とした第Ⅰ相試験［国内試験］［評価資料］（KEYNOTE-011試験、以下011試験） 89
2.7.6.2.4.1　試験方法の概要 89
2.7.6.2.4.2　患者の内訳 93
2.7.6.2.4.3　結果 94
2.7.6.2.4.4　結論 101
2.7.6.2.5　日本人進行性悪性黒色腫患者を対象とした後期第Ⅰ相試験［国内試験］［評価資料］（KEYNOTE-041試験、以下041試験） 102
2.7.6.2.5.1　試験方法の概要 102
2.7.6.2.5.1　患者の内訳 105

C Confidential

2.7.6.2.5.2　結果 107
2.7.6.2.5.3　結論 115
2.7.6.3　付録（有害事象の集計表） 116
2.7.6.3.1　002試験 117
2.7.6.3.2　006試験 154
2.7.6.3.3　001試験 203
2.7.6.3.3.1　パート A+A1 203
2.7.6.3.3.2　パート A2 209
2.7.6.3.3.3　パート B1+B2+D 215
2.7.6.3.3.4　パート B3 260
2.7.6.3.4　041試験 285

C Confidential

表一覧

頁

表 2.7.6.2.1-1　各投与群の患者数（002試験）.....11
表 2.7.6.2.1-2　治験薬の内容（002試験）.....12
表 2.7.6.2.1-3　患者の特性（ITT 集団）（002試験）.....15
表 2.7.6.2.1-4　患者の内訳（ITT 集団）（002試験）.....17
表 2.7.6.2.1-5　有効性解析の全体的要約（ITT 集団）（002試験）.....20
表 2.7.6.2.1-6　有害事象の要約（APaT 集団）（002試験）.....23
表 2.7.6.2.2-1　各投与群の患者数（006試験）.....27
表 2.7.6.2.2-2　治験薬の内容（006試験）.....28
表 2.7.6.2.2-3　患者の特性（ITT 集団）（006試験）.....31
表 2.7.6.2.2-4　患者の内訳（ITT 集団）（006試験）.....35
表 2.7.6.2.2-5　IRO 評価に基づく PFS の解析（主要打ち切りルール）（ITT 集団）（006試験）.....38
表 2.7.6.2.2-6　OS の解析（ITT 集団）（006試験）.....41
表 2.7.6.2.2-7　4、6、12及び15ヵ月 OS 率（ITT 集団）（006試験）.....42
表 2.7.6.2.2-8　RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づいた ORR の解析（ITT 集団）（006試験）.....44
表 2.7.6.2.2-9　RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づいた最良総合効果の要約（ITT 集団）（006試験）.....45
表 2.7.6.2.2-10　奏効例における奏効までの期間及び奏効期間の要約（ITT 集団）（006試験）.....47
表 2.7.6.2.2-11　治験薬曝露の要約（APaT 集団）（006試験）.....50
表 2.7.6.2.2-12　有害事象の要約（APaT 集団）（006試験）.....51
表 2.7.6.2.2-13　有害事象の要約 AEOSI（MK-3475併合群、APaT 集団）（006試験）.....54
表 2.7.6.2.3-1　各コホートの患者数（001試験）.....61
表 2.7.6.2.3-2　治験薬の内容（001試験）.....62
表 2.7.6.2.3-3　患者の特性（パート A+A1）（APaT 集団）（001試験）.....65
表 2.7.6.2.3-4　患者の特性（パート A2）（APaT 集団）（001試験）.....66
表 2.7.6.2.3-5　患者の特性（パート B1）（APaT 集団）（001試験）.....67
表 2.7.6.2.3-6　患者の特性（パート B2）（APaT 集団）（001試験）.....69
表 2.7.6.2.3-7　患者の特性（パート B3）（APaT 集団）（001試験）.....71
表 2.7.6.2.3-8　患者の特性（パート D）（APaT 集団）（001試験）.....73
表 2.7.6.2.3-9　患者の内訳（パート A+A1）（APaT 集団）（001試験）.....75
表 2.7.6.2.3-10　患者の内訳（パート A2）（APaT 集団）（001試験）.....75
表 2.7.6.2.3-11　患者の内訳（パート B1）（APaT 集団）（001試験）.....76

Confidential

表 2.7.6.2.3-12　患者の内訳（パート B2）（APaT 集団）（001試験）.....76
表 2.7.6.2.3-13　患者の内訳（パート D）（APaT 集団）（001試験）.....77
表 2.7.6.2.3-14　患者の内訳（パート B3）（APaT 集団）（001試験）.....77
表 2.7.6.2.3-15　進行性悪性黒色腫における MK-3475の主要な有効性評価項目の要約（001試験）.....81
表 2.7.6.2.3-16　有害事象の要約（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001試験）.....84
表 2.7.6.2.3-17　有害事象の要約（パート B3）（APaT 集団）（001試験）.....85
表 2.7.6.2.4-1　治験薬の内容（011試験）.....90
表 2.7.6.2.4-2　患者の特性（APaT 集団）（011試験）.....93
表 2.7.6.2.4-3　患者の内訳（011試験）.....94
表 2.7.6.2.4-4　有害事象の要約（安全性解析対象例）（011試験）.....96
表 2.7.6.2.4-5　全治療期間におけるすべての有害事象（011試験）.....97
表 2.7.6.2.4-6　全治療期間におけるすべての副作用の発現例数（011試験）.....99
表 2.7.6.2.4-7　MK-3475を2又は10 mg/kg で初回静脈内投与した際の MK-3475の PK パラメータ（011試験）.....100
表 2.7.6.2.5-1　治験薬の内容（041試験）.....103
表 2.7.6.2.5-2　患者の特性（APaT 集団）（041試験）.....105
表 2.7.6.2.5-3　患者の内訳（APaT 集団）（041試験）.....107
表 2.7.6.2.5-4　投与状況の要約（APaT 集団）（041試験）.....108
表 2.7.6.2.5-5　有害事象の要約（APaT 集団）（041試験）.....108
表 2.7.6.2.5-6　有害事象（発現割合10%以上）（APaT 集団）（041試験）.....109
表 2.7.6.2.5-7　副作用（2例以上に発現）（APaT 集団）（041試験）.....109
表 2.7.6.2.5-8　AEOSI の要約（APaT 集団）（041試験）.....110
表 2.7.6.2.5-9　RECIST 1.1に基づく重要な有効性評価項目の要約　（FAS：IRC 評価）（041試験）.....112
表 2.7.6.2.5-10　irRC に基づく重要な有効性評価項目の要約　（FAS：IRC 評価）（041試験）.....112
表 2.7.6.2.5-11　RECIST 1.1に基づく重要な有効性評価項目の要約（FAS:治験担当医師評価）（041試験）.....113
表 2.7.6.2.5-12　PD-L1発現別の RECIST 1.1に基づく重要な有効性評価項目の要約　（FAS：IRC 評価）（041試験）.....113
表 2.7.6.2.5-13　BRAF 変異別の RECIST 1.1に基づく重要な有効性評価項目の要約　（FAS：IRC 評価）（041試験）.....114

C Confidential

図一覧

頁

図 2.7.6.2.2-1　部分集団因子による IRO 評価に基づく PFS のハザード比のフォレストプロット 対照群に対する10 mg/kg Q2W 群（主要打ち切りルール）（006試験）.....39
図 2.7.6.2.2-2　部分集団因子による IRO 評価に基づく PFS のハザード比のフォレストプロット 対照群に対する10 mg/kg Q3W 群 （主要打ち切りルール）（006試験）.....40
図 2.7.6.2.2-3　部分集団因子による OS のハザード比のフォレストプロット 対照群に対する MK-3475併合群（ITT 集団）（006試験） 43

C Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.6.3.1-1　すべての有害事象（APaT 集団）（002試験）.....117
付録 2.7.6.3.1-2　すべての副作用（APaT 集団）（002試験）.....138
付録 2.7.6.3.1-3　最終投与後90日までに認められたすべての重篤な有害事象（APaT 集団）（002試験）.....147
付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006試験）.....154
付録 2.7.6.3.2-2　すべての副作用（APaT 集団）（006試験）.....182
付録 2.7.6.3.2-3　最終投与後90日までに認められたすべての重篤な有害事象（APaT 集団）（006試験）.....195
付録 2.7.6.3.3-1　すべての有害事象（パート A+A1）（APaT 集団）（001試験）.....203
付録 2.7.6.3.3-2　すべての副作用（パート A+A1）（APaT 集団）（001試験）.....207
付録 2.7.6.3.3-3　最終投与後90日までに認められたすべての重篤な有害事象（パート A+A1）（APaT 集団）（001試験）.....208
付録 2.7.6.3.3-4　すべての有害事象（パート A2）（APaT 集団）（001試験）.....209
付録 2.7.6.3.3-5　すべての副作用（パート A2）（APaT 集団）（001試験）.....213
付録 2.7.6.3.3-6　最終投与後90日までに認められたすべての重篤な有害事象（パート A2）（APaT 集団）（001試験）.....214
付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001試験）.....215
付録 2.7.6.3.3-8　すべての副作用（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001試験）.....241
付録 2.7.6.3.3-9　最終投与後90日までに認められたすべての重篤な有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001試験）.....253
付録 2.7.6.3.3-10　すべての有害事象（パート B3）（APaT 集団）（001試験）.....260
付録 2.7.6.3.3-11　すべての副作用（パート B3）（APaT 集団）（001試験）.....274
付録 2.7.6.3.3-12　最終投与後90日までに認められたすべての重篤な有害事象（パート B3）（APaT 集団）（001試験）.....281
付録 2.7.6.3.4-1 すべての有害事象（APaT 集団）（041試験）.....285
付録 2.7.6.3.4-2 すべての副作用（APaT 集団）（041試験）.....289
付録 2.7.6.3.4-3 最終投与後90日までに認められたすべての重篤な有害事象 （APaT 集団）（041試験）.....291

Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
ADA	anti-drug antibodies	抗薬物（MK-3475）抗体
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
APaT	all patients as treated	治験薬を投与されたすべての患者
APS	Allred proportion score	Allred proportion score
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve (0 to infinity)	投与開始後無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-21\ day}$	Area under the concentration-time curve (0 to 21 days)	投与開始後21日までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-28\ day}$	Area under the concentration-time curve (0 to 28 days)	投与開始後28日までの濃度-時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
cLDA	constrained longitudinal data analysis	制約付き経時データ解析
C_{max}	maximum serum concentration	最高血清中 MK-3475濃度
C_{trough}	concentration at the end of the dosing interval	投与間隔終了時濃度
CR	complete response	完全奏効
CRF	case report form	症例報告書
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DLT	dose limiting toxicities	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	欧州がん研究・治療機構
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30
EuroQoL EQ-5D	European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire	European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire
FAS	full analysis set	最大解析対象集団
HR	hazard ratio	ハザード比
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	ICH 会議
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色法
IPI	ipilimumab	イピリムマブ
IRC	Independent Review Committee	独立判定委員会
IRO	integrated radiology and oncology assessment	放射線学的及び腫瘍学的総合評価
irRC	immune related response criteria	免疫療法のための治療効果判定基準
ITT	intention-to-treat	intention-to-treat

C Confidential

略号	定義	
MAR	missing at random	missing at random
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MPS	modified proportion score	modified proportion score
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NA	not applicable	該当なし
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
OS 率	overall survival rate	全生存率
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死リガンド1
PD-L2	programmed cell death-ligand 2	プログラム細胞死リガンド2
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PFS 率	progression-free survival rate	無増悪生存率
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient reported outcome	患者アンケート
PS	performance status	全身状態の指標
Q2W	every 2 weeks	2週間間隔投与
Q3W	every 3 weeks	3週間間隔投与
QOL	quality of life	生活の質
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
SD	stable disease	安定
SD	standard deviation	標準偏差
T_{max}	time to maximum serum concentration	最高血清中 MK-3475濃度到達時間
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
Vz	volume of the terminal phase	最終消失相の分布容積

C Confidential

2.7.6.1　臨床試験一覧表

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象患者	安全性解析対象症例数	投与群	主な評価項目	試験状況
評価	海外	KEYNOTE-002（002試験）	II	部分盲検 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	海外	KEYNOTE-001（001試験）	I	パート A+A1：非盲検、非無作為化 パート A2：非盲検、非無作為化 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 A 共通： 進行性固形がん患者 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 既治療患者及び IPI 抵抗性患者 パート D：IPI 未治療患者	パート A+A1：合計17例 パート A2：合計13例 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 A+A1：1 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q2W 3 mg/kg Q2W パート A2：治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.1: P001V01]の表9-1参照 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	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	パート A：10例（悪性黒色腫患者3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	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患者の最終来院日を迎えていない臨床試験である。
データベースカットオフ日：041試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日、001試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日、002試験：2014年5月12日、006試験：2014年9月3日及び2015年3月3日
PK：薬物動態
IPI：イピリムマブ

Confidential

2.7.6.2　　個々の臨床試験のまとめ

2.7.6.2.1　　悪性黒色腫患者を対象とした第Ⅱ相試験［海外試験］［評価資料］（KEYNOTE-002試験、以下002試験）

規定の中間解析で確認された、悪性黒色腫患者におけるペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、MK-3475）の有効性及び安全性を中心に記述する。

2.7.6.2.1.1　　試験方法の概要

治験責任医師／治験実施医療機関

多施設共同、73施設（米国、ドイツ、フランス、オランダ、スペイン、スイス、イスラエル、イタリア、アルゼンチン、オーストラリア、ノルウェー、及びスウェーデン）

公表文献

- Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015; 16: 908-18.

治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～実施中（データベースカットオフ日：2014年5月12日）

開発の相

第Ⅱ相

治験デザイン

本試験は、進行性悪性黒色腫患者を対象として1：1：1の割付け比で MK-3475（静脈内投与）と治験担当医師選択（標準治療）の化学療法を比較する第Ⅱ相無作為化部分盲検試験である。

主要目的

1) MK-3475又は化学療法剤を投与された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、無増悪生存期間（PFS）を評価する。
2) MK-3475又は化学療法剤を投与された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、全生存期間（OS）を評価する。

副次的目的

1) MK-3475又は化学療法剤を投与された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、奏効率（ORR）を評価する。
2) MK-3475又は化学療法剤を投与された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、奏効期間を評価する。

C Confidential

3) MK-3475又は化学療法剤を投与された、プログラム細胞死リガンド1（PD-L1）発現レベル（カットオフポイントは外部データをもとに判断する）によって定義されるバイオマーカー陽性部分集団を対象とし、OS、PFS、及び ORR を評価する。
4) MK-3475単剤の2 mg/kg 及び10 mg/kg での薬物動態（PK）プロファイルを更に明らかにする。
5) MK-3475単剤の2 mg/kg 及び10 mg/kg での安全性、忍容性、及び有害事象プロファイルを評価する。

主要な探索的目的

1) MK-3475を投与されたイピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫患者の健康関連 QOL（quality of life）のベースラインからの変化を、European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30（EORTC QLQ-C30）を用い、化学療法剤を投与された患者と比較して評価する。

各投与群の患者数

表 2.7.6.2.1-1　各投与群の患者数（002 試験）

投与群	患者数
MK-3475 2 mg/kg Q3W	180 例が無作為に割り付けられ、178 例が治験薬を少なくとも 1 回投与された。
MK-3475 10 mg/kg Q3W	181 例が無作為に割り付けられ、179 例が治験薬を少なくとも 1 回投与された。
治験担当医師選択（標準治療）の化学療法	179 例が無作為に割り付けられ、171 例が治験薬を少なくとも 1 回投与された。
	カルボプラチン+パクリタキセル（静脈内投与）：42 例 パクリタキセル（静脈内投与）：28 例 カルボプラチン（静脈内投与）：13 例 ダカルバジン（静脈内投与）：45 例 テモゾロミド（経口投与）：43 例 テモゾロミド（静脈内投与）：0 例

C Confidential

ロット番号

表 2.7.6.2.1-2　治験薬の内容（002 試験）

バルク製品の性状	製造ロット番号
HLSV MK-3475、 50 mg/バイアル （Brinny, SCH-900475） HLSV MK-3475、 50 mg/バイアル （SCH-900475, FM005386-1-1）	DL00018229, DL00018243, DL00018244, DL00018363, GL00001067, GL00001230, GL00001231, GL00001635, GL00001773 DL00017923, DL00017924, DL00017927, DL00017936, DL00018021
（データベースカットオフ日：2014年5月12日）.	

評価項目及び定義

主要評価項目

1) PFS は、疾患進行［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（RECIST 1.1）を用いた中央画像判定機関の評価に基づく］又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。
2) OS は、無作為化から原因を問わない死亡確認までの期間と定義した。

副次評価項目

1) ORR は、解析対象集団における完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）を示した患者の割合と定義した。奏効は、RECIST 1.1を用いた中央画像判定機関による確定評価に基づく。
2) 確定された CR 又は PR の奏効期間（CR 又は PR が初めて確認されてから疾患進行又は死亡するまで)。
3) バイオマーカー陽性部分集団における ORR、PFS 及び OS：

- ORR は、PD-L1発現レベル別の、RECIST 1.1を用いた放射線学的及び腫瘍学的総合評価（IRO）に基づく CR 又は PR を示した患者の割合に基づく。
- PFS は、PD-L1発現レベル別の、無作為化から RECIST 1.1を用いた IRO 評価による疾患進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までの期間に基づく。
- OS は、PD-L1発現レベル別の、無作為化から原因を問わない死亡までの期間に基づく。

主な探索的評価項目

1) 主要な患者アンケート（PRO）評価項目は、EORTC QLQ-C30全般的健康状態／QOL スコアのベースラインからの変化量及び当該スコアによって評価された12週目の改善／悪化の割合であった。
2) 補助的な PRO 評価項目は、EORTC QLQ-C30機能下位尺度それぞれのスコア及び EORTC QLQ-C30症状下位尺度それぞれのスコアのベースラインからの変化量及び当該スコアによって評価された12週目の改善／悪化の割合であった。

C Confidential

統計計画及び解析

有効性

本試験における PFS 及び OS の解析についての主要解析集団は、intention-to-treat（ITT）集団とした。ITT 集団及び最大解析対象集団（FAS）いずれについても、ORR の解析に使用した。FAS は、ベースライン時に治験担当医師の評価と中央評価それぞれで確認された測定可能病変があり、無作為割付けされた患者からなる。主要有効性評価項目は RECIST 1.1に従い外部中央画像判定機関の盲検化された判定者の評価に基づく PFS（無作為化から疾患進行確認時又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点まで）及び OS（無作為化から原因を問わない死亡まで）であった。本試験の副次的有効性評価項目は、盲検化された中央画像判定機関が確定した奏効に基づく ORR であった。治験担当医師の評価に基づく PFS 及び OS については、補助的に解析を行った。

安全性

本試験では、安全性データ解析に治験薬を投与されたすべての患者（APaT）集団を用いた。1) Grade 2以上の免疫学的病因が疑われる注目すべき有害事象、2) Grade 2以上の免疫学的病因が疑われる甲状腺機能亢進症、下垂体炎及び甲状腺機能低下症、3) Grade 2以上の免疫学的病因が疑われる肺臓炎、及び4) Grade 3以上の免疫学的病因が疑われる発疹を注目すべき有害事象（Tier-1の事象）として、事前に規定した。Tier-1の事象の発現率についての群間の P 値及び95%信頼区間を、層別 Miettinen and Nurminen 法を用いて算出した。

MK-3475群と対照群との主要な安全性比較においては、MK-3475へクロスオーバーした患者については、その時点で打ち切りとした（すなわち、MK-3475投与時に発現した有害事象は除外した）。探索的な安全性解析として、クロスオーバーした集団に実施し、クロスオーバーした治療の初回投与日から発現したすべての有害事象を含めた。

主要解析対象集団及び解析時期

有効性主要評価項目（PFS 及び OS）の解析は ITT 集団に対して実施した。無作為に割り付けられた患者を対象に有効性の解析を実施した。補助的な解析として、適格性基準を満たさなかった患者若しくは割り付けられた後、治験薬の投与を受けずに試験を中止した患者を除外して実施した。なお、感度解析として、PFS について per-protocol 解析を実施した。

副次解析対象集団及び解析時期

有効性の主要な副次評価項目である ORR の解析は、FAS 及び ITT 集団に対して実施した。FAS は、治験担当医師の評価と独立放射線学的評価それぞれで確認された測定可能病変をベースライン時に有していたすべての無作為化された患者を含めた。

無作為に割り付けられた患者の FAS 及び ITT 集団を対象に有効性の解析を実施した。

探索的解析対象集団及び解析時期

PRO 解析は、FAS（治験薬を少なくとも1回投与され、かつ PRO 評価を少なくとも1回完了した

C Confidential

すべての無作為化例からなる）に対して実施した。

異なる治療法及び疾患進行が PRO スコア変化量に及ぼす影響を評価するため、主たる解析方法として制約付き経時データ解析（constrained longitudinal data analysis : cLDA）モデルを使用した。cLDA モデルのための主たる統計手法は、混合効果モデル／missing at random（MAR）の仮定のもとでの多重補完法であり、欠測パターンに基づく多重補完及び対照に基づく多重補完を用いる（missing not at random の仮定のもとでの）感度解析を併用する。12週目までの各来院時の改善／安定／悪化の割合の要約も、MAR の仮定に基づいている。

安全性解析対象集団及び解析時期

有害事象の全体的な記述・要約統計量（発現率：患者数及び百分率）を評価した。特に注目すべき有害事象（AEOSI）では、発現するまでの期間、発現期間の解析を実施した。

本試験の安全性データの解析には APaT 集団を使用した。APaT 集団は、治験薬を少なくとも1回投与されたすべての無作為化された患者が含まれた。安全性データの解析では、患者を実際に投与された治験薬と一致する投与群に含めた。治験薬を少なくとも1回投与された後に得られた臨床検査値又はバイタルサイン測定値が少なくとも1つある場合、特定されたパラメータの解析を行った。ベースラインからの変化量を評価するために、ベースライン測定値も必要であった。

安全性に関する主要比較（MK-3475と化学療法との比較）では、化学療法終了後に MK-3475にクロスオーバーした患者のデータを切替え時点で打ち切った（すなわち、MK-3475投与期間中に発現した有害事象は除外した）。クロスオーバーした集団については、クロスオーバー後の治験薬の初回投与日以降のすべての安全性イベントを対象とし、安全性に関する探索的解析を実施した。

薬物動態及び免疫原性解析対象集団及び解析時期

MK-3475投与群に無作為に割り付けられた患者の投与前及び投与後（MK-3475投与終了後30分以内に採取）の検体を分析した。

2.7.6.2.1.2　　患者の内訳

MK-3475群に割り付けられた患者及び化学療法群の化学療法に割り付けられた患者に関する患者の特性及び内訳を[表 2.7.6.2.1-3]及び[表 2.7.6.2.1-4]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2.1-3　患者の特性（ITT 集団）（002 試験）

	化学療法群		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	179		180		181		540	
性別								
男性	114	(63.7)	104	(57.8)	109	(60.2)	327	(60.6)
女性	65	(36.3)	76	(42.2)	72	(39.8)	213	(39.4)
年齢 (歳)								
65歳未満	98	(54.7)	102	(56.7)	106	(58.6)	306	(56.7)
65歳以上	81	(45.3)	78	(43.3)	75	(41.4)	234	(43.3)
平均値	60.5		59.5		60.1		60.1	
SD	12.7		14.9		13.3		13.6	
中央値	63.0		62.0		60.0		61.5	
範囲	27～87		15～87		27～89		15～89	
人種								
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	3	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.6)
アジア人	1	(0.6)	2	(1.1)	2	(1.1)	5	(0.9)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.6)
欠測	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島人	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
白人	172	(96.1)	176	(97.8)	179	(98.9)	527	(97.6)
民族性								
ヒスパニック系又はラテン系	7	(3.9)	7	(3.9)	4	(2.2)	18	(3.3)
ヒスパニック系又はラテン系以外	169	(94.4)	165	(91.7)	174	(96.1)	508	(94.1)
未報告	2	(1.1)	5	(2.8)	3	(1.7)	10	(1.9)
不明	1	(0.6)	3	(1.7)	0	(0.0)	4	(0.7)
ECOG PS								
0	99	(55.3)	98	(54.4)	98	(54.1)	295	(54.6)
1	80	(44.7)	80	(44.4)	83	(45.9)	243	(45.0)
欠測	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.4)
遠隔転移の有無								
M0	2	(1.1)	1	(0.6)	1	(0.6)	4	(0.7)
M1A	15	(8.4)	9	(5.0)	13	(7.2)	37	(6.9)
M1B	15	(8.4)	22	(12.2)	17	(9.4)	54	(10.0)
M1C	147	(82.1)	148	(82.2)	150	(82.9)	445	(82.4)
BRAF 変異								
変異型	41	(22.9)	44	(24.4)	40	(22.1)	125	(23.1)

C Confidential

表 2.7.6.2.1-3　患者の特性（ITT 集団）（002 試験）（続き）

	化学療法群		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
BRAF 変異								
野生型	138	(77.1)	136	(75.6)	141	(77.9)	415	(76.9)
ベースラインの腫瘍サイズ (mm)								
データがある患者	165		165		163		493	
平均値	126.1		121.9		122.6		123.5	
SD	96.6		89.2		99.6		95.1	
中央値	102.0		95.0		101.0		99.0	
範囲	11～568		10～428		12～560		10～568	
ベースラインの LDH 値								
正常	107	(59.8)	99	(55.0)	105	(58.0)	311	(57.6)
高値	68	(38.0)	77	(42.8)	73	(40.3)	218	(40.4)
不明	3	(1.7)	2	(1.1)	0	(0.0)	5	(0.9)
欠測	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(1.7)	6	(1.1)
過去の治療ライン数‡								
0	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)
1	47	(26.3)	40	(22.2)	56	(30.9)	143	(26.5)
2	78	(43.6)	79	(43.9)	66	(36.5)	223	(41.3)
3	32	(17.9)	32	(17.8)	34	(18.8)	98	(18.1)
4	12	(6.7)	12	(6.7)	18	(9.9)	42	(7.8)
5 以上	10	(5.6)	16	(8.9)	7	(3.9)	33	(6.1)
化学療法による全身療法歴								
あり	86	(48.0)	90	(50.0)	84	(46.4)	260	(48.1)
なし	93	(52.0)	90	(50.0)	97	(53.6)	280	(51.9)
IL-2による全身療法歴								
あり	12	(6.7)	21	(11.7)	16	(8.8)	49	(9.1)
なし	167	(93.3)	159	(88.3)	165	(91.2)	491	(90.9)
免疫療法（イピリムマブ及び IL-2を除く）による全身療法歴								
あり	23	(12.8)	25	(13.9)	18	(9.9)	66	(12.2)
なし	156	(87.2)	155	(86.1)	163	(90.1)	474	(87.8)
BRAF 阻害剤による全身療法歴								
あり	43	(24.0)	46	(25.6)	45	(24.9)	134	(24.8)
なし	136	(76.0)	134	(74.4)	136	(75.1)	406	(75.2)
その他の全身療法歴								
あり	17	(9.5)	16	(8.9)	17	(9.4)	50	(9.3)
なし	162	(90.5)	164	(91.1)	164	(90.6)	490	(90.7)
PD-L1発現								
PD-L1陽性	98	(54.7)	98	(54.4)	95	(52.5)	291	(53.9)
PD-L1陰性	37	(20.7)	47	(26.1)	46	(25.4)	130	(24.1)
不明	44	(24.6)	35	(19.4)	40	(22.1)	119	(22.0)

‡治療ライン数が0であるのは、患者が術前／術後補助療法のみ受けたことを示す。
（データベースカットオフ日：2014年5月12日）

C Confidential

表 2.7.6.2.1-4　患者の内訳（ITT 集団）（002 試験）

	化学療法群		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	179		180		181		540	
治験薬投与中止の内訳								
治験薬投与なし	8	(4.5)	2	(1.1)	2	(1.1)	12	(2.2)
MK-3475へのクロスオーバー‡	86	(48.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	86	(15.9)
中止	71	(39.7)	126	(70.0)	118	(65.2)	315	(58.3)
疾患進行（progressive disease）	42	(23.5)	89	(49.4)	76	(42.0)	207	(38.3)
有害事象	18	(10.1)	21	(11.7)	24	(13.3)	63	(11.7)
死亡	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(0.4)
治験薬投与の不遵守	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)
医師の判断	3	(1.7)	6	(3.3)	7	(3.9)	16	(3.0)
患者による中止	7	(3.9)	9	(5.0)	9	(5.0)	25	(4.6)
その他	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.2)
継続中	14	(7.8)	52	(28.9)	61	(33.7)	127	(23.5)

治験薬投与中止の内訳について、同一患者の同一事象は1件として集計した。
‡化学療法群では、MK-3475にクロスオーバー前に、疾患進行（progressive disease）が必要である。したがって、内訳の「疾患進行（progressive disease）」に該当する患者の総数は128例（86+42=128）となる。
（データベースカットオフ日：2014年5月12日）

C Confidential

2.7.6.2.1.3　　結果

2.7.6.2.1.3.1　　有効性

有効性解析の全体的要約を［表 2.7.6.2.1-5］に示す。

主要解析の要約

本試験の主要評価項目は PFS と OS の2つのエンドポイントを用いた。本中間解析の主要評価項目は PFS とした。

- PFS
  - 化学療法群に対する2mg/kg 3週間間隔投与（Q3W）群及び10 mg/kg Q3W 群のハザード比は0.57及び0.50であり、MK-3475群の方が優れていた（両比較とも、片側 P 値<0.0001）。
  - 無増悪生存率（PFS 率）は初回評価時点である12週時に解離し始め、その後は著しく解離し、6ヵ月 PFS 率は、2mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群で34.3%［95%信頼区間（CI）：27.4～41.3］及び37.7%（95%CI：30.6～44.8）を示した。この無増悪生存曲線の解離は、化学療法群の15.6%（95%CI：10.5～21.5）と比較し、有効性が持続する可能性が示唆された。PFS の中央値は MK-3475の両群（2 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q3W）ともに2.9ヵ月であり、化学療法群では2.7ヵ月であった。

- OS
  - OS のデータは、中間解析時点では不十分であった。このため、事前に定めたように最終的な OS の解析は、死亡イベントが370に達した後に実施する。
  - 化学療法群と比較した OS のハザード比は、2 mg/kg Q3W 群で0.88及び10 mg/kg Q3W 群で0.78であった。化学療法群と2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群を比較した際の片側 P 値は0.229及び0.066であり、ともに MK-3475の方が優れていることを示した。化学療法群に無作為に割り付けられ、化学療法剤を投与された患者のクロスオーバー率は48%であった。

副次解析の要約

副次評価項目は、ORR、奏効期間、及び PD-L1陽性部分集団における有効性解析（ORR、PFS、OS）であった。

1) RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく ORR は、2 mg/kg Q3W 群で21.1%、10 mg/kg Q3W 群で25.4%、及び化学療法群で4.5%であった（MK-3475の各用量と化学療法との比較で P<0.0001、10 mg/kg と2 mg/kg との比較で P=0.21）。
2) 解析時点で、2 mg/kg Q3W 群の奏効例の92%、10 mg/kg Q3W 群の奏効例の87%、及び化学療法群の奏効例の63%が依然として疾患進行が認められなかった（ただし、これらには死亡及びがんに対する他治療を開始した患者も含まれる）。MK-3475のいずれの用量群も奏効

C Confidential

期間の中央値に達していなかったが、化学療法群の奏効期間の中央値は37週間であった。

3) MK-3475の有効性は2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W で同程度であることから、進行性悪性黒色腫患者の治療には MK-3475の推奨用量（2 mg/kg Q3W）での投与が支持された。

PD-L1陽性及び PD-L1陰性部分集団の PFS、OS 及び ORR の解析からは、PD-L1陽性患者では、抗プログラム細胞死-1（PD-1）製剤の作用機序から想定される通り、有効性がやや高くなることが示された。PD-L1陰性で、かつ治療効果が持続的であった患者は極めて少ないというわけではなく、これらの患者についても化学療法と比較して明らかな有効性が認められた。本バイオマーカーの臨床的有用性は確実なものではないことから、悪性黒色腫患者に効果的な治療選択肢が残されていない状況において、これを用いて患者選択することは推奨されない。

人口統計学的特性及び予後因子に基づく主要な部分集団のすべてにわたり有効性は一貫していた。

規定の PRO に関する探索的解析

PRO の要約

ベースラインの全般的健康状態／QOL スコアは3投与群間で同程度であった。ベースラインから12週目までの全般的健康状態／QOL スコアの変化量の最小二乗平均値は、化学療法群で-9.1、2 mg/kg Q3W 群で-2.6、及び 10 mg/kg Q3W 群で-2.6であった。MK-3475の両投与群を化学療法群と比較した場合は変化量（最小二乗平均値）に差が認められ、差は2 mg/kg Q3W 群と化学療法群との比較で6.5（P=0.011）、10 mg/kg Q3W 群と化学療法群との比較で6.6（P=0.009）であり、10 mg/kg Q3W 群と2 mg/kg Q3W 群との比較では0（P=0.986）であった。

MK-3475の2つの投与群では、全般的健康状態／QOL スコアに加え、種々の機能尺度及び種々の症状尺度についても、ベースラインから12週目までのスコア変化量が化学療法群と比較して一貫して小さかった。

MK-3475の2つの投与群は化学療法群と比較して、全般的健康状態／QOL、種々の機能尺度及び種々の症状尺度において「悪化」の割合が一貫して小さく、「安定」の割合が概して大きかった。

C Confidential

表 2.7.6.2.1-5　有効性解析の全体的要約（ITT 集団）（002 試験）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q3W	化学療法群
患者数	180	181	179
PFS（RECIST 1.1を用いた IRO 評価）			
HR –MK-3475 vs 化学療法 （95%CI）	0.57 (0.45, 0.73)	0.50 (0.39, 0.64)	--
中央値［月］ （95%CI）	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
P 値†	<0.0001	<0.0001	
6ヵ月 PFS 率［%］	34.3 (27.4, 41.3)	37.7 (30.6, 44.8)	15.6 (10.5, 21.5)
OS			
中央値［月］	11.4 (10.2, NR)	12.5 (9.7, NR)	11.6 (9.0, 16.3)
3ヵ月 OS 率［%］ (95%CI)	85.5 (79.4, 89.9)	86.7 (80.9, 90.9)	85.3 (79.2, 89.8)
HR - MK-3475 vs 化学療法 （95%CI）	0.88 (0.64, 1.22)	0.78 (0.56, 1.08)	--
P 値†	P=0.229	P=0.066	
ORR 解析（RECIST 1.1を用いた IRO 評価）			
ORR – ITT 集団［%］ （95%CI）	21.1 (15.4,27.8)	25.4 (19.2,32.4)	4.5 (1.9,8.6)
化学療法群との差［%］（95%CI） （P 値）‡	12.8 (7.0,20.6) (P<0.0001)	18.4 (11.4,26.7) (P<0.0001)	--
奏効期間（RECIST 1.1を用いた IRO 評価）			
奏効例数	38	46	8
中央値［週］ （範囲）	Not reached (6+ - 50+)	Not reached (5+ - 48+)	37 (7+ - 41)
疾患進行のない例数（%）	35 (92)	40 (87)	5 (63)
奏効までの期間の中央値［週］ （範囲）	13 (12-30)	15 (12-30)	13 (12-18)

NR：未到達
†層別ログランク検定に基づく。
‡Miettinen & Nurminen 法による層別に基づく。
データベースカットオフ日：2014年5月12日

2.7.6.2.1.3.2　　安全性

有害事象の要約を［表 2.7.6.2.1-6］に示す。

安全性の要約

2 mg/kg Q3W 群の患者の96.6%（172/178例）、及び10 mg/kg Q3W 群の患者の99.4%（178/179例）に有害事象が発現した。副作用は、2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群の患者で、68.0%（121/178）及び74.3%（133/179例）に発現した。Grade 3以上の副作用は、2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群の患者で、11.2%（20/178例）及び14.0%（25/179例）に発現した。一方、化学療法群では、患者の97.7%（167/171例）に有害事象が発現し、80.7%（138/171例）に副作用が発現した。Grade 3以上の副作用は26.3%（45/171例）に発現した。

重篤な有害事象は、2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群の患者で、44.4%（79/178例）及び36.9%（66/179例）、及び化学療法群の患者で33.3%（57/171例）に発現した。重篤な副作用は2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群で、7.9%（14/178例）及び11.2%（20/179例）、及び化学療法群で9.9%（17/171

C Confidential

例）に発現した。

有害事象による投与中止は、2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群で、10.1%（18/178例）及び14.5%（26/179例）、及び化学療法群の11.7%（20/171例）に報告された。副作用による投与中止は、2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群で、2.8%（5/178例）及び6.7%（12/179例）、及び化学療法群の5.8%（10/171例）に報告された。

重篤な有害事象による投与中止は、2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群で、8.4%（15/178例）及び11.2%（20/179例）、及び化学療法群で8.2%（14/171例）に報告された。重篤な副作用による投与中止は、2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群で2.8%（5/178例）及び4.5%（8/179例）、及び化学療法群で2.3%（4/171例）に報告された。死亡は、2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群で6.2%（11/178例）及び4.5%（8/179例）、化学療法群で4.7%（8/171例）に報告された。MK-3475群又は化学療法群の全例のうち1例に副作用による死亡が報告され、当該患者は2 mg/kg Q3W 群であった。しかし、データベース固定後、治験担当医師はこの死亡の因果関係を「治験薬に関連なし」に変更した。

MK-3475投与例において、AEOSI は2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群の16.3%及び19.6%で報告され、その大半は Grade 1又は2であった。Grade 3又は4の AEOSI は、2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群の2.8%（5/178例）及び7.3%（13/179例）、及び化学療法群の0.6%（1/171例）に発現した。治験薬との因果関係がある Grade 3又は4の AEOSI は、2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群の2.2%（4/178例）及び6.7%（12/179例）に発現した。化学療法群では、治験薬との因果関係がある Grade 3又は4の AEOSI は発現しなかった。全体として、重篤な AEOSI は、2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群の4.5%（8/178例）及び5.6%（10/179例）、及び化学療法群の1.2%（2/171例）に発現し、治験薬との因果関係がある重篤な AEOSI は、2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群の3.4%（6/178例）及び5.0%（9/179例）に発現した。化学療法群では、治験薬との因果関係がある重篤な AEOSI は発現しなかった。投与中止に至った治験薬との因果関係がある AEOSI は、2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群の1.1%（2/178例）及び5.0%（9/179例）、及び化学療法群では発現しなかった。投与中止に至った治験薬との因果関係がある重篤な AEOSI は、2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群の1.1%（2/178例）及び3.9%（7/179例）で報告された。化学療法群では、治験薬との因果関係がある重篤な AEOSI による投与中止は生じなかった。MK-3475投与群において、最もよくみられた AEOSI は、甲状腺機能低下症［2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群の6.2%（11/178例）及び8.4%（15/179例）に発現］及び甲状腺機能亢進症［2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群の3.9%（7/178例）及び1.1%（2/179例）に発現］であった。化学療法群では、甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症は患者の0.6%（1/171例）及び0%に発現した。2群で、AEOSI の発現率は同程度であった。死亡に至った AEOSI は発現しなかった。

全体として、本試験は、進行性悪性黒色腫に対する免疫療法である MK-3475の良好な安全性プロファイルを示した。また本試験は、化学療法との比較においても MK-3475の良好な安全性プロファイルを示した。AEOSI は重症度が低く、治療を中断及び副腎皮質ホルモン剤の使用により全般に可逆的であった。化学療法と比較し MK-3475では投与期間が長かったにもかかわらず、MK-3475の投与による有害事象発現率は、用量に関係なく、化学療法と同程度又は化学療法より

C Confidential

低かった。本試験の Grade 3以上の有害事象の、化学療法群における発現率は、単独化学療法試験で以前に報告された発現率より高かったが、患者の70%超に2つ以上の治療歴があり、また約50%に化学療法歴があった。全体として、本試験における MK-3475の安全性プロファイルは、進行性悪性黒色腫患者集団で予想されるものと同様であった。

安全性解析から、MK-3475の2用量はともに忍容性が良好であり、その安全性プロファイルは進行性悪性黒色腫患者集団にとって、化学療法と比べて許容可能なものであることが示された。したがって、イピリムマブ治療後に疾患進行した進行性悪性黒色腫患者において、MK-3475は安全性の観点から化学療法より優れていると考えられる。

C Confidential

表 2.7.6.2.1-6　有害事象の要約（APaT 集団）（002 試験）

	化学療法群		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	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以上の有害事象	88	(51.5)	83	(46.6)	79	(44.1)
副作用†	138	(80.7)	121	(68.0)	133	(74.3)
Grade 3以上の副作用	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の因果関係があると判断された事象
‡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）

すべての有害事象、副作用及び重篤な有害事象を[付録 2.7.6.3.1-1]、[付録 2.7.6.3.1-2]、[付録 2.7.6.3.1-3]に示す。

C Confidential

2.7.6.2.1.3.3　　薬物動態及び免疫原性

薬物動態及び免疫原性解析の要約

投与前又は投与終了後30分以内の MK-3475濃度は、10 mg/kg Q3W 群では、2 mg/kg Q3W 群の約5倍であったことから、この用量範囲にて MK-3475の曝露量は用量に比例して増加することが確認された。初めに MK-3475投与群に無作為に割り付けられた患者群と当初の化学療法の後に MK-3475に切り替えた患者群の間で投与前 MK-3475濃度又は投与後 MK-3475濃度に有意な差は認められなかった。

抗 MK-3475抗体（以下、ADA）分析用検体が得られた441例のうち60例については、MK-3475の免疫原性を評価することができなかった。10例は MK-3475を投与しなかったためであり、50例は投与後の ADA 分析用検体が得られなかったためであった。合計381例を免疫原性解析に含めた。このうち1例は投与前検体が陽性であることが確認され、MK-3475投与に関わらない ADA 陽性に分類され、229例は評価不能で、151例は陰性であった。MK-3475投与による ADA 発現例は認められなかった。

2.7.6.2.1.4　　結論

2.7.6.2.1.4.1　　有効性

1) イピリムマブ抵抗性の進行性悪性黒色腫患者において、MK-3475の2用量（2 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q3W）による投与により、化学療法と比較し、主要評価項目である PFS を著しく延長した。化学療法群に対する2mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群のハザード比は0.57及び0.50であった（両比較とも、片側 P 値<0.0001）。
2) MK-3475の ORR は4倍を超え、また奏効期間の延長が認められ、PFS が改善した。
3) 化学療法と比較して患者の健康関連 QOL が維持又は改善されることにより、PFS 改善のクリニカルベネフィットが明示された。
4) α 水準を小さく設定した本中間解析では、OS データの評価には追跡期間が不十分だったが、化学療法に対する MK-3475各用量の優越性の規定閾値である0.25%を満たすことができなかった（最終的な OS 解析は、死亡が370例に達した後に実施予定）。MK-3475へのクロスオーバー率が48%であったにも関わらず、MK-3475の優越性を示唆する傾向が認められた。
5) 進行性悪性黒色腫患者の治療における MK-3475の有効性は、2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W で同程度であった。
6) PD-L1陽性及び PD-L1陰性部分集団の PFS、ORR、及び OS の解析から、PD-L1陽性患者では、抗 PD-1製剤の作用機序から想定される通り、全体的母集団と比べ有効性がやや高くなることが示された。しかし、PD-L1発現解析における「不明」判定の割合は高く、本バイオマーカーの臨床的有用性は確実なものではないことから、悪性黒色腫患者に効果的な治療選択肢が残されていない状況において、これを用いて患者選択することは推奨されない。
7) 人口統計学的特性及び予後因子に基づく主要な部分集団のすべてにわたり有効性は一貫していた。

C Confidential

8) 事前に定めた PRO 解析から、MK-3475は化学療法と比較して患者の健康関連 QOL 又は症状を維持する可能性があると考えられた。

2.7.6.2.1.4.2　　安全性

1) イピリムマブを過去に投与されたことがある進行性悪性黒色腫患者において、MK-3475の 2 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q3W 投与時の安全性プロファイルは、化学療法と比較して良好であった。
2) 2 mg/kg Q3W 投与例と10 mg/kg Q3W 投与例で安全性プロファイルに顕著な差は認められなかった。
3) 幅広い基準（「免疫関連の有害事象」及び「AEOSI」）を用い、免疫関連の有害事象が発現した患者の情報を収集したところ、その発現率は全体的に低かった。
4) 副作用の大半は可逆的であり、MK-3475の休薬、副腎皮質ホルモン剤の投与、及び対症療法で十分に管理可能であった。

2.7.6.2.1.4.3　　薬物動態及び免疫原性

1) MK-3475の曝露量は、臨床にて検討した用量範囲（2～10 mg/kg）でおおむね用量比例を示した。
2) 381例の ADA データに基づくと、MK-3475が免疫原性反応を引き起こす可能性は低い。MK-3475投与による ADA の発現は認められていない。陰性例151例に対して、1例が MK-3475投与に関わらない ADA 陽性に分類された（1%未満）。ADA が MK-3475の曝露、安全性又は有効性に及ぼす影響はみられなかった。

C Confidential

2.7.6.2.2　悪性黒色腫患者を対象とした第Ⅲ相試験［海外試験］［評価資料］（KEYNOTE-006試験、以下006試験）

2.7.6.2.2.1　試験方法の概要

治験責任医師／治験実施医療機関

多施設共同、87施設（米国、フランス、英国、オーストラリア、スペイン、ドイツ、オーストリア、カナダ、チリ、ベルギー、コロンビア、イスラエル、ノルウェー、スウェーデン、ニュージーランド及びオランダ）

公表文献

- Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med. 2015; 372: 2521-32.

治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～実施中（データベースカットオフ日：1回目の中間解析である2014年9月3日、OS に関しては2回目の中間解析である2015年3月3日）

開発の相

第Ⅲ相

治験デザイン

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として MK-3475（静脈内投与）の2用法・用量とイピリムマブ（静脈内投与）を比較する3群構成の無作為化比較非盲検検証試験である。本試験では、約645例の登録が計画された。患者は、前治療数別、PD-L1発現別及び Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）別に層別化され、1 : 1 : 1の比で MK-3425群［10 mg/kg 2週間間隔投与（Q2W）群又は10 mg/kg Q3W 群］又はイピリムマブ群のいずれかに無作為に割り付けられた。症例数は、OS の最終解析時点における MK-3475の両群及びイピリムマブ群を合わせた目標全生存イベント数435件に到達できるように設定した。

主要目的

1) MK-3475又はイピリムマブを投与された進行性悪性黒色腫患者を対象とし、PFS を評価する。
2) MK-3475又はイピリムマブを投与された進行性悪性黒色腫患者を対象とし、OS を評価する。

副次目的

1) MK-3475の安全性、忍容性、及び有害事象プロファイルを、イピリムマブと比較して評価する。
2) MK-3475又はイピリムマブを投与された進行性悪性黒色腫患者を対象とし、ORR を評価す

C Confidential

る。

3) MK-3475又はイピリムマブを投与された進行性悪性黒色腫患者のうち、PD-L1発現レベルが高い（陽性）患者の部分集団を対象とし、OS、PFS、及び ORR を評価する。
4) MK-3475の PK プロファイルを更に明らかにする。

探索的目的

1) MK-3475又はイピリムマブを投与された進行性悪性黒色腫患者を対象とし、奏効期間を評価する。
2) MK-3475又はイピリムマブを投与された進行性悪性黒色腫患者の健康関連 QOL のベースラインからの変化を、EORTC QLQ-C30を用いて評価する（患者報告アウトカム解析は、本報告には含まない）。
3) MK-3475又はイピリムマブを投与された進行性悪性黒色腫患者の健康効用に関するベースラインからの変化を European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire（EuroQoL EQ-5D）を用いて評価する（患者報告アウトカム解析は、本報告には含まない）。
4) MK-3475を投与されたイピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者を対象とし、免疫療法のための治療効果判定基準（irRC）を用いて、PFS 及び ORR を評価する。

各投与群の患者数

表 2.7.6.2.2-1　各投与群の患者数（006 試験）

投与群	患者数
MK-3475 10 mg/kg Q2W	279例が無作為に割り付けられた。
MK-3475 10 mg/kg Q3W	277例が無作為に割り付けられた。
イピリムマブ 3 mg/kg Q3W（イピリムマブ 3 mg/kg を Q3W で合計4回 IV 投与）	278例が無作為に割り付けられ、256例が投与を受けた。

C Confidential

ロット番号

表 2.7.6.2.2-2　治験薬の内容（006 試験）

バルク製品の性状	製造ロット番号
MK-3475	
HLSV MK-3475, 50 mg／バイアル (Brinny, Medi DS, SCH-900475)	DL00018350, DL00018354, DL00018445, DL00018446, DL00018450, DL00018451, DL00018550, DL00018642, DL00018812, DL00019392, DL00018544
HLSV MK-3475, 50 mg／バイアル (SCH-900475)	DL00018055, DL00018163, DL00018164, DL00018211, DL00018246, DL00018254, DL00018321, DL00018589, DL00018730, DL00018754, DL00018855, DL00019395, DL00018856, WL00060341
イピリムマブ	
HSSV Ipilimumab (YERVOY) 50 mg / 10 mL, 10 mL バイアル (ex-Swiss)	DL00018162
HSSV Ipilimumab (YERVOY) 50 mg / 10 mL, 10 mL バイアル (ex-Swiss)	DL00018424
HSSV Ipilimumab (YERVOY) 50 mg / 10 mL, 10 mL バイアル (ex-Swiss)	DL00018167
HSSV Ipilimumab (YERVOY) 50 mg / 10 mL, 10 mL バイアル (ex-Swiss)	DL00018425
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）	

評価項目及び定義

主要評価項目

PFS 及び OS

本試験の主要評価項目は PFS 及び OS である。PFS は、無作為化から、疾患進行（RECIST 1.1 を用いた盲検下の独立中央評価に基づく）又は原因を問わない死亡のいずれか早い時点までと定義した。OS は、無作為化から原因を問わない死亡までの期間と定義した。

副次評価項目

ORR

ORR は、解析対象集団における最良総合効果が CR 又は PR であった患者の割合と定義した。治療効果は、RECIST 1.1を用いた盲検下の独立中央評価に基づいて判定した。

データベースカットオフ

本試験は進行中である。ここに提示するすべてのデータは、1回目の中間解析（データベースカットオフ日：2014年9月3日）のデータである。また、OS データに関しては、2回目の中間解析（データベースカットオフ日：2015年3月3日）のデータも提示する。

主要解析対象集団及び解析時期

本試験において、PFS、OS 及び ORR の解析の主要解析対象集団は ITT 集団とした。ITT 集団を対象とした解析では、患者を無作為に割り付けられていた投与群に含めた。FAS を対象として、補助的な ORR の解析を実施した。FAS には、ベースライン時に測定可能病変を有していたすべての無作為化例を含めた（測定可能病変は、盲検化された独立中央評価に基づく）。

C Confidential

副次解析対象集団及び解析時期

ORR は、解析対象集団における、最良総合効果が CR 又は PR であった患者の割合と定義した。治療効果は、RECIST 1.1を用いた盲検下の独立中央評価に基づいて判定した。

有効性解析は、PD-L1陽性部分集団を対象に実施した。PD-L1陽性患者は671例（80.5%）、PD-L1陰性患者は150例（18%）であった。PD-L1発現が「不確定」（不明）の患者13例（1.5%）は、解析には含めなかった。

探索的解析対象集団及び解析時期

探索的解析として、CR 又は PR が確認された患者を対象に奏効期間及び奏効継続に関する解析を実施した。

安全性解析対象集団及び解析時期

本試験における安全性データの解析には、APaT 集団を使用した。APaT 集団は、治験薬を少なくとも1回投与されたすべての無作為化例からなる。APaT 集団を対象とした安全性データの解析では、患者を、その患者に実際に投与された治験薬と一致する投与群に含めた。すなわち、多くの患者については無作為化された投与群を指す。無作為化で割り付けられた治験薬ではない別の治験薬を全投与期間にわたり投与された患者は、実際に投与された治験薬の投与群に含めた。本試験の患者集団を補正後、無作為化されたが投与を受けなかった患者について、さらに補正を実施した。

2.7.6.2.2.2　　患者の内訳

試験登録時の患者の特性を[表 2.7.6.2.2-3]に要約する。006試験には、イピリムマブ未治療（ただし、BRAF 変異を有する場合は BRAF 阻害剤既治療）の進行性悪性黒色腫患者834例が登録された。すべての因子に関して、投与群間で概して均衡がとれていた。特に、ECOG PS、BRAF 変異、遠隔転移に関して3群間で均衡がとれていた。

患者の内訳を[表 2.7.6.2.2-4]に示す。834例が無作為に割り付けられ（ITT 集団）、811例に治験薬が投与された（APaT 集団）。イピリムマブ群の22例及び10 mg/kg Q2W 群の1例は、無作為化されたが、同意撤回を主な理由として治験薬が投与されなかった。

治験中止の内訳には、ITT 集団の患者の治験参加中止時に報告された状況を示す。データベースカットオフ時点で、イピリムマブ群の168例（60.4%）、10 mg/kg Q2W 群の215例（77.1%）、10 mg/kg Q3W 群の214例（77.3%）の状況が「不明」[すなわち、治験中止に関する情報が症例報告書（CRF）に記録されていない]であり、治験薬投与の有無に関わらず追跡を継続している。

治験薬投与中止の内訳には、患者（すなわち APaT 集団）の治験薬投与中止時に報告された状況を示す。治験薬の投与を開始されていない患者については、いずれも治験薬投与中止に関する情報が CRF に記録されてないため、これらの患者は「不明」欄に含まれている。

治験実施計画書に従って、MK-3475投与患者（10 mg/kg Q2W 群の278例及び10 mg/kg Q3W 群の

C Confidential

277例）は、疾患進行又は表に示す投与中止の理由の1つが認められるまで、最長2年間投与を継続した。MK-3475群については、すべての患者が投与を完了していない。無作為化割付けされ、イピリムマブの米国添付文書に従って、256例の患者がイピリムマブを3 mg/kg Q3W で最高4回投与された。1回目の中間解析時点で、イピリムマブ群の144例（51.8%）が投与を完了した。

イピリムマブ群において、4回の投与を完了する前に投与中止となった患者は100例（39.1%）であり、そのうち30例（11.7%）は確認された疾患進行、11例（4.3%）は臨床的増悪、37例（14.5%）は有害事象、及び6例（2.3%）は死亡により投与中止に至った。

10 mg/kg Q2W 群において、投与中止となった患者は150例（54.0%）であり、そのうち98例（35.3%）は確認された疾患進行、13例（4.7%）は臨床的増悪、20例（7.2%）は有害事象、及び2例（0.7%）は死亡により投与中止に至った。

10 mg/kg Q3W 群において、投与中止となった患者は152例（54.9%）であり、そのうち87例（31.4%）は確認された疾患進行、16例（5.8%）は臨床的増悪、29例（10.5%）は有害事象、及び1例（0.4%）は死亡により投与中止に至った。

C Confidential

表 2.7.6.2.2-3　患者の特性（ITT 集団）（006 試験）

	対照		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	278		279		277		834	
性別								
男性	162	(58.3)	161	(57.7)	174	(62.8)	497	(59.6)
女性	116	(41.7)	118	(42.3)	103	(37.2)	337	(40.4)
年齢（歳）								
65歳未満	166	(59.7)	153	(54.8)	152	(54.9)	471	(56.5)
65歳以上	112	(40.3)	126	(45.2)	125	(45.1)	363	(43.5)
平均値	59.9		59.9		61.2		60.3	
SD	14.2		14.6		13.6		14.1	
中央値	62.0		61.0		63.0		62.0	
範囲	18～88		18～89		22～89		18～89	
人種								
アジア人	5	(1.8)	2	(0.7)	3	(1.1)	10	(1.2)
混血	1	(0.4)	2	(0.7)	2	(0.7)	5	(0.6)
白人	272	(97.8)	273	(97.8)	271	(97.8)	816	(97.8)
欠測	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)	3	(0.4)
民族								
ヒスパニック系又はラテン系	13	(4.7)	13	(4.7)	10	(3.6)	36	(4.3)
ヒスパニック系又はラテン系以外	260	(93.5)	257	(92.1)	255	(92.1)	772	(92.6)
未報告	2	(0.7)	5	(1.8)	2	(0.7)	9	(1.1)
不明	3	(1.1)	4	(1.4)	10	(3.6)	17	(2.0)
人種								
白人	272	(97.8)	273	(97.8)	271	(97.8)	816	(97.8)
白人以外	6	(2.2)	4	(1.4)	5	(1.8)	15	(1.8)
欠測	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)	3	(0.4)
試験実施地域								
米国	64	(23.0)	50	(17.9)	47	(17.0)	161	(19.3)
米国外	214	(77.0)	229	(82.1)	230	(83.0)	673	(80.7)

C Confidential

表 2.7.6.2.2-3　患者の特性（ITT 集団）（006 試験）（続き）

	対照		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
PD-L1発現								
PD-L1陰性	47	(16.9)	49	(17.6)	54	(19.5)	150	(18.0)
PD-L1陽性	225	(80.9)	225	(80.6)	221	(79.8)	671	(80.5)
欠測	6	(2.2)	5	(1.8)	2	(0.7)	13	(1.6)
本治験薬の投与時期								
1次治療	181	(65.1)	183	(65.6)	185	(66.8)	549	(65.8)
2次治療	97	(34.9)	96	(34.4)	91	(32.9)	284	(34.1)
3次治療	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
ECOG PS								
0	188	(67.6)	196	(70.3)	189	(68.2)	573	(68.7)
1	90	(32.4)	83	(29.7)	88	(31.8)	261	(31.3)
病期分類								
III	2	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.4)	4	(0.5)
IIIA	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
IIIB	1	(0.4)	3	(1.1)	2	(0.7)	6	(0.7)
IIIC	9	(3.2)	6	(2.2)	6	(2.2)	21	(2.5)
IV	265	(95.3)	269	(96.4)	268	(96.8)	802	(96.2)
遠隔転移の有無								
M0	14	(5.0)	9	(3.2)	9	(3.2)	32	(3.8)
M1	5	(1.8)	6	(2.2)	4	(1.4)	15	(1.8)
M1A	30	(10.8)	21	(7.5)	34	(12.3)	85	(10.2)
M1B	52	(18.7)	64	(22.9)	41	(14.8)	157	(18.8)
M1C	177	(63.7)	179	(64.2)	189	(68.2)	545	(65.3)
ベースライン時の LDH 値								
正常	178	(64.0)	193	(69.2)	175	(63.2)	546	(65.5)
高値	91	(32.7)	81	(29.0)	98	(35.4)	270	(32.4)
欠測	9	(3.2)	5	(1.8)	4	(1.4)	18	(2.2)
脳転移の有無								
あり	28	(10.1)	23	(8.2)	27	(9.7)	78	(9.4)
なし	249	(89.6)	253	(90.7)	247	(89.2)	749	(89.8)

C Confidential

表 2.7.6.2.2-3　患者の特性（ITT 集団）（006 試験）（続き）

	対照		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
脳転移の有無								
欠測	1	(0.4)	3	(1.1)	3	(1.1)	7	(0.8)
ベースラインの腫瘍サイズ（mm）								
データがある患者	244		236		240		720	
平均値	80.4		81.4		81.0		80.9	
SD	78.0		70.7		70.3		73.0	
中央値	55.2		57.5		61.7		58.0	
範囲	10～465		11～390		11～554		10～554	
BRAF 変異								
変異型	107	(38.5)	98	(35.1)	97	(35.0)	302	(36.2)
野生型	170	(61.2)	177	(63.4)	178	(64.3)	525	(62.9)
不明	1	(0.4)	4	(1.4)	2	(0.7)	7	(0.8)
前治療　（全身療法）								
なし	159	(57.2)	161	(57.7)	165	(59.6)	485	(58.2)
補助療法	22	(7.9)	22	(7.9)	20	(7.2)	64	(7.7)
1次治療	97	(34.9)	96	(34.4)	91	(32.9)	284	(34.1)
2次治療	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
術前又は術後補助療法歴								
あり	36	(12.9)	42	(15.1)	30	(10.8)	108	(12.9)
なし	242	(87.1)	237	(84.9)	247	(89.2)	726	(87.1)
化学療法歴†								
あり	29	(10.4)	36	(12.9)	41	(14.8)	106	(12.7)
なし	249	(89.6)	243	(87.1)	236	(85.2)	728	(87.3)
免疫療法歴†								
あり	12	(4.3)	8	(2.9)	7	(2.5)	27	(3.2)
なし	266	(95.7)	271	(97.1)	270	(97.5)	807	(96.8)
BRAF 阻害剤又は MEK 阻害剤による治療歴†								
あり	56	(20.1)	50	(17.9)	45	(16.2)	151	(18.1)
なし	222	(79.9)	229	(82.1)	232	(83.8)	683	(81.9)

C Confidential

表 2.7.6.2.2-3　患者の特性（ITT 集団）（006 試験）（続き）

	対照		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
過去の免疫療法の種類：インターフェロンによる治療歴								
あり	6	(2.2)	3	(1.1)	2	(0.7)	11	(1.3)
なし	272	(97.8)	276	(98.9)	275	(99.3)	823	(98.7)
過去の免疫療法の種類：ペグインターフェロンによる治療歴								
あり	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
なし	278	(100.0)	278	(99.6)	277	(100.0)	833	(99.9)
過去の免疫療法の種類：IL-2による治療歴								
あり	2	(0.7)	1	(0.4)	3	(1.1)	6	(0.7)
なし	276	(99.3)	278	(99.6)	274	(98.9)	828	(99.3)

† 進行性／転移性疾患に対する過去の全身療法
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.6.2.2-4　患者の内訳（ITT 集団）（006 試験）

	対照		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	278		279		277		834	
治験中止の内訳								
完了	3	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)
中止	107	(38.5)	64	(22.9)	63	(22.7)	234	(28.1)
有害事象	14	(5.0)	6	(2.2)	9	(3.2)	29	(3.5)
臨床的増悪	22	(7.9)	11	(3.9)	15	(5.4)	48	(5.8)
死亡	32	(11.5)	36	(12.9)	24	(8.7)	92	(11.0)
併用禁止薬を使用	2	(0.7)	2	(0.7)	1	(0.4)	5	(0.6)
追跡不能	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	3	(0.4)
医師の判断	8	(2.9)	2	(0.7)	6	(2.2)	16	(1.9)
治験依頼者による治験中止	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
患者の同意撤回	28	(10.1)	7	(2.5)	5	(1.8)	40	(4.8)
不明	168	(60.4)	215	(77.1)	214	(77.3)	597	(71.6)
治験薬投与中止の内訳								
完了	144	(51.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	144	(17.3)
中止	109	(39.2)	150	(53.8)	152	(54.9)	411	(49.3)
有害事象	37	(13.3)	20	(7.2)	29	(10.5)	86	(10.3)
臨床的増悪	11	(4.0)	13	(4.7)	16	(5.8)	40	(4.8)
完全奏効（CR）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.1)
死亡	6	(2.2)	2	(0.7)	1	(0.4)	9	(1.1)
併用禁止薬を使用	3	(1.1)	2	(0.7)	2	(0.7)	7	(0.8)
追跡不能	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)	3	(0.4)
医師の判断	5	(1.8)	3	(1.1)	5	(1.8)	13	(1.6)
妊娠	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.1)
疾患進行（progressive disease）	30	(10.8)	98	(35.1)	87	(31.4)	215	(25.8)
治験実施計画書違反	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(0.4)
患者の同意撤回	15	(5.4)	10	(3.6)	8	(2.9)	33	(4.0)
不明	25	(9.0)	129	(46.2)	125	(45.1)	279	(33.5)

最新の報告に基づき、治験中止の内訳、治験薬投与中止の内訳で患者を1回のみ集計した。
不明：本報告時点で記録が得られなかった患者
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

2.7.6.2.2.3　　結果

2.7.6.2.2.3.1　　有効性

主要解析の要約

1)　PFS

MK-3475の投与は、イピリムマブ投与と比較して PFS を延長した。イピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者において、この改善は統計的に有意であり、臨床的に意味のあるものであった。1回目の中間解析における追跡調査期間の中央値は、7.9ヵ月であった。[表 2.7.6.2.2-5]に、IRO 評価に基づく PFS の主要解析の要約を示す。

イピリムマブ群に対する MK-3475各群の片側 P 値はいずれも0.00001未満であり、これは、事前に規定したα水準0.002において統計的に有意であり、規定した試験成功に関する基準を満たした。イピリムマブ群に対する10 mg/kg Q2W 群及び10 mg/kg Q3W 群のハザード比は0.58（95%CI：0.46～0.72）及び0.58（95%CI：0.47～0.72）であり、MK-3475群が優れていた。MK-3475両群の IRO 評価に基づく PFS は同程度であり、ハザード比は0.97（ログランク検定に基づく両側 P 値は0.76）であった。

PFS は、すべての部分集団において、イピリムマブ群と比較して10 mg/kg Q2W 群[図 2.7.6.2.2-1]又は10 mg/kg Q3W 群[図 2.7.6.2.2-2]で一貫して延長しており、すべての部分集団の信頼区間は、ハザード比点推定値と重複していた。

2)　OS

2回目の中間解析における投与群ごとの OS 解析の結果を[表 2.7.6.2.2-6]に示す（データベースカットオフ日：2015年3月3日）。計289例が死亡し、これは最終解析に必要な目標イベント数（435例の死亡）の66%であった。2015年3月3日のデータベースカットオフ日以降に生存情報を更新した患者については、本OS解析において2015年3月3日時点で打ち切りとした。OS のハザード比は、イピリムマブ群に対して10 mg/kg Q2W 群及び10 mg/kg Q3W 群で0.63及び0.69であった。片側 P 値は、イピリムマブ群に対して10 mg/kg Q2W 群及び10 mg/kg Q3W 群で0.00052及び0.00358であり、いずれも MK-3475群が優れていた。2回目の中間解析において Hochberg のステップアップ法を用いて解析を実施したところ、事前に規定した α 水準0.005で、MK-3475両群とイピリムマブ群の OS の間に統計的に有意差が認められた。MK-3475両群の OS は同程度であった（HR=0.91、P=0.51319）。

全生存率（OS 率）の結果を[表 2.7.6.2.2-7]に示す。12ヵ月 OS 率は、イピリムマブ群で58.2%（95%CI：51.8～64.0）、10 mg/kg Q2W 群で74.1%（95%CI：68.5～78.9）、10 mg/kg Q3W 群で68.4%（95%CI：62.5～73.6）及び MK-3475併合群で71.3%（95%CI：67.3～74.9）であった。3群とも OS の中央値に達していなかった。2回目の中間解析時点での追跡調査期間の中央値は、13.8ヵ月であった。

さまざまな部分集団においてイピリムマブ群と MK-3475併合群を比較した際の OS のハザード比及び対応する95%信頼区間を[図 2.7.6.2.2-3]に示す。PD-L1陰性の部分集団を除き、すべての部分集団において MK-3475群が優れていた。PD-L1陰性の部分集団におけるハザード比は0.95であ

C Confidential

った。症例数が少ないため、信頼区間が広く、明確に結論づけることはできない。

Confidential

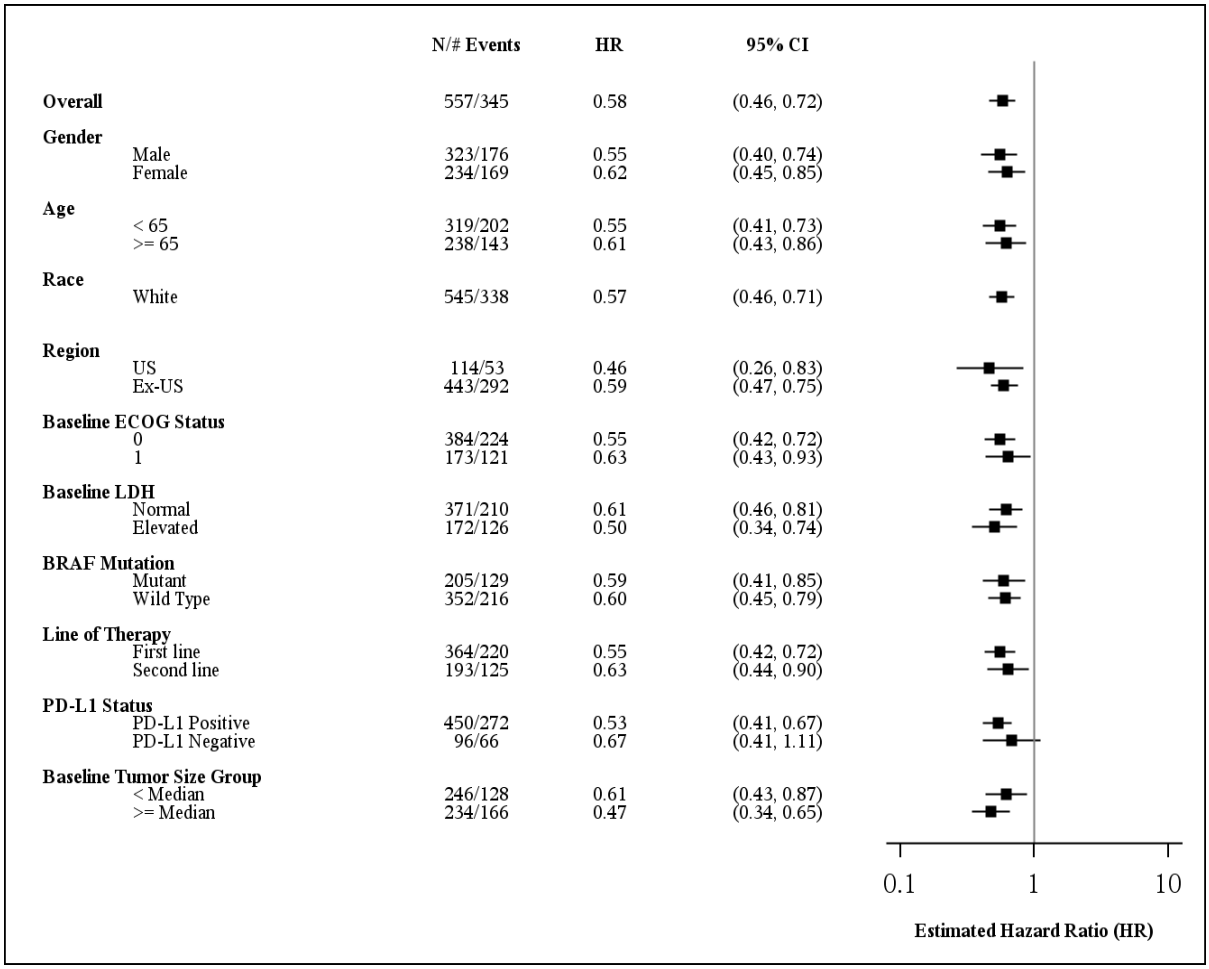
表 2.7.6.2.2-5　IRO 評価に基づく PFS の解析（主要打ち切りルール）（ITT 集団）（006 試験）

群	N	イベント数 (%)	人・月	イベント率 ／ 100人・月	PFS 中央値[†] （ヵ月） (95%CI)	6ヵ月 PFS 率 (%)[†] (95%CI)	MK-3475対イピリムマブ ハザード比[‡] (95%CI)[‡]	MK-3475対イピリムマブ P 値[§]
対照	278	188 (67.6)	910.9	20.6	2.8 (2.8, 2.9)	26.5 (20.9, 32.4)	---	---
MK-3475 10 mg/kg Q2W	279	157 (56.3)	1334.4	11.8	5.5 (3.4, 6.9)	47.3 (41.2, 53.2)	0.58 (0.46, 0.72)	0.00000
MK-3475 10 mg/kg Q3W	277	157 (56.7)	1303.1	12.0	4.1 (2.9, 6.9)	46.4 (40.3, 52.3)	0.58 (0.47, 0.72)	0.00000
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							0.97 (0.77, 1.21)	0.75869

IRO：放射線学的及び腫瘍学的総合評価
無増悪生存期間は、無作為化から疾患進行又は死亡のいずれか早い時点までと定義した。
[†] 打ち切りデータは、product-limit（Kaplan-Meier）法に基づく。
[‡] 治療ライン（1次治療、2次治療）、PD-L1発現（陽性、陰性）及び ECOG PS（0、1）を共変量とした Cox 回帰分析モデルに基づく。
[§] 片側 P 値はログランク検定に基づく。
[‖] 両側 P 値はログランク検定に基づく。
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Confidential

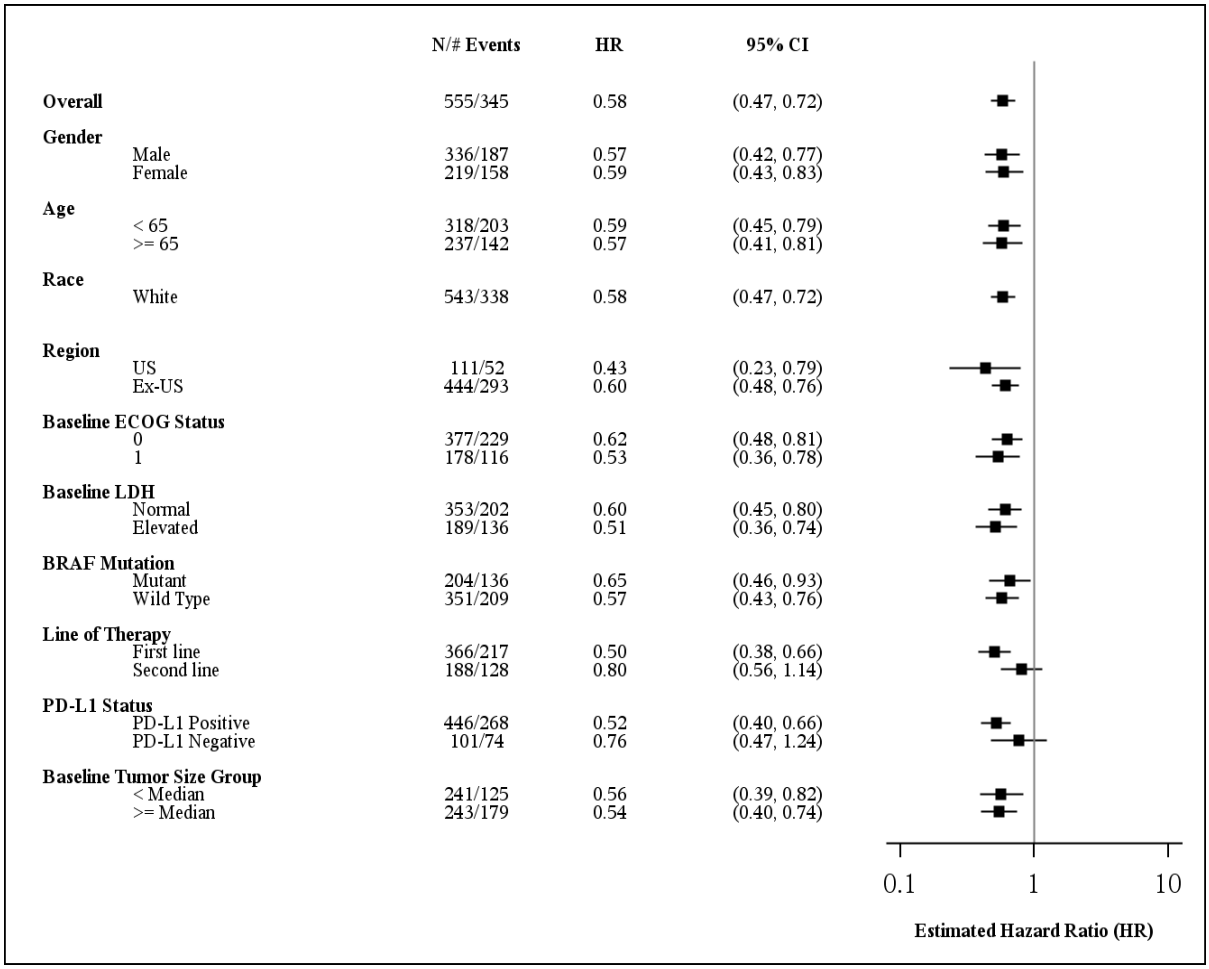
図 2.7.6.2.2-1　部分集団因子による IRO 評価に基づく PFS のハザード比のフォレストプロット
対照群に対する 10 mg/kg Q2W 群（主要打ち切りルール）（006 試験）



（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

Confidential

図 2.7.6.2.2-2　部分集団因子による IRO 評価に基づく PFS のハザード比のフォレストプロット
対照群に対する 10 mg/kg Q3W 群　（主要打ち切りルール）（006 試験）



（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.6.2.2-6　OS の解析（ITT 集団）（006 試験）

群	N	イベント数 (%)	人・月	イベント率 ／ 100人・月	OS 中央値[†] （ヵ月） (95%CI)	6ヵ月 OS 率 (%) [†] (95%CI)	MK-3475対イピリムマブ ハザード比[‡] (95%CI)[‡]	MK-3475対イピリムマブ P 値[§]
対照	278	112 (40.3)	2572.3	4.4	未到達(12.7, .)	74.5 (68.7, 79.4)	---	---
MK-3475 10 mg/kg Q2W	279	85 (30.5)	3152.8	2.7	未到達 (., .)	84.8 (80.0, 88.5)	0.63 (0.47, 0.83)	0.00052
MK-3475 10 mg/kg Q3W	277	92 (33.2)	3105.7	3.0	未到達 (., .)	87.3 (82.7, 90.7)	0.69 (0.52, 0.90)	0.00358

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	0.91 (0.67, 1.22)	0.51319

2015年3月3日のデータベースカットオフ日以降に生存追跡調査を実施した患者についても、2015年3月3日時点で打ち切りとした。
[†] 打ち切りデータは、product-limit（Kaplan-Meier）法に基づく。
[‡] 治療ライン（1次治療、2次治療）、PD-L1発現（陽性、陰性）及び ECOG PS（0、1）を共変量とした Cox 回帰分析モデルに基づく。特定の層について比較時に、いずれかの投与群に患者が存在しない場合は、その層を治療比較から除外する。
[§] 片側 P 値はログランク検定に基づく。
[‖] 両側 P 値はログランク検定に基づく。
（データベースカットオフ日：2015年3月3日）

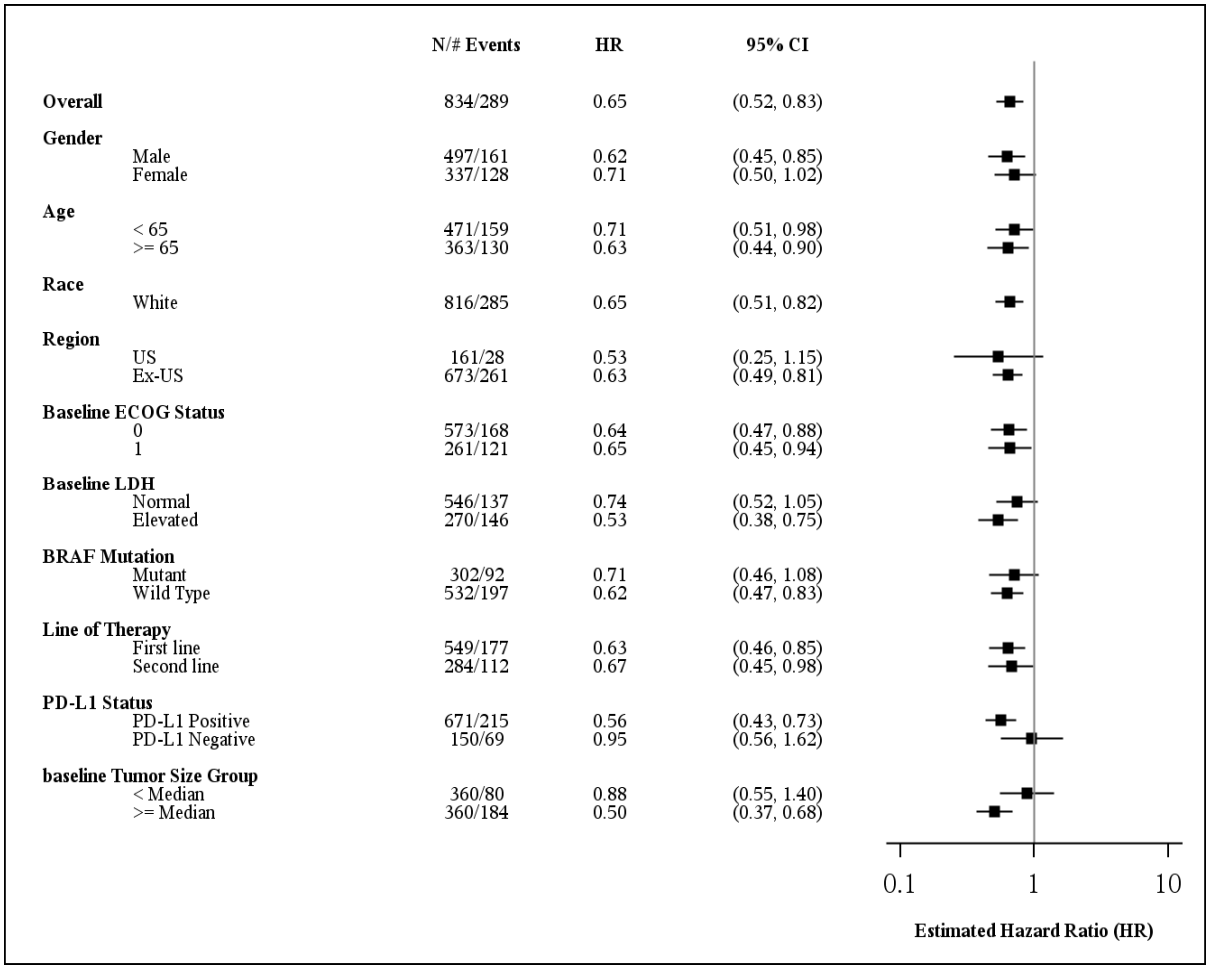
C Confidential

表 2.7.6.2.2-7　4、6、12 及び 15 ヵ月 OS 率（ITT 集団）（006 試験）

	対照 (N=278)	MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=279)	MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=277)	MK-3475併合 (N=556)
4ヵ月 OS 率（%）(95%CI)†	83.2 (78.0, 87.3)	90.2 (86.1, 93.2)	92.0 (88.1, 94.7)	91.1 (88.4, 93.2)
6ヵ月 OS 率（%） (95%CI)†	74.5 (68.7, 79.4)	84.8 (80.0, 88.5)	87.3 (82.7, 90.7)	86.0 (82.8, 88.7)
12ヵ月 OS 率（%） (95%CI)†	58.2 (51.8, 64.0)	74.1 (68.5, 78.9)	68.4 (62.5, 73.6)	71.3 (67.3, 74.9)
15ヵ月 OS 率（%） (95%CI)†	53.1 (45.9, 59.7)	62.8 (54.8, 69.7)	64.0 (57.3, 69.9)	63.4 (58.2, 68.0)
2015年3月3日のデータベースカットオフ日以降に生存追跡調査を実施した患者については、2015年3月3日時点で打ち切りとした。 （データベースカットオフ日：2015年3月3日）				

C Confidential

図 2.7.6.2.2-3　部分集団因子による OS のハザード比のフォレストプロット
対照群に対する MK-3475 併合群（ITT 集団）（006 試験）



（データベースカットオフ日：2015年3月3日）

副次解析の要約

ORR

[表 2.7.6.2.2-8]に、RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づいた ORR の要約を示す。イピリムマブ群と比較して MK-3475群は、極めて高い ORR を示した。MK-3475群における ORR の改善はイピリムマブ群と比較して約3倍高く、その差は統計的に有意であった。ORR は、イピリムマブ群で11.9%であったのに対し、10 mg/kg Q2W 群及び10 mg/kg Q3W 群で33.7%及び32.9%であった。MK-3475各群とイピリムマブ群間の ORR の差は、層別 Miettinen & Nurminen 法を用いて推定した。ORR の差は、イピリムマブ群に対して、10mg/kg Q2W 群で16.1%及び10 mg/kg Q3W 群で17.2%である。差の片側 P 値は、イピリムマブ群に対して、10 mg/kg Q2W 群で0.00013、10 mg/kg Q3W 群で0.00002であった。

[表 2.7.6.2.2-9]に、RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づいた最良総合効果の結果を要約する。CR は、イピリムマブ群で4例（1.4%）のみであったのに対し、10 mg/kg Q2W 群及び10 mg/kg Q3W 群で14例（5.0%）及び17例（6.1%）であった。病勢コントロール率は、10 mg/kg Q2W 群で51.6%

Confidential

（144例）、10 mg/kg Q3W 群で52.0%（144例）及びイピリムマブ群で32.0%（89例）であった。

表 2.7.6.2.2-8　RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づいた ORR の解析（ITT 集団）（006 試験）

群	N	奏効例数	ORR (%) (95%CI)	イピリムマブ群に対する差（%）	
				推定値 (95%CI)†	P 値††
対照	278	33	11.9 (8.3, 16.3)		---
MK-3475 10 mg/kg Q2W	279	94	33.7 (28.2, 39.6)	16.1 (7.8,24.5)	0.00013
MK-3475 10 mg/kg Q3W	277	91	32.9 (27.4, 38.7)	17.2 (9.5,25.6)	0.00002
対比較				推定値(95%CI)†	P 値§
MK-3475 10 mg/kg Q2W 対 MK-3475 10 mg/kg Q3W				-1.1 (-10.6, 8.6)	0.82636

IRO：放射線学的及び腫瘍学的総合評価
治療効果は、RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づいて判定した。
† 治療ライン（1次治療、2次治療）、PD-L1発現（陽性、陰性）及び ECOG PS（0、1）で層別した Miettinen & Nurminen 法に基づく。特定の層について比較時に、いずれかの投与群に患者が存在しない場合は、その層を治療比較から除外する。
†† 片側 P 値。H_0：差（%）＝0対 H_1：差（%）＞0
§ 両側 P 値。H_0：差（%）＝0対 H_1：差（%）≠0
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

表 2.7.6.2.2-9　RECIST 1.1 を用いた IRO 評価に基づいた最良総合効果の要約（ITT 集団）（006 試験）

	対照		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475併合	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	278		279		277		556	
完全奏効（CR）	4	(1.4)	14	(5.0)	17	(6.1)	31	(5.6)
部分奏効（PR）	29	(10.4)	80	(28.7)	74	(26.7)	154	(27.7)
ORR（CR+PR）	33	(11.9)	94	(33.7)	91	(32.9)	185	(33.3)
安定（SD）	46	(16.5)	37	(13.3)	39	(14.1)	76	(13.7)
CR なし／PD なし（NN）	10	(3.6)	13	(4.7)	14	(5.1)	27	(4.9)
病勢コントロール率（CR+PR+SD+NN）	89	(32.0)	144	(51.6)	144	(52.0)	288	(51.8)
疾患進行（progressive disease）	136	(48.9)	106	(38.0)	114	(41.2)	220	(39.6)
評価不可	51	(18.3)	20	(7.2)	15	(5.4)	35	(6.3)
評価実施せず	2	(0.7)	9	(3.2)	4	(1.4)	13	(2.3)

IRO＝放射線学的及び腫瘍学的総合評価
治療効果は全時点において IRO 評価の最良総合効果評価に基づく。
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

副次解析の要約（PD-L1発現解析）

MK-3475又はイピリムマブの投与を受けた PD-L1陽性部分集団を対象として、PFS、OS 及び ORR の評価も実施した。MK-3475両群における有効性の結果にほとんど差がなかったため、MK-3475併合群の結果に基づいて、本項では PD-L1解析について説明する。

006試験では、PD-L1陽性患者［Allred proportion score（APS）が2以上］を PD-L1陰性患者（APS が0又は1）と比較した部分集団解析を実施した。PD-L1発現は、抗 PD-L1 22C3抗体を用いた免疫組織化学的検査でレトロスペクティブに評価した。PD-L1発現を評価できた患者（98%）のうち、82%は PD-L1陽性であり、18%は PD-L1陰性であった。PFS のハザード比［イピリムマブ群に対する MK-3475併合群（10 mg/kg の Q2W 又は Q3W）］は、PD-L1陽性患者で0.53（95%CI：0.43～0.65）、PD-L1陰性患者で0.73（95%CI：0.47～1.11）であった。OS のハザード比（イピリムマブ群に対する MK-3475併合群）は、PD-L1陽性患者で0.56（95%CI：0.43～0.73）、PD-L1陰性患者で0.95（95%CI：0.56～1.62）であった。MK-3475併合群とイピリムマブ群の ORR は、PD-L1陽性患者で37%と12%、PD-L1陰性患者で18%と11%であった。

探索的解析の要約

[表 2.7.6.2.2-10]に、IRO、独立判定委員会（IRC）又は治験担当医師の評価により奏効が確認された患者の、奏効までの期間及び奏効期間の要約を、各投与群及び MK-3475併合群別に示す。奏効期間は、最初に CR／PR が確認された時点から疾患進行が記録されるまでの期間と定義する。疾患進行を示さなかった患者は、最後の効果判定時を打ち切りとした。RECIST 1.1を用いた IRO 評価より、10 mg/kg Q2W 群では94例に奏効が確認され、奏効までの期間の中央値は86日（32～212日）であった。10 mg/kg Q3W 群では91例に奏効が確認され、奏効までの期間の中央値は85日（36～251日）であった。イピリムマブ群では33例に奏効が確認され、奏効までの期間の中央値は87日（80～250日）であった。3群の奏効までの期間の中央値分かるようにうに、計画された初回の効果判定は12週目（84日目頃）であった。

奏効期間の解析を、CR 又は PR が確定した患者のみを対象に探索的解析として実施した。奏効期間の中央値は、10 mg/kg Q2W 群で251日（42+～251日）、10 mg/kg Q3W 群で未到達（42+～246+日）、イピリムマブ群で未到達（33+～239+日）であった。注目すべき点として、10 mg/kg Q2W 群、10 mg/kg Q3W 群及びイピリムマブ群の奏効例でその後疾患進行を示したのは、それぞれ7、2及び4例のみであった。

奏効期間の解析を、CR 又は PR が確定した患者のみを対象に探索的解析として実施した。奏効例のうち10 mg/kg Q2W 群の88%、10 mg/kg Q3W 群の96%、イピリムマブ群の79%において奏効が持続していた。本解析時点では、奏効期間は本試験の全群において同程度であると考えられる。

C Confidential

表 2.7.6.2.2-10　奏効例における奏効までの期間及び奏効期間の要約（ITT 集団）（006 試験）

	対照 (N=278)	MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=279)	MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=277)	MK-3475併合 (N=556)
RECIST 1.1に基づく IRO 評価				
奏効例数†	33	94	91	185
奏効までの期間†（日）				
平均値（SD）	106 (36)	95 (26)	99 (35)	97 (31)
中央値（範囲）	87 (80-250)	86 (32-212)	85 (36-251)	85 (32-251)
奏効期間‡（日）				
中央値（範囲）§	未到達(33+ - 239+)	251 (42+ - 251)	未到達(42+ - 246+)	251 (42+ - 251)
RECIST 1.1に基づく IRC 評価				
奏効例数†	35	95	93	188
奏効までの期間†（日）				
平均値（SD）	105 (36)	96 (27)	98 (35)	97 (31)
中央値（範囲）	87 (77-250)	86 (32-212)	85 (36-251)	86 (32-251)
奏効期間‡（日）				
中央値（範囲）§	未到達(33+ - 239+)	251 (42+ - 251)	未到達(42+ - 246+)	251 (42+ - 251)
irRC に基づく治験担当医師の評価				
奏効例数†	45	104	104	208
奏効までの期間†（日）				
平均値（SD）	108 (36)	98 (30)	95 (25)	97 (28)
中央値（範囲）	87 (43-202)	86 (58-216)	85 (58-212)	85 (58-216)
奏効期間‡（日）				
中央値（範囲）§	未到達 (33+ - 254+)	未到達(29+ - 254+)	未到達(42+ - 253+)	未到達(29+ - 254+)

IRO：放射線学的及び腫瘍学的総合評価
IRC：独立判定委員会
† 奏効までの期間及び奏効期間の解析は、CR 又は PR が確定した患者のみを対象とした。
‡ 打ち切りデータは、product-limit（Kaplan-Meier）法に基づく。
§ 「+」は最後の効果判定時までに疾患進行が認められないことを示す。
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

部分集団における有効性解析

BRAF 変異の状況

006試験に登録された BRAF 野生型、BRAF 阻害剤未治療の BRAF 変異型、及び BRAF 阻害剤既治療の BRAF 変異型患者を対象として部分集団解析を実施した。PFS のハザード比［イピリムマブ群に対する MK-3475併合群（10 mg/kg の Q2W 又は Q3W)］は、BRAF 野生型で0.57（95%CI : 0.45～0.73)、BRAF 阻害剤未治療の BRAF 変異型で0.50（95%CI : 0.32～0.77)、BRAF 阻害剤既治療の BRAF 変異型で0.73（95%CI : 0.48～1.11）であった。OS のハザード比（イピリムマブ群に対する MK-3475併合群）は、BRAF 野生型で0.55（95%CI : 0.39～0.78)、BRAF 阻害剤未治療の BRAF 変異型で0.56（95%CI : 0.22～1.46)、BRAF 阻害剤既治療の BRAF 変異型で0.67（95%CI : 0.36～1.24）であった。ORR（MK-3475併合群とイピリムマブ群）は、BRAF 野生型で34%と13%、BRAF 阻害剤未治療の BRAF 変異型で41%と13%、BRAF 阻害剤既治療の BRAF 変異型で21%と6%であった。

2.7.6.2.2.3.2　　安全性

安全性の要約

[表 2.7.6.2.2-11]に、APaT 集団における投与群ごとの治験薬曝露期間の要約を示す。曝露期間は、初回投与日から最終投与日までとした。MK-3475投与を受けた患者の平均投与期間は164日（10 mg/kg Q2W 群）及び151日（10 mg/kg Q3W 群）であった。イピリムマブ群の平均投与期間は、51日であった。MK-3475各群の平均投与期間は、イピリムマブ群よりも3倍長かった。

0～12週目の間、MK-3475群及びイピリムマブ群のいずれの患者も実薬投与を受けることとなっていた。イピリムマブ曝露期間の中央値は63日であり、これはイピリムマブの4回目の目の投与が63日目（9週目）に実施されたことを意味した。治験薬最終投与後30日までに発現した有害事象を収集した（重篤な有害事象を除く。重篤な有害事象は最長治験薬最終投与後90日まで収集した)。12週目以降、イピリムマブ群のほぼすべての患者が実薬投与を完了したか、投与を中止した。よって、早期（0～12週目）投与期間中の各投与群における有害事象を比較することで、MK-3475とイピリムマブによる実薬投与を直接評価することとなった。比較結果は、以下の通りであった。

- 10 mg/kg Q2W 群、10 mg/kg Q3W 群及びイピリムマブ群における Grade 3以上の有害事象の発現率は、
  - 0～6週目：14.7%、13.7%及び24.6%
  - 7～12週目：12.1%、11.1%及び19.4%
- 10 mg/kg Q2W 群、10 mg/kg Q3W 群及びイピリムマブ群における Grade 3以上の副作用の発現率は、
  - 0～6週目：4.0%、3.2%及び10.2%
  - 7～12週目：2.9%、2.7%及び11.4%
- 10 mg/kg Q2W 群、10 mg/kg Q3W 群及びイピリムマブ群における重篤な有害事象の発現

C Confidential

率は、

- 0～6週目：11.5%、10.8%及び18.0%
- 7～12週目：9.2%、9.2%及び16.9%

- 10 mg/kg Q2W 群、10 mg/kg Q3W 群及びイピリムマブ群における重篤な副作用の発現率は、
  - 0～6週目：4.3%、2.5%及び18.0%
  - 7～12週目：2.2%、1.9%及び10.5%

まれな例外を除き、早期12週間（0～6週目及び7～12週目）の投与期間中、重篤な有害事象の発現率はMK-3475各群よりイピリムマブ群で一貫して高かった。

[表 2.7.6.2.2-12]に、APaT 集団において治験薬最終投与後30日までに有害事象を発現した患者数及び発現率について投与群ごとに要約した。安全性解析の全体を通じて、22例がイピリムマブ群に無作為化されたが投与を受けなかったため、最終的にイピリムマブ群の患者数は合計256例であった。1例が10 mg/kg Q2W 群に無作為化されたが投与を受けなかったため、最終的に安全性解析での10 mg/kg Q2W 群の患者数は合計278例であった。

- Grade 3以上の有害事象は、イピリムマブ群の患者で37%、10 mg/kg Q2W 群及び10 mg/kg Q3W 群の患者で38%及び33%に発現した。
- Grade 3以上の副作用は、イピリムマブ群の患者で20%に発現したのに対し、10 mg/kg Q2W 群及び10 mg/kg Q3W 群の患者で13%及び10%に発現した。
- 因果関係を問わない重篤な有害事象はイピリムマブ群の患者で30%に発現したのに対し、10 mg/kg Q2W 群及び10 mg/kg Q3W 群の患者で26%及び25%に発現した。

C Confidential

表 2.7.6.2.2-11　治験薬曝露の要約（APaT 集団）（006 試験）

	対照	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
SD	27.64	90.75	90.95
範囲	1.00～331.00	1.00～336.00	1.00～332.00
投与回数			
平均値	3.29	12.00	8.00
中央値	4.00	13.00	9.00
SD	0.99	5.89	4.26
範囲	1.00～4.00	1.00～20.00	1.00～16.00
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）			

C Confidential

表 2.7.6.2.2-12　有害事象の要約（APaT 集団）（006 試験）

	対照		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	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以上の有害事象	94	(36.7)	105	(37.8)	92	(33.2)
Grade 3以上の副作用	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)

†治験担当医師により治験薬との因果関係があると判断された事象
‡治験薬投与の中止
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語「悪性新生物進行」及び「新生物進行」を除外した。
有害事象は治験薬最終投与後30日まで、重篤な有害事象は治験薬最終投与後90日まで追跡した。
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

すべての有害事象、副作用及び重篤な有害事象を[付録 2.7.6.3.2-1]、[付録 2.7.6.3.2-2]、[付録 2.7.6.3.2-3]に示す。

C Confidential

- 重篤な副作用の発現率は、イピリムマブ群でMK-3475群よりも高く、イピリムマブ群で18%であったが、10 mg/kg Q2W 群及び10 mg/kg Q3W 群では11%及び7%であった。
- 要約表において、副作用による死亡率は、イピリムマブ群で0.4%であり、10 mg/kg Q2W 群では0.4%であった。10 mg/kg Q3W 群に、副作用による死亡は認められなかった。重要なこととして、表で報告した10 mg/kg Q2W 群の副作用による死亡は、後にMK-3475とは関連なしと判定され、治験担当医師は本患者（AN 361989）に関して因果関係の評価を変更した。本変更は、006試験の本解析のためのデータベース固定後に判断されたことから、治験総括報告書中の表及び一覧において、10 mg/kg Q2W 群の重篤な有害事象として2014年1月2日（45日目）に発現した出血性卒中（Grade 5）及びそれに続く2014年2月12日（86日目）の死亡は、「治験薬に関連あり」と表示されている。
- 有害事象による中止率は、イピリムマブ群でMK-3475群よりも高く、イピリムマブ群で13%であったのに対し、10 mg/kg Q2W 群及び10 mg/kg Q3W 群で7%及び11%であった。
- 副作用による中止率は、イピリムマブ群でMK-3475群よりも高く、イピリムマブ群で9%であったのに対し、10 mg/kg Q2W 群及び10 mg/kg Q3W 群で4%及び7%であった。

AEOSI：

APaT 集団においてAEOSIを発現した患者数及び発現率を投与群ごとに[表 2.7.6.2.2-13]に要約した。全体として、本解析時点で、MK-3475の投与を受けた555例中123例（22.2%）、イピリムマブの投与を受けた256例中47例（18.4%）でAEOSIが報告された。多くのAEOSIはGrade 1-2であり、曝露期間及び有害事象の観察期間がイピリムマブ群と比較してMK-3475群が3倍長いにもかかわらず、Gradeの高い（Grade 3又はGrade 4）AEOSIを発現した患者はイピリムマブ群よりMK-3475群で少なかった（イピリムマブ群で11.3%に対しMK-3475群で5.6%）。また、AEOSIのために試験を中止した患者の割合は、イピリムマブ群よりもMK-3475群で低く（イピリムマブ群で5.9%に対しMK-3475群で2.9%）、重篤な有害事象と判定されたAEOSIが原因で試験を中止した患者の割合は、イピリムマブ群と比較してMK-3475群で少なかった（イピリムマブ群で5.1%に対しMK-3475群で2.7%）。さらに、MK-3475各群のAEOSIについて検討した結果、Q2WとQ3Wという投与スケジュールにおいて、AEOSIの発現率に差は認められなかった。このように、AEOSIの累積発現率はイピリムマブ群と比較してMK-3475群で数値的には高値となったが、Gradeの高いAEOSI、重篤なAEOSI及び試験中止に至ったAEOSIの発現率は、イピリムマブ群がMK-3475群の約2倍高かった。

MK-3475併合群において、1%を超える患者で発現したAEOSIは、甲状腺機能低下症（9.2%）、甲状腺機能亢進症（4.9%）、大腸炎（2.5%）、過敏症（1.3%）、infusion reaction（1.3%）及び肺臓炎（1.1%）であった。MK-3475併合群とイピリムマブ群との比較時に、以下に示す特定のAEOSIは1%を超える差を示した。すなわち、特定のAEOSIとは、甲状腺機能低下症（MK-3475群で9.2%に対しイピリムマブ群で2.0%）、甲状腺機能亢進症（MK-3475群で4.9%に対しイピリ

C Confidential

ムマブ群で2.3%）、infusion reaction（MK-3475群で1.3%に対しイピリムマブ群で0%）、下垂体炎（MK-3475群で0.4%に対しイピリムマブ群で1.6%）及び大腸炎（MK-3475群で2.5%に対しイピリムマブ群で7.4%）であった。

MK-3475併合群において、発現率が高かったAEOSIは、全般にGradeが低く、イピリムマブ群に比べ AEOSI による中止例数は少なかった。 MK-3475群での甲状腺機能低下症の発現率は9.4%であり、Grade 3以上の発現率は0.2%であった。MK-3475群での甲状腺機能亢進症の発現率は4.9%であり、Grade 3以上の発現率は0.0%であった。MK-3475群での infusion reaction の発現率は2.7%であり、Grade 3以上の発現率は0.2%であった。MK-3475群での甲状腺機能低下症の発現率は9.4%であったが、治験薬投与中止に至った発現率は0.0%であった。MK-3475群での甲状腺機能亢進症の発現率は4.9%であったが、治験薬投与中止に至った発現率は0.0%であった。MK-3475群での infusion reaction の発現率は2.7%であったが、治験薬投与中止に至った発現率は0.2%であった。甲状腺機能低下症の1例のみが、低用量の副腎皮質ホルモン剤の投与を受けた。甲状腺機能亢進症を発現した患者の大半は、治療を中断することなく回復した。Grade の低い（Grade 1-2）infusion reaction を発現した患者は、MK-3475の再投与が許可された。

イピリムマブ群で発現率が高かったAEOSIは、全般にGradeが高く、MK-3475併合群で発現率が高かった AEOSI よりも中止率が高かった。イピリムマブ群での大腸炎の発現率は8.2%であり、Grade 3以上の発現率は7.0%であった。イピリムマブ群での下垂体炎の発現率は2.3%であり、Grade 3以上の発現率は1.6%であった。イピリムマブ群での治験薬投与中止に至った大腸炎の発現率は3.9%であった。イピリムマブ群での治験薬投与中止に至った下垂体炎の発現率は0.4%であった。Grade 3以上の AEOSI は、イピリムマブ群で投与早期に発現し、初めてイベントが認められるまでの日数の中央値は、10 mg/kg Q2W 群で102.5日、10 mg/kg Q3W 群で107日であったのに対し、イピリムマブ群で43日であった。

C Confidential

表 2.7.6.2.2-13　有害事象の要約

AEOSI（MK-3475 併合群、APaT 集団）（006 試験）

	対照		MK-3475併合群	
	n	(%)	n	(%)
患者数	256		555	
有害事象あり	47	(18.4)	109	(19.6)
有害事象なし	209	(81.6)	446	(80.4)
副作用†	43	(16.8)	94	(16.9)
Grade 3以上の有害事象	30	(11.7)	30	(5.4)
Grade 3以上の副作用	29	(11.3)	24	(4.3)
重篤な有害事象	27	(10.5)	28	(5.0)
重篤な副作用	26	(10.2)	25	(4.5)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)
副作用による死亡	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象による中止‡	14	(5.5)	15	(2.7)
副作用による中止	13	(5.1)	15	(2.7)
重篤な有害事象による中止	13	(5.1)	14	(2.5)
重篤な副作用による中止	12	(4.7)	14	(2.5)

†治験担当医師により治験薬との因果関係があると判断された。
‡治験薬投与の中止
有害事象は治験薬最終投与後30日まで追跡した。
Event of Clinical Interest （ECI）ガイダンス文書で infusion reaction は AEOSI から除外した。
（データベースカットオフ日：2014年9月3日）

C Confidential

2.7.6.2.2.3.3　　薬物動態及び免疫原性

薬物動態及び免疫原性解析の要約

定常状態時点の投与前血清検体中平均濃度は、10 mg/kg Q3W 群が10 mg/kg Q2W 群よりも平均40%低かった。

10 mg/kg Q3W 群のサイクル1、2及び4で得られた最高血清中 MK-3475濃度（Cmax）の幾何平均値（µg/mL）及び変動係数（CV）は、それぞれ241 µg/mL（31%）、298 µg/mL（32%）及び356 µg/mL（30%）であった。10 mg/kg Q2W 群のサイクル1、2及び4で得られた Cmax は、それぞれ252 µg/mL（35%）、311 µg/mL（38%）及び386 µg/mL（33%）であった。平均 Cmax 値は、10 mg/kg Q2W 群が10 mg/kg Q3W 群よりも5～10%高かった。

MK-3475の PK 変動は低度から中等度であった（患者間の CV は24～59%）。

ADA 分析用検体は549例から得られた。このうち17例については、患者が治験薬の投与を受けなかった又は投与後の ADA 分析用検体が得られなかったため、治験薬の免疫原性を評価することができなかった。

合計532例を免疫原性解析に含めた。1例の投与前検体で ADA が陽性であることが確認されたため、当該患者を MK-3475投与に関わらない ADA 陽性に分類した。当該患者の MK-3475曝露量は、当該患者の属する投与群の他の患者における曝露量と同程度であった。当該患者の他、107例が陰性（最後に採取した検体中 ADA が検出限界未満）、424例が評価不能（最後に採取した検体中薬物濃度は検出限界以上）であった。

2.7.6.2.2.4　　結論

2.7.6.2.2.4.1　　有効性

- MK-3475群はイピリムマブ群と比較して PFS（RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく）を延長した。イピリムマブ群に対する MK-3475両群のハザード比はいずれも0.58であり（両群とも P 値<0.00001）、MK-3475群が優れていた。
- PFS の中央値は、10 mg/kg Q2W 群で5.5ヵ月、10 mg/kg Q3W 群で4.1ヵ月及びイピリムマブ群で2.8ヵ月であった。
- MK-3475群はイピリムマブ群と比較して OS を延長した。イピリムマブ群に対するハザード比は、10 mg/kg Q2W 群及び10 mg/kg Q3W 群で0.63及び0.69であり、2回目の中間解析時の P 値は、イピリムマブ群に対して10 mg/kg Q2W 群及び10 mg/kg Q3W 群で0.00052及び0.00358であった。
- 2回目の中間解析時点で、3群とも OS の中央値に達していなかった。
- 12ヵ月 OS 率は、イピリムマブ群で58.2%（95%CI：51.8～64.0）であったのに対し、10 mg/kg Q2W 群で74.1%（95%CI：68.5～78.9）、10 mg/kg Q3W 群で68.4%（95%CI：62.5～73.6）であった。
- 人口統計学的特性及び予後因子に基づく主要な部分集団のほとんどにわたり OS の優越

C Confidential

性は一貫していた。PD-L1陰性悪性黒色腫患者における OS を除き、部分集団のすべてにわたり、MK-3475両群でみられた PFS 及び OS のハザード比は、同程度であった。

- MK-3475の各群について比較した結果、OS 又は PFS に差は認められなかった。
- ORR は、イピリムマブ群と比較して MK-3475群で極めて高く、これまでに報告されている各薬剤に関する ORR の結果と一貫していた。多くの治療効果は、データベースカットオフ日時点で持続して認められていた。
- 有効性の結果は、BRAF 野生型と BRAF 変異型の悪性黒色腫患者とで類似していた。また、BRAF 変異又は BRAF 阻害剤の治療歴に関係なく、イピリムマブ群と比較して MK-3475群の相対的有益性が示された。
- PD-L1陰性患者において PFS 及び ORR はイピリムマブ群よりも MK-3475群で優れており、1回目の中間解析のデータベースカットオフ時にも多くの患者で治療効果が持続して認められていた。

2.7.6.2.2.4.2　　安全性

- MK-3475各群の平均投与期間は、イピリムマブ群よりも3倍長かったが、それにもかかわらず、有害事象を発現した患者の割合は、MK-3475群がイピリムマブ群よりも低かった。
- 実薬投与期間中の安全性イベントを直接比較するため、異なる曝露期間について補正した結果、0～12週目の有害事象の比較では、Grade 3以上の有害事象の発現率が、10 mg/kg Q2W 群で14.7%、10 mg/kg Q3W 群で13.7%、イピリムマブ群で24.6%であった。
- Grade 3以上の副作用の発現率は、イピリムマブ群で MK-3475群よりも高く、イピリムマブ群で20%であったのに対して、10 mg/kg Q2W 群で13%、10 mg/kg Q3W 群で10%であった。
- 重篤な有害事象の発現率は、イピリムマブ群で MK-3475群よりも高く、イピリムマブ群で30%であったのに対して、10 mg/kg Q2W 群及び10 mg/kg Q3W 群で26%及び25%であった。
- 重篤な副作用の発現率は、イピリムマブ群で MK-3475群よりも高く、イピリムマブ群で18%であったのに対し、10 mg/kg Q2W 群及び10 mg/kg Q3W 群で11%及び7%であった。
- 副作用による中止の発現率は、イピリムマブ群で MK-3475群よりも高く、イピリムマブ群で9%だったのに対し、10 mg/kg Q2W 群及び10 mg/kg Q3W 群で4%及び7%であった。
- MK-3475各群に関して、有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、Grade3以上の有害事象又は副作用について幅広く解析した結果、投与スケジュールの違いによる差は認められなかった。
- イピリムマブ群と MK-3475群間の差は、曝露期間で補正後、より明らかであった。例えば、下痢は、両薬剤において共通して認められた有害事象であったが、最初の3ヵ月間に、イピリムマブ群で195.8件／100人年認められたのに対し、10 mg/kg Q2W 群で95.75件／100人年、10 mg/kg Q3W 群で89.89件／100人年認められた。

C Confidential

- イピリムマブ群と比較して MK-3475群での発現率が高かった主な AEOSI は、甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症であった。概していずれも Grade は低く、甲状腺機能低下症に対してはホルモン補充療法を、甲状腺機能亢進症に対しては一時的に治験薬投与を中断することによって管理した。
- MK-3475群と比較してイピリムマブ群での発現率が高く最もよくみられた AEOSI は大腸炎であった。イピリムマブ群の大腸炎は全般に重篤な有害事象であり、投与早期から発現し、投与中止に至ることが多く、全般に高用量の副腎皮質ホルモン療法が必要であった。
- より頻度が低いが MK-3475群と比較してイピリムマブ群でより認められた AEOSI は、下垂体炎などであった。
- 臨床検査では、イピリムマブ群と比較して MK-3475群で、リンパ球減少がやや高頻度に、やや高い Grade で認められた。

2.7.6.2.2.4.3　　薬物動態及び免疫原性

- 定常状態時点に採取した投与前血清検体の平均濃度は、10 mg/kg Q3W 群が 10 mg/kg Q2W 群よりも平均40%低かった。
- MK-3475の PK 変動は低度から中等度であった（患者間の CV は24～59%）。
- 532例の免疫原性データに基づくと、MK-3475が免疫原性反応を誘発する可能性は低いと考えられた。患者のいずれにおいても、治療下で発現した免疫原性は認められなかった。532例の評価可能な患者のうち、424例が評価不能（最後に採取した検体中薬物濃度は検出限界以上）、1例が治験薬投与前に発現した陽性、107例が陰性（最後に採取した検体中薬物濃度が検出限界未満）に分類された。薬物曝露、安全性又は有効性に関して ADA の影響は認められなかった。

C Confidential

2.7.6.2.3　固形がん、悪性黒色腫、及び非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅰ相試験［海外試験］［評価資料］（KEYNOTE-001試験、以下001試験）

2.7.6.2.3.1　試験方法の概要

治験責任医師／治験実施医療機関

多施設共同、50施設（米国、フランス、韓国、スペイン、英国、オーストラリア、ノルウェー、カナダ、イタリア、及び台湾）

公表文献

- Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. N Engl J Med. 2013; 369: 134-44.
- Patnaik A, Kang SP, Rasco D, et al. Phase I study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res. 2015; 21: 4286-93.
- Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. Lancet. 2014; 384: 1109-17.

治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～実施中（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

開発の相

第Ⅰ相

治験デザイン

本試験は、局所進行性又は転移性の固形がん、悪性黒色腫、又は非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象としたMK-3475静脈内投与の非盲検、第Ⅰ相試験である。本試験のパートAでは、従来の3+3デザインを用いた用量漸増を行った。患者3～6例から構成されるコホートを漸増用量1、3又は10 mg/kg Q2Wで順次組み入れた。用量漸増パートの終了後、パートA1及びA2に患者を追加して組み入れ、MK-3475のPK及び薬力学の特性を検討した。パートB及びDでは転移性悪性黒色腫患者を組み入れ、MK-3475の安全性と抗腫瘍効果を評価した。

また、パートBでは、転移性悪性黒色腫患者を対象に10 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q3W、及び2 mg/kg Q3Wの異なる3つの用法・用量を検討した。

本項では、治験総括報告書第1版（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び第2版（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の要約を示す。本試験の治験総括報告書第1版の有効性データはパートB1、B2及びD（患者数411例）に基づいたものであり、イピリムマブ

C Confidential

既治療（イピリムマブ抵抗性を含む）及びイピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者に3つの用法・用量（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W）で投与した際のデータで構成した。治験総括報告書第2版では、より長期の6ヵ月間にわたるフォローアップデータを用いて情報を更新するとともに、パート B3［悪性黒色腫患者（患者数244例）を対象として10 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q2W を比較する無作為化コホート］から得られた大規模な悪性黒色腫のデータセットを追加した。

主要目的

1) 切除不能の進行性固形がん(NSCLC 又は悪性黒色腫を含む)を有する成人患者を対象に、MK-3475単独療法の忍容性及び安全性プロファイルを評価する。
2) RECIST 1.1に基づき、悪性黒色腫及び NSCLC での MK-3475の抗腫瘍効果を評価する。
3) イピリムマブ未治療患者に MK-3475を投与したときの腫瘍におけるバイオマーカー陽性度と腫瘍縮小効果との相関を評価し、イピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者から得られた腫瘍検体を用いて PD-L1発現のカットポイントを検討する。
4) RECIST 1.1を用い、イピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫患者及び PD-L1発現腫瘍を有するイピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫患者に対する MK-3475の抗腫瘍効果を評価する。
5) RECIST 1.1を用い、過去に全身療法を1レジメン以上受けたことがある PD-L1高発現の NSCLC 患者に対する MK-3475の抗腫瘍効果を評価する。

副次的目的

1) irRC を用いて、イピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫患者及びイピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者、PD-L1発現腫瘍を有するイピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫患者及びイピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者、並びに過去に全身療法を1レジメン以上受けたことがある PD-L1高発現の NSCLC 患者の ORR を評価する。
2) MK-3475の PK プロファイルを検討する。
3) 末梢血における標的との結合及び標的の調節（PD-1受容体占有率及び受容体活性の調節）を評価する。
4) 有効性バイオマーカー候補と MK-3475の抗腫瘍効果との関係を検討する：
    - 悪性黒色腫患者において PD-L1発現レベルと MK-3475の抗腫瘍効果との相関を評価する。ただし、主要目的で述べたようにイピリムマブ抵抗性の患者は除外し、また NSCLC は別途評価する。
    - 腫瘍縮小効果と相関する可能性がある他のバイオマーカー［例えば、腫瘍浸潤リンパ球、プログラム細胞死リガンド2（PD-L2）、PD-1；RNA シグネチャープロファイル］を検討する。
    - MK-3475治療中又は治療後に採取した生検検体の腫瘍組織特性をベースライン時と比較し、その違いを評価する。

C Confidential

5)　MK-3475を投与した悪性黒色腫患者の奏効期間、PFS、及び OS を評価する。

6)　MK-3475を投与した NSCLC 患者の奏効期間、PFS、及び OS を評価する。

C Confidential

各コホートの投与患者数

表 2.7.6.2.3-1　各コホートの患者数（001 試験）

コホート	MK-3475 投与群	患者数
パート A 固形がん	1 mg/kg Q2W	4 例
	3 mg/kg Q2W	3 例
	10 mg/kg Q2W	3 例
パート A1 固形がん	10 mg/kg Q2W	7 例
パート A2 固形がん	サイクル 1 において 0.005 mg/kg、0.3 mg/kg、2.0 mg/kg の順で漸増投与。サイクル 2 以降 2 mg/kg Q3W	4 例
	サイクル 1 において 0.02 mg/kg、0.3 mg/kg、2.0 mg/kg の順に漸増投与。サイクル 2 以降 2 mg/kg Q3W	3 例
	サイクル 1 において 0.06 mg/kg、1.0 mg/kg、10 mg/kg の順に漸増投与。サイクル 2 以降 10 mg/kg Q3W	6 例
パート B1 悪性黒色腫	2 mg/kg Q3W	22 例
	10 mg/kg Q3W	56 例
	10 mg/kg Q2W	57 例
パート B2 悪性黒色腫 イピリムマブ抵抗性（無作為割付け）	2 mg/kg Q3W	89 例
	10 mg/kg Q3W	84 例
パート B3 悪性黒色腫（無作為割付け）	10 mg/kg Q3W	121 例
	10 mg/kg Q2W	123 例
パート C NSCLC	10 mg/kg Q3W	38 例
パート D 悪性黒色腫 イピリムマブ未治療（無作為割付け）	10 mg/kg Q3W	52 例
	2 mg/kg Q3W	51 例
パート F1（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） NSCLC（1 次治療）	2 mg/kg Q3W	6 例
	10 mg/kg Q2W	16 例
	10 mg/kg Q3W	21 例
パート F2（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） NSCLC（2 次／3 次治療以降）	10 mg/kg Q2W	93 例
	10 mg/kg Q3W	107 例

C Confidential

試験の状況（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

最初の患者の初回来院日～最後の患者の最終来院日

パートA：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

A1：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

A2：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～進行中

B1：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～進行中

B2：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～進行中

B3：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～進行中

D：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～進行中

F1：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～進行中

F2：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～進行中

ロット番号

表 2.7.6.2.3-2　治験薬の内容（001 試験）

バルク製品の性状	製造ロット番号
HLSV MK-3475、50 mg/バイアル（Brinny, SCH-900475）	DL00018212, DL00018225, DL00018226, DL00018244, DL00018249, DL00018250, DL00018362, DL00018363, DL00018390, DL00018600, DL00018652, GL00001230, GL00001231, GL00001633, GL00001773, GL00001774
HLSV MK-3475、50 mg/バイアル（SCH-900475, FM005386-1-1）	GL00000057, GL00000064, GL00000065, GL00000111, GL00000173, GL00000311, GL00000690, GL00000715, GL00000746, GL00000820, GL00000943, GL00000959, GL00001014, GL00001155, GL00001179, GL00001435, GL00001539, GL00002307
SCH 900475注射用抗 PD-1抗体粉末50 mg/バイアル	W-H03526, W-H03619, W-H03857, W-H04028, W-H04368, W-H04369
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	

評価項目及び定義

主要評価項目

1)　主要評価項目は、RECIST 1.1を用いたIRO評価に基づくORRとする（画像検査の独立中央評価及び独立したがん専門医による限られた客観的臨床データ）

副次評価項目

1)　RECIST 1.1を用いたIRO評価及びirRCを用いた治験担当医師の評価に基づく病勢コントロール率［DCR、客観的奏効+安定（SD）］

C Confidential

2) irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく ORR
3) RECIST 1.1を用いた IRO 評価及び irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく奏効期間
4) RECIST 1.1を用いた IRO 評価及び irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく PFS
5) OS

主要解析の概要

1) RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づく ORR
2) 安全性及び忍容性

副次解析の概要

1) irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく ORR
2) RECIST 1.1を用いた IRO による IRC の評価及び irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく DCR
3) RECIST 1.1を用いた IRO による IRC の評価及び irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく奏効期間
4) RECIST 1.1を用いた IRO による IRC の評価及び irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく PFS
5) OS

統計計画及び解析

有効性

治験実施計画書第4版では、パート B に組み入れられ10 mg/kg Q3W の投与を受けたイピリムマブ未治療患者における、irRC を用いた治験担当医師の評価に基づく ORR 及び DCR を有効性主要評価項目とした。結果としては、事前に規定した治験継続基準（11例中1例以上の奏効又は5例以上の病勢コントロール）を達成した。本試験における、すべての患者集団における有効性主要評価項目を、MK-3475の抗腫瘍効果を示す ORR とした。RECIST 1.1に従い盲検下された中央画像判定機関による抗腫瘍効果を主要評価項目、irRC を用いた治験担当医師に基づく抗腫瘍効果を副次的評価項目とした。irRC 及び RECIST 1.1を用いた評価に基づく病勢コントロール率、奏効期間及び PFS、並びに OS を副次評価項目とした。各患者集団、場合によっては各用法・用量で、ORR における95%信頼区間を算出する。PFS 及び OS については、Kaplan-Meier プロット及び記述統計を行う。奏効までの期間及び奏効期間についても、Kaplan-Meier プロット及び記述統計を行う。グラフで腫瘍径の変化を示す。投与群間の比較については、すべての重要な有効性評価項目で実施し、用法・用量の違いを評価した。

主要解析集団及び解析時期

有効性の主要解析は FAS に基づいて実施した。FAS は、ベースライン時に治験担当医師の評

C Confidential

価と中央評価それぞれで確認された測定可能病変があり、治験薬を1回以上投与された患者からなる。有効性解析は APaT 集団でも副次的に実施した。FAS は、ベースライン時に独立中央評価で測定可能病変がなかった患者を ORR 解析から除外したという点で、APaT 集団と異なる。

副次解析集団及び解析時期

ORR 及び DCR の解析は、FAS 及び APaT 集団で実施し、PFS 及び OS の解析は、APaT 集団のみで実施した。

安全性

本試験では、安全性データ解析に APaT 集団を用いた。APaT 集団は、1回以上治験薬の投与を受けたすべての患者とした。

安全性解析対象集団及び解析時期

APaT 集団

2.7.6.2.3.2　　患者の内訳

パート A、B 及び D の固形がん及び悪性黒色腫患者に関する患者の特性及び内訳を[表 2.7.6.2.3-3]、[表 2.7.6.2.3-4]、[表 2.7.6.2.3-5]、[表 2.7.6.2.3-6]、[表 2.7.6.2.3-7]、[表 2.7.6.2.3-8]、[表 2.7.6.2.3-9]、[表 2.7.6.2.3-10]、[表 2.7.6.2.3-11]、[表 2.7.6.2.3-12]、[表 2.7.6.2.3-13]及び[表 2.7.6.2.3-14]に示す。

疾患進行に関連しない有害事象のみが原因で中止した患者の正確な数を提示するために、有害事象の要約表から International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）用語の治験薬との因果関係がない「疾患進行（progressive disease）」及び「悪性新生物進行（malignant neoplasm progression）」を除外した。

C Confidential

表 2.7.6.2.3-3　患者の特性（パート A+A1）（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 1 mg/kg Q2W		MK-3475 3 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	4		3		10		17	
性別								
男性	1	(25.0)	1	(33.3)	8	(80.0)	10	(58.8)
女性	3	(75.0)	2	(66.7)	2	(20.0)	7	(41.2)
年齢（歳）								
65歳未満	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(50.0)	5	(29.4)
65歳以上	4	(100.0)	3	(100.0)	5	(50.0)	12	(70.6)
平均値	71.0		76.0		60.1		65.5	
SD	6.4		8.7		16.4		14.7	
中央値	69.0		81.0		65.0		67.0	
範囲	66～80		66～81		35～87		35～87	
人種								
白人	4	(100.0)	3	(100.0)	10	(100.0)	17	(100.0)
民族性								
ヒスパニック系又はラテン系	2	(50.0)	1	(33.3)	3	(30.0)	6	(35.3)
ヒスパニック系又はラテン系以外	2	(50.0)	2	(66.7)	7	(70.0)	11	(64.7)
ECOG PS								
[0] 全く問題なく活動できる。	1	(25.0)	1	(33.3)	3	(30.0)	5	(29.4)
[1] 症状はあるが、歩行可能である。	3	(75.0)	2	(66.7)	7	(70.0)	12	(70.6)
遠隔転移の有無								
NULL	4	(100.0)	3	(100.0)	10	(100.0)	17	(100.0)
BRAF 変異								
NULL	4	(100.0)	3	(100.0)	10	(100.0)	17	(100.0)
脳転移								
不明	4	(100.0)	3	(100.0)	10	(100.0)	17	(100.0)
過去の全身療法のレジメン数								
0	4	(100.0)	3	(100.0)	10	(100.0)	17	(100.0)
ベースライン時の腫瘍サイズ（mm）								
データがある患者	3		3		5		11	
平均値	220		114		237		199	
SD	206		95		197		170	
中央値	108		67		139		108	
範囲	94～458		53～223		45～472		45～472	
ベースライン時の LDH 値								
正常	4	(100.0)	2	(66.7)	6	(60.0)	12	(70.6)
高値	0	(0.0)	1	(33.3)	4	(40.0)	5	(29.4)
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）								

C Confidential

表 2.7.6.2.3-4　患者の特性（パート A2）（APaT 集団）（001 試験）

	コホート1		コホート2		コホート3		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	4		3		6		13	
性別								
男性	4	(100.0)	3	(100.0)	6	(100.0)	13	(100.0)
年齢（歳）								
65歳未満	3	(75.0)	2	(66.7)	1	(16.7)	6	(46.2)
65歳以上	1	(25.0)	1	(33.3)	5	(83.3)	7	(53.8)
平均値	53.8		53.3		69.0		60.7	
SD	11.7		23.5		7.6		14.6	
中央値	53.0		48.0		68.0		66.0	
範囲	42～67		33～79		59～82		33～82	
人種								
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
白人	4	(100.0)	2	(66.7)	6	(100.0)	12	(92.3)
民族性								
ヒスパニック系又はラテン系以外	4	(100.0)	3	(100.0)	6	(100.0)	13	(100.0)
ECOG PS								
[0] 全く問題なく活動できる。	3	(75.0)	1	(33.3)	1	(16.7)	5	(38.5)
[1] 症状はあるが、歩行可能である。	1	(25.0)	2	(66.7)	5	(83.3)	8	(61.5)
遠隔転移の有無								
NULL	4	(100.0)	3	(100.0)	6	(100.0)	13	(100.0)
BRAF 変異								
NULL	4	(100.0)	3	(100.0)	6	(100.0)	13	(100.0)
脳転移								
不明	4	(100.0)	3	(100.0)	6	(100.0)	13	(100.0)
過去の全身療法のレジメン数								
0	3	(75.0)	2	(66.7)	4	(66.7)	9	(69.2)
1	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)
3以上	1	(25.0)	1	(33.3)	1	(16.7)	3	(23.1)
ベースライン時の腫瘍サイズ（mm）								
データがある患者	3		3		4		10	
平均値	150		141		132		140	
SD	187		103		138		128	
中央値	68		197		93		98	
範囲	19～364		22～204		16～327		16～364	
ベースライン時の LDH 値								
正常	3	(75.0)	1	(33.3)	4	(66.7)	8	(61.5)
高値	1	(25.0)	2	(66.7)	2	(33.3)	5	(38.5)
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）								

C Confidential

表 2.7.6.2.3-5　患者の特性（パート B1）（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	22		56		57		135	
性別								
男性	14	(63.6)	33	(58.9)	32	(56.1)	79	(58.5)
女性	8	(36.4)	23	(41.1)	25	(43.9)	56	(41.5)
年齢（歳）								
65歳未満	13	(59.1)	28	(50.0)	32	(56.1)	73	(54.1)
65歳以上	9	(40.9)	28	(50.0)	25	(43.9)	62	(45.9)
平均値	58.7		61.5		60.2		60.5	
SD	14.8		13.7		14.6		14.2	
中央値	62.5		64.5		62.0		62.0	
範囲	30～79		32～87		25～94		25～94	
人種								
アジア人	0	(0.0)	2	(3.6)	0	(0.0)	2	(1.5)
白人	22	(100.0)	54	(96.4)	57	(100.0)	133	(98.5)
民族性								
ヒスパニック系又はラテン系	2	(9.1)	1	(1.8)	2	(3.5)	5	(3.7)
ヒスパニック系又はラテン系以外	20	(90.9)	55	(98.2)	55	(96.5)	130	(96.3)
ECOG PS								
[0] 全く問題なく活動できる。	13	(59.1)	39	(69.6)	46	(80.7)	98	(72.6)
[1] 症状はあるが、歩行可能である。	9	(40.9)	17	(30.4)	11	(19.3)	37	(27.4)
遠隔転移の有無								
M0	0	(0.0)	1	(1.8)	3	(5.3)	4	(3.0)
M1a	0	(0.0)	10	(17.9)	3	(5.3)	13	(9.6)
M1b	2	(9.1)	9	(16.1)	10	(17.5)	21	(15.6)
M1c	20	(90.9)	36	(64.3)	41	(71.9)	97	(71.9)
BRAF 変異								
変異型	6	(27.3)	10	(17.9)	14	(24.6)	30	(22.2)
野生型／正常	16	(72.7)	46	(82.1)	39	(68.4)	101	(74.8)
不明	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(7.0)	4	(3.0)
脳転移								
あり	2	(9.1)	5	(8.9)	4	(7.0)	11	(8.1)
なし	20	(90.9)	51	(91.1)	53	(93.0)	124	(91.9)

C Confidential

表 2.7.6.2.3-5　患者の特性（パート B1）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
過去の全身療法のレジメン数								
0	13	(59.1)	12	(21.4)	16	(28.1)	41	(30.4)
1	4	(18.2)	21	(37.5)	19	(33.3)	44	(32.6)
2	5	(22.7)	14	(25.0)	16	(28.1)	35	(25.9)
3以上	0	(0.0)	9	(16.1)	6	(10.5)	15	(11.1)
ベースライン時の腫瘍サイズ（mm）								
データがある患者	19		43		51		113	
平均値	135		88		99		101	
SD	94		92		94		94	
中央値	128		47		66		62	
範囲	14～382		11～418		10～458		10～458	
ベースライン時の LDH 値								
正常	16	(72.7)	40	(71.4)	37	(64.9)	93	(68.9)
高値	6	(27.3)	15	(26.8)	19	(33.3)	40	(29.6)
欠測	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(1.8)	2	(1.5)
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）								

C Confidential

表 2.7.6.2.3-6　患者の特性（パート B2）（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	89		84		173	
性別						
男性	47	(52.8)	57	(67.9)	104	(60.1)
女性	42	(47.2)	27	(32.1)	69	(39.9)
年齢（歳）						
65歳未満	60	(67.4)	51	(60.7)	111	(64.2)
65歳以上	29	(32.6)	33	(39.3)	62	(35.8)
平均値	56.7		61.1		58.8	
SD	14.7		13.0		14.0	
中央値	59.0		63.0		61.0	
範囲	18～88		27～87		18～88	
人種						
アジア人	1	(1.1)	2	(2.4)	3	(1.7)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)
混血	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.6)
白人	87	(97.8)	81	(96.4)	168	(97.1)
民族性						
ヒスパニック系又はラテン系	6	(6.7)	2	(2.4)	8	(4.6)
ヒスパニック系又はラテン系以外	83	(93.3)	82	(97.6)	165	(95.4)
ECOG PS						
[0] 全く問題なく活動できる。	59	(66.3)	56	(66.7)	115	(66.5)
[1] 症状はあるが、歩行可能である。	30	(33.7)	28	(33.3)	58	(33.5)
遠隔転移の有無						
M0	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(0.6)
M1a	5	(5.6)	6	(7.1)	11	(6.4)
M1b	9	(10.1)	11	(13.1)	20	(11.6)
M1c	75	(84.3)	66	(78.6)	141	(81.5)
BRAF 変異						
変異型	12	(13.5)	18	(21.4)	30	(17.3)
野生型／正常	77	(86.5)	66	(78.6)	143	(82.7)
脳転移						
あり	7	(7.9)	8	(9.5)	15	(8.7)
なし	82	(92.1)	76	(90.5)	158	(91.3)

C Confidential

表 2.7.6.2.3-6　患者の特性（パート B2）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
過去の全身療法のレジメン数						
1	27	(30.3)	20	(23.8)	47	(27.2)
2	31	(34.8)	34	(40.5)	65	(37.6)
3以上	31	(34.8)	30	(35.7)	61	(35.3)
ベースライン時の腫瘍サイズ（mm）						
データがある患者	79		76		155	
平均値	173		149		161	
SD	154		109		134	
中央値	123		135		132	
範囲	15～895		14～535		14～895	
ベースライン時の LDH 値						
正常	49	(55.1)	50	(59.5)	99	(57.2)
高値	39	(43.8)	34	(40.5)	73	(42.2)
欠測	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.6)
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）						

C Confidential

表 2.7.6.2.3-7　患者の特性（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	121		123		244	
性別						
男性	72	(59.5)	87	(70.7)	159	(65.2)
女性	49	(40.5)	36	(29.3)	85	(34.8)
年齢（歳）						
65歳未満	71	(58.7)	76	(61.8)	147	(60.2)
65歳以上	50	(41.3)	47	(38.2)	97	(39.8)
平均値	60.9		60.0		60.5	
SD	14.0		14.5		14.3	
中央値	62.0		61.0		61.5	
範囲	18～90		28～88		18～90	
人種						
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
アジア人	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1	(0.8)	2	(1.6)	3	(1.2)
混血	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島人	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
白人	118	(97.5)	118	(95.9)	236	(96.7)
民族性						
ヒスパニック系又はラテン系	7	(5.8)	1	(0.8)	8	(3.3)
ヒスパニック系又はラテン系以外	114	(94.2)	122	(99.2)	236	(96.7)
ECOG PS						
[0] 全く問題なく活動できる。	73	(60.3)	71	(57.7)	144	(59.0)
[1] 症状はあるが、歩行可能である。	47	(38.8)	52	(42.3)	99	(40.6)
欠測	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
遠隔転移の有無						
M0	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
M1a	9	(7.4)	9	(7.3)	18	(7.4)
M1b	14	(11.6)	14	(11.4)	28	(11.5)
M1c	97	(80.2)	99	(80.5)	196	(80.3)
BRAF 変異						
変異型	33	(27.3)	26	(21.1)	59	(24.2)
野生型／正常	86	(71.1)	97	(78.9)	183	(75.0)
不明	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)

C Confidential

表 2.7.6.2.3-7　患者の特性（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
脳転移						
あり	11	(9.1)	11	(8.9)	22	(9.0)
なし	110	(90.9)	112	(91.1)	222	(91.0)
過去の全身療法のレジメン数						
0	37	(30.6)	31	(25.2)	68	(27.9)
1	36	(29.8)	47	(38.2)	83	(34.0)
2	30	(24.8)	26	(21.1)	56	(23.0)
3以上	18	(14.9)	19	(15.4)	37	(15.2)
ベースライン時の腫瘍サイズ（mm）						
データがある患者	107		117		224	
平均値	160		138		149	
SD	132		127		130	
中央値	123		99		109	
範囲	11～538		15～752		11～752	
ベースライン時の LDH 値						
正常	67	(55.4)	69	(56.1)	136	(55.7)
高値	53	(43.8)	48	(39.0)	101	(41.4)
欠測	1	(0.8)	6	(4.9)	7	(2.9)
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）						

C Confidential

表 2.7.6.2.3-8　患者の特性（パート D）（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	51		52		103	
性別						
男性	32	(62.7)	31	(59.6)	63	(61.2)
女性	19	(37.3)	21	(40.4)	40	(38.8)
年齢（歳）						
65歳未満	33	(64.7)	33	(63.5)	66	(64.1)
65歳以上	18	(35.3)	19	(36.5)	37	(35.9)
平均値	59.4		57.0		58.2	
SD	10.4		13.1		11.8	
中央値	60.0		59.5		60.0	
範囲	35～80		26～78		26～80	
人種						
アジア人	1	(2.0)	2	(3.8)	3	(2.9)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.0)
白人	50	(98.0)	49	(94.2)	99	(96.1)
民族性						
ヒスパニック系又はラテン系	3	(5.9)	3	(5.8)	6	(5.8)
ヒスパニック系又はラテン系以外	48	(94.1)	49	(94.2)	97	(94.2)
ECOG PS						
[0] 全く問題なく活動できる。	41	(80.4)	46	(88.5)	87	(84.5)
[1] 症状はあるが、歩行可能である。	10	(19.6)	6	(11.5)	16	(15.5)
遠隔転移の有無						
M0	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
M1a	6	(11.8)	2	(3.8)	8	(7.8)
M1b	12	(23.5)	8	(15.4)	20	(19.4)
M1c	32	(62.7)	42	(80.8)	74	(71.8)
BRAF 変異						
変異型	20	(39.2)	16	(30.8)	36	(35.0)
野生型／正常	31	(60.8)	36	(69.2)	67	(65.0)
脳転移						
あり	1	(2.0)	5	(9.6)	6	(5.8)
なし	49	(96.1)	47	(90.4)	96	(93.2)
不明	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.0)

C Confidential

表 2.7.6.2.3-8　患者の特性（パート D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
過去の全身療法のレジメン数						
0	23	(45.1)	29	(55.8)	52	(50.5)
1	17	(33.3)	15	(28.8)	32	(31.1)
2	10	(19.6)	8	(15.4)	18	(17.5)
3以上	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
ベースライン時の腫瘍サイズ（mm）						
データがある患者	45		47		92	
平均値	110		114		112	
SD	95		88		91	
中央値	79		90		84	
範囲	13～404		16～358		13～404	
ベースライン時の LDH 値						
正常	30	(58.8)	35	(67.3)	65	(63.1)
高値	21	(41.2)	15	(28.8)	36	(35.0)
欠測	0	(0.0)	2	(3.8)	2	(1.9)
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）						

C Confidential

表 2.7.6.2.3-9　患者の内訳（パート A+A1）（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 1 mg/kg Q2W n	MK-3475 3 mg/kg Q2W n	MK-3475 10 mg/kg Q2W n	合計 n
患者数	4	3	10	117
治験薬投与中止の内訳				
中止	4	3	10	17
有害事象	1	2	3	6
医師の判断	1	0	1	2
疾患進行（progressive disease）	2	1	6	9

治験薬投与中止の内訳について、同一患者の同一事象は1件として集計した。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

表 2.7.6.2.3-10　患者の内訳（パート A2）（APaT 集団）（001 試験）

	コホート1 n	コホート2 n	コホート3 n	合計 n
患者数	4	3	6	13
治験薬投与中止の内訳				
中止	3	2	6	11
有害事象	1	0	5	6
医師の判断	0	1	0	1
疾患進行（progressive disease）	2	1	1	4
不明	1	1	0	2

治験薬投与中止の内訳について、同一患者の同一事象は1件として集計した。
不明：報告時、中止記録が確認できなかったもの。本治験では、中止理由が不明であった患者は、すべてデータベースカットオフ時に継続している。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

C Confidential

表 2.7.6.2.3-11　患者の内訳（パート B1）（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W n	MK-3475 10 mg/kg Q3W n	MK-3475 10 mg/kg Q2W n	合計 n
患者数	22	56	57	135
治験薬投与中止の内訳				
中止	15	43	39	97
有害事象	4	11	15	30
医師の判断	0	4	1	5
疾患進行（progressive disease）	10	28	21	59
治験実施計画書の不遵守	0	0	2	2
患者による中止	1	0	0	1
不明	7	13	18	38

治験薬投与中止の内訳について、同一患者の同一事象は1件として集計した。
不明：報告時、中止記録が確認できなかったもの。本治験では、中止理由が不明であった患者は、すべてデータベースカットオフ時に継続している。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

表 2.7.6.2.3-12　患者の内訳（パート B2）（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W n	MK-3475 10 mg/kg Q3W n	合計 n
患者数	89	84	173
治験薬投与中止の内訳			
中止	65	52	117
有害事象	14	20	34
追跡不能	2	1	3
医師の判断	6	1	7
疾患進行（progressive disease）	38	28	66
治験実施計画書の不遵守	4	0	4
患者による中止	1	2	3
不明	24	32	56

治験薬投与中止の内訳について、同一患者の同一事象は1件として集計した。
不明：報告時、中止記録が確認できなかったもの。本治験では、中止理由が不明であった患者は、すべてデータベースカットオフ時に継続している。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

C Confidential

表 2.7.6.2.3-13　患者の内訳（パート D）（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W n	MK-3475 10 mg/kg Q3W n	合計 n
患者数	51	52	103
治験薬投与中止の内訳			
中止	34	36	70
有害事象	7	11	18
医師の判断	1	1	2
疾患進行（progressive disease）	23	24	47
治験実施計画書の不遵守	1	0	1
患者による中止	2	0	2
不明	17	16	33

治験薬投与中止の内訳について、同一患者の同一事象は1件として集計した。
不明：報告時、中止記録が確認できなかったもの。本治験では、中止理由が不明であった患者は、すべてデータベースカットオフ時に継続している。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

表 2.7.6.2.3-14　患者の内訳（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W n	MK-3475 10 mg/kg Q2W n	合計 n
患者数	121	123	244
治験薬投与中止の内訳			
中止	77	77	154
有害事象	24	22	46
その他	0	1	1
医師の判断	5	11	16
疾患進行（progressive disease）	43	41	84
治験実施計画書の不遵守	2	0	2
患者による中止	3	2	5
不明	44	46	90

治験薬投与中止の内訳について、同一患者の同一事象は1件として集計した。
不明：報告時、中止記録が確認できなかったもの。本治験では、中止理由が不明であった患者は、すべてデータベースカットオフ時に継続している。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

C Confidential

2.7.6.2.3.3　　結果

2.7.6.2.3.3.1　　有効性

主要な有効性評価項目の要約を［表 2.7.6.2.3-15］に示す。

主要評価項目の要約

治験総括報告書第1版（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：

パート B2で MK-3475 2 mg/kg Q3W を投与したイピリムマブ抵抗性の患者では、RECIST 1.1 を用いた独立中央評価（IRO 評価に基づく）による ORR は26%（95%CI：17～37）であった。この患者集団のうち、10 mg/kg Q3W で投与した患者での ORR は26%（95%CI：17～38）であった。パート B2のイピリムマブ抵抗性患者での ORR は001試験の他のコホートの ORR と類似しており、2 mg/kg Q3W で投与したすべての悪性黒色腫患者で報告された ORR は31%（95%CI：24～39）であった。

APaT 集団のうち、パート B2のイピリムマブ抵抗性の患者での ORR は24%（95%CI：18～31）であり、治験実施計画書で ORR の主要解析対象集団として事前に定めた FAS の ORR は26%（95%CI：19～34）よりわずかに低かった。

イピリムマブ未治療患者に2 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q3W の用法・用量で投与したパート D の FAS における ORR は、2及び10 mg/kg Q3W での投与で33%（95%CI：20～49）及び40%（95%CI：26～56）であった。

治験総括報告書第2版（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：

6ヵ月間のフォローアップデータを含め、全体として、有効性解析の結果は、治験総括報告書第1版で述べた進行性悪性黒色腫患者における MK-3475の強力な抗腫瘍効果を裏付けるものであった。進行性悪性黒色腫患者411例（パート B1+B2+D）の併合解析において、ORR は高く（FAS 34%、APaT 集団31%）、CR 率（FAS 8%、APaT 集団8%）は治験総括報告書第1版の時点（FAS 5%、APaT 集団6%）から上昇した。CR 率の上昇は、一部の患者で6ヵ月間以上にわたり腫瘍縮小が持続していることを示している。

進行性悪性黒色腫患者（イピリムマブ抵抗性及び未治療を含む）合計655例を組み入れ、異なる3つの用法・用量（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q2W）で投与した001試験の4コホート（B1、B2、B3及び D）の ORR の結果は一貫していた。001試験には、3つの用法・用量すべてと臨床的に重要な2集団（イピリムマブ抵抗性及び未治療）を含む3つの無作為化用量比較試験がある。イピリムマブ未治療及び既治療集団のいずれにおいても ORR は高く、評価した3つの用法・用量（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W）間に明らかな用量反応関係は認められなかった。MK-3475はイピリムマブ未治療及び既治療（イピリムマブ抵抗性を含む）の悪性黒色腫患者の双方で高い ORR を示したが、イピリムマブ未治療コホートの ORR がイピリムマブ既治療コホートよりも高い傾向がみられた。部分集団解析（主要な予後因子に

C Confidential

基づく）で、MK-3475の ORR は種々の悪性黒色腫患者集団でも概して一貫したデータが得られている。

副次評価項目の要約

治験総括報告書第1版（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：

1) irRC を用いた ORR は、RECIST 1.1を用いた ORR と同程度であった。最良総合効果が SD であった患者の数は irRC の方が RECIST より多く、DCR も irRC での評価の方が高かった。RECIST 1.1を用いた場合は、irRC を用いた場合よりも、最良総合効果が疾患進行であった患者の割合が概して高く、DCR は低かった。これは、新病変が発現した場合に、irRC では全体の腫瘍量に含めた上で評価するが、RECIST 1.1では必然的に疾患進行と診断するためであると考えられる。
2) 奏効期間の解析から、客観的奏効が得られた患者の大半で、効果が持続していることが示された。パート B2及び全悪性黒色腫患者集団（複数の用法・用量を併合した場合）では、確定した奏効がみられた患者の88%で、本解析実施時点で奏効の持続が認められた。
3) 本試験の患者の PFS は Kaplan-Meier 法で推定し、PFS 解析の主な方法としては、RECIST 1.1を用いた IRO 評価に基づき APaT 集団で評価した。PFS の結果は、MK-3475の投与により試験対象集団の多くの患者で持続的な治療効果が認められることを示しており、MK-3475投与によるクリニカルベネフィットがさらに裏付けられるとともに、臨床効果を総合的に評価する指標として遜色のない結果であった。irRC を用いた IRO 評価に基づく PFS と irRC を用いた治験担当医師評価に基づく PFS の比較を行った。RECIST 1.1では irRC よりも疾患進行のイベントが多いため（概して新病変によるもの）、疾患進行を irRC で評価した場合の方が PFS の中央値が長く、患者に対する有益性をより反映していると考えられる。注目すべきことに、RECIST 1.1で疾患進行と判定され irRC では判定されなかった患者では腫瘍の縮小が長期間持続することが多く、OS は RECIST 1.1で SD 以上と判定された患者と同程度であった。
4) OS のデータ解析から、転移性悪性黒色腫患者のヒストリカルデータと比較し、良好な1年 OS 率が示された。すべての用法・用量で MK-3475を投与した悪性黒色腫患者の全411例を併合した悪性黒色腫患者集団全体の1年 OS 率は71%であった。

治験総括報告書第2版（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：

1) irRC を用いた ORR は、RECIST 1.1を用いた ORR と同程度であった。最良総合効果が SD であった患者の数は irRC の方が RECIST より多く、DCR も irRC での評価の方が高かった。RECIST 1.1を用いた場合は、irRC を用いた場合よりも、最良総合効果が疾患進行であった患者の割合が概して高く、DCR は低かった。これは、新病変が発現した場合に、irRC では全体の腫瘍量に含めた上で評価するが、RECIST 1.1では必然的に疾患進行と診断するためであると考えられる。

C Confidential

2)　奏効期間の解析から、客観的奏効が得られた患者の大半で、効果が持続していることが示された。6ヵ月間の追加の追跡調査データでも確定した奏効が依然として持続しているため、パート B1、B2、及び D で全患者を1年以上追跡しているにもかかわらず、いずれのコホートも奏効期間の中央値にはまだ達していなかった。411例からなる本患者集団では、奏効例の80%超で12ヵ月を超える持続した効果（死亡及び新たにがんに対する治療を開始した患者も含む）がみられた。B3の2群いずれの効果も持続的であり、MK-3475に関するこれまでの全所見と一致した。

3)　最新の PFS 及び OS のデータからも、生存に関する良好なベネフィットが示された。パート B2、D、及び B3の3つの無作為化試験で検討された3つの用法・用量で、PFS 及び OS に有意な差は認められなかった。

より長期の追跡調査データによるパート B1、B2、及び D の最新データでは、進行性悪性黒色腫に関して MK-3475投与開始後1年の時点で30%を超える患者が無増悪であることが示された。パート B3から得られた PFS 曲線を検討したところ、患者の約40%は6ヵ月を超える持続的な治療効果を得ることが推定された。また、1年 OS 率は、全コホート及び全群で60%を超えると推定された。6ヵ月間の追加の追跡調査データを含め、2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W の用法・用量間に差は認められなかった。

C Confidential

表 2.7.6.2.3-15　進行性悪性黒色腫における MK-3475 の主要な有効性評価項目の要約（001 試験）

	パート B2（イピリムマブ抵抗性）		パート D（イピリムマブ未治療）		パート B3（イピリムマブ未治療）		パート B3（イピリムマブ既治療）		パート B1+B2+D（イピリムマブ未治療+既治療）		
	2 mg/kg Q3W	10 mg/kg Q3W	2 mg/kg Q3W	10 mg/kg Q3W	10 mg/kg Q3W	10 mg/kg Q2W	10 mg/kg Q3W	10 mg/kg Q2W	2 mg/kg Q3W	10 mg/kg Q3W	10 mg/kg Q2W
患者数（FAS/APaT 集団）	79/89	76/84	45/51	47/52	57/65	56/58	50/56	61/65	143/162	166/192	51/57
BOR 解析（RECIST 1.1に基づく IRO）											
ORR（%）– FAS（95%CI）	28 (18, 39)	28 (18, 39)	33 (20, 49)	38 (25, 54)	35 (23, 49)	38 (25, 52)	26 (15, 40)	33 (21, 46)	32 (24, 40)	33 (26, 40)	45. (31, 60)
ORR（%）– APaT 集団（95%CI）	25 (16, 35)	25 (16, 36)	33 (21, 48)	35 (22, 49)	31 (20, 43)	36 (24, 50)	23 (13, 36)	31 (20, 43)	30 (23, 37)	29 (23, 36)	44 (31, 58)
奏効期間（RECIST 1.1に基づく IRO、APaT 集団）											
中央値（週）	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	93	NR
奏効持続例の割合（%）	86	91	82	72	-	-	-	-	79	75	68
奏効までの期間の中央値（週）（範囲）	12 (11-37)	12 (7-48)	12 (11-39)	12 (11-37)	12 (11-36)	12 (12-28)	12 (11-24)	12 (11-42)	12 (10-84)	12 (7-61)	13 (11-62)
PFS（RECIST 1.1に基づく IRO、APaT 集団）											
中央値（月）（95%CI）	4.9 (2.8, 8.3)	3.2 (2.8, 5.5)	5.5 (2.8,14.0)	4.2 (2.8, 9.9)	4.1 (2.8, 8.3)	3.1 (2.8,)	2.8 (2.6, 5.5)	5.6 (2.8, 8.3)	5.1 (2.8,8.3)	4.2 (2.9,5.5)	8.8 (5.4, 22.1)
6ヵ月 PFS 率（%）	43	35	50	41	46	44	32	47	47	40	56
PFS（irRC に基づく IRO、APaT 集団）											
中央値（月）（95%CI）	8.2 (5.1,11.0)	5.6 (3.9,13.6)	8.3 (3.4,13.8)	6.3 (3.7,11.3)	5.8 (3.4,)	6.5 (5.2,)	5.5 (2.8,)	5.6 (3.8,8.6)	8.3 (6.2,11.0)	7.0 (5.5,10.3)	22.1 (8.3,27.4)
6ヵ月 PFS 率（%）	56	48	58	51	49	55	42	48	59	53	68
OS（APaT 集団）											
中央値（月）	NR	18.3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	21.1	23.1	NR
12ヵ月 OS 率（%）	60	62	72	64	NR	NR	NR	NR	67	67	82
BOR 解析（RECIST 1.1に基づく IRO）											
ORR（%）– FAS（95%CI）	28 (18, 39)	28 (18, 39)	33 (20, 49)	38 (25, 54)	35 (23, 49)	38 (25, 52)	26 (15, 40)	33 (21, 46)	31 (24, 40)	33 (26, 40)	45. (31, 60)
ORR（%）– APaT 集団（95%CI）	25 (16, 35)	25 (16, 36)	33 (21, 48)	35 (22, 49)	31 (20, 43)	36 (24, 50)	23 (13, 36)	31 (20, 43)	30 (23, 37)	29 (23, 36)	44 (31, 58)
奏効期間（RECIST 1.1に基づく IRO、APaT 集団）											
中央値（週）	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	93	NR
奏効持続例の割合（%）	86	90	82	72	NA‡	NA‡	NA‡	NA‡	79	75	68
奏効までの期間の中央値（週）（範囲）	12 (11-37)	12 (7-48)	12 (11-39)	12 (11-37)	12 (11-36)	12 (12-28)	12 (11-24)	12 (11-42)	12 (10-84)	12 (7-61)	13 (11-62)

C Confidential

表 2.7.6.2.3-15　進行性悪性黒色腫における
MK-3475 の主要な有効性評価項目の要約（001 試験）（続き）

	パート B2（イピリムマブ抵抗性）		パート D（イピリムマブ未治療）		パート B3（イピリムマブ未治療）		パート B3（イピリムマブ既治療）		パート B1+B2+D（イピリムマブ未治療+既治療）		
	2 mg/kg Q3W	10 mg/kg Q3W	2 mg/kg Q3W	10 mg/kg Q3W	10 mg/kg Q3W	10 mg/kg Q2W	10 mg/kg Q3W	10 mg/kg Q2W	2 mg/kg Q3W	10 mg/kg Q3W	10 mg/kg Q2W
PFS（RECIST 1.1に基づく IRO、APaT 集団）											
中央値（月）（95%CI）	4.9 (2.8,8.3)	3.2 (2.8,5.5)	5.5 (2.8,14.0)	4.2 (2.8,9.9)	4.1 (2.8,8.3)	3.1 (2.8,)	2.8 (2.6,5.5)	5.6 (2.8,8.3)	5.1 (2.8,8.3)	4.2 (2.9,5.5)	8.8 (5.4,22.1)
6ヵ月 PFS 率（%）	43	35	50	41	46	44	32	47	47	40	56
PFS（irRC に基づく IRO、APaT 集団）											
中央値（月）（95%CI）	8.2 (5.1,11.0)	5.6 (3.9,13.6)	8.3 (3.4,13.8)	6.3 (3.7,11.3)	5.8 (3.4,NR)	6.5 (5.2, NR)	5.5 (2.8,NR)	5.6 (3.8,8.6)	8.3 (6.2,11.0)	7.0 (5.5,10.3)	22.1 (8.3,27.4)
6ヵ月 PFS 率（%）	56	48	58	51	49	55	42	48	59	53	68
OS（APaT 集団）											
中央値（月）	NR	18.3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	21.1	23.1	NR
12ヵ月 OS 率	60	62	72	64	NR	NR	NR	NR	67	67	82

NR=未到達
‡NA：治験総括報告書ではデータがイピリムマブの投与状況別に要約されていない。
データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.2.3.3.2　薬物動態及び免疫原性

MK-3475は典型的なモノクローナル抗体治療薬の PK プロファイルを示し、全身クリアランスは低く、分布容積は小さかった。MK-3475の曝露量は、1～10 mg/kg の用量範囲でおおむね用量比例的に増加した。

パート B1及び B2の2 mg/kg Q3W での MK-3475投与間隔終了時濃度（C_{trough}）は、パート B1、B2、及び B3の10 mg/kg Q3W での濃度の5分の1であったことから、MK-3475曝露量はこれらの用量範囲で用量比例性を示すことが支持された。これは、サイクル13（36週目）の C_{trough} が、パートB1及びB2の2 mg/kg Q3W では31.4 µg/mL 及び26.2 µg/mL であったのに対し、パートB1、B2、及び B3の10 mg/kg Q3W では150 µg/mL、155 µg/mL、及び159 µg/mL と約5倍であったことからも明らかである。

パート B1及び B3の10 mg/kg Q3W 投与のサイクル13（36週目）で得られた平均 C_{trough} は150 µg/mL 及び159 µg/mL であり、パート B1及び B3の10 mg/kg Q2W 投与のサイクル19（36週目）で得られた C_{trough} である253 µg/mL 及び255 µg/mL より平均で40%低かった。

MK-3475の PK は低度～中等度の変動を示す（患者間の CV は15～66%）。

合計655例の患者のうち653例から ADA 分析用検体を得ることができた。このうち37例は、投与後の ADA 分析用検体が得られなかったため、MK-3475が免疫原性を引き起こすかどうかを評価することができなかった。合計616例を免疫原性解析に含めた。

3例は、ADA の有無に関する確認分析で1検体ずつ陽性と判定された。このうち2例は、投与前検体が陽性であると確認され、MK-3475投与に関わらない ADA 陽性に分類された。1例は、

C Confidential

MK-3475投与による ADA 陽性に分類された。500例は評価不能、113例は陰性であった。

2.7.6.2.3.3.3　　安全性

安全性解析の要約

001試験の安全性データにより、MK-3475は評価したすべての用法・用量で良好な忍容性を示し、進行性悪性黒色腫患者に対し許容可能な安全性プロファイルを有することが示された。

パートB1+B2+D及びパートB3の有害事象の要約を[表 2.7.6.2.3-16]及び[表 2.7.6.2.3-17]に示す。

悪性黒色腫患者でみられた有害事象の全体的な傾向は、免疫チェックポイント阻害剤で予想されるプロファイルと一致していた。免疫関連の有害事象は、全般に Grade 1又は2であり、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を使用することにより全般に可逆的であった。

有害事象の種類は、免疫関連の有害事象を除き、単独群非盲検試験の進行性悪性黒色腫患者集団で予想されるものと全般に同様であった。

Grade 3以上の有害事象発現率は、2 mg/kg Q3W 群で40.1%、10 mg/kg Q3W 群で43.8%、10 mg/kg Q2W 群で49.1%であった。2 mg/kg Q3W 群で、高頻度に認められた Grade 3以上の有害事象は、貧血6.2%、疲労4.3%、脱水3.1%、嘔吐2.5%、肺炎2.5%及び呼吸困難2.5%であった。

重篤な有害事象の発現率は、2 mg/kg Q3W 群で34.0%、10 mg/kg Q3W 群で39.6%、10 mg/kg Q2W 群で47.4%であった。2 mg/kg Q3W 群で、高頻度に認められた重篤な有害事象（発現率2%超）は、肺炎／肺感染3.7%、呼吸困難3.1%及び胸水2.5%であった。

パート A、B 及び D におけるすべての有害事象、副作用及び重篤な有害事象を[付録 2.7.6.3.3-1]、[付録 2.7.6.3.3-2]、[付録 2.7.6.3.3-3]、[付録 2.7.6.3.3-4]、[付録 2.7.6.3.3-5]、[付録 2.7.6.3.3-6]、[付録 2.7.6.3.3-7]、[付録 2.7.6.3.3-8]、[付録 2.7.6.3.3-9]、[付録 2.7.6.3.3-10]、[付録 2.7.6.3.3-11]及び [付録 2.7.6.3.3-12]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2.3-16　有害事象の要約（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	162		192		57		411	
有害事象あり	161	(99.4)	188	(97.9)	55	(96.5)	404	(98.3)
有害事象なし	1	(0.6)	4	(2.1)	2	(3.5)	7	(1.7)
副作用†	134	(82.7)	161	(83.9)	51	(89.5)	346	(84.2)
Grade 3以上の有害事象	65	(40.1)	84	(43.8)	28	(49.1)	177	(43.1)
Grade 3以上の副作用†	30	(18.5)	14	(7.3)	15	(26.3)	59	(14.4)
重篤な有害事象	50	(30.9)	71	(37.0)	25	(43.9)	146	(35.5)
重篤な副作用†	15	(9.3)	10	(5.2)	10	(17.5)	35	(8.5)
死亡	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(5.3)	4	(1.0)
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‡	10	(6.2)	24	(12.5)	10	(17.5)	44	(10.7)
副作用†による中止‡	5	(3.1)	9	(4.7)	8	(14.0)	22	(5.4)
重篤な有害事象による中止‡	8	(4.9)	12	(6.3)	7	(12.3)	27	(6.6)
重篤な副作用†による中止‡	5	(3.1)	3	(1.6)	4	(7.0)	12	(2.9)

Grade は、NCI 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（progressive disease）」及び「悪性新生物進行」を除外した。
†治験担当医師によって治験薬との因果関係があると判断された事象
‡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）

C Confidential

表 2.7.6.2.3-17　有害事象の要約（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	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以上の有害事象	43	(35.5)	53	(43.1)	96	(39.3)
Grade 3以上の副作用	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)
副作用による死亡例	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、NCI 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（progressive disease）」及び「悪性新生物進行」を除外した。
†治験担当医師によって治験薬との因果関係があると判断された事象
‡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）

C Confidential

2.7.6.2.3.4　結論

2.7.6.2.3.4.1　有効性

MK-3475は、進行性悪性黒色腫患者（イピリムマブ抵抗性患者集団を含む）に対する既存の治療選択肢と比較して全体的に良好な有効性プロファイルを示した。

MK-3475の有効性プロファイルは、治験総括報告書第1版に示した先の中間解析と比較して、フォローアップ後の治験総括報告書第2版時点も依然として良好な結果が得られた。ORR は高く、CR 率は追跡調査期間が長くなるにつれて上昇した。免疫療法剤の特徴とも言える持続的なクリニカルベネフィットは、奏効期間、PFS、及び OS の延長にも表れていた。各コホートから得られた結論は以下のとおりであった。

<u>パート B2（イピリムマブ抵抗性）</u>

1) 独立中央評価による ORR は検討した2つの用量ともに25%であり（APaT 集団、95%CI：2 mg/kg Q3W で16～35及び10 mg/kg Q3W で16～36）、化学療法を受けた悪性黒色腫患者のヒストリカルな ORR と比較して良好であった。
   - 確定した CR は、2 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q3W の3%（95%CI：1～10）及び7%（95%CI：3～15）で報告された。
2) 奏効例の奏効期間は中央値に達しておらず、本解析時点で2 mg/kg Q3W 投与での奏効例の86%及び全奏効例の91%で奏効が持続していた（死亡した患者又は新たに他の治療を開始した患者は除く）。
3) PFS の中央値は2 mg/kg Q3W 群で4.9ヵ月、10 mg/kg Q3W 群で3.2ヵ月であった。
   - 両用量とも、PFS 曲線は12週目前後（初回画像評価時点付近）で急激に下降し、その後最長18ヵ月間、疾患進行又は死亡する患者がほとんどいない、比較的横ばいの曲線となり、効果の持続性を裏付けた。
4) Kaplan-Meier 推定による6ヵ月 PFS 率は、2 mg/kg Q3W 群で43%及び10 mg/kg Q3W 群で35%であった。客観的奏効は得られないが MK-3475によるクリニカルベネフィットは得られる可能性のある患者もいることが示唆された。
5) 12ヵ月 OS 率は2つの用量で同程度であり、2 mg/kg Q3W 群で60%、10 mg/kg Q3W 群で62%であった。本解析の時点で10 mg/kg Q3W コホートの OS の中央値は18.3ヵ月（95%CI：11.4～推定不能）と報告されているが、2 mg/kg Q3W コホートの OS は中央値に達しなかった。

<u>パート D（イピリムマブ未治療）</u>

2 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q3W の用量で投与したイピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者では、パート B2の結果の裏付けとなる同程度の有効性がみられたが、ORR は33%及び35%（APaT 集団）でパート B2より高かった。

1) 確定された CR は、2 mg/kg Q3W 投与及び10 mg/kg Q3W 投与の10%（95%CI：3～21）及

C Confidential

び8%（95%CI：2～19）で報告された。

パート B1+B2+D（イピリムマブ未治療又はイピリムマブ既治療）

イピリムマブ未治療又はイピリムマブ既治療の患者411例（パート B2の173例、パート D の103例、及びパート B1の135例）からなる。

悪性黒色腫の併合患者集団での有効性は、パート B2及び D の各患者集団での有効性と同程度であった。

パート B3（イピリムマブ未治療又はイピリムマブ既治療）

イピリムマブ未治療（123例）又はイピリムマブ既治療（121例）の患者244例からなる。MK-3475の有効性は、パート B1、B2、及び D の患者で報告された有効性と同程度であった。

パート B2+B3+D（3つの無作為化コホート）

3つの用法・用量（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W、及び10 mg/kg Q2W）間で有効性プロファイルに顕著な差は認められなかった。RECIST 1.1では疾患進行と判定されたが、irRC では SD以上と判定された患者の解析では、RECIST 1.1では明らかな初期の疾患進行であるにもかかわらず、MK-3475投与によるクリニカルベネフィットが得られる可能性のある患者もかなり（試験対象集団の10%超）いることが明らかになった。

人口統計学的特性及び予後因子に基づく主要な部分集団のすべてで一貫して類似した有効性の結果が得られた。

2.7.6.2.3.4.2　薬物動態及び免疫原性

用量設定試験（2～10 mg/kg）において、MK-3475の曝露量は、1～10 mg/kg の用量範囲でおおむね用量比例的に増加した（CV は15～66%）。

治験総括報告書第2版の免疫原性解析に使用した[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの利用可能な ADA データに基づくと、MK-3475投与による ADA 陽性率は低い（1%未満）。1例が MK-3475投与による ADA 陽性、2例が MK-3475投与に関わらない ADA 陽性、113例が陰性に分類された。ADA が薬剤の曝露量、安全性、有効性に及ぼす影響はみられなかった。これらのデータから、MK-3475 が ADA 形成を引き起こす可能性は限定的であるとの評価が支持された。

2.7.6.2.3.4.3　安全性

MK-3475は、検討したすべての用法・用量で全体的に良好な忍容性が示された。

イピリムマブ未治療群及び既治療群の安全性プロファイルに顕著な差は認められなかった。

臨床推奨用法・用量である2 mg/kg Q3W 群の安全性プロファイルは、悪性黒色腫に対する現行の治療（ダカルバジン、テモゾロミド、又はイピリムマブなど）と比較して良好であった。

治験担当医師が評価した因果関係又は免疫機序にかかわらず、特に AEOSI の解析を用いて、

C Confidential

免疫関連の有害事象の情報を幅広い基準によって収集した。これらの免疫関連の有害事象の叙述を詳細に検討したところ、すべての AEOSI が MK-3475又は免疫機構と関連しているとは考えられないため、免疫関連の有害事象の真の発現率より過大評価している可能性がある。それにもかかわらず、特に Grade 3以上又は重篤な有害事象を考慮すると、免疫関連の有害事象の発現率は低かった。

免疫関連の有害事象を含め、副作用の大半は可逆性であり、MK-3475の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与及び対症療法で十分に管理可能であった。

C Confidential

2.7.6.2.4　日本人進行性固形がん患者を対象とした第Ⅰ相試験［国内試験］［評価資料］（KEYNOTE-011試験、以下011試験）

2.7.6.2.4.1　試験方法の概要

治験責任医師／治験実施医療機関

中川　和彦　他、多施設共同、2施設

公表文献

1) Seto T, Shimizu T, Hirai F, et al. Phase 1 study of Pembrolizumab (anti-PD-1 monoclonal antibody; MK-3475) in Japanese patients with advanced solid tumors. APLCC 2014: IASLC Asia Pacific Lung Cancer Conference; 2014 Nov 6-8, Kuala Lumpur, Malaysia.
2) Shimizu T, Seto T, Hirai F, et al. Phase 1 study of Pembrolizumab (anti-PD-1 monoclonal antibody; MK-3475) in Japanese patients with advanced solid tumors. The 55th Annual Meeting of the Japan Lung Cancer Society 2014 Nov 14-16. Kyoto, Japan.

治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～実施中（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

パートA

MK-3475 2 mg/kg（投与レベル1）又は10 mg/kg（投与レベル2）を Q2W で静脈内投与した。ただし、サイクル1のみ4週間間隔投与とした。

パートB

MK-3475 10 mg/kg とシスプラチン／ペメトレキセド（コホート1）又はカルボプラチン／パクリタキセル（コホート2）を Q3W で静脈内投与する。サイクル1のみ4週間間隔投与（1日目は MK-3475のみ、8日目は化学療法剤のみ）とし、サイクル2からサイクル4まで MK-3475と化学療法剤を1日目に投与、サイクル5以降は MK-3475のみを1日目に投与する。

いずれのコホートも原疾患の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、継続投与を可能とした。

主要目的

1)　進行性固形がん患者に対する MK-3475の単独療法、及び進行性 NSCLC 患者に対する

C Confidential

MK-3475とシスプラチン／ペメトレキセド又はカルボプラチン／パクリタキセルの併用療法の安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

1) MK-3475の単独療法、及びMK-3475とシスプラチン／ペメトレキセド又はカルボプラチン／パクリタキセルの併用療法におけるMK-3475のPKを評価する。

探索的目的

1) ADAの発現を評価する。
2) 進行性固形がん患者に対するMK-3475の単独療法、及び進行性NSCLC患者に対するMK-3475とシスプラチン／ペメトレキセド又はカルボプラチン／パクリタキセルの併用療法の抗腫瘍効果を評価する。
3) PD-L1の発現量とMK-3475の腫瘍縮小効果との相関を評価する。
4) MK-3475に起因する間質性肺疾患を診断するために、胸部画像の変化及びその特徴を評価する。

治験デザイン

本試験は、進行性固形がん患者及び進行性NSCLC患者を対象とした非盲検、非無作為化、多施設共同第I相試験である。本試験は2つのコホート；パートA［標準的治療が無効となった進行性固形がん患者（3～12例）に対するMK-3475単独療法］及びパートB［未治療の進行性NSCLC患者（6～18例）に対するMK-3475とシスプラチン／ペメトレキセド又はカルボプラチン／パクリタキセルの併用療法］からなる。安全性及び忍容性の評価のため、サイクル1を用量制限毒性（DLT）評価期間とし、3+3デザインによりDLTを評価した。サイクル2以降は、原疾患の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。

ロット番号

表 2.7.6.2.4-1　治験薬の内容（011試験）

治験薬	剤型	力価	ロット番号	包装番号	有効期限
MK-3475	静脈内投与用凍結乾燥粉末	50 mg	GL00001068	DL00018122	2015/01/31
MK-3475	静脈内投与用凍結乾燥粉末	50 mg	DL00018225	DL00018426	2015/02/28

診断／組入れ基準

選択基準：

以下の基準をすべて満たした患者を対象とした。

1) 各コホートについて以下の基準を満たす患者；

パートA（単独療法）

組織学的又は細胞学的に固形がんと診断され、転移性又は局所進行性（局所療法の適応と

C Confidential

ならない）の病変を有する患者

- 患者が有する悪性腫瘍に対して確立した抗がん剤標準治療が無効又は不耐容である、又は治験担当医師から医学的理由により特定の標準的治療に不適格であると判断されていること

パートB（併用療法）

組織学的又は細胞学的にNSCLCと診断され、病期がⅢB／Ⅳである患者

- 化学療法が未実施であること

2) 同意取得時に20歳以上の男性又は女性の患者
3) ECOG PSが0又は1の患者
4) 適切な臓器機能を有する患者
5) 妊娠の可能性のある女性患者については、スクリーニング時の尿又は血清妊娠検査が陰性であること。尿検査が陽性又は陰性であることが確認できない場合は、血清による妊娠検査を実施し、陰性である患者が本試験に組み入れられる。
6) 女性患者の場合：
   - 妊娠の可能性がない女性（ただし、薬剤投与などの医学的理由による場合を除く）
   - 妊娠の可能性のある女性については、スクリーニングから治験薬最終投与後120日まで、適切な二重避妊法を実施することに同意する患者
7) 男性患者の場合：
   パートナーが妊娠する可能性がある場合は、スクリーニングから治験薬最終投与後120日まで、適切な二重避妊法を実施することに同意する患者。パートナーが妊娠している場合は、男性患者はコンドームの使用に同意すること。妊娠しているパートナーに対してさらに避妊法を実施する必要はない。
8) 自由意思により、治験の参加について文書による同意を得ている患者。将来の生物医学研究の参加に関しても患者から同意を得ること。ただし、将来の生物医学研究へ参加せず本試験のみに参加することは可能である。

<u>評価基準</u>

<u>安全性</u>

米国国立がん研究所（NCI） Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0（CTCAE version 4.0）に基づきGrade分類したすべての有害事象、血液一般検査、血液生化学検査、尿検査、身体所見、バイタルサイン、12誘導心電図、ECOG PS、胸部画像所見等の結果を用いて評価した。また、効果安全性評価委員は、専門的、客観的な観点からDLT評価期間におけるDLT及び安全性情報を評価した。MK-3475に起因する間質性肺疾患を評価するため、すべての胸部コンピュータ断層撮影法（CT）画像を独立した放射線医師が評価し、その後効果安全性評価委員が臨床データを踏まえて胸部CT画像の異常所見を総合的に評価した。

C Confidential

薬物動態及び免疫原性

PK：血清中 MK-3475濃度及び PK パラメータ［投与開始後28日までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}28\ day}$）、投与開始後無限大時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）、C_{max}、最高血清中 MK-3475濃度到達時間（T_{max}）、最終消失相の分布容積（Vz）、クリアランス（CL）、消失半減期（$t_{1/2}$）（ノンコンパートメント解析）］を評価した。

免疫原性：ブリッジング電気化学発光法を用いて測定した。スクリーニング試験、確認試験及び抗体価試験の標準的な3段階法にて ADA の評価を行った。確認試験にて、少なくとも1つの投与前若しくは投与後検体が陽性である場合を陽性とした。

PD-L1発現解析

提出されたホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍組織検体を用いて、免疫組織化学染色法（IHC）により PD-L1発現を確認した。単核炎症性細胞を含むマクロファージ又は modified proportion score（MPS）が0よりも大きい場合に PD-L1発現陽性と判定した。

有効性

治験担当医師が評価した irRC 及び RECIST 1.1、中央画像判定機関が評価した全腫瘍量の解析

統計計画及び解析

安全性

DLT 評価期間（治験薬の初回投与後4週間）に発現した DLT の発現頻度をパート A の投与レベル及びパート B のコホートごとに表に要約した。DLT が発現した場合は、DLT 発現率の点推定値及びその90%ベイズ流予測区間を計算し、最初に DLT が発現するまでの時間及び持続時間に関する要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、範囲）を示した。すべての有害事象は、器官別大分類及び基本語ごとに、1件以上発現した症例数（%）を表に要約した。血液一般検査、血液生化学検査、尿検査、胸部画像所見、有害事象、12誘導心電図、バイタルサイン、臨床所見、ECOG PS 等も投与レベル／コホートごとに要約した。

薬物動態

MK-3475の PK パラメータ $AUC_{0\text{-}28\ day}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、Vz、CL、$t_{1/2}$については幾何平均値、CV を、T_{max} については最小値、中央値及び最大値をそれぞれ算出し、要約した。

有効性

ORR 及びその正確な95%信頼区間を算出した。また、腫瘍縮小効果（CR、PR、疾患進行、SD）を投与レベル／コホートごとに要約した。

探索的な解析として、PD-L1の発現量と腫瘍縮小効果との相関を検討した。

C Confidential

2.7.6.2.4.2　　患者の内訳

患者の特性を［表 2.7.6.2.4-2］に、患者の内訳を[表 2.7.6.2.4-3]に示す。

表 2.7.6.2.4-2　患者の特性（APaT 集団）（011 試験）

	MK-3475 2 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	3		7		10	
性別						
男性	2	(66.7)	3	(42.9)	5	(50.0)
女性	1	(33.3)	4	(57.1)	5	(50.0)
年齢						
65歳未満	1	(33.3)	5	(71.4)	6	(60.0)
65歳以上	2	(66.7)	2	(28.6)	4	(40.0)
平均	61.3		64.3		63.4	
SD	6.4		13.6		11.6	
中央値	65.0		61.0		62.0	
範囲	54 ～ 65		52 ～ 91		52 ～ 91	
人種						
アジア人	3	(100.0)	7	(100.0)	10	(100.0)
民族						
ヒスパニック系又はラテン系以外	3	(100.0)	7	(100.0)	10	(100.0)
体重(kg)						
データがある患者数	3		7		10	
平均	74.9		53.8		60.2	
SD	4.7		12.1		14.4	
中央値	74.4		53.9		61.7	
範囲	70.5 to 79.9		39.4 to 71.7		39.4 to 79.9	
身長 (cm)						
データがある患者数	3		7		10	
平均	173.0		160.8		164.4	
SD	8.8		8.7		10.1	
中央値	176.1		159.9		162.8	
範囲	163.1 to 179.8		152.1 to 176.8		152.1 to 179.8	
ECOG						
0	2	(66.7)	2	(28.6)	4	(40.0)
1	1	(33.3)	5	(71.4)	6	(60.0)
組入れ時の病期分類						
IV	3	(100.0)	7	(100.0)	10	(100.0)
原疾患						
NSCLC	1	(33.3)	4	(57.1)	5	(50.0)
乳癌	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
悪性黒色腫	1	(33.3)	2	(28.6)	3	(30.0)
乳房外パジェット病	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(10.0)
過去の全身療法のレジメン数						
データがある患者数	3		7		10	
平均	4.7		5.3		5.1	
SD	4.5		4.7		4.4	
中央値	5.0		5.0		5.0	
範囲	0.0 to 9.0		0.0 to13.0		0.0 to13.0	

SD= Standard deviation
ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group
NSCLC= 非小細胞肺癌

C Confidential

表 2.7.6.2.4-3　患者の内訳（011 試験）

	MK-3475 2 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
スクリーニング脱落数	-		-		1	
治験薬が投与された患者数	3		7		10	
中止	3	(100.0)	6	(85.7)	9	(90.0)
有害事象による中止	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
疾患進行による中止	3	(100.0)	5	(71.4)	8	(80.0)
継続	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
中止数については最新の中止状況の記録に基づいている。						

2.7.6.2.4.3　結果

2.7.6.2.4.3.1　安全性

有害事象の要約を[表 2.7.6.2.4-4]に示す。安全性は All Treated Set を解析集団（APaT 集団と同じ対象集団である）とした。データベースカットオフ時点で、パート A の投与レベル1（2 mg/kg Q2W）で3例、投与レベル2（10 mg/kg Q2W）で7例に MK-3475を投与した。DLT は、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（投与レベル1：3例、投与レベル2：6例）で評価し、いずれの症例でも認められなかった。

MK-3475が投与された10例のうち全例に有害事象が認められた。3例以上に認められた有害事象は疲労（4例）、末梢性浮腫、発熱、食欲減退、低ナトリウム血症及び呼吸困難（各3例）であった。副作用は8例に認められ、2例以上に認められた副作用は悪心、倦怠感、発熱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（各2例）であった。ほとんどの副作用が Grade 1又は2であった。重篤な有害事象は、1例に3件認められ、Grade 3 AST 増加、Grade 3 ALT 増加及び Grade 4脳梗塞であった。このうち重篤な副作用は Grade 3 AST 増加及び Grade 3 ALT 増加であった。本試験において死亡は認められなかった。有害事象により治験を中止した患者は1例であった。本事象は Grade 4の脳梗塞であり、治験薬との因果関係は治験担当医師により否定された。

Grade 3又は4の有害事象は4例に認められ、そのうち3例で認められた有害事象は Grade 3低ナトリウム血症であった。Grade 3の副作用は1例に認められ、Grade 3 AST 増加、Grade 3 ALT 増加及び Grade 3 低ナトリウム血症であった。

報告された免疫関連の有害事象は、Grade 3 AST 増加及び Grade 3 ALT 増加、Grade 1 血中甲状腺刺激ホルモン（TSH）増加及び Grade 1 肺臓炎であった。

間質性肺疾患の評価は、治験担当医師の評価に加え、独立した放射線医師及び効果安全性評価委員が評価した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに撮影されたすべての患者の胸部 CT 画像を、独立した放射線医師が評価した結果、治験担当医師より報告があった1例（Grade 1の肺臓炎）を含めて3例で異常所見が認められた。これらの症例について効果安全性評価委員が臨床データも踏まえ

C Confidential

て総合的に間質性肺疾患の評価を行った。その結果、いずれの画像所見も治験薬との因果関係を否定できない無症候性の間質性肺疾患（Grade 1）と判定された。発現したすべての有害事象及び副作用を[表 2.7.6.2.4-5]及び[表 2.7.6.2.4-6]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2.4-4　有害事象の要約（安全性解析対象例）（011 試験）

	MK-3475 2 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	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が「どちらともいえない」「たぶんあり」又は「確実にあり」と判定された事象と副作用とした。
治験薬との因果関係がない MedDRA 基本語の「悪性新生物進行」は除外した。

C Confidential

表 2.7.6.2.4-5　全治療期間におけるすべての有害事象（011 試験）

MedDRA ver.17.0	MK-3475 2 mg/kg Q2W n	(%)	MK-3475 10 mg/kg Q2W n	(%)	合計 n	(%)
有害事象発現例数	3	(100.0)	7	(100.0)	10	(100.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	3	(42.9)	3	(30.0)
貧血	0	(0.0)	2	(28.6)	2	(20.0)
リンパ球減少症	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
好中球減少症	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
血小板減少症	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
胃腸障害	1	(33.3)	4	(57.1)	5	(50.0)
腹部膨満	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
下腹部痛	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
便秘	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(10.0)
下痢	0	(0.0)	2	(28.6)	2	(20.0)
悪心	1	(33.3)	1	(14.3)	2	(20.0)
嘔吐	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(66.7)	4	(57.1)	6	(60.0)
疲労	1	(33.3)	3	(42.9)	4	(40.0)
歩行障害	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
倦怠感	1	(33.3)	1	(14.3)	2	(20.0)
末梢性浮腫	0	(0.0)	3	(42.9)	3	(30.0)
発熱	1	(33.3)	2	(28.6)	3	(30.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
高ビリルビン血症	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
感染症および寄生虫症	2	(66.7)	2	(28.6)	4	(40.0)
感染	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
肺炎	1	(33.3)	1	(14.3)	2	(20.0)
創傷感染	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(10.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
乳房損傷	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
臨床検査	1	(33.3)	5	(71.4)	6	(60.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	2	(28.6)	2	(20.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	2	(28.6)	2	(20.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
血中コレステロール増加	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(10.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	(0.0)	2	(28.6)	2	(20.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
リンパ球数減少	0	(0.0)	2	(28.6)	2	(20.0)
血小板数減少	0	(0.0)	2	(28.6)	2	(20.0)
QRS 軸異常	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
体重減少	0	(0.0)	2	(28.6)	2	(20.0)
代謝および栄養障害	1	(33.3)	5	(71.4)	6	(60.0)
食欲減退	0	(0.0)	3	(42.9)	3	(30.0)
脱水	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)

C Confidential

表 2.7.6.2.4-5　全治療期間におけるすべての有害事象（011 試験）（続き）

MedDRA ver.17.0	MK-3475 2 mg/kg Q2W n	(%)	MK-3475 10 mg/kg Q2W n	(%)	合計 n	(%)
代謝および栄養障害	1	(33.3)	5	(71.4)	6	(60.0)
高カルシウム血症	0	(0.0)	2	(28.6)	2	(20.0)
高血糖	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
高カリウム血症	0	(0.0)	2	(28.6)	2	(20.0)
高マグネシウム血症	0	(0.0)	2	(28.6)	2	(20.0)
高トリグリセリド血症	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(10.0)
高尿酸血症	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
低アルブミン血症	0	(0.0)	2	(28.6)	2	(20.0)
低カリウム血症	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	3	(42.9)	3	(30.0)
低リン酸血症	0	(0.0)	2	(28.6)	2	(20.0)
筋骨格系および結合組織障害	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(10.0)
顎関節症候群	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(10.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	2	(28.6)	2	(20.0)
癌疼痛	0	(0.0)	2	(28.6)	2	(20.0)
神経系障害	0	(0.0)	2	(28.6)	2	(20.0)
脳梗塞	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
過眠症	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(33.3)	4	(57.1)	5	(50.0)
呼吸困難	1	(33.3)	2	(28.6)	3	(30.0)
労作性呼吸困難	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
低酸素症	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
肺臓炎	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	6	(85.7)	6	(60.0)
薬疹	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
皮膚乾燥	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
発疹	0	(0.0)	2	(28.6)	2	(20.0)
斑状丘疹状皮疹	0	(0.0)	2	(28.6)	2	(20.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
血管障害	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
塞栓症	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)

各投与群について、同一患者の同一事象は1件として集計した。
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。

C Confidential

表 2.7.6.2.4-6　全治療期間におけるすべての副作用の発現例数（011 試験）

MedDRA ver.17.0	MK-3475 2 mg/kg Q2W n	(%)	MK-3475 10 mg/kg Q2W n	(%)	合計 n	(%)
副作用発現例数	2	(66.7)	6	(85.7)	8	(80.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	2	(28.6)	2	(20.0)
貧血	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
好中球減少症	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
血小板減少症	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
胃腸障害	1	(33.3)	1	(14.3)	2	(20.0)
悪心	1	(33.3)	1	(14.3)	2	(20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(66.7)	2	(28.6)	4	(40.0)
疲労	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(10.0)
倦怠感	1	(33.3)	1	(14.3)	2	(20.0)
発熱	1	(33.3)	1	(14.3)	2	(20.0)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
感染	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
臨床検査	1	(33.3)	2	(28.6)	3	(30.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	2	(28.6)	2	(20.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	2	(28.6)	2	(20.0)
血中コレステロール増加	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(10.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
体重減少	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
代謝および栄養障害	1	(33.3)	2	(28.6)	3	(30.0)
脱水	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
高血糖	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
高カリウム血症	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
高トリグリセリド血症	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(10.0)
低カリウム血症	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	2	(28.6)	2	(20.0)
労作性呼吸困難	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
肺臓炎	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	3	(42.9)	3	(30.0)
薬疹	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
発疹	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)

各投与群について、同一患者の同一事象は1件として集計した。

C Confidential

2.7.6.2.4.3.2　　薬物動態及び免疫原性

［表 2.7.6.2.4-7］に示すように、MK-3475の PK において、CL は低く、Vz は小さく、$t_{1/2}$は長く、一般的に抗体薬にて認められている特徴を示した。MK-3475の2又は10 mg/kg を初回静脈内投与した際の MK-3475の血清中濃度は緩やかに消失し、$t_{1/2}$の幾何平均値は18日であった。MK-3475を2又は10 mg/kg で初回静脈内投与した際の MK-3475の曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）はおおむね用量に比例して増加し、これと一致して CL 及び Vz の幾何平均値は2及び10 mg/kg でおおむね類似していた。

日本人固形がん患者にて ADA の産生は認められなかった（カットオフ：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

表 2.7.6.2.4-7　MK-3475 を 2 又は 10 mg/kg で初回静脈内投与した際の MK-3475 の PK パラメータ（011 試験）

PK パラメータ		2 mg/kg ［N=3］		10 mg/kg ［N=7］	
		GM	(%CV)	GM	(%CV)
C_{max}	(μg/mL)	47.4	(19)	250	(23)
T_{max}†	(day)	0.223	(0.00208-0.233)	0.00903	(0.000694-0.232)
$AUC_{0-28\ day}$	(μg･day/mL)	507	(20)	2219	(32)
$AUC_{0-\infty}$	(μg･day/mL)	812	(45)	3410	(56)
$t_{1/2}$	(day)	18.4	(56)	18.1	(68)
Vz	(mL/kg)	65.3	(21)	76.5	(34)
CL	(mL/day/kg)	2.46	(45)	2.93	(56)

GM = 幾何平均値、CV = 変動係数
† T_{max} =平均値（範囲）

2.7.6.2.4.3.3　　有効性

有効性解析は、MK-3475を投与された10例のうち、測定可能病変を持たない患者1例を除いた、9例を対象とした。9例の内訳は、NSCLC 5例、悪性黒色腫3例及び乳癌1例であった。

RECIST 1.1に基づく奏効例（CR 又は PR）は9例中2例（22.2%、95%CI : 2.8～60.0）であった。PR を認めた2例は、10 mg/kg Q2W（投与レベル2）を投与された悪性黒色腫患者及び NSCLC 患者の各1例であった。いずれの患者においても irRC に基づく PR が認められた。RECIST 1.1に基づく無増悪期間の中央値は60.0日であり、irRC に基づく無増悪期間の中央値は42.5日であった。また、奏効例2例の奏効までの期間は46日（悪性黒色腫患者）及び41日（NSCLC 患者）であった。

提出された腫瘍検体を用いて IHC にて PD-L1発現を解析した。PD-L1発現解析が可能な検体を提出し、かつ有効性解析対象であったのは5例であった。このうち PD-L1発現陽性が2例、PD-L1発現陰性が3例であった。RECIST 1.1及び irRC に基づく奏効は、PD-L1発現陽性の2例で認められなかったが、PD-L1発現陰性の3例中1例で PR が認められた。

C Confidential

2.7.6.2.4.4　　結論

- 日本人の進行性固形がん患者に対する2 mg/kg 又は10 mg/kg の静脈内投与では、いずれの用量においても DLT の発現は認められ全般に良好な忍容性を示した。日本人患者の安全性プロファイルは、非日本人患者と類似していた。
- MK-3475の PK は、CL は低く、Vz は小さく、$t_{1/2}$は長かった。日本人固形がん患者における MK-3475の曝露量は2及び10 mg/kg の用量範囲でおおむね用量に比例して増加した。また、MK-3475の投与による ADA の産生は認められなかった。
- 探索的な抗腫瘍効果の評価では、RECIST 1.1及び irRC に基づく奏効が9例中2例（22.2%）に認められた（悪性黒色腫患者1例、NSCLC 患者1例、いずれも10 mg/kg Q2W）。PD-L1発現解析では、評価例数が限られていたため、PD-L1発現量と奏効が認められるかどうかに相関は認められなかった。

C Confidential

2.7.6.2.5　日本人進行性悪性黒色腫患者を対象とした後期第Ⅰ相試験［国内試験］［評価資料］（KEYNOTE-041試験、以下041試験）

2.7.6.2.5.1　試験方法の概要

治験責任医師／治験実施医療機関

多施設共同、12施設

公表文献

1) Yokota K, Takenouchi T, Fujimoto M, Ihn H, Uchi H, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab (MK-3475) for Japanese patients (pts) with advanced melanoma: Preliminary Results From KEYNOTE-041 Phase 1b Study. The 18th ECCO – 40th ESMO European Cancer Congress 2015 Sep 25-29. Vienna, Austria.

治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データベースカットオフ日）

開発の相

後期第Ⅰ相

治験デザイン

本治験は、進行性の悪性黒色腫患者を対象に MK-3475 2 mg/kg を Q3W で静脈内投与する、非盲検、非無作為化、多施設共同後期第Ⅰ相試験である。本試験では、35例の登録が計画された。

主要目的

1) 進行性悪性黒色腫患者を対象として、MK-3475 2 mg/kg（Q3W）を投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
2) 進行性皮膚悪性黒色腫患者を対象として、MK-3475 2 mg/kg（Q3W）を投与した際の抗腫瘍効果を、中央画像判定機関（IRC）の RECIST 1.1に基づき評価する。

副次的目的

1) 進行性皮膚悪性黒色腫患者を対象として、MK-3475を投与した際の奏効期間（DOR）及び PFS を、IRC の RECIST 1.1に基づき評価する。
2) 進行性皮膚悪性黒色腫患者を対象として、MK-3475を投与した際の ORR、DOR 及び PFS を、IRC の irRC に基づき評価する。
3) 進行性皮膚悪性黒色腫患者を対象として、MK-3475を投与した際の OS を評価する。

C Confidential

探索的目的

1) 進行性粘膜悪性黒色腫患者を対象として、MK-3475を投与した際の有効性（ORR、DOR及びPFS）並びにOSを、IRCのRECIST 1.1及びirRCに基づき評価する。
2) 進行性悪性黒色腫患者集団におけるMK-3475の薬物動態プロファイルを評価する。
3) ADAの発現を評価する。
4) MK-3475に起因する間質性肺疾患を診断するために、胸部画像の変化及びその特徴を評価する。
5) 進行性悪性黒色腫患者集団におけるバイオマーカー候補（PD-L1を含む）とMK-3475の抗腫瘍効果の関連を評価する。

ロット番号

表 2.7.6.2.5-1　治験薬の内容（041 試験）

治験薬	剤型	力価	ロット番号	包装番号	有効期限
MK-3475	静注用無菌溶液	100 mg/4 mL	DL00018609	DL00019003	31May2016
MK-3475	静注用無菌溶液	100 mg/4 mL	DL00018721	DL00019116	31May2016

評価項目及び定義

安全性の評価項目

NCI CTCAE version 4.0に基づきGrade分類したすべての有害事象、血液一般検査、血液生化学検査、尿検査、身体所見、バイタルサイン、12誘導心電図、ECOG Performance Status、胸部画像所見等の結果を用いて評価した。また、効果安全性評価委員は、専門的、客観的観点から、本治験の安全性情報を評価した。MK-3475に起因する間質性肺疾患を評価するため、すべての胸部CT画像を独立した放射線医師が評価し、その後効果安全性評価委員が臨床データを踏まえて胸部CT画像の異常所見を総合的に評価した。

有効性の主要評価項目

1) IRCのRECIST 1.1に基づく皮膚悪性黒色腫のORR：ORRは、解析対象集団におけるCR又はPRを示した患者の割合と定義した。奏効は、RECIST 1.1を用いたIRCによる確定評価とする。

有効性の副次評価項目

1) irRCに基づく皮膚悪性黒色腫のORR
2) RECIST 1.1及びirRCに基づく皮膚悪性黒色腫のDOR：DORは、CR又はPRが初めて確認されてから疾患進行又は死亡するまでの期間とする。
3) RECIST 1.1及びirRCに基づく皮膚悪性黒色腫のPFS：PFSは、割り付けられてから疾患進行又は原因を問わない死亡（いずれか早く発生した方）までの期間とする。

C Confidential

4) 皮膚悪性黒色腫の OS：OS は、治験薬初回投与から原因を問わない死亡までの期間とする。

探索的評価項目

1) RECIST 1.1及び irRC に基づく粘膜悪性黒色腫の ORR、DOR、PFS 及び OS
2) 進行性悪性黒色腫患者の PK/ADA、進行性悪性黒色腫患者におけるバイオマーカー（PD-L1等）別の抗腫瘍効果

統計計画及び解析

有効性

本治験の有効性解析の主要な対象集団は FAS とした。FAS は、ベースライン時に IRC の評価で確認された測定可能病変があり、治験薬を一回も投与されていない患者を除いた、すべての割り付けられた患者とした。

主要評価項目は、皮膚悪性黒色腫患者での IRC の RECIST 1.1に基づく ORR であった。真の ORR を35%と仮定すると、有意水準片側2.5%、帰無仮説の ORR が10%の場合、約28例の皮膚悪性黒色腫患者で、25%の ORR の差を約90%の確率で検出できる。この仮説を示すためには、28例中7例以上が奏効となる必要があった。主要な解析で少なくとも28例の評価例を確保するため、実際に登録される患者数が28例を超える場合があるとした。

副次評価項目として、皮膚悪性黒色腫患者での IRC の RECIST 1.1及び irRC に基づく他の有効性評価項目を解析した。治験担当医師の RECIST 1.1に基づく評価は、その他の副次評価項目として同様に解析した（測定可能病変は、治験担当医師の RECIST 1.1評価に基づく）。

探索的評価項目として、粘膜悪性黒色腫患者での IRC の RECIST 1.1及び irRC に基づく ORR、DOR、PFS 及び OS、並びに進行性悪性黒色腫患者における PK/ADA 及びバイオマーカー（PD-L1等）別の抗腫瘍効果を解析した。

安全性

本試験の安全性解析の主要な対象集団は、APaT 集団とする。APaT 集団は、治験薬を少なくとも1回投与されたすべての割り付けられた患者とした。臨床検査値又はバイタルサインの解析には、治験薬を少なくとも1回投与された後の測定値が少なくとも1つ必要であった。ベースラインからの変化量を評価するためには、ベースライン測定値も必要であった。

すべての有害事象は、器官分類及び基本語ごとに、1件以上発現した症例数（%）を表に要約した。有害事象は、免疫関連の有害事象並びに各部分集団及び Grade 別の発現割合を集計して評価した。その他の安全性パラメータとして、臨床検査値（血液一般検査、血液生化学検査、尿検査）、胸部画像所見、バイタルサイン、12誘導心電図及び ECOG Performance Status 等も評価した。

C Confidential

薬物動態

MK-3475の PK パラメータ［投与開始後21日までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}21\ day}$）、C_{max}、C_{trough}、CL］及び累積係数については幾何平均値、CV をそれぞれ算出し、要約した。

2.7.6.2.5.1　　患者の内訳

患者の特性及び内訳を[表 2.7.6.2.5-2]及び[表 2.7.6.2.5-3]に要約する。

42例に治験薬が投与され、データベースカットオフ時点で、21例（50.0%）が治験薬投与を中止していた。

表 2.7.6.2.5-2　患者の特性（APaT 集団）（041 試験）

	患者数	
	n	(%)
患者数	42	
性別		
男性	26	(61.9)
女性	16	(38.1)
年齢（歳）		
65歳未満	19	(45.2)
65歳以上	23	(54.8)
平均	63.6	
SD	13.8	
中央値	65.0	
範囲	39～89	
人種		
アジア人	42	(100.0)
民族		
非ヒスパニック系又は非ラテン系	42	(100.0)
ECOG PS		
0	34	(81.0)
1	8	(19.0)
遠隔転移の有無		
M0	14	(33.3)
M1	3	(7.1)
M1a	4	(9.5)
M1b	10	(23.8)
M1c	11	(26.2)
PD-L1発現		
PD-L1陽性	21	(50.0)
PD-L1陰性	13	(31.0)
不明	8	(19.0)
BRAF 変異		
野生型	33	(78.6)
変異型	7	(16.7)
不明	2	(4.8)

C Confidential

表 2.7.6.2.5-2　患者の特性（APaT 集団）（041 試験）（続き）

	患者数 n	(%)
NRAS 変異		
野生型	9	(21.4)
変異型	2	(4.8)
不明	12	(28.6)
欠測	19	(45.2)
c-KIT 変異		
野生型	1	(2.4)
不明	9	(21.4)
欠測	32	(76.2)
脳転移の有無		
なし	42	(100.0)
全身療法の治療ライン数		
0†	13	(31.0)
1	13	(31.0)
2	4	(9.5)
NULL†	12	(28.6)
ベースラインの腫瘍サイズ （mm）- RECIST 1.1に基づく IRC 判定		
対象患者数	37	
平均値	31	
SD	26	
中央値	22	
範囲	10～148	
ベースラインの腫瘍サイズ（mm）- RECIST 1.1に基づく治験担当医師判定		
対象患者数	42	
平均値	44	
SD	32	
中央値	31	
範囲	10～134	
ベースラインの腫瘍サイズ（mm^2）- irRC に基づく IRC 判定		
対象患者数	31	
平均値	770	
SD	598	
中央値	620	
範囲	117～2293	
ベースラインの LDH 値		
正常	41	(97.6)
高値	1	(2.4)
術前又は術後補助療法歴		
あり	23	(54.8)
なし	19	(45.2)
化学療法歴		
あり	11	(26.2)
なし	31	(73.8)
免疫療法歴‡		
あり	2	(4.8)
なし	40	(95.2)

† 全身療法として術前又は術後補助療法のみの治療歴がある患者は「0」、術前又は術後補助療法を含め全身療法の治療歴のない患者は「NULL」として集計した。
‡ 悪性腫瘍に対する免疫療法
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

C Confidential

表 2.7.6.2.5-3　患者の内訳（APaT 集団）（041 試験）

	患者数 n (%)
患者数	42
治験薬投与の内訳	
投与例数	42
中止	21 (50.0)
有害事象	5 (11.9)
臨床的増悪	3 (7.1)
疾患進行	13 (31.0)
不明†	21 (50.0)
集計は患者1例につき1回とし、最新のデータに基づく † 報告時点でデータが存在しない患者を不明として集計した （データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	

2.7.6.2.5.2　結果

2.7.6.2.5.2.1　安全性

安全性の要約

041試験の投与状況の要約を[表 2.7.6.2.5-4]に示す。2 mg/kg Q3W を42例に投与した。投与期間の中央値は212.5日（範囲：1～385日）であった。

041試験の有害事象の要約を[表 2.7.6.2.5-5]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）、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、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責任医師等に判定された。重篤な有害事象の発現割合は35.7%（15/42例）、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。

041試験での有害事象（発現割合10%以上）及び副作用（2例以上に発現）を[表 2.7.6.2.5-6]及び[表 2.7.6.2.5-7]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（23.8%、10/42例）及び便秘（21.4%、9/42例）であった。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）、斑状丘疹状皮疹（14.3%、6/42例）及び倦怠感（11.9%、5/42例）であった。

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例は回復し、貧血の1例及びリンパ球数減少の1例は未回復であった。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）

C Confidential

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。

日本人の悪性黒色腫患者における AEOSI の発現割合、程度、発現までの期間、持続期間を[表 2.7.6.2.5-8]に示す。MK-3475の安全性プロファイルは概して軽度～中等度で、Grade 3以上の報告はほとんどなかった。

表 2.7.6.2.5-4　投与状況の要約（APaT 集団）（041 試験）

	進行性悪性黒色腫患者 (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）	

表 2.7.6.2.5-5　有害事象の要約（APaT 集団）（041 試験）

	進行性悪性黒色腫患者 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以上の有害事象	17	(40.5)
Grade 3以上の副作用†	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。
† 治験責任医師等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）

C Confidential

表 2.7.6.2.5-6　有害事象（発現割合 10%以上）（APaT 集団）（041 試験）

	All Grades		Grades 3以上	
MedDRA ver. 18.0	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	42		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)

患者は各列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）

表 2.7.6.2.5-7　副作用（2 例以上に発現）（APaT 集団）（041 試験）

	All Grades		Grades 3以上	
MedDRA ver. 18.0	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	42		42	
有害事象あり	34	(81.0)	8	(19.0)
有害事象なし	8	(19.0)	34	(81.0)
血液およびリンパ系障害	2	(4.8)	2	(4.8)
貧血	2	(4.8)	2	(4.8)
内分泌障害	8	(19.0)	1	(2.4)
甲状腺機能亢進症	2	(4.8)	0	(0.0)
下垂体炎	2	(4.8)	1	(2.4)
甲状腺機能低下症	4	(9.5)	0	(0.0)
胃腸障害	7	(16.7)	1	(2.4)
腹痛	2	(4.8)	0	(0.0)
上腹部痛	2	(4.8)	0	(0.0)
大腸炎	2	(4.8)	1	(2.4)
下痢	3	(7.1)	0	(0.0)
悪心	2	(4.8)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.6.2.5-7　副作用（2 例以上に発現）（APaT 集団）（041 試験）（続き）

MedDRA ver. 18.0	All Grades		Grades 3以上	
	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(21.4)	1	(2.4)
倦怠感	5	(11.9)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	2	(4.8)	0	(0.0)
臨床検査	12	(28.6)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(4.8)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(7.1)	0	(0.0)
好酸球数増加	3	(7.1)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	4	(9.5)	1	(2.4)
神経系障害	2	(4.8)	1	(2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(11.9)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	19	(45.2)	1	(2.4)
皮膚乾燥	2	(4.8)	0	(0.0)
そう痒症	6	(14.3)	0	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	6	(14.3)	0	(0.0)
皮膚色素減少	2	(4.8)	0	(0.0)
尋常性白斑	3	(7.1)	0	(0.0)

患者は各列1回のみ集計した。
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。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

すべての有害事象、副作用及び重篤な有害事象を[付録 2.7.6.3.4-1]、[付録 2.7.6.3.4-2]、[付録 2.7.6.3.4-3]に示す。

表 2.7.6.2.5-8　AEOSI の要約（APaT 集団）（041 試験）

	All Grade		Grade 3以上		発現までの時間（日）中央値（範囲）	持続期間（日）† 中央値（範囲）
	n	(%)	n	(%)		
肺臓炎	1	(2.4)	0	(0.0)	84.0 (84, 84)	288.0 (288, 288)
大腸炎	2	(4.8)	1	(2.4)	206.5 (137, 276)	50.5 (41, 60)
甲状腺機能低下症	5	(11.9)	0	(0.0)	105.0 (69, 149)	189.0 (12, 297)
甲状腺機能亢進症	2	(4.8)	0	(0.0)	31.5 (22, 41)	56.5 (23, 90)
下垂体炎	3	(7.1)	1	(2.4)	220.0 (27, 242)	139.0 (106, 161)
ぶどう膜炎	1	(2.4)	0	(0.0)	158.0 (158, 158)	32.0 (32, 32)
重度の皮膚反応	1	(2.4)	0	(0.0)	13.0 (13, 13)	31.0 (31, 31)
Infusion reaction	2	(4.8)	0	(0.0)	70.0 (1, 139)	9.5 (2, 17)

† 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）

C Confidential

2.7.6.2.5.2.2　有効性

RECIST 1.1に基づく重要な有効性評価項目の要約を[表 2.7.6.2.5-9]に示す。本治験の有効性解析は、MK-3475を投与された42例のうち、IRC の RECIST 1.1に基づく評価で、ベースライン時に測定可能病変がないと判定された5例を除いた、37例を FAS の解析対象とした。37例の内訳は、皮膚悪性黒色腫が29例、粘膜悪性黒色腫が8例であった。主要評価対象集団である皮膚悪性黒色腫患者の ORR は、24.1%（7/29例、95%CI：10.3～43.5）であり、95%信頼区間の下限が ORR の閾値10%を上回り、あらかじめ規定した治験の成功基準を満たしていた。悪性黒色腫患者全体での ORR は、24.3%（9/37例、95%CI：11.8～41.2）であり、奏効までの期間の中央値（範囲）は12.3週（12～24週）、奏効期間の中央値には達しておらず、奏効が持続している患者は77.8%であった。PFS の中央値は3.9ヵ月であり、6ヵ月 PFS 率は40.5%であった。データベースカットオフ時点で OS の中央値には達しておらず、1年 OS 率は77.5%であった。

探索的に評価した粘膜悪性黒色腫患者でも、8例中2例（25.0%、95%CI：3.2～65.1）に奏効が認められた。

IRC の irRC に基づく評価で、測定可能病変が確認された31例での ORR は、25.8%（8/31例、95%CI：11.9～44.6）であった（[表 2.7.6.2.5-10]）。治験担当医師の RECIST 1.1に基づく評価では、MK-3475を投与された42例の ORR は、28.6%（12/42例、95%CI：15.7～44.6）であった（[表 2.7.6.2.5-11]）。

さらに、部分集団として PD-L1発現別及び BRAF 変異別の有効性を検討し、RECIST 1.1に基づく重要な有効性評価項目の要約を[表 2.7.6.2.5-12]及び[表 2.7.6.2.5-13]に示す。MK-3475を投与された42例中21例（50.0%）が PD-L1陽性であった。IRC の RECIST 1.1に基づく評価で、PD-L1陽性での ORR は、16.7%（3/18例、95%CI：3.6～41.4）であり、数値的には PD-L1陰性の方が ORR 及び PFS が良好であったが、PD-L1陽性と PD-L1陰性で OS は同程度であった。BRAF 変異を有する患者は、MK-3475を投与された42例中7例（16.7%）であった。IRC の RECIST 1.1に基づく評価で、BRAF 変異を有する患者に奏効は認められなかったが、BRAF 変異型と BRAF 野生型で OS は同程度であった。PD-L1発現別及び BRAF 変異別は、いずれも評価対象となる患者数が少ないため、当該結果については慎重に解釈する必要がある。

C Confidential

表 2.7.6.2.5-9　RECIST 1.1 に基づく重要な有効性評価項目の要約
（FAS：IRC 評価）（041 試験）

患者数	37 / [29]† / {8}‡
BOR 解析	
全奏効	9 / [7]† / {2}‡
ORR（95%CI）	24.3% (11.8, 41.2) [24.1% (10.3, 43.5)]† {25.0% (3.2, 65.1)}‡
DOR	
中央値（週）（範囲）	NR (17 - 37+)
奏効持続割合（%）（奏効例中）	77.8
奏効までの期間　中央値（週）（範囲）	12.3 (12, 24)
PFS	
中央値（月）（95%CI）	3.9 (2.8, 7.0)
6ヵ月 PFS 率	40.5%
1年 PFS 率	NR
OS（APaT 集団）	
中央値（月）（95%CI）	NR
6ヵ月 OS 率	90.2%
1年 OS 率	77.5%

NR：未到達
最良総合効果として完全奏効又は部分奏効が確定された奏効例のみで解析した。
† FAS 解析対象のうち、主要解析対象集団（皮膚悪性黒色腫患者）
‡ FAS 解析対象のうち、探索的解析対象集団（粘膜悪性黒色腫患者）
「+」は、最終評価（打ち切り）時の非疾患進行を示す。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

表 2.7.6.2.5-10　irRC に基づく重要な有効性評価項目の要約
（FAS：IRC 評価）（041 試験）

患者数	31
BOR 解析	
全奏効	8
ORR（95%CI）	25.8% (11.9, 44.6)
DOR	
中央値（週）（範囲）	NR (17 - 36+)
奏効持続割合（%）（奏効例中）	75.0
奏効までの期間　中央値（週）（範囲）	12.0 (12 - 18)
PFS	
中央値（月）（95%CI）	3.9 (2.7,7.1)
6ヵ月 PFS 率	41.9%
1年 PFS 率	NR

NR：未到達
最良総合効果として完全奏効又は部分奏効が確定された奏効例のみで解析した。
「+」は、最終評価（打ち切り）時の非疾患進行を示す。
（データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

C Confidential

表 2.7.6.2.5-11　RECIST 1.1 に基づく重要な有効性評価項目の要約
（FAS：治験担当医師評価）（041 試験）

患者数	42
BOR 解析	
全奏効 ORR（95%CI）	12 28.6% (15.7, 44.6)
DOR	
中央値（週）（範囲） 奏効持続割合（%）（奏効例中） 奏効までの期間　中央値（週）（範囲）	NR (11+ - 37+) 83.3 12.1 (12 - 18)
PFS	
中央値（月）（95%CI） 6ヵ月 PFS 率 1年 PFS 率	6.6 (3.8,.) 52.4% NR
NR：未到達 最良総合効果として完全奏効又は部分奏効が確定された奏効例のみで解析した。 「+」は、最終評価（打ち切り）時の非疾患進行を示す。 （データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	

表 2.7.6.2.5-12　PD-L1 発現別の RECIST 1.1 に基づく重要な有効性評価項目の要約
（FAS：　IRC 評価）（041 試験）

	PD-L1陽性	PD-L1陰性
患者数（全体） 患者数（FAS：IRC 評価）	21 18	13 11
BOR 解析		
全奏効 ORR（95%CI）	3 16.7% (3.6, 41.4)	4 36.4% (10.9, 69.2)
DOR		
中央値（週）（範囲） 奏効持続割合（%）（奏効例中） 奏効までの期間　中央値（週）（範囲）	NR (24 - 36+) 66.7 13.1 (12 - 18)	NR (17 - 37+) 75.0 12.2 (12 - 24)
PFS		
中央値（月）（95%CI） 6ヵ月 PFS 率 1年 PFS 率	2.8 (2.6,5.5) 27.8% NR	5.4 (2.6,.) 45.5% NR
OS（APaT 集団）		
中央値（月）（95%CI） 6ヵ月 OS 率 1年 OS 率	NR 89.7% 83.3%	NR 84.6% 72.5%
NR：未到達 最良総合効果として完全奏効又は部分奏効が確定された奏効例のみで解析した。 （データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）		

C Confidential

表 2.7.6.2.5-13　BRAF 変異別の RECIST 1.1 に基づく重要な有効性評価項目の要約（FAS：IRC 評価）（041 試験）

	BRAF 野生型	BRAF 変異型
患者数（全体） 患者数（FAS：IRC 評価）	33 31	7 5
BOR 解析		
全奏効 ORR（95%CI）	9 29.0% (14.2, 48.0)	0 0.0% (0.0, 52.2)
DOR		
中央値（週）（範囲） 奏効までの期間　中央値（週）（範囲）	NR (17 - 37+) 12.3 (12 - 24)	NA NA
PFS		
中央値（月）（95%CI） 6ヵ月 PFS 率 1年 PFS 率	5.4 (2.7,9.6) 48.4% NR	2.8 (2.6,5.5) NR -
OS（APaT 集団）		
中央値（月）（95%CI） 6ヵ月 OS 率 1年 OS 率	NR 90.5% 79.9%	NR 100.0% NR

NR：未到達、NA：該当しない
最良総合効果として完全奏効又は部分奏効が確定された奏効例のみで解析した。

2.7.6.2.5.2.3　薬物動態及び免疫原性

薬物動態及び免疫原性解析の要約

日本人の進行性悪性黒色腫患者に MK-3475を2 mg/kg Q3W で反復静脈内投与したとき、MK-3475の $AUC_{0\text{-}21\ day}$、C_{max} 及び C_{trough} の幾何平均値（%CV）は、サイクル1で、それぞれ393 (18.2) µg· day/mL、40.9（28.1）及び11.3（19.0）µg/mL、サイクル8では、それぞれ797（32.4）µg· day/mL、61.8（24.5）及び24.5（48.8）µg/mL であり、CL は0.158（38.2）L/day であった。また MK-3475の $AUC_{0\text{-}21\ day}$ に基づく累積係数（サイクル8／サイクル1）の幾何平均値（%CV）は1.98（25.2）であった。MK-3475の C_{trough} は、投与回数に伴って増加し、サイクル8（約147日）までにおおむね一定となった。

ADA について、全例（42例）が評価可能であり、いずれも陰性であった。（PK/ADA データベースカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

C Confidential

2.7.6.2.5.3　　結論

- 進行性悪性黒色腫患者に MK-3475 2 mg/kg（Q3W）を投与した際の忍容性はおおむね良好で許容可能な安全性プロファイルを示した。日本人悪性黒色腫患者の安全性プロファイルは、海外臨床試験成績と比較して大きな差異はなかった。
- 皮膚悪性黒色腫患者を対象に、主要評価項目であるRECIST 1.1に基づくORR（IRC判定）は24.1%（7/29例、95%CI：10.3～43.5）であり、95%信頼区間の下限が閾値奏効率10%を上回っていた。
- 探索的に評価した粘膜悪性黒色腫患者に対しても、8例中2例（25.0%）に奏効が認められており、粘膜悪性黒色腫を含めて悪性黒色腫患者全体での ORR は、24.3%（9/37、95%CI：11.8～41.2）であった。

以上のことから、日本人の悪性黒色腫患者に対する MK-3475 2 mg/kg Q3W の安全性及び有効性が確認されたと考えられた。

C Confidential

2.7.6.3　　付録（有害事象の集計表）

C Confidential

2.7.6.3.1　　002試験

付録 2.7.6.3.1-1　すべての有害事象（APaT 集団）（002 試験）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	171		178		179	
with one or more adverse events	167	(97.7)	172	(96.6)	178	(99.4)
with no adverse events	4	(2.3)	6	(3.4)	1	(0.6)
Blood and lymphatic system disorders	68	(39.8)	36	(20.2)	26	(14.5)
Anaemia	45	(26.3)	31	(17.4)	20	(11.2)
Eosinophilia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Erythropenia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Febrile neutropenia	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Granulocytopenia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Iron deficiency anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Leukocytosis	3	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.1)
Leukopenia	14	(8.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Lymph node pain	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Lymphadenopathy	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
Lymphatic obstruction	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Lymphopenia	3	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.1)
Neutropenia	14	(8.2)	1	(0.6)	2	(1.1)
Pancytopenia	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	20	(11.7)	3	(1.7)	1	(0.6)
Cardiac disorders	13	(7.6)	13	(7.3)	15	(8.4)
Angina pectoris	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Aortic valve incompetence	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Aortic valve stenosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Arrhythmia	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atrial fibrillation	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
Atrial flutter	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bradycardia	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.1)
Bundle branch block right	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Cardiac failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Cardiac ventricular disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Cardiogenic shock	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Left ventricular dysfunction	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
Left ventricular hypertrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Mitral valve incompetence	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Myocardial infarction	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palpitations	2	(1.2)	3	(1.7)	1	(0.6)
Pericardial effusion	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
Sinus tachycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.7)
Supraventricular tachycardia	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Tachycardia	5	(2.9)	3	(1.7)	5	(2.8)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　すべての有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ear and labyrinth disorders	9	(5.3)	11	(6.2)	13	(7.3)
Deafness	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Ear discomfort	2	(1.2)	2	(1.1)	0	(0.0)
Ear pain	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(1.1)
Hearing impaired	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypoacusis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Motion sickness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Otorrhoea	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tinnitus	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
Vertigo	4	(2.3)	3	(1.7)	7	(3.9)
Vertigo positional	1	(0.6)	2	(1.1)	2	(1.1)
Endocrine disorders	2	(1.2)	19	(10.7)	22	(12.3)
Adrenocortical insufficiency acute	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Autoimmune thyroiditis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
Cushingoid	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperparathyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hyperthyroidism	0	(0.0)	7	(3.9)	2	(1.1)
Hypoparathyroidism	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypophysitis	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Hypopituitarism	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
Hypothyroidism	1	(0.6)	11	(6.2)	15	(8.4)
Thyroiditis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Eye disorders	16	(9.4)	24	(13.5)	22	(12.3)
Age-related macular degeneration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Altered visual depth perception	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Blindness	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cataract	0	(0.0)	3	(1.7)	3	(1.7)
Chalazion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Conjunctival hyperaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Corneal pigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Dry eye	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)
Ectropion	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Eczema eyelids	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Entropion	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Eye disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Eye irritation	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Eye movement disorder	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Eye pain	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
Eye pruritus	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)
Eye swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　すべての有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eye disorders	16	(9.4)	24	(13.5)	22	(12.3)
Eyelid disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Eyelid exfoliation	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Eyelid function disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Eyelid oedema	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Eyelid ptosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Eyelid rash	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Glaucoma	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Iritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Lacrimation increased	1	(0.6)	3	(1.7)	0	(0.0)
Ocular hyperaemia	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(1.7)
Photophobia	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Photopsia	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.6)
Uveitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Vision blurred	5	(2.9)	5	(2.8)	3	(1.7)
Visual acuity reduced	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Visual impairment	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)
Vitreous detachment	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Vitreous floaters	1	(0.6)	3	(1.7)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	118	(69.0)	109	(61.2)	115	(64.2)
Abdominal discomfort	2	(1.2)	3	(1.7)	4	(2.2)
Abdominal distension	4	(2.3)	8	(4.5)	9	(5.0)
Abdominal pain	14	(8.2)	24	(13.5)	24	(13.4)
Abdominal pain lower	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)
Abdominal pain upper	5	(2.9)	5	(2.8)	7	(3.9)
Abdominal rigidity	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Anal pruritus	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Aphthous stomatitis	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Ascites	3	(1.8)	4	(2.2)	5	(2.8)
Auriculotemporal syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
Colitis	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(1.7)
Constipation	35	(20.5)	38	(21.3)	40	(22.3)
Dental caries	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Diarrhoea	34	(19.9)	37	(20.8)	33	(18.4)
Diverticulum	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Dry mouth	1	(0.6)	7	(3.9)	4	(2.2)
Duodenitis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Duodenogastric reflux	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Dyspepsia	7	(4.1)	3	(1.7)	3	(1.7)
Dysphagia	3	(1.8)	7	(3.9)	1	(0.6)
Eructation	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Faeces discoloured	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Faeces hard	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Faeces soft	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　すべての有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	118	(69.0)	109	(61.2)	115	(64.2)
Flatulence	2	(1.2)	3	(1.7)	2	(1.1)
Frequent bowel movements	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Gastric disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Gastritis	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Gastritis erosive	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Gastrointestinal pain	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Gastrointestinal sounds abnormal	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal toxicity	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	2	(1.2)	2	(1.1)	0	(0.0)
Gingival bleeding	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gingival pain	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)
Gingival recession	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Glossodynia	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Haematemesis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Haematochezia	3	(1.8)	4	(2.2)	0	(0.0)
Haemorrhoidal haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Haemorrhoids	2	(1.2)	3	(1.7)	1	(0.6)
Haemorrhoids thrombosed	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hyperchlorhydria	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ileus	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.1)
Impaired gastric emptying	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Inguinal hernia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Intestinal obstruction	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Intussusception	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Large intestinal ulcer	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Large intestine polyp	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Leukoplakia oral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Lip oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Loose tooth	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Malabsorption	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Melaena	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mouth ulceration	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea	71	(41.5)	35	(19.7)	43	(24.0)
Odynophagia	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Oesophageal pain	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Oral pain	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Pancreatitis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Paraesthesia oral	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Periodontal disease	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Reflux gastritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　すべての有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	118	(69.0)	109	(61.2)	115	(64.2)
Retching	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
Small intestinal obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Small intestinal perforation	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Stomatitis	3	(1.8)	1	(0.6)	3	(1.7)
Thrombosis mesenteric vessel	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tongue coated	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Tongue discolouration	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Tongue ulceration	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Tooth demineralisation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Toothache	1	(0.6)	2	(1.1)	1	(0.6)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Vomiting	39	(22.8)	15	(8.4)	33	(18.4)
General disorders and administration site conditions	109	(63.7)	115	(64.6)	129	(72.1)
Asthenia	16	(9.4)	16	(9.0)	21	(11.7)
Axillary pain	1	(0.6)	3	(1.7)	3	(1.7)
Catheter site pain	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Chest discomfort	2	(1.2)	2	(1.1)	4	(2.2)
Chest pain	7	(4.1)	9	(5.1)	9	(5.0)
Chills	7	(4.1)	8	(4.5)	10	(5.6)
Death	1	(0.6)	3	(1.7)	2	(1.1)
Device breakage	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Device dislocation	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Early satiety	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Exercise tolerance decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Extravasation	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Face oedema	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Facial pain	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Fatigue	82	(48.0)	69	(38.8)	84	(46.9)
Feeling abnormal	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Feeling cold	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Feeling hot	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Gait disturbance	3	(1.8)	2	(1.1)	3	(1.7)
General physical health deterioration	5	(2.9)	2	(1.1)	5	(2.8)
Generalised oedema	1	(0.6)	6	(3.4)	0	(0.0)
Hernia pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hunger	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hyperpyrexia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Impaired healing	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　すべての有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	109	(63.7)	115	(64.6)	129	(72.1)
Inflammation	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Influenza like illness	3	(1.8)	7	(3.9)	9	(5.0)
Infusion site bruising	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Infusion site extravasation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Infusion site pain	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injection site extravasation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Injection site pain	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Injection site paraesthesia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injection site reaction	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Local swelling	2	(1.2)	3	(1.7)	3	(1.7)
Localised oedema	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Malaise	2	(1.2)	6	(3.4)	2	(1.1)
Mass	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mucosal discolouration	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Mucosal dryness	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	3	(1.8)	3	(1.7)	1	(0.6)
Nodule	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(1.1)
Non-cardiac chest pain	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)
Oedema	0	(0.0)	3	(1.7)	1	(0.6)
Oedema peripheral	10	(5.8)	15	(8.4)	15	(8.4)
Pain	3	(1.8)	5	(2.8)	8	(4.5)
Performance status decreased	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Pyrexia	16	(9.4)	22	(12.4)	27	(15.1)
Sensation of foreign body	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Systemic inflammatory response syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Temperature intolerance	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Xerosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hepatobiliary disorders	4	(2.3)	5	(2.8)	6	(3.4)
Autoimmune hepatitis	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)
Cholangitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Cholecystitis	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Cholestasis	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)
Hepatic failure	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Hepatic pain	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)
Hepatitis	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hyperbilirubinaemia	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Immune system disorders	6	(3.5)	6	(3.4)	5	(2.8)
Allergy to arthropod sting	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anaphylactic reaction	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　すべての有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Immune system disorders	6	(3.5)	6	(3.4)	5	(2.8)
Cytokine release syndrome	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Drug hypersensitivity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hypersensitivity	3	(1.8)	1	(0.6)	2	(1.1)
Immunosuppression	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Seasonal allergy	0	(0.0)	4	(2.2)	1	(0.6)
Infections and infestations	57	(33.3)	67	(37.6)	63	(35.2)
Abscess	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Appendicitis perforated	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Bacteraemia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bacterial sepsis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Body tinea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Bronchitis	2	(1.2)	5	(2.8)	1	(0.6)
Candida infection	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
Cellulitis	2	(1.2)	3	(1.7)	1	(0.6)
Clostridium difficile colitis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Conjunctivitis	1	(0.6)	1	(0.6)	5	(2.8)
Cystitis	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)
Device related infection	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diverticulitis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Ear infection	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Ear infection fungal	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Erysipelas	2	(1.2)	3	(1.7)	1	(0.6)
Erythema migrans	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Eye infection	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Folliculitis	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)
Fungal infection	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Fungal skin infection	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Furuncle	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Gastroenteritis viral	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Genital infection fungal	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gingivitis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Graft infection	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Groin infection	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Herpes zoster	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
Hordeolum	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Infected dermal cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Infection	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Infection parasitic	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infectious pleural effusion	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Influenza	3	(1.8)	2	(1.1)	3	(1.7)
Lobar pneumonia	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Localised infection	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Lung infection	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　すべての有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	57	(33.3)	67	(37.6)	63	(35.2)
Mastitis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	7	(4.1)	6	(3.4)	16	(8.9)
Oesophageal candidiasis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Onychomycosis	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Ophthalmic herpes zoster	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral candidiasis	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)
Oral fungal infection	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)
Oral herpes	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Otitis externa	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Otitis media	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Paronychia	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Pelvic abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Pharyngitis	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Pneumonia	7	(4.1)	4	(2.2)	2	(1.1)
Post procedural cellulitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Pulmonary sepsis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory syncytial virus infection	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory tract infection	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Respiratory tract infection viral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Rhinitis	1	(0.6)	5	(2.8)	3	(1.7)
Salmonellosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Sepsis	5	(2.9)	1	(0.6)	0	(0.0)
Septic shock	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Sinusitis	0	(0.0)	5	(2.8)	3	(1.7)
Skin infection	1	(0.6)	3	(1.7)	2	(1.1)
Soft tissue infection	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
Staphylococcal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
Subcutaneous abscess	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tinea pedis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Tinea versicolour	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Tooth infection	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	4	(2.3)	6	(3.4)	11	(6.1)
Urinary tract infection	10	(5.8)	13	(7.3)	13	(7.3)
Urinary tract infection bacterial	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urosepsis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vaginal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Viral infection	1	(0.6)	2	(1.1)	1	(0.6)
Viral upper respiratory tract infection	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)
Wound infection	0	(0.0)	4	(2.2)	2	(1.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　すべての有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	14	(8.2)	23	(12.9)	21	(11.7)
Arthropod bite	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)
Brain herniation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Burns second degree	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Clavicle fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Contusion	2	(1.2)	1	(0.6)	2	(1.1)
Excoriation	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(1.1)
Fall	2	(1.2)	4	(2.2)	2	(1.1)
Feeding tube complication	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Femur fracture	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Foot fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hip fracture	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Incision site complication	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Incision site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Infusion related reaction	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Joint dislocation	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Joint injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Laceration	1	(0.6)	2	(1.1)	1	(0.6)
Lower limb fracture	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Muscle contusion	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Periorbital contusion	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Post procedural haemorrhage	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Procedural pain	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(1.7)
Radiation injury	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Radiation necrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Radiation skin injury	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
Rib fracture	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.1)
Scratch	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Seroma	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Skeletal injury	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Spinal fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Subdural haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Sunburn	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Thermal burn	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Traumatic haematoma	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary retention postoperative	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wound	1	(0.6)	2	(1.1)	1	(0.6)
Wound secretion	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Investigations	61	(35.7)	52	(29.2)	49	(27.4)
Alanine aminotransferase	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Alanine aminotransferase decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　すべての有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	61	(35.7)	52	(29.2)	49	(27.4)
Alanine aminotransferase increased	5	(2.9)	8	(4.5)	8	(4.5)
Amylase increased	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Anticoagulation drug level abnormal	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	2	(1.2)	8	(4.5)	8	(4.5)
Bilirubin conjugated increased	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Blood albumin	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood albumin decreased	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.1)
Blood albumin increased	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	3	(1.8)	10	(5.6)	8	(4.5)
Blood bilirubin increased	4	(2.3)	4	(2.2)	2	(1.1)
Blood chloride decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood chloride increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood cholesterol increased	2	(1.2)	3	(1.7)	2	(1.1)
Blood creatine phosphokinase increased	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Blood creatinine decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood creatinine increased	4	(2.3)	6	(3.4)	5	(2.8)
Blood glucose increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Blood iron decreased	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	2	(1.2)	0	(0.0)	3	(1.7)
Blood phosphorus decreased	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Blood phosphorus increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood potassium decreased	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Blood sodium decreased	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
Blood testosterone decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	5	(2.8)
Blood thyroid stimulating hormone increased	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(1.7)
Blood triglycerides increased	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)
Blood urea increased	2	(1.2)	1	(0.6)	2	(1.1)
Blood uric acid increased	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.1)
C-reactive protein increased	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　すべての有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	61	(35.7)	52	(29.2)	49	(27.4)
Electrocardiogram T wave inversion	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
Electrocardiogram change	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Electrocardiogram low voltage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Eosinophil count increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Fibrin D dimer increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	3	(1.8)	3	(1.7)	2	(1.1)
Glucose urine	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Granulocyte count decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematocrit decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Haemoglobin decreased	4	(2.3)	3	(1.7)	2	(1.1)
Haemoglobin increased	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hepatic enzyme increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
International normalised ratio increased	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Lipase increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphocyte count decreased	9	(5.3)	5	(2.8)	3	(1.7)
Lymphocyte count increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutrophil count decreased	9	(5.3)	2	(1.1)	1	(0.6)
Neutrophil count increased	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Oxygen saturation decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
Platelet count decreased	16	(9.4)	2	(1.1)	4	(2.2)
Red blood cell count decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thyroxine decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Thyroxine free increased	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Tri-iodothyronine free decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Troponin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Urine leukocyte esterase positive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Urine output decreased	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Urine output increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitamin B12 decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitamin D decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Weight decreased	7	(4.1)	9	(5.1)	13	(7.3)
Weight increased	1	(0.6)	2	(1.1)	2	(1.1)
White blood cell count decreased	11	(6.4)	3	(1.7)	2	(1.1)
White blood cell count increased	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　すべての有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metabolism and nutrition disorders	63	(36.8)	64	(36.0)	70	(39.1)
Acidosis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Appetite disorder	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cachexia	1	(0.6)	2	(1.1)	1	(0.6)
Cell death	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Decreased appetite	39	(22.8)	29	(16.3)	44	(24.6)
Dehydration	7	(4.1)	9	(5.1)	5	(2.8)
Diabetes mellitus	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Diabetes mellitus inadequate control	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Fluid retention	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Folate deficiency	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gout	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hypercalcaemia	0	(0.0)	4	(2.2)	3	(1.7)
Hypercholesterolaemia	1	(0.6)	3	(1.7)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	10	(5.8)	9	(5.1)	9	(5.0)
Hyperkalaemia	1	(0.6)	5	(2.8)	5	(2.8)
Hyperlipidaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hypermagnesaemia	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Hypernatraemia	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hypertriglyceridaemia	7	(4.1)	6	(3.4)	5	(2.8)
Hyperuricaemia	0	(0.0)	4	(2.2)	3	(1.7)
Hypoalbuminaemia	9	(5.3)	5	(2.8)	10	(5.6)
Hypocalcaemia	3	(1.8)	2	(1.1)	5	(2.8)
Hypochloraemia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoglycaemia	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypokalaemia	9	(5.3)	6	(3.4)	8	(4.5)
Hypomagnesaemia	2	(1.2)	3	(1.7)	2	(1.1)
Hyponatraemia	8	(4.7)	19	(10.7)	12	(6.7)
Hypophosphataemia	4	(2.3)	2	(1.1)	3	(1.7)
Iron deficiency	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Lactic acidosis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Malnutrition	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolic acidosis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Tumour lysis syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Vitamin D deficiency	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	66	(38.6)	85	(47.8)	89	(49.7)
Arthralgia	17	(9.9)	27	(15.2)	22	(12.3)
Arthritis	2	(1.2)	3	(1.7)	0	(0.0)
Back disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Back pain	17	(9.9)	20	(11.2)	13	(7.3)
Bone pain	6	(3.5)	2	(1.1)	6	(3.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　すべての有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	66	(38.6)	85	(47.8)	89	(49.7)
Bursitis	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)
Coccydynia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Exostosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Flank pain	2	(1.2)	3	(1.7)	6	(3.4)
Groin pain	2	(1.2)	1	(0.6)	2	(1.1)
Growing pains	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Intervertebral disc protrusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Joint instability	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Joint range of motion decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Joint stiffness	1	(0.6)	2	(1.1)	2	(1.1)
Joint swelling	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Limb discomfort	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mobility decreased	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Muscle spasms	4	(2.3)	2	(1.1)	6	(3.4)
Muscle tightness	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Muscle twitching	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Muscular weakness	8	(4.7)	4	(2.2)	5	(2.8)
Musculoskeletal chest pain	3	(1.8)	3	(1.7)	5	(2.8)
Musculoskeletal discomfort	1	(0.6)	2	(1.1)	1	(0.6)
Musculoskeletal pain	7	(4.1)	15	(8.4)	13	(7.3)
Musculoskeletal stiffness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Myalgia	11	(6.4)	16	(9.0)	14	(7.8)
Myalgia intercostal	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Neck pain	4	(2.3)	7	(3.9)	4	(2.2)
Osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Osteolysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Pain in extremity	12	(7.0)	10	(5.6)	14	(7.8)
Pain in jaw	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Plantar fasciitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Polymyalgia rheumatica	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(1.1)
Rotator cuff syndrome	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Sensation of heaviness	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Spinal pain	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Spondylolisthesis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Temporomandibular joint syndrome	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Tendon disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Tendonitis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Torticollis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　すべての有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	17	(9.9)	14	(7.9)	19	(10.6)
Basal cell carcinoma	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Cancer pain	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.1)
Cerebral haemangioma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Infected neoplasm	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Intracranial tumour haemorrhage	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Melanocytic naevus	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Metastases to central nervous system	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Metastases to lymph nodes	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Metastases to muscle	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Metastatic pain	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)
Oncologic complication	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(1.1)
Skin papilloma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Squamous cell carcinoma	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Squamous cell carcinoma of skin	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Thyroid neoplasm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Tumour haemorrhage	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
Tumour pain	10	(5.8)	3	(1.7)	8	(4.5)
Tumour ulceration	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervous system disorders	79	(46.2)	58	(32.6)	58	(32.4)
Ageusia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Amnesia	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)
Aphasia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ataxia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Balance disorder	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.1)
Brain oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
Burning sensation	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)
Cerebrovascular accident	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Cervicobrachial syndrome	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cognitive disorder	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Convulsion	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(1.1)
Coordination abnormal	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Disturbance in attention	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dizziness	15	(8.8)	13	(7.3)	14	(7.8)
Dizziness postural	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
Dysarthria	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Dysgeusia	11	(6.4)	3	(1.7)	2	(1.1)
Encephalopathy	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Epilepsy	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　すべての有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	79	(46.2)	58	(32.6)	58	(32.4)
Haemorrhage intracranial	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache	23	(13.5)	15	(8.4)	25	(14.0)
Hemiparesis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hyperaesthesia	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypersomnia	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	4	(2.3)	3	(1.7)	3	(1.7)
Hypogeusia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hypotonia	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Lethargy	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Lumbar radiculopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Memory impairment	1	(0.6)	2	(1.1)	1	(0.6)
Meningitis noninfective	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Migraine	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Monoparesis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Myasthenic syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Myoclonus	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neuralgia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Neuropathy peripheral	18	(10.5)	3	(1.7)	3	(1.7)
Paraesthesia	12	(7.0)	4	(2.2)	3	(1.7)
Parosmia	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Partial seizures	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)
Peripheral motor neuropathy	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Peripheral sensorimotor neuropathy	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral sensory neuropathy	6	(3.5)	1	(0.6)	2	(1.1)
Phantom pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Polyneuropathy	4	(2.3)	0	(0.0)	2	(1.1)
Poor quality sleep	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Presyncope	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Restless legs syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Sciatica	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Sensory disturbance	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Sensory loss	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Sinus headache	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Somnolence	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)
Spinal cord compression	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Syncope	2	(1.2)	4	(2.2)	1	(0.6)
Transient ischaemic attack	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tremor	3	(1.8)	3	(1.7)	3	(1.7)
Visual field defect	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Psychiatric disorders	35	(20.5)	25	(14.0)	28	(15.6)
Adjustment disorder	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　すべての有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Psychiatric disorders	35	(20.5)	25	(14.0)	28	(15.6)
Adjustment disorder with depressed mood	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Agitation	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
Anxiety	8	(4.7)	7	(3.9)	7	(3.9)
Confusional state	3	(1.8)	3	(1.7)	5	(2.8)
Delirium	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Depressed mood	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Depression	8	(4.7)	4	(2.2)	9	(5.0)
Emotional disorder	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Food aversion	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hallucination	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Hallucination, visual	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Impatience	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Insomnia	13	(7.6)	8	(4.5)	9	(5.0)
Libido increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mental status changes	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Nightmare	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Restlessness	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sleep disorder	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)
Tension	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	15	(8.8)	15	(8.4)	15	(8.4)
Chromaturia	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Dysuria	1	(0.6)	2	(1.1)	2	(1.1)
Haematuria	4	(2.3)	0	(0.0)	2	(1.1)
Hydronephrosis	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Hypertonic bladder	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Incontinence	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Micturition urgency	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Nephrolithiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Nocturia	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Oliguria	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pollakiuria	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.1)
Postrenal failure	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Proteinuria	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Renal failure	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
Renal failure acute	2	(1.2)	2	(1.1)	3	(1.7)
Renal failure chronic	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Renal pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stress urinary incontinence	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tubulointerstitial nephritis	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Urinary hesitation	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
Urinary incontinence	3	(1.8)	1	(0.6)	0	(0.0)
Urinary retention	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　すべての有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Renal and urinary disorders	15	(8.8)	15	(8.4)	15	(8.4)
Urinary tract obstruction	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urine odour abnormal	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	8	(4.7)	8	(4.5)	8	(4.5)
Breast discomfort	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Breast pain	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Breast swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Dysmenorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Erectile dysfunction	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Genital haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Genital hypoaesthesia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Genital rash	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Haematospermia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Menstruation irregular	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Oedema genital	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Pelvic pain	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
Priapism	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Scrotal erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Scrotal pain	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Testicular atrophy	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Vaginal haemorrhage	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Vulval disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
Vulvovaginal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Vulvovaginal pain	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	60	(35.1)	66	(37.1)	76	(42.5)
Acute respiratory failure	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Apnoea	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asthma	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
Bronchiectasis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	1	(0.6)	3	(1.7)	0	(0.0)
Cough	27	(15.8)	31	(17.4)	35	(19.6)
Diaphragmatic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Dry throat	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Dysaesthesia pharynx	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Dysphonia	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(1.1)
Dyspnoea	21	(12.3)	17	(9.6)	31	(17.3)
Dyspnoea at rest	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dyspnoea exertional	1	(0.6)	5	(2.8)	1	(0.6)
Epistaxis	5	(2.9)	3	(1.7)	3	(1.7)
Haemoptysis	3	(1.8)	3	(1.7)	2	(1.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　すべての有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	60	(35.1)	66	(37.1)	76	(42.5)
Hiccups	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypercapnia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperventilation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hypoxia	3	(1.8)	0	(0.0)	3	(1.7)
Increased bronchial secretion	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Increased upper airway secretion	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Increased viscosity of nasal secretion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Interstitial lung disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Laryngeal inflammation	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Laryngeal pain	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Nasal congestion	2	(1.2)	3	(1.7)	4	(2.2)
Oropharyngeal pain	3	(1.8)	5	(2.8)	2	(1.1)
Painful respiration	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Pleural effusion	5	(2.9)	4	(2.2)	4	(2.2)
Pneumonia aspiration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Pneumonitis	0	(0.0)	3	(1.7)	3	(1.7)
Pneumothorax	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Productive cough	3	(1.8)	5	(2.8)	4	(2.2)
Pulmonary congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Pulmonary embolism	7	(4.1)	3	(1.7)	1	(0.6)
Pulmonary thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Rales	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Respiratory failure	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Rhinitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.7)
Rhinorrhoea	1	(0.6)	2	(1.1)	1	(0.6)
Sinus congestion	1	(0.6)	2	(1.1)	1	(0.6)
Sleep apnoea syndrome	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Sneezing	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Tachypnoea	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Throat irritation	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Upper-airway cough syndrome	0	(0.0)	4	(2.2)	1	(0.6)
Wheezing	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(1.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	62	(36.3)	89	(50.0)	99	(55.3)
Acne	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Alopecia	35	(20.5)	6	(3.4)	2	(1.1)
Blister	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cold sweat	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Decubitus ulcer	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Dermatitis	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.7)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　すべての有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	62	(36.3)	89	(50.0)	99	(55.3)
Dermatitis acneiform	1	(0.6)	2	(1.1)	2	(1.1)
Dermatitis allergic	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis atopic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Dermatitis contact	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diffuse alopecia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Drug eruption	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry skin	5	(2.9)	13	(7.3)	15	(8.4)
Ecchymosis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Eczema	0	(0.0)	2	(1.1)	6	(3.4)
Eczema asteatotic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Erythema	5	(2.9)	6	(3.4)	5	(2.8)
Erythema multiforme	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hair colour changes	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	3	(1.8)	7	(3.9)	6	(3.4)
Hyperkeratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hypertrichosis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Intertrigo	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Keratosis pilaris	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Lichenification	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Macule	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Nail pigmentation	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Night sweats	9	(5.3)	4	(2.2)	8	(4.5)
Onychalgia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pain of skin	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palmar erythema	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Papule	1	(0.6)	1	(0.6)	3	(1.7)
Parapsoriasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Photosensitivity reaction	3	(1.8)	1	(0.6)	1	(0.6)
Prurigo	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Pruritus	13	(7.6)	45	(25.3)	54	(30.2)
Pruritus generalised	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Psoriasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Rash	13	(7.6)	24	(13.5)	25	(14.0)
Rash erythematous	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Rash generalised	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(1.7)
Rash macular	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.1)
Rash maculo-papular	0	(0.0)	9	(5.1)	13	(7.3)
Rash papular	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Rash pruritic	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)
Rosacea	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　すべての有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	62	(36.3)	89	(50.0)	99	(55.3)
Seborrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Skin burning sensation	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Skin hyperpigmentation	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Skin hypopigmentation	0	(0.0)	4	(2.2)	3	(1.7)
Skin lesion	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(1.7)
Skin mass	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Skin ulcer	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Solar dermatitis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Solar lentigo	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stevens-Johnson syndrome	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Urticaria	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)
Vitiligo	3	(1.8)	11	(6.2)	11	(6.1)
Vascular disorders	20	(11.7)	16	(9.0)	23	(12.8)
Deep vein thrombosis	2	(1.2)	2	(1.1)	2	(1.1)
Embolism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Flushing	3	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.1)
Haematoma	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Hot flush	2	(1.2)	3	(1.7)	1	(0.6)
Hypertension	4	(2.3)	2	(1.1)	6	(3.4)
Hypotension	3	(1.8)	5	(2.8)	7	(3.9)
Lymphoedema	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)
Orthostatic hypotension	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Pallor	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral embolism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Phlebitis	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
Poor venous access	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Raynaud's phenomenon	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Superior vena cava syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Thrombophlebitis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombosis	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vasculitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Venous thrombosis	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
NULL	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　すべての有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
NULL	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
NULL	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.
(Database Cutoff Date: 12MAY2014).

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-2　すべての副作用（APaT 集団）（002 試験）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	171		178		179	
with one or more adverse events	138	(80.7)	121	(68.0)	133	(74.3)
with no adverse events	33	(19.3)	57	(32.0)	46	(25.7)
Blood and lymphatic system disorders	56	(32.7)	8	(4.5)	10	(5.6)
Anaemia	35	(20.5)	5	(2.8)	7	(3.9)
Eosinophilia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Erythropenia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Febrile neutropenia	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Granulocytopenia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Leukocytosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Leukopenia	14	(8.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymph node pain	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Lymphopenia	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Neutropenia	14	(8.2)	1	(0.6)	1	(0.6)
Pancytopenia	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	16	(9.4)	2	(1.1)	1	(0.6)
Cardiac disorders	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)
Arrhythmia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palpitations	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pericardial effusion	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	2	(1.2)	2	(1.1)	3	(1.7)
Vertigo	2	(1.2)	2	(1.1)	3	(1.7)
Vertigo positional	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Endocrine disorders	0	(0.0)	15	(8.4)	17	(9.5)
Autoimmune thyroiditis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
Hyperthyroidism	0	(0.0)	7	(3.9)	1	(0.6)
Hypophysitis	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Hypopituitarism	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
Hypothyroidism	0	(0.0)	9	(5.1)	13	(7.3)
Thyroiditis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Eye disorders	1	(0.6)	6	(3.4)	6	(3.4)
Blindness	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry eye	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Eczema eyelids	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Eye irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Eye pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Eye pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Eyelid disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-2　すべての副作用（APaT 集団）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eye disorders	1	(0.6)	6	(3.4)	6	(3.4)
Eyelid exfoliation	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Iritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Lacrimation increased	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Ocular hyperaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Uveitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Vision blurred	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Visual impairment	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Gastrointestinal disorders	75	(43.9)	35	(19.7)	45	(25.1)
Abdominal discomfort	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)
Abdominal distension	2	(1.2)	2	(1.1)	1	(0.6)
Abdominal pain	4	(2.3)	6	(3.4)	4	(2.2)
Abdominal pain upper	2	(1.2)	0	(0.0)	3	(1.7)
Aphthous stomatitis	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Ascites	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Colitis	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(1.7)
Constipation	14	(8.2)	5	(2.8)	9	(5.0)
Diarrhoea	14	(8.2)	15	(8.4)	19	(10.6)
Dry mouth	0	(0.0)	5	(2.8)	1	(0.6)
Duodenitis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Dyspepsia	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysphagia	0	(0.0)	3	(1.7)	0	(0.0)
Faeces soft	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Flatulence	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Frequent bowel movements	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Gastritis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Gastrointestinal toxicity	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gingival pain	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Gingival recession	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhoids	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hyperchlorhydria	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mouth ulceration	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea	56	(32.7)	8	(4.5)	16	(8.9)
Pancreatitis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Paraesthesia oral	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Periodontal disease	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Small intestinal perforation	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Stomatitis	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)
Tooth demineralisation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Toothache	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-2　すべての副作用（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	75	(43.9)	35	(19.7)	45	(25.1)
Vomiting	26	(15.2)	2	(1.1)	10	(5.6)
General disorders and administration site conditions	77	(45.0)	62	(34.8)	73	(40.8)
Asthenia	10	(5.8)	6	(3.4)	8	(4.5)
Chest discomfort	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Chest pain	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)
Chills	6	(3.5)	6	(3.4)	5	(2.8)
Death	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Exercise tolerance decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Extravasation	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Face oedema	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fatigue	62	(36.3)	40	(22.5)	52	(29.1)
Feeling hot	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Gait disturbance	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
General physical health deterioration	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Generalised oedema	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Inflammation	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Influenza like illness	1	(0.6)	3	(1.7)	6	(3.4)
Infusion site pain	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injection site extravasation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Injection site paraesthesia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injection site reaction	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Local swelling	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Localised oedema	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Malaise	1	(0.6)	3	(1.7)	1	(0.6)
Mucosal discolouration	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	3	(1.8)	2	(1.1)	1	(0.6)
Oedema peripheral	4	(2.3)	5	(2.8)	3	(1.7)
Pain	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)
Performance status decreased	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Pyrexia	8	(4.7)	6	(3.4)	11	(6.1)
Temperature intolerance	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Xerosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hepatobiliary disorders	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(1.1)
Autoimmune hepatitis	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)
Hepatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Immune system disorders	3	(1.8)	2	(1.1)	2	(1.1)
Anaphylactic reaction	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Cytokine release syndrome	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-2　すべての副作用（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Immune system disorders	3	(1.8)	2	(1.1)	2	(1.1)
Drug hypersensitivity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hypersensitivity	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)
Infections and infestations	11	(6.4)	3	(1.7)	6	(3.4)
Bacteraemia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bacterial sepsis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Candida infection	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Conjunctivitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
Erysipelas	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Gingivitis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Influenza	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Oral fungal infection	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonia	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Rhinitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Soft tissue infection	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Staphylococcal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Subcutaneous abscess	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urosepsis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	3	(1.8)	1	(0.6)	3	(1.7)
Contusion	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Incision site complication	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Infusion related reaction	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Radiation skin injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Traumatic haematoma	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations	32	(18.7)	18	(10.1)	21	(11.7)
Alanine aminotransferase	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Alanine aminotransferase increased	3	(1.8)	5	(2.8)	6	(3.4)
Amylase increased	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Anticoagulation drug level abnormal	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	0	(0.0)	6	(3.4)	4	(2.2)
Blood alkaline phosphatase increased	0	(0.0)	2	(1.1)	4	(2.2)
Blood bilirubin increased	3	(1.8)	3	(1.7)	1	(0.6)
Blood cholesterol increased	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-2　すべての副作用（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	32	(18.7)	18	(10.1)	21	(11.7)
Blood creatinine increased	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Blood glucose increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
Blood thyroid stimulating hormone increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Eosinophil count increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Gamma-glutamyltransferase increased	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Granulocyte count decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematocrit decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemoglobin decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatic enzyme increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Lymphocyte count decreased	7	(4.1)	3	(1.7)	1	(0.6)
Neutrophil count decreased	7	(4.1)	2	(1.1)	1	(0.6)
Neutrophil count increased	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Platelet count decreased	13	(7.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Red blood cell count decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thyroxine decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Thyroxine free increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Urine output increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Weight decreased	4	(2.3)	0	(0.0)	3	(1.7)
White blood cell count decreased	8	(4.7)	1	(0.6)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	33	(19.3)	15	(8.4)	26	(14.5)
Appetite disorder	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cell death	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Decreased appetite	26	(15.2)	8	(4.5)	17	(9.5)
Dehydration	3	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.1)
Diabetes mellitus	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypercalcaemia	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypercholesterolaemia	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
Hyperkalaemia	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypertriglyceridaemia	2	(1.2)	1	(0.6)	2	(1.1)
Hyperuricaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hypoalbuminaemia	3	(1.8)	1	(0.6)	1	(0.6)
Hypocalcaemia	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.1)
Hypokalaemia	2	(1.2)	0	(0.0)	3	(1.7)
Hypomagnesaemia	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hyponatraemia	2	(1.2)	1	(0.6)	2	(1.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-2　すべての副作用（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metabolism and nutrition disorders	33	(19.3)	15	(8.4)	26	(14.5)
Hypophosphataemia	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
Iron deficiency	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	21	(12.3)	26	(14.6)	28	(15.6)
Arthralgia	9	(5.3)	13	(7.3)	12	(6.7)
Arthritis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Back pain	2	(1.2)	3	(1.7)	2	(1.1)
Bone pain	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Joint stiffness	1	(0.6)	2	(1.1)	2	(1.1)
Muscle spasms	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.1)
Muscle tightness	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle twitching	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Muscular weakness	3	(1.8)	1	(0.6)	0	(0.0)
Musculoskeletal discomfort	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Musculoskeletal stiffness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Myalgia	10	(5.8)	9	(5.1)	7	(3.9)
Neck pain	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Pain in extremity	3	(1.8)	0	(0.0)	4	(2.2)
Polymyalgia rheumatica	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.1)
Sensation of heaviness	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Torticollis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
Metastatic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Tumour pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Nervous system disorders	43	(25.1)	17	(9.6)	15	(8.4)
Amnesia	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Burning sensation	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cognitive disorder	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dizziness	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Dysgeusia	7	(4.1)	3	(1.7)	1	(0.6)
Headache	6	(3.5)	6	(3.4)	6	(3.4)
Hyperaesthesia	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypersomnia	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypogeusia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hypotonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Lethargy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Memory impairment	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-2　すべての副作用（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	43	(25.1)	17	(9.6)	15	(8.4)
Meningitis noninfective	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Myasthenic syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Neuralgia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Neuropathy peripheral	14	(8.2)	2	(1.1)	0	(0.0)
Paraesthesia	11	(6.4)	1	(0.6)	2	(1.1)
Parosmia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral motor neuropathy	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Peripheral sensorimotor neuropathy	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral sensory neuropathy	6	(3.5)	0	(0.0)	1	(0.6)
Polyneuropathy	4	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.6)
Restless legs syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Syncope	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tremor	1	(0.6)	3	(1.7)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	5	(2.9)	1	(0.6)	2	(1.1)
Agitation	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Anxiety	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Confusional state	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Depression	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Insomnia	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Libido increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	5	(2.9)	2	(1.1)	3	(1.7)
Chromaturia	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Dysuria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Haematuria	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Micturition urgency	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Proteinuria	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal failure acute	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Renal failure chronic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Renal pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stress urinary incontinence	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tubulointerstitial nephritis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Urine odour abnormal	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.1)
Dysmenorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Erectile dysfunction	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pelvic pain	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Scrotal erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-2　すべての副作用（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	8	(4.7)	14	(7.9)	17	(9.5)
Cough	1	(0.6)	6	(3.4)	6	(3.4)
Dysphonia	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Dyspnoea	4	(2.3)	4	(2.2)	8	(4.5)
Dyspnoea exertional	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
Epistaxis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hiccups	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Interstitial lung disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Laryngeal inflammation	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Nasal congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Oropharyngeal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Painful respiration	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Pneumonitis	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(1.7)
Productive cough	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Respiratory failure	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Rhinorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Sneezing	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Throat irritation	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Wheezing	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	49	(28.7)	71	(39.9)	78	(43.6)
Alopecia	35	(20.5)	5	(2.8)	1	(0.6)
Cold sweat	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.7)
Dermatitis acneiform	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(1.1)
Dermatitis allergic	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis contact	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diffuse alopecia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Drug eruption	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry skin	2	(1.2)	9	(5.1)	9	(5.0)
Eczema	0	(0.0)	2	(1.1)	5	(2.8)
Erythema	4	(2.3)	2	(1.1)	2	(1.1)
Erythema multiforme	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hair colour changes	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	2	(1.2)	3	(1.7)	1	(0.6)
Hypertrichosis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Keratosis pilaris	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Macule	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Nail pigmentation	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Night sweats	3	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.1)
Onychalgia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palmar erythema	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-2　すべての副作用（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	49	(28.7)	71	(39.9)	78	(43.6)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Papule	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Parapsoriasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Photosensitivity reaction	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)
Prurigo	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Pruritus	6	(3.5)	37	(20.8)	42	(23.5)
Pruritus generalised	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Psoriasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Rash	8	(4.7)	21	(11.8)	18	(10.1)
Rash generalised	1	(0.6)	2	(1.1)	2	(1.1)
Rash macular	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.1)
Rash maculo-papular	0	(0.0)	5	(2.8)	10	(5.6)
Rash papular	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Rash pruritic	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.6)
Skin hypopigmentation	0	(0.0)	3	(1.7)	3	(1.7)
Skin lesion	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.1)
Skin mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Solar dermatitis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Solar lentigo	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stevens-Johnson syndrome	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Urticaria	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)
Vitiligo	2	(1.2)	10	(5.6)	9	(5.0)
Vascular disorders	3	(1.8)	2	(1.1)	3	(1.7)
Flushing	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hot flush	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
Hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Raynaud's phenomenon	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Vasculitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

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

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

(Database Cutoff Date: 12MAY2014).

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-3　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（APaT 集団）（002 試験）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	171		178		179	
with one or more adverse events	59	(34.5)	83	(46.6)	68	(38.0)
with no adverse events	112	(65.5)	95	(53.4)	111	(62.0)
Blood and lymphatic system disorders	9	(5.3)	7	(3.9)	0	(0.0)
Anaemia	4	(2.3)	7	(3.9)	0	(0.0)
Febrile neutropenia	3	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Leukopenia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutropenia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac disorders	1	(0.6)	3	(1.7)	2	(1.1)
Angina pectoris	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Cardiac failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Cardiac ventricular disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Cardiogenic shock	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Myocardial infarction	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pericardial effusion	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Congenital, familial and genetic disorders	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Aplasia	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Vertigo positional	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Endocrine disorders	0	(0.0)	2	(1.1)	4	(2.2)
Adrenocortical insufficiency acute	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Hyperparathyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hypophysitis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypopituitarism	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
Eye disorders	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Eye movement disorder	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Iritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Gastrointestinal disorders	11	(6.4)	19	(10.7)	16	(8.9)
Abdominal pain	1	(0.6)	2	(1.1)	4	(2.2)
Ascites	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Colitis	1	(0.6)	2	(1.1)	1	(0.6)
Constipation	1	(0.6)	2	(1.1)	1	(0.6)
Diarrhoea	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(1.7)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-3　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	11	(6.4)	19	(10.7)	16	(8.9)
Diverticulum	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Dysphagia	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Gastric disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Gastrointestinal disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Gastrointestinal pain	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Haematemesis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Haematochezia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ileus	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.1)
Intestinal obstruction	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Intussusception	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Large intestinal ulcer	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Malabsorption	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Nausea	3	(1.8)	1	(0.6)	0	(0.0)
Odynophagia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Pancreatitis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Small intestinal obstruction	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Small intestinal perforation	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Vomiting	1	(0.6)	3	(1.7)	1	(0.6)
General disorders and administration site conditions	7	(4.1)	13	(7.3)	13	(7.3)
Asthenia	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Chest pain	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Death	2	(1.2)	3	(1.7)	2	(1.1)
Device dislocation	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Fatigue	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
General physical health deterioration	3	(1.8)	1	(0.6)	5	(2.8)
Generalised oedema	1	(0.6)	3	(1.7)	0	(0.0)
Infusion site extravasation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Malaise	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Oedema	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Pyrexia	2	(1.2)	3	(1.7)	3	(1.7)
Hepatobiliary disorders	2	(1.2)	3	(1.7)	2	(1.1)
Autoimmune hepatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Cholecystitis	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Hepatic failure	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Hepatitis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-3　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hepatobiliary disorders	2	(1.2)	3	(1.7)	2	(1.1)
Hyperbilirubinaemia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Immune system disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
Anaphylactic reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Hypersensitivity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Infections and infestations	19	(11.1)	19	(10.7)	9	(5.0)
Appendicitis perforated	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Atypical pneumonia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bacteraemia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bronchitis	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Candida infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Cellulitis	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Clostridium difficile colitis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Diverticulitis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Enterocolitis infectious	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Erysipelas	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)
Herpes zoster	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Infection	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infectious pleural effusion	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Influenza	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Lobar pneumonia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mastitis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Pelvic abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Pneumonia	4	(2.3)	3	(1.7)	2	(1.1)
Respiratory syncytial virus infection	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Salmonellosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Sepsis	3	(1.8)	1	(0.6)	0	(0.0)
Septic shock	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Skin infection	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Soft tissue infection	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Urinary tract infection	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
Viral infection	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Viral upper respiratory tract infection	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wound infection	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	2	(1.2)	4	(2.2)	2	(1.1)
Fall	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Femur fracture	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lower limb fracture	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Procedural pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-3　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	2	(1.2)	4	(2.2)	2	(1.1)
Radiation injury	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Rib fracture	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Spinal fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Subdural haematoma	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations	3	(1.8)	0	(0.0)	1	(0.6)
Alanine aminotransferase	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Alanine aminotransferase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Aspartate aminotransferase increased	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Blood bilirubin increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutrophil count decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Platelet count decreased	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	3	(1.8)	8	(4.5)	4	(2.2)
Cachexia	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Dehydration	2	(1.2)	3	(1.7)	1	(0.6)
Diabetes mellitus	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypercalcaemia	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypocalcaemia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyponatraemia	0	(0.0)	1	(0.6)	3	(1.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	(1.2)	1	(0.6)	9	(5.0)
Arthralgia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
Back pain	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)
Groin pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Muscular weakness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Musculoskeletal pain	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Neck pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Osteolysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Pain in extremity	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Spondylolisthesis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3	(1.8)	8	(4.5)	0	(0.0)
Basal cell carcinoma	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-3　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3	(1.8)	8	(4.5)	0	(0.0)
Intracranial tumour haemorrhage	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metastases to central nervous system	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Metastases to lymph nodes	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Metastatic pain	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Oncologic complication	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Tumour haemorrhage	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tumour pain	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
Nervous system disorders	5	(2.9)	11	(6.2)	7	(3.9)
Ataxia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cerebrovascular accident	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Convulsion	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Dizziness	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Encephalopathy	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Epilepsy	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Haemorrhage intracranial	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hemiparesis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Lumbar radiculopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Meningitis noninfective	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Myasthenic syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Myoclonus	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Paraesthesia	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Partial seizures	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Peripheral motor neuropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Sciatica	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Spinal cord compression	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Syncope	1	(0.6)	2	(1.1)	0	(0.0)
Transient ischaemic attack	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	1	(0.6)	5	(2.8)	3	(1.7)
Confusional state	1	(0.6)	2	(1.1)	3	(1.7)
Delirium	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Mental status changes	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	1	(0.6)	4	(2.2)	1	(0.6)
Hydronephrosis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Postrenal failure	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Renal failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Renal failure acute	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Tubulointerstitial nephritis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-3　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Reproductive system and breast disorders	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Pelvic pain	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10	(5.8)	11	(6.2)	12	(6.7)
Chronic obstructive pulmonary disease	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Cough	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Dyspnoea	4	(2.3)	3	(1.7)	5	(2.8)
Dyspnoea exertional	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Epistaxis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemoptysis	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Haemothorax	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypoxia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Interstitial lung disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Laryngeal inflammation	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Pleural effusion	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)
Pneumonia aspiration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Pneumonitis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.7)
Pulmonary embolism	4	(2.3)	2	(1.1)	1	(0.6)
Pulmonary thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	(0.0)	3	(1.7)	1	(0.6)
Erythema multiforme	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Rash maculo-papular	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Skin mass	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Stevens-Johnson syndrome	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Vascular disorders	3	(1.8)	5	(2.8)	4	(2.2)
Deep vein thrombosis	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)
Haemorrhagic infarction	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Hypotension	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)
Lymphoedema	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Orthostatic hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Phlebitis	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Poor venous access	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)
Superior vena cava syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-3　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（APaT 集団）（002 試験）（続き）

	Control		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vascular disorders	3	(1.8)	5	(2.8)	4	(2.2)
Venous thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.
(Database Cutoff Date: 12MAY2014).

C Confidential

2.7.6.3.2　　006試験

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	256		278		277	
with one or more adverse events	239	(93.4)	275	(98.9)	264	(95.3)
with no adverse events	17	(6.6)	3	(1.1)	13	(4.7)
Blood and lymphatic system disorders	21	(8.2)	28	(10.1)	41	(14.8)
Anaemia	13	(5.1)	24	(8.6)	25	(9.0)
Anisocytosis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eosinophilia	2	(0.8)	0	(0.0)	5	(1.8)
Iron deficiency anaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Leukocytosis	1	(0.4)	2	(0.7)	2	(0.7)
Leukopenia	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Lymph node pain	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)
Lymphadenitis	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Lymphopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)
Neutropenia	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)
Pancytopenia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Polychromasia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Polycythaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Thrombocytopenia	0	(0.0)	3	(1.1)	6	(2.2)
Thrombocytosis	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Cardiac disorders	6	(2.3)	21	(7.6)	20	(7.2)
Acute coronary syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Angina unstable	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Atrial fibrillation	2	(0.8)	3	(1.1)	1	(0.4)
Atrial flutter	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Atrioventricular block first degree	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Bradycardia	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Bundle branch block left	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Cardiac failure	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Cardiac failure congestive	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Congestive cardiomyopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Cyanosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cardiac disorders	6	(2.3)	21	(7.6)	20	(7.2)
Left ventricular dysfunction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Myocardial infarction	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Palpitations	1	(0.4)	3	(1.1)	4	(1.4)
Pericardial effusion	0	(0.0)	5	(1.8)	0	(0.0)
Sinus tachycardia	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Supraventricular tachycardia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Tachycardia	1	(0.4)	4	(1.4)	5	(1.8)
Ventricular extrasystoles	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Congenital, familial and genetic disorders	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Accessory spleen	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Naevus flammeus	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	5	(2.0)	15	(5.4)	8	(2.9)
Cerumen impaction	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Deafness	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Deafness unilateral	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Ear discomfort	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Ear haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Ear pain	1	(0.4)	0	(0.0)	4	(1.4)
Ear swelling	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
External ear pain	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hearing impaired	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Hypoacusis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tinnitus	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
Vertigo	2	(0.8)	3	(1.1)	1	(0.4)
Vertigo positional	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Endocrine disorders	16	(6.3)	40	(14.4)	35	(12.6)
Adrenal insufficiency	1	(0.4)	2	(0.7)	1	(0.4)
Autoimmune thyroiditis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cushingoid	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Goitre	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hyperparathyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Endocrine disorders	16	(6.3)	40	(14.4)	35	(12.6)
Hyperthyroidism	6	(2.3)	18	(6.5)	9	(3.2)
Hypophysitis	4	(1.6)	0	(0.0)	2	(0.7)
Hypopituitarism	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypothyroidism	5	(2.0)	28	(10.1)	23	(8.3)
Primary hypothyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Thyroiditis	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)
Eye disorders	18	(7.0)	32	(11.5)	27	(9.7)
Abnormal sensation in eye	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Asthenopia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Cataract	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Conjunctival haemorrhage	0	(0.0)	3	(1.1)	2	(0.7)
Conjunctival hyperaemia	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Conjunctivitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Diplopia	5	(2.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Dry eye	0	(0.0)	4	(1.4)	4	(1.4)
Erythema of eyelid	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Eye disorder	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Eye irritation	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)
Eye pain	3	(1.2)	1	(0.4)	0	(0.0)
Eye pruritus	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Eye swelling	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Eyelash discolouration	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.1)
Eyelid oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Foreign body sensation in eyes	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Glaucoma	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypermetropia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypopigmentation of eyelid	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Iridocyclitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Lacrimation increased	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Ocular discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Ocular hyperaemia	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.7)
Papilloedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Periorbital oedema	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
Photophobia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eye disorders	18	(7.0)	32	(11.5)	27	(9.7)
Photopsia	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Pupils unequal	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Retinal pigment epitheliopathy	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Retinal vein occlusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Scleritis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Uveitis	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Vision blurred	7	(2.7)	2	(0.7)	5	(1.8)
Visual acuity reduced	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Visual impairment	2	(0.8)	1	(0.4)	2	(0.7)
Vitreous floaters	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	157	(61.3)	173	(62.2)	151	(54.5)
Abdominal discomfort	1	(0.4)	4	(1.4)	3	(1.1)
Abdominal distension	2	(0.8)	6	(2.2)	6	(2.2)
Abdominal pain	25	(9.8)	26	(9.4)	15	(5.4)
Abdominal pain lower	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
Abdominal pain upper	8	(3.1)	12	(4.3)	10	(3.6)
Abdominal rigidity	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Aerophagia	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Anal fistula	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Anorectal disorder	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Aphthous stomatitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Aptyalism	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Ascites	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Autoimmune pancreatitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Breath odour	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Cheilitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Colitis	19	(7.4)	4	(1.4)	10	(3.6)
Colitis microscopic	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Constipation	34	(13.3)	47	(16.9)	32	(11.6)
Defaecation urgency	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Diarrhoea	76	(29.7)	75	(27.0)	69	(24.9)
Dry mouth	1	(0.4)	27	(9.7)	19	(6.9)
Dyspepsia	3	(1.2)	10	(3.6)	6	(2.2)
Dysphagia	5	(2.0)	4	(1.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	157	(61.3)	173	(62.2)	151	(54.5)
Enteritis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Enterocolitis	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epigastric discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Faeces pale	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Faeces soft	4	(1.6)	1	(0.4)	2	(0.7)
Flatulence	7	(2.7)	7	(2.5)	0	(0.0)
Frequent bowel movements	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)
Gastritis	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.7)
Gastrointestinal disorder	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Gastrointestinal haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)
Gastrointestinal pain	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	8	(3.1)	6	(2.2)	3	(1.1)
Gingival bleeding	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Gingival pain	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
Gingival swelling	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Glossodynia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Haematochezia	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Haemorrhoidal haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhoids	3	(1.2)	3	(1.1)	0	(0.0)
Hyperchlorhydria	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypoaesthesia oral	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Ileus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Inguinal hernia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Intestinal obstruction	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Intestinal stenosis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Irritable bowel syndrome	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Large intestinal haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Large intestine perforation	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lip dry	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Lip oedema	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Lip pain	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Lip swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Lip ulceration	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Loose tooth	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	157	(61.3)	173	(62.2)	151	(54.5)
Lower gastrointestinal haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Melaena	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Mouth ulceration	0	(0.0)	4	(1.4)	2	(0.7)
Nausea	56	(21.9)	59	(21.2)	60	(21.7)
Odynophagia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Oesophageal spasm	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oesophagitis	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Oral disorder	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Oral mucosal blistering	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Oral pain	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Painful defaecation	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Pancreatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Proctalgia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Rectal haemorrhage	1	(0.4)	2	(0.7)	2	(0.7)
Rectal tenesmus	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Regurgitation	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Salivary gland disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Sensitivity of teeth	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Small intestinal obstruction	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Splenic artery aneurysm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Stomatitis	6	(2.3)	2	(0.7)	0	(0.0)
Stomatitis necrotising	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Tongue discolouration	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Tooth disorder	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Toothache	1	(0.4)	3	(1.1)	1	(0.4)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Vomiting	35	(13.7)	32	(11.5)	21	(7.6)
General disorders and administration site conditions	130	(50.8)	174	(62.6)	153	(55.2)
Adverse drug reaction	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Asthenia	32	(12.5)	45	(16.2)	46	(16.6)

Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	130	(50.8)	174	(62.6)	153	(55.2)
Axillary pain	0	(0.0)	3	(1.1)	5	(1.8)
Catheter site pain	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Chest discomfort	0	(0.0)	3	(1.1)	2	(0.7)
Chest pain	4	(1.6)	12	(4.3)	5	(1.8)
Chills	7	(2.7)	9	(3.2)	5	(1.8)
Crepitations	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Death	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Device failure	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Face oedema	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Facial pain	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fatigue	71	(27.7)	80	(28.8)	76	(27.4)
Feeling cold	0	(0.0)	2	(0.7)	3	(1.1)
Feeling drunk	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Feeling hot	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Feeling jittery	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Feeling of body temperature change	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gait disturbance	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
General physical health deterioration	3	(1.2)	3	(1.1)	1	(0.4)
Generalised oedema	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)
Granuloma	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hernia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hyperthermia	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(1.1)
Implant site pain	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Influenza like illness	8	(3.1)	11	(4.0)	11	(4.0)
Infusion site extravasation	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Injection site irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Local swelling	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Localised oedema	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.7)
Malaise	4	(1.6)	4	(1.4)	4	(1.4)
Mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	130	(50.8)	174	(62.6)	153	(55.2)
Medical device pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Mucosal dryness	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	3	(1.2)	1	(0.4)	4	(1.4)
Nodule	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Non-cardiac chest pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Oedema	2	(0.8)	2	(0.7)	3	(1.1)
Oedema peripheral	13	(5.1)	23	(8.3)	12	(4.3)
Pain	2	(0.8)	3	(1.1)	3	(1.1)
Peripheral swelling	3	(1.2)	7	(2.5)	3	(1.1)
Puncture site erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Pyrexia	25	(9.8)	33	(11.9)	20	(7.2)
Systemic inflammatory response syndrome	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Temperature intolerance	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Thirst	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
Xerosis	2	(0.8)	2	(0.7)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	10	(3.9)	9	(3.2)	11	(4.0)
Autoimmune hepatitis	2	(0.8)	2	(0.7)	1	(0.4)
Bile duct obstruction	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cholangitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cholecystitis	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Cholestasis	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
Drug-induced liver injury	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hepatic function abnormal	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hepatic pain	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hepatitis	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.1)
Hepatocellular injury	3	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.7)
Hepatomegaly	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hyperbilirubinaemia	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
Jaundice	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Liver disorder	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Portal vein thrombosis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Immune system disorders	2	(0.8)	7	(2.5)	7	(2.5)
Allergy to animal	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Anaphylactoid reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Contrast media allergy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Drug hypersensitivity	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypersensitivity	2	(0.8)	3	(1.1)	4	(1.4)
Sarcoidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Seasonal allergy	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Infections and infestations	60	(23.4)	120	(43.2)	108	(39.0)
Abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Acute tonsillitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Bacterial sepsis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Bacteriuria	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Body tinea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Bronchitis	3	(1.2)	8	(2.9)	10	(3.6)
Candida infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Cellulitis	1	(0.4)	2	(0.7)	5	(1.8)
Chronic sinusitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Clostridium difficile colitis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Colonic abscess	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctivitis	4	(1.6)	5	(1.8)	4	(1.4)
Cystitis	1	(0.4)	2	(0.7)	3	(1.1)
Cytomegalovirus colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Device related infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Ear infection	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Encephalitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Erysipelas	2	(0.8)	2	(0.7)	4	(1.4)
Erythrasma	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Escherichia bacteraemia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Escherichia urinary tract infection	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Folliculitis	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.7)
Fungal infection	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Gastroenteritis	0	(0.0)	5	(1.8)	1	(0.4)
Genital infection fungal	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	60	(23.4)	120	(43.2)	108	(39.0)
Gingivitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Helicobacter infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Herpes virus infection	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Herpes zoster	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Hordeolum	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Infection	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Influenza	1	(0.4)	1	(0.4)	6	(2.2)
Laryngitis	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Lip infection	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Localised infection	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Lower respiratory tract infection	1	(0.4)	5	(1.8)	5	(1.8)
Lung infection	1	(0.4)	1	(0.4)	3	(1.1)
Lymph gland infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Lymphangitis	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Myelitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nail bed infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Nasopharyngitis	10	(3.9)	21	(7.6)	17	(6.1)
Oral candidiasis	3	(1.2)	2	(0.7)	8	(2.9)
Oral fungal infection	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Oral herpes	2	(0.8)	5	(1.8)	2	(0.7)
Oral infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Otitis externa	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Otitis media	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Paronychia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Penile abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Penile infection	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Pharyngitis	1	(0.4)	2	(0.7)	4	(1.4)
Pneumonia	4	(1.6)	3	(1.1)	2	(0.7)
Postoperative wound infection	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)
Pulpitis dental	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Pyelonephritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Rash pustular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Respiratory tract infection	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(1.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	60	(23.4)	120	(43.2)	108	(39.0)
Respiratory tract infection viral	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Rhinitis	1	(0.4)	3	(1.1)	2	(0.7)
Sepsis	2	(0.8)	2	(0.7)	2	(0.7)
Sinusitis	0	(0.0)	6	(2.2)	4	(1.4)
Skin infection	0	(0.0)	6	(2.2)	1	(0.4)
Soft tissue infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Staphylococcal infection	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Tinea cruris	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Tinea pedis	0	(0.0)	3	(1.1)	1	(0.4)
Tinea versicolour	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Tonsillitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tooth abscess	1	(0.4)	3	(1.1)	0	(0.0)
Tooth infection	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Tracheitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	11	(4.3)	20	(7.2)	13	(4.7)
Urinary tract infection	9	(3.5)	12	(4.3)	13	(4.7)
Viral infection	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)
Viral pharyngitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Viral rhinitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Vulvovaginal candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Vulvovaginal mycotic infection	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Wound infection	1	(0.4)	4	(1.4)	1	(0.4)
Yersinia infection	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	9	(3.5)	33	(11.9)	29	(10.5)
Accidental overdose	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Chillblains	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Concussion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Contusion	1	(0.4)	3	(1.1)	1	(0.4)
Excoriation	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Face injury	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	9	(3.5)	33	(11.9)	29	(10.5)
Facial bones fracture	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Fall	0	(0.0)	4	(1.4)	5	(1.8)
Incision site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Infusion related reaction	0	(0.0)	3	(1.1)	4	(1.4)
Joint injury	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Laceration	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Ligament sprain	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Limb injury	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Lip injury	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Meniscus injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Periorbital contusion	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Post procedural discharge	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Post procedural haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Post procedural hypothyroidism	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Post-traumatic pain	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Procedural pain	0	(0.0)	4	(1.4)	2	(0.7)
Radiation necrosis	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Radiation skin injury	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.7)
Rib fracture	0	(0.0)	2	(0.7)	3	(1.1)
Skeletal injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Skin abrasion	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Skin wound	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Spinal compression fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Sternal fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Sunburn	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Tooth fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Transfusion reaction	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Wound	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Wound complication	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Wound decomposition	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Wound haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Wound secretion	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wrist fracture	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	51	(19.9)	80	(28.8)	69	(24.9)
Alanine aminotransferase increased	13	(5.1)	15	(5.4)	10	(3.6)
Amylase increased	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Aortic bruit	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Aspartate aminotransferase increased	13	(5.1)	17	(6.1)	11	(4.0)
Bilirubin conjugated increased	2	(0.8)	2	(0.7)	0	(0.0)
Blood albumin decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Blood alkaline phosphatase increased	8	(3.1)	5	(1.8)	10	(3.6)
Blood bicarbonate decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood bicarbonate increased	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
Blood bilirubin increased	4	(1.6)	7	(2.5)	2	(0.7)
Blood calcium decreased	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Blood calcium increased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood chloride decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood cholesterol increased	2	(0.8)	4	(1.4)	2	(0.7)
Blood corticotrophin decreased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood corticotrophin increased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood cortisol decreased	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Blood creatine phosphokinase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Blood creatinine increased	6	(2.3)	11	(4.0)	9	(3.2)
Blood glucose increased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	3	(1.2)	10	(3.6)	3	(1.1)
Blood luteinising hormone decreased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood magnesium decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood phosphorus increased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood potassium decreased	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Blood pressure diastolic increased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood sodium decreased	3	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	51	(19.9)	80	(28.8)	69	(24.9)
Blood testosterone decreased	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	3	(1.2)	4	(1.4)	3	(1.1)
Blood thyroid stimulating hormone increased	2	(0.8)	2	(0.7)	4	(1.4)
Blood triglycerides increased	2	(0.8)	3	(1.1)	1	(0.4)
Blood urea increased	1	(0.4)	2	(0.7)	1	(0.4)
Blood uric acid increased	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Body temperature increased	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Brain natriuretic peptide increased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Breath sounds abnormal	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
C-reactive protein increased	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
Cardiac murmur	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Cardiac murmur functional	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Computerised tomogram thorax abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Cortisol free urine decreased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Creatinine renal clearance increased	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Fibrin D dimer increased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	3	(1.2)	7	(2.5)	2	(0.7)
Haematocrit decreased	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemoglobin decreased	2	(0.8)	2	(0.7)	0	(0.0)
Heart rate increased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hepatic enzyme increased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
International normalised ratio increased	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Intraocular pressure test abnormal	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Lipase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Liver function test abnormal	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Lymphocyte count decreased	2	(0.8)	5	(1.8)	2	(0.7)
Neutrophil count decreased	0	(0.0)	3	(1.1)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	51	(19.9)	80	(28.8)	69	(24.9)
Neutrophil count increased	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Pancreatic enzymes increased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Platelet count decreased	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)
Platelet count increased	2	(0.8)	2	(0.7)	0	(0.0)
Prothrombin level decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Red blood cell count decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Serum ferritin decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thyroxine decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Thyroxine free increased	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Thyroxine increased	0	(0.0)	3	(1.1)	1	(0.4)
Tri-iodothyronine decreased	1	(0.4)	3	(1.1)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine increased	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Urine output decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Weight decreased	13	(5.1)	15	(5.4)	20	(7.2)
Weight increased	1	(0.4)	5	(1.8)	4	(1.4)
White blood cell count decreased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
White blood cell count increased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	62	(24.2)	88	(31.7)	80	(28.9)
Acidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Appetite disorder	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cell death	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Decreased appetite	37	(14.5)	42	(15.1)	46	(16.6)
Dehydration	3	(1.2)	6	(2.2)	5	(1.8)
Diabetes mellitus	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Diabetic ketoacidosis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Electrolyte imbalance	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Failure to thrive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Glucose tolerance impaired	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Gout	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)
Hypercalcaemia	4	(1.6)	3	(1.1)	4	(1.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metabolism and nutrition disorders	62	(24.2)	88	(31.7)	80	(28.9)
Hypercholesterolaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hyperglycaemia	9	(3.5)	8	(2.9)	6	(2.2)
Hyperkalaemia	1	(0.4)	5	(1.8)	3	(1.1)
Hyperlipidaemia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypermagnesaemia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypertriglyceridaemia	0	(0.0)	9	(3.2)	9	(3.2)
Hyperuricaemia	0	(0.0)	2	(0.7)	5	(1.8)
Hypoalbuminaemia	9	(3.5)	7	(2.5)	3	(1.1)
Hypocalcaemia	3	(1.2)	7	(2.5)	4	(1.4)
Hypoglycaemia	1	(0.4)	2	(0.7)	1	(0.4)
Hypokalaemia	6	(2.3)	14	(5.0)	12	(4.3)
Hypomagnesaemia	4	(1.6)	3	(1.1)	4	(1.4)
Hyponatraemia	6	(2.3)	9	(3.2)	4	(1.4)
Hypophagia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypophosphataemia	1	(0.4)	6	(2.2)	1	(0.4)
Hypoproteinaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Increased appetite	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Iron deficiency	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Malnutrition	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Metabolic acidosis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Metabolic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Type 1 diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Vitamin D deficiency	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	72	(28.1)	150	(54.0)	121	(43.7)
Amyotrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Ankylosing spondylitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Arthralgia	25	(9.8)	50	(18.0)	48	(17.3)
Arthritis	0	(0.0)	5	(1.8)	1	(0.4)
Arthropathy	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Axillary mass	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Back pain	17	(6.6)	37	(13.3)	30	(10.8)
Bone pain	2	(0.8)	5	(1.8)	3	(1.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	72	(28.1)	150	(54.0)	121	(43.7)
Bursa disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Bursitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Coccydynia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Fibromyalgia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Flank pain	2	(0.8)	4	(1.4)	2	(0.7)
Groin pain	2	(0.8)	2	(0.7)	3	(1.1)
Growing pains	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Inguinal mass	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Joint effusion	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Joint range of motion decreased	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Joint stiffness	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.7)
Joint swelling	5	(2.0)	3	(1.1)	1	(0.4)
Lower extremity mass	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Mobility decreased	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Muscle atrophy	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle fatigue	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Muscle spasms	2	(0.8)	10	(3.6)	4	(1.4)
Muscle tightness	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Muscle twitching	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscular weakness	6	(2.3)	4	(1.4)	6	(2.2)
Musculoskeletal chest pain	0	(0.0)	8	(2.9)	6	(2.2)
Musculoskeletal discomfort	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Musculoskeletal pain	9	(3.5)	19	(6.8)	11	(4.0)
Musculoskeletal stiffness	1	(0.4)	4	(1.4)	4	(1.4)
Myalgia	11	(4.3)	33	(11.9)	17	(6.1)
Myositis	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)
Neck mass	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Neck pain	4	(1.6)	11	(4.0)	3	(1.1)
Nodal osteoarthritis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Osteoarthritis	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.7)
Osteoporosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	72	(28.1)	150	(54.0)	121	(43.7)
Pain in extremity	14	(5.5)	20	(7.2)	15	(5.4)
Pain in jaw	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)
Pathological fracture	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)
Polyarthritis	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Polymyalgia rheumatica	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Rheumatoid arthritis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Rotator cuff syndrome	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Sjogren's syndrome	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Spinal osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Spinal pain	2	(0.8)	2	(0.7)	1	(0.4)
Synovitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Trismus	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper extremity mass	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	19	(7.4)	34	(12.2)	24	(8.7)
Abdominal neoplasm	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Adenocarcinoma gastric	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Basal cell carcinoma	1	(0.4)	2	(0.7)	1	(0.4)
Basosquamous carcinoma	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Cancer pain	2	(0.8)	0	(0.0)	4	(1.4)
Cerebral haemangioma	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chronic lymphocytic leukaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Desmoplastic melanoma	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Dysplastic naevus	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal carcinoma	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Infected neoplasm	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Intracranial tumour haemorrhage	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Keratoacanthoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Lipoma	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Lymphangiosis carcinomatosa	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	19	(7.4)	34	(12.2)	24	(8.7)
Malignant melanoma	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)
Melanocytic naevus	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)
Metastases to central nervous system	3	(1.2)	1	(0.4)	2	(0.7)
Metastatic malignant melanoma	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Metastatic pain	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)
Neoplasm skin	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Oncologic complication	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Papillary thyroid cancer	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Papilloma	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Seborrhoeic keratosis	0	(0.0)	5	(1.8)	1	(0.4)
Skin neoplasm bleeding	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Squamous cell carcinoma	2	(0.8)	3	(1.1)	1	(0.4)
Tumour haemorrhage	5	(2.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Tumour pain	3	(1.2)	4	(1.4)	5	(1.8)
Vulval cancer metastatic	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Nervous system disorders	73	(28.5)	107	(38.5)	84	(30.3)
Action tremor	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Ageusia	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Akathisia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Altered state of consciousness	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Amnesia	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)
Anosmia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Aphasia	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)
Ataxia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Balance disorder	2	(0.8)	1	(0.4)	3	(1.1)
Brain oedema	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
Burning sensation	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)
Carpal tunnel syndrome	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Cerebral haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Cerebrovascular accident	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	73	(28.5)	107	(38.5)	84	(30.3)
Cognitive disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Convulsion	2	(0.8)	2	(0.7)	3	(1.1)
Coordination abnormal	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Developmental coordination disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Disturbance in attention	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)
Dizziness	12	(4.7)	23	(8.3)	18	(6.5)
Dysaesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Dysarthria	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Dysgeusia	7	(2.7)	15	(5.4)	5	(1.8)
Dyskinesia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Encephalopathy	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epilepsy	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Guillain-Barre syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Haemorrhage intracranial	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Haemorrhagic stroke	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Head discomfort	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache	35	(13.7)	45	(16.2)	31	(11.2)
Hemiparesis	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Horner's syndrome	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hydrocephalus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hyperaesthesia	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	2	(0.8)	4	(1.4)	2	(0.7)
Lacunar infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Lethargy	7	(2.7)	5	(1.8)	2	(0.7)
Loss of consciousness	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Memory impairment	1	(0.4)	4	(1.4)	2	(0.7)
Mental impairment	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Migraine	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Monoparesis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Myoclonus	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Nerve root compression	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Nervous system disorder	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neuralgia	4	(1.6)	3	(1.1)	1	(0.4)
Neuropathy peripheral	0	(0.0)	3	(1.1)	4	(1.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	73	(28.5)	107	(38.5)	84	(30.3)
Normal pressure hydrocephalus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Nystagmus	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Optic neuritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Paraesthesia	5	(2.0)	6	(2.2)	6	(2.2)
Parosmia	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Partial seizures	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Peripheral sensory neuropathy	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Polyneuropathy	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Poor quality sleep	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Post herpetic neuralgia	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Presyncope	1	(0.4)	2	(0.7)	3	(1.1)
Restless legs syndrome	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sciatica	0	(0.0)	2	(0.7)	4	(1.4)
Sensory disturbance	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Simple partial seizures	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Somnolence	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.7)
Spinal cord compression	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Syncope	2	(0.8)	3	(1.1)	2	(0.7)
Tension headache	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)
Tongue paralysis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Transient ischaemic attack	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tremor	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
VIIth nerve paralysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
VIth nerve paralysis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Visual field defect	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Psychiatric disorders	29	(11.3)	47	(16.9)	53	(19.1)
Affective disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Agitation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Anhedonia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Anxiety	7	(2.7)	13	(4.7)	10	(3.6)
Completed suicide	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Confusional state	4	(1.6)	5	(1.8)	7	(2.5)
Depressed mood	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Psychiatric disorders	29	(11.3)	47	(16.9)	53	(19.1)
Depression	5	(2.0)	9	(3.2)	10	(3.6)
Disorientation	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Dysphoria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hallucination, visual	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Insomnia	15	(5.9)	23	(8.3)	23	(8.3)
Irritability	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Mental status changes	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Middle insomnia	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Mood altered	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)
Nightmare	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Panic attack	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Phobia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Psychosomatic disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Psychotic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Sleep disorder	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	13	(5.1)	23	(8.3)	18	(6.5)
Chromaturia	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Dysuria	1	(0.4)	8	(2.9)	3	(1.1)
Haematuria	0	(0.0)	5	(1.8)	2	(0.7)
Hydronephrosis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nephrolithiasis	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Nocturia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Pneumaturia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Pollakiuria	0	(0.0)	5	(1.8)	3	(1.1)
Renal colic	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Renal cyst	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Renal failure	2	(0.8)	0	(0.0)	4	(1.4)
Renal failure acute	2	(0.8)	3	(1.1)	3	(1.1)
Renal failure chronic	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Renal impairment	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Tubulointerstitial nephritis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Urinary hesitation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Urinary incontinence	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)
Urinary retention	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Renal and urinary disorders	13	(5.1)	23	(8.3)	18	(6.5)
Urinary tract disorder	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary tract pain	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	7	(2.7)	13	(4.7)	10	(3.6)
Amenorrhoea	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Balanoposthitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Benign prostatic hyperplasia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Breast discomfort	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Breast haematoma	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Breast pain	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
Breast swelling	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Breast tenderness	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Erectile dysfunction	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Genital discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Genital rash	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Menorrhagia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Metrorrhagia	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Pelvic pain	1	(0.4)	3	(1.1)	2	(0.7)
Penile erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Pruritus genital	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vaginal discharge	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vaginal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Vulvovaginal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Vulvovaginal pruritus	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	48	(18.8)	101	(36.3)	96	(34.7)
Allergic cough	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Alveolitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asthma	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Bronchial hyperreactivity	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Bronchospasm	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Catarrh	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	48	(18.8)	101	(36.3)	96	(34.7)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Cough	19	(7.4)	50	(18.0)	42	(15.2)
Dysphonia	1	(0.4)	4	(1.4)	3	(1.1)
Dyspnoea	19	(7.4)	28	(10.1)	31	(11.2)
Dyspnoea exertional	5	(2.0)	4	(1.4)	4	(1.4)
Epistaxis	1	(0.4)	6	(2.2)	2	(0.7)
Haemoptysis	1	(0.4)	2	(0.7)	5	(1.8)
Hiccups	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypoventilation	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoxia	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Increased upper airway secretion	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Laryngeal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Lung consolidation	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Nasal congestion	3	(1.2)	2	(0.7)	1	(0.4)
Nasal discomfort	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Nasal disorder	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Nasal dryness	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Nasal mucosal disorder	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Nasal obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Oropharyngeal discomfort	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	4	(1.6)	15	(5.4)	6	(2.2)
Painful respiration	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Paranasal sinus discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Pleural effusion	3	(1.2)	6	(2.2)	4	(1.4)
Pleurisy	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonitis	1	(0.4)	1	(0.4)	5	(1.8)
Productive cough	1	(0.4)	5	(1.8)	6	(2.2)
Pulmonary congestion	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Pulmonary embolism	1	(0.4)	1	(0.4)	5	(1.8)
Pulmonary oedema	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Pulmonary thrombosis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Rales	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	48	(18.8)	101	(36.3)	96	(34.7)
Respiratory failure	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory tract haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Rhinitis allergic	0	(0.0)	3	(1.1)	4	(1.4)
Rhinorrhoea	2	(0.8)	9	(3.2)	0	(0.0)
Sinus congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Sneezing	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Tachypnoea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Throat irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Upper-airway cough syndrome	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Wheezing	0	(0.0)	6	(2.2)	2	(0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	132	(51.6)	164	(59.0)	151	(54.5)
Acne	0	(0.0)	3	(1.1)	1	(0.4)
Actinic keratosis	1	(0.4)	5	(1.8)	5	(1.8)
Alopecia	4	(1.6)	4	(1.4)	6	(2.2)
Blister	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Cold sweat	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Decubitus ulcer	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Dermatitis	2	(0.8)	3	(1.1)	1	(0.4)
Dermatitis acneiform	1	(0.4)	2	(0.7)	1	(0.4)
Dermatitis allergic	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Dermatitis bullous	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Dermatitis contact	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Dermatitis psoriasiform	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Diffuse alopecia	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Drug eruption	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)
Dry skin	8	(3.1)	16	(5.8)	14	(5.1)
Dyshidrotic eczema	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Ecchymosis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Eczema	3	(1.2)	5	(1.8)	4	(1.4)
Eczema asteatotic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Erythema	10	(3.9)	16	(5.8)	9	(3.2)
Erythema multiforme	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	132	(51.6)	164	(59.0)	151	(54.5)
Exfoliative rash	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hair colour changes	0	(0.0)	4	(1.4)	2	(0.7)
Hair texture abnormal	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	4	(1.6)	2	(0.7)	5	(1.8)
Hyperkeratosis	1	(0.4)	5	(1.8)	4	(1.4)
Ichthyosis acquired	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Intertrigo	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)
Keratosis pilaris	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Lichen planus	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Lichen sclerosus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Linear IgA disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Macule	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Melanocytic hyperplasia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Nail disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Nail dystrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Neurodermatitis	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Night sweats	6	(2.3)	7	(2.5)	6	(2.2)
Onychoclasis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Palmar erythema	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)
Panniculitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Papule	1	(0.4)	4	(1.4)	6	(2.2)
Pemphigoid	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Penile ulceration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Photosensitivity reaction	1	(0.4)	3	(1.1)	3	(1.1)
Pigmentation disorder	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Prurigo	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Pruritus	70	(27.3)	49	(17.6)	46	(16.6)
Pruritus generalised	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)
Pseudofolliculitis barbae	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Psoriasis	0	(0.0)	2	(0.7)	3	(1.1)
Rash	41	(16.0)	52	(18.7)	48	(17.3)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	132	(51.6)	164	(59.0)	151	(54.5)
Rash erythematous	3	(1.2)	4	(1.4)	1	(0.4)
Rash follicular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Rash generalised	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash macular	1	(0.4)	2	(0.7)	1	(0.4)
Rash maculo-papular	8	(3.1)	14	(5.0)	7	(2.5)
Rash papular	3	(1.2)	1	(0.4)	3	(1.1)
Rash pruritic	6	(2.3)	4	(1.4)	3	(1.1)
Scab	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Scar pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Sebaceous gland disorder	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Skin burning sensation	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin depigmentation	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Skin exfoliation	0	(0.0)	3	(1.1)	2	(0.7)
Skin fissures	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Skin haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Skin hyperpigmentation	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Skin hypopigmentation	0	(0.0)	6	(2.2)	4	(1.4)
Skin lesion	1	(0.4)	6	(2.2)	6	(2.2)
Skin maceration	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin mass	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin plaque	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin ulcer	1	(0.4)	2	(0.7)	5	(1.8)
Stasis dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Swelling face	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Urticaria	2	(0.8)	2	(0.7)	2	(0.7)
Urticaria papular	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Vitiligo	4	(1.6)	26	(9.4)	34	(12.3)
Xanthelasma	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Xeroderma	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)
Vascular disorders	21	(8.2)	45	(16.2)	31	(11.2)
Aortic stenosis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Deep vein thrombosis	2	(0.8)	2	(0.7)	3	(1.1)

Confidential

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vascular disorders	21	(8.2)	45	(16.2)	31	(11.2)
Embolism	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Embolism venous	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Flushing	2	(0.8)	5	(1.8)	3	(1.1)
Haematoma	0	(0.0)	3	(1.1)	2	(0.7)
Haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hot flush	1	(0.4)	7	(2.5)	6	(2.2)
Hypertension	6	(2.3)	12	(4.3)	5	(1.8)
Hypertensive crisis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypotension	3	(1.2)	1	(0.4)	1	(0.4)
Intermittent claudication	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Lymphoedema	2	(0.8)	6	(2.2)	5	(1.8)
Orthostatic hypotension	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Pallor	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Peripheral coldness	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Phlebitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Raynaud's phenomenon	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Superior vena cava occlusion	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Superior vena cava syndrome	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombophlebitis superficial	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Thrombosis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Varicophlebitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Vein disorder	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Venous thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
NULL	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
NULL	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

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' and 'Neoplasm progression' not related to the drug are excluded.
AEs were followed 30 days after last dose of study.
(Database Cutoff Date: 03SEP2014).

Confidential

付録 2.7.6.3.2-2　すべての副作用（APaT 集団）（006 試験）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	256		278		277	
with one or more adverse events	187	(73.0)	221	(79.5)	202	(72.9)
with no adverse events	69	(27.0)	57	(20.5)	75	(27.1)
Blood and lymphatic system disorders	4	(1.6)	5	(1.8)	11	(4.0)
Anaemia	1	(0.4)	3	(1.1)	6	(2.2)
Eosinophilia	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(1.1)
Lymph node pain	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphadenitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Lymphopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Thrombocytopenia	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Cardiac disorders	0	(0.0)	3	(1.1)	1	(0.4)
Atrial fibrillation	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Cyanosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Palpitations	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Pericardial effusion	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
External ear pain	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hearing impaired	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Endocrine disorders	14	(5.5)	35	(12.6)	29	(10.5)
Adrenal insufficiency	1	(0.4)	2	(0.7)	1	(0.4)
Autoimmune thyroiditis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperthyroidism	6	(2.3)	17	(6.1)	7	(2.5)
Hypophysitis	4	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hypopituitarism	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypothyroidism	2	(0.8)	25	(9.0)	21	(7.6)
Primary hypothyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Thyroiditis	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Eye disorders	7	(2.7)	13	(4.7)	16	(5.8)
Abnormal sensation in eye	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-2　すべての副作用（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eye disorders	7	(2.7)	13	(4.7)	16	(5.8)
Asthenopia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Conjunctival hyperaemia	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Diplopia	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Dry eye	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Eye disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Eye irritation	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye pain	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye pruritus	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Eye swelling	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Eyelash discolouration	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.1)
Eyelid oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Foreign body sensation in eyes	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypopigmentation of eyelid	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Iridocyclitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Lacrimation increased	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Ocular discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Ocular hyperaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Papilloedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Periorbital oedema	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Photopsia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Scleritis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Uveitis	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Vision blurred	3	(1.2)	1	(0.4)	3	(1.1)
Visual impairment	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Gastrointestinal disorders	102	(39.8)	91	(32.7)	78	(28.2)
Abdominal discomfort	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Abdominal distension	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.7)
Abdominal pain	15	(5.9)	10	(3.6)	5	(1.8)
Abdominal pain upper	1	(0.4)	4	(1.4)	3	(1.1)
Aerophagia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Aptyalism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Autoimmune pancreatitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Colitis	19	(7.4)	4	(1.4)	8	(2.9)
Colitis microscopic	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-2　すべての副作用（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	102	(39.8)	91	(32.7)	78	(28.2)
Constipation	5	(2.0)	7	(2.5)	5	(1.8)
Defaecation urgency	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Diarrhoea	58	(22.7)	47	(16.9)	40	(14.4)
Dry mouth	1	(0.4)	20	(7.2)	11	(4.0)
Dyspepsia	1	(0.4)	4	(1.4)	0	(0.0)
Dysphagia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Enteritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Enterocolitis	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Faeces soft	3	(1.2)	1	(0.4)	2	(0.7)
Flatulence	4	(1.6)	1	(0.4)	0	(0.0)
Frequent bowel movements	1	(0.4)	0	(0.0)	3	(1.1)
Gastritis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorder	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gingival bleeding	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Gingival pain	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Haemorrhoidal haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ileus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Irritable bowel syndrome	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Lip oedema	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Mouth ulceration	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Nausea	22	(8.6)	28	(10.1)	31	(11.2)
Oesophagitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Oral mucosal blistering	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Pancreatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Rectal haemorrhage	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
Rectal tenesmus	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Regurgitation	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Salivary gland disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Sensitivity of teeth	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Stomatitis	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Tongue discolouration	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Vomiting	14	(5.5)	10	(3.6)	5	(1.8)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-2　すべての副作用（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	66	(25.8)	105	(37.8)	91	(32.9)
Adverse drug reaction	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Asthenia	16	(6.3)	32	(11.5)	31	(11.2)
Axillary pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Chest pain	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.7)
Chills	2	(0.8)	3	(1.1)	0	(0.0)
Death	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fatigue	39	(15.2)	58	(20.9)	53	(19.1)
Feeling cold	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Feeling hot	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gait disturbance	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
General physical health deterioration	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Generalised oedema	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hyperthermia	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.7)
Inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Influenza like illness	4	(1.6)	2	(0.7)	6	(2.2)
Localised oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Malaise	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
Mucosal inflammation	3	(1.2)	1	(0.4)	3	(1.1)
Oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Oedema peripheral	1	(0.4)	3	(1.1)	1	(0.4)
Pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Peripheral swelling	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Pyrexia	6	(2.3)	11	(4.0)	3	(1.1)
Systemic inflammatory response syndrome	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Temperature intolerance	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Xerosis	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	7	(2.7)	3	(1.1)	4	(1.4)
Autoimmune hepatitis	2	(0.8)	2	(0.7)	1	(0.4)
Drug-induced liver injury	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hepatitis	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-2　すべての副作用（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hepatobiliary disorders	7	(2.7)	3	(1.1)	4	(1.4)
Hepatocellular injury	3	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Liver disorder	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Immune system disorders	2	(0.8)	5	(1.8)	5	(1.8)
Allergy to animal	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Anaphylactoid reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Drug hypersensitivity	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypersensitivity	2	(0.8)	2	(0.7)	3	(1.1)
Sarcoidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Seasonal allergy	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Infections and infestations	5	(2.0)	17	(6.1)	6	(2.2)
Bacterial sepsis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Colonic abscess	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctivitis	1	(0.4)	4	(1.4)	0	(0.0)
Ear infection	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Encephalitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Herpes zoster	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Infection	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymph gland infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Myelitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Oral fungal infection	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Oral herpes	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Otitis media	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Respiratory tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Rhinitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Sinusitis	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Tinea versicolour	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Tooth abscess	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Urinary tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-2　すべての副作用（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	(0.0)	3	(1.1)	6	(2.2)
Chillblains	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Infusion related reaction	0	(0.0)	2	(0.7)	4	(1.4)
Procedural pain	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Tooth fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Investigations	20	(7.8)	39	(14.0)	26	(9.4)
Alanine aminotransferase increased	9	(3.5)	12	(4.3)	4	(1.4)
Amylase increased	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Aortic bruit	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Aspartate aminotransferase increased	6	(2.3)	14	(5.0)	6	(2.2)
Bilirubin conjugated increased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood albumin decreased	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	4	(1.6)	2	(0.7)	3	(1.1)
Blood bilirubin increased	0	(0.0)	6	(2.2)	1	(0.4)
Blood cholesterol increased	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Blood corticotrophin decreased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood corticotrophin increased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood cortisol decreased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood creatinine increased	1	(0.4)	4	(1.4)	3	(1.1)
Blood lactate dehydrogenase increased	1	(0.4)	5	(1.8)	0	(0.0)
Blood luteinising hormone decreased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	2	(0.8)	3	(1.1)	3	(1.1)
Blood thyroid stimulating hormone increased	1	(0.4)	2	(0.7)	3	(1.1)
Blood triglycerides increased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Blood urea increased	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
C-reactive protein increased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-2　すべての副作用（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	20	(7.8)	39	(14.0)	26	(9.4)
Gamma-glutamyltransferase increased	2	(0.8)	2	(0.7)	1	(0.4)
Lipase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Liver function test abnormal	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Lymphocyte count decreased	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Neutrophil count decreased	0	(0.0)	3	(1.1)	1	(0.4)
Platelet count decreased	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Thyroxine decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Thyroxine free increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Thyroxine increased	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Tri-iodothyronine decreased	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine increased	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Weight decreased	5	(2.0)	3	(1.1)	3	(1.1)
White blood cell count decreased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	23	(9.0)	28	(10.1)	31	(11.2)
Decreased appetite	20	(7.8)	17	(6.1)	18	(6.5)
Dehydration	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Electrolyte imbalance	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Hypercalcaemia	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Hypertriglyceridaemia	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.1)
Hyperuricaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Hypoalbuminaemia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypocalcaemia	0	(0.0)	6	(2.2)	2	(0.7)
Hypokalaemia	2	(0.8)	2	(0.7)	2	(0.7)
Hypomagnesaemia	1	(0.4)	2	(0.7)	3	(1.1)
Hyponatraemia	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)
Hypophosphataemia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Metabolic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Type 1 diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-2　すべての副作用（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	20	(7.8)	60	(21.6)	47	(17.0)
Ankylosing spondylitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Arthralgia	13	(5.1)	26	(9.4)	32	(11.6)
Arthritis	0	(0.0)	5	(1.8)	1	(0.4)
Arthropathy	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Back pain	0	(0.0)	7	(2.5)	5	(1.8)
Bone pain	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Fibromyalgia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Growing pains	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Joint effusion	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Joint range of motion decreased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Joint stiffness	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Joint swelling	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Muscle spasms	1	(0.4)	4	(1.4)	3	(1.1)
Muscle tightness	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Muscular weakness	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Musculoskeletal chest pain	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	1	(0.4)	2	(0.7)	2	(0.7)
Musculoskeletal stiffness	0	(0.0)	3	(1.1)	2	(0.7)
Myalgia	5	(2.0)	19	(6.8)	6	(2.2)
Myositis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Neck pain	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Nodal osteoarthritis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Pain in extremity	1	(0.4)	6	(2.2)	1	(0.4)
Polyarthritis	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Rheumatoid arthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Sjogren's syndrome	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Synovitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-2　すべての副作用（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(0.4)	4	(1.4)	4	(1.4)
Infected neoplasm	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Keratoacanthoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Malignant melanoma	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Melanocytic naevus	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Oncologic complication	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Seborrhoeic keratosis	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Tumour pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Nervous system disorders	23	(9.0)	36	(12.9)	25	(9.0)
Ageusia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Amnesia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Balance disorder	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Cognitive disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Coordination abnormal	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Disturbance in attention	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Dizziness	2	(0.8)	8	(2.9)	1	(0.4)
Dysaesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Dysgeusia	3	(1.2)	10	(3.6)	5	(1.8)
Encephalopathy	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epilepsy	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Guillain-Barre syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Haemorrhagic stroke	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Headache	9	(3.5)	9	(3.2)	6	(2.2)
Horner's syndrome	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperaesthesia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Lethargy	3	(1.2)	2	(0.7)	1	(0.4)
Loss of consciousness	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Memory impairment	0	(0.0)	3	(1.1)	1	(0.4)
Neuralgia	2	(0.8)	2	(0.7)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Optic neuritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Paraesthesia	3	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.7)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-2　すべての副作用（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	23	(9.0)	36	(12.9)	25	(9.0)
Parosmia	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Peripheral sensory neuropathy	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Polyneuropathy	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Poor quality sleep	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Presyncope	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Psychiatric disorders	1	(0.4)	9	(3.2)	7	(2.5)
Agitation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Anxiety	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Confusional state	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.7)
Depression	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)
Dysphoria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Insomnia	0	(0.0)	6	(2.2)	1	(0.4)
Irritability	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Middle insomnia	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Phobia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Renal and urinary disorders	2	(0.8)	5	(1.8)	2	(0.7)
Haematuria	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Pollakiuria	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Renal failure	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Renal failure acute	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Tubulointerstitial nephritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Reproductive system and breast disorders	1	(0.4)	2	(0.7)	1	(0.4)
Amenorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Breast swelling	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Breast tenderness	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Vulvovaginal pruritus	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7	(2.7)	24	(8.6)	23	(8.3)
Alveolitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asthma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

Confidential

付録 2.7.6.3.2-2　すべての副作用（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7	(2.7)	24	(8.6)	23	(8.3)
Bronchial hyperreactivity	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Cough	0	(0.0)	10	(3.6)	12	(4.3)
Dyspnoea	3	(1.2)	4	(1.4)	8	(2.9)
Dyspnoea exertional	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Epistaxis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Haemoptysis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Laryngeal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Nasal congestion	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Nasal mucosal disorder	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)
Pleural effusion	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Pleurisy	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonitis	1	(0.4)	1	(0.4)	4	(1.4)
Pulmonary congestion	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Pulmonary oedema	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Rhinitis allergic	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Wheezing	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	106	(41.4)	123	(44.2)	111	(40.1)
Acne	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Alopecia	2	(0.8)	4	(1.4)	1	(0.4)
Dermatitis	1	(0.4)	3	(1.1)	1	(0.4)
Dermatitis acneiform	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Dermatitis allergic	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Dermatitis psoriasiform	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Drug eruption	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Dry skin	3	(1.2)	6	(2.2)	8	(2.9)
Eczema	1	(0.4)	4	(1.4)	3	(1.1)
Eczema asteatotic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Erythema	5	(2.0)	8	(2.9)	3	(1.1)
Erythema multiforme	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Exfoliative rash	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hair colour changes	0	(0.0)	4	(1.4)	2	(0.7)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-2　すべての副作用（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	106	(41.4)	123	(44.2)	111	(40.1)
Hyperhidrosis	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.7)
Hyperkeratosis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Ichthyosis acquired	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Keratosis pilaris	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Lichen planus	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Lichen sclerosus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Linear IgA disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Nail disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Night sweats	2	(0.8)	1	(0.4)	2	(0.7)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Panniculitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Papule	0	(0.0)	3	(1.1)	3	(1.1)
Pemphigoid	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Photosensitivity reaction	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)
Prurigo	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Pruritus	65	(25.4)	40	(14.4)	39	(14.1)
Pruritus generalised	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)
Psoriasis	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Rash	37	(14.5)	41	(14.7)	37	(13.4)
Rash erythematous	1	(0.4)	3	(1.1)	1	(0.4)
Rash follicular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Rash generalised	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash macular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Rash maculo-papular	7	(2.7)	10	(3.6)	6	(2.2)
Rash papular	3	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.7)
Rash pruritic	4	(1.6)	4	(1.4)	3	(1.1)
Sebaceous gland disorder	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin burning sensation	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin depigmentation	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin exfoliation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Skin hyperpigmentation	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Skin hypopigmentation	0	(0.0)	5	(1.8)	4	(1.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-2　すべての副作用（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	106	(41.4)	123	(44.2)	111	(40.1)
Skin lesion	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(1.1)
Skin ulcer	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Urticaria	1	(0.4)	2	(0.7)	1	(0.4)
Urticaria papular	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Vitiligo	4	(1.6)	25	(9.0)	31	(11.2)
Xanthelasma	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Xeroderma	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Vascular disorders	4	(1.6)	12	(4.3)	9	(3.2)
Flushing	2	(0.8)	3	(1.1)	3	(1.1)
Haematoma	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hot flush	1	(0.4)	3	(1.1)	2	(0.7)
Hypertension	0	(0.0)	3	(1.1)	1	(0.4)
Intermittent claudication	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Peripheral coldness	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Raynaud's phenomenon	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Thrombophlebitis superficial	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Varicophlebitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Venous thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

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.
AEs were followed 30 days after last dose of study treatment.
(Database Cutoff Date: 03SEP2014).

Confidential

付録 2.7.6.3.2-3　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（APaT 集団）（006 試験）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	256		278		277	
with one or more adverse events	81	(31.6)	77	(27.7)	71	(25.6)
with no adverse events	175	(68.4)	201	(72.3)	206	(74.4)
Blood and lymphatic system disorders	0	(0.0)	2	(0.7)	6	(2.2)
Anaemia	0	(0.0)	2	(0.7)	4	(1.4)
Thrombocytopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Cardiac disorders	2	(0.8)	3	(1.1)	7	(2.5)
Acute coronary syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Angina unstable	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Atrial fibrillation	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Atrial flutter	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac failure	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Cardiac failure congestive	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Cardio-respiratory arrest	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Myocardial infarction	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Pericardial effusion	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Endocrine disorders	5	(2.0)	4	(1.4)	1	(0.4)
Adrenal insufficiency	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)
Hypophysitis	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hypopituitarism	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
Thyroiditis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Eye disorders	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
Diplopia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Glaucoma	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Uveitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	36	(14.1)	20	(7.2)	13	(4.7)
Abdominal distension	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Abdominal pain	2	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.4)
Abdominal pain lower	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-3　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	36	(14.1)	20	(7.2)	13	(4.7)
Anal fistula	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Autoimmune pancreatitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Colitis	16	(6.3)	4	(1.4)	6	(2.2)
Constipation	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diarrhoea	10	(3.9)	10	(3.6)	2	(0.7)
Enteritis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Enterocolitis	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastritis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Gastrointestinal haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Gastrooesophageal reflux disease	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ileus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Intestinal obstruction	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Intestinal stenosis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Large intestine perforation	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lower gastrointestinal haemorrhage	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oesophagitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Pancreatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Small intestinal obstruction	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Stomatitis necrotising	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Vomiting	3	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.4)
General disorders and administration site conditions	8	(3.1)	7	(2.5)	3	(1.1)
Asthenia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Chest pain	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Death	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Fatigue	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
General physical health deterioration	1	(0.4)	2	(0.7)	0	(0.0)
Generalised oedema	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Malaise	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-3　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	8	(3.1)	7	(2.5)	3	(1.1)
Pain	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pyrexia	4	(1.6)	2	(0.7)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	5	(2.0)	6	(2.2)	5	(1.8)
Autoimmune hepatitis	1	(0.4)	3	(1.1)	1	(0.4)
Bile duct obstruction	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cholangitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cholecystitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Drug-induced liver injury	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Hepatic function abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hepatitis	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Hepatocellular injury	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatotoxicity	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperbilirubinaemia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Immune system disorders	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Anaphylactoid reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Drug hypersensitivity	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Infections and infestations	15	(5.9)	12	(4.3)	11	(4.0)
Bacterial sepsis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Bronchitis	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Cellulitis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Clostridium difficile colitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Colonic abscess	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cystitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Encephalitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Endocarditis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Endocarditis staphylococcal	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Erysipelas	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Escherichia bacteraemia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Gastroenteritis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Liver abscess	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-3　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	15	(5.9)	12	(4.3)	11	(4.0)
Lung infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Meningitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Myelitis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pelvic infection	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonia	3	(1.2)	2	(0.7)	1	(0.4)
Pyelonephritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Respiratory tract infection	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Sepsis	2	(0.8)	2	(0.7)	2	(0.7)
Sinusitis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Soft tissue infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Urinary tract infection	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
Injury, poisoning and procedural complications	1	(0.4)	4	(1.4)	3	(1.1)
Facial bones fracture	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Femur fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hip fracture	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Joint injury	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Radiation necrosis	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Rib fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Wound decomposition	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations	2	(0.8)	3	(1.1)	1	(0.4)
Alanine aminotransferase increased	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
Blood corticotrophin decreased	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Liver function test abnormal	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	4	(1.6)	8	(2.9)	6	(2.2)
Dehydration	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Diabetic ketoacidosis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-3　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metabolism and nutrition disorders	4	(1.6)	8	(2.9)	6	(2.2)
Failure to thrive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Gout	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypercalcaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoalbuminaemia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypokalaemia	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.4)
Hyponatraemia	1	(0.4)	2	(0.7)	2	(0.7)
Metabolic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Tumour lysis syndrome	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Type 1 diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(0.4)	3	(1.1)	5	(1.8)
Back pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Myalgia	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Pain in extremity	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
Pathological fracture	0	(0.0)	2	(0.7)	3	(1.1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	9	(3.5)	13	(4.7)	7	(2.5)
Adenocarcinoma gastric	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Basal cell carcinoma	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Basosquamous carcinoma	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Chronic lymphocytic leukaemia	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Desmoplastic melanoma	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Gastrointestinal carcinoma	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Intracranial tumour haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Lymphangiosis carcinomatosa	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Malignant melanoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Metastases to central nervous system	2	(0.8)	1	(0.4)	2	(0.7)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-3　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	9	(3.5)	13	(4.7)	7	(2.5)
Metastatic malignant melanoma	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
Papillary thyroid cancer	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Papilloma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Squamous cell carcinoma	2	(0.8)	3	(1.1)	0	(0.0)
Tumour haemorrhage	3	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tumour pain	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervous system disorders	6	(2.3)	8	(2.9)	7	(2.5)
Brain oedema	2	(0.8)	1	(0.4)	0	(0.0)
Cerebral haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Cerebrovascular accident	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Convulsion	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Dizziness	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Encephalopathy	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epilepsy	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Guillain-Barre syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Haemorrhage intracranial	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Haemorrhagic stroke	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Horner's syndrome	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hydrocephalus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Partial seizures	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Peripheral motor neuropathy	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Sciatica	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Spinal cord compression	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Transient ischaemic attack	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	3	(1.2)	0	(0.0)	3	(1.1)
Completed suicide	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Confusional state	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Depression	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Mental status changes	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-3　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Renal and urinary disorders	5	(2.0)	4	(1.4)	6	(2.2)
Hydronephrosis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Renal failure	2	(0.8)	0	(0.0)	3	(1.1)
Renal failure acute	1	(0.4)	2	(0.7)	2	(0.7)
Renal failure chronic	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Tubulointerstitial nephritis	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)
Urinary retention	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7	(2.7)	9	(3.2)	13	(4.7)
Bronchospasm	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Cough	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)
Dyspnoea	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.7)
Haemoptysis	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.7)
Hypoxia	1	(0.4)	1	(0.4)	0	(0.0)
Pleural effusion	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
Pneumonia aspiration	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonitis	2	(0.8)	2	(0.7)	2	(0.7)
Pulmonary embolism	1	(0.4)	1	(0.4)	4	(1.4)
Pulmonary thrombosis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	(0.8)	2	(0.7)	1	(0.4)
Drug eruption	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lichen planus	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Rash	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
Vascular disorders	1	(0.4)	6	(2.2)	2	(0.7)
Aortic stenosis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Deep vein thrombosis	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Haematoma	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Hypotension	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Orthostatic hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
Superior vena cava occlusion	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.2-3　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（APaT 集団）（006 試験）（続き）

	Control		MK-3475 10 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vascular disorders	1	(0.4)	6	(2.2)	2	(0.7)
Thrombosis	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vein disorder	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
Venous thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)

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' and 'Neoplasm progression' not related to the drug are excluded.
SAEs were followed 90 days after last dose of study treatment.
(Database Cutoff Date: 03SEP2014).

C Confidential

2.7.6.3.3　001試験

2.7.6.3.3.1　パート A+A1

付録 2.7.6.3.3-1　すべての有害事象（パート A+A1）（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 1 mg/kg Q2W		MK-3475 3 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	4		3		10		17	
with one or more adverse events	4	(100.0)	3	(100.0)	9	(90.0)	16	(94.1)
with no adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Blood and lymphatic system disorders	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
Anaemia	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
Cardiac disorders	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(10.0)	2	(11.8)
Atrial fibrillation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Myocardial infarction	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(5.9)
Gastrointestinal disorders	1	(25.0)	3	(100.0)	4	(40.0)	8	(47.1)
Abdominal pain upper	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
Constipation	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(20.0)	2	(11.8)
Diarrhoea	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(10.0)	2	(11.8)
Gastritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Nausea	0	(0.0)	2	(66.7)	2	(20.0)	4	(23.5)
Oral pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
General disorders and administration site conditions	2	(50.0)	1	(33.3)	6	(60.0)	9	(52.9)
Early satiety	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Face oedema	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
Fatigue	1	(25.0)	1	(33.3)	5	(50.0)	7	(41.2)
Pyrexia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Infections and infestations	2	(50.0)	0	(0.0)	3	(30.0)	5	(29.4)
Lower respiratory tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-1　すべての有害事象（パート A+A1）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 1 mg/kg Q2W		MK-3475 3 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	2	(50.0)	0	(0.0)	3	(30.0)	5	(29.4)
Oral candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Pneumonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Rhinitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Sinusitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Urinary tract infection	2	(50.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)
Injury, poisoning and procedural complications	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Subdural haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Investigations	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Weight decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Metabolism and nutrition disorders	2	(50.0)	0	(0.0)	5	(50.0)	7	(41.2)
Decreased appetite	1	(25.0)	0	(0.0)	3	(30.0)	4	(23.5)
Dehydration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Hypomagnesaemia	1	(25.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	2	(11.8)
Iron deficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	(0.0)	2	(66.7)	0	(0.0)	2	(11.8)
Back pain	0	(0.0)	2	(66.7)	0	(0.0)	2	(11.8)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2	(50.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	3	(17.6)
Transitional cell carcinoma	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-1　すべての有害事象（パート A+A1）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 1 mg/kg Q2W		MK-3475 3 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2	(50.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	3	(17.6)
Tumour pain	1	(25.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	2	(11.8)
Nervous system disorders	1	(25.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	2	(11.8)
Dysgeusia	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
Sciatica	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Renal and urinary disorders	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
Urinary tract obstruction	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
Reproductive system and breast disorders	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(5.9)
Breast pain	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(5.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	(25.0)	1	(33.3)	2	(20.0)	4	(23.5)
Cough	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(20.0)	2	(11.8)
Dyspnoea	1	(25.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	2	(11.8)
Pneumonia aspiration	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(5.9)
Pneumonitis	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(5.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3	(75.0)	1	(33.3)	4	(40.0)	8	(47.1)
Night sweats	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Pruritus	3	(75.0)	1	(33.3)	1	(10.0)	5	(29.4)
Rash	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Rash maculo-papular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-1　すべての有害事象（パート A+A1）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 1 mg/kg Q2W		MK-3475 3 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3	(75.0)	1	(33.3)	4	(40.0)	8	(47.1)
Skin hypopigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Skin induration	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
Vascular disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms 'Malignant neoplasm progression' not related to the drug is excluded.
(Database Cutoff Date: [redacted])

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　すべての副作用（パート A+A1）（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 1 mg/kg Q2W		MK-3475 3 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dysgeusia	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
Pruritus	2	(50.0)	1	(33.3)	1	(10.0)	4	(23.5)
Nausea	0	(0.0)	2	(66.7)	1	(10.0)	3	(17.6)
Breast pain	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(5.9)
Fatigue	0	(0.0)	1	(33.3)	4	(40.0)	5	(29.4)
Pneumonitis	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(5.9)
Decreased appetite	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(20.0)	2	(11.8)
Hypomagnesaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Skin hypopigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Weight decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Gastritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Diarrhoea	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(10.0)	2	(11.8)
Hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)

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

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-3　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（パート A+A1）（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 1 mg/kg Q2W		MK-3475 3 mg/kg Q2W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	4		3		10		17	
with one or more adverse events	1	(25.0)	1	(33.3)	3	(30.0)	5	(29.4)
with no adverse events	3	(75.0)	2	(66.7)	7	(70.0)	12	(70.6)
Cardiac disorders	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(5.9)
Myocardial infarction	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(5.9)
Infections and infestations	1	(25.0)	0	(0.0)	2	(20.0)	3	(17.6)
Cryptococcal fungaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Pneumonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Urinary tract infection	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
Injury, poisoning and procedural complications	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Subdural haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Metabolism and nutrition disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Dehydration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
Transitional cell carcinoma	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms 'Malignant neoplasm progression' not related to the drug is excluded.
(Database Cutoff Date: [redacted])

C Confidential

2.7.6.3.3.2　　パート A2

付録 2.7.6.3.3-4　すべての有害事象（パート A2）（APaT 集団）（001 試験）

	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	4		3		6		13	
with one or more adverse events	4	(100.0)	3	(100.0)	6	(100.0)	13	(100.0)
with no adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac disorders	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)
Bradycardia	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)
Endocrine disorders	1	(25.0)	1	(33.3)	1	(16.7)	3	(23.1)
Hypothyroidism	1	(25.0)	1	(33.3)	1	(16.7)	3	(23.1)
Eye disorders	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Vision blurred	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Gastrointestinal disorders	1	(25.0)	2	(66.7)	2	(33.3)	5	(38.5)
Diarrhoea	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Inguinal hernia	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Nausea	1	(25.0)	1	(33.3)	2	(33.3)	4	(30.8)
Vomiting	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)
General disorders and administration site conditions	1	(25.0)	2	(66.7)	4	(66.7)	7	(53.8)
Asthenia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)
Fatigue	1	(25.0)	2	(66.7)	3	(50.0)	6	(46.2)
Gait disturbance	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Impaired healing	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Pain	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)
Swelling	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)
Infections and infestations	0	(0.0)	2	(66.7)	3	(50.0)	5	(38.5)
Bronchitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)
Lung infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　すべての有害事象（パート A2）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	0	(0.0)	2	(66.7)	3	(50.0)	5	(38.5)
Oral herpes	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)
Otitis externa	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Pneumonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)
Sinusitis	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Injury, poisoning and procedural complications	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Post procedural haemorrhage	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Investigations	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)
Weight decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)
Metabolism and nutrition disorders	1	(25.0)	1	(33.3)	3	(50.0)	5	(38.5)
Decreased appetite	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(50.0)	3	(23.1)
Hypokalaemia	1	(25.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	2	(15.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(16.7)	2	(15.4)
Arthralgia	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Back pain	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(16.7)	2	(15.4)
Flank pain	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Muscular weakness	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Musculoskeletal stiffness	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Osteonecrosis of jaw	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)
Pain in extremity	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(16.7)	2	(15.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　すべての有害事象（パート A2）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(25.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	2	(15.4)
Tumour pain	1	(25.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	2	(15.4)
Nervous system disorders	0	(0.0)	1	(33.3)	2	(33.3)	3	(23.1)
Dizziness	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Headache	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)
Peripheral paralysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)
Spinal cord compression	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)
Psychiatric disorders	0	(0.0)	1	(33.3)	3	(50.0)	4	(30.8)
Depression	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	2	(15.4)
Insomnia	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(16.7)	2	(15.4)
Renal and urinary disorders	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Renal failure acute	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Reproductive system and breast disorders	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Nipple pain	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	(0.0)	2	(66.7)	4	(66.7)	6	(46.2)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)
Cough	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)
Dyspnoea	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	2	(15.4)
Dyspnoea exertional	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Haemoptysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　すべての有害事象（パート A2）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	(0.0)	2	(66.7)	4	(66.7)	6	(46.2)
Pleural effusion	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Pleuritic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	2	(15.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	(50.0)	2	(66.7)	0	(0.0)	4	(30.8)
Dermatitis acneiform	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Erythema	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Night sweats	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)
Pruritus	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Pruritus generalised	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Rash	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms 'Malignant neoplasm progression' not related to the drug is excluded.
(Database Cutoff Date: [redacted])

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-5　すべての副作用（パート A2）（APaT 集団）（001 試験）

	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Tumour pain	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)
Nausea	1	(25.0)	1	(33.3)	2	(33.3)	4	(30.8)
Fatigue	1	(25.0)	2	(66.7)	2	(33.3)	5	(38.5)
Night sweats	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)
Pain	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.7)
Pruritus	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Dizziness	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Gait disturbance	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Muscular weakness	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Erythema	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Dyspnoea exertional	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Impaired healing	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Nipple pain	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Vision blurred	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Hypothyroidism	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(16.7)	2	(15.4)
Vomiting	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)
Decreased appetite	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(33.3)	2	(15.4)
Pleuritic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)
Asthenia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)
Insomnia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)
Pain in extremity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)

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

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-6　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（パート A2）（APaT 集団）（001 試験）

	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	4		3		6		13	
with one or more adverse events	0	(0.0)	2	(66.7)	2	(33.3)	4	(30.8)
with no adverse events	4	(100.0)	1	(33.3)	4	(66.7)	9	(69.2)
Infections and infestations	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)
Pneumonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)
Nervous system disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)
Peripheral paralysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)
Spinal cord compression	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)
Renal and urinary disorders	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Renal failure acute	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	(0.0)	1	(33.3)	2	(33.3)	3	(23.1)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)
Dyspnoea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(7.7)
Pleural effusion	0	(0.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	1	(7.7)

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

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

MedDRA preferred terms 'Malignant neoplasm progression' not related to the drug is excluded.

(Database Cutoff Date: [redacted])

C Confidential

2.7.6.3.3.3　　パート B1+B2+D

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	162		192		57		411	
with one or more adverse events	161	(99.4)	188	(97.9)	55	(96.5)	404	(98.3)
with no adverse events	1	(0.6)	4	(2.1)	2	(3.5)	7	(1.7)
Blood and lymphatic system disorders	32	(19.8)	46	(24.0)	24	(42.1)	102	(24.8)
Anaemia	27	(16.7)	30	(15.6)	16	(28.1)	73	(17.8)
Anaemia of chronic disease	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Coagulopathy	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Disseminated intravascular coagulation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Eosinophilia	2	(1.2)	1	(0.5)	1	(1.8)	4	(1.0)
Haemolytic anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Haemorrhagic diathesis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Increased tendency to bruise	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Iron deficiency anaemia	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(1.8)	3	(0.7)
Leukocytosis	3	(1.9)	4	(2.1)	2	(3.5)	9	(2.2)
Leukopenia	1	(0.6)	3	(1.6)	2	(3.5)	6	(1.5)
Lymphadenitis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lymphadenopathy	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Lymphopenia	1	(0.6)	3	(1.6)	0	(0.0)	4	(1.0)
Microcytic anaemia	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Neutropenia	1	(0.6)	1	(0.5)	2	(3.5)	4	(1.0)
Pancytopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Splenic infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Thrombocytopenia	5	(3.1)	3	(1.6)	6	(10.5)	14	(3.4)
Cardiac disorders	14	(8.6)	17	(8.9)	10	(17.5)	41	(10.0)
Acute myocardial infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.5)	2	(0.5)
Angina pectoris	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Arrhythmia supraventricular	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Atrial fibrillation	2	(1.2)	4	(2.1)	1	(1.8)	7	(1.7)
Atrial flutter	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Atrial thrombosis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Bradycardia	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cardiac disorders	14	(8.6)	17	(8.9)	10	(17.5)	41	(10.0)
Bundle branch block right	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cardiac disorder	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cardiac failure	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.5)	2	(0.5)
Cardiac failure congestive	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Cardiac ventricular thrombosis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cardiomegaly	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Coronary artery disease	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Myocardial infarction	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Palpitations	3	(1.9)	3	(1.6)	1	(1.8)	7	(1.7)
Pericardial effusion	2	(1.2)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(1.0)
Pericarditis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Sinus bradycardia	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(3.5)	3	(0.7)
Sinus tachycardia	2	(1.2)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(1.0)
Supraventricular tachycardia	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(3.5)	3	(0.7)
Tachycardia	2	(1.2)	4	(2.1)	3	(5.3)	9	(2.2)
Ear and labyrinth disorders	12	(7.4)	17	(8.9)	4	(7.0)	33	(8.0)
Cerumen impaction	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Deafness	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Deafness unilateral	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ear discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Ear haemorrhage	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ear pain	4	(2.5)	4	(2.1)	0	(0.0)	8	(1.9)
External ear pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypoacusis	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.8)	3	(0.7)
Middle ear inflammation	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tinnitus	1	(0.6)	4	(2.1)	0	(0.0)	5	(1.2)
Vertigo	3	(1.9)	8	(4.2)	2	(3.5)	13	(3.2)
Endocrine disorders	20	(12.3)	13	(6.8)	11	(19.3)	44	(10.7)
Adrenal insufficiency	1	(0.6)	3	(1.6)	1	(1.8)	5	(1.2)
Hyperparathyroidism	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hyperthyroidism	2	(1.2)	2	(1.0)	2	(3.5)	6	(1.5)
Hypogonadism	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypophysitis	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Endocrine disorders	20	(12.3)	13	(6.8)	11	(19.3)	44	(10.7)
Hypopituitarism	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.8)	3	(0.7)
Hypothyroidism	14	(8.6)	9	(4.7)	10	(17.5)	33	(8.0)
Thyroiditis	3	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Eye disorders	28	(17.3)	27	(14.1)	15	(26.3)	70	(17.0)
Abnormal sensation in eye	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Asthenopia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cataract	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Chalazion	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.5)	2	(0.5)
Diplopia	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Dry eye	5	(3.1)	4	(2.1)	5	(8.8)	14	(3.4)
Eye disorder	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Eye irritation	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Eye pain	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(1.8)	3	(0.7)
Eye pruritus	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(3.5)	3	(0.7)
Eyelash discolouration	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Eyelid oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.5)	2	(0.5)
Eyelid ptosis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Glaucoma	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Growth of eyelashes	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lacrimation increased	5	(3.1)	1	(0.5)	0	(0.0)	6	(1.5)
Macular degeneration	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Ocular hyperaemia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ophthalmoplegia	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Photophobia	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(1.8)	3	(0.7)
Photopsia	1	(0.6)	2	(1.0)	1	(1.8)	4	(1.0)
Retinal detachment	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Retinal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Uveitis	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Vision blurred	5	(3.1)	10	(5.2)	2	(3.5)	17	(4.1)
Visual acuity reduced	3	(1.9)	3	(1.6)	0	(0.0)	6	(1.5)
Visual impairment	7	(4.3)	4	(2.1)	2	(3.5)	13	(3.2)
Vitreous floaters	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.8)	2	(0.5)
Gastrointestinal disorders	109	(67.3)	136	(70.8)	45	(78.9)	290	(70.6)
Abdominal discomfort	3	(1.9)	5	(2.6)	4	(7.0)	12	(2.9)
Abdominal distension	6	(3.7)	5	(2.6)	2	(3.5)	13	(3.2)
Abdominal mass	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Abdominal pain	20	(12.3)	25	(13.0)	10	(17.5)	55	(13.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	109	(67.3)	136	(70.8)	45	(78.9)	290	(70.6)
Abdominal pain lower	5	(3.1)	1	(0.5)	1	(1.8)	7	(1.7)
Abdominal pain upper	7	(4.3)	12	(6.3)	7	(12.3)	26	(6.3)
Aphthous stomatitis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ascites	2	(1.2)	3	(1.6)	1	(1.8)	6	(1.5)
Barrett's oesophagus	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cheilitis	3	(1.9)	1	(0.5)	1	(1.8)	5	(1.2)
Colitis	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Colitis microscopic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Constipation	35	(21.6)	47	(24.5)	10	(17.5)	92	(22.4)
Diarrhoea	46	(28.4)	57	(29.7)	23	(40.4)	126	(30.7)
Diverticulum	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Dry mouth	4	(2.5)	9	(4.7)	7	(12.3)	20	(4.9)
Duodenal ulcer	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Dyspepsia	6	(3.7)	5	(2.6)	1	(1.8)	12	(2.9)
Dysphagia	3	(1.9)	4	(2.1)	2	(3.5)	9	(2.2)
Epigastric discomfort	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Eructation	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Faecal incontinence	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Faeces discoloured	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Faeces hard	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Flatulence	2	(1.2)	6	(3.1)	2	(3.5)	10	(2.4)
Food poisoning	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastric ulcer haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastritis	2	(1.2)	2	(1.0)	1	(1.8)	5	(1.2)
Gastrointestinal disorder	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.8)	2	(0.5)
Gastrointestinal pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastrointestinal sounds abnormal	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastrooesophageal reflux disease	14	(8.6)	6	(3.1)	4	(7.0)	24	(5.8)
Gingival bleeding	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gingival pain	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Haematochezia	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Haemorrhoidal haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Haemorrhoids	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(1.8)	3	(0.7)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	109	(67.3)	136	(70.8)	45	(78.9)	290	(70.6)
Hiatus hernia	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Hyperchlorhydria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Ileus	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Intestinal obstruction	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(1.8)	3	(0.7)
Intestinal perforation	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.5)	2	(0.5)
Intussusception	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.5)	2	(0.5)
Large intestine polyp	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lower gastrointestinal haemorrhage	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Melaena	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Mouth haemorrhage	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Mouth ulceration	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Mucous stools	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Nausea	51	(31.5)	65	(33.9)	21	(36.8)	137	(33.3)
Odynophagia	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.8)	2	(0.5)
Oesophageal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Oesophageal ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Oesophagitis	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Oral mucosal discolouration	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Oral mucosal erythema	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Oral pain	1	(0.6)	2	(1.0)	1	(1.8)	4	(1.0)
Pancreatitis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Paraesthesia oral	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Post-tussive vomiting	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Proctalgia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Proctitis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Rectal haemorrhage	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Retching	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Retroperitoneal haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Small intestinal obstruction	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(1.8)	3	(0.7)
Stomatitis	2	(1.2)	4	(2.1)	1	(1.8)	7	(1.7)
Subileus	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tooth disorder	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.8)	3	(0.7)
Tooth loss	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Toothache	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Umbilical hernia, obstructive	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	109	(67.3)	136	(70.8)	45	(78.9)	290	(70.6)
Vomiting	28	(17.3)	31	(16.1)	11	(19.3)	70	(17.0)
General disorders and administration site conditions	111	(68.5)	142	(74.0)	52	(91.2)	305	(74.2)
Asthenia	17	(10.5)	30	(15.6)	13	(22.8)	60	(14.6)
Axillary pain	3	(1.9)	6	(3.1)	1	(1.8)	10	(2.4)
Catheter site pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Chest discomfort	2	(1.2)	3	(1.6)	1	(1.8)	6	(1.5)
Chest pain	6	(3.7)	11	(5.7)	4	(7.0)	21	(5.1)
Chills	16	(9.9)	21	(10.9)	9	(15.8)	46	(11.2)
Cyst	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Device occlusion	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Exercise tolerance decreased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Face oedema	3	(1.9)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.0)
Facial pain	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Fatigue	70	(43.2)	93	(48.4)	33	(57.9)	196	(47.7)
Feeling cold	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Feeling hot	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gait disturbance	1	(0.6)	4	(2.1)	0	(0.0)	5	(1.2)
General physical health deterioration	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Generalised oedema	1	(0.6)	1	(0.5)	2	(3.5)	4	(1.0)
Hypothermia	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(3.5)	3	(0.7)
Impaired healing	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Inflammation	2	(1.2)	1	(0.5)	3	(5.3)	6	(1.5)
Inflammatory pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Influenza like illness	6	(3.7)	13	(6.8)	7	(12.3)	26	(6.3)
Infusion site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Local swelling	3	(1.9)	5	(2.6)	1	(1.8)	9	(2.2)
Malaise	3	(1.9)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.0)
Medical device complication	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Mucosal inflammation	2	(1.2)	1	(0.5)	3	(5.3)	6	(1.5)
Nodule	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(1.8)	3	(0.7)
Non-cardiac chest pain	1	(0.6)	3	(1.6)	1	(1.8)	5	(1.2)
Oedema	4	(2.5)	6	(3.1)	2	(3.5)	12	(2.9)
Oedema peripheral	24	(14.8)	26	(13.5)	9	(15.8)	59	(14.4)
Pain	9	(5.6)	13	(6.8)	0	(0.0)	22	(5.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	111	(68.5)	142	(74.0)	52	(91.2)	305	(74.2)
Pyrexia	17	(10.5)	27	(14.1)	17	(29.8)	61	(14.8)
Secretion discharge	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Swelling	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Temperature intolerance	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Vessel puncture site pain	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Xerosis	3	(1.9)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.0)
Hepatobiliary disorders	9	(5.6)	8	(4.2)	3	(5.3)	20	(4.9)
Autoimmune hepatitis	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Bile duct obstruction	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Bile duct stone	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.8)	2	(0.5)
Cholecystitis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cholecystitis acute	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Cholestasis	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Hepatic pain	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.8)	2	(0.5)
Hepatitis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hepatocellular injury	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hepatomegaly	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Hepatorenal syndrome	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hyperbilirubinaemia	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(1.8)	3	(0.7)
Jaundice	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Immune system disorders	5	(3.1)	9	(4.7)	2	(3.5)	16	(3.9)
Allergy to animal	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Atopy	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Autoimmune disorder	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Contrast media allergy	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Cytokine release syndrome	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Drug hypersensitivity	2	(1.2)	1	(0.5)	1	(1.8)	4	(1.0)
Food allergy	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Hypersensitivity	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Sarcoidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Seasonal allergy	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	78	(48.1)	87	(45.3)	33	(57.9)	198	(48.2)
Abdominal wall abscess	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Acute tonsillitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Bronchitis	2	(1.2)	6	(3.1)	1	(1.8)	9	(2.2)
Candida infection	1	(0.6)	2	(1.0)	2	(3.5)	5	(1.2)
Catheter site infection	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cellulitis	3	(1.9)	7	(3.6)	2	(3.5)	12	(2.9)
Conjunctivitis	2	(1.2)	1	(0.5)	2	(3.5)	5	(1.2)
Cystitis	2	(1.2)	1	(0.5)	1	(1.8)	4	(1.0)
Dermatophytosis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Diverticulitis	0	(0.0)	3	(1.6)	1	(1.8)	4	(1.0)
Ear infection	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Enterocolitis infectious	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Erysipelas	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Eye infection	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Febrile infection	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Folliculitis	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Fungal infection	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Fungal oesophagitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Fungal skin infection	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Furuncle	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.5)	2	(0.5)
Gastroenteritis	3	(1.9)	1	(0.5)	1	(1.8)	5	(1.2)
Gastroenteritis viral	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Genital herpes	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gingivitis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Helicobacter infection	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Herpes virus infection	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Herpes zoster	1	(0.6)	2	(1.0)	2	(3.5)	5	(1.2)
Hordeolum	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Incision site abscess	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Infection	2	(1.2)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(1.0)
Influenza	5	(3.1)	10	(5.2)	0	(0.0)	15	(3.6)
Intervertebral discitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Kidney infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Laryngitis	0	(0.0)	5	(2.6)	0	(0.0)	5	(1.2)
Lobar pneumonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Localised infection	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lower respiratory tract infection	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lung infection	5	(3.1)	2	(1.0)	2	(3.5)	9	(2.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	78	(48.1)	87	(45.3)	33	(57.9)	198	(48.2)
Nasopharyngitis	20	(12.3)	15	(7.8)	10	(17.5)	45	(10.9)
Oesophageal candidiasis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Onychomycosis	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Ophthalmic herpes zoster	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Oral candidiasis	1	(0.6)	4	(2.1)	0	(0.0)	5	(1.2)
Oral fungal infection	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Oral herpes	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Otitis externa	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Pharyngitis	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Pneumonia	7	(4.3)	8	(4.2)	3	(5.3)	18	(4.4)
Pneumonia klebsiella	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Post procedural infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Pseudomonas infection	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Rash pustular	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Rhinitis	3	(1.9)	6	(3.1)	2	(3.5)	11	(2.7)
Sepsis	2	(1.2)	1	(0.5)	2	(3.5)	5	(1.2)
Septic shock	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Sinusitis	4	(2.5)	6	(3.1)	6	(10.5)	16	(3.9)
Skin candida	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Skin infection	5	(3.1)	3	(1.6)	0	(0.0)	8	(1.9)
Staphylococcal infection	2	(1.2)	1	(0.5)	1	(1.8)	4	(1.0)
Subcutaneous abscess	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.8)	2	(0.5)
Tinea infection	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tooth abscess	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Tooth infection	2	(1.2)	2	(1.0)	1	(1.8)	5	(1.2)
Tracheitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Tuberculosis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Upper respiratory tract infection	18	(11.1)	12	(6.3)	9	(15.8)	39	(9.5)
Urinary tract infection	11	(6.8)	10	(5.2)	9	(15.8)	30	(7.3)
Urinary tract infection viral	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Viral infection	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(3.5)	4	(1.0)
Viral sinusitis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Viral upper respiratory tract infection	1	(0.6)	3	(1.6)	0	(0.0)	4	(1.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	78	(48.1)	87	(45.3)	33	(57.9)	198	(48.2)
Vulvovaginal candidiasis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Wound infection	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Injury, poisoning and procedural complications	34	(21.0)	29	(15.1)	9	(15.8)	72	(17.5)
Accidental overdose	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Arthropod bite	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(1.8)	3	(0.7)
Contrast media reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Contusion	3	(1.9)	4	(2.1)	2	(3.5)	9	(2.2)
Corneal abrasion	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ear abrasion	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Eschar	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Excoriation	4	(2.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	5	(1.2)
Fall	5	(3.1)	4	(2.1)	3	(5.3)	12	(2.9)
Foot fracture	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Hand fracture	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hip fracture	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Humerus fracture	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Incision site complication	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Incision site haemorrhage	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Incision site pain	0	(0.0)	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(0.7)
Incision site pruritus	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Incision site ulcer	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Infusion related reaction	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Laceration	3	(1.9)	1	(0.5)	1	(1.8)	5	(1.2)
Ligament sprain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Limb injury	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Muscle strain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Post procedural complication	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Post procedural discomfort	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Post procedural haematoma	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	34	(21.0)	29	(15.1)	9	(15.8)	72	(17.5)
Post procedural haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Procedural pain	2	(1.2)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(1.0)
Radiation skin injury	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Skin wound	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Spinal fracture	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Stress fracture	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Sunburn	2	(1.2)	1	(0.5)	3	(5.3)	6	(1.5)
Synovial rupture	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tendon rupture	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Thermal burn	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.5)	2	(0.5)
Tooth fracture	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Urinary retention postoperative	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Wound	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Wound decomposition	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Wound haemorrhage	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Wound necrosis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Wound secretion	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Wrist fracture	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Investigations	59	(36.4)	76	(39.6)	27	(47.4)	162	(39.4)
Activated partial thromboplastin time prolonged	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Alanine aminotransferase increased	10	(6.2)	17	(8.9)	12	(21.1)	39	(9.5)
Amylase increased	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.8)	3	(0.7)
Aspartate aminotransferase increased	9	(5.6)	19	(9.9)	13	(22.8)	41	(10.0)
Autoantibody positive	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Bilirubin conjugated increased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Biopsy skin	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood albumin decreased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	59	(36.4)	76	(39.6)	27	(47.4)	162	(39.4)
Blood alkaline phosphatase	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood alkaline phosphatase decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Blood alkaline phosphatase increased	4	(2.5)	8	(4.2)	5	(8.8)	17	(4.1)
Blood bicarbonate decreased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood bilirubin	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood bilirubin increased	5	(3.1)	5	(2.6)	5	(8.8)	15	(3.6)
Blood calcium increased	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Blood cholesterol increased	2	(1.2)	3	(1.6)	2	(3.5)	7	(1.7)
Blood cortisol decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood creatine phosphokinase increased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood creatinine increased	4	(2.5)	6	(3.1)	5	(8.8)	15	(3.6)
Blood folate decreased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood glucose abnormal	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood glucose increased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood iron decreased	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Blood lactate dehydrogenase increased	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(1.8)	3	(0.7)
Blood lactic acid increased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood magnesium decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood parathyroid hormone increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood phosphorus decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	59	(36.4)	76	(39.6)	27	(47.4)	162	(39.4)
Blood phosphorus increased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood potassium decreased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood potassium increased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood sodium decreased	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Blood testosterone decreased	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.8)	3	(0.7)
Blood testosterone increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	2	(1.2)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(1.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	2	(1.2)	3	(1.6)	0	(0.0)	5	(1.2)
Blood triglycerides increased	4	(2.5)	6	(3.1)	0	(0.0)	10	(2.4)
Blood urea increased	3	(1.9)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.0)
Blood uric acid increased	1	(0.6)	3	(1.6)	1	(1.8)	5	(1.2)
Body temperature increased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Brain natriuretic peptide increased	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Breath sounds abnormal	1	(0.6)	2	(1.0)	1	(1.8)	4	(1.0)
C-reactive protein increased	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Electrocardiogram QT prolonged	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Electrocardiogram ST segment abnormal	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Electrocardiogram abnormal	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Electrocardiogram change	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	59	(36.4)	76	(39.6)	27	(47.4)	162	(39.4)
Electrocardiogram repolarisation abnormality	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gamma-glutamyltransferase decreased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gamma-glutamyltransferase increased	3	(1.9)	1	(0.5)	3	(5.3)	7	(1.7)
Haemoglobin decreased	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Haemoglobin urine	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Heart rate increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Heart rate irregular	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hepatic enzyme increased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
International normalised ratio increased	1	(0.6)	2	(1.0)	1	(1.8)	4	(1.0)
Lipase	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lipase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Lymphocyte count decreased	1	(0.6)	4	(2.1)	0	(0.0)	5	(1.2)
Neutrophil count decreased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nitrite urine present	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Occult blood	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pancreatic enzymes decreased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Platelet count decreased	2	(1.2)	3	(1.6)	3	(5.3)	8	(1.9)
Thyroglobulin increased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Thyroxine decreased	1	(0.6)	4	(2.1)	0	(0.0)	5	(1.2)
Thyroxine free increased	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Thyroxine increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Transaminases increased	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(1.8)	3	(0.7)
Tri-iodothyronine decreased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tri-iodothyronine increased	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.8)	3	(0.7)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	59	(36.4)	76	(39.6)	27	(47.4)	162	(39.4)
Urine output decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Vitamin D decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Weight decreased	13	(8.0)	21	(10.9)	6	(10.5)	40	(9.7)
Weight increased	9	(5.6)	9	(4.7)	0	(0.0)	18	(4.4)
White blood cell count decreased	1	(0.6)	5	(2.6)	0	(0.0)	6	(1.5)
White blood cell count increased	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Metabolism and nutrition disorders	59	(36.4)	75	(39.1)	32	(56.1)	166	(40.4)
Cow's milk intolerance	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Decreased appetite	34	(21.0)	39	(20.3)	16	(28.1)	89	(21.7)
Dehydration	12	(7.4)	11	(5.7)	3	(5.3)	26	(6.3)
Diabetes mellitus	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Diabetes mellitus inadequate control	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Electrolyte imbalance	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Failure to thrive	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Fluid overload	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(1.8)	3	(0.7)
Fluid retention	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gout	2	(1.2)	1	(0.5)	1	(1.8)	4	(1.0)
Hyperalbuminaemia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypercalcaemia	3	(1.9)	1	(0.5)	3	(5.3)	7	(1.7)
Hypercholesterolaemia	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(1.8)	3	(0.7)
Hyperglycaemia	4	(2.5)	9	(4.7)	6	(10.5)	19	(4.6)
Hyperkalaemia	4	(2.5)	6	(3.1)	1	(1.8)	11	(2.7)
Hyperlipidaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Hypermagnesaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.5)	2	(0.5)
Hyperphosphataemia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.5)	2	(0.5)
Hypertriglyceridaemia	2	(1.2)	6	(3.1)	3	(5.3)	11	(2.7)
Hyperuricaemia	3	(1.9)	4	(2.1)	1	(1.8)	8	(1.9)
Hypoalbuminaemia	2	(1.2)	6	(3.1)	7	(12.3)	15	(3.6)
Hypocalcaemia	1	(0.6)	4	(2.1)	1	(1.8)	6	(1.5)
Hypoglycaemia	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Hypokalaemia	4	(2.5)	6	(3.1)	8	(14.0)	18	(4.4)
Hypomagnesaemia	1	(0.6)	8	(4.2)	5	(8.8)	14	(3.4)
Hyponatraemia	7	(4.3)	9	(4.7)	7	(12.3)	23	(5.6)
Hypophosphataemia	6	(3.7)	4	(2.1)	1	(1.8)	11	(2.7)
Hypovolaemia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metabolism and nutrition disorders	59	(36.4)	75	(39.1)	32	(56.1)	166	(40.4)
Insulin resistant diabetes	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Iron deficiency	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lactic acidosis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Malnutrition	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Metabolic acidosis	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.8)	2	(0.5)
Type 1 diabetes mellitus	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Vitamin B12 deficiency	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Vitamin D deficiency	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	96	(59.3)	117	(60.9)	33	(57.9)	246	(59.9)
Arthralgia	40	(24.7)	54	(28.1)	20	(35.1)	114	(27.7)
Arthritis	3	(1.9)	4	(2.1)	4	(7.0)	11	(2.7)
Arthropathy	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Back pain	24	(14.8)	30	(15.6)	6	(10.5)	60	(14.6)
Bone pain	2	(1.2)	3	(1.6)	1	(1.8)	6	(1.5)
Bursitis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Coccydynia	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Exostosis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Fistula	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Flank pain	5	(3.1)	5	(2.6)	2	(3.5)	12	(2.9)
Fracture pain	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Groin pain	2	(1.2)	1	(0.5)	1	(1.8)	4	(1.0)
Intervertebral disc protrusion	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Joint range of motion decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Joint stiffness	3	(1.9)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.0)
Joint swelling	4	(2.5)	5	(2.6)	1	(1.8)	10	(2.4)
Kyphosis	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Mobility decreased	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Muscle atrophy	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Muscle spasms	10	(6.2)	6	(3.1)	4	(7.0)	20	(4.9)
Muscle tightness	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Muscle twitching	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.8)	3	(0.7)
Muscular weakness	13	(8.0)	8	(4.2)	1	(1.8)	22	(5.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	96	(59.3)	117	(60.9)	33	(57.9)	246	(59.9)
Musculoskeletal chest pain	8	(4.9)	4	(2.1)	4	(7.0)	16	(3.9)
Musculoskeletal discomfort	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Musculoskeletal pain	13	(8.0)	16	(8.3)	5	(8.8)	34	(8.3)
Musculoskeletal stiffness	7	(4.3)	4	(2.1)	0	(0.0)	11	(2.7)
Myalgia	19	(11.7)	26	(13.5)	14	(24.6)	59	(14.4)
Myopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Myositis	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Neck pain	7	(4.3)	9	(4.7)	4	(7.0)	20	(4.9)
Osteitis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Osteoarthritis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pain in extremity	29	(17.9)	23	(12.0)	10	(17.5)	62	(15.1)
Pain in jaw	3	(1.9)	7	(3.6)	0	(0.0)	10	(2.4)
Pathological fracture	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Periarthritis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Plantar fasciitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Polyarthritis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Rhabdomyolysis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Rheumatic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Sensation of heaviness	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(1.8)	3	(0.7)
Spinal column stenosis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Spinal osteoarthritis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Spinal pain	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Synovial cyst	2	(1.2)	3	(1.6)	0	(0.0)	5	(1.2)
Synovitis	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Temporomandibular joint syndrome	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tendon pain	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tenosynovitis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Trigger finger	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Trismus	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	14	(8.6)	24	(12.5)	9	(15.8)	47	(11.4)
Acrochordon	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	14	(8.6)	24	(12.5)	9	(15.8)	47	(11.4)
Adenocarcinoma	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Basal cell carcinoma	3	(1.9)	3	(1.6)	1	(1.8)	7	(1.7)
Cancer pain	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Haemangioma	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lipoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Malignant melanoma	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Melanocytic naevus	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(1.8)	3	(0.7)
Metastases to bone	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Metastases to central nervous system	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Metastases to meninges	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Metastatic pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Neoplasm swelling	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Seborrhoeic keratosis	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Skin papilloma	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(1.8)	3	(0.7)
Squamous cell carcinoma	2	(1.2)	5	(2.6)	3	(5.3)	10	(2.4)
Tumour haemorrhage	1	(0.6)	3	(1.6)	0	(0.0)	4	(1.0)
Tumour pain	3	(1.9)	6	(3.1)	1	(1.8)	10	(2.4)
Nervous system disorders	78	(48.1)	84	(43.8)	33	(57.9)	195	(47.4)
Ageusia	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Altered state of consciousness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Amnesia	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Amnestic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Anosmia	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Aphasia	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Ataxia	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Balance disorder	1	(0.6)	2	(1.0)	2	(3.5)	5	(1.2)
Burning sensation	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Carpal tunnel syndrome	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cerebellar syndrome	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cerebral infarction	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cerebrovascular accident	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cognitive disorder	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	78	(48.1)	84	(43.8)	33	(57.9)	195	(47.4)
Convulsion	2	(1.2)	3	(1.6)	1	(1.8)	6	(1.5)
Disturbance in attention	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(1.8)	3	(0.7)
Dizziness	18	(11.1)	17	(8.9)	9	(15.8)	44	(10.7)
Dysaesthesia	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Dysarthria	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Dysgeusia	5	(3.1)	8	(4.2)	2	(3.5)	15	(3.6)
Encephalopathy	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Haemorrhage intracranial	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Head discomfort	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Headache	27	(16.7)	42	(21.9)	19	(33.3)	88	(21.4)
Hemiparesis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hyperaesthesia	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.8)	3	(0.7)
Hypersomnia	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypoaesthesia	9	(5.6)	5	(2.6)	3	(5.3)	17	(4.1)
Hypogeusia	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Hypotonia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ischaemic stroke	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Judgement impaired	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lethargy	6	(3.7)	2	(1.0)	0	(0.0)	8	(1.9)
Memory impairment	5	(3.1)	2	(1.0)	1	(1.8)	8	(1.9)
Migraine	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nervous system disorder	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Neuralgia	1	(0.6)	4	(2.1)	1	(1.8)	6	(1.5)
Neuropathy peripheral	9	(5.6)	6	(3.1)	5	(8.8)	20	(4.9)
Paraesthesia	10	(6.2)	11	(5.7)	2	(3.5)	23	(5.6)
Paralysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Partial seizures	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Peripheral motor neuropathy	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Peripheral sensory neuropathy	4	(2.5)	2	(1.0)	2	(3.5)	8	(1.9)
Phantom pain	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Presyncope	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Radiculopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Restless legs syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Sciatica	1	(0.6)	4	(2.1)	1	(1.8)	6	(1.5)
Sensory disturbance	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Sinus headache	2	(1.2)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(1.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	78	(48.1)	84	(43.8)	33	(57.9)	195	(47.4)
Somnolence	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(1.8)	3	(0.7)
Spinal cord compression	1	(0.6)	1	(0.5)	2	(3.5)	4	(1.0)
Syncope	1	(0.6)	3	(1.6)	2	(3.5)	6	(1.5)
Transient ischaemic attack	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Tremor	2	(1.2)	4	(2.1)	1	(1.8)	7	(1.7)
Trigeminal neuralgia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Psychiatric disorders	38	(23.5)	38	(19.8)	20	(35.1)	96	(23.4)
Affect lability	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Affective disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Agitation	2	(1.2)	2	(1.0)	1	(1.8)	5	(1.2)
Anxiety	6	(3.7)	13	(6.8)	6	(10.5)	25	(6.1)
Claustrophobia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Confusional state	5	(3.1)	2	(1.0)	5	(8.8)	12	(2.9)
Depression	5	(3.1)	7	(3.6)	3	(5.3)	15	(3.6)
Disorientation	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Hallucination, auditory	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Insomnia	21	(13.0)	19	(9.9)	7	(12.3)	47	(11.4)
Irritability	2	(1.2)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(1.0)
Libido decreased	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Mental status changes	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Mood swings	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Nervousness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Panic attack	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Restlessness	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Sleep disorder	1	(0.6)	2	(1.0)	1	(1.8)	4	(1.0)
Stress	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Suicidal ideation	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Trance	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Renal and urinary disorders	16	(9.9)	24	(12.5)	14	(24.6)	54	(13.1)
Azotaemia	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Chromaturia	2	(1.2)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(1.0)
Dysuria	1	(0.6)	4	(2.1)	1	(1.8)	6	(1.5)
Haematuria	3	(1.9)	2	(1.0)	1	(1.8)	6	(1.5)
Hydronephrosis	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Micturition urgency	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Renal and urinary disorders	16	(9.9)	24	(12.5)	14	(24.6)	54	(13.1)
Nephrolithiasis	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(5.3)	4	(1.0)
Nocturia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Obstructive uropathy	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pollakiuria	2	(1.2)	6	(3.1)	3	(5.3)	11	(2.7)
Proteinuria	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.8)	2	(0.5)
Renal failure	2	(1.2)	4	(2.1)	3	(5.3)	9	(2.2)
Renal failure acute	1	(0.6)	4	(2.1)	1	(1.8)	6	(1.5)
Renal failure chronic	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Renal impairment	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Renal infarct	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Renal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Urinary incontinence	1	(0.6)	1	(0.5)	2	(3.5)	4	(1.0)
Urinary retention	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Urinary tract disorder	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Urinary tract pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Reproductive system and breast disorders	15	(9.3)	13	(6.8)	5	(8.8)	33	(8.0)
Atrophic vulvovaginitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Benign prostatic hyperplasia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Breast cyst	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Breast pain	2	(1.2)	3	(1.6)	0	(0.0)	5	(1.2)
Erectile dysfunction	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(1.8)	3	(0.7)
Genital rash	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gynaecomastia	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Haematospermia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Menopausal symptoms	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Menorrhagia	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Pelvic pain	4	(2.5)	3	(1.6)	2	(3.5)	9	(2.2)
Prostatitis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Scrotal oedema	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Sexual dysfunction	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Vaginal discharge	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Vaginal haemorrhage	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Vulvovaginal pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Vulvovaginal pruritus	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	80	(49.4)	102	(53.1)	41	(71.9)	223	(54.3)
Acute respiratory failure	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(1.8)	3	(0.7)
Atelectasis	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Bronchial obstruction	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Bronchiectasis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Choking sensation	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cough	48	(29.6)	58	(30.2)	21	(36.8)	127	(30.9)
Dysphonia	1	(0.6)	6	(3.1)	1	(1.8)	8	(1.9)
Dyspnoea	31	(19.1)	40	(20.8)	12	(21.1)	83	(20.2)
Dyspnoea at rest	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Dyspnoea exertional	8	(4.9)	8	(4.2)	4	(7.0)	20	(4.9)
Epistaxis	3	(1.9)	3	(1.6)	3	(5.3)	9	(2.2)
Haemoptysis	3	(1.9)	4	(2.1)	0	(0.0)	7	(1.7)
Hiccups	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Hypoxia	1	(0.6)	2	(1.0)	1	(1.8)	4	(1.0)
Increased bronchial secretion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Increased upper airway secretion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Interstitial lung disease	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lung consolidation	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lung disorder	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nasal congestion	11	(6.8)	11	(5.7)	4	(7.0)	26	(6.3)
Nasal dryness	3	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Nasal obstruction	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Nasal ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Oropharyngeal pain	6	(3.7)	14	(7.3)	4	(7.0)	24	(5.8)
Orthopnoea	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Painful respiration	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Pharyngeal oedema	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pleural effusion	5	(3.1)	4	(2.1)	3	(5.3)	12	(2.9)
Pleuritic pain	3	(1.9)	2	(1.0)	2	(3.5)	7	(1.7)
Pneumonia aspiration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Pneumonitis	2	(1.2)	6	(3.1)	6	(10.5)	14	(3.4)
Pneumothorax	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Productive cough	13	(8.0)	13	(6.8)	4	(7.0)	30	(7.3)
Pulmonary embolism	0	(0.0)	3	(1.6)	2	(3.5)	5	(1.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	80	(49.4)	102	(53.1)	41	(71.9)	223	(54.3)
Pulmonary hypertension	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pulmonary infarction	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pulmonary oedema	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Rales	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Respiratory disorder	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Respiratory distress	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Respiratory failure	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.8)	2	(0.5)
Respiratory tract congestion	0	(0.0)	3	(1.6)	2	(3.5)	5	(1.2)
Rhinitis allergic	2	(1.2)	6	(3.1)	0	(0.0)	8	(1.9)
Rhinorrhoea	6	(3.7)	2	(1.0)	2	(3.5)	10	(2.4)
Sinus congestion	6	(3.7)	7	(3.6)	2	(3.5)	15	(3.6)
Sneezing	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tachypnoea	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Throat irritation	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Upper-airway cough syndrome	1	(0.6)	7	(3.6)	1	(1.8)	9	(2.2)
Wheezing	0	(0.0)	4	(2.1)	2	(3.5)	6	(1.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	95	(58.6)	121	(63.0)	39	(68.4)	255	(62.0)
Acne	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Actinic keratosis	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Alopecia	3	(1.9)	5	(2.6)	2	(3.5)	10	(2.4)
Blister	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Decubitus ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Dermatitis	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Dermatitis acneiform	3	(1.9)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.0)
Dermatitis contact	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Dermatitis exfoliative	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Dermatitis psoriasiform	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Drug eruption	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Dry skin	9	(5.6)	9	(4.7)	3	(5.3)	21	(5.1)
Ecchymosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.5)	2	(0.5)
Eczema	2	(1.2)	6	(3.1)	2	(3.5)	10	(2.4)
Eczema nummular	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Erythema	9	(5.6)	9	(4.7)	4	(7.0)	22	(5.4)
Erythema nodosum	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	95	(58.6)	121	(63.0)	39	(68.4)	255	(62.0)
Exfoliative rash	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Granuloma skin	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Haemorrhage subcutaneous	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hair colour changes	2	(1.2)	1	(0.5)	2	(3.5)	5	(1.2)
Hair disorder	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hair growth abnormal	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Hair texture abnormal	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hyperhidrosis	2	(1.2)	6	(3.1)	4	(7.0)	12	(2.9)
Hyperkeratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.5)	2	(0.5)
Lichen sclerosus	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lichenoid keratosis	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Madarosis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nail discolouration	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nail growth abnormal	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Neutrophilic dermatosis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Night sweats	11	(6.8)	12	(6.3)	6	(10.5)	29	(7.1)
Onychoclasis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pain of skin	2	(1.2)	2	(1.0)	1	(1.8)	5	(1.2)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Papule	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Petechiae	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Photosensitivity reaction	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Pigmentation disorder	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Pruritus	42	(25.9)	54	(28.1)	22	(38.6)	118	(28.7)
Pruritus allergic	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pruritus generalised	2	(1.2)	5	(2.6)	1	(1.8)	8	(1.9)
Pustular psoriasis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Rash	42	(25.9)	51	(26.6)	19	(33.3)	112	(27.3)
Rash erythematous	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(3.5)	3	(0.7)
Rash generalised	1	(0.6)	3	(1.6)	2	(3.5)	6	(1.5)
Rash macular	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Rash maculo-papular	7	(4.3)	5	(2.6)	1	(1.8)	13	(3.2)
Rash papular	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Rash pruritic	1	(0.6)	4	(2.1)	1	(1.8)	6	(1.5)
Rash vesicular	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Rosacea	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	95	(58.6)	121	(63.0)	39	(68.4)	255	(62.0)
Scab	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Seborrhoeic dermatitis	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Skin depigmentation	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Skin discolouration	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Skin disorder	0	(0.0)	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(0.7)
Skin haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Skin hyperpigmentation	1	(0.6)	2	(1.0)	1	(1.8)	4	(1.0)
Skin hypopigmentation	0	(0.0)	4	(2.1)	0	(0.0)	4	(1.0)
Skin irritation	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Skin lesion	6	(3.7)	5	(2.6)	0	(0.0)	11	(2.7)
Skin mass	3	(1.9)	2	(1.0)	2	(3.5)	7	(1.7)
Skin plaque	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Skin striae	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Skin ulcer	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Swelling face	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Transient acantholytic dermatosis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Urticaria	0	(0.0)	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(0.7)
Vitiligo	18	(11.1)	21	(10.9)	11	(19.3)	50	(12.2)
Surgical and medical procedures	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Skin neoplasm excision	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Vascular disorders	21	(13.0)	43	(22.4)	12	(21.1)	76	(18.5)
Deep vein thrombosis	2	(1.2)	2	(1.0)	1	(1.8)	5	(1.2)
Embolism	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Flushing	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(1.8)	3	(0.7)
Haematoma	0	(0.0)	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(0.7)
Haemorrhage	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Hot flush	5	(3.1)	4	(2.1)	5	(8.8)	14	(3.4)
Hypertension	3	(1.9)	15	(7.8)	1	(1.8)	19	(4.6)
Hypotension	3	(1.9)	7	(3.6)	2	(3.5)	12	(2.9)
Intra-abdominal haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Ischaemia	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Jugular vein thrombosis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lymphatic fistula	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lymphoedema	3	(1.9)	8	(4.2)	1	(1.8)	12	(2.9)
Orthostatic hypotension	0	(0.0)	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(0.7)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-7　すべての有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vascular disorders	21	(13.0)	43	(22.4)	12	(21.1)	76	(18.5)
Pallor	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Peripheral coldness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Peripheral ischaemia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Raynaud's phenomenon	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Subclavian vein thrombosis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Thrombophlebitis superficial	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Vena cava thrombosis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Venous insufficiency	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Venous thrombosis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms 'Malignant neoplasm progression' not related to the drug is excluded.
(Database Cutoff Date: [redacted])

Confidential

付録 2.7.6.3.3-8　すべての副作用（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	162		192		57		411	
with one or more adverse events	134	(82.7)	161	(83.9)	51	(89.5)	346	(84.2)
with no adverse events	28	(17.3)	31	(16.1)	6	(10.5)	65	(15.8)
Blood and lymphatic system disorders	14	(8.6)	10	(5.2)	9	(15.8)	33	(8.0)
Anaemia	9	(5.6)	3	(1.6)	5	(8.8)	17	(4.1)
Eosinophilia	2	(1.2)	1	(0.5)	1	(1.8)	4	(1.0)
Haemolytic anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Iron deficiency anaemia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Leukopenia	1	(0.6)	2	(1.0)	2	(3.5)	5	(1.2)
Lymphadenitis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lymphopenia	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Neutropenia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pancytopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Thrombocytopenia	2	(1.2)	3	(1.6)	2	(3.5)	7	(1.7)
Cardiac disorders	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Atrial fibrillation	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Palpitations	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pericardial effusion	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pericarditis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ear and labyrinth disorders	1	(0.6)	4	(2.1)	0	(0.0)	5	(1.2)
External ear pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Vertigo	0	(0.0)	4	(2.1)	0	(0.0)	4	(1.0)
Endocrine disorders	19	(11.7)	11	(5.7)	10	(17.5)	40	(9.7)
Adrenal insufficiency	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(1.8)	3	(0.7)
Hyperparathyroidism	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hyperthyroidism	2	(1.2)	2	(1.0)	1	(1.8)	5	(1.2)
Hypophysitis	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Hypopituitarism	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Hypothyroidism	14	(8.6)	8	(4.2)	9	(15.8)	31	(7.5)
Thyroiditis	3	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Eye disorders	14	(8.6)	9	(4.7)	7	(12.3)	30	(7.3)
Abnormal sensation in eye	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Dry eye	3	(1.9)	1	(0.5)	5	(8.8)	9	(2.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-8　すべての副作用（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eye disorders	14	(8.6)	9	(4.7)	7	(12.3)	30	(7.3)
Eye irritation	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Eye pain	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Eye pruritus	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Eyelash discolouration	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Growth of eyelashes	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lacrimation increased	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Macular degeneration	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ocular hyperaemia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Photophobia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Photopsia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Uveitis	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Vision blurred	2	(1.2)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(1.0)
Visual impairment	4	(2.5)	0	(0.0)	1	(1.8)	5	(1.2)
Gastrointestinal disorders	53	(32.7)	68	(35.4)	24	(42.1)	145	(35.3)
Abdominal discomfort	2	(1.2)	2	(1.0)	2	(3.5)	6	(1.5)
Abdominal distension	0	(0.0)	3	(1.6)	2	(3.5)	5	(1.2)
Abdominal pain	6	(3.7)	4	(2.1)	5	(8.8)	15	(3.6)
Abdominal pain lower	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Abdominal pain upper	2	(1.2)	4	(2.1)	1	(1.8)	7	(1.7)
Cheilitis	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Colitis	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Colitis microscopic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Constipation	8	(4.9)	8	(4.2)	2	(3.5)	18	(4.4)
Diarrhoea	25	(15.4)	34	(17.7)	13	(22.8)	72	(17.5)
Dry mouth	0	(0.0)	3	(1.6)	4	(7.0)	7	(1.7)
Dyspepsia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Dysphagia	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Epigastric discomfort	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Flatulence	0	(0.0)	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(0.7)
Food poisoning	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastritis	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.8)	2	(0.5)
Gastrointestinal sounds abnormal	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastrooesophageal reflux disease	3	(1.9)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.0)
Gingival pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Intestinal obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Intussusception	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Mucous stools	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-8　すべての副作用（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	53	(32.7)	68	(35.4)	24	(42.1)	145	(35.3)
Nausea	18	(11.1)	28	(14.6)	9	(15.8)	55	(13.4)
Oral pain	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pancreatitis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Stomatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Tooth disorder	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.8)	3	(0.7)
Vomiting	9	(5.6)	8	(4.2)	4	(7.0)	21	(5.1)
General disorders and administration site conditions	73	(45.1)	105	(54.7)	43	(75.4)	221	(53.8)
Asthenia	11	(6.8)	22	(11.5)	11	(19.3)	44	(10.7)
Chest pain	1	(0.6)	2	(1.0)	1	(1.8)	4	(1.0)
Chills	10	(6.2)	10	(5.2)	6	(10.5)	26	(6.3)
Face oedema	3	(1.9)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.0)
Facial pain	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Fatigue	50	(30.9)	73	(38.0)	29	(50.9)	152	(37.0)
Feeling cold	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gait disturbance	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
General physical health deterioration	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Generalised oedema	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypothermia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Inflammation	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(1.8)	3	(0.7)
Inflammatory pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Influenza like illness	1	(0.6)	5	(2.6)	4	(7.0)	10	(2.4)
Malaise	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Mucosal inflammation	2	(1.2)	1	(0.5)	1	(1.8)	4	(1.0)
Oedema	2	(1.2)	3	(1.6)	0	(0.0)	5	(1.2)
Oedema peripheral	5	(3.1)	6	(3.1)	3	(5.3)	14	(3.4)
Pain	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Pyrexia	4	(2.5)	13	(6.8)	8	(14.0)	25	(6.1)
Swelling	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Temperature intolerance	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Xerosis	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Hepatobiliary disorders	4	(2.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	5	(1.2)
Autoimmune hepatitis	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Cholestasis	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Hepatitis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-8　すべての副作用（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Immune system disorders	1	(0.6)	3	(1.6)	0	(0.0)	4	(1.0)
Atopy	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Autoimmune disorder	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cytokine release syndrome	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Drug hypersensitivity	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Infections and infestations	7	(4.3)	11	(5.7)	5	(8.8)	23	(5.6)
Candida infection	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Diverticulitis	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(1.8)	3	(0.7)
Folliculitis	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Fungal skin infection	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastroenteritis viral	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Herpes zoster	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Influenza	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Lung infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Nasopharyngitis	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Oral herpes	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Pneumonia	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Skin infection	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tuberculosis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Upper respiratory tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Urinary tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Injury, poisoning and procedural complications	0	(0.0)	4	(2.1)	0	(0.0)	4	(1.0)
Excoriation	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Infusion related reaction	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Sunburn	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Investigations	25	(15.4)	30	(15.6)	18	(31.6)	73	(17.8)
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Alanine aminotransferase increased	6	(3.7)	9	(4.7)	8	(14.0)	23	(5.6)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-8　すべての副作用（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	25	(15.4)	30	(15.6)	18	(31.6)	73	(17.8)
Amylase increased	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Aspartate aminotransferase increased	5	(3.1)	7	(3.6)	8	(14.0)	20	(4.9)
Autoantibody positive	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood alkaline phosphatase decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Blood alkaline phosphatase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.3)	3	(0.7)
Blood bicarbonate decreased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood bilirubin increased	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(5.3)	4	(1.0)
Blood calcium increased	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Blood cholesterol increased	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(3.5)	3	(0.7)
Blood cortisol decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood creatine phosphokinase increased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood creatinine increased	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(5.3)	4	(1.0)
Blood glucose abnormal	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood parathyroid hormone increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood phosphorus decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood testosterone decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	2	(1.2)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(1.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	2	(1.2)	3	(1.6)	0	(0.0)	5	(1.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-8　すべての副作用（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	25	(15.4)	30	(15.6)	18	(31.6)	73	(17.8)
Blood triglycerides increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
C-reactive protein increased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Electrocardiogram repolarisation abnormality	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gamma-glutamyltransferase increased	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.8)	3	(0.7)
Haemoglobin decreased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lipase	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lymphocyte count decreased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Neutrophil count decreased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Platelet count decreased	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(3.5)	3	(0.7)
Thyroglobulin increased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Thyroxine decreased	1	(0.6)	4	(2.1)	0	(0.0)	5	(1.2)
Thyroxine free increased	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Thyroxine increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Transaminases increased	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.8)	2	(0.5)
Tri-iodothyronine decreased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tri-iodothyronine increased	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(1.8)	3	(0.7)
Weight decreased	4	(2.5)	7	(3.6)	3	(5.3)	14	(3.4)
Weight increased	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
White blood cell count decreased	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
White blood cell count increased	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Metabolism and nutrition disorders	22	(13.6)	14	(7.3)	14	(24.6)	50	(12.2)
Decreased appetite	15	(9.3)	10	(5.2)	7	(12.3)	32	(7.8)
Dehydration	3	(1.9)	1	(0.5)	2	(3.5)	6	(1.5)
Fluid overload	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-8　すべての副作用（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metabolism and nutrition disorders	22	(13.6)	14	(7.3)	14	(24.6)	50	(12.2)
Fluid retention	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypercalcaemia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypercholesterolaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Hyperglycaemia	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(1.8)	3	(0.7)
Hyperlipidaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Hypertriglyceridaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Hyperuricaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Hypoalbuminaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Hypocalcaemia	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Hypokalaemia	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypomagnesaemia	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(3.5)	3	(0.7)
Hyponatraemia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypophosphataemia	2	(1.2)	1	(0.5)	1	(1.8)	4	(1.0)
Insulin resistant diabetes	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Type 1 diabetes mellitus	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Vitamin B12 deficiency	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	45	(27.8)	62	(32.3)	21	(36.8)	128	(31.1)
Arthralgia	28	(17.3)	34	(17.7)	14	(24.6)	76	(18.5)
Arthritis	1	(0.6)	3	(1.6)	2	(3.5)	6	(1.5)
Arthropathy	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Back pain	4	(2.5)	5	(2.6)	2	(3.5)	11	(2.7)
Bone pain	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(1.8)	3	(0.7)
Flank pain	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Joint stiffness	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Joint swelling	2	(1.2)	4	(2.1)	0	(0.0)	6	(1.5)
Muscle atrophy	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Muscle spasms	5	(3.1)	4	(2.1)	0	(0.0)	9	(2.2)
Muscle twitching	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Muscular weakness	6	(3.7)	5	(2.6)	1	(1.8)	12	(2.9)
Musculoskeletal chest pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Musculoskeletal discomfort	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Musculoskeletal pain	1	(0.6)	3	(1.6)	1	(1.8)	5	(1.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-8　すべての副作用（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	45	(27.8)	62	(32.3)	21	(36.8)	128	(31.1)
Musculoskeletal stiffness	3	(1.9)	4	(2.1)	0	(0.0)	7	(1.7)
Myalgia	10	(6.2)	20	(10.4)	13	(22.8)	43	(10.5)
Myopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Myositis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Neck pain	0	(0.0)	3	(1.6)	1	(1.8)	4	(1.0)
Pain in extremity	4	(2.5)	4	(2.1)	3	(5.3)	11	(2.7)
Pain in jaw	1	(0.6)	3	(1.6)	0	(0.0)	4	(1.0)
Plantar fasciitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Polyarthritis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Rhabdomyolysis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Synovitis	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Tendon pain	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tenosynovitis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3	(1.9)	3	(1.6)	0	(0.0)	6	(1.5)
Acrochordon	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Melanocytic naevus	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Neoplasm swelling	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Skin papilloma	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tumour pain	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Nervous system disorders	31	(19.1)	30	(15.6)	20	(35.1)	81	(19.7)
Amnestic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Balance disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.5)	2	(0.5)
Carpal tunnel syndrome	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cognitive disorder	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Disturbance in attention	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Dizziness	4	(2.5)	1	(0.5)	3	(5.3)	8	(1.9)
Dysarthria	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Dysgeusia	3	(1.9)	6	(3.1)	0	(0.0)	9	(2.2)
Encephalopathy	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Headache	10	(6.2)	15	(7.8)	10	(17.5)	35	(8.5)
Hyperaesthesia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypersomnia	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-8　すべての副作用（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	31	(19.1)	30	(15.6)	20	(35.1)	81	(19.7)
Hypoaesthesia	4	(2.5)	0	(0.0)	1	(1.8)	5	(1.2)
Hypogeusia	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Hypotonia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Judgement impaired	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lethargy	5	(3.1)	1	(0.5)	0	(0.0)	6	(1.5)
Memory impairment	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Neuralgia	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Neuropathy peripheral	1	(0.6)	3	(1.6)	4	(7.0)	8	(1.9)
Paraesthesia	1	(0.6)	5	(2.6)	1	(1.8)	7	(1.7)
Partial seizures	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Peripheral sensory neuropathy	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Sciatica	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Sensory disturbance	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Syncope	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Tremor	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Psychiatric disorders	5	(3.1)	9	(4.7)	4	(7.0)	18	(4.4)
Affective disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Anxiety	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Confusional state	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(1.8)	3	(0.7)
Depression	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.8)	2	(0.5)
Disorientation	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Insomnia	2	(1.2)	3	(1.6)	1	(1.8)	6	(1.5)
Libido decreased	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Sleep disorder	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Trance	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Renal and urinary disorders	1	(0.6)	3	(1.6)	4	(7.0)	8	(1.9)
Pollakiuria	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Proteinuria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Renal failure	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(1.8)	3	(0.7)
Renal failure acute	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.8)	2	(0.5)
Renal failure chronic	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Renal impairment	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Urinary incontinence	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Reproductive system and breast disorders	4	(2.5)	3	(1.6)	1	(1.8)	8	(1.9)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-8　すべての副作用（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Reproductive system and breast disorders	4	(2.5)	3	(1.6)	1	(1.8)	8	(1.9)
Breast pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Erectile dysfunction	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Genital rash	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Haematospermia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Menorrhagia	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Pelvic pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	35	(21.6)	33	(17.2)	15	(26.3)	83	(20.2)
Cough	16	(9.9)	16	(8.3)	6	(10.5)	38	(9.2)
Dysphonia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Dyspnoea	13	(8.0)	11	(5.7)	4	(7.0)	28	(6.8)
Dyspnoea exertional	2	(1.2)	2	(1.0)	1	(1.8)	5	(1.2)
Epistaxis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Haemoptysis	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Hiccups	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Hypoxia	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Interstitial lung disease	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nasal congestion	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Nasal dryness	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Oropharyngeal pain	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Painful respiration	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pleural effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Pleuritic pain	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.8)	2	(0.5)
Pneumonitis	2	(1.2)	5	(2.6)	6	(10.5)	13	(3.2)
Productive cough	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(3.5)	4	(1.0)
Respiratory tract congestion	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Sinus congestion	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Wheezing	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	76	(46.9)	93	(48.4)	31	(54.4)	200	(48.7)
Actinic keratosis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Alopecia	1	(0.6)	3	(1.6)	0	(0.0)	4	(1.0)
Blister	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Dermatitis acneiform	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Dermatitis contact	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Dermatitis exfoliative	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-8　すべての副作用（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	76	(46.9)	93	(48.4)	31	(54.4)	200	(48.7)
Dermatitis psoriasiform	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Dry skin	3	(1.9)	3	(1.6)	1	(1.8)	7	(1.7)
Eczema	1	(0.6)	4	(2.1)	2	(3.5)	7	(1.7)
Erythema	9	(5.6)	6	(3.1)	3	(5.3)	18	(4.4)
Erythema nodosum	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Exfoliative rash	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Granuloma skin	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Hair colour changes	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(3.5)	4	(1.0)
Hair growth abnormal	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Hair texture abnormal	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hyperhidrosis	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(3.5)	4	(1.0)
Lichenoid keratosis	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Madarosis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nail discolouration	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nail growth abnormal	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Neutrophilic dermatosis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Night sweats	7	(4.3)	4	(2.1)	3	(5.3)	14	(3.4)
Onychoclasis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pain of skin	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Papule	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Photosensitivity reaction	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Pigmentation disorder	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Pruritus	39	(24.1)	48	(25.0)	18	(31.6)	105	(25.5)
Pruritus generalised	1	(0.6)	5	(2.6)	1	(1.8)	7	(1.7)
Pustular psoriasis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Rash	37	(22.8)	40	(20.8)	17	(29.8)	94	(22.9)
Rash erythematous	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.8)	2	(0.5)
Rash generalised	1	(0.6)	2	(1.0)	2	(3.5)	5	(1.2)
Rash maculo-papular	4	(2.5)	4	(2.1)	1	(1.8)	9	(2.2)
Rash papular	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Rash pruritic	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.8)	2	(0.5)
Rash vesicular	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Rosacea	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Scab	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Skin depigmentation	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Skin discolouration	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-8　すべての副作用（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	76	(46.9)	93	(48.4)	31	(54.4)	200	(48.7)
Skin disorder	0	(0.0)	3	(1.6)	0	(0.0)	3	(0.7)
Skin hyperpigmentation	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Skin hypopigmentation	0	(0.0)	4	(2.1)	0	(0.0)	4	(1.0)
Skin irritation	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Skin mass	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Skin ulcer	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Transient acantholytic dermatosis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Urticaria	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Vitiligo	15	(9.3)	21	(10.9)	11	(19.3)	47	(11.4)
Vascular disorders	4	(2.5)	6	(3.1)	4	(7.0)	14	(3.4)
Flushing	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.8)	2	(0.5)
Hot flush	1	(0.6)	3	(1.6)	3	(5.3)	7	(1.7)
Hypotension	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Jugular vein thrombosis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lymphoedema	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Peripheral ischaemia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Raynaud's phenomenon	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

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

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-9　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	162		192		57		411	
with one or more adverse events	55	(34.0)	76	(39.6)	27	(47.4)	158	(38.4)
with no adverse events	107	(66.0)	116	(60.4)	30	(52.6)	253	(61.6)
Blood and lymphatic system disorders	3	(1.9)	3	(1.6)	7	(12.3)	13	(3.2)
Anaemia	2	(1.2)	2	(1.0)	2	(3.5)	6	(1.5)
Disseminated intravascular coagulation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Haemolytic anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Iron deficiency anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Leukocytosis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pancytopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Splenic infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Thrombocytopenia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cardiac disorders	6	(3.7)	6	(3.1)	2	(3.5)	14	(3.4)
Acute myocardial infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.5)	2	(0.5)
Angina pectoris	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Atrial fibrillation	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Atrial flutter	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Atrial thrombosis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cardiac failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Cardiac failure congestive	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Coronary artery disease	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Myocardial infarction	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pericardial effusion	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Pericarditis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Supraventricular tachycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Tachycardia	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Endocrine disorders	2	(1.2)	2	(1.0)	1	(1.8)	5	(1.2)
Adrenal insufficiency	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hyperthyroidism	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Hypophysitis	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Hypothyroidism	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-9　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eye disorders	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Visual acuity reduced	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastrointestinal disorders	13	(8.0)	18	(9.4)	10	(17.5)	41	(10.0)
Abdominal mass	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Abdominal pain	1	(0.6)	5	(2.6)	2	(3.5)	8	(1.9)
Ascites	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Colitis	2	(1.2)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(1.0)
Colitis microscopic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Constipation	1	(0.6)	3	(1.6)	0	(0.0)	4	(1.0)
Diarrhoea	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Gastric ulcer haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastritis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.8)	2	(0.5)
Ileus	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Intestinal obstruction	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(1.8)	3	(0.7)
Intestinal perforation	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.5)	2	(0.5)
Intussusception	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Nausea	2	(1.2)	2	(1.0)	1	(1.8)	5	(1.2)
Oesophagitis	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Pancreatitis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Retroperitoneal haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Small intestinal obstruction	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(1.8)	3	(0.7)
Vomiting	3	(1.9)	1	(0.5)	2	(3.5)	6	(1.5)
General disorders and administration site conditions	8	(4.9)	8	(4.2)	6	(10.5)	22	(5.4)
Asthenia	1	(0.6)	3	(1.6)	0	(0.0)	4	(1.0)
Chills	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Death	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Drug withdrawal syndrome	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Fatigue	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
General physical health deterioration	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Generalised oedema	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-9　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	8	(4.9)	8	(4.2)	6	(10.5)	22	(5.4)
Impaired healing	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Malaise	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Non-cardiac chest pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pain	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Pyrexia	3	(1.9)	1	(0.5)	3	(5.3)	7	(1.7)
Hepatobiliary disorders	2	(1.2)	2	(1.0)	1	(1.8)	5	(1.2)
Autoimmune hepatitis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Bile duct obstruction	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Bile duct stone	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.8)	2	(0.5)
Cholecystitis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Infections and infestations	13	(8.0)	20	(10.4)	3	(5.3)	36	(8.8)
Bronchitis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Catheter site infection	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Cellulitis	1	(0.6)	7	(3.6)	1	(1.8)	9	(2.2)
Diverticulitis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Enterocolitis infectious	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Erysipelas	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Gastroenteritis viral	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lung infection	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Pneumonia	5	(3.1)	4	(2.1)	1	(1.8)	10	(2.4)
Sepsis	2	(1.2)	1	(0.5)	1	(1.8)	4	(1.0)
Septic shock	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Skin infection	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Tuberculosis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Upper respiratory tract infection	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Urinary tract infection	1	(0.6)	3	(1.6)	1	(1.8)	5	(1.2)
Wound infection	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Injury, poisoning and procedural complications	0	(0.0)	6	(3.1)	0	(0.0)	6	(1.5)
Femoral neck fracture	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hip fracture	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Humerus fracture	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-9　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	(0.0)	6	(3.1)	0	(0.0)	6	(1.5)
Wound decomposition	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Wound haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Investigations	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Bilirubin conjugated increased	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Electrocardiogram change	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Metabolism and nutrition disorders	9	(5.6)	10	(5.2)	4	(7.0)	23	(5.6)
Decreased appetite	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Dehydration	3	(1.9)	2	(1.0)	2	(3.5)	7	(1.7)
Diabetes mellitus	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Electrolyte imbalance	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Failure to thrive	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Hyperglycaemia	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)
Hyperuricaemia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypoglycaemia	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Hyponatraemia	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Insulin resistant diabetes	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Malnutrition	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Metabolic acidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Type 1 diabetes mellitus	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3	(1.9)	7	(3.6)	4	(7.0)	14	(3.4)
Arthralgia	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Back pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Flank pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Muscular weakness	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.8)	2	(0.5)
Musculoskeletal chest pain	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Musculoskeletal pain	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.8)	2	(0.5)
Myalgia	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Myopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-9　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3	(1.9)	7	(3.6)	4	(7.0)	14	(3.4)
Myositis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pain in extremity	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Pathological fracture	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Rhabdomyolysis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Spinal pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Synovial cyst	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10	(6.2)	11	(5.7)	4	(7.0)	25	(6.1)
Adenocarcinoma	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Basal cell carcinoma	3	(1.9)	1	(0.5)	1	(1.8)	5	(1.2)
Malignant melanoma	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Metastases to central nervous system	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Metastases to meninges	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Metastatic pain	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Squamous cell carcinoma	1	(0.6)	5	(2.6)	3	(5.3)	9	(2.2)
Tumour haemorrhage	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Tumour pain	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Nervous system disorders	7	(4.3)	11	(5.7)	4	(7.0)	22	(5.4)
Cerebrovascular accident	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Convulsion	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.8)	2	(0.5)
Dizziness	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.7)
Dysarthria	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Encephalopathy	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Haemorrhage intracranial	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Headache	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hydrocephalus	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Ischaemic stroke	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lethargy	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Migraine	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Neuralgia	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-9　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	7	(4.3)	11	(5.7)	4	(7.0)	22	(5.4)
Neuropathy peripheral	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Partial seizures	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Peripheral sensory neuropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Sciatica	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Spinal cord compression	1	(0.6)	1	(0.5)	2	(3.5)	4	(1.0)
Syncope	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Psychiatric disorders	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Confusional state	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Renal and urinary disorders	0	(0.0)	8	(4.2)	8	(14.0)	16	(3.9)
Hydronephrosis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Nephrolithiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Renal failure	0	(0.0)	3	(1.6)	4	(7.0)	7	(1.7)
Renal failure acute	0	(0.0)	4	(2.1)	1	(1.8)	5	(1.2)
Renal infarct	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Urinary incontinence	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Urinary retention	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Reproductive system and breast disorders	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Prostatitis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11	(6.8)	10	(5.2)	7	(12.3)	28	(6.8)
Acute respiratory failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Atelectasis	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Bronchial obstruction	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Dyspnoea	5	(3.1)	5	(2.6)	1	(1.8)	11	(2.7)
Haemoptysis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Hypoxia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Lung consolidation	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Pleural effusion	4	(2.5)	2	(1.0)	1	(1.8)	7	(1.7)
Pleuritic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Pneumonitis	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(1.8)	3	(0.7)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-9　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（パート B1+B2+D）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11	(6.8)	10	(5.2)	7	(12.3)	28	(6.8)
Pneumothorax	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Pulmonary embolism	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(3.5)	4	(1.0)
Respiratory failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	(1.2)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.7)
Haemorrhage subcutaneous	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Rash generalised	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Rash maculo-papular	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Surgical and medical procedures	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Skin neoplasm excision	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Vascular disorders	1	(0.6)	5	(2.6)	2	(3.5)	8	(1.9)
Deep vein thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Embolism	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)
Haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Intra-abdominal haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	1	(0.2)
Orthostatic hypotension	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
Peripheral ischaemia	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Vena cava thrombosis	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms 'Malignant neoplasm progression' not related to the drug is excluded.
(Database Cutoff Date: [redacted])

C Confidential

2.7.6.3.3.4　　パート B3

付録 2.7.6.3.3-10　すべての有害事象（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	121		123		244	
with one or more adverse events	117	(96.7)	123	(100.0)	240	(98.4)
with no adverse events	4	(3.3)	0	(0.0)	4	(1.6)
Blood and lymphatic system disorders	18	(14.9)	21	(17.1)	39	(16.0)
Anaemia	13	(10.7)	12	(9.8)	25	(10.2)
Eosinophilia	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Immune thrombocytopenic purpura	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Leukocytosis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Leukopenia	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Lymph node pain	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Lymphadenopathy	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Lymphopenia	0	(0.0)	4	(3.3)	4	(1.6)
Neutropenia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Thrombocytopenia	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Cardiac disorders	8	(6.6)	11	(8.9)	19	(7.8)
Acute myocardial infarction	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Atrial fibrillation	2	(1.7)	2	(1.6)	4	(1.6)
Atrial flutter	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Bradycardia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Cardiac aneurysm	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Cardiac arrest	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Cardiac failure congestive	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Palpitations	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Sinus bradycardia	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Sinus tachycardia	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Supraventricular tachycardia	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Tachycardia	2	(1.7)	2	(1.6)	4	(1.6)
Ear and labyrinth disorders	3	(2.5)	4	(3.3)	7	(2.9)
Deafness	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Ear pain	2	(1.7)	2	(1.6)	4	(1.6)
External ear inflammation	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hypoacusis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Tinnitus	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Vertigo	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Endocrine disorders	13	(10.7)	11	(8.9)	24	(9.8)
Adrenal insufficiency	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-10　すべての有害事象（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Endocrine disorders	13	(10.7)	11	(8.9)	24	(9.8)
Autoimmune thyroiditis	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
Endocrine disorder	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hyperthyroidism	5	(4.1)	4	(3.3)	9	(3.7)
Hypophysitis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Hypothyroidism	8	(6.6)	8	(6.5)	16	(6.6)
Thyroiditis	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
Eye disorders	21	(17.4)	20	(16.3)	41	(16.8)
Blindness	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Ciliary muscle spasm	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Diplopia	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Dry eye	4	(3.3)	1	(0.8)	5	(2.0)
Eye disorder	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Eye inflammation	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Eye pain	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Eye pruritus	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Eye swelling	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Eyelid oedema	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Eyelids pruritus	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Iridocyclitis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Iritis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Lacrimation increased	1	(0.8)	2	(1.6)	3	(1.2)
Ocular discomfort	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Ocular hyperaemia	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Optic neuropathy	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Papilloedema	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Periorbital oedema	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Photophobia	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Retinal tear	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Scleral hyperaemia	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Uveitis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Vision blurred	6	(5.0)	4	(3.3)	10	(4.1)
Visual impairment	5	(4.1)	4	(3.3)	9	(3.7)
Vitreous detachment	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Vitreous floaters	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Gastrointestinal disorders	73	(60.3)	84	(68.3)	157	(64.3)
Abdominal discomfort	4	(3.3)	1	(0.8)	5	(2.0)
Abdominal distension	6	(5.0)	5	(4.1)	11	(4.5)
Abdominal pain	10	(8.3)	17	(13.8)	27	(11.1)
Abdominal pain lower	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Abdominal pain upper	6	(5.0)	4	(3.3)	10	(4.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-10　すべての有害事象（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	73	(60.3)	84	(68.3)	157	(64.3)
Abdominal tenderness	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Anal pruritus	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Ascites	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Chapped lips	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Colitis	3	(2.5)	3	(2.4)	6	(2.5)
Constipation	15	(12.4)	22	(17.9)	37	(15.2)
Diarrhoea	30	(24.8)	41	(33.3)	71	(29.1)
Diverticulitis intestinal haemorrhagic	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Diverticulum	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Dry mouth	8	(6.6)	7	(5.7)	15	(6.1)
Dyspepsia	5	(4.1)	5	(4.1)	10	(4.1)
Dysphagia	3	(2.5)	2	(1.6)	5	(2.0)
Enterocolitis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Eructation	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Faecal incontinence	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Faeces hard	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Femoral hernia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Flatulence	2	(1.7)	3	(2.4)	5	(2.0)
Gastritis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Gastrointestinal disorder	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Gastrointestinal ulcer	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Gastrooesophageal reflux disease	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.0)
Gingival bleeding	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Gingival inflammation	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Glossitis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Glossodynia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Haematochezia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Haemorrhoids	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hiatus hernia	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Hypoaesthesia oral	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Intestinal obstruction	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Intussusception	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Lip dry	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Melaena	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Mouth ulceration	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Nausea	27	(22.3)	43	(35.0)	70	(28.7)
Odynophagia	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
Oral pain	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Peptic ulcer	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-10　すべての有害事象（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	73	(60.3)	84	(68.3)	157	(64.3)
Proctalgia	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
Rectal haemorrhage	0	(0.0)	3	(2.4)	3	(1.2)
Retching	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Saliva altered	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Stomatitis	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Tongue coated	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Tongue haemorrhage	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Toothache	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Vomiting	13	(10.7)	24	(19.5)	37	(15.2)
General disorders and administration site conditions	85	(70.2)	99	(80.5)	184	(75.4)
Asthenia	13	(10.7)	13	(10.6)	26	(10.7)
Axillary pain	2	(1.7)	2	(1.6)	4	(1.6)
Catheter site rash	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Chest discomfort	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Chest pain	2	(1.7)	7	(5.7)	9	(3.7)
Chills	13	(10.7)	13	(10.6)	26	(10.7)
Death	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Discomfort	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Facial pain	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Fatigue	51	(42.1)	70	(56.9)	121	(49.6)
Feeling hot	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Gait disturbance	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.0)
Generalised oedema	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hyperthermia	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Inflammation	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Influenza like illness	4	(3.3)	4	(3.3)	8	(3.3)
Infusion site extravasation	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Local swelling	1	(0.8)	3	(2.4)	4	(1.6)
Mucosal inflammation	2	(1.7)	2	(1.6)	4	(1.6)
Non-cardiac chest pain	2	(1.7)	3	(2.4)	5	(2.0)
Oedema	1	(0.8)	3	(2.4)	4	(1.6)
Oedema peripheral	14	(11.6)	17	(13.8)	31	(12.7)
Pain	5	(4.1)	9	(7.3)	14	(5.7)
Pyrexia	18	(14.9)	18	(14.6)	36	(14.8)
Secretion discharge	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
Thirst	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Hepatobiliary disorders	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.6)
Autoimmune hepatitis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-10　すべての有害事象（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hepatobiliary disorders	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.6)
Cholestasis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hyperbilirubinaemia	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Jaundice	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Immune system disorders	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Contrast media allergy	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Drug hypersensitivity	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Infections and infestations	33	(27.3)	50	(40.7)	83	(34.0)
Bacteraemia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Bacterial vaginosis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Bronchitis	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Candida infection	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
Cellulitis	1	(0.8)	3	(2.4)	4	(1.6)
Clostridium difficile infection	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Conjunctivitis	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.6)
Cystitis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Dermatophytosis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Ear infection	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Escherichia urinary tract infection	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Eye infection	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Folliculitis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Fungal skin infection	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Gastroenteritis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Gastrointestinal viral infection	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Herpes virus infection	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Herpes zoster	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Hordeolum	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Infection	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Infectious pleural effusion	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Influenza	1	(0.8)	3	(2.4)	4	(1.6)
Klebsiella infection	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Localised infection	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Lower respiratory tract infection	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Lung infection	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Lyme disease	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Nasopharyngitis	5	(4.1)	12	(9.8)	17	(7.0)
Oral candidiasis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Oral herpes	1	(0.8)	2	(1.6)	3	(1.2)
Pharyngitis	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-10　すべての有害事象（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	33	(27.3)	50	(40.7)	83	(34.0)
Pneumonia	2	(1.7)	7	(5.7)	9	(3.7)
Sepsis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Sinusitis	2	(1.7)	5	(4.1)	7	(2.9)
Sinusitis bacterial	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Skin infection	0	(0.0)	3	(2.4)	3	(1.2)
Staphylococcal skin infection	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Tinea versicolour	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Tooth abscess	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Tooth infection	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Tracheitis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Upper respiratory tract infection	4	(3.3)	9	(7.3)	13	(5.3)
Urinary tract infection	8	(6.6)	9	(7.3)	17	(7.0)
Vaginal infection	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Wound infection	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Injury, poisoning and procedural complications	14	(11.6)	15	(12.2)	29	(11.9)
Arthropod bite	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Back injury	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Contusion	1	(0.8)	3	(2.4)	4	(1.6)
Fall	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.0)
Foot fracture	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hand fracture	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Incision site pain	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Infusion related reaction	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
Laceration	1	(0.8)	2	(1.6)	3	(1.2)
Ligament sprain	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Muscle strain	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Procedural pain	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Radiation proctitis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Rib fracture	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
Scratch	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Spinal compression fracture	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Sunburn	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Tooth fracture	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Wound	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Investigations	28	(23.1)	31	(25.2)	59	(24.2)
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-10　すべての有害事象（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	28	(23.1)	31	(25.2)	59	(24.2)
Alanine aminotransferase increased	5	(4.1)	4	(3.3)	9	(3.7)
Aspartate aminotransferase increased	5	(4.1)	3	(2.4)	8	(3.3)
Blood albumin decreased	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Blood alkaline phosphatase increased	4	(3.3)	3	(2.4)	7	(2.9)
Blood bilirubin increased	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Blood cholesterol increased	5	(4.1)	1	(0.8)	6	(2.5)
Blood creatine phosphokinase increased	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Blood creatinine increased	3	(2.5)	4	(3.3)	7	(2.9)
Blood glucose increased	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Blood immunoglobulin G decreased	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Blood phosphorus decreased	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Blood potassium increased	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Blood testosterone decreased	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Blood triglycerides increased	4	(3.3)	1	(0.8)	5	(2.0)
Blood urea increased	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Blood uric acid increased	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Blood urine present	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Body temperature increased	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Electrocardiogram QT prolonged	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Gamma-glutamyltransferase increased	1	(0.8)	3	(2.4)	4	(1.6)
Glucose urine	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
International normalised ratio increased	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Lymphocyte count decreased	4	(3.3)	2	(1.6)	6	(2.5)
Medical observation	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Neutrophil count decreased	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Neutrophil count increased	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Nuclear magnetic resonance imaging brain abnormal	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Platelet count decreased	2	(1.7)	2	(1.6)	4	(1.6)
Transaminases increased	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Weight decreased	5	(4.1)	4	(3.3)	9	(3.7)
Weight increased	5	(4.1)	6	(4.9)	11	(4.5)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-10　すべての有害事象（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	28	(23.1)	31	(25.2)	59	(24.2)
White blood cell count decreased	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
White blood cell count increased	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Metabolism and nutrition disorders	43	(35.5)	52	(42.3)	95	(38.9)
Decreased appetite	20	(16.5)	28	(22.8)	48	(19.7)
Dehydration	2	(1.7)	8	(6.5)	10	(4.1)
Failure to thrive	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Gout	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
Hypercalcaemia	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.0)
Hypercholesterolaemia	1	(0.8)	2	(1.6)	3	(1.2)
Hyperglycaemia	4	(3.3)	4	(3.3)	8	(3.3)
Hyperkalaemia	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
Hyperphosphataemia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hypertriglyceridaemia	5	(4.1)	3	(2.4)	8	(3.3)
Hyperuricaemia	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
Hypoalbuminaemia	4	(3.3)	4	(3.3)	8	(3.3)
Hypocalcaemia	4	(3.3)	0	(0.0)	4	(1.6)
Hypoglycaemia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hypokalaemia	5	(4.1)	5	(4.1)	10	(4.1)
Hypomagnesaemia	4	(3.3)	1	(0.8)	5	(2.0)
Hyponatraemia	7	(5.8)	10	(8.1)	17	(7.0)
Hypophosphataemia	4	(3.3)	1	(0.8)	5	(2.0)
Increased appetite	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	60	(49.6)	79	(64.2)	139	(57.0)
Arthralgia	24	(19.8)	28	(22.8)	52	(21.3)
Arthritis	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.0)
Back pain	10	(8.3)	18	(14.6)	28	(11.5)
Bone pain	0	(0.0)	3	(2.4)	3	(1.2)
Bursitis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Costochondritis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Flank pain	5	(4.1)	2	(1.6)	7	(2.9)
Groin pain	4	(3.3)	5	(4.1)	9	(3.7)
Joint range of motion decreased	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Joint stiffness	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Joint swelling	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Limb discomfort	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-10　すべての有害事象（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	60	(49.6)	79	(64.2)	139	(57.0)
Muscle fatigue	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Muscle spasms	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.0)
Muscle tightness	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Muscle twitching	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Muscular weakness	8	(6.6)	8	(6.5)	16	(6.6)
Musculoskeletal chest pain	6	(5.0)	6	(4.9)	12	(4.9)
Musculoskeletal discomfort	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Musculoskeletal pain	10	(8.3)	8	(6.5)	18	(7.4)
Musculoskeletal stiffness	3	(2.5)	4	(3.3)	7	(2.9)
Myalgia	9	(7.4)	19	(15.4)	28	(11.5)
Neck mass	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Neck pain	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.6)
Pain in extremity	9	(7.4)	16	(13.0)	25	(10.2)
Pain in jaw	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
Pathological fracture	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Plantar fasciitis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Polyarthritis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Tendonitis	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10	(8.3)	12	(9.8)	22	(9.0)
Basal cell carcinoma	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Cancer pain	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Infected neoplasm	1	(0.8)	2	(1.6)	3	(1.2)
Malignant melanoma	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Malignant melanoma in situ	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Melanocytic naevus	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Metastases to bone	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Seborrhoeic keratosis	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
Tumour haemorrhage	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Tumour necrosis	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Tumour pain	2	(1.7)	5	(4.1)	7	(2.9)
Nervous system disorders	54	(44.6)	50	(40.7)	104	(42.6)
Amnesia	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Aphasia	1	(0.8)	2	(1.6)	3	(1.2)
Aphonia	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Ataxia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Balance disorder	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
Brain oedema	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-10　すべての有害事象（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	54	(44.6)	50	(40.7)	104	(42.6)
Burning sensation	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Carpal tunnel syndrome	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
Cerebrovascular accident	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Convulsion	2	(1.7)	3	(2.4)	5	(2.0)
Depressed level of consciousness	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Disturbance in attention	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Dizziness	10	(8.3)	12	(9.8)	22	(9.0)
Dysaesthesia	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
Dysgeusia	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
Dyskinesia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Epilepsy	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Facial nerve disorder	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Headache	24	(19.8)	26	(21.1)	50	(20.5)
Hemiparesis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hypoaesthesia	2	(1.7)	3	(2.4)	5	(2.0)
Memory impairment	1	(0.8)	2	(1.6)	3	(1.2)
Migraine with aura	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Myoclonus	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Nervous system disorder	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Neuralgia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Neuropathy peripheral	5	(4.1)	5	(4.1)	10	(4.1)
Paraesthesia	4	(3.3)	8	(6.5)	12	(4.9)
Partial seizures	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Peripheral sensory neuropathy	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Peroneal nerve palsy	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Presyncope	1	(0.8)	2	(1.6)	3	(1.2)
Restless legs syndrome	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Sciatica	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.6)
Sinus headache	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Somnolence	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Spinal cord compression	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Syncope	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Transient ischaemic attack	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Tremor	1	(0.8)	2	(1.6)	3	(1.2)
Vasogenic cerebral oedema	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Psychiatric disorders	20	(16.5)	23	(18.7)	43	(17.6)
Agitation	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Anxiety	7	(5.8)	6	(4.9)	13	(5.3)
Confusional state	2	(1.7)	2	(1.6)	4	(1.6)
Delirium	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-10　すべての有害事象（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Psychiatric disorders	20	(16.5)	23	(18.7)	43	(17.6)
Depression	1	(0.8)	7	(5.7)	8	(3.3)
Disorientation	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Hallucination	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Insomnia	7	(5.8)	8	(6.5)	15	(6.1)
Irritability	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Libido decreased	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Personality change	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Stress	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Renal and urinary disorders	13	(10.7)	17	(13.8)	30	(12.3)
Chromaturia	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Dysuria	1	(0.8)	3	(2.4)	4	(1.6)
Haematuria	1	(0.8)	2	(1.6)	3	(1.2)
Micturition urgency	1	(0.8)	2	(1.6)	3	(1.2)
Pollakiuria	5	(4.1)	4	(3.3)	9	(3.7)
Renal failure	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Renal failure acute	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.0)
Urinary incontinence	2	(1.7)	2	(1.6)	4	(1.6)
Urinary retention	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Urine flow decreased	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Reproductive system and breast disorders	8	(6.6)	5	(4.1)	13	(5.3)
Breast pain	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
Erectile dysfunction	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
Metrorrhagia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Nipple pain	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Nipple swelling	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Pelvic pain	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
Pruritus genital	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Testicular pain	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Vaginal discharge	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Vaginal haemorrhage	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
Vulvovaginal discomfort	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	46	(38.0)	65	(52.8)	111	(45.5)
Cough	21	(17.4)	28	(22.8)	49	(20.1)
Dry throat	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Dysphonia	5	(4.1)	2	(1.6)	7	(2.9)
Dyspnoea	18	(14.9)	27	(22.0)	45	(18.4)
Dyspnoea exertional	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-10　すべての有害事象（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	46	(38.0)	65	(52.8)	111	(45.5)
Epistaxis	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
Haemoptysis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Hiccups	0	(0.0)	4	(3.3)	4	(1.6)
Hypoxia	2	(1.7)	2	(1.6)	4	(1.6)
Lung infiltration	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Nasal congestion	7	(5.8)	9	(7.3)	16	(6.6)
Nasal dryness	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Nasal inflammation	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Oropharyngeal pain	3	(2.5)	4	(3.3)	7	(2.9)
Painful respiration	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Pleural effusion	2	(1.7)	2	(1.6)	4	(1.6)
Pleurisy	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Pleuritic pain	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Pneumonitis	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.6)
Pneumothorax	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Productive cough	2	(1.7)	5	(4.1)	7	(2.9)
Pulmonary embolism	0	(0.0)	4	(3.3)	4	(1.6)
Pulmonary haemorrhage	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Respiratory failure	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Respiratory tract congestion	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.6)
Rhinitis allergic	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Rhinorrhoea	1	(0.8)	3	(2.4)	4	(1.6)
Sinus congestion	1	(0.8)	3	(2.4)	4	(1.6)
Sneezing	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Throat irritation	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Tonsillar disorder	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Upper-airway cough syndrome	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.0)
Wheezing	4	(3.3)	0	(0.0)	4	(1.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	73	(60.3)	67	(54.5)	140	(57.4)
Acne	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Actinic keratosis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Alopecia	2	(1.7)	3	(2.4)	5	(2.0)
Decubitus ulcer	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
Dermatitis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Dermatitis acneiform	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
Dermatitis contact	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
Dry skin	8	(6.6)	5	(4.1)	13	(5.3)
Ecchymosis	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
Eczema	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-10　すべての有害事象（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	73	(60.3)	67	(54.5)	140	(57.4)
Erythema	3	(2.5)	3	(2.4)	6	(2.5)
Excessive granulation tissue	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Hair colour changes	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.0)
Hair growth abnormal	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hyperhidrosis	1	(0.8)	3	(2.4)	4	(1.6)
Hyperkeratosis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Ingrowing nail	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Lichen sclerosus	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Lichenoid keratosis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Night sweats	3	(2.5)	7	(5.7)	10	(4.1)
Petechiae	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Photosensitivity reaction	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Pruritus	34	(28.1)	34	(27.6)	68	(27.9)
Pruritus generalised	2	(1.7)	3	(2.4)	5	(2.0)
Psoriasis	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Purpura	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Rash	27	(22.3)	20	(16.3)	47	(19.3)
Rash erythematous	2	(1.7)	2	(1.6)	4	(1.6)
Rash follicular	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Rash generalised	3	(2.5)	2	(1.6)	5	(2.0)
Rash macular	2	(1.7)	2	(1.6)	4	(1.6)
Rash maculo-papular	9	(7.4)	3	(2.4)	12	(4.9)
Rash papular	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Rash pruritic	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
Seborrhoeic dermatitis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Skin depigmentation	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Skin discolouration	1	(0.8)	2	(1.6)	3	(1.2)
Skin disorder	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Skin exfoliation	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Skin haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Skin hyperpigmentation	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Skin hypopigmentation	4	(3.3)	2	(1.6)	6	(2.5)
Skin irritation	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Skin lesion	4	(3.3)	2	(1.6)	6	(2.5)
Skin mass	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Skin plaque	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Skin ulcer	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Urticaria	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Vitiligo	9	(7.4)	13	(10.6)	22	(9.0)
Xeroderma	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-10　すべての有害事象（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vascular disorders	14	(11.6)	19	(15.4)	33	(13.5)
Deep vein thrombosis	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Flushing	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
Haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Hot flush	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hypertension	5	(4.1)	6	(4.9)	11	(4.5)
Hypotension	4	(3.3)	5	(4.1)	9	(3.7)
Lymphoedema	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Pallor	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Phlebitis	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Raynaud's phenomenon	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms 'Malignant neoplasm progression' not related to the drug is excluded.
(Database Cutoff Date: [redacted])

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-11　すべての副作用（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	121		123		244	
with one or more adverse events	99	(81.8)	99	(80.5)	198	(81.1)
with no adverse events	22	(18.2)	24	(19.5)	46	(18.9)
Blood and lymphatic system disorders	6	(5.0)	9	(7.3)	15	(6.1)
Anaemia	3	(2.5)	4	(3.3)	7	(2.9)
Eosinophilia	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Immune thrombocytopenic purpura	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Leukopenia	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Lymphopenia	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Neutropenia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Thrombocytopenia	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Cardiac disorders	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Palpitations	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Tachycardia	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Ear and labyrinth disorders	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Vertigo	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Endocrine disorders	12	(9.9)	10	(8.1)	22	(9.0)
Adrenal insufficiency	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Autoimmune thyroiditis	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
Endocrine disorder	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hyperthyroidism	5	(4.1)	3	(2.4)	8	(3.3)
Hypothyroidism	7	(5.8)	8	(6.5)	15	(6.1)
Thyroiditis	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
Eye disorders	8	(6.6)	7	(5.7)	15	(6.1)
Diplopia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Dry eye	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
Eye disorder	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Iridocyclitis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Iritis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Lacrimation increased	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Periorbital oedema	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Photophobia	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Uveitis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Vision blurred	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Visual impairment	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-11　すべての副作用（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eye disorders	8	(6.6)	7	(5.7)	15	(6.1)
Vitreous floaters	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Gastrointestinal disorders	41	(33.9)	50	(40.7)	91	(37.3)
Abdominal discomfort	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
Abdominal distension	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Abdominal pain	3	(2.5)	6	(4.9)	9	(3.7)
Abdominal pain lower	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Abdominal pain upper	3	(2.5)	2	(1.6)	5	(2.0)
Chapped lips	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Colitis	2	(1.7)	2	(1.6)	4	(1.6)
Constipation	1	(0.8)	7	(5.7)	8	(3.3)
Diarrhoea	14	(11.6)	29	(23.6)	43	(17.6)
Dry mouth	4	(3.3)	5	(4.1)	9	(3.7)
Dyspepsia	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Dysphagia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Enterocolitis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Faeces hard	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Flatulence	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Gastrointestinal disorder	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Gastrooesophageal reflux disease	1	(0.8)	2	(1.6)	3	(1.2)
Glossitis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Haemorrhoids	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Nausea	19	(15.7)	23	(18.7)	42	(17.2)
Odynophagia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Oral pain	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Retching	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Vomiting	6	(5.0)	6	(4.9)	12	(4.9)
General disorders and administration site conditions	53	(43.8)	74	(60.2)	127	(52.0)
Asthenia	8	(6.6)	11	(8.9)	19	(7.8)
Chest discomfort	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Chest pain	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Chills	9	(7.4)	6	(4.9)	15	(6.1)
Fatigue	37	(30.6)	56	(45.5)	93	(38.1)
Feeling hot	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Gait disturbance	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Generalised oedema	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hyperthermia	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Influenza like illness	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-11　すべての副作用（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	53	(43.8)	74	(60.2)	127	(52.0)
Local swelling	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Mucosal inflammation	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
Non-cardiac chest pain	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Oedema peripheral	1	(0.8)	6	(4.9)	7	(2.9)
Pain	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Pyrexia	9	(7.4)	8	(6.5)	17	(7.0)
Thirst	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Hepatobiliary disorders	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
Autoimmune hepatitis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Cholestasis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hyperbilirubinaemia	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Infections and infestations	5	(4.1)	7	(5.7)	12	(4.9)
Candida infection	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Clostridium difficile infection	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Conjunctivitis	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.6)
Folliculitis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Herpes zoster	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Hordeolum	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Oral herpes	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Pharyngitis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Pneumonia	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Urinary tract infection	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Injury, poisoning and procedural complications	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
Infusion related reaction	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
Investigations	14	(11.6)	10	(8.1)	24	(9.8)
Alanine aminotransferase increased	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
Aspartate aminotransferase increased	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
Blood alkaline phosphatase increased	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Blood bilirubin increased	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Blood creatine phosphokinase increased	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Blood creatinine increased	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-11　すべての副作用（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	14	(11.6)	10	(8.1)	24	(9.8)
Blood glucose increased	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Blood triglycerides increased	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Blood uric acid increased	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Body temperature increased	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Electrocardiogram QT prolonged	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Gamma-glutamyltransferase increased	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Lymphocyte count decreased	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
Neutrophil count decreased	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Platelet count decreased	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
Transaminases increased	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Weight decreased	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
Weight increased	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
White blood cell count decreased	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
Metabolism and nutrition disorders	14	(11.6)	18	(14.6)	32	(13.1)
Decreased appetite	9	(7.4)	15	(12.2)	24	(9.8)
Dehydration	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Failure to thrive	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Gout	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hyperglycaemia	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Hypocalcaemia	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
Hypokalaemia	2	(1.7)	2	(1.6)	4	(1.6)
Hyponatraemia	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Hypophosphataemia	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
Increased appetite	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	22	(18.2)	35	(28.5)	57	(23.4)
Arthralgia	15	(12.4)	16	(13.0)	31	(12.7)
Arthritis	0	(0.0)	3	(2.4)	3	(1.2)
Back pain	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Flank pain	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Groin pain	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Joint range of motion decreased	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Joint stiffness	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-11　すべての副作用（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	22	(18.2)	35	(28.5)	57	(23.4)
Muscle spasms	0	(0.0)	3	(2.4)	3	(1.2)
Muscular weakness	3	(2.5)	2	(1.6)	5	(2.0)
Musculoskeletal pain	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.6)
Musculoskeletal stiffness	3	(2.5)	3	(2.4)	6	(2.5)
Myalgia	6	(5.0)	11	(8.9)	17	(7.0)
Pain in extremity	2	(1.7)	6	(4.9)	8	(3.3)
Pain in jaw	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Polyarthritis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Tendonitis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Malignant melanoma	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Nervous system disorders	15	(12.4)	16	(13.0)	31	(12.7)
Brain oedema	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Convulsion	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Depressed level of consciousness	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Disturbance in attention	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Dizziness	2	(1.7)	5	(4.1)	7	(2.9)
Dysaesthesia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Dysgeusia	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
Epilepsy	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Headache	8	(6.6)	8	(6.5)	16	(6.6)
Hypoaesthesia	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
Memory impairment	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Neuralgia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Neuropathy peripheral	2	(1.7)	2	(1.6)	4	(1.6)
Paraesthesia	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Restless legs syndrome	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Psychiatric disorders	2	(1.7)	5	(4.1)	7	(2.9)
Confusional state	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Depression	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Hallucination	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Insomnia	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Libido decreased	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Renal and urinary disorders	1	(0.8)	2	(1.6)	3	(1.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-11　すべての副作用（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Renal and urinary disorders	1	(0.8)	2	(1.6)	3	(1.2)
Dysuria	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Pollakiuria	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Renal failure	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Reproductive system and breast disorders	3	(2.5)	2	(1.6)	5	(2.0)
Erectile dysfunction	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Nipple pain	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Nipple swelling	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Pelvic pain	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
Pruritus genital	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17	(14.0)	15	(12.2)	32	(13.1)
Cough	5	(4.1)	5	(4.1)	10	(4.1)
Dysphonia	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Dyspnoea	5	(4.1)	8	(6.5)	13	(5.3)
Dyspnoea exertional	1	(0.8)	2	(1.6)	3	(1.2)
Epistaxis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Nasal congestion	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Oropharyngeal pain	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Pleuritic pain	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Pneumonitis	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.6)
Productive cough	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Rhinorrhoea	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Sneezing	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Wheezing	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	65	(53.7)	55	(44.7)	120	(49.2)
Acne	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Alopecia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Dermatitis acneiform	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
Dry skin	5	(4.1)	3	(2.4)	8	(3.3)
Eczema	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Erythema	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.6)
Hair colour changes	1	(0.8)	2	(1.6)	3	(1.2)
Hair growth abnormal	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hyperhidrosis	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Lichenoid keratosis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Night sweats	3	(2.5)	5	(4.1)	8	(3.3)
Pruritus	31	(25.6)	26	(21.1)	57	(23.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-11　すべての副作用（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	65	(53.7)	55	(44.7)	120	(49.2)
Pruritus generalised	2	(1.7)	3	(2.4)	5	(2.0)
Psoriasis	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Purpura	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Rash	22	(18.2)	16	(13.0)	38	(15.6)
Rash erythematous	2	(1.7)	2	(1.6)	4	(1.6)
Rash follicular	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Rash generalised	2	(1.7)	2	(1.6)	4	(1.6)
Rash macular	1	(0.8)	2	(1.6)	3	(1.2)
Rash maculo-papular	8	(6.6)	3	(2.4)	11	(4.5)
Rash papular	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Rash pruritic	2	(1.7)	3	(2.4)	5	(2.0)
Seborrhoeic dermatitis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Skin depigmentation	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Skin discolouration	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Skin disorder	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Skin exfoliation	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Skin haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Skin hyperpigmentation	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Skin hypopigmentation	4	(3.3)	2	(1.6)	6	(2.5)
Skin lesion	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Skin mass	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Skin ulcer	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Vitiligo	9	(7.4)	13	(10.6)	22	(9.0)
Vascular disorders	3	(2.5)	3	(2.4)	6	(2.5)
Flushing	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hot flush	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hypertension	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hypotension	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Pallor	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Raynaud's phenomenon	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

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

Confidential

付録 2.7.6.3.3-12　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	121		123		244	
with one or more adverse events	30	(24.8)	38	(30.9)	68	(27.9)
with no adverse events	91	(75.2)	85	(69.1)	176	(72.1)
Blood and lymphatic system disorders	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
Anaemia	1	(0.8)	3	(2.4)	4	(1.6)
Immune thrombocytopenic purpura	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Thrombocytopenia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Cardiac disorders	4	(3.3)	2	(1.6)	6	(2.5)
Acute myocardial infarction	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Atrial fibrillation	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
Cardiac arrest	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Cardiac failure congestive	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Endocrine disorders	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
Adrenal insufficiency	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hyperthyroidism	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Gastrointestinal disorders	9	(7.4)	12	(9.8)	21	(8.6)
Colitis	3	(2.5)	2	(1.6)	5	(2.0)
Diarrhoea	0	(0.0)	5	(4.1)	5	(2.0)
Diverticulitis intestinal haemorrhagic	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Dysphagia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Enterocolitis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Gastrointestinal ulcer	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Intestinal obstruction	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Intussusception	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Nausea	1	(0.8)	2	(1.6)	3	(1.2)
Obstruction gastric	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Proctalgia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Vomiting	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
General disorders and administration site conditions	7	(5.8)	5	(4.1)	12	(4.9)
Asthenia	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Chest pain	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-12　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	7	(5.8)	5	(4.1)	12	(4.9)
Death	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Fatigue	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Gait disturbance	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Influenza like illness	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Oedema peripheral	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Pain	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
Pyrexia	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.2)
Infections and infestations	4	(3.3)	13	(10.6)	17	(7.0)
Cellulitis	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Clostridium difficile infection	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Herpes simplex encephalitis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Influenza	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Localised infection	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Lyme disease	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Pneumonia	2	(1.7)	6	(4.9)	8	(3.3)
Sepsis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Upper respiratory tract infection	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Urinary tract infection	1	(0.8)	2	(1.6)	3	(1.2)
Injury, poisoning and procedural complications	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Rib fracture	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Investigations	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Medical observation	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Metabolism and nutrition disorders	3	(2.5)	5	(4.1)	8	(3.3)
Dehydration	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Failure to thrive	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Hyperkalaemia	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Hyperuricaemia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hypoalbuminaemia	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Hypokalaemia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Hyponatraemia	1	(0.8)	3	(2.4)	4	(1.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-12　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.0)
Arthralgia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Back pain	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Costochondritis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Polyarthritis	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.0)
Basal cell carcinoma	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Cancer pain	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Malignant melanoma	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Nervous system disorders	6	(5.0)	3	(2.4)	9	(3.7)
Brain oedema	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Cerebrovascular accident	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Convulsion	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
Depressed level of consciousness	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Dizziness	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Epilepsy	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Spinal cord compression	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Syncope	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Psychiatric disorders	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Confusional state	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Renal and urinary disorders	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Renal failure acute	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Reproductive system and breast disorders	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Metrorrhagia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5	(4.1)	6	(4.9)	11	(4.5)
Cough	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Dyspnoea	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
Hiccups	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Hypoxia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Pleural effusion	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.2)
Pneumonitis	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-12　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（パート B3）（APaT 集団）（001 試験）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5	(4.1)	6	(4.9)	11	(4.5)
Pneumothorax	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Pulmonary embolism	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Pulmonary haemorrhage	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Respiratory failure	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Rash	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
Vascular disorders	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)
Hypotension	0	(0.0)	2	(1.6)	2	(0.8)

Every patient is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms 'Malignant neoplasm progression' not related to the drug is excluded.
(Database Cutoff Date: [redacted])

C Confidential

2.7.6.3.4　041試験

付録 2.7.6.3.4-1　すべての有害事象（APaT 集団）（041 試験）

	Subjects With Advanced Melanoma	
	n	(%)
Subjects in population	42	
with one or more adverse events	41	(97.6)
with no adverse events	1	(2.4)
Blood and lymphatic system disorders	**4**	**(9.5)**
Anaemia	4	(9.5)
Coagulopathy	1	(2.4)
Lymphopenia	2	(4.8)
Ear and labyrinth disorders	**1**	**(2.4)**
Meniere's disease	1	(2.4)
Vertigo	1	(2.4)
Endocrine disorders	**10**	**(23.8)**
Hyperthyroidism	2	(4.8)
Hypophysitis	2	(4.8)
Hypopituitarism	1	(2.4)
Hypothyroidism	5	(11.9)
Eye disorders	**5**	**(11.9)**
Cataract	1	(2.4)
Diplopia	1	(2.4)
Dry eye	1	(2.4)
Keratitis	1	(2.4)
Photopsia	1	(2.4)
Uveitis	1	(2.4)
Vision blurred	1	(2.4)
Gastrointestinal disorders	**25**	**(59.5)**
Abdominal pain	2	(4.8)
Abdominal pain upper	3	(7.1)
Cheilitis	3	(7.1)
Colitis	2	(4.8)
Constipation	9	(21.4)
Dental caries	2	(4.8)
Diarrhoea	6	(14.3)
Dry mouth	2	(4.8)
Duodenal ulcer haemorrhage	1	(2.4)
Gastritis	1	(2.4)
Gastrointestinal ulcer	1	(2.4)
Gastrooesophageal reflux disease	1	(2.4)
Haemorrhoids	1	(2.4)
Large intestinal obstruction	1	(2.4)
Nausea	7	(16.7)
Stomatitis	2	(4.8)
Vomiting	4	(9.5)
General disorders and administration site conditions	**13**	**(31.0)**
Chest discomfort	1	(2.4)
Chest pain	2	(4.8)
Death	1	(2.4)
Fatigue	1	(2.4)
Influenza like illness	2	(4.8)
Malaise	6	(14.3)
Oedema peripheral	1	(2.4)
Pyrexia	5	(11.9)
Thirst	1	(2.4)
Hepatobiliary disorders	**2**	**(4.8)**
Bile duct obstruction	1	(2.4)
Hepatic function abnormal	1	(2.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-1　すべての有害事象（APaT 集団）（041 試験）（続き）

	Subjects With Advanced Melanoma	
	n	(%)
Immune system disorders	**1**	**(2.4)**
Cytokine release syndrome	1	(2.4)
Infections and infestations	**24**	**(57.1)**
Cellulitis	2	(4.8)
Cystitis	1	(2.4)
Gastroenteritis	1	(2.4)
Helicobacter infection	1	(2.4)
Herpes simplex	1	(2.4)
Infected dermal cyst	1	(2.4)
Infection	1	(2.4)
Influenza	3	(7.1)
Lung infection	1	(2.4)
Nasopharyngitis	11	(26.2)
Onychomycosis	1	(2.4)
Oral candidiasis	1	(2.4)
Pharyngitis	2	(4.8)
Rhinitis	1	(2.4)
Sinusitis	1	(2.4)
Vestibular neuronitis	1	(2.4)
Viral pharyngitis	1	(2.4)
Vulvitis	1	(2.4)
Injury, poisoning and procedural complications	**5**	**(11.9)**
Arthropod sting	2	(4.8)
Fracture	1	(2.4)
Infusion related reaction	1	(2.4)
Radiation skin injury	1	(2.4)
Skin abrasion	1	(2.4)
Investigations	**17**	**(40.5)**
Alanine aminotransferase increased	2	(4.8)
Aspartate aminotransferase increased	3	(7.1)
Blood creatine phosphokinase increased	1	(2.4)
Blood creatinine increased	1	(2.4)
Blood magnesium increased	1	(2.4)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	1	(2.4)
Blood thyroid stimulating hormone increased	1	(2.4)
Blood urine	1	(2.4)
Eosinophil count increased	3	(7.1)
Lymphocyte count decreased	2	(4.8)
Thyroid function test abnormal	1	(2.4)
Weight decreased	4	(9.5)
Weight increased	2	(4.8)
White blood cell count decreased	2	(4.8)
Metabolism and nutrition disorders	**15**	**(35.7)**
Alcohol intolerance	1	(2.4)
Decreased appetite	5	(11.9)
Dehydration	1	(2.4)
Diabetes mellitus	1	(2.4)
Hyperglycaemia	1	(2.4)
Hyperkalaemia	1	(2.4)
Hypertriglyceridaemia	1	(2.4)
Hyperuricaemia	2	(4.8)
Hyponatraemia	2	(4.8)
Marasmus	1	(2.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-1　すべての有害事象（APaT 集団）（041 試験）（続き）

	Subjects With Advanced Melanoma	
	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**6**	**(14.3)**
Arthralgia	1	(2.4)
Arthritis	1	(2.4)
Back pain	1	(2.4)
Ligamentitis	1	(2.4)
Musculoskeletal pain	2	(4.8)
Osteoarthritis	1	(2.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**2**	**(4.8)**
Cancer pain	2	(4.8)
Nervous system disorders	**5**	**(11.9)**
Cerebral haemorrhage	1	(2.4)
Dizziness	2	(4.8)
Dysgeusia	2	(4.8)
Encephalopathy	1	(2.4)
Headache	1	(2.4)
Presyncope	1	(2.4)
Psychiatric disorders	**3**	**(7.1)**
Insomnia	3	(7.1)
Reproductive system and breast disorders	**3**	**(7.1)**
Genital haemorrhage	1	(2.4)
Metrorrhagia	1	(2.4)
Prostatic obstruction	1	(2.4)
Vulvar erosion	1	(2.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**17**	**(40.5)**
Acute respiratory failure	1	(2.4)
Cough	3	(7.1)
Dysphonia	1	(2.4)
Dyspnoea	2	(4.8)
Epistaxis	3	(7.1)
Hiccups	2	(4.8)
Oropharyngeal pain	2	(4.8)
Pneumonia aspiration	1	(2.4)
Pneumonitis	1	(2.4)
Rhinitis allergic	3	(7.1)
Sleep apnoea syndrome	1	(2.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**28**	**(66.7)**
Acne	1	(2.4)
Alopecia	1	(2.4)
Angioedema	1	(2.4)
Decubitus ulcer	1	(2.4)
Dermatitis	1	(2.4)
Dermatitis contact	1	(2.4)
Drug eruption	1	(2.4)
Dry skin	5	(11.9)
Eczema	2	(4.8)
Eczema asteatotic	2	(4.8)
Miliaria	3	(7.1)
Papule	1	(2.4)
Pruritus	10	(23.8)
Purpura	1	(2.4)
Rash	2	(4.8)
Rash maculo-papular	7	(16.7)
Seborrhoeic dermatitis	2	(4.8)
Skin hypopigmentation	2	(4.8)
Skin induration	1	(2.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-1　すべての有害事象（APaT 集団）（041 試験）（続き）

	Subjects With Advanced Melanoma	
	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**28**	**(66.7)**
Skin mass	1	(2.4)
Toxic skin eruption	1	(2.4)
Urticaria	1	(2.4)
Vitiligo	3	(7.1)
Vascular disorders	**2**	**(4.8)**
Hypertension	2	(4.8)

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 "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.
Adverse event terms are from MedDRA Version 18.0.
(Database Cutoff Date: [redacted]).

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　すべての副作用（APaT 集団）（041 試験）

	Subjects With Advanced Melanoma	
	n	(%)
Subjects in population	42	
with one or more adverse events	34	(81.0)
with no adverse events	8	(19.0)
Blood and lymphatic system disorders	**2**	**(4.8)**
Anaemia	2	(4.8)
Lymphopenia	1	(2.4)
Ear and labyrinth disorders	**1**	**(2.4)**
Vertigo	1	(2.4)
Endocrine disorders	**8**	**(19.0)**
Hyperthyroidism	2	(4.8)
Hypophysitis	2	(4.8)
Hypothyroidism	4	(9.5)
Eye disorders	**1**	**(2.4)**
Uveitis	1	(2.4)
Gastrointestinal disorders	**7**	**(16.7)**
Abdominal pain	2	(4.8)
Abdominal pain upper	2	(4.8)
Colitis	2	(4.8)
Diarrhoea	3	(7.1)
Nausea	2	(4.8)
General disorders and administration site conditions	**9**	**(21.4)**
Chest discomfort	1	(2.4)
Death	1	(2.4)
Fatigue	1	(2.4)
Malaise	5	(11.9)
Oedema peripheral	1	(2.4)
Thirst	1	(2.4)
Hepatobiliary disorders	**1**	**(2.4)**
Bile duct obstruction	1	(2.4)
Immune system disorders	**1**	**(2.4)**
Cytokine release syndrome	1	(2.4)
Infections and infestations	**2**	**(4.8)**
Gastroenteritis	1	(2.4)
Lung infection	1	(2.4)
Investigations	**12**	**(28.6)**
Alanine aminotransferase increased	2	(4.8)
Aspartate aminotransferase increased	3	(7.1)
Blood creatine phosphokinase increased	1	(2.4)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	1	(2.4)
Blood thyroid stimulating hormone increased	1	(2.4)
Blood urine	1	(2.4)
Eosinophil count increased	3	(7.1)
Thyroid function test abnormal	1	(2.4)
Weight decreased	1	(2.4)
Weight increased	1	(2.4)
Metabolism and nutrition disorders	**4**	**(9.5)**
Decreased appetite	1	(2.4)
Hyperglycaemia	1	(2.4)
Hyperkalaemia	1	(2.4)
Hyperuricaemia	1	(2.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**1**	**(2.4)**
Arthritis	1	(2.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2 すべての副作用（APaT 集団）（041 試験）（続き）

	Subjects With Advanced Melanoma	
	n	(%)
Nervous system disorders	**2**	**(4.8)**
Cerebral haemorrhage	1	(2.4)
Dysgeusia	1	(2.4)
Encephalopathy	1	(2.4)
Reproductive system and breast disorders	**1**	**(2.4)**
Prostatic obstruction	1	(2.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**5**	**(11.9)**
Cough	1	(2.4)
Dyspnoea	1	(2.4)
Epistaxis	1	(2.4)
Oropharyngeal pain	1	(2.4)
Pneumonitis	1	(2.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**19**	**(45.2)**
Alopecia	1	(2.4)
Drug eruption	1	(2.4)
Dry skin	2	(4.8)
Eczema	1	(2.4)
Papule	1	(2.4)
Pruritus	6	(14.3)
Rash	1	(2.4)
Rash maculo-papular	6	(14.3)
Skin hypopigmentation	2	(4.8)
Toxic skin eruption	1	(2.4)
Urticaria	1	(2.4)
Vitiligo	3	(7.1)
Vascular disorders	**1**	**(2.4)**
Hypertension	1	(2.4)

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 "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.
Adverse event terms are from MedDRA Version 18.0.
(Database Cutoff Date: [redacted]).

Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　最終投与後 90 日までに認められたすべての重篤な有害事象（APaT 集団）（041 試験）

	Subjects With Advanced Melanoma	
	n	(%)
Subjects in population	42	
with one or more adverse events	15	(35.7)
with no adverse events	27	(64.3)
Blood and lymphatic system disorders	**2**	**(4.8)**
Anaemia	2	(4.8)
Endocrine disorders	**2**	**(4.8)**
Hypophysitis	2	(4.8)
Gastrointestinal disorders	**3**	**(7.1)**
Abdominal pain	1	(2.4)
Colitis	1	(2.4)
Diarrhoea	1	(2.4)
Duodenal ulcer haemorrhage	1	(2.4)
Large intestinal obstruction	1	(2.4)
General disorders and administration site conditions	**1**	**(2.4)**
Death	1	(2.4)
Hepatobiliary disorders	**1**	**(2.4)**
Bile duct obstruction	1	(2.4)
Infections and infestations	**3**	**(7.1)**
Cellulitis	1	(2.4)
Lung infection	1	(2.4)
Vestibular neuronitis	1	(2.4)
Metabolism and nutrition disorders	**2**	**(4.8)**
Diabetes mellitus	1	(2.4)
Hyperglycaemia	1	(2.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**1**	**(2.4)**
Cancer pain	1	(2.4)
Nervous system disorders	**1**	**(2.4)**
Cerebral haemorrhage	1	(2.4)
Encephalopathy	1	(2.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**2**	**(4.8)**
Acute respiratory failure	1	(2.4)
Pneumonitis	1	(2.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**1**	**(2.4)**
Drug eruption	1	(2.4)

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 "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.
Adverse event terms are from MedDRA Version 18.0.
(Database Cutoff Date: [redacted]).

C Confidential